

Spirolactone in patients on chronic haemodialysis at high risk of adverse cardiovascular outcomes (ALCHEMIST): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial and updated meta-analysis

Publication : P Rossignol, F Zannad, Z Massy, M Azizi, F Chorfa, J Coadic, JP Ferreira, F Saraiva, D Mottier, F Guillemin, W Ngueyon Sime, S Bouali, B Rossignol, J Nortier, I Simon, C Robino, M Davin, PM Bataille, F Chantrel, N Castin, V Esnault, I Kazes, T Hannedouche, N Kamar, JM Achard, C Fenerol, C Achard-Hottelart, Y Dimitrov, N Girerd, D Maucourt-Boulch, L Frimat. Au nom du groupe ALCHEMIST

Avec le soutien de l'association FRANCE-REIN et de la SFNDT

Groupe ALCHEMIST : JM Achard, C Achard-Hottelart, D Aguilera, A Alla, V Allot, M Allouache, W Arkouche, M Azizi, D Babici, N Bacle-Rabot, JL Bacri, A Barthelemy, G Basse, PM Bataille, S Bataille, D Bazin-Kara, C Béchade, S Beier, L Bencheikh, JC Bendini, V Betz, P Bindi, B Birmele, V Bisaccia, L Blacher, F Bocquentin, C Borni-Duval, A Botte, S Bouali, J Bouet, R Boulahrouz, F Bourdon, A Braconnier, P Brunet, F Brunner, T Cao-Huu, C Cartery, N Castin, E Cellot, JM Chalopin, J Chanliau, F Chantrel, M Chapal, C Charasse, E Charlin, V Charpy, F Chorfa, G Choukroun, P Clavel, J Coadic, JM Coulibaly, G Couvrat-Desvergnès, J Cridlig, R Crochette, G d'Ythurbide, M Daroux, M Davin, G De Geyer d'Orth, L De Laforcade, M Decambron, V Delattre, A Delbello, C Delcroix, C Deprele, J Desprez, N Devillard, M Mahoumoud, Z Dickson, Y Dimitrov, T Dolley-Hitze, P Donnadiou, A Duval-Sabatier, N El Esper, RM Enache, L Eprinchar, V Esnault, M Essig, F Fakhouri, C Fenerol, I Ferrandiz, JP Ferreira, H Fessi, M Ficheux, D Fleury, N Florens, D Fouque, J Fourcade, C Freguin, L Frimat, M Frimat, A Garstka, J Gayon, E Ged, S Genestier, L Georgieva, L Ghouti-Terki, P Giaime, B Gilson, N Girerd, F Glowacki, B Gondouin, M Gosselin, C Gosset, M Goubet, A Grall, MJ Guerry, F Guillemin, T Guincestre, A Haddj ElMrabet, T Hannedouche, A Haskour, D Hebmman, P Henri, N Housieux-Maisonneuve, A Hummel, M Ismer, JP Jaulin, M Jaureguy, A Jolivot, L Juillard, E Kalbacher, N Kamar, I Katerinis, I Kazes, A Klein, E Kohler, L Koppe, G Kosmadakis, M Kribs, MJ Krier-Coudert, T Krummel, K Kunz, M Laforet, A Lanot, E Laruelle, F Lavainne, O Lavelle, M Laville, A Le Fur, M Le Jeune, O Le Maner-Jolibert, Y Le Meur, C Lebas, M Legendre, E Legrand, C Lemoine, E Leon, C Lessore, B Levy, M Lino-Daniel, M Maaz, JM Marc, F Maréchal, Z Massy, D Maucourt Boulch, F Maud, D May, BC Mban, L Mercadal, R Mesbah, Q Meulders, PA Michel, D Milongo, N Mingat, P Mirgaine, T Moles, M Monge, D Mottier, C Mottola, I Mpio, S Mzoughi, W Ngueyon Sime, J Nortier, M Nouvier, T Nussbaumer, A Okamba, A Opris-Saveanu, J Ott, JN Ottavioli, S Parahy, M Pastural, C Pelletier, S Pelletier, F Perrin, N Peters, A Petrache, P Peyronnet, J Potier, C Poulain, LM Pouteau, E Prinz, F Provot, G Queffeulou, AH Querard, C Quintard-Lacour, JM Rebibou, E Renaudineau, M Renou, C Richer, C Ridet, P Rieu, C Robino, B Rossignol, P Rossignol, L Rostaing, H Salloum-Bittar, J Sampol, F Saraiva, V Scarfogliere, E Scheidt, A Schendel, P

Sebahoun, I Segalen, A Servais, A Simon, I Simon, H Sissoko, A Stancu, JC Szlag, A Talaszka, T Tanquerel, N Target, A Testa, C Tinel, J Titus, E Tomkiewicz, M Touzot, P Trolliet, Z Tubail, HB Vacher-Coponat, S Vallance, AS Vasseur, C Vercel, D Verhelst, G Vernin, N Viallet, S Vido, C Vigneau, E Villar, C Von Kotze, F Zannad, P Zaoui

LANCET 2025 Volume 406 ; Issue 10504 ; 16–22 August 2025 ; Pages 705-718

Mots-clés : hémodialyse ; complications CV ; spironolactone

Introduction

Ce mois d'août voit la publication de l'essai randomisé ALCHEMIST dans le LANCET, la meilleure revue médicale du monde selon l'impact factor. Une reconnaissance exceptionnelle pour la recherche en hémodialyse en francophonie, puisque l'essai a été réalisé en France, en Belgique et en Principauté de Monaco. De 2013 à 2020, grâce à l'engagement des équipes soignantes de 64 structures publiques, privées ou associatives, soutenues par l'association FRANCE-REIN, 823 patients hémodialysés chroniques ont été inclus. L'étude promue par le CHRU de Brest a eu un financement public à hauteur de 90%, avec le soutien permanent de la SFNDT et du réseau de recherche d'excellence FCRIN INI-CRCT. ALCHEMIST est aussi un témoin de l'excellente qualité de l'hémodialyse en France.

Pourquoi il fallait un essai randomisé pour évaluer l'efficacité de la spironolactone ?

En 2011, lorsque l'essai ALCHEMIST a été dessiné, il existait des preuves incontestables de l'efficacité des antagonistes du récepteur des minéralocorticoïdes dans l'insuffisance cardiaque. La spironolactone était devenue une indication courante dans cette pathologie. Toutefois, dès lors qu'il existait une maladie rénale chronique, a fortiori un traitement de suppléance, la molécule était formellement contre-indiquée depuis les années 1970, en raison du risque d'hyperkaliémie, « primum non nocere ».

La défaillance rénale est associée à un excès relatif d'aldostérone avec activation du système rénine-angiotensine. La conséquence principale est une accélération des complications cardiovasculaires et rénales, au travers de différents mécanismes : inflammation, dysfonction endothéliale, fibrose, épaissement et calcifications de la paroi des vaisseaux.

En 2011, il existait quelques études de la spironolactone en dialyse. De faible effectif et de durée brève, elles témoignaient essentiellement de l'absence d'excès de risque en lien avec une hyperkaliémie. Durant la réalisation d'ALCHEMIST, d'autres études, méthodologiquement imparfaites, ont été publiées en faveur de l'utilisation de la spironolactone. Tant est si bien que 2 méta-analyses, l'une en 2017, l'autre, COCHRANE, en 2021, concluaient à l'efficacité de la spironolactone pour réduire le risque CV en dialyse, encourageant son utilisation hors-AMM ! L'utilisation hors AMM a même conduit à observer un apparent bénéfice en terme de réduction de mortalité sur des données de registre asiatique chez des patients insuffisants cardiaques...

ALCHEMIST est un essai randomisé : spironolactone versus placebo, en double aveugle. Ce format d'étude prodigue le plus haut niveau de preuve quant à l'efficacité d'un traitement. Il n'avait pas été entrepris jusque-là. Afin d'obtenir l'autorisation de l'étude par les autorités de santé, il fallait rassurer quant au risque d'hyperkaliémie. Cela a été possible en débutant l'étude par la prescription de spironolactone en ouvert durant un mois. Tout patient dépassant 5,5 mEq/l de kaliémie à 2 reprises était contre-indiqué pour la randomisation. Estimé à 10% au départ, cette situation est finalement survenue dans 20% des cas.

Les critères d'inclusion dans ALCHEMIST étaient : antécédents de pathologie CV, insuffisance cardiaque ou FEVG < 40%, diabète, hypertrophie ventriculaire gauche, bloc de branche gauche, CRP > 5 mg/l depuis 3 mois sans explication infectieuse ou néoplasique. Les patients recevaient une dose de 25mg de spironolactone (ou un placebo) adaptée selon la kaliémie. Le critère de jugement principal composite était : infarctus du myocarde, angor instable, hospitalisation pour insuffisance cardiaque, AVC, décès de cause CV.

A noter qu'un essai international avec un design très proche et complémentaire à ALCHEMIST - car conduit chez des patients ne présentant pas nécessairement d'antécédents cardiovasculaires - a été lancé par les canadiens en 2017 : The Aldosterone bloCkade for Health Improvement EVAluation in End-stage Renal Disease (ACHIEVE NCT03020303) qui est publié simultanément à ALCHEMIST. Il a été interrompu prématurément en début d'année 2025.

Enseignements d'ALCHEMIST

ALCHEMIST et ACHIEVE sont complètement neutres. Aucun effet de la spironolactone n'a été prouvé sur le critère principal. La méta-analyse incluant ALCHEMIST et ACHIEVE ne met plus en évidence d'effet significatif de la spironolactone, soulignant l'importance majeure de conduire des études apportant le plus haut niveau de preuve scientifique. Cette molécule est donc formellement exclue de l'arsenal thérapeutique, face aux complications CV des hémodialysés. En passant, aucun effet sur la qualité de vie n'a été objectivé.

A l'inclusion dans ALCHEMIST, les patients étaient dialysés en moyenne depuis 20 mois. Leur pression artérielle était parfaitement contrôlée : 130/65 mmHg. Le Kt/V moyen était satisfaisant à 1,5. 45% étaient en hémodiafiltration. Bien que très comorbides, les patients ont eu un suivi moyen de 32 mois. Le temps d'exposition moyen à la spironolactone a été de 24 mois. En dépit de l'utilisation d'un algorithme pour la contrôler, une hyperkaliémie a été l'événement indésirable le plus fréquent.

Ce qui est notable dans ALCHEMIST, c'est la gravité de l'état de santé des patients, en moyenne âgés de 71 ans. Jamais un essai de cette ampleur n'avait été réalisé dans une telle population. Au contraire, la règle était jusqu'à présent d'exclure ces patients pour ne pas « fausser » les conclusions de l'essai. C'est donc un enseignement en soi que la faisabilité de telles études dans cette population. Un verrou a été franchi.

Dans ALCHEMIST, 38% des participants sont décédés. Cependant, la proportion de décès de cause CV a été moitié moindre qu'attendu. Les autres causes de décès (infection, cachexie, démence...) sont plus fréquentes.

Conclusion

Même si elle est finalement neutre, l'étude ALCHEMIST est concordant avec la comparaison des résultats du traitement de la défaillance rénale au fil du temps (Boenink R *et al.* *Kidney Int* 2020 ; 98, 999-1008). Depuis 20 ans, l'excès de mortalité des patients dialysés diminue régulièrement. C'est le fruit des améliorations techniques, du respect des recommandations de bonne pratique. Les causes CV de décès sont celles qui ont le plus diminué. La transplantation rénale a des résultats meilleurs, même si le risque de mortalité qui lui est associé a augmenté.

Luc FRIMAT, Patrick ROSSIGNOL

Lien vers l'article ALCHEMIST et la méta-analyse :

<https://authors.elsevier.com/a/1lb%7EUV-4XShRi>

<https://authors.elsevier.com/c/1ldO9V-4XShLF>