Comment je surveille une association IEC-diurétique ?

→ **J.B. GNAKAMÉNÉ, J. BLACHER**
Unité HTA, Prévention et Thérapeutique Cardiovasculaires, Centre de Diagnostic et de Thérapeutique, Hôtel-Dieu, PARIS.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et les diurétiques sont fréquemment associés dans la thérapeutique cardiovasculaire, notamment pour le traitement de l'hypertension artérielle (HTA) et de l'insuffisance cardiaque. En monothérapie, ces molécules ont largement prouvé leur efficacité sur la mortalité et la morbidité au cours de nombreux essais thérapeutiques de grande envergure et, à doses usuelles, elles sont généralement bien tolérées. Néanmoins, des effets secondaires et des situations cliniques particulières peuvent jalonner le suivi, impliquant une surveillance d'efficacité tout autant que de tolérance sur une longue période généralement. Des critères biologiques et cliniques sont alors à prendre en compte qui permettent en définitive d'assurer une amélioration de survie et de qualité de vie.

Nous abordons ici l'aspect général de la surveillance, puis nous envisageons certains cas particuliers. Pour ce faire, nous considérons la classe des IEC dans son ensemble et distinguons pour les diurétiques le cas des non-épargneurs potassiques, à savoir les thiazidiques et apparentés (hydrochlorothiazide : HTCZ et indapamide), les diurétiques de l'anse (furosémide) et les épargneurs potassiques antialdostérone (spironolactone, éplérénone) (***tableau I***).

Surveillance générale

La thérapeutique médicamenteuse pose à la base un problème pharmacologique avec des conséquences cliniques dans un contexte pathologique donné [1]. Concernant l'association IEC-diurétiques, certains paramètres métaboliques et physiologiques peuvent être modifiés [2].

La déshydratation est une situation souvent associée aux diurétiques de l'anse du fait de la déplétion sodée mais aussi hydrique qu'ils entraînent comparée à l'action des thiazidiques. Aux doses thérapeutiques usuelles (40 mg/j pour le furosémide), il n'y a habituellement pas de risque majeur. Toutefois, la surveillance de l'urémie, de la créatininémie et de l'état clinique d'hydratation reste recommandée.

L'hypokaliémie peut survenir malgré l'association d'un IEC à un diurétique non-épargneur potassique, ce qui peut favoriser des arythmies cardiaques et entraîner des crampes musculaires. La surveillance doit être accrue du fait d'un décalage souvent important entre une kaliémie subnormale et une kalicytie (stock potassique intracellulaire) basse non évaluée en pratique courante.

En cas d'épargneur potassique associé à l'IEC, c'est en revanche un risque plus fréquent d'**hyperkaliémie** qui est à craindre par l'effet conjoint antialdostérone des deux drogues, pouvant exposer à des troubles conductifs.

L'hyponatrémie liée aux diurétiques de l'anse et aux thiazidiques est rarement sévère, mais peut s'accompagner de signes confusionnels réversibles après arrêt du diurétique et restriction hydrique. Les antialdostérones, faiblement natriurétiques, n'exposent pas à ce genre de complication.

Une hypercalcémie limitée de 0,1 à 0,2 mg/L en moyenne peut être observée sous thiazidiques, mais sans réelle conséquence. En revanche, **une hypomagnésémie** persistante, notamment sous diurétiques de l'anse, peut fortement potentialiser l'effet d'une hypokaliémie.

Critères de surveillance		Associations thérapeutiques concernées			
Signes cliniques	Signes biologiques	IEC	Diurétiques non-épargneurs potassiques		Diurétiques épargneurs potassiques antialdostérones
			Thiazidiques	Diurétiques de l'anse	
Hypotension sévère		+	+	+	
Signes cliniques de déshydratation	Hyperurémie Elévation de créatininémie Hypernatrémie		+	+	
Troubles du rythme. Elévation des chiffres tensionnels Crampes musculaires	Hypokaliémie		+	+	
Troubles conductifs Arrêt cardiaque : K+ > 7 mmol/L	Hyperkaliémie	+			+
Gynécomastie					+
Confusion	Hyponatrémie		+	+	
	Hypercalcémie modérée		+		
	Hypomagnésémie			+	
	Elévation modérée de créatininémie	+			
Déséquilibre tensionnel	Elévation importante de créatininémie	+	+		+
Crises de goutte	Hyperuricémie		+	+	
Nouveaux cas de diabète	Hyperglycémie		+	+	
Malaises chez le diabétique	Hypoglycémie	+			
Toux Gêne pharyngée Agueusie		+			
	Neutropénie Agranulocytose	+			
IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.					

Tableau I : Surveillance clinique et biologique d'une association IEC-diurétique [1, 2].

L'élévation de la créatininémie est le marqueur habituel de l'insuffisance rénale, mais il est courant d'observer après initiation d'IEC une augmentation physiologique de 10 à 15 %. Au-delà de 20 %, cette augmentation peut évoquer la présence de sténose uni- ou bilatérale des artères rénales. Toutefois, une majoration importante de la créatininémie peut survenir plus fréquemment en cas d'association IEC-épargneur potassique, notamment chez un sujet déshydraté.

Une élévation de l'acide urique se produit volontiers sous thiazidiques avec une incidence annuelle de 4,9 % d'uricémie > 90 mg/L selon certains auteurs [1] et n'est pas significativement influencée par la présence d'un IEC. En plus des crises de goutte qu'elle peut entraîner, l'hyperuricémie pourrait être considérée comme un prédicteur indépendant de risque cardiovasculaire.

Concernant la glycémie, il est admis qu'une **insulinorésistance** ou une **intolérance au glucose** peuvent être favorisées par les diurétiques non épargneurs potassiques mais plutôt à fortes doses. Dans l'étude ALLHAT [3], le chlorthalidone à 25 mg/j (équivalent à 50 mg d'HCTZ) comparé à l'amlodipine entraîne une augmentation significative de 11,5 % de nouveaux cas de diabète contre 8,3 % respectivement. Il n'a pas été observé de conséquences néfastes au cours du suivi de l'étude mais sur une durée limitée qui n'élimine pas un risque supplémentaire au long terme.

Possiblement liées à l'élévation des bradykinines, une **toux sèche** ou une **gêne pharyngée** sous IEC, réversibles à l'arrêt de ces derniers, survient dans 10 à 12 % des cas. Cet effet secondaire débouche généralement sur une modification thérapeutique définitive au profit de l'association antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II-diurétique. Plus exceptionnellement, un angio-œdème neurotique ou une neutropénie peuvent aussi être observés sous IEC, mais les cas d'hypoglycémie chez le diabétique non-insulinodépendant, de troubles digestifs ou d'agueusie sont moins rares.

Surveillance particulière

L'association thérapeutique IEC-diurétique fait preuve d'une grande efficacité dans le domaine cardiovasculaire, mais certains points de surveillance sont à prendre en compte plus particulièrement suivant les cas.

Dans l'HTA, les diurétiques non épargneurs potassiques n'interviennent pas systématiquement en première intention, mais deviennent volontiers au cours de l'évolution du patient un atout majeur du contrôle tensionnel et de l'abaissement du risque cardiovasculaire. De plus, l'élévation de rénine qu'entraîne toute déplétion sodée potentialise l'action des IEC sur le système rénine-angiotensine. Dans ce contexte, une hypokaliémie peut être un indice orientant vers une HTA secondaire par hyperaldostéronisme, mais dans tous les cas un déficit potassique favorise par lui-même l'élévation des chiffres tensionnels. Une compensation potassique doit être alors envisagée par suplémentation directe ou bien l'arrêt du diurétique peut être proposé au profit d'une association avec d'autres classes thérapeutiques. Plus rarement dans l'HTA, une association IEC-spironolactone est envisagée.

Dans l'insuffisance cardiaque, un consensus assez général sur la forme dite "systolique" rend les IEC incontournables de même que les diurétiques essentiellement de l'anse et les antialdostérones (études RALES [4] et EPHESUS [5]). Les associations, suivant les cas, regroupant ces trois types de drogues ne permettent pas toujours d'éviter les hypokaliémies qui potentialisent la toxicité des digitaliques et favorisent l'arythmogénicité, la plupart du temps en cas de fortes doses de furosémide. Par ailleurs, une déplétion importante avec hypovolémie peut facilement déboucher sur une insuffisance rénale avec hyperkaliémie, notamment dans l'association IEC-antialdostérone. Aussi des hypotensions sévères peuvent survenir, obligeant à des réductions de posologie ou, suivant le cas, entraînant l'arrêt au moins transitoire d'une ou plusieurs drogues.

Chez le sujet âgé et très âgé, l'association IEC-diurétique fait désormais partie des recommandations pour l'HTA depuis l'étude HYVET [6] (associant indapamide et perindopril), avec une très bonne tolérance et moins d'événements cardiovasculaires. Toutefois, ces résultats concernent essentiellement une population âgée, hypertendue mais sans autres cofacteurs de risque majeur. Il n'en reste pas moins que la plupart des sujets au-delà de 75 ans présentent une baisse significative de la clairance rénale et jusqu'à 10 % d'hypotension orthostatique. Il convient donc de surveiller plus étroitement les paramètres rénaux pour éviter les surdosages dans un contexte souvent polymédicamenté, mais aussi de contrôler le niveau tensionnel en décubitus puis orthostatisme.

Chez l'insuffisant rénal, une surveillance accrue de la kaliémie s'impose, mais on admet qu'une augmentation stabilisée de 20 à 30 % de la créatininémie sous IEC n'est pas incompatible avec une protection réno-vasculaire. Les diurétiques de l'anse sont alors le standard de l'association thérapeutique, mais les thiazidiques ne sont pas pour autant exclus en cas de stabilité de la créatininémie. Si tel n'est pas le cas, le déséquilibre des chiffres tensionnels peut être un indice d'aggravation rénale.

Conclusion

La surveillance au long cours d'une association thérapeutique IEC-diurétiques reste logiquement liée aux conséquences pharmacologiques de chaque drogue séparément, mais en pratique, une vigilance accrue doit être exercée sur des paramètres ioniques et rénaux qui varient fréquemment et peuvent entraîner de graves événements cliniques.

Bibliographie

1. Kaplan NM, Flynn JT. Kaplan's Clinical Hypertension, 9th Edition, Lippincott William & Wilkins Publisher (Philadelphia), 2006 : 223-33, 252-8.
2. Opie LH, Gersh BJ. Drugs for the Heart, 6th Edition, Elsevier Saunders Publisher (Philadelphia), 2005 : 80-144.
3. ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack. *JAMA*, 2002 ; 288 : 2 981-97.
4. RALES Study. For the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigator. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patient with severe heart failure. *N Engl J Med*, 1999 ; 341 : 709-17.
5. Pitt B *et al*. Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS). *N Engl J Med*, 2003 ; 348 : 1 309-21.
6. Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET). *N Engl J Med*, 2008 ; 358 : 1 887-98.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.