

Bulletin d' INFORMATION du MEDICAMENT et de PHARMACOVIGILANCE

CRIM Rennes - CRIM Rennes -

NOV - DEC. 94 N° 56

CRIM Rennes - CRIM Rennes

ISSN N° 1169 - 8772

PRISE EN CHARGE D'UNE HYPOKALIEMIE INDUITE PAR LES DIURETIQUES

Les hypokaliémies, définies par une concentration du potassium plasmatique inférieure à 3,5 mmol/l, sont souvent silencieuses cliniquement mais peuvent avoir un retentissement musculaire, en particulier myocardique. Les diurétiques sont une des causes les plus fréquentes d'hypokaliémie. Néanmoins, la grande majorité des patients prenant des diurétiques ne développe pas d'hypokaliémie cliniquement significative. C'est pour cela, qu'avant de considérer une supplémentation systématique en potassium, il est nécessaire d'identifier les patients particulièrement à risque et de déterminer la supplémentation la mieux adaptée à chaque patient.

HOMEOSTASIE DU POTASSIUM

La majorité du potassium est localisée dans le compartiment intracellulaire avec seulement 2 % dans le compartiment extracellulaire à une concentration de 3,5-5 mmol/l. (4)

Au cours des 100 dernières années, les apports alimentaires en potassium ont progressivement diminué dans les pays développés, passant de 100-250 mmol/jour à 50-100 mmol/jour (12).

80 à 90 % du potassium absorbé sont excrétés dans les urines et 5 à 10 % éliminés dans les fèces (12).

Le potassium filtré est presque totalement réabsorbé par le tube proximal. Le potassium éliminé dans les urines est donc issu d'une sécrétion distale dont quelques facteurs stimulants sont :

- 1 - L'élévation de la kaliémie (l'hypokaliémie à un effet inverse)
- 2 - L'alcalose plasmatique
- 3 - L'aldostérone
- 4 - L'augmentation du débit urinaire distal (par exemple, sous l'effet d'un diurétique de l'anse) (7).

MECANISME D'ACTION DES PERTES POTASSIQUES

Les thiazidiques et apparentés (ex: indapamide, bumétanide...) agissent au niveau de la partie initiale du tube distal, c'est-à-dire au niveau du segment de dilution. Les diurétiques de l'anse (le furosémide ou Lasilix®) agissent au niveau du versant luminal du segment large. A ce niveau, ils inhibent la réabsorption du chlorure de sodium. En provoquant une augmentation du débit tubulaire distal, les diurétiques entraînent une excrétion urinaire de potassium (7).



COMITE DE REDACTION :

- Michel LE DUFF, Patrick ZAMPARUTTI, Stéphanie JUTEAU, Anne BROUARD, Pascal ASSICOT,
Centre Régional d'Information du Médicament
- Hervé ALLAIN, Catherine BENETON, Jean BEUCHARD, Gaëlle MENARD, Centre Régional de Pharmacovigilance

Il est démontré, qu'aux doses habituelles, les diurétiques de l'anse sont moins susceptibles que les thiazidiques d'entraîner des hypokaliémies (12). Lors de traitements continus par des thiazidiques, l'excrétion de potassium dans les urines est augmentée les 2 à 3 jours suivant le début du traitement, puis se normalise (11).

Une utilisation prolongée de thiazidiques n'entraîne qu'une élimination de potassium intracellulaire physiologiquement négligeable (6). On constate que l'association de diurétiques hypokaliémants qui agissent à différents sites du rein augmente les risques d'hypokaliémie cliniquement significative.

QUAND FAUT-IL CORRIGER LES PERTES POTASSIQUES PROVOQUEES PAR LES DIURETIQUES ?

En général, l'utilisation de diurétiques thiazidiques ou de l'anse n'entraîne qu'une modeste baisse de la kaliémie. Celle-ci dépend principalement du type de diurétique utilisé, de sa dose, de la valeur de la kaliémie antérieurement au traitement, et de l'utilisation concomitante d'autres thérapeutiques hypokaliémiantes (ex : laxatifs...).

Lors de traitements allant de un mois à plusieurs années par des diurétiques, les pertes potassiques sont de l'ordre de 0,3 à 1,2 mmol/l (8). Chez des patients prenant des doses de diurétiques équivalentes à 10-15 mg/j d'hydrochlorothiazide, une hypokaliémie (kaliémie < 3 mmol/l) n'est survenue que chez 7 % des patients (9). La prise de furosémide (Laxilix®) à des doses quotidiennes de 80 mg n'entraîne une hypokaliémie (kaliémie < 3 mmol/l) que chez 0,2 % des patients (9).

Tableau 1 - Effets secondaires potentiels d'une hypokaliémie (2).

- Crampes musculaires, faiblesse, hypotonie
- Fibrillation ventriculaire, tachycardie
- Exacerbation d'une insuffisance cardiaque congestive
- Potentialisation des effets toxiques des digitaliques cardiotoniques
- Intolérance au glucose
- Hypotension orthostatique
- Polyurie
- Néphropathie
- Dépression des fonctions neuromusculaires gastrointestinales

Il est néanmoins important de prévenir ou de corriger des pertes potassiques chez des patients particulièrement à risque (Tableau 2). Dans les autres cas, une supplémentation n'est nécessaire que si la kaliémie diminue en dessous du seuil normal (Tableau 3).

Tableau 2 - Exemples de patients particulièrement exposés au risque d'hypokaliémie lors de traitement par des diurétiques thiazidiques ou de l'anse (2).

1 - Patient présentant des conditions favorisant une hypokaliémie:

- . Psoriasis
- . Hyperaldostéronisme primitif
- . Hyperaldostéronisme secondaire
 - . syndrome néphrotique
 - . sténose des artères rénales
 - . cirrhose hépatique
 - . insuffisance cardiaque sévère
- . Acidose tubulaire rénale
- . Glycosurie
- . Diarrhée
- . Carences d'apports en potassium (ex: personnes âgées)

2 - Patient prenant des médicaments pouvant induire une hypokaliémie ou dont la toxicité peut être aggravée par une hypokaliémie:

- . Bêta 2 sympathomimétiques (salbutamol...)
- . Aminoglycosides
- . Amphotéricine B
- . Corticostéroïdes
- . Digoxine et autres antiarythmiques
- . Pénicillines
- . Fluconazole
- . Laxatifs

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) sont de plus en plus utilisés et peuvent entraîner des hyperkaliémies. Lors de la prescription d'un traitement IEC, il faut reconsidérer toute supplémentation potassique préexistante, qu'il s'agisse de sels de potassium ou de diurétiques hyperkaliémants .

D'autre part, chez des patients insuffisants rénaux et présentant donc un risque d'hyperkaliémie, toute supplémentation potassique doit être rigoureusement surveillée.

COMMENT CORRIGER LES HYPOKALIEMIES ?

Il a été suggéré qu'une augmentation des apports en aliments riches en potassium (fruits, légumes...) était une façon naturelle, peu coûteuse et peu toxique, d'augmenter la kaliémie. A titre d'exemple, 100 g de banane contiennent 10 mmol de potassium (1 cp de Kaleorid LP 600 mg® contient 8 mmol) (5). Néanmoins, des précautions s'imposent chez les personnes âgées et les insuffisants rénaux.

L'utilisation de sels de potassium est une méthode répandue pour augmenter la kaliémie mais est relativement inefficace à faibles doses (3). Chez des patients hypertendus traités par des diurétiques et présentant une hypokaliémie, des doses orales quotidiennes de 60 mmol de potassium ont permis de corriger l'hypokaliémie et ont entraîné une augmentation moyenne du potassium sérique de 0,56 mmol/l (2). Il est à noter que des doses élevées de sels de potassium sont difficiles à ingérer et peuvent causer des troubles digestifs (nausées, vomissements, gastrites, ulcères). Chez des insuffisants rénaux ou chez des personnes âgées (présentant souvent une insuffisance rénale), une diminution des doses de potassium peut être nécessaire.

La spironolactone (Aldactone®), le triamterène et l'amiloride sont des diurétiques hyperkaliémants qui permettent de prévenir ou de corriger efficacement les hypokaliémies induites par les diurétiques thiazidiques ou de l'anse. Ils sont souvent efficaces chez des patients qui ne répondent pas à une supplémentation en sels de potassium.

- La spironolactone a un effet hypotensif comparable à celui des thiazidiques. Néanmoins, elle est peu utilisée dans le traitement de l'hypertension en raison de ces effets secondaires chez l'homme (gynécomastie, impuissance...).

- L'amiloride ou le triamterène utilisés seuls sont de très faibles hypotenseurs (2).

L'utilisation de potassium par voie parentérale peut être préférée chez des patients présentant une hypokaliémie sévère particulièrement lors d'arythmie ou de choc après un infarctus du myocarde. Il est impératif que la vitesse de perfusion ne dépasse pas 20 mmol/h. Pour le maintien de concentrations sériques stables de potassium, des perfusions de 80 mmol/24 h de potassium sont utilisées (2).

Tableau 3 - Proposition de prise en charge de la déplétion potassique survenant sous diurétiques (2)

- 1 - *Débuter un traitement diurétique à faible dose (ex: 12,5 mg d'hydrochlorothiazide) et adapter en fonction de la réponse clinique.*
- 2 - *Considérer une supplémentation potassique chez des patients qui ont une kaliémie inférieure à 3 - 3,2 mmol/l avant le début de traitement ou après 4-5 semaines.*
- 3 - *Corriger les pertes potassiques chez des patients particulièrement à risque qui ont une kaliémie inférieure à 3,5 mmol/l.*
- 4 - *Tenir compte de la prescription simultanée de médicaments pouvant entraîner des hyperkaliémies : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion, antiinflammatoires non stéroïdiens, héparines...*
- 5 - *Les diurétiques d'épargne potassique corrigent plus efficacement que les sels de potassium les hypokaliémies induites par les kaliurétiques.*

CONCLUSION

Les diurétiques hypokaliémants ne provoquent que rarement des hypokaliémies cliniquement significatives. Il n'est donc pas nécessaire de prescrire systématiquement des sels de potassium ou des diurétiques hyperkaliémants à titre préventif. Chez des patients particulièrement à risque d'hypokaliémie (sous digoxine, présentant une arythmie, ou une diarrhée brutale) ou ayant un potassium sérique bas, la correction de la kaliémie semble nécessaire. Les diurétiques hyperkaliémants semblent plus efficaces que les sels de potassium qui sont inefficaces à faible dose.

Patrick ZAMPARUTTI

Pharmacien, CRIM - CHU Rennes

avec la collaboration de Mr. le Pr LE POGAMP
Service de Néphrologie & Dialyse - CHU Rennes

REFERENCES :

- 1 - ANAND K et coll.. *Drugs* 1993 ; 46 (6) : 986-1008.
- 2 - ANONYMOUS *Drug Ther Perspect* 1994 ; 3 (12) : 11-2.
- 3 - ANONYMOUS *Drug Ther Bull* 1991 ; 29 : 85-7.
- 4 - CHAUVEAU D. *Rev Prat* 1992 ; 42 : 239-42.
- 5 - DOROSZ P *Guide Pratique des Médicaments ; Maloine* 14^e Ed : 852.
- 6 - FREIS E. *Drug Safety* 1992 ; 7 : 364-73.
- 7 - GIROUD J et coll. *Pharmacologie Clinique ; 2^e Edition* : 585.
- 8 - KASSIRER J et coll. *Kidney Int* 1977 ; 22 : 505-15.
- 9 - MORGAN D et coll. *Br Med J* 1980 ; 280 : 905-8.
- 10 - NORMAN M. *N England J Med.* 1985 ; 312 : 746-9.
- 11 - PAPADEMETRIOU V. *Am J Cardiol* 1984 ; 54 : 1015-19.
- 12 - SAGGAR-MALIK A et coll. *Drugs* 1993 ; 46 : 986-1008.

INTERET CLINIQUE DE L'OMEPRAZOLE INTRA VEINEUX (MOPRAL®) NON DEMONTRE DANS LES HEMORRAGIES DIGESTIVES.

Les hémorragies digestives hautes représentent une cause importante d'hospitalisation. et peuvent conduire à une mortalité de l'ordre de 6 à 7 % (6).

L'endoscopie et les techniques de réanimation jouent un rôle central dans leur prise en charge (2), (3). L'utilisation d'antisécrétoires, dans la phase aiguë, ne semble diminuer ni la mortalité, ni la fréquence des récurrences hémorragiques, ni le recours à une chirurgie. Leur indication se limite donc à promouvoir la cicatrisation de l'ulcère.

ANTISECRETOIRES ET HEMORRAGIE DIGESTIVE

Lors d'hémorragies digestives, les saignements cessent souvent spontanément, mais les récurrences peuvent être sérieuses. Dans la mesure où, d'une part, les fonctions plaquettaires et la coagulation plasmatique sont pH dépendantes, et où, d'autre part, la pepsine lyse les caillots sanguins à pH bas, le maintien d'un pH gastrique proche de la neutralité pourrait diminuer la fréquence des récurrences hémorragiques.

En 1985, une méta-analyse de 27 essais cliniques a montré que les Anti H2 pourraient diminuer la mortalité, la fréquence des récurrences hémorragiques ou le recours à une chirurgie de respectivement 30 %, 10 % et 20 % (5). Au vu du faible nombre de patients inclus dans chaque étude, les auteurs concluent que ces résultats sont à confirmer.

Par la suite, la famotidine (Pepdine®) a fait l'objet d'une étude en double aveugle contre placebo, chez 1005 patients. Elle était administrée par voie parentérale à des doses permettant de maintenir le pH gastrique autour de 7. La mortalité, la fréquence des récurrences de saignements ou le recours à une chirurgie respectivement de 6,2 %, 23,9 % et 15,5 % ne sont pas statistiquement différents du groupe placebo (8).

OMEPRAZOLE IV INEFFICACE DANS LES HEMORRAGIES DIGESTIVES

L'oméprazole appartient à la classe pharmacologique des inhibiteurs de la pompe à protons. Il a été étudié dans un essai en double aveugle, contre placebo chez 1147 patients présentant une hémorragie gastro-intestinale (confirmée par endoscopie). L'analyse statistique des résultats montre que l'oméprazole n'a permis de diminuer ni la mortalité globale (5,3 % sous placebo contre 6,9 % sous oméprazole), ni la fréquence des récurrences hémorragiques (respectivement 100 patients (18 %) et 85 (15 %)), ni le nombre de transfusions (respectivement 302 patients et 298).

Une diminution des signes endoscopiques des saignements a été notée. Les auteurs concluent qu'au vu de ces résultats, l'utilisation systématique de l'oméprazole IV dans les hémorragies digestives n'est pas justifiée (6).

Dans un autre essai en ouvert portant sur 39 patients on a comparé la ranitidine à l'oméprazole. En cas d'échec à l'un des traitements, le malade recevait l'autre traitement. (Ont été considérés comme échecs : la persistance d'un saignement lors d'une endoscopie de contrôle effectuée au sixième jour, ou bien la nécessité de perfuser plus de 2,5 litres de sang au malade). Sur les 20 malades traités par la ranitidine il y a eu 17 échecs thérapeutiques. Sur les 19 malades traités par l'oméprazole il y a eu 3 échecs (4). Le faible nombre de patients inclus, traités de manière non aveugle, rend les conclusions de cet essai beaucoup moins fiables que celles de l'essai précédent.

INTERROGATIONS SUR LA SECURITE D'EMPLOI DE L'OMEPRAZOLE IV

Bien que l'oméprazole semble bien toléré, il a été observé en Allemagne 19 cas de rétrécissement du champ visuel ou de cécité et 4 cas de perte d'audition ou de surdité, principalement lors de l'utilisation de la forme IV de l'oméprazole (7), (1). Les patients concernés avaient de multiples pathologies et étaient polymédicamentés. Il n'a pas pu être établi si ces manifestations étaient imputables à l'oméprazole.

EN CONCLUSION : Les différentes données disponibles actuellement ne permettent pas de conclure que l'oméprazole, ait une indication dans la prévention des récurrences hémorragiques dans les 72 heures après l'hospitalisation.

Compte-tenu de son coût élevé (55 FF / jour contre 8 FF pour la ranitidine ; Raniplex®) l'oméprazole IV doit être réservé à des indications précises.

Patrick ZAMPARUTTI

Pharmacien - CRIM - CHU Rennes

avec la collaboration de Mr. le Pr GOSSELIN
Service Hépatogastro-entérologie - CHU Rennes

REFERENCES

- 1 - ANON. The Pharmaceutical Journal 1994 ; 252 : 351.
- 2 - ANON. Drug & Therapy Perspectives 1994 ; 24 : 8-10.
- 3 - ANON. Rev Presc 1991 ; 11 (107) : 263-264.
- 4 - BRUNNER G et coll. Digestion 1990 ; 45 : 217-225.
- 5 - COLLINS R et Coll. N Engl J Med 1985 ; 331 : 660-666.
- 6 - DANESHMEND TK et coll. Br Med J 1992 ; 304 : 143-147.
- 7 - SCHONHOFER P. Lancet 1994 ; 343 : 665.
- 8 - WALT RP et coll. Lancet 1992 ; 340 : 1058-62.