# DÉCOMPENSATION CARDIAQUE, FONCTION RÉNALE ET ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS

J.-M. KRZESINSKI (1), P. PIRONT (2)

**RÉSUMÉ : A la lumière d'une histoire clinique de décompensation cardiaque chez une patiente âgée avec antécédents cardio-vasculaires qui a reçu un traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) pour de l'arthrose, nous nous proposons de rappeler les avantages gastro-intestinaux et risques cardiovasculaires et rénaux (insuffisance rénale aiguë, hyperkaliémie, surcharge hydrosodée) des nouveaux COX-2 inhibiteurs spécifiques qui, chez des personnes à bas débit rénal ou recevant certains médicaments (IEC, diurétiques), occasionnent des phénomènes de rétention hydrosaline responsables de complications cardio-vasculaires parfois redoutables.**

**CONGESTIVE HEART FAILURE, RENAL FUNCTION AND NON STEROIDAL ANTIINFLAMMATORY DRUGS**

**SUMMARY : Thanks to a case report of heart failure in an old people with a cardiovascular history treated by the new coxib-inhibitors, we would like to remember and insist to the risk of renal and cardiac complications which appear to be the same as those with the non specific antiinflammatory drugs. Old age, diuretic or converting enzyme inhibitor treatment, heart failure, liver insufficiency, nephrotic syndrome are risk factors for acute renal failure and cardiac failure during such treatment.**

**KEYWORDS :** ***Non steroidal antiinflammatory drugs - COX-2 inhibitors - Heart failure - Hyperkaliemia - Hydrosaline expansion***

## INTRODUCTION

La prescription des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) est de plus en plus importante vu leur efficacité dans les problèmes de douleurs engendrés par l'arthrose particulièrement fréquente chez le patient âgé. La survenue d'ulcères gastro-intestinaux limitait leur utilisation, mais depuis l'avènement des AINS sélectifs pour la cyclooxygénase de type 2 (COX-2), cette prescription risque d'encore augmenter, ce progrès thérapeutique diminuant considérablement la survenue de ces complications digestives. Nous voudrions tempérer l'ardeur des prescriptions potentielles. En effet, les effets rénaux de ces nouvelles molécules ne sont pas différents des anciens AINS (1).

Cet article tente d'illustrer les dangers d'utilisation de cette classe thérapeutique qu'il s'agisse des inhibiteurs COX non sélectifs ou COX-2 sélectifs (ou si on préfère AINS épargnant les COX-1) au niveau de la balance sodée, de la régulation du potassium, des fonctions rénale et cardiaque, chez des sujets prédisposés, souvent âgés et donc fréquemment rencontrés dans notre pratique médicale quotidienne.

## HISTOIRE CLINIQUE

Une femme de 80 ans est admise aux urgences de l'hôpital avec une histoire d'essoufflement progressif, une prise de poids de 4 kg et une orthopnée nocturne depuis quelque 10 jours.

Son passé cardiologique est caractérisé par un infarctus myocardique il y a 5 ans, avec maintien d'une bonne fonction cardiaque, et une hypertension artérielle surtout systolique. Son traitement consiste en un bêtabloquant (bisoprolol 5 mg) associé à un diurétique combinant thiazide (altizide 15) et épargnant potassique (spironolactone 25) et 100 mg de Cardioaspirine®.

Deux semaines avant l'admission, elle a reçu du rofécoxib (inhibiteur sélectif COX-2) 25 mg pour soulager une douleur d'arthrose de hanche difficilement vaincue par du paracétamol.

L'examen clinique révèle des oedèmes des membres inférieurs à godet, une polypnée et dyspnée inspiratoire de repos, un galop auscultatoire B3, une pression artérielle à 160/80 mmHg et une fréquence cardiaque à 80/min, une hypoventilation et des râles humides sur un travers de main aux deux bases pulmonaires et une sensibilité de l'hypochondre droit avec reflux hépato-jugulaire.

Le diagnostic de décompensation cardiaque globale est posé et divers examens sont demandés :

1. *Radiographie thoracique* : cardiomégalie globale, avec discrets épanchements pleuraux bilatéraux, et surcharge interstitielle.
2. *E.C.G.* : tachycardie sinusale relative vu le traitement par bêtabloquant, séquelle d'infarctus antéro-septal connu, signes de surcharge gauche.
3. *Echocardiogramme* : dilatation des 4 cavités cardiaques, fraction d'éjection du VG à 44 % et akinésie dans le territoire antérieurement infarci.
4. *Biologie* caractérisée par une discrète anémie (Hb à 11,5 g/%) normochrome normocytaire, une hyponatrémie à 128 mmol/l, une kaliémie à 5,6 mmol/l, un taux d'urée à 0,60 g/l et une créatinine plasmatique à 14 mg/l (clairance de créatinine selon Cockroft vu le poids de 65 kg de 33 ml/min). Les analyses d'urine ne montrent pas d'anomalie de type hématurie ou protéinurie.
5. *Echographie abdominale* caractérisée par une lame d'ascite, des reins de taille légèrement

(1) Professeur de Clinique, Agrégé du Service de Néphrologie et Hypertension artérielle (Pr. G. Rorive) CHU Sart Tilman, Chef de Service Médecine interne C.H.U. Ourthe-Amblève, Esneux.
(2) Assistante en Médecine interne.

diminuée symétriquement, mais à surface lisse, et une aorte légèrement calcifiée, mais non dilatée.

L'anti-inflammatoire sera arrêté de même que le bêtabloquant, le diurétique thiazide-spironolactone remplacé par du Furosémide®, le tout associé à une restriction hydrique.

Dans les 2 jours qui vont suivre, une polyurie s'installera, avec disparition des oedèmes, retour en 5 jours au poids habituel de 61 kg. La fonction cardiaque s'améliorera avec fraction d'éjection du ventricule gauche à 55 %. La pression artérielle se maintiendra à 126/74 mmHg sous inhibiteur d'enzyme de conversion introduit après 3 jours (perindopril 2 mg/j) et reprise d'une petite dose de bêtabloquant (bisoprolol 2,5 mg/j) et Furosémide® 20 mg/j. La fonction rénale s'améliorera aussi avec une créatinine sanguine de 10 mg/l (clairance de créatinine 43 ml/min), un sodium normalisé (138 mmol/l) et un potassium de 4,8 mmol/l malgré IEC et bêtabloquant.

## DISCUSSION

Cette histoire est l'exemple type d'une maladie sérieuse menaçant la vie qui, par un diagnostic rapide, conduit à un retour à la situation antérieure.

Il s'agit d'un fléchissement fonctionnel rénal aigu lié à la prise d'un agent anti-inflammatoire chez un patient âgé, ayant des antécédents cardiaques et souffrant d'hypertension nécessitant le recours à un régime peu salé, un diurétique et un bêtabloquant.

La rapide réversibilité à l'arrêt du médicament suspecté d'être la cause de la rétention hydrosodée oriente vers le diagnostic d'insuffisance rénale fonctionnelle aiguë avec décompensation cardiaque secondaire à la surcharge volumique induite par l'AINS.

Quand les reins "perçoivent" une diminution de leur perfusion (âge, diurétique, antécédent d'infarctus, hypertension), ils réagissent en produisant d'une part, plus d'angiotensine II (système rénine-angiotensine) vasoconstrictant surtout l'artériole efférente du glomérule stable et, d'autre part, en libérant plus de prostaglandines intrarénales produites localement, vasodilatant l'artériole afférente du glomérule permettant ainsi le maintien de la filtration glomérulaire (GFR) (fig. 1A et B).

L'utilisation des AINS, sélectifs ou non, inhibe cette production de prostaglandines vasodilatatrices et empêche ainsi la modulation de la vasoconstriction via le système RAA conduisant à un fléchissement fonctionnel rénal. Il s'agit là du premier mécanisme de rétention hydrosodée; les autres sont liés à la décompensation cardiaque qui génère la libération plus importante de vasopressine dont l'action tubulaire est facilitée par l'AINS et l'activation du système OS réduisant encore plus la perfusion rénale, favorisant la réabsorption de sodium le long des

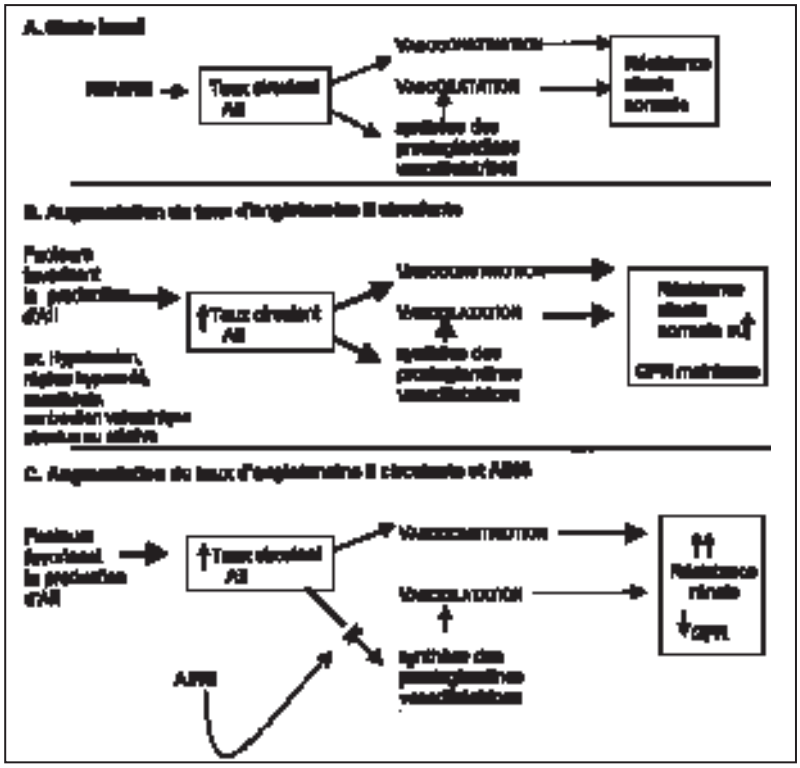


Fig. 1. Interaction entre prostaglandines et angiotensine II dans le contrôle de la résistance vasculaire rénale.

tubules surtout proximaux. Dans ce type d'insuffisance rénale prérénale, l'excrétion fractionnelle du sodium est généralement < 1 % (déterminée par les mesures du rapport des clairances de sodium et de créatinine). La prise de diurétique empêche malheureusement l'utilisation de ce test diagnostique.

Cette rétention hydrosodée explique l'hyponatrémie et la petite anémie (hémodilution) observées au départ.

Enfin, l'hyperkaliémie notée dans l'histoire rapportée s'explique par divers mécanismes : aggravation d'insuffisance rénale, diurétique d'épargne potassique et AINS bloquant l'axe rénine-angiotensine-aldostérone (fig. 2).

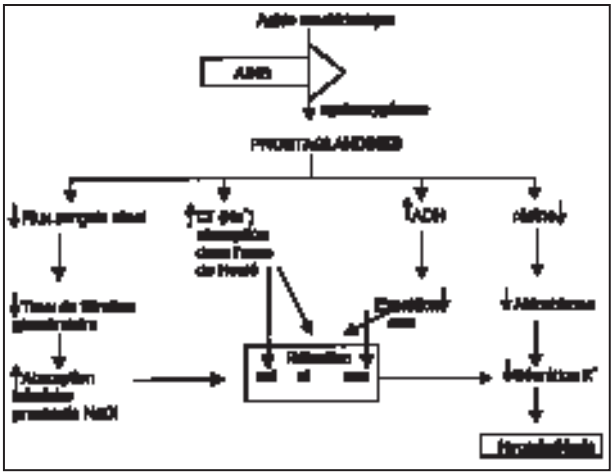

Fig. 2 . Changements de la fonction rénale lors de la prise d'AINS.

Les AINS sont largement utilisés en médecine et efficaces contre la douleur, l'inflammation ou la fièvre. L'incidence annuelle des effets secondaires digestifs attribués au blocage COX-1 dépasse 2 % des patients ainsi traités. Ceci a participé au développement de molécules ne bloquant pas la COX-1. Le recours de plus en plus important à cette nouvelle classe d'AINS sélectifs s'accompagne effectivement d'une meilleure tolérance digestive qui ne doit cependant pas faire oublier la toxicité rénale possible et non différente de celle notée avec les molécules non sélectives.

Les AINS classiques (dites anciennes molécules) ont été incriminés dans la survenue de ces phénomènes de rétention hydrosodée, mais aussi dans le développement d'insuffisance rénale aiguë, de néphrite interstitielle aiguë avec syndrome néphrotique, d'hyperkaliémie ou encore, lors d'utilisation prolongée, de néphropathie aux analgésiques (2).

L'inhibition de synthèse des prostaglandines par les AINS, sélectifs ou non de la COX-2, ne réduit pas la GFR dans les situations d'hydratation et d'hémodynamique générale correctes. Par contre, en présence d'une hypoperfusion rénale même relative, de volume circulant plasmatique jugé inefficace et activant l'axe rénine-angiotensine (par exemple insuffisance cardiaque, insuffisance hépatique, syndrome néphrotique, traitement par diurétique, etc.), cette inhibition peut générer une réduction de la GFR. Dans ces conditions, en effet, la synthèse intrarénale de prostaglandines est activée et permet de maximaliser la GFR et le débit plasmatique rénal, mécanisme de compensation bloqué par les AINS (fig. 1B et C). Ceux-ci réduisent le flux sanguin rénal et, par ailleurs, favorisent la réabsorption de sodium au niveau tubulaire (3).

Il existe, en fait, deux enzymes cyclo-oxygénases (ou prostaglandine synthase). Les COX-1, exprimées de manière constitutive dans la plupart des organes et au niveau gastrique, inhibent la sécrétion acide, stimulent celle de bicarbonate et de mucus et, au niveau plaquettaire, maintiennent la fonction agrégante. Les COX-2 sont induites au niveau de nombreux tissus lors d'inflammation (induction bloquée par les corticoïdes), mais sont constitutives au niveau rénal.

Ces isoformes de la cyclo-oxygénase transforment l'acide arachidonique des membranes en prostaglandines et thromboxane A2 (fig. 3).

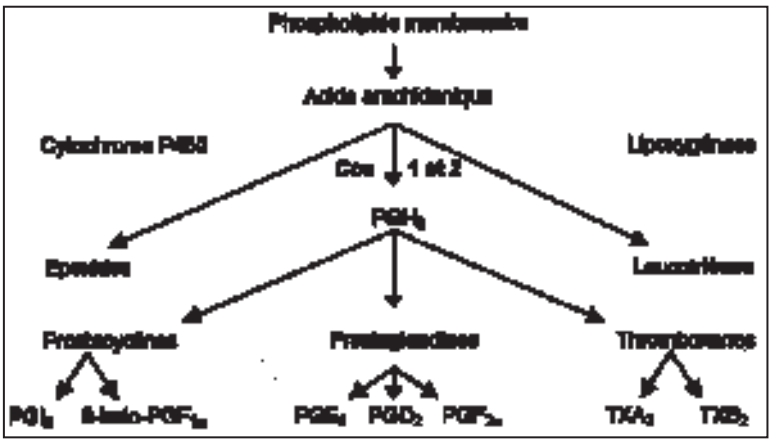

Fig. 3. Métabolisme de l'acide arachidonique et synthèse des prostaglandines.

Au niveau rénal, ces deux isoformes sont distribuées différemment.

La COX-1 est principalement retrouvée au niveau des cellules endothéliales et musculaires lisses des artérioles ainsi qu'au niveau des cellules du tubule collecteur.

La COX-2, par contre, se retrouve principalement au niveau des artérioles rénales, des podocytes glomérulaires, de la macula densa, des cellules de la partie ascendante de l'anse de Henlé et des cellules du tubule collecteur de la médullaire interne. Elle joue un rôle majeur dans la régulation de l'hémodynamique glomérulaire. L'expression de cette enzyme COX-2 est stimulée dans les situations d'hypovolémie relative ou absolue et aussi lors du développement embryonnaire du rein ou lors de néphrectomie partielle.

Chez l'homme, un régime hyposodé associé à la prise d'un inhibiteur spécifique de COX-2 diminue l'excrétion d'eau et de sel et abaisse le flux sanguin rénal avec une augmentation des résistances vasculaires rénales et une atténuation de la sécrétion de rénine (4).

En ce qui concerne les deux nouveaux inhibiteurs spécifiques de la COX-2 (célécoxib dont la sélectivité est > 400 fois plus grande que l'indométacine et rofécoxib > 800 fois), ils présentent l'avantage de ne pas bloquer la cyclo-oxygénase COX-1 dont les produits protègent la muqueuse gastrique. Le blocage de la COX-2, enzyme inductible en cas d'inflammation, est très utile pour stopper la synthèse des prostaglandines et atténuer les signes inflammatoires.

Cependant, au niveau rénal, la COX-2 exerce un effet local important dans les situations de déshydratation où cette enzyme est fortement exprimée pour la synthèse de prostaglandines assurant une certaine vasodilatation de l'artériole afférente tout en favorisant la synthèse de rénine. Cette enzyme protéolytique assure la production d'angiotensine II, utile dans cette condition via la vasoconstriction préférentielle exercée au niveau de l'artère efférente du glomérule et donc maintenant la GFR (5).

L'utilisation des nouveaux anti-inflammatoires génère donc au niveau rénal un danger de bas débit en présence de situations d'hypoperfusion générale, comme les molécules non sélectives (tableau I). Qui plus est, il apparaît que les problèmes de balance sodée et de sensibilité au système RAA sont uniquement sous l'influence de la COX-2. Par exemple, dans un modèle expérimental caractérisé par l'absence constitutionnelle de COX-1, cet état favorise l'élimination sodée rénale et l'action hypotensive des IEC (6).

Des oedèmes, le développement d'une hypertension ou une hypertension plus importante, une atténuation des effets anti-hypertenseurs des médicaments surtout diurétiques, bêtabloquants, IEC et sartans, une décompensation cardiaque plus manifeste ont déjà été observés avec ces agents inhibiteurs spécifiques, tout en constatant une meilleure protection digestive.

Pour les oedèmes, ils sont assez habituels lors d'un traitement par AINS mais très modérés. Ils ne sont symptomatiques que dans moins de 5 % des situations (action des PG au niveau tubulaire pour inhiber la réabsorption sodée, action des PG pour s'opposer à la rétention d'eau suite à l'effet de la vasopressine et redistribution du flux sanguin rénal vers la profondeur du rein). L'inhibition de la COX-2 contrecarre les effets des diurétiques (7).

Pour ce qui est de la décompensation cardiaque, situation rapportée dans notre cas clinique, elle est principalement rencontrée lors de l'usage des AINS dans les situations de patients recevant des diurétiques et présentant des antécédents cardiaques (8).

En ce qui concerne l'effet anti-agrégant des anti-inflammatoires, il dépend principalement de l'inhibition de la COX-1 au niveau plaquettaire (diminution irréversible de synthèse pla-

TABLEAU I. RÉSUMÉ DES EFFETS AIGUS DES AINS SUR LA FONCTION RÉNALE.

| Syndrome rénal | Mécanisme | Facteur de risque | Prévention ou traitement |
|---|---|---|---|
| 1. Rétention hydrosodée | ↓ PG | AINS | Stop AINS |
| 2. ↑ K | - ↓ PG<br>- ↓ Délivrance de K au niveau tubule distal<br>- ↓ Activité RAA | Atteinte rénale<br>Décompensation cardiaque<br>Diabète type 2, supplément K, diurétique épargne K | Eviter les AINS |
| 3. Détérioration aiguë de la fonction rénale | ↓ PG et hémodynamique précaire | Cirrhose, IR, décompensation cardiaque, déshydratation | |
| 4. Syndrome néphrotique avec néphrite interstitielle | ↑ Infiltration lymphocytaire<br>Formation de leucotriènes | AINS | Arrêt AINS |

PG : Prostaglandines; RAA : système Rénine-Angiotensine-Aldostérone; IR : Insuffisance rénale; K : potassium

quettaire de thromboxane A2 proagrégant) et du blocage (rapidement réversible par de nouvelles synthèses cellulaires) de la COX-2 au niveau endothélial (cellules nucléées) avec réduction transitoire de PGI2 anti-agrégante. L'absence de blocage COX-1 s'accompagne donc du maintien de sécrétion de thromboxane A2 avec les nouveaux inhibiteurs spécifiques COX-2. Le recours à une faible dose d'Aspirine est donc toujours indispensable lors de l'utilisation de ces nouveaux anti-inflammatoires dans les situations de prévention secondaire cardio-vasculaire. Ceci peut annuler en quelque sorte le bénéfice gastro-intestinal de cette utilisation plus ciblée COX-2 et on peut se poser la question de leur choix plutôt que celui d'anciennes molécules moins onéreuses et d'efficacité anti-inflammatoire comparable (9, 10).

## CONCLUSION

Il ressort bien que les précautions d'usage et les contre-indications des AINS en général doivent rester d'application pour ces nouveaux anti-inflammatoires COX-2 inhibiteurs (11, 12).

Au niveau rénal, les effets obtenus avec les nouvelles molécules spécifiquement inhibiteurs de COX-2 restent identiques à ceux des AINS classiques (13). Le cas illustré dans cette revue est tout à fait semblable à d'autres histoires relatées dans la littérature récente (14) et incite à la réflexion avant prescription, pour de l'arthrose notamment, de ces nouveaux AINS chez des sujets à risque.

## BIBLIOGRAPHIE


1. Dubois B, Rorive G.— Effets des inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 sur la fonction rénale et l'équilibre hydro-électrique. *Méd Hyg*, 2001, **2357**, 1615-1618.
2. Craig Brater D.— Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on renal function : focus on cyclooxygenase-2-selective inhibition. *Am J Med*, 1999, **107** (6A), 65S-71S.
3. Craig Brater D, Harris C, Redfern J, et al.— Renal effects of COX-2-selective inhibitors. *Am J Nephrol*, 2001, **21**, 1-15.
4. Castrop H, Schweda F, Schumacher K, et al.— Role of renocortical cyclooxygenase-2 for renal vascular resistance and maculo densa control of renin secretion. *J Am Soc Nephrol*, 2001, **12**, 876-874.
5. Harris C, Craig Brater D.— Renal effects of cyclooxygenase-2-selective inhibitors. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2001, **10**, 603-610.
6. Athirakul K, Kim H-S, Audoly L, et al.— Deficiency of COX-1 causes natriuresis and enhances sensitivity to ACE inhibition. *Kidney Int*, 2001, **60**, 2324-2329.
7. Kammerl M, Nusing R, Richthammer W, et al. — Inhibition of COX-2 counteracts the effects of diuretics in rats. *Kidney Int*, 2001, **60**, 1684-1691.
8. Whelton A.— Nephrotoxicity of non steroidal anti-inflammatory drugs : physiologic foundations and clinical implications. *Am J Med*, 1999, **106** (5B), 13S-23S.
9. Boers M.— NSAIDS and selective COX-2 inhibitors : competition between gastroprotection and cardioprotection. *Lancet*, 2001, **357**, 1222-1223.
10. Mukherjee D, Nissen S, Topol E.— Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA*, 2001, **286**, 954-959.
11. Folia Pharmaco Therapeutica.— Anti-inflammatoires non stéroïdiens COX-2 sélectifs. 2000, **27**, 49-51.
12. Folia Pharmaco Therapeutica.— Les AINS COX-2 sélectifs et le rein. 2001, **28**, 59-60.
13. Dunn M.— Are COX-2 selective inhibitors nephrotoxic ? *Am J Kidney Dis*, 2000, **35**, 976-977.
14. Perazella M, Eras J.— Are selective COX-2 inhibitors nephrotoxic ? *Am J Kidney Dis*, 2000, **35**, 937-940.


Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. J.M. Krzesinski, Service Médecine interne CHU Ourthe-Amblève, Rue Grandfosse 31, 4130 Esneux.