

Objectifs tensionnels chez l'hypertendu atteint d'une maladie rénale chronique

Jean-Philippe Lengelé ⁽¹⁾⁽²⁾, Alexandre Persu ⁽¹⁾

Blood pressure targets in hypertensive patients with chronic kidney disease

Hypertension represents a major cardiovascular risk factor worldwide. In Belgium, chronic kidney disease is mainly related to either diabetes or hypertension. In patients with chronic kidney disease, the aim of antihypertensive therapy is to delay the decline in glomerular filtration rate and reduce cardiovascular event occurrence. Blood pressure targets <140/90-85mmHg are recommended in patients with chronic kidney disease, with likely added benefits when targeting blood pressure values <130/80mmHg for patients with hypertension and overt proteinuria. It is still too early to find out whether the SPRINT study will likely modify blood pressure targets to <120/80 mmHg for these patients.

KEY WORDS

hypertension, chronic kidney disease, proteinuria, targets, recommendations, cardiovascular morbidity and mortality, J-curve

L'hypertension artérielle est un facteur de risque cardiovasculaire majeur dans le monde. En Belgique, l'insuffisance rénale chronique est principalement d'origine diabétique ou hypertensive. En cas de maladie rénale chronique, le traitement antihypertenseur a pour but de ralentir le déclin de la fonction rénale et de réduire la survenue d'évènements cardiovasculaires. Un objectif tensionnel <140/90-85 mmHg est recommandé chez l'insuffisant rénal chronique, avec un bénéfice additionnel probable à <130/80 mmHg chez les hypertendus présentant une protéinurie pathologique. Il est trop tôt pour juger si l'étude SPRINT va ramener la cible tensionnelle <120/80 mmHg chez ces patients.

Que savons-nous à ce propos ?

Traiter l'hypertension artérielle permet de réduire la morbi-mortalité cardiovasculaire. Les cibles tensionnelles à atteindre sont influencées par les évidences des grands essais cliniques randomisés contrôlés.

Que nous apporte cet article ?

Par rapport à des objectifs standards, un contrôle tensionnel plus strict doit démontrer un bénéfice certain en terme de protection cardiovasculaire avant de modifier une recommandation de bonne pratique.

What is already known about the topic?

Treating hypertension reduces both cardiovascular morbidity and mortality. Blood pressure targets are based on evidence originating from large randomized and controlled trials.

What does this article bring up for us?

In comparison with conventional targets, a more strict blood pressure control should first be proven to be associated with cardiovascular benefits in terms of cardiovascular prevention before allowing us to modify evidence-based practices.

INTRODUCTION

L'hypertension artérielle (HTA) est un facteur de risque cardiovasculaire (RCV) majeur et un réel problème de santé publique. A l'échelle mondiale, on dénombre environ un milliard d'hypertendus avec une prise en charge globale qui reste insatisfaisante sur le plan préventif, diagnostique et thérapeutique. Dans le cas de la Belgique, un adulte sur quatre est hypertendu, et un hypertendu traité sur deux n'atteint pas les cibles tensionnelles recommandées (1). A titre d'exemple, nous rappelons brièvement dans la table 1 les principaux objectifs de pression artérielle (PA) proposés en 2013 par l'« European Society of Hypertension/ European Society of Cardiology » (ESH/ESC) (1,2).

Table 1 Objectifs tensionnels au cabinet de consultation et en ambulatoire selon la Société Européenne d'Hypertension* [2].

	PA systolique (mmHg)	PA diastolique (mmHg)
Mesures au cabinet		
Objectif général	<140	<90
Patients ≥ 80 ans	<150	<90
Patients diabétiques	<140	<85
Mesures ambulatoires		
Automesures à domicile	<135	<85
PA ambulatoire diurne	<135	<85
PA ambulatoire nocturne	<120	<70
PA moyenne de 24 heures	<130	<80

PA : pression artérielle ; *Les recommandations concernant les objectifs tensionnels au cabinet de consultation pour les patients avec une maladie rénale chronique sont développées dans la table 2.

POURQUOI DES RECOMMANDATIONS D'OBJECTIFS TENSIONNELS ?

Si l'on a bien démontré à partir de la fin des années 60 que le traitement de l'HTA réduisait de 20 à 30% le risque d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral (AVC) et d'évènements cardiovasculaires (CV) majeurs (3), il persiste des incertitudes quant à l'intérêt d'abaisser la PA de manière stricte (<130/80 mmHg), voire intensive (<120/80 mmHg) (2,4,5). En clair, par rapport aux objectifs standards actuels dans la population générale (<140/90 mmHg), faut-il rechercher un bénéfice thérapeutique additionnel en réduisant plus encore la PA, et le cas échéant, dans quels sous-groupes de patients cela devrait-il être envisagé ?

Face à ces questions complexes, l'existence de valeurs tensionnelles cibles validées par des pairs est indispensable. La démarche a pour but de guider le praticien au quotidien : définir la PA normale et pathologique, le grade de sévérité de l'HTA, les cibles tensionnelles à atteindre et les mesures thérapeutiques adéquates (figure 1) (2).

S'appliquer à atteindre des objectifs tensionnels ne signifie pas qu'il faille « simplement » suivre une recette de cuisine. Il faut adapter le traitement au profil spécifique de chacun des patients rencontrés (1,2). Ceci est indispensable pour ne pas sur-traiter les patients « fragiles », ce qui pourraient conduire à la survenue d'évènements indésirables (chute, syncope, infarctus du myocarde, ...) : c'est la notion de la « courbe en J » (6).

Avec rigueur, les objectifs tensionnels sont réévalués périodiquement au gré de l'amélioration des connaissances scientifiques (2). La publication de l'essai clinique SPRINT fin 2015 a d'ailleurs donné du grain à moudre à ceux qui souhaitent voir adopter des objectifs de PA plus stricts (<120/80 mmHg) par rapport à la cible standard (<140/90 mmHg) (5). A l'analyse des données SPRINT actuellement publiées et que nous évoquerons à la fin de cet article, il nous semble prématuré de valider cette proposition dans des recommandations officielles (7,8), même si d'autres ont déjà pris l'initiative de le faire (9).

HYPERTENSION ET MALADIE RÉNALE CHRONIQUE

En Belgique, sur base des données « 2007 » du groupement des néphrologues francophones de Belgique (GNFB), 250.000 à 500.000 personnes étaient atteintes d'une maladie rénale chronique (MRC), avec comme étiologies principales le diabète et l'HTA (10). Il est donc logique de s'intéresser au bon contrôle de la PA chez ce type de patients. En traitant l'HTA d'un patient porteur d'une MRC, le but recherché est double : ralentir le déclin de la fonction rénale d'une part, et prévenir la survenue d'évènements CV chez ces patients à haut risque d'autre part (11).

CIBLES TENSIONNELLES CHEZ LE PATIENT AVEC MRC

Plusieurs sociétés savantes ont proposé des recommandations concernant les cibles tensionnelles adaptées au groupe des patients hypertendus avec atteinte rénale chronique. Sans nous attarder sur les directives américaines (2014) et canadiennes (2016), nous présentons dans la table 2 les directives européennes et britanniques en la matière, plus proches de notre pratique quotidienne (valeurs au cabinet de consultation) (12). Afin d'argumenter ces valeurs cibles, nous développerons les données des études cliniques de référence dans les paragraphes 5 (patient non diabétique) et 6 (patient diabétique) de cet article.

Figure 1 Initiation des mesures hygiéno-diététiques et du traitement antihypertenseur en fonction du degré de pression artérielle d'une part, et de l'importance du risque cardiovasculaire et de l'atteinte d'organes d'autre part (adapté de réf. 2).

Autre(s) FR* ou atteinte d'OC ou maladie CV	Pression artérielle (mmHg)			
	Normale haute PAS 130-139 ou PAD 85-89	HTA grade 1 PAS 140-159 ou PAD 90-99	HTA grade 2 PAS 160-179 ou PAD 100-109	HTA grade 3 PAS ≥180 ou PAD ≥110
Pas d'autre FR	Aucune intervention sur la PA	Mesures hygiéno-diététiques (mois) puis médicaments pour viser <140/90	Mesures hygiéno-diététiques (semaines) puis médicaments pour viser <140/90	Mesures hygiéno-diététiques, d'emblée médicaments pour viser <140/90
1 à 2 FR	Mesures hygiéno-diététiques Pas d'intervention sur la PA	Mesures hygiéno-diététiques (semaines) puis médicaments pour viser <140/90	Mesures hygiéno-diététiques (semaines) puis médicaments pour viser <140/90	Mesures hygiéno-diététiques, d'emblée médicaments pour viser <140/90
3 FR ou plus	Mesures hygiéno-diététiques Pas d'intervention sur la PA	Mesures hygiéno-diététiques (semaines) puis médicaments pour viser <140/90	Mesures hygiéno-diététiques Médicaments pour viser <140/90	Mesures hygiéno-diététiques, d'emblée médicaments pour viser <140/90
Atteinte d'OC, MRC de grade 3 (DFG: 59-30 ml) ou diabète	Mesures hygiéno-diététiques Pas d'intervention sur la PA	Mesures hygiéno-diététiques Médicaments pour viser <140/90	Mesures hygiéno-diététiques Médicaments pour viser <140/90	Mesures hygiéno-diététiques, d'emblée médicaments pour viser <140/90
Maladie CV, MRC avec DFG <30 ml, diabète avec atteinte d'OC/autre FRCV	Mesures hygiéno-diététiques Pas d'intervention sur la PA	Mesures hygiéno-diététiques Médicaments pour viser <140/90	Mesures hygiéno-diététiques Médicaments pour viser <140/90	Mesures hygiéno-diététiques, d'emblée médicaments pour viser <140/90

Risque

Faible
Modéré
Elevé
Très élevé

FR : facteur(s) de risque ; CV : cardiovasculaire ; HTA : hypertension artérielle ; PA : pression artérielle; PAS : pression artérielle systolique ; PAD : pression artérielle diastolique ; OC : organe(s) cible(s) ; MRC : maladie rénale chronique ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; * Facteur(s) de risque cardiovasculaire autre que l'hypertension.

Table 2 Objectifs tensionnels proposés par les sociétés scientifiques européennes et britanniques chez le patient hypertendu atteint d'une maladie rénale chronique (mesure au cabinet de consultation) [2, 12].

Société scientifique (Année de publication)	Maladie rénale chronique Protéinurie : (-) ^o	Maladie rénale chronique Protéinurie : (+) ^o
NICE [€] (2011)	<140/90 mmHg Valeur cible de PAS ^u : 130-139 mmHg	<130/80 mmHg Valeur cible de PAS ^u : 120-129 mmHg
KDIGO [§] (2012)	≤140/90 mmHg	≤130/80 mmHg
ESC/ESH* (2013)	<140/... mmHg[#]	<130/... mmHg[#]

€ The National Institute for Health and Care Excellence (Royaume-Uni) ; §Kidney Disease Improving Global Outcome (néphrologues européens) ;

* European Society of Cardiology/European Society of Hypertension (cardiologues et hypertensiologues européens).

^u PAS : pression artérielle systolique.

[#] Les sociétés européennes de Cardiologie (ESC) et d'Hypertension (ESH) proposent des cibles différentes de pression artérielle diastolique suivant que le patient soit diabétique (<85 mmHg) ou non (<90 mmHg).

^o Les définitions de la protéinurie diffèrent selon les recommandations. Un seuil >300 mg/24 heures est retenu par l'ESH pour parler de maladie rénale chronique. Les KDIGO définissent la macroprotéinurie comme une protéinurie >500 mg/24 heures (ou macroalbuminurie >300 mg/24 heures) sur une collecte urinaire de 24 heures. L'analyse peut aussi être effectuée sur un échantillon d'urines en rapportant la protéinurie à la créatininurie (ratio) avec un seuil >500 mg/gramme de créatinine pour la macroprotéinurie (ou >300 mg/gramme de créatinine pour l'albuminurie). En cas de microalbuminurie (30-300 mg/24 heures ou 30-300 mg/gr de créatinine), le niveau d'évidence de l'intérêt d'une cible tensionnelle plus stricte (<130/80 mmHg) est plus faible. Pour mémoire, en première ligne, l'albuminurie peut être dépistée de manière semi-quantitative à la bandelette urinaire.

HYPERTENSION ET MALADIE RÉNALE CHRONIQUE NON DIABÉTIQUE

Pour évaluer le degré d'évidence des cibles tensionnelles chez le patient avec MRC non diabétique, la méta-analyse la plus récente (2011) avait revu de manière exhaustive les banques de données « Cochrane » et « Medline ». Sur plusieurs milliers de publications initialement retenues, seuls 8 articles concernant 3 essais cliniques randomisés contrôlés étaient jugés de haute qualité statistique : l'étude MDRD, l'étude AASK et l'étude REIN-2, soit 2272 patients au total (13).

Dans les années 90, l'étude MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) comparait, outre le volet diététique de l'analyse, des objectifs tensionnels standards ou plus sévères de PA moyenne chez 840 insuffisants rénaux chroniques modérés à sévères (25 à 55 ml de clearance), en majorité non diabétiques (97%), afin d'observer l'effet de cette mesure sur la progression de la néphropathie, le risque d'insuffisance rénale terminale (IRT) ou de décès durant les deux années de suivi. Pour l'ensemble de la cohorte, le contrôle tensionnel plus intensif n'aboutissait pas à de meilleurs résultats sur les différents points évalués (13,14).

Par contre, dans le sous-groupe des patients présentant une protéinurie de 24 heures élevée, particulièrement si elle atteignait un débit supérieur au gramme, un réel bénéfice du contrôle tensionnel intensif a été documenté, tant dans l'étude MDRD *princeps* (1989-1993) que durant la période de suivi (1993-2000). Ceci a été confirmé par une méta-analyse publiée en 2003 : lorsque la protéinurie journalière est > 1 gramme, des valeurs cibles de pression artérielle systolique (PAS) entre 120 et 129 mmHg ralentissent la progression de la MRC par rapport à une cible plus conventionnelle de PAS < 140 mmHg. Par contre, le risque de progression de la MRC reste tout à fait similaire chez les patients macroprotéinuriques lorsque l'on compare les résultats du contrôle tensionnel strict (<130 mmHg) à un abaissement tensionnel encore plus drastique (<120 mmHg), sans bénéfice « rénal » additionnel (14). Ceci ne répond bien entendu pas à la question d'un éventuel bénéfice CV supplémentaire à ce niveau d'abaissement tensionnel (5).

Publiée en 2002, l'étude AASK (*African-American Study on Kidney Disease*) s'intéressait à l'évolution de la néphropathie hypertensive chez le sujet afro-américain (1094 patients) en fonction de l'abaissement tensionnel obtenu, qu'il soit conventionnel (<140/90 mmHg) ou plus agressif (<130/80 mmHg). Pour chacun des groupes, la

PA moyenne était respectivement de 141/85 mmHg vs 128/78 mmHg à la fin de l'étude. Dans cette cohorte, le débit de filtration glomérulaire (DFG) variait de 65 à 20 ml/min. Rappelons que ce type de néphropathie secondaire à l'HTA (néphroangiosclérose) est généralement peu protéinurique (environ 600 mg/24 h en moyenne dans l'étude). Avec AASK, les données de l'étude MDRD seront confortées : aucune différence significative ne sera démontrée entre les deux groupes de patients concernant le déclin du DFG, la survenue d'une IRT ou d'un décès, à l'exception des patients avec une protéinurie supra-physiologique (≥ 300 mg/24 heures) qui gagnent à être traités plus strictement. Petit bémol à ce bénéfice obtenu, on notera la survenue d'effets secondaires plus fréquents dans le groupe traité intensivement (hypotension, syncope, troubles électrolytiques, insuffisance rénale aigüe) (15).

Dans l'étude **REIN-2**, sans entrer dans les détails, l'objectif était, par rapport à un bras contrôle, de traiter plus strictement une série de patients préalablement sous un inhibiteur de l'enzyme de conversion par l'adjonction, si nécessaire, d'un antagoniste calcique pour atteindre un objectif tensionnel plus bas et espérer ainsi augmenter la néphroprotection. Cette stratégie n'apportera aucun bénéfice de réduction de la survenue d'une IRT après 36 mois de suivi (14).

Que retenir en cas de MRC non diabétique ?

Trois essais « phares » (MDRD, AASK, REIN-2) n'ont pas démontré de bénéfice d'un traitement "intensif" de la pression artérielle en termes de (i) réduction des événements CV ; (ii) ralentissement de la progression vers l'IRT ; (iii) diminution de la mortalité (12,13,14). Dans les analyses de sous-groupes, les patients qui bénéficiaient le plus d'un abaissement tensionnel strict ($<130/80$ mmHg) avaient une protéinurie pathologique (> 300 mg/24 heures). On relevait par ailleurs plus d'événements indésirables chez les patients traités intensivement (15).

HYPERTENSION ET MALADIE RÉNALE CHRONIQUE DIABÉTIQUE

Les recommandations actuelles du traitement de l'HTA chez le diabétique (table 1) découlent principalement d'études concernant des patients avec fonction rénale normale. On citera les essais cliniques **HOT et UKPDS-38** publiés en 1998, ainsi que l'étude **ADVANCE** avec une réduction significative des événements CV et décès (nous ne développerons pas leurs contenus) (14). La méta-analyse publiée en 2016 confirme la cible <140 mmHg de PAS proposées par le l'ESH (2,16).

Concernant plus précisément les cibles de PA chez l'insuffisant rénal chronique secondaire à une

néphropathie diabétique, il est remarquable de constater que les données sont moins abondantes que pour la MRC non diabétique et qu'il n'y a pas spécifiquement d'étude contrôlée randomisée à ce sujet.

Par extension, certains auteurs ont proposé que les objectifs de PA soient tout simplement les mêmes que ceux de la MRC non-diabétique, mais le raisonnement était assez fragile. On relèvera quand même deux analyses *post-hoc* dans la littérature : RENAAL et IDNT (12,13,14).

L'étude RENAAL publiée en 2001 dans le *New England Journal of Medicine* (NEJM) concernait des patients diabétiques de type 2 ($n=1513$) hypertendus traités avec une insuffisance rénale chronique légère à modérée (40 ml/min de DFG en moyenne). En première intention, l'étude avait pour objectif d'observer l'effet néphroprotecteur additionnel d'un sartan (versus placebo) ajouté à traitement antihypertenseur conventionnel pour l'époque. Dans l'analyse *a posteriori* effectuée deux ans plus tard, une PAS initialement élevée au début de l'étude sous traitement antihypertenseur « conventionnel » (140-159 mmHg) augmentait significativement (RR : 38%, $p=0.05$) le risque de progression de la néphropathie ou de décès en comparaison avec le groupe de patients dont l'HTA était traitée plus strictement à l'état basal (< 130 mmHg) (17).

L'étude IDNT, publiée dans le même numéro du NEJM que RENAAL, s'intéressait à l'effet néphroprotecteur d'un autre antagoniste du récepteur de l'angiotensine 2, comparé à un bras « placebo » et un bras « antagoniste calcique » dans une population de 1715 patients avec diabète de type 2, HTA et MRC (DFG moyen de 45 ml).

Dans l'analyse *post-hoc* effectuée en 2005, le risque de progression de la maladie rénale durant le suivi était le plus faible pour les patients atteignant l'objectif d'une PAS <134 mmHg, et augmentait progressivement en cas de PAS plus élevée (risque 2.2 fois plus élevé d'arriver à l'IRT ou de majorer le taux de créatinine d'un facteur 2 pour une PAS > 149 mmHg par rapport au groupe < 134 mmHg). Il est important de constater que les patients qui atteignaient des seuils de PAS encore plus bas voyaient leur risque de progression de la maladie rénale encore légèrement réduit, mais que le risque de décès de toutes causes repartait à la hausse (courbe en J) à des valeurs de PAS inférieures à 121 mmHg (18).

Bien qu'elle ne concerne que des diabétiques de type 2 à fonction rénale normale (4730 patients), il nous semble intéressant d'évoquer l'étude **ACCORD-BP** publiée en 2010 qui compare deux cibles tensionnelles différentes : PAS <140 mmHg dans le groupe « standard » et <120 mmHg dans le groupe « intensif » (4), concept qui sera repris dans d'autres études par la suite (e.a. SPRINT) (5). Durant la période de suivi (4.7 ans), aucune protection CV ou rénale additionnelle ne sera observée, à l'exception d'un léger bénéfice pour la prévention de l'AVC, au prix d'effets secondaires plus marqués (4). Pour trois raisons au moins, l'essai clinique ACCORD-BP a été discuté : (i) il aurait-été intéressant de tester un groupe « intensif » à un seuil <130 mmHg plutôt que <120 mmHg, les données manquants à ce niveau de PA chez le diabétique ; (ii) les groupes

testés ont atteints des PAS moyennes de 119.3 mmHg et 133.5 mmHg respectivement, le groupe « contrôle » étant mieux contrôlé que le groupe « intensif » de HOT et UKDPS-38 pour ne citer qu'elles, ce qui complique l'analyse comparative des données ; (iii) l'étude manquait de puissance avec un taux d'évènements beaucoup plus faible qu'attendu qui a peut-être joué en défaveur d'un effet de la mesure intensive (14).

Que retenir en cas de MRC diabétique ?

Les objectifs tensionnels proposés dans la MRC diabétique (<140/90 voire 85 mmHg) découlent principalement d'essais cliniques effectués chez le diabétique sans insuffisance rénale, ou ont été influencés par les résultats des études chez les patients avec MRC non diabétique. L'essai ACCORD-BP est le plus récent, et il n'a pas réussi à démontrer, à l'exception d'un léger bénéfice pour l'AVC, de réel avantage d'un contrôle intensif de la PA chez le diabétique, avec la réserve d'un manque de puissance et de quelques faiblesses du « design » de l'étude. (4,12,13,14)

RIEN NE SERT DE COURIR... VERS DES CONCLUSIONS TROP HÂTIVES !

Comme dans la fable du lièvre et de la tortue de Jean de La Fontaine, pour atteindre avec nuance et précision un but, qu'il soit sportif ou médical, il vaudra mieux éviter la course déraisonnée et plutôt privilégier la sagesse d'une analyse de fond, qu'elle soit tactique ou scientifique. Se hâter lentement (« *festina lente* » en latin) (19) ...

À l'opposé des études HOT, ACCORD-BP (sujets diabétiques) et SPS3 (accident vasculaire cérébral) en faveur d'un contrôle standard de la PA (<140/90 mmHg voire <140/85 mmHg chez les diabétiques), la publication prématurée et très médiatique de l'étude SPRINT en 2015 en faveur d'un contrôle intensif de la PAS (< 120 mmHg) a occasionné un certain emballement médiatique mais aussi de vives controverses au sein de la communauté médicale (20). Cette étude comportait 9331 patients dont 28% d'entre eux étaient atteints de MRC (sans avoir plus de détails actuellement) (5). Sur le plan statistique, si l'on compte 16 décès ou évènements CV majeurs évités pour 1000 patients traités durant 3 ¼, on relèvera aussi 23 patients sur 1000 présentant un évènement indésirable majeur durant la même période (voir infra).

Il est prématuré de modifier les objectifs tensionnels sur base de l'étude SPRINT, y compris chez l'insuffisant rénal chronique. A titre d'éclairage, nous rapportons ici quelques points faibles de cette étude : i) la méthode de mesure très particulière de la pression artérielle dans l'étude SPRINT, le patient étant seul dans la pièce (« unobserved » or « unattended ») avec son tensiomètre oscillométrique, ceci pouvant occasionner un abaissement tensionnel additionnel (de 16 à 20 mmHg) par rapport à la même

technique effectuée en présence d'un observateur, qu'il soit médecin ou paramédical (7,20) ; ii) pour des patients inclus avec une PAS <130 mmHg à l'état basal, il y a vraisemblablement eu une intensification du traitement diurétique significative dans le groupe « <120 mmHg » et une possible réduction de la prise de cette classe thérapeutique dans le groupe « <140 mmHg ». Ceci explique probablement la différence de survenue d'évènements CV entre les deux groupes concernant principalement la décompensation cardiaque, et pas l'AVC ou l'infarctus du myocarde (8,20) ; iii) le groupe « intensif » présentait de manière non négligeable des effets secondaires sérieux liés à l'intensification du traitement (syncope, troubles électrolytiques, insuffisance rénale aiguë) (5,20).

CONCLUSIONS

Cet article écrit pour le Groupe de Réflexion consacré A la Prévention de l'Athérombose (GRAPA) a pour objectif de revoir les cibles tensionnelles chez le patient atteint de MRC (celles-ci sont résumées dans la table 2) et sert de support à l'une des présentations orales de la huitième journée scientifique du GRAPA (26 novembre 2016). Les recommandations HTA/MRC se basent sur des données issues d'essais cliniques déjà anciens, ainsi que des analyses *post-hoc* ou méta-analyses.

Dans la pratique quotidienne, l'abaissement tensionnel obtenu n'est pas toujours à la hauteur de nos ambitions (<140/90 ou <130/80 mmHg) chez l'insuffisant rénal chronique, que ce soit pour des raisons de compliance thérapeutique, de résistance de l'HTA, ou parce que l'âge ou le profil de comorbidités du patient ne nous y autorise pas. Un traitement précoce, une éducation du patient à sa maladie, et une thérapeutique la plus adaptée possible seront déjà les bienvenus, avec une réduction des valeurs de PA qui diminuera de toute manière le risque du patient de développer des maladies CV, même si, dans certains cas, l'objectif tensionnel n'a pu être atteint pour les raisons mentionnées plus haut (1).

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Une cible de PA < 140/90 mmHg reste d'application en cas de MRC, avec des objectifs plus stricts chez le patient diabétique (< 140/85 mmHg) ou macroprotéinurique (< 130/80 mmHg). Les objectifs tensionnels seront adaptés aux patients octogénaires, fragiles et incomplicants pour éviter les complications iatrogènes du traitement et/ou favoriser l'adhérence thérapeutique. L'étude SPRINT propose d'abaisser la PA < 120/80 mmHg mais ces résultats doivent encore être analysés en détail avant d'influencer la pratique.

RÉFÉRENCES

1. Lengelé JP. Apport d'une triple association fixe perindopril-indapamide-amlodipine dans la prise en charge de l'hypertension artérielle résistante. *Louvain Med* 2014; 133 (9): 627-633.
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M *et al.* 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31 (7): 1281-1357.
3. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002, 360 (9349): 1903-1913.
4. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA *et al.* Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362 (17): 1575-1585.
5. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV *et al.* A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015; 373 (22): 2103-2116.
6. Verdecchia P, Angeli F, Mazzotta G, Garofoli M, Reboldi G. Aggressive blood pressure lowering is dangerous: the J-Curve: con side of the argument. *Hypertension* 2014, 63 (1): 37-40.
7. Kjeldsen SE, Mancia G. Unobserved automated office blood pressure measurement in the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT): systolic blood pressure treatment target remains below 140 mmHg. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2016; 2 (2): 79-80.
8. Kjeldsen SE, Narkiewicz K, Hedner T, Mancia G. The SPRINT study: Outcome may be driven by difference in diuretic treatment demasking heart failure and study design may support systolic blood pressure target below 140 mmHg rather than below 120 mmHg. *Blood Press* 2016; 25 (2): 63-66.
9. Leung AA, Nerenberg K, Daskalopoulou SS, McBrien K, Zarnke KB, Dasgupta K *et al.* Hypertension Canada's 2016 Canadian Hypertension Education Program Guidelines for Blood Pressure Measurement, Diagnosis, Assessment of Risk, Prevention, and Treatment of Hypertension. *Can J Cardiol* 2016; 32 (5): 569-588.
10. Nortier J, Peeters P, Collart F, Des Grottes JM, Pochet JM. World kidney Day 2008: the impact of epidemiology of kidney diseases in Belgium. *Rev Med Brux* 2008; 29 (1 Suppl): S19-24.
11. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351(13): 1296-1305.
12. Townsend RR, Taler SJ. Management of hypertension in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephro* 2015; 11(9): 555-563.
13. Upadhyay A, Earley A, Haynes SM, Uhlig K. Systematic review: blood pressure target in chronic kidney disease and proteinuria as an effect modifier. *Ann Intern Med* 2011; 154 (8): 541-548.
14. Sarafidis PA, Ruilope LM. Aggressive blood pressure reduction and renin-angiotensin system blockade in chronic kidney disease: time for re-evaluation? *Kidney Int.* 2014; 85(3): 536-546.
15. Appel LJ, Wright JT Jr, Greene T, Agodoa LY, Astor BC, Bakris GL *et al.* Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2010; 363 (10): 918-929.
16. Brunström M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2016; 352: i717.
17. Bakris GL, Weir MR, Shanifar S, Zhang Z, Douglas J, van Dijk DJ *et al.* Effects of blood pressure level on progression of diabetic nephropathy: results from the RENAAL study. *Arch Intern Med* 2003; 163 (13): 1555-1565.
18. Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ, De Alvaro F, Deferrari G, Eisner G *et al.* Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial: clinical implications and limitations. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 (10): 3027-3037.
19. de La Fontaine J. Fables de La Fontaine. 1^{er} recueil. 1668 ; livre VI, fable 10 : « le lièvre et la tortue ».
20. Mariampillai JE, Eskås PA, Heimark S, Kjeldsen SE, Narkiewicz K, Mancia G. A Case for Less Intensive Blood Pressure Control: It Matters to Achieve Target Blood Pressure Early and Sustained Below 140/90mmHg. *Prog Cardiovasc Dis* 2016. (Epub ahead of print)

NOTES

Remerciements

Le Docteur Jean-Philippe Lengelé remercie les Docteurs Anne Pittie et Yvette Botson pour leur lecture attentive du texte et leurs conseils toujours précieux au quotidien.

Conflits d'intérêts

Les auteurs ne déclarent pas de conflits d'intérêts.

AFFILIATIONS

- (1) Service de Cardiologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, Université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique
- (2) Service de Néphrologie, Grand Hôpital de Charleroi (GHdC), Gilly, Belgique

CORRESPONDANCE

Dr. JEAN-PHILIPPE LENGELÉ, MD

Cliniques universitaires Saint-Luc - Service de Cardiologie
Avenue Hippocrate, 10 BE 1200 Bruxelles, Belgium
Téléphone : +32-2-7642803 - Fax : +32-2-7648980
jean-philippe.lengele@uclouvain.be

Recommandé
ESC²



Prix applicables depuis le 01/03/2016			
	Prix public	Ticket modérateur	Ticket préférentiel
Procoralan 5 mg comprimés pelliculés (56 cp)	54,03€	11,80€	7,80€
Procoralan 7,5 mg comprimés pelliculés (56 cp)	54,03€	11,80€	7,80€



Procoralan®

dans l'insuffisance cardiaque chronique:

Réduit les hospitalisations^{1,2,3,5} - Améliore la survie^{1,3} - Améliore les symptômes^{1,2,3,4,6}

1 PRISE
LE MATIN
+
1 PRISE
LE SOIR

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique **Effets indésirables** pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **DENOMINATION DU MEDICAMENT: Procoralan 5 mg comprimés pelliculés - Procoralan 7,5 mg comprimés pelliculés. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE: Procoralan 5 mg comprimés pelliculés** Un comprimé pelliculé contient 5 mg d'ivabradine (correspondant à 5,390 mg de chlorhydrate d'ivabradine). Excipient à effet notoire : lactose monohydraté 63,91 mg. **Procoralan 7,5 mg comprimés pelliculés** Un comprimé pelliculé contient 7,5 mg d'ivabradine (correspondant à 8,085 mg de chlorhydrate d'ivabradine). Excipient à effet notoire : lactose monohydraté 61,215 mg. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du résumé des caractéristiques du produit. **FORME PHARMACEUTIQUE:** comprimé pelliculé. **Procoralan 5 mg comprimés pelliculés:** Comprimé pelliculé de couleur saumon, de forme oblongue, comportant une barre de sécabilité sur les deux faces, gravé "5" sur une face et "S" sur l'autre face. Le comprimé peut être divisé en doses égales. **Procoralan 7,5 mg comprimés pelliculés:** Comprimé pelliculé de couleur saumon, triangulaire, gravé "7,5" sur une face et "S" sur l'autre face. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES: Traitement symptomatique de l'angor stable chronique:** L'ivabradine est indiquée dans le traitement symptomatique de l'angor stable chronique chez l'adulte coronarien en rythme sinusal ayant une fréquence cardiaque supérieure ou égale à 70 bpm. L'ivabradine est indiquée, chez les adultes présentant une intolérance ou une contre-indication aux bêta-bloquants, - ou en association aux bêta-bloquants chez des patients insuffisamment contrôlés par une dose optimale de bêta-bloquants. **Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique:** L'ivabradine est indiquée dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique de classe NYHA II à IV avec dysfonction systolique, chez les patients en rythme sinusal et dont la fréquence cardiaque est supérieure ou égale à 75 bpm, en association au traitement standard comprenant les bêta-bloquants, ou en cas de contre-indication ou d'intolérance aux bêta-bloquants (voir rubrique 5.1 du résumé des caractéristiques du produit). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION: Posologie:** Pour les différentes doses thérapeutiques, l'ivabradine est disponible sous forme de comprimés pelliculés dosés à 5 mg et 7,5 mg. **Traitement symptomatique de l'angor stable chronique:** Avant d'initier un traitement par ivabradine ou d'augmenter la dose, il est recommandé de disposer de plusieurs mesures de la fréquence cardiaque, de réaliser un ECG ou un enregistrement sur 24 heures de la fréquence cardiaque par Holter ECG. La posologie initiale ne doit pas dépasser 5 mg d'ivabradine deux fois par jour chez les patients de moins de 75 ans. Après trois à quatre semaines de traitement, si le patient reste symptomatique, si la dose initiale est bien tolérée et si la fréquence cardiaque de repos reste supérieure à 60 bpm, la posologie peut être augmentée à la dose supérieure pour les patients recevant 2,5 ou 5 mg deux fois par jour, sans dépasser la dose de 7,5 mg deux fois par jour. Le traitement par ivabradine doit être arrêté si les symptômes de l'angor ne s'améliorent pas après trois mois de traitement. En cas d'amélioration limitée des symptômes et de baisse non cliniquement significative de la fréquence cardiaque de repos après trois mois de traitement, l'arrêt du traitement doit également être envisagé. Si, durant le traitement, la fréquence cardiaque de repos descend en dessous de 50 battements par minute (bpm) ou si le patient présente des symptômes liés à la bradycardie tels que sensations vertigineuses, fatigue ou hypotension, la dose doit être diminuée en sachant qu'une posologie de 2,5 mg deux fois par jour (soit un demi comprimé dosé à 5 mg deux fois par jour) peut être envisagée. Après diminution de la posologie, la fréquence cardiaque doit être surveillée (voir rubrique 4.4 du résumé des caractéristiques du produit). Le traitement doit être interrompu si la fréquence cardiaque reste inférieure à 50 bpm ou si les symptômes liés à la bradycardie persistent malgré la diminution de la dose (voir rubrique 4.4 du résumé des caractéristiques du produit). **Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique:** Le traitement doit être initié uniquement chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque stable. Il est recommandé que le médecin ait une expérience de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique. La posologie initiale habituellement recommandée est de 5 mg d'ivabradine deux fois par jour. Après deux semaines de traitement, la dose peut être augmentée à 7,5 mg deux fois par jour si la fréquence cardiaque de repos reste de façon persistante au dessus de 60 bpm, ou diminuée à 2,5 mg deux fois par jour (soit un demi comprimé dosé à 5 mg deux fois par jour) si la fréquence cardiaque de repos est de façon persistante en dessous de 50 bpm ou en cas de symptômes liés à la bradycardie tels que sensations vertigineuses, fatigue ou hypotension. Si la fréquence cardiaque est comprise entre 50 et 60 bpm, la posologie de 5 mg deux fois par jour peut être maintenue. Si, durant le traitement, la fréquence cardiaque de repos descend de façon persistante en dessous de 50 bpm ou en cas de symptômes liés à la bradycardie, la dose doit être diminuée à la posologie inférieure chez les patients recevant 7,5 mg ou 5 mg deux fois par jour. Si la fréquence cardiaque de repos est de façon persistante au dessus de 60 bpm, la posologie peut être augmentée à la posologie supérieure chez les patients recevant 2,5 mg ou 5 mg deux fois par jour. Le traitement doit être interrompu si la fréquence cardiaque reste inférieure à 50 bpm ou si les symptômes liés à la bradycardie persistent (voir rubrique 4.4 du résumé des caractéristiques du produit). **Population particulière: Sujets âgés:** Chez les patients âgés de 75 ans et plus, une posologie initiale plus faible doit être mise en place (2,5 mg deux fois par jour, c'est-à-dire un demi comprimé dosé à 5 mg deux fois par jour) avant de l'augmenter si nécessaire. **Insuffisance rénale:** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients avec une insuffisance rénale et une clairance de la créatinine supérieure à 15 ml/min (voir rubrique 5.2 du résumé des caractéristiques du produit). **Contre-indications:** - Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du résumé des caractéristiques du produit - Fréquence cardiaque de repos inférieure à 70 battements par minute avant le traitement - Choc cardiogénique - Infarctus aigu du myocarde - Hypotension sévère (<50/30 mmHg) - Insuffisance hépatique sévère - Maladie du sinus (sick sinus syndrome) - Bloc sino-auriculaire - Insuffisance cardiaque instable ou aigue - Patient pacemaker-dépendant (fréquence cardiaque exclusivement imposée par le pacemaker) - Angor instable - Bloc auriculo-ventriculaire du 3^{ème} degré (BAV III) - Association à des inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4, tels que les antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole), les antibiotiques de la famille des macrolides (clarithromycine, érythromycine per os, josamycine, tétracycline), les inhibiteurs de protéases (nelinavir, ritonavir) ou le néfazodone (voir rubrique 4.5 et 5.2 du résumé des caractéristiques du produit) - Association au vérapamil ou au diltiazem, inhibiteurs modérés du CYP3A4 ayant des effets bradycardisants (voir rubrique 4.5 du résumé des caractéristiques du produit) - Grossesse, allaitement et femmes en âge de procréer n'utilisant pas de moyen de contraception efficace (voir rubrique 4.6 du résumé des caractéristiques du produit). **MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI: Mises en gardes spéciales:** Dans son indication dans l'angor stable chronique, l'ivabradine est uniquement un traitement symptomatique en raison de l'absence de bénéfice démontré sur les événements cardiovasculaires. Des mesures répétées de la fréquence cardiaque, un ECG ou un suivi par Holter ECG sur 24 heures doivent être considérés pour déterminer la fréquence cardiaque de repos : - avant d'initier un traitement par ivabradine, - lorsqu'une augmentation de la posologie est envisagée. **Arrhythmies cardiaques:** L'ivabradine n'est pas conseillée chez les patients présentant une fibrillation auriculaire ou d'autres arrhythmies cardiaques interférant avec le

fonctionnement du nœud sinusal. Une surveillance clinique régulière des patients traités par l'ivabradine est recommandée en vue du dépistage d'une fibrillation auriculaire. En cas de survenue d'une fibrillation auriculaire, le rapport bénéfice-risque relatif à la poursuite du traitement par ivabradine doit être attentivement réévalué. Les patients insuffisants cardiaques chroniques ayant un trouble de la conduction intra-ventriculaire (bloc de branche gauche, bloc de branche droit) et une désynchronisation ventriculaire doivent être surveillés attentivement. **Bloc auriculo-ventriculaire du 2^{ème} degré:** L'ivabradine est déconseillée. **Bradycardie:** L'ivabradine ne doit pas être administrée chez les patients ayant une fréquence cardiaque de repos inférieure à 70 bpm avant le début du traitement. Si pendant le traitement, la fréquence cardiaque au repos descend en dessous de 50 bpm ou si le patient présente des symptômes liés à la bradycardie, tels que sensations vertigineuses, fatigue ou hypotension, la posologie doit être réduite ou le traitement arrêté si la fréquence cardiaque se maintient en dessous de 50 bpm ou si les symptômes liés à la bradycardie persistent. **Association avec les inhibiteurs calciques (par ex. vérapamil et diltiazem):** L'utilisation de l'ivabradine est contre-indiquée. **Chez les insuffisants cardiaques de classe NYHA IV:** l'ivabradine doit être utilisée avec précaution. **Accident vasculaire cérébral (AVC):** l'utilisation de l'ivabradine est déconseillée dans les suites immédiates d'un AVC. **Fonction visuelle:** L'administration de l'ivabradine sera prudente chez les patients avec une rétinopathie pigmentaire. **Précautions particulières d'emploi: Patients hypertendus:** l'ivabradine doit être utilisée avec précaution chez ces patients. **Fibrillations auriculaires - Arrhythmies cardiaques:** une cardiographie DC non urgente ne doit être envisagée que 24 heures après la dernière prise d'ivabradine. **Patients présentant un QT long congénital ou traités par des médicaments allongeant le QT:** L'utilisation de l'ivabradine doit être évitée. **Patients hypertendus nécessitant une modification de leur traitement antihypertenseur:** la pression artérielle doit être surveillée. **Excipients:** Les comprimés contiennent du lactose. **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS: Associations contre-indiquées:** inhibiteurs puissants du CYP3A4, inhibiteurs modérés du CYP3A4 (vérapamil et diltiazem), autres inhibiteurs modérés du CYP3A4, inducteurs du CYP3A4, FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT: contre-indiqué. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES:** contre-indiqué. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi:** Diurétiques hypokaliémisants (diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse), autres inhibiteurs modérés du CYP3A4, inducteurs du CYP3A4. **CONDUITE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES:** contre-indiqué. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi:** Diurétiques hypokaliémisants (diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse), autres inhibiteurs modérés du CYP3A4, inducteurs du CYP3A4. **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** contre-indiqué. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES:** contre-indiqué. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi:** Diurétiques hypokaliémisants (diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse), autres inhibiteurs modérés du CYP3A4, inducteurs du CYP3A4. **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** contre-indiqué. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES:** contre-indiqué. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi:** Diurétiques hypokaliémisants (diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse), autres inhibiteurs modérés du CYP3A4, inducteurs du CYP3A4. **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** contre-indiqué. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES:** contre-indiqué. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi:** Diurétiques hypokaliémisants (diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse), autres inhibiteurs modérés du CYP3A4, inducteurs du CYP3A4. **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** contre-indiqué. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES:** contre-indiqué. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi:** Diurétiques hypokaliémisants (diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse), autres inhibiteurs modérés du CYP3A4, inducteurs du CYP3A4. **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** contre-indiqué. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES:** contre-indiqué. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi:** Diurétiques hypokaliémisants (diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse), autres inhibiteurs modérés du CYP3A4, inducteurs du CYP3A4. **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** contre-indiqué. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES:** contre-indiqué. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi:** Diurétiques hypokaliémisants (diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse), autres inhibiteurs modérés du CYP3A4, inducteurs du CYP3A4. **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** contre-indiqué. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES:** contre-indiqué. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi:** Diurétiques hypokaliémisants (diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse), autres inhibiteurs modérés du CYP3A4, inducteurs du CYP3A4. **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** contre-indiqué. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES:** contre-indiqué. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi:** Diurétiques hypokaliémisants (diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse), autres inhibiteurs modérés du CYP3A4, inducteurs du CYP3A4. **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** contre-indiqué. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES:** contre-indiqué. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi:** Diurétiques hypokaliémisants (diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse), autres inhibiteurs modérés du CYP3A4, inducteurs du CYP3A4. **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** contre-indiqué. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES:** contre-indiqué. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi:** Diurétiques hypokaliémisants (diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse), autres inhibiteurs modérés du CYP3A4, inducteurs du CYP3A4. **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** contre-indiqué. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES:** contre-indiqué. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi:** Diurétiques hypokaliémisants (diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse), autres inhibiteurs modérés du CYP3A4, inducteurs du CYP3A4. **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** contre-indiqué. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES:** contre-indiqué. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi:** Diurétiques hypokaliémisants (diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse), autres inhibiteurs modérés du CYP3A4, inducteurs du CYP3A4. **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** contre-indiqué. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES:** contre-indiqué. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi:** Diurétiques hypokaliémisants (diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse), autres inhibiteurs modérés du CYP3A4, inducteurs du CYP3A4. **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** contre-indiqué. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES:** contre-indiqué. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi:** Diurétiques hypokaliémisants (diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse), autres inhibiteurs modérés du CYP3A4, inducteurs du CYP3A4. **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** contre-indiqué. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES:** contre-indiqué. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi:** Diurétiques hypokaliémisants (diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse), autres inhibiteurs modérés du CYP3A4, inducteurs du CYP3A4. **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** contre-indiqué. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES:** contre-indiqué. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi:** Diurétiques hypokaliémisants (diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse), autres inhibiteurs modérés du CYP3A4, inducteurs du CYP3A4. **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** contre-indiqué. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES:** contre-indiqué. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi:** Diurétiques hypokaliémisants (diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse), autres inhibiteurs modérés du CYP3A4, inducteurs du CYP3A4. **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** contre-indiqué. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES:** contre-indiqué. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi:** Diurétiques hypokaliémisants (diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse), autres inhibiteurs modérés du CYP3A4, inducteurs du CYP3A4. **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** contre-indiqué. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES:** contre-indiqué. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi:** Diurétiques hypokaliémisants (diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse), autres inhibiteurs modérés du CYP3A4, inducteurs du CYP3A4. **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** contre-indiqué. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES:** contre-indiqué. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi:** Diurétiques hypokaliémisants (diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse), autres inhibiteurs modérés du CYP3A4, inducteurs du CYP3A4. **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** contre-indiqué. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES:** contre-indiqué. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi:** Diurétiques hypokaliémisants (diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse), autres inhibiteurs modérés du CYP3A4, inducteurs du CYP3A4. **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** contre-indiqué. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES:** contre-indiqué. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi:** Diurétiques hypokaliémisants (diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse), autres inhibiteurs modérés du CYP3A4, inducteurs du CYP3A4. **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** contre-indiqué. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES:** contre-indiqué. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi:** Diurétiques hypokaliémisants (diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse), autres inhibiteurs modérés du CYP3A4, inducteurs du CYP3A4. **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** contre-indiqué. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES:** contre-indiqué. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi:** Diurétiques hypokaliémisants (diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse), autres inhibiteurs modérés du CYP3A4, inducteurs du CYP3A4. **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** contre-indiqué. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES:** contre-indiqué. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi:** Diurétiques hypokaliémisants (diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse), autres inhibiteurs modérés du CYP3A4, inducteurs du CYP3A4. **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** contre-indiqué. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES:** contre-indiqué. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi:** Diurétiques hypokaliémisants (diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse), autres inhibiteurs modérés du CYP3A4, inducteurs du CYP3A4. **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** contre-indiqué. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES:** contre-indiqué. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi:** Diurétiques hypokaliémisants (diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse), autres inhibiteurs modérés du CYP3A4, inducteurs du CYP3A4. **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** contre-indiqué. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES:** contre-indiqué. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi:** Diurétiques hypokaliémisants (diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse), autres inhibiteurs modérés du CYP3A4, inducteurs du CYP3A4. **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** contre-indiqué. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES:** contre-indiqué. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi:** Diurétiques hypokaliémisants (diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse), autres inhibiteurs modérés du CYP3A4, inducteurs du CYP3A4. **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** contre-indiqué. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES:** contre-indiqué. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi:** Diurétiques hypokaliémisants (diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse), autres inhibiteurs modérés du CYP3A4, inducteurs du CYP3A4. **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** contre-indiqué. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES:** contre-indiqué. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi:** Diurétiques hypokaliémisants (diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse), autres inhibiteurs modérés du CYP3A4, inducteurs du CYP3A4. **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** contre-indiqué. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES:** contre-indiqué. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi:** Diurétiques hypokaliémisants (diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse), autres inhibiteurs modérés du CYP3A4, inducteurs du CYP3A4. **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** contre-indiqué. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES:** contre-indiqué. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi:** Diurétiques hypokaliémisants (diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse), autres inhibiteurs modérés du CYP3A4, inducteurs du CYP3A4. **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** contre-indiqué. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES:** contre-indiqué. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi:** Diurétiques hypokaliémisants (diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse), autres inhibiteurs modérés du CYP3A4, inducteurs du CYP3A4. **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** contre-indiqué. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES:** contre-indiqué. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi:** Diurétiques hypokaliémisants (diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse), autres inhibiteurs modérés du CYP3A4, inducteurs du CYP3A4. **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** contre-indiqué. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES:** contre-indiqué. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi:** Diurétiques hypokaliémisants (diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse), autres inhibiteurs modérés du CYP3A4, inducteurs du CYP3A4. **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** contre-indiqué. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES:** contre-indiqué. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi:** Diurétiques hypokaliémisants (diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse), autres inhibiteurs modérés du CYP3A4, inducteurs du CYP3A4. **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** contre-indiqué. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES:** contre-indiqué. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi:** Diurétiques hypokaliémisants (diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse), autres inhibiteurs modérés du CYP3A4, inducteurs du CYP3A4. **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** contre-indiqué. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES:** contre-indiqué. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi:** Diurétiques hypokaliémisants (diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse), autres inhibiteurs modérés du CYP3A4, inducteurs du CYP3A4. **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** contre-indiqué. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES:** contre-indiqué. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi:** Diurétiques hypokaliémisants (diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse), autres inhibiteurs modérés du CYP3A4, inducteurs du CYP3A4. **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** contre-indiqué. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES:** contre-indiqué. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi:** Diurétiques hypokaliémisants (diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse), autres inhibiteurs modérés du CYP3A4, inducteurs du CYP3A4. **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** contre-indiqué. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES:** contre-indiqué. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi:** Diurétiques hypokaliémisants (diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse), autres inhibiteurs modérés du CYP3A4, inducteurs du CYP3A4. **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** contre-indiqué. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES:** contre-indiqué. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi:** Diurétiques hypokaliémisants (diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse), autres inhibiteurs modérés du CYP3A4, inducteurs du CYP3A4. **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** contre-indiqué. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES:** contre-indiqué. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi:** Diurétiques hypokaliémisants (diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse), autres inhibiteurs modérés du CYP3A4, inducteurs du CYP3A4. **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** contre-indiqué. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES:** contre-indiqué. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi:** Diurétiques hypokaliémisants (diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse), autres inhibiteurs modérés du CYP3A4, inducteurs du CYP3A4. **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** contre-indiqué. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES:** contre-indiqué. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi:** Diurétiques hypokaliémisants (diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse), autres inhibiteurs modérés du CYP3A4, inducteurs du CYP3A4. **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** contre-indiqué. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES:** contre-indiqué. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi:** Diurétiques hypokaliémisants (diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse), autres inhibiteurs modérés du CYP3A4, inducteurs du CYP3A4. **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** contre-indiqué. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES:** contre-indiqué. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi:** Diurétiques hypokaliémisants (diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse), autres inhibiteurs modérés du CYP3A4, inducteurs du CYP3A4. **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** contre-indiqué. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES:** contre-indiqué. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi:** Diurétiques hypokaliémisants (diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse), autres inhibiteurs modérés du CYP3A4, inducteurs du CYP3A4. **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** contre-indiqué. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES:** contre-indiqué. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi:** Diurétiques hypokaliémisants (diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse), autres inhibiteurs modérés du CYP3A4, inducteurs du CYP3A4. **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** contre-indiqué. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES:** contre-indiqué. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi:** Diurétiques hypokaliémisants (diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse), autres inhibiteurs modérés du CYP3A4, inducteurs du CYP3A4. **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** contre-indiqué. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES:** contre-indiqué. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi:** Diurétiques hypokaliémisants (diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse), autres inhibiteurs modérés du CYP3A4, inducteurs du CYP3A4. **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** contre-indiqué. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES:** contre-indiqué. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi:** Diurétiques hypokaliémisants (diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse), autres inhibiteurs modérés du CYP3A4, inducteurs du CYP3A4. **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** contre-indiqué. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES:** contre-indiqué. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi:** Diurétiques hypokaliémisants (diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse), autres inhibiteurs modérés du CYP3A4, inducteurs du CYP3A4. **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** contre-indiqué. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES:** contre-indiqué. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi:** Diurétiques hypokaliémisants (diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse), autres inhibiteurs modérés du CYP3A4, inducteurs du CYP3A4. **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** contre-indiqué. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES:** contre-indiqué. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi:** Diurétiques hypokaliémisants (diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse), autres inhibiteurs modérés du CYP3A4, inducteurs du CYP3A4. **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** contre-indiqué. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES:** contre-indiqué. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi:** Diurétiques hypokaliémisants (diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse), autres inhibiteurs modérés du CYP3A4, inducteurs du CYP3A4. **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** contre-indiqué. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES:** contre-indiqué. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi:** Diurétiques hypokaliémisants (diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse), autres inhibiteurs modérés du CYP3A4, inducteurs du CYP3A4. **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** contre-indiqué. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES:** contre-indiqué. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi:** Diurétiques hypokaliémisants (diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse), autres inhibiteurs modérés du CYP3A4, inducteurs du CYP3A4. **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** contre-indiqué. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES:** contre-indiqué. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi:** Diurétiques hypokaliémisants (diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse), autres inhibiteurs modérés du CYP3A4, inducteurs du CYP3A4. **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** contre-indiqué. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES:** contre-indiqué. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi:** Diurétiques hypokaliémisants (diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse), autres inhibiteurs modérés du CYP3A4, inducteurs du CYP3A4. **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** contre-indiqué. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES:** contre-indiqué. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi:** Diurétiques hypokaliémisants (diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse), autres inhibiteurs modérés du CYP3A4, inducteurs du CYP3A4. **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** contre-indiqué. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES:** contre-indiqué. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi:** Diurétiques hypokaliémisants (diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse), autres inhibiteurs modérés du CYP3A4, inducteurs du CYP3A4. **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** contre-indiqué. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES:** contre-indiqué. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi:** Diurétiques hypokaliémisants (diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse), autres inhibiteurs modérés du CYP3A4, inducteurs du CYP3A4. **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** contre-indiqué. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES:** contre-indiqué. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi:** Diurétiques hypokaliémisants (diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse), autres inhibiteurs modérés du CYP3A4, inducteurs du CYP3A4. **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** contre-indiqué. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES:** contre-indiqué. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi:** Diurétiques hypokaliémisants (diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse), autres inhibiteurs modérés du CYP3A4, inducteurs du CYP3A4. **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** contre-indiqué. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES:** contre-indiqué. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi:** Diurétiques hypokaliémisants (diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse), autres inhibiteurs modérés du CYP3A4, inducteurs du CYP3A4. **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** contre-indiqué. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES:** contre-indiqué. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi:** Diurétiques hypokaliémisants (