

## **DIURETIQUES : PRINCIPES et REGLES D'UTILISATION**

Les diurétiques représentent une des classes de médicaments les plus prescrites. Leurs indications principales concernent l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque mais il existe d'autres indications telles que le traitement de l'hypokaliémie, des œdèmes, de l'hypertension portale. Les diurétiques sont des substances qui inhibent la réabsorption rénale du sodium et provoquent donc une élimination urinaire d'eau et de chlorure de sodium.

### **I – GENERALITES**

#### **A. Rappels physiologiques**

Au niveau du néphron, le sodium est réabsorbé en 4 points :

- Tube contourné proximal : à ce niveau, la plus grande partie du sodium est réabsorbée (environ 65 %). Les deux tiers de l'ultrafiltration glomérulaire sont réabsorbés avec le chlorure de sodium et les bicarbonates de façon iso osmotique par rapport au plasma
- Branche ascendante de l'anse de Henlé : il existe une réabsorption active de chlore et de sodium (25 % du sodium), sans réabsorption d'eau. Il existe donc un gradient cortico-papillaire
- Partie haute de la branche ascendante : à ce niveau, une réabsorption de chlore et de sodium rend le contenu tubulaire hypotonique par rapport au plasma. Ce segment est aussi appelé segment de dilution
- Tube contourné distal – tube collecteur : c'est à ce niveau qu'est réalisé l'ajustement final de la quantité de sodium éliminé dans les urines. Il existe une réabsorption passive d'eau et 1 à 2 % du sodium est filtré suivant l'hyper tonicité médullaire. Il n'existe pas de réabsorption de chlore. Ce déséquilibre de charge est compensé par une élimination d'ions potassium en particulier. Cette perméabilité de l'épithélium tubulaire est régulée par l'aldostérone

## **B. Mode d'action**

Les diurétiques agissent en inhibant la réabsorption du sodium à différents niveaux du néphron.

Les diurétiques de l'anse agissent au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé.

Les diurétiques thiazidiques agissent au niveau de la portion initiale du tube distal.

Les anti-aldostérones agissent au niveau de la portion terminale du tube distal et du tube collecteur.

Schéma

## **II – CLASSIFICATION DES DIURETIQUES**

### **A. Diurétiques de l'anse**

#### **1. Caractéristiques pharmacologiques**

En inhibant la réabsorption de sodium et de chlore dans la branche ascendante de l'anse de Henlé, il existe une brusque augmentation de la quantité de sodium arrivant au niveau du segment distal du néphron. A ce niveau et dans le tube collecteur, une partie du sodium est réabsorbée sous l'influence de l'aldostérone responsable d'une élimination obligatoire du potassium : cela explique que les diurétiques de l'anse sont hypokaliémisants.

#### **2. Action salidiurétique**

L'effet natriurétique est d'apparition rapide (quelques minutes après injection intraveineuse et 30 mn après absorption orale) et de durée relativement brève (3 heures après IV et 7 heures après absorption orale). Il existe une relation entre la dose administrée et les effets observés : une faible augmentation de la posologie peut entraîner une majoration importante de la réponse diurétique.

En cas d'insuffisance rénale, même sévère, les effets persistent mais pour des posologies qui doivent alors être plus élevées.

### 3. Pharmacocinétique

Les diurétiques de l'anse sont rapidement éliminés sous forme active dans les urines atteignant leur lieu d'action sur le versant luminal du tubule.

Ainsi, l'importance de la salière est plus étroitement corrélée à l'excrétion urinaire du diurétique que sa concentration plasmatique.

### 4. Les médicaments

Ce sont le furosémide, le bumétacide et le pérétanide. Ces médicaments peuvent être utilisés soit en intraveineux (sauf pour la pérétanide) soit per os.

#### Diurétiques de l'anse

DCI	Spécialité	Dosage	Posologie usuelle
Furosémide	<u>Lasilix</u>  Lasilix faible Lasilix Lasilix retard	<u>Comprimés</u>  20 mg 40 mg 60 mg  500 mg*	1 à 2 cp/j 1 à 2 cp/j 1 cp/j
	Lasilix	<u>Intraveineux</u> 20 mg 250 mg*	40 à 120 mg par injection
Bumétanide	Burinex	<u>Comprimés</u> 1 mg 5 mg*	1 cp/j 1 cp/j
		<u>Intraveineux</u> 2 mg 5 mg*	0,5 à 5 mg par injection
Pirétanide	Eurélix	Comprimés 6 mg	1 cp/j

\* : à usage hospitalier

## **B. Diurétiques thiazidiques et apparentés**

### **1. Caractéristiques pharmacologiques**

Les thiazidiques inhibent la réabsorption de chlorure de sodium au niveau du segment de dilution, c'est à dire le segment proximal du tube contourné distal. L'effet natriurétique est moins puissant que celui des diurétiques de l'anse de Henlé. Cette augmentation de la concentration de sodium traversant le tube contourné distal et le tube collecteur va entraîner une production d'aldostérone responsable d'une hypokaliémie.

### **2. Action salidiurétique**

Il existe une relation entre la dose et l'effet mais celle-ci est beaucoup plus faible que pour les diurétiques de l'anse. L'effet maximal est donc limité quelque soit la dose.

Les diurétiques thiazidiques ne sont pas actifs chez les patients ayant une insuffisance rénale : l'action salidiurétique s'accompagne d'une augmentation de la résistance vasculaire et d'une baisse de la filtration glomérulaire pouvant aggraver une insuffisance rénale pré existante.

En administration chronique, les diurétiques thiazidiques ne provoquent pas d'augmentation perceptible de volume de la diurèse.

### **3. Les médicaments**

Ces médicaments sont utilisés par voie orale. Habituellement, ils sont utilisés à la dose de un comprimé par jour. La ciclétanine doit être utilisée à deux comprimés par jour.

## **Diurétiques thiazidiques et apparentés**

<b>DCI</b>	<b>Spécialité</b>	<b>Dosage</b>	<b>Posologie usuelle</b>
Hydrochlorothiazide	Esidrex	25 mg	1 cp/j
Chlortalidone	Hygroton 25	25 mg	1 cp/j
Xipamide	Lumitens	20 mg	1 cp/j
Dudapamide	Fludex 2,5	2,5 mg	1 cp/j
Ciclitamine	Tenstaten	50 mg	1 à 2 cp/j

### **C. Diurétiques hyperkaliémants**

Il existe deux classes principales de médicaments

- Les antagonistes de l'aldostérone
- Les diurétiques à action tubulaire directe

#### **1. Caractéristiques pharmacologiques**

Ces médicaments inhibent l'absorption des ions sodium (et chlore) au niveau terminal du tube contourné distal et du tube collecteur. Ils diminuent la sécrétion de potassium et de protons et sont donc hyperkaliémants.

Les antagonistes de l'aldostérone sont métabolisés par le foie en canrénone, métabolite actif prépondérant. L'action maximale s'observe après 72 heures de traitement per os ou 2 heures lors d'une utilisation injectable.

Les diurétiques, à action tubulaire directe, agissent sur la membrane du tube contourné distal entraînant une inhibition de l'entrée du sodium. Ils agissent également avec un deuxième type de co-transporteur sodique (Na/protons) qui maintient le pH et l'osmolarité intracellulaire.

#### **2. Action salidiurétique**

Ce sont des diurétiques peu puissants car ils agissent au niveau de la partie terminale du néphron ou simplement 1 à 2 % de sodium sont réabsorbés : ils entraînent donc une natriurèse faible. Leur cinétique est longue.

Il existe une relation dose-effet.

Ils perdent leur efficacité chez les patients atteints d'une insuffisance rénale.

### 3. Les médicaments

Ces médicaments peuvent être utilisés per os ou par intra veineuse.

DCI	Spécialité	Dosage	Posologie usuelle
Spironolactone	Aldactone	Comprimés 50 mg 75 mg	½ cp à 2 cp
Amiloride	Modamide	5 mg	1 à 2 cp/j
Triamtèrene	Tériam	100 mg	1 à 2 cp/j
Canréboate de potassium	Soludactone	Intraveineux 100 mg 200 mg	100 à 400 mg

### D. Association de diurétiques

Ce sont des médicaments qui associent un diurétique hyperkaliémiant et hypokaliémiant.

Elle permet d'associer les effets natriurétiques des molécules de diurétiques hypokaliémiants utilisés en diminuant les risques d'hypokaliémie en raison du blocage de l'échange distal sodium – potassium.

Cependant, l'effet sur l'excrétion urinaire du potassium ne sont pas totalement neutralisés. Ainsi, bien que les risques de dyskaliémie soient restreints, ils peuvent persister et une surveillance de la kaliémie est souhaitable.

DCI	Spécialité	Dosage	Posologie usuelle cp/j
Spironolactone Altizide	Aldactazine	25 mg 15 mg	1 à 2
Triamtèrene Cyclothiazide	Cyclotériam	150 mg 3 mg	1 à 2
Amiloride Hydrochlorothiazide	Modiurétic	5 mg 150 mg	1 à 2
Amiloride Furosémide	Logirène	50 mg 40 mg	1
Triamtèrene Hydrochlorothiazide	Prestole	50 mg 25 mg	1
Triamtèrene Méthylothiazide	Isobar	150 mg 5 mg	1

### **III - INDICATIONS DES DIURETIQUES**

#### **A. Insuffisance cardiaque**

L'insuffisance cardiaque systolique entraîne une diminution du débit cardiaque, responsable

- En amont, d'œdème pulmonaire
- En aval, d'une diminution de débit sanguin rénal qui entraîne une activation du système rénine-angiotensine-aldostérone. Cette rétention hydrosodée est responsable d'une hyperpression veineuse et d'œdème des membres inférieurs.

Les diurétiques les plus souvent utilisés sont les diurétiques de l'anse. Ils sont d'autant plus efficaces que la dose utilisée initialement est forte et leur utilisation par voie intraveineuse est impérative dans les œdèmes aigus pulmonaires.

Une surveillance du traitement par diurétique est nécessaire :

- Clinique : diminution de la dyspnée, des œdèmes et du poids ; surveillance de la courbe de diurèse et contrôle de la pression artérielle
- Biologique : la créatininémie et l'urée doivent être contrôlées afin d'éviter la survenue d'une insuffisance rénale fonctionnelle (qui nécessite alors la diminution des diurétiques)

La kaliémie doit être très surveillée car l'hypokaliémie peut favoriser la survenue de trouble du rythme auriculaire ou ventriculaire.

Enfin, la natrémie doit être contrôlée : l'hyponatrémie est la traduction d'une activation excessive du système rénine – angiotensine – aldostérone et représente un facteur pronostic péjoratif.

Actuellement et depuis la publication de l'étude RALES, l'association de diurétique avec un anti-aldostérone semble améliorer les signes fonctionnels et diminuent la

morbi-mortalité. En outre, dans cette étude, les patients avaient un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion.

En pratique, l'association des diurétiques hyper et hypokaliémiants est souhaitable à la phase chronique de l'insuffisance cardiaque.

## **B. Hypertension artérielle**

Les diurétiques sont un des traitements de base de l'hypertension artérielle. D'ailleurs, dans les définitions de l'hypertension artérielle selon l'ANAES ou le Joint National Committee VI, une hypertension artérielle est considérée comme résistante lorsqu'elle persiste malgré une bi ou une trithérapie comprenant au moins un diurétique.

Le traitement diurétique est d'autant plus efficace qu'il s'agit d'hypertension artérielle à rénine basse : cela est donc plus fréquent chez les sujets de plus de 60 ans et les sujets de race noire.

Afin d'éviter les perturbations du bilan ionique, l'utilisation d'association de diurétiques hypokaliémiants et épargneurs de potassium est souhaitable.

## **C. Autres indications**

Ascite cirrhotique : dans cette situation, il existe un hyperaldostéronisme important qui nécessite en première intention la prescription de spironolactone. Si nécessaire, l'association aux diurétiques de l'anse est possible.

Le risque du traitement est de provoquer un syndrome hépato-rénal de mauvais pronostic.

Hypercalcémie : le furosémide augmente l'élimination urinaire du calcium. Il peut être utilisé en association à d'autres thérapeutiques plus spécifiques.

Hyperkaliémie : les diurétiques de l'anse d'action rapide peuvent être utilisés dans les hyperkaliémie modérées.

Insuffisance rénale : au cours de l'insuffisance rénale aiguë afin d'obtenir une reprise de la diurèse, de l'insuffisance rénale chronique pour entretenir la diurèse ou au cours des syndromes néphrotiques, seuls les diurétiques de l'anse peuvent être utilisés.

#### **IV – EFFETS INDESIRABLES**

##### **A. Effets de la classe**

Ils sont potentiellement graves.

Déshydratation : elle est favorisée par une prescription prolongée ou des posologies élevées de diurétiques. Elle est fréquente lors des régimes sans sel strict, chez les sujets âgés (en particulier, lors d'une diminution de l'apport hydrique et lors des épisodes de diarrhée et vomissements).

Il faut alors rechercher des symptômes tels que la soif, l'asthénie, la sécheresse de la bouche ou le pli cutané.

Hypokaliémie : l'hypokaliémie est très fréquente, en particulier par les diurétiques de l'anse et les thiazidiques. Deux mécanismes favorisent ce trouble ionique :

- La stimulation du système angiotensine aldostérone favorise la réabsorption de sodium est une fuite urinaire du potassium.
- L'alcalose sous diurétiques liée à la déplétion en ion chlore provoque le transfert du potassium vers le secteur intracellulaire.

Une surveillance de la kaliémie est nécessaire et, en l'absence d'insuffisance rénale, l'association à un diurétique épargneur de potassium semble diminuer ce risque qui nécessite quand même une surveillance régulière de la kaliémie.

- Hyponatrémie : les diurétiques peuvent favoriser les hyponatrémies de déplétion dont le traitement nécessite une réhydratation avec recharge en sodium.

##### **B. Effets selon le site d'action**

- Accidents immuno-allergiques : les diurétiques de l'anse et les thiazidiques ont des structures biochimiques proches de celles des sulfamides : un antécédent d'allergie aux sulfamides doit rendre très prudente l'utilisation des diurétiques hypokaliémiants.

- Hyperuricémie : les diurétiques de l'anse et les thiazidiques peuvent provoquer des crises de gouttes. Une surveillance de l'uricémie au début du traitement doit être faite.

- Hyperglycémie et perturbation du bilan lipidique : les thiazidiques favorisent l'hyperglycémie et ils peuvent aggraver de façon dose-dépendante, un diabète pré existant.

De même, les thiazidiques entraînent une élévation du cholestérol total, du LDL et des VLDL ainsi que des triglycérides.

- Gynécomastie : celle-ci peut se voir lors d'un traitement par spironolactone (5 % des cas) en raison de la structure chimique voisine de celle des oestrogènes. Cet effet est dose-dépendant.

### **Récapitulatif**

**Mode d'action :** Effets salidiurétiques

**Deux classes principales :** Diurétiques hypokaliémiants  
Épargneurs de potassium

**Indications :** Insuffisance cardiaque  
Hypertension artérielle

**Complications :** Déshydratation  
Hypokaliémie  
Hyponatrémie

Les diurétiques de l'anse ont une action rapide et peuvent être utilisés en cas d'insuffisance rénale.