

Chapitre 26 Item 264 – UE 8 – Prescription et surveillance des diurétiques

I. **Différentes classes de diurétiques**

II. **Modes d'action**

III. **Indications**

IV. **Prescription et surveillance**

Objectifs pédagogiques

Nationaux

■ Prescrire et surveiller un médicament appartenant aux principales classes de diurétiques.

CNEC (à confronter aux objectifs de l'item 265 non traité dans cet ouvrage)

■ Connaître les noms des molécules, le site et le mode d'action succinct des trois classes de diurétiques que sont les diurétiques de l'anse de Henlé, les thiazidiques et les diurétiques épargnant le potassium.

■ Savoir prescrire les diurétiques habituellement utilisés dans l'hypertension artérielle et ceux utilisés dans l'insuffisance cardiaque (sans les posologies).

■ Connaître les associations de diurétiques et leur condition d'emploi.

■ Connaître et savoir identifier les situations favorisant les principaux effets indésirables des diurétiques, à savoir : hypotension artérielle, déshydratation, hyponatrémie, hypo- ou hyperkaliémie, insuffisance rénale.

■ Connaître les signes de gravité de l'hyperkaliémie induite par les diurétiques, les médicaments ou associations de médicaments et les conditions favorisant son apparition.

I Différentes classes de diurétiques

Leur classification est fondée sur leur site d'action (**fig. 26.1**).

__Fig. 26.1

Sites d'action des diurétiques dans le néphron.

Sites : 1. diurétiques osmotiques (tube proximal) ; 2. diurétiques de l'anse (branche ascendante de l'anse de Henlé) ; 3. diurétiques thiazidiques (tube contourné distal) ; 4. diurétiques épargnant le potassium (tube contourné distal).

On distingue trois grandes classes (**tableau 26.1**) :

- diurétiques de l'anse de Henlé (branche ascendante de l'anse de Henlé) :
 - chef de file : furosémide (Lasilix®),
 - autres : bumétanide (Burinex®), pirétanide (Eurélix®) ;
- diurétiques thiazidiques (tube contourné distal) :
 - chef de file : hydrochlorothiazide (Esidrex®),
 - autres : indapamide (Fludex®), cicléstanine (Tenstaten®) ;
- diurétiques épargnant le potassium (tube contourné distal et surtout tube collecteur) :

- antagoniste de l'aldostérone ou inhibiteurs des récepteurs aux minéralocorticoïdes : spironolactone (Aldactone®) et éplérénone (Inspra®) (*per os*), et canrénoate de potassium (Soludactone®) forme i.v. uniquement,
- autres : amiloride (Modamide®), triamtèrene (en association avec le méthyclothiazide : Isobar® ou en association avec l'hydrochlorothiazide : Prestole®).

Tableau 26.1 Propriétés des principaux diurétiques.

Classe	DCI (nom commercial)	Présentation	Principales indications	Principaux effets secondaires	Effets secondaires rares
Diurétiques de l'anse	Furosémide (Lasilix®)	Cp 20 mg Cp 40 mg Gel LP 60 mg Forme injectable i.v.	Œdème aigu du poumon Insuffisance cardiaque État œdémateux Plus rarement, HTA	Hypokaliémie Déshydratation Hypotension orthostatique Hyperuricémie Hyperglycémie	Hyponatrémie Ototoxicité Torsade de pointes par hypokaliémie
	Bumétanide (Burinex®)	Cp 1 mg Cp 5 mg Forme injectable i.v.			
	Pirétanide	Gel 6 mg	HTA		

	(Eurélix®)		uniquement		
Diurétiques thiazidiques	Hydrochlorothiazide (Esidrex®)	Cp 25 mg	HTA	Hypokaliémie Hyperuricémie Hyperglycémie	Déshydratation Hyponatrémie Hypotension orthostatique Torsade de pointes (hypokaliémie) Alcalose
	Indapamide (Fludex®)	Cp 1,5 mg			
	Ciclétanine (Tenstaten®)	Gel 50 mg			
Diurétiques épargnant le potassium	Spironolactone (Aldactone®) Canrenoate de potassium (Soludactone®)	Cp 25 mg Cp 50 mg IV	HTA Insuffisance cardiaque (dysfonction systolique du VG) Hyperaldostéronisme	Hyperkaliémie Gynécomastie (spironolactone)	Insuffisance rénale Déshydratation Hyponatrémie Impuissance Troubles menstruels

			primaire		Acidose
	Éplérénone (Inspra®)	Cp 25 mg Cp 50 mg	Insuffisance cardiaque ou FEVG < 40 % après infarctus du myocarde Insuffisance cardiaque stade 2–4 NYHA si FE < 35 %		
	Amiloride (Modamide®)	Cp 5 mg	HTA	Hyperkaliémi e	Insuffisance rénale Déshydratatio n Hyponatrémie Acidose
	Triamtèrene (uniquement en association avec le méthyclothiaz		HTA		

	ide : Isobar® ou avec l'hydrochloro thiazide : Prestole®)				
--	---	--	--	--	--

a Cette forme n'est pas recommandée dans l'IC, uniquement HTA.

II Modes d'action

A Généralités

Les diurétiques sont des agents pharmacologiques ayant pour but d'augmenter l'excrétion rénale du sodium et, par voie de conséquence, de l'eau.

Quatre-vingt-dix-neuf pour cent du sodium filtré sont réabsorbés.

Deux tiers du sodium du filtrat glomérulaire sont réabsorbés au niveau du tube contourné proximal, 25 % au niveau de l'anse de Henlé et la régulation fine a lieu au niveau du tube contourné distal sous l'action de l'aldostérone.

B Mécanismes d'action des diurétiques de l'anse

- Ce sont les dérivés sulfamidés dont l'action se situe au niveau de la portion ascendante de l'anse de Henlé.
- Rapidement absorbés par voie orale et sécrétés dans la lumière tubulaire sous forme active soit par filtration glomérulaire soit par sécrétion tubulaire.
- Ils agissent sur le versant luminal de l'anse (effet salidiurétique dépendant surtout de la concentration urinaire) en inhibant le cotransport actif du Na^+ , K^+/Cl^- dans la branche ascendante de l'anse de Henlé ; ils s'opposent ainsi à la réabsorption du sodium et

d'autres ions. Ils entraînent aussi une augmentation de l'excrétion de Mg^{2+} et de Ca^{2+} (propriété intéressante pour le traitement des hypercalcémies).

- Délai et durée d'action courts :
 - voie i.v. : délai de 5 minutes environ, effet maximal en 15 à 30 minutes, demi-vie d'élimination moyenne d'1 heure, durée de l'effet 3 heures ;
 - *per os* : délai de 30 minutes environ, effet maximal en 1 heure, demi-vie d'élimination moyenne de 50 minutes, durée de l'effet 7 heures.
- Effet salidiurétique proportionnel aux doses administrées et persistant en cas d'insuffisance rénale.
- Autre effet : vasodilatation veineuse (effet indépendant de l'effet au niveau rénal), particulièrement lors d'une administration par voie intraveineuse entraînant une diminution de la précharge (utile dans le traitement de l'œdème aigu du poumon).

C Mécanismes d'action des diurétiques thiazidiques

Ce sont des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique.

Ils inhibent la réabsorption du NaCl au niveau du segment proximal du tube contourné distal (segment de dilution).

Ils ont un groupement sulfamidé non substitué.

Administrés par voie orale, ils sont absorbés par voie digestive et ont des métabolismes différents selon la molécule. Pour être actifs, ils doivent atteindre le pôle endoluminal du tube contourné distal où ils inhibent le cotransport du NaCl.

L'augmentation de la natriurèse s'accompagne d'une augmentation proportionnelle de la kaliurèse et de la chlorurie, mais d'une diminution de l'excrétion du calcium.

Effet diurétique et relation dose-effet sont moins importants que pour les diurétiques de l'anse.

Délai et durée d'action sont plus longs que pour les diurétiques de l'anse.

Ils sont inefficaces en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 20 mL/min).

D Mécanismes d'action des diurétiques épargnant le potassium

Ce sont des stéroïdes de synthèse qui doivent se fixer au récepteur cytoplasmique des minéralocorticoïdes. Ils empêchent la migration du complexe formé avec le récepteur vers le noyau. Leur forte liposolubilité leur permet une bonne diffusion intracellulaire.

Ils diminuent l'excrétion de K^+ et de H^+ au niveau du tube contourné distal et du tube collecteur provoquant une augmentation de la fraction excrétée du sodium (effets opposés à ceux de l'aldostérone).

L'amplitude de leur effet natriurétique dépend du niveau de sécrétion de l'aldostérone mais est toujours inférieure à celui des thiazidiques et des diurétiques de l'anse.

Ils présentent un intérêt dans l'insuffisance cardiaque et dans l'HTA, en particulier dans les hyperaldostéronismes primaires et secondaires.

Amiloride et triamterène : leur action est indépendante de l'aldostérone ; ils entraînent une diminution de la perméabilité luminale au sodium.

III Indications

A Hypertension artérielle (HTA)

Ils sont indiqués en monothérapie ou en association, en première ou seconde intention.

Ils peuvent être associés entre eux ou avec tout autre traitement antihypertenseur, on considère qu'une trithérapie antihypertensive doit toujours comporter un diurétique.

Intérêt des faibles doses de thiazidiques (en l'absence d'insuffisance rénale sévère qui est une situation dans laquelle ils sont inefficaces), éventuellement associées à un diurétique épargnant le potassium (amiloride ou triamterène).

Ils diminuent la morbi-mortalité dans l'HTA et particulièrement le risque d'accident vasculaire cérébral.

L'effet antihypertenseur est obtenu à des doses faibles et non dose-dépendant.

Les diurétiques de l'anse sont peu utilisés (gêne mictionnelle).

Intérêt de la spironolactone en cas d'hyperaldostéronisme primaire ; à éviter dans les autres cas, car elle entraîne des troubles hormonaux (troubles des menstruations chez la femme ; gynécomastie, trouble de l'érection chez l'homme).

En cas d'insuffisance rénale sévère, seuls les diurétiques de l'anse peuvent être utilisés (diurétiques thiaziques inefficaces, diurétiques épargneurs de potassium contre-indiqués).

B Insuffisance cardiaque

- Les diurétiques de l'anse sont incontournables : le furosémide est de loin le plus prescrit.
- Ils sont indiqués en cas de rétention hydrosodée mais peuvent être utilisés à tous les stades de l'insuffisance cardiaque.
- Absence d'essai de morbi-mortalité pour les diurétiques de l'anse.
- La plus petite dose efficace possible est recherchée, et ils ne sont généralement pas prescrits au stade I de la NYHA. Chez certains patients il est nécessaire d'augmenter les doses de manière importante (jusqu'à 500 mg voire 1 g de furosémide par jour voire plus) pour contrôler la congestion.
- Dans les situations aiguës, ce sont surtout les diurétiques de l'anse par voie intraveineuse qui sont utilisés (parfois en association avec la soludactone par voie intraveineuse).
- Les anti-aldostérones améliorent la morbi-mortalité en cas de dysfonction systolique du ventricule gauche à partir du stade II de la NYHA (spironolactone et éplérénone) et en postinfarctus (éplérénone).

- Les thiazidiques sont rarement utilisés dans l'insuffisance cardiaque ; on peut parfois les prescrire en cas de résistance aux diurétiques de l'anse chez les patients en insuffisance cardiaque grave, en association avec ces derniers.

C Autres indications

- Décompensation œdémato-ascitique des cirrhoses.
- Hypercalcémie (furosémide).
- Insuffisance rénale (diurétiques de l'anse pour entretenir la diurèse).

IV Prescription et surveillance

A Choix du traitement diurétique et règles de prescriptions

Le choix du traitement diurétique dépend de :

- la pathologie traitée ;
- la fonction rénale ;
- la kaliémie ;
- traitements associés ;
- comorbidités.

Bilan préthérapeutique : rechercher les contre-indications des maladies associées pouvant favoriser les troubles hydroélectrolytiques (diarrhée, vomissements), faire un bilan biologique (créatininémie, kaliémie, calcémie, uricémie, glycémie à jeun).

Débuter le traitement par la posologie minimale efficace.

Contrôle de l'efficacité thérapeutique et du bilan biologique à 15 jours ou 1 mois, puis tous les 6 mois à 1 an.

Régime hyposodé toujours associé.

Ils doivent être interrompus 24 à 48 heures avant une injection de produit de contraste iodé.

B Effets secondaires

1 Effets secondaires hydroélectrolytiques

Déshydratation

- Particulièrement fréquente chez les sujets âgés.
- Peut être favorisée par diarrhée, vomissements, période de fortes chaleurs.
- Peut entraîner une insuffisance rénale aiguë d'origine fonctionnelle.
- Il faut être vigilant avant une injection de produit de contraste iodé car le risque d'insuffisance rénale augmente (quand cela est possible, il est préférable de suspendre transitoirement les diurétiques).

Hyponatrémie

- Les diurétiques peuvent favoriser les hyponatrémies (par déplétion), notamment en cas de régime désodé strict chez les sujets âgés.
- Pathologies associées favorisant l'hyponatrémie (par dilution) : insuffisance cardiaque, cirrhose.
- Il est parfois nécessaire d'interrompre le traitement diurétique afin de traiter l'hyponatrémie et de mettre en place une restriction hydrique s'il existe une part d'hyponatrémie de dilution.

Hypokaliémie (diurétiques de l'anse et thiazidiques)

- Fréquente.
- Souvent modérée.
- Nécessite une surveillance de l'ionogramme sanguin à 15 jours et 1 mois après l'introduction du traitement puis tous les 6 mois à 1 an.
- Traitement : augmentation des apports alimentaires, administration de gélules de potassium ou adjonction d'un diurétique épargneur de potassium.

- Favorise les extrasystoles ventriculaires et troubles du rythme ventriculaire.

Hyperkaliémie (diurétiques épargnant le potassium)

Elle est beaucoup plus menaçante que l'hypokaliémie, car elle peut entraîner bradycardies sévères et troubles du rythme ventriculaire.

Elle est favorisée par l'administration conjointe d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA 2) et par l'insuffisance rénale. Elle nécessite une surveillance régulière de l'ionogramme sanguin et l'éducation du patient vis-à-vis d'éventuels épisodes de déshydratation.

La triple association IEC, ARA 2 et antialdostérone est formellement contre-indiquée.

Hypovolémie

Elle est parfois associée à une *hypotension artérielle orthostatique* (+++) qui peut elle-même être responsable de lipothymies, malaises ou pertes de connaissance, surtout chez le sujet âgé.

2 Autres effets secondaires

- Effet hyperglycémiant :
 - dose-dépendant ;
 - concerne les diurétiques de l'anse et les thiazidiques.
- Hyperuricémie :
 - concerne les diurétiques thiazidiques et les diurétiques de l'anse ;
 - peut parfois exposer à la survenue de crises de goutte.
- Perturbations du bilan lipidique : augmentation du taux de cholestérol et de triglycérides sous thiazidiques.
- Gynécomastie :
 - concerne les antialdostérone (essentiellement la spironolactone) ;

- des troubles menstruels peuvent également être présents chez les femmes.
 - Ototoxicité des diurétiques de l'anse :
 - effets secondaires rares, uniquement en cas de fortes doses, en particulier chez l'insuffisant rénal ;
 - prescription prudente en association avec les aminosides.
 - Interactions médicamenteuses :
 - les diurétiques diminuent la clairance rénale du lithium, ils doivent donc être évités chez les patients traités par lithium ;
 - l'association des diurétiques thiazidiques ou des diurétiques de l'anse avec un autre traitement hypokaliémiant (laxatifs) doit faire renforcer la surveillance de la kaliémie ;
 - réduction de l'effet diurétique en cas de coprescription d'AINS ;
 - l'association diurétique épargnant le potassium et inhibiteur de l'enzyme de conversion n'est pas contre-indiquée mais doit faire renforcer la surveillance de la kaliémie.
-

Points clés

- Les diurétiques sont des agents pharmacologiques ayant pour but d'augmenter l'excrétion rénale du sodium et, par voie de conséquence, de l'eau.
- Trois classes de diurétiques : diurétiques de l'anse (furosémide), diurétiques thiazidiques (hydrochlorothiazide) et diurétiques épargnant le potassium (spironolactone).

Diurétiques de l'anse

- Ils agissent au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé en inhibant la réabsorption du chlore et par conséquent du sodium.
- Principales indications : lutter contre les signes congestifs de l'insuffisance cardiaque (dont l'OAP), l'insuffisance rénale, les décompensations œdémato-ascitique des cirrhoses.
- Principaux effets secondaires : hypokaliémie, déshydratation.

Diurétiques thiazidiques

- Ils inhibent la réabsorption du NaCl au niveau du tube contourné distal.
- Inefficaces en cas d'insuffisance rénale.
- Principale indication : HTA.
- Principal effet secondaire : hypokaliémie.

Diurétiques épargnant le potassium

- Ils diminuent l'excrétion de K^+ et de H^+ et augmentent la fraction excrétée du sodium au niveau du tube contourné distal.
- Principales indications : insuffisance cardiaque avec dysfonction systolique du ventricule gauche (spironolactone, éplérénone), HTA.
- Principaux effets secondaires : hyperkaliémie, insuffisance rénale.

Pour en savoir plus

Dictionnaire Vidal 2014. Édition Anniversaire 100 ans.