



Faculté
de médecine

LES DIURETIQUES

Items du programme du 2^e cycle des études médicales

- **130** Hypertension artérielle de l'adulte : - Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient
- **176** Prescription et surveillance des diurétiques. - Prescrire et surveiller un médicament appartenant aux principales classes de diurétiques.
- **250** Insuffisance cardiaque de l'adulte : - Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient
- **253** Insuffisance rénale chronique : Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient

Objectifs de l'enseignement :

- **connaître les bases physiologiques des effets des diurétiques**
- **savoir distinguer les différentes familles de diurétiques**
- **connaître les mécanismes d'action des différentes familles de diurétiques**
- **comprendre les effets pharmacologiques et leur implication clinique**
- **connaître les effets indésirables des diurétiques et en comprendre les mécanismes**
- **connaître et comprendre les contre-indications en cas d'associations médicamenteuses**

Plan

1. Introduction

2. Rappels Physiologiques

3. Classification

4. Les Médicaments (structure, lieu et mode d'action, pharmacocinétique et effets pharmacologiques)

4.1 Hypokaliémiants :

4.1.1. les diurétiques de l'anse

4.1.2. les diurétiques thiazidiques

4.2 Hyperkaliémiants :

4.2.1. les antagonistes de l'aldostérone

4.2.2. les diurétiques hyperkaliémiants à effets tubulaires directs

5. Effets indésirables

6. Interactions médicamenteuses

Annexe : le maniement des diurétiques - fiche de transparence AFSSaPS 1999

Pour vous aider à mémoriser les informations, elles sont présentées avec la mise en forme suivante

- **Information indispensable à connaître**
- Information importante
- *Information complémentaire*

1. Introduction

Le point important pour cette classe :

La plupart des propriétés importantes de cette classe (effets pharmacologiques, indications, effets indésirables, interactions médicamenteuses, règles de maniement) reposent sur la connaissance du site d'action des diurétiques.

Pour définir cette classe de médicaments indiqués avant tout dans le traitement de l'œdème et de l'hypertension artérielle, on peut dire **qu'**

un diurétique est une substance qui entraîne une augmentation de l'élimination urinaire de sodium et par conséquent une augmentation de l'élimination de l'eau

puisque les mouvements de l'eau sont en grande partie dépendants des mouvements du sodium.

Un verre d'eau n'est pas un diurétique c'est un aquarétique.

La totalité du sodium plasmatique est filtré par le rein, 1 % seulement est excrété, ceci veut dire que 99 % de ce sodium sont réabsorbés par un fantastique travail de réabsorption.

Il est important de garder en mémoire qu'il n'est pas possible d'inhiber exclusivement la seule réabsorption du sodium. Ainsi les diurétiques modifient également d'autres fonctions de la cellule tubulaire.

Il va s'agir en particulier de l'élimination urinaire de l'eau (modifiant ainsi la concentration et/ou la dilution des urines), des protons et/ou des bicarbonates ou du chlore (entraînant des variations de pH urinaire et éventuellement de l'équilibre acido-basique), du potassium (avec des conséquences possibles sur la kaliémie). **Ces phénomènes peuvent être à l'origine d'effets indésirables.**

La résultante commune de l'action des diurétiques est une élimination accrue de sodium mais le mode et le site d'action de ces médicaments peut être différents tout au long du néphron.

Cette notion est à la base de la classification des diurétiques séparés en différents groupes selon que la perte de sodium soit ou non associée à une perte de potassium et selon leur site d'action rénal : tube proximal, branche ascendante de l'anse de Henlé, tube distal.

La bonne compréhension des mécanismes d'action des diurétiques nécessite un rappel des principaux mécanismes physiologiques du fonctionnement du néphron.

2. Rappels Physiologiques

Le néphron représente l'unité fonctionnelle du rein et se répartit entre cortex et medulla, il est composé d'un glomérule, du tube contourné proximal, de l'anse de Henlé avec une partie grêle et une partie plus épaisse : la branche ascendante, du tube distal et du tube collecteur.

Cet ensemble constitue la cible privilégiée des diurétiques et leur effet natriurétique résulte de modifications des mécanismes de réabsorption du sodium.

a. Le glomérule

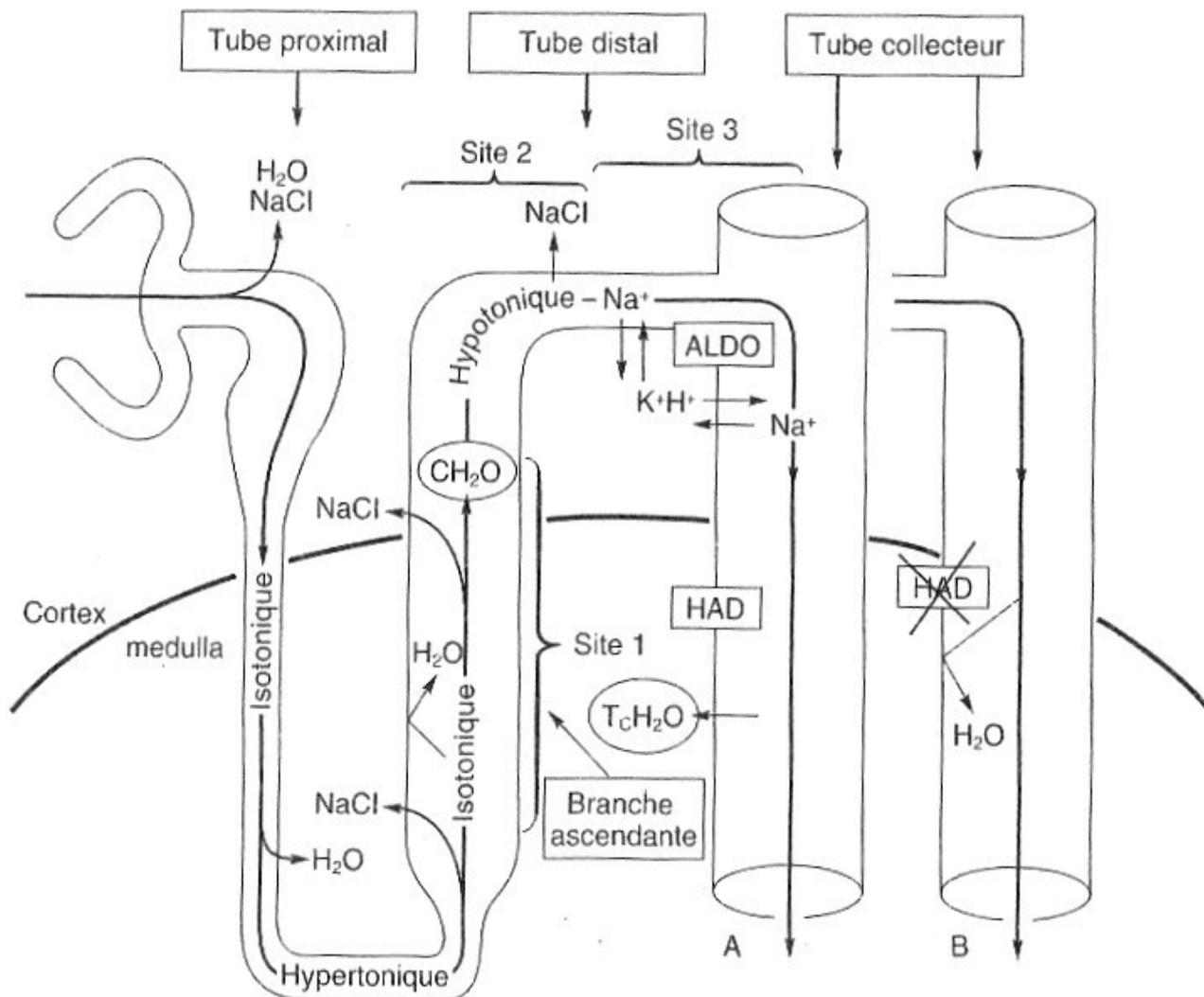
Chez le sujet normal, les glomérules rénaux produisent quotidiennement environ 180 litres de filtrat (pré-urine) dont 99 % seront réabsorbés à différents niveaux le long du tubule rénal.

b. Le tubule

Dans les cellules épithéliales du tubule rénal, la réabsorption du sodium par la face luminale est assurée par différents systèmes de transport qui varient selon le segment du tubule considéré.

L'expulsion active du sodium par la face baso-latérale vers le liquide périrubulaire s'effectue à tous les niveaux du tubule contre un gradient électro-chimique.

Ce transport actif est réalisé par une pompe sodium et potassium dépendante, il nécessite de l'énergie qui provient de l'hydrolyse de l'ATP par une ATPase couplée à la pompe sodium potassium (ATPase Na et K dépendante).



Aucun des diurétiques ne semble agir par l'inhibition de cette pompe à sodium, une inhibition importante de ce mécanisme entraînerait des effets toxiques aigus liés à une déshydratation massive : ouabaine et digitaliques qui sont des inhibiteurs de la Na-K ATPase cardiaque et vasculaire n'arrivent pas au niveau rénal à une concentration cellulaire suffisante pour inhiber la pompe sodique de la face baso-latérale.

Cette pompe est inhibée par un facteur endogène : facteur natriurétique atrial qui est sécrété dans des conditions particulières (insuffisance cardiaque), ce facteur ne semble pas avoir une place dans la régulation de base de la diurèse mais aurait un rôle à jouer dans des situations aiguës.

En fait la plupart des diurétiques sauf les anti-aldostérones agissent au niveau de la membrane luminale inhibant différents systèmes de transport ; ceci nécessite par conséquent la présence de ces substances dans la lumière du tubule : **ils doivent donc être filtrés ou sécrétés.**

Le tubule proximal

Les deux tiers (65 %) du filtrat glomérulaire sont réabsorbés à ce niveau, la surface de réabsorption est grande grâce à la structure particulière de la membrane constituée en bordure en brosse à ce niveau.

Le sodium y est réabsorbé en association avec d'autres ions : chlorure, phosphates, bicarbonates mais aussi avec le glucose et des acides aminés.

L'eau suit passivement les mouvements du sodium. Il s'agit d'une réabsorption isoosmotique : à la sortie du tubule proximal, le liquide tubulaire est isoosmotique au plasma.

Le tubule proximal est un lieu de régulation important car il adapte la réabsorption à la charge filtrée ; ainsi toute déshydratation entraîne une augmentation de la réabsorption. Malgré cela le tube proximal n'est pas réellement intéressant sur le plan diurétique :

- un diurétique qui provoquerait un blocage complet de la réabsorption du sodium au niveau proximal serait un poison, les diurétiques agissant au niveau du tube proximal ne peuvent inhiber qu'une partie de cette réabsorption (inhibiteurs de l'anhydrase carbonique),
- l'effet natriurétique obtenu à ce niveau est amputé par une réabsorption accrue de sodium au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé en réponse à l'accroissement de la charge sodée lui parvenant.

Anse de Henlé

Segment important dans les phénomènes de concentration-dilution.

C'est le seul endroit de l'organisme où la réabsorption de l'eau et du sodium est dissociée.

Afin de mieux dissocier les phénomènes de concentration et de dilution, on a séparé, un peu théoriquement la branche ascendante de l'anse de Henlé en une partie médullaire = site 2, où l'urine est hypertonique, et une partie où l'urine est hypotonique : segment de dilution = site 3 qui anatomiquement empiète également sur la partie initiale du tube distal.

Dans la branche descendante intervient une réabsorption massive de l'eau imposé par le gradient cortico-médullaire. Dans la medulla, la réabsorption de chlorure de sodium assure la formation du gradient de concentration cortico-medullaire qui se trouve multiplié par le phénomène de contre-courant favorisé par la disposition en épingle à cheveux de l'anse de Henlé.

20 à 25 % du sodium est réabsorbé dans la branche ascendante de l'anse de Henlé. Le transport actif de sodium est réalisé par un système de co-transport couplant Na_2Cl K, le moteur de ce transport est le Cl, le sodium suivant le Cl.

Cette partie du néphron est imperméable à l'eau : la réabsorption des ions permet de diluer les urines qui deviennent progressivement hypotoniques en particulier dans le cortex au niveau du segment de dilution : osmolarité = 80 mosm/l (plasma 300 mosm/l).

On a ainsi constitution d'une fraction d'eau appelée eau libre car non liée à des ions que l'on définit comme étant le volume d'eau qui est éliminé en excès du volume nécessaire pour obtenir une urine de même osmolarité que le plasma.

Que devient cette eau libre ?

- *En cas de déshydratation, c'est-à-dire dans une situation où l'eau doit être retenue et donc où l'urine doit être concentrée il y a sécrétion d'ADH, l'hormone anti-diurétique ; la paroi du tube collecteur sera rendu perméable à l'eau et l'eau libre va être réabsorbée vers l'interstitium de la medulla qui est hypertonique grâce à un gradient osmotique. On a ainsi un transfert à l'eau libre qui se définit comme la quantité d'eau qu'il faudrait ajouter à l'urine pour qu'elle soit iso-osmotique au plasma, ceci reflète la concentration des urines.*
- *En cas de surcharge aqueuse, c'est-à-dire dans une situation favorable à la dilution des urines, il n'y a pas de sécrétion d'ADH, les parois du tube collecteur sont imperméables à l'eau et la fraction d'eau libre sera excrétée.*

Pour revenir au phénomène de dilution et de concentration, tout médicament qui inhibe la réabsorption du sodium dans la totalité de la branche ascendante de l'anse de Henlé empêchera à la fois les phénomènes de concentration et de dilution, par ailleurs un

médicament qui inhibe la réabsorption du sodium au niveau du segment de dilution empêchera la dilution des urines.

Tube distal

Au niveau du site 4, apparaît la sécrétion du potassium, la totalité du potassium filtré est réabsorbé en amont du TD, **le potassium urinaire provient exclusivement de la sécrétion distale.**

2 à 5 % du sodium sont réabsorbés au niveau du tube distal en particulier en échange avec des ions K et des protons sous l'influence de l'aldostérone (et donc du système rénine-angiotensine-aldostérone).

La sécrétion d'aldostérone est déclenchée par l'angiotensine II elle-même mise en jeu par une diminution de la volémie détectée par les barorécepteurs de l'artériole afférente mais probablement aussi par des capteurs de la médulla dense sensible à l'augmentation de la concentration en Na dans le tubule distal.

Ceci conduit à une augmentation de la réabsorption du Na et une majoration de l'excrétion du potassium.

Ainsi toute substance dont le point d'impact se trouve situé en amont du tube contourné distal en provoquant un afflux de sodium dans le tube distal entraîne une augmentation de la sécrétion du potassium : ceci explique en partie l'hypokaliémie constante et importante trouvée avec ces diurétiques, par contre le blocage de ces mécanismes entraînera une diminution de la sécrétion du potassium d'où une hyperkaliémie et une élimination accrue du Na.

Voici rappelé brièvement deux notions : effet sur la réabsorption de l'eau et effet sur la sécrétion du potassium permettant d'établir une classification des diurétiques.

3. Classification des diurétiques (actuellement utilisés).

Selon deux principes : effet sur K et effet sur l'élimination de l'eau :

- **hypokaliémiant** : agissent en amont du site 4
- **hyperkaliémiant** : agissent au niveau du site 4
- **associations hypo et hyper**

Parmi les hypokaliémiant :

- **les diurétiques de l'anse** qui agissent au niveau de l'ensemble de la branche ascendante de l'anse de Henlé ce qui a pour conséquence qu'ils inhibent à la fois le mécanisme de concentration et le mécanisme de dilution des urines
- **les thiazidiques et leurs dérivés** qui agissent au niveau du segment de dilution inhibent donc le mécanisme de dilution.

Les hyperkaliémiant ou diurétiques distaux ne modifient ni la concentration, ni la dilution des urines, ils sont subdivisés en 2 groupes :

- ceux qui agissent en inhibant l'action de l'aldostérone : ce sont **les anti-aldostérones**
- ceux qui ne sont pas des antagonistes de l'aldostérone.

Voici en résumé toutes les données qui permettent de définir un profil pour les différents diurétiques.

Excrétion Na (UNa) = effet diurétique

- **majeur pour les diurétiques de l'anse** avec lesquels la fraction excrétée de Na peut atteindre 20 à 30 % : il s'agit d'un maximum en thérapeutique le plus souvent on ne cherche pas à obtenir un effet aussi important.
- **les thiazidiques** dont l'action porte sur un segment plus petit (segment de dilution) **ont un effet maximal moins important**

- **les diurétiques distaux enfin ont l'effet maximal le plus faible**

N.B. : ce n'est pas l'importance de l'effet qui compte mais la quantité de Na éliminé : inhiber la réabsorption de 1 % du Na filtré par 24 h représente une grande quantité de Na.

Excrétion K (UK)

Augmenter la kaliurèse ou la diminuer peut être dangereux dans les deux cas.

Effet sur le rapport UCl/Na

Le rapport Chlorurèse/natriurèse est majorée par les diurétiques de l'anse : ceci reflète l'inhibition du co-transport NaKCl qui transporte 2Cl/1 Na et 1 K

CH₂O

Clairance de l'eau libre, inhibée par les thiazidiques qui empêchent la dilution de l'urine, idem avec les diurétiques de l'anse qui agissent sur toute l'anse.

TH₂O

Transfert de l'eau libre, inhibé par les diurétiques de l'anse qui agissent sur toute l'anse, avec ces diurétiques il n'y a ni dilution, ni concentration : au pic de l'action d'un diurétique de l'anse, on aura donc des urines iso-osmolaires au plasma puisqu'elles inhibent à la fois et la concentration et la dilution.

Effet sur le pH

Reflètent les interférences possibles des diurétiques avec l'élimination des protons : les diurétiques de l'anse augmentent l'élimination des protons ce qui conduit à une acidification des urines, les diurétiques distaux diminuent l'élimination des protons ce qui produit une alcalinisation des urines.

4. Les médicaments

4 familles peu ou plus utilisées :

➤ *Diurétiques mercuriels*

Les premiers diurétiques réellement disponibles en thérapeutique, ont été utilisés dès 1920, leur usage a été abandonné en raison de leur toxicité rénale, cardiaque, hépatique et cutanée.

➤ *Xanthines*

La caféine, la théobromine et surtout la théophylline sont des bases xanthiques qui ont une action diurétique discrète : cette action peut s'appliquer :

- *par un effet indirect lié à l'amélioration des conditions hémodynamiques : les xanthines augmentent le débit cardiaque d'où une augmentation du débit sanguin rénal et de la filtration glomérulaire et majoration de la charge filtrée.*
- *Par un effet direct sur les tubules entraînant une diminution de la réabsorption tubulaire distale du Na, probablement par l'inhibition des phosphodiesterases.*

➤ *Diurétiques osmotiques*

Ce sont des substances comme le mannitol et le sérum glucosé hypertonique qui sont librement filtrés par le glomérule mais mal ou pas réabsorbées : elles vont donc provoquer une augmentation de la concentration osmotique intratubulaire et gêner la réabsorption passive du Na au niveau du tubule rénal.

➤ *Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique*

L'acétazolamide (Diamox[®]) est le seul de cette classe qui soit commercialisé en France.

Ce sont des inhibiteurs spécifiques de l'anhydrase carbonique qui est l'enzyme responsable, au niveau du tubule proximal rénal de la réabsorption des bicarbonates en échange avec des protons,

cette réabsorption est couplée à celle du Na d'où l'effet diurétique produit après une inhibition de cet enzyme, son blocage entraîne aussi une rétention de protons d'où un risque d'acidose qui peut entraîner une diminution de l'effet des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique.

L'effet diurétique des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique est faible, ces produits sont peu utilisés comme diurétiques.

Cet enzyme se trouve aussi dans d'autres tissus que le rein :

- *œil : inhibition de l'anhydrase carbonique produit un effet antisécrétoire au niveau de l'humeur aqueuse, ceci produit une diminution de la pression osmotique intra-oculaire. Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique sont utilisés en ophtalmologie pour le traitement des glaucomes chroniques.*
- *tube digestif : acétalozamide diminue les sécrétions gastriques et pancréatiques.*

4.1. Les diurétiques hypokaliémiants

4.1.1. Les diurétiques de l'anse

- **Furosémide** = Lasilix®
- **Bumétanide** = Burinex®
- **Pirétanide** (Eurilix®)

Agissent par **inhibition du co-transport NaCKl** située dans la branche ascendante de l'anse de **Henlé** (d'où leur nom).

Pharmacocinétique

- *Résorption digestive : 65 % furosémide, 95 % bumétanide (+ lipophile).*
- *Métabolisme : non métabolisés par le foie, ils passent dans les urines sous forme active et sont excrétés sous cette forme.*
- **Leur lieu d'action se trouvant sur le versant luminal au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé, ils doivent parvenir sous forme active dans l'urine primitive : comme ce sont des molécules très liées aux protéines plasmatiques (96 – 98 % pour le furosémide, 93 – 96 % pour le bumétanide), ils ne pourront pas être filtrés au niveau du glomérule. Ils doivent être sécrétés activement.** Cette sécrétion passe par le mécanisme de transport actif des acides organiques situé dans les cellules épithéliales du type contourné proximal. **Cette sécrétion active des diurétiques de l'anse entraîne des implications thérapeutiques :**
 - *chez l'insuffisant rénal, dont les fonctions tubulaires sont déprimées, le diurétique de l'anse risque de ne pas être sécrété en quantité suffisante et de ne pas atteindre son site d'action,*
 - *en cas d'urémie : les acides organiques endogènes entrent en compétition avec les diurétiques de l'anse au niveau du transport proximal,*
 - *Cette sécrétion est empêchée par les inhibiteurs du transport d'acides organiques comme le probénecide.*

Dans ces conditions on peut voir apparaître une pseudo-résistance aux diurétiques *que l'on peut confirmer par le dosage du diurétique dans les urines et l'on observera une concentration inférieure à celle du sujet normal.*

N.B. : le bumétanide plus lipophile serait moins dépendant des conditions hémodynamiques et de la fonction rénale puisqu'il pourrait passer dans la lumière du tubule indépendamment d'une filtration ou d'une sécrétion. Cette situation théorique n'a pas montré de conséquence clinique.

- **Elimination : La demie vie d'élimination est courte, furosémide : 60 min, bumétanide 90 min.**

Ceci est lié au fait suivant : l'affinité du furosémide pour le transport des acides organiques est très inférieure à l'affinité du fort débit sanguin rénal, le furosémide est rapidement capté par la protéine transporteuse au niveau du tube proximal et il passe dans les urines. Il existe un passage foeto-placentaire mais peu de passage dans le lait maternel.

Effets pharmacologiques

- Effets natriurétiques

Au plan pharmacodynamique, ces diurétiques sont caractérisés par une **action importante rapide mais relativement brève**.

Les effets natriurétiques sont importants : après une prise unique, l'excrétion sodée peut atteindre 25 à 30 % du sodium filtré par le glomérule ce qui correspond à une inhibition de 25 à 30 % de la réabsorption du Na. Ce sont des diurétiques que l'on qualifie d'**efficaces**, on rencontre aussi le terme anglais de « **high ceiling** ».

L'efficacité se définit par l'effet maximal que l'on peut obtenir. Systématiquement l'effet maximum des diurétiques de l'anse est largement supérieur à celui des thiazidiques, on dit que l'efficacité des diurétiques de l'anse est supérieure à celle des thiazidiques.

Ne pas confondre efficacité et puissance :

La puissance se définit comme la quantité de produit qu'il faut administrer pour avoir un certain effet.

Exemple : le bumétanide est 40 fois plus puissant que le furosémide.

- *Durée d'action :*

L'effet natriurétique apparaît en 2 – 3 minutes après l'administration par la voie veineuse et en 45 à 60 minutes si donné par voie orale. La durée d'action est brève : 3 à 4 heures en i.v., 6 à 8 heures si per os.

- Effets sur les autres ions :

- la chlorurèse augmente légèrement plus que la natriurèse,
- **la kaliurèse augmente proportionnellement moins que la natriurèse**,
- la calciurie augmente : ceci implique que les diurétiques de l'anse ne sont pas des diurétiques de choix en cas de lithiase calcique,
- *l'élimination urinaire du magnésium augmente proportionnellement à la natriurèse*,
- *il y a majoration de l'excrétion des protons : en cas d'administration répétées, la fuite des protons peut entraîner une alcalose*,
- *osmolarité l : au pic de l'action, les urines sont iso-osmotiques au plasma.*

- Action hémodynamique

Le furosémide **tend à augmenter le débit sanguin rénal** en particulier et son effet se particularise par une absence de baisse de la filtration glomérulaire, on observe même dans certains cas une augmentation de la filtration glomérulaire. **Le diurétique de l'anse est le diurétique de choix chez l'insuffisant rénal lorsque celui-ci a besoin d'un diurétique.**

Les diurétiques de l'anse majorent la compliance veineuse, cet effet est suivi d'un abaissement du retour veineux. Le mécanisme de cette action veinodilatatrice a été étudiée : elle est réduite par l'administration d'indométacide et est inexistante chez le sujet anéphrique, elle est également inhibée par le captopril. Cet effet veinodilatateur pourrait donc résulter d'une libération de prostaglandine vasodilatatrice rénale secondaire à la stimulation de rénine qui se produit dans les minutes suivant l'injection du furosémide.

4.1.2. Les diurétiques thiazidiques et apparentés

Thiazidiques vrais : **Hypochlorothiazide** (Esidrex®)

Thiazidiques apparentés sulfamidés : par apparentés on désigne des molécules qui se distinguent chimiquement des thiazidiques vrais mais qui ont le même lieu d'action c'est-à-dire le segment de dilution :

Chlortalidone (Logroton®)

Indapamide (Fludex®)

Ciclétanine (Tenstaten®)

Les diurétiques thiazidiques et apparentés agissent au niveau du segment de dilution de la branche ascendante de l'anse de Henlé et de la première partie du tubule contourné distal.

Leur mécanisme d'action reste inconnu au niveau cellulaire. L'hypothèse avancée actuellement serait l'inhibition d'un co-transport Na/Cl. *Plusieurs molécules proches des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par leur structure chimique ont un pouvoir d'inhibition de cette enzyme au niveau proximal.*

Pharmacocinétique

Ce sont les caractéristiques pharmacocinétiques qui vont permettre de distinguer les diurétiques thiazidiques entre eux. **La caractéristique commune des thiazidiques est d'avoir une durée d'action longue très supérieure à celle des diurétiques de l'anse.**

- *Résorption digestive est bonne, biodisponibilité correcte qui varie selon la liposolubilité des produits.*
- La liaison aux protéines varie de 46 à > 90 %, ceci peut avoir pour effet de prolonger la durée d'action des produits,
- **Le délai d'action est en moyenne supérieur à celui des diurétiques de l'anse,**
- **La durée d'action est variable : 6 – 70 heures ; c'est ce critère qui, selon l'indication thérapeutique fera choisir l'un ou l'autre des thiazidiques.** La variabilité de la durée d'action ne dépend pas de différences au niveau de l'absorption mais de différences dans la distribution, liées à la lipophilie des produits, et dans la vitesse d'élimination qui est principalement rénale mais passe également par une voie biliaire.

La longue durée d'action de l'indapamide est liée à un stockage au niveau des globules rouges : l'indapamide est fortement liée à l'anhydrase carbonique des hématies.

Les diurétiques thiazidiques passent la barrière foeto-placentaire ainsi que dans le lait maternel.

Effets pharmacologiques

Effet salidurétique

Il est progressif et modéré : 5 à 10 % du sodium filtré sont éliminés.

- L'augmentation de la natriurèse s'accompagne d'une augmentation de l'excrétion de chlore et de potassium.
- L'augmentation de l'élimination du Na et du Cl proportionnellement plus importante que l'élimination d'eau ce qui fait apparaître la possibilité d'un effet indésirable un peu particulier à ces diurétiques : hyponatrémie par dilution.
- La calciurie diminue (au cours de l'administration au long cours). Chez des malades ayant lithiases urinaires on choisira plutôt un thiazidique.

- La plupart des diurétiques thiazidiques ont une faible activité inhibitrice de l'anhydrase carbonique : ainsi ils augmentent l'élimination des bicarbonates ce qui conduit à une alcalinisation des urines.
- Augmentation de l'élimination de l'acide urique avec l'acide tiélinique (inhibe la réabsorption tubulaire proximal de l'acide urique).

Effet hémodynamique.

Les thiazidiques ont des effets plutôt défavorables sur l'hémodynamique rénale : ils diminuent le débit sanguin rénal (cette diminution est liée à l'hypovolémie entraînée par la déplétion sodée). Ceci peut provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle ou aggraver une insuffisance rénale pré-existante.

Effet anti-hypertenseur

Il n'y a pas de dissociation entre l'effet anti-hypertenseur et l'effet natriurétique. Si l'apport alimentaire de Na est élevé : il y a réduction de l'effet antihypertenseur des diurétiques.

4.2. Les diurétiques hyperkaliémiants

On distingue deux groupes

- inhibiteurs de l'aldostérone = anti-aldostérone
- les diurétiques hyperkaliémiants à action tubulaire directe = les non-antialdostérones

Ils ont en commun un même site d'action avec des actions rénales identiques

4.2.1 Les anti-aldostérones

Spirolactone (Aldactone[®])

Canrénate de potassium (Soludactone[®]) : soluble dans l'eau.

Ces diurétiques antagonisent de façon spécifique et compétitive l'action de l'aldostérone (ceci est probablement lié à leur structure stéroïdienne commune proche de celle de l'aldostérone) au niveau des récepteurs intracellulaires des cellules tubulaires, empêchant l'aldostérone de se fixer à une protéine réceptrice spécifique = récepteur des minéralocorticoïdes. Cette protéine de transport permet normalement à l'aldostérone d'aller déclencher au niveau du noyau cellulaire la synthèse du RNAm à l'origine de la formation d'une protéine responsable des échanges Na/K. Compte-tenu de ce mode d'action, on conçoit que ces diurétiques soient particulièrement actifs en cas d'hyperaldostéronisme..

Pharmacocinétique

- La résorption est bonne, totale pour le canroénate de K⁺.
- Distribution : ces médicaments sont fortement liés aux protéines plasmatiques
- Le métabolisme de ces médicaments n'est pas encore complètement connu : la spironolactone ne circule pratiquement pas dans le plasma sous sa forme initiale, mais elle est rapidement métabolisée en canrénone et en d'autres métabolites. Comme l'activité de la spironolactone est supérieure à celle de la canrénone et du canrénate, la question se pose de savoir si la canrénone est le seul métabolite actif de la spironolactone ou s'il n'existerait pas d'autres métabolites plus actifs.

Effets pharmacologiques

- Effet natriurétique
 - Il est faible : 1 à 3 % (en rapport avec son site d'action)
 - L'effet natriurétique est fonction de l'importance de sécrétion d'aldostérone

- Ces diurétiques sont donc indiqués en cas d'hyper-aldostéronisme secondaire
 - L'effet hypokaliurétique est proportionnellement beaucoup plus important que l'effet natriurétique
 - Effet sur système rénine-angiotensine
 - Hypersécrétion rénine < déplétion Na⁺ + hypovolémie
- Autres effets :
- Effet cardiaque : inotrope positif, en fait lié aux modifications de la kaliémie
 - Effet hépatique : les anti-aldostérones entraînent une induction enzymatique d'où peuvent résulter une perturbation du métabolisme des digitaliques ou des barbituriques par exemple.

4.2.2. Les diurétiques hyperkaliémiant à action tubulaire directe

Amiloride (Modamide®)

Triamtérène (Teriam®) en association seulement.

Leur mécanisme d'action est mal connu, pour l'amiloride les données expérimentales suggèrent que ce diurétique entraîne le blocage spécifique d'un canal sodique permettant le passage du Na à travers la membrane luminale.

Pharmacocinétique

- L'Amiloride est excrété dans les urines sous forme active
- Le Triamtérène est présent dans les urines sous forme de sulfate de para-hydroxytriamtérène.

Effets pharmacologiques

- Effet natriurétique faible 1 à 3 %, amiloride plus puissant que le triamtérène,
- Le Triamtérène a un effet hypokaliuriant plus faible que l'amiloride
- En raison de leur effet hyperkaliémiant ces diurétiques ne sont pratiquement pas utilisés seuls.
- L'action diurétique démarre lentement : 2 h pour le triamtérène pour obtenir l'effet maximum, 6 h pour l'amiloride
- La durée de l'action diurétique est de 10 h pour le triamtérène et 24 h pour l'amiloride
- On observe aussi un discret effet inotrope positif

5. Les effets indésirables

5.1. Résultant de l'effet diurétique

Déplétion sodée excessive, et hyponatrémie.

Des accidents résultant d'une déplétion sodée excessive sont rares, ils correspondent à une perte importante de Na et à une déshydratation.

Dyskaliémies

- hypo < hyperaldostéronisme
- **Hypokaliémie peut favoriser trouble du rythme ventriculaire prenant l'aspect de torsades de pointes.**
- **En l'absence de compensation potassique, l'hypokaliémie est plus marquée avec les diurétiques thiazidiques car leur effet est prolongé.**

Hyperuricémie

Toute déplétion hydro-sodée va mener à une hyperuricémie car la rétention de l'acide urique serait liée à la réduction du volume extra-cellulaire. Chez le goutteux, ce phénomène eut précipiter l'apparition de crises de goutte. *Il y a également risque de majorer les complications rénales liées à des dépôts de cristaux au niveau du parenchyme rénal.*

Insuffisance rénale fonctionnelle liée à la déplétion sodée

Elle résulte de l'hypovolémie qui conduit à une baisse du débit sanguin rénal et à une diminution de la filtration glomérulaire, particulièrement avec les thiazidiques et les diurétiques hyperkaliémiants.

5.2. Ne résultant pas des effets diurétiques

Action sur la tolérance glucidique

Les diurétiques thiazidiques et les diurétiques de l'anse peuvent réduire la tolérance glucidique et majorer la glycémie à jeun d'un diabétique. Ce désordre est souvent réversible. Le risque diabétogène est inexistant chez des malades non prédisposés ; par contre, un diabète authentique peut apparaître chez des sujets prédiabétiques. Les thiazidiques sont susceptibles d'aggraver un diabète préexistant.

Perturbations du métabolisme calcique

Les thiazidiques diminuent la calciurie et augmentent la calcémie : ceci peut conduire à une aggravation des manifestations d'hyperparathyroïdismes.

Par contre ceci peut être bénéfique en cas d'hypercalciurie idiopathique où ils diminuent le risque de formation de calculs.

Le furosémide augmente l'élimination du calcium d'où un risque de précipités dans les voies excrétrices.

Perturbation du métabolisme des lipides.

Les diurétiques modifient le métabolisme lipidique. On observe en particulier une augmentation des triglycérides et des lipoprotéines. Cet effet s'observe avec d'autres anti-hypertenseurs. *On se pose la question de savoir si ces modifications sont susceptibles d'affecter le bénéfice du traitement au long cours de l'hypertension.*

Effets indésirables divers. Rares, différentes perturbations possibles :

- *sanguines : neutropénies, thrombopénie (benzothiazides, chlorthalidone)*
- *cutanées : thiazidiques, chlorthalidone, furosémide et acétazolamide peuvent provoquer des vasculites nécrosantes*
- *digestives : hydrochlorothiazide, chlorthalidone peuvent entraîner des ? ? ?*
- *- nerveuses : ototoxicité remarquable de l'acide étachyrnique*
- *endocriniennes : le traitement par les anti-aldostérone entraînent fréquemment des troubles hormonaux, galactorrhée, hirsutisme chez la femme ; impuissance chez l'homme*

En conclusion, compte-tenu de l'emploi si large des diurétiques, l'incidence des effets indésirables apparaît remarquablement faible. **Les accidents sévères résultent principalement d'un surdosage ou apparaissent chez des patients en restriction sodée ou chez la personne âgée qui est plus sensible aux effets de la déplétion potassique, à l'action diabétogène et hyperuricémiante.**

6. Les interactions médicamenteuses

Différentes interactions liées à des associations de médicaments sont à envisager :

associations de diurétiques

Mise à part l'association hyper-hypokaliémiant, **la prescription de plusieurs diurétiques n'est pas bénéfique surtout si les deux médicaments appartiennent à une même classe. Ne pas associer à l'intérieur d'un groupe hyper ou hypo**

Les hyper-hypo

NB : Une association hyper-hypo associe deux médicaments qui n'ont pas les mêmes caractéristiques pharmacocinétiques : ainsi il est impossible d'équilibrer totalement les durées d'action respectives des 2 médicaments et donc leur effets sur la sécrétion de K : **les risques de dyskaliémie sont réduits de façon appréciable mais pas totalement.**

Autres médicaments hypokaliémiants

Les associations qui favorisent l'hypokaliémie ou que celles-ci rendent dangereuses sont particulièrement néfastes :

Ex. : **En cas d'hypokaliémie, la toxicité des digitaliques augmente, ceci est également vrai pour certains anti-arythmiques (qui donnent des torsades de pointe) :** quinidiniques, sotalol, amiodarone, bepridil.

L'utilisation de corticoïdes ou de laxatifs peut augmenter l'hypokaliémie.

Médicaments à forte fixation protéique

Les diurétiques entrent en compétition avec d'autres médicaments pour les sites de fixation aux protéines plasmatiques.

Ex : les diurétiques peuvent majorer la concentration plasmatique des anti-vitamines K.

AINS

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibent la synthèse des prostaglandines vasodilatatrices d'où un risque d'insuffisance rénale aiguë par diminution de la filtration glomérulaire, d'où également la possibilité d'une diminution de l'effet natriurétique. Ce risque est particulièrement important chez le sujet déshydraté sous l'effet des diurétiques.

Aminosides

Les diurétiques de l'anse majorent les effets oto- et néphrotoxiques des aminosides. Ceci apparaît en particulier chez l'insuffisant rénal pour lequel la toxicité des aminosides risque d'être majorée par la baisse du volume plasmatique entraînée par des diurétiques efficaces comme les diurétiques de l'anse menant à une concentration accrue.

Lithium

Les diurétiques réduisent la clairance urinaire du lithium et en l'absence d'une adaptation de la posologie sont susceptibles de provoquer une intoxication par le lithium.

Annexe : Fiche de transparence AFSSaPS 1999

PROPRIETES

Les diurétiques augmentent la natriurèse et, transitoirement, le volume de la diurèse. Ils diminuent la réabsorption du sodium filtré par le néphron à différents segments du tubule rénal* :

- anse de Henlé : **diurétiques dits de l'anse** ;
- segments cortical de dilution : **diurétiques thiazidiques et apparentés** ;
- tube distal : **diurétiques distaux** agissant directement (amiloride et triamtérène) ou par antagonisme de l'aldostérone (spironolactone).

* Ne sont pas étudiés dans cette fiche :

- les diurétiques osmotiques qui entraînent une diurèse aqueuse et sont utilisés pour le traitement de l'œdème cérébral ;
- les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique utilisés pour le traitement du glaucome.

QUAND PRESCRIRE UN DIURETIQUE ?

- Dans l'hypertension artérielle, un médicament diurétique par voie orale, utilisé seul, normalise la pression artérielle de nombreux hypertendus. En association avec d'autres antihypertenseurs, il en potentialise les effets. Les diurétiques ont démontré une capacité à réduire la mortalité totale dans toutes les variétés d'hypertension artérielle (systolique et systolodiastolique) du sujet d'âge moyen comme du sujet âgé jusqu'à 80 ans.
- Dans l'insuffisance cardiaque, les diurétiques sont un traitement de la rétention hydrosodée. Associés au régime pauvre en sel, ils permettent l'assèchement des œdèmes. Leur prescription au long cours a pour but d'éviter la récurrence du syndrome œdémateux. La prescription d'un diurétique de l'anse provoque un hyperaldostéronisme et un risque important d'hypokaliémie.
- Dans la cirrhose et le syndrome néphrotique, les diurétiques sont un traitement symptomatique de la rétention hydrosodée.
- **Ne sont pas des indications du traitement diurétique** : l'obésité, les œdèmes de la grossesse normale ou toxémique, les œdèmes liés à une cause locale veineuse ou lymphatique, ou à une cause médicamenteuse (antagonistes du calcium).

Les œdèmes cycliques, aggravés par les diurétiques hypokaliémisants, peuvent être traités transitoirement par les diurétiques distaux.

ELEMENTS DE CHOIX D'UN DIURETIQUE

• L'indication thérapeutique :

dans le traitement d'une hypertension artérielle, un effet natriurétique peu intense et prolongé est souhaitable. Il est habituellement obtenu avec des posologies faibles d'un diurétique thiazidique ou apparenté ou d'un diurétique distal (souvent un comprimé par jour).

L'augmentation des doses n'améliore pas l'effet antihypertenseur mais accroît les risques d'effets indésirables ;

chez le cirrhotique, les inhibiteurs de l'aldostérone exposeraient moins au risque d'encéphalopathie hépatique que les autres diurétiques.

• L'intensité de l'effet natriurétique :

les diurétiques de l'anse ont l'action la plus intense. Eux seuls peuvent être utilisés chez les insuffisants rénaux à la condition d'en augmenter la posologie d'autant plus que l'insuffisance rénale est plus évoluée ;

l'effet natriurétique des diurétiques distaux est faible mais peut potentialiser l'effet des diurétiques de l'anse et des thiazidiques ;

les diurétiques thiazidiques ont une activité intermédiaire.

- **Les associations diurétiques** (diurétique distal associé à un diurétique de l'anse ou à un thiazidique) entraînent un effet natriurétique plus important que les thiazidiques seuls avec des désordres potassiques restreints.

• Le délai et la durée d'action :

une action rapide, intense et brève est obtenue avec les diurétiques de l'anse, par voie intraveineuse notamment. Elle est nécessaire pour le traitement de l'œdème pulmonaire aigu ; lors des traitements par la spironolactone, l'effet natriurétique est retardé de 2 à 3 jours.

• **La prise en compte des effets indésirables spécifiques de certains diurétiques :**

- *les antagonistes de l'aldostérone en traitement prolongé peuvent entraîner une gynécomastie chez l'homme, des troubles des règles chez la femme, réversibles après l'arrêt du traitement ;*
 - *les diurétiques thiazidiques, le furosémide, le bumétanide et le pirétanide peuvent entraîner des accidents immunoallergiques ;*
 - *le triamterène peut entraîner des anémies par carence en acide folique et des lithiases urinaires.*
- **L'association fixe dans une même spécialité d'un diurétique et d'un des principes actifs suivants : chlorure de potassium, vitamine, protéases, bases xanthiques, hormones ou tranquillisants, n'a actuellement aucune justification scientifique.**

Les associations d'un diurétique et d'un autre antihypertenseur sont étudiées dans la fiche "antihypertenseurs".

SURVEILLANCE D'UN TRAITEMENT DIURETIQUE AU LONG COURS

• **Diurétiques et kaliémie**

les diurétiques distaux élèvent la kaliémie. Ils ne doivent pas être prescrits en association avec une supplémentation potassique, non plus que chez les patients hyperkaliémiques, ni chez les insuffisants rénaux chroniques ;

tous les autres diurétiques augmentent l'excrétion urinaire du potassium. Chez l'hypertendu, la baisse de la kaliémie est habituellement modérée. En revanche, chez les insuffisants cardiaques, les malades âgés et dénutris, un déficit potassique sévère, de traduction notamment électrocardiographique, peut se constituer. Sa correction et sa prévention doivent être assurées par l'association au diurétique hypokaliémiant d'un diurétique distal épargneur de potassium et de magnésium mieux que par une supplémentation en chlorure de potassium (cette dernière n'est utile que dans le contexte de l'urgence).

• **Diurétiques et volémie**

L'administration de diurétiques puissants, notamment les diurétiques de l'anse, expose à de brutales variations volémiques. Celles-ci peuvent entraîner des accidents hypotensifs aigus et/ou des asthénies intenses.

• **Diurétiques et uricémie**

Tous les diurétiques (sauf la spironolactone) augmentent l'uricémie. Habituellement, cette hyper-uricémie est asymptomatique et ne justifie pas de traitement spécifique. Chez certains sujets prédisposés, le traitement diurétique peut déclencher une crise de goutte.

• **Diurétiques, glycémie et lipides sanguins**

Les diurétiques hypokaliémiants peuvent entraîner une élévation de la glycémie. Ils provoquent aussi une élévation discrète du cholestérol et des triglycérides dont la signification pronostique reste à déterminer.

• **Diurétiques et interactions médicamenteuses**

L'association d'un diurétique avec l'un des médicaments suivants : digitaliques, hypotenseurs, aminoglycosides, sels de lithium, anti-inflammatoires non stéroïdiens peut entraîner des interactions (cf. fiches des interactions médicamenteuses du Vidal).

• **Diurétiques et sujet âgé**

Les sujets âgés sont particulièrement exposés aux effets indésirables des traitements diurétiques : hypotension orthostatique, hyponatrémie et dyskaliémie sévères, insuffisance rénale fonctionnelle. Une surveillance clinique et biologique attentive en cours de traitement est nécessaire et la posologie doit être réduite.

AUTRES UTILISATIONS BASEES SUR LES PROPRIETES DES DIURETIQUES

Les diurétiques sont également utiles dans :

- **les reprises de diurèse au décours des insuffisances rénales aiguës :** *dans cette éventualité, il faut prescrire des posologies importantes de furosémide ou de bumétamide pour obtenir une diurèse*

abondante qu'on entretient par des perfusions de compensation ajustées au volume de la diurèse ; cela permet de faire diminuer plus rapidement les chiffres de la créatinine plasmatique ;

- ***l'entretien de la diurèse au cours des insuffisances rénales chroniques** : dans ces cas, le maintien d'une diurèse résiduelle peut parfois être obtenu par de fortes doses de furosémide (jusqu'à 1 g/j) ou de bumétamide (jusqu'à 20 mg) ; cette prescription ne permet pas d'améliorer la fonction rénale mais de laisser au malade une plus grande liberté quant à l'ingestion d'eau entre les séances d'hémodialyse ;*
- ***les lithiases calciques** : les diurétiques thiazidiques diminuent l'élimination urinaire de calcium et permettent de diminuer le risque de récurrence dans certaines formes de lithiase calcique ;*
- ***les hypercalcémies** : le furosémide et le bumétamide augmentent l'élimination urinaire de calcium et peut être utile à fortes doses pour le traitement des hypercalcémies importantes.*

Pour en savoir plus :

Diurétiques : JL Imbs, D. Stephan, M. Grima Encycl. Méd. Chirg Thérapeutique, 25-355 B-20 1994