Question mise à jour le 11 février 2005

INSTITUT LA CONFÉRENCE HIPPOCRATE

www.laconferencehippocrate.com

La Collection Hippocrate

Épreuves Classantes Nationales

CARDIOLOGIE
NEPHROLOGIE
PHARMACOLOGIE

Prescription et surveillance des diurétiques

I-11-176

Dr Alain COMBES
Praticien Hospitalier Universitaire

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3ème cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site **laconferencehippocrate.com.** Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

Prescription et surveillance des diurétiques

Objectifs :

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

PRINCIPES ET RÈGLES D'UTILISATION

INTRODUCTION

• Est diurétique toute substance qui augmente le volume des urines. Cependant, seule une augmentation de la natriurèse permet d'éliminer l'excès de sodium qui caractérise la rétention œdémateuse, et les diurétiques sont en fait des natriurétiques.
Cette caractéristique permet leur utilisation dans le traitement de l'hypertension artérielle et des œdèmes.

CLASSIFICATION DES DIURÉTIQUES

A/ Diurétiques hypokaliémiants

1. Diurétiques de l'anse (site II)

a) Mécanisme d'action

– Ils sont sécrétés au niveau du tube proximal dans l'urine primitive. Ils atteignent ensuite leur site d'action principal, le versant luminal du segment large (médullaire et cortical) de la branche ascendante de l'anse de Henlé. Ils inhibent à ce niveau la réabsorption de chlorure de sodium. À très forte dose, il semble qu'ils soient également capables d'inhiber la réabsorption iso-osmotique de sodium au niveau proximal par une action à la fois tubulaire et hémodynamique.

b) Les produits utilisés

– *Furosémide (Lasilix) :*

* après une prise unique, l'excrétion sodée peut atteindre 25 à 30 % du sodium filtré par le glomérule ;
* l'action salidiurétique survient rapidement : 3 à 5 minutes après une injection intra-

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

veineuse et 20 minutes après une prise orale. Sa durée est en moyenne de 3 heures après injection IV et de 7 heures après administration per os ;
* elle persiste chez les insuffisants rénaux (+++) ;
* la réponse diurétique est diminuée en intensité et en durée chez des patients en déplétion sodée ;
* dans le sang, le furosémide est en majeure partie lié aux protéines plasmatiques. Sa demi-vie d'élimination est d'environ 50 minutes. Il franchit la barrière fœto-placentaire mais ne passe que faiblement dans le lait maternel. Peu métabolisé, son élimination urinaire est sous forme essentiellement activée.

– *Bumétanide (Burinex), pirétanide (Eurelix) :*
* ce sont des molécules voisines du furosémide, qui possèdent les mêmes caractéristiques pharmacocinétiques et les mêmes indications, et notamment leur action persiste en cas d'insuffisance rénale.

2. Diurétiques du segment de dilution (site III) : thiazidiques et apparentés

a) Mécanisme d'action

– Les thiazidiques et apparentés sont sécrétés au niveau du tube proximal (via le système des acides organiques, inhibés par le probénécide), et leur site d'action se situe au niveau de la partie initiale du tube distal, c'est-à-dire au niveau du segment de dilution. Ils inhibent, à ce niveau, la réabsorption du sodium et du chlore.

b) Produits utilisés

– *Thiazidiques (hydrochlorothiazide, Xipamide) :*
* tous ces composés possèdent des effets rénaux identiques, du moins qualitativement, et se distinguent par la durée de leur action ;
* l'effet salidiurétique est progressif et modéré ; le pourcentage du sodium filtré excrété est de 5 à 10 % ;
* la plupart des diurétiques thiazidiques ont une faible activité inhibitrice de l'anhydrase carbonique, pouvant se traduire par une augmentation de l'excrétion des bicarbonates et une alcalinisation des urines. Administrés au long cours, ces médicaments diminuent la calciurie ;
* leurs principales indications sont le traitement au long cours de l'hypertension artérielle, le traitement d'œdèmes modérés, certaines hypercalciuries idiopathiques.

– *Autres thiazidiques :*
* chlortalidone
  ▪ sa durée d'action est supérieure à 72 heures et sa demi-vie d'élimination de 50 heures environ. Près de la moitié de la dose administrée est éliminée par le rein sous une forme inchangée. N'existe qu'en association avec des bêtabloquants (Logroton, Ténoretic et Transitensine) ;
* clopamide : existe en association avec le pindolol (Viskaldix).

– *Médicaments apparentés aux thiazidiques :*
* indapamide (Fludex)
  ▪ essentiellement commercialisé en tant qu'antihypertenseur. En effet, à la dose de 2,5 mg, il entraîne un effet natriurétique discret tout en permettant un relâchement des fibres musculaires lisses vasculaires ;
* ciclétanine (Tenstaten) :
  ▪ effet antihypertenseur prédominant. Effet diurétique à plus fortes doses.

3. Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique

- Il s'agit essentiellement de l'acétazolamide (Diamox) qui est utilisé surtout pour son effet sur l'équilibre acidobasique et pour son action extrarénale (glaucome).
- Il diminue la production d'acide carbonique et par conséquent d'ions H+. Il en résulte une diminution des échanges Na+-H+ (d'où un effet natriurétique), une diminution de l'am-

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

moniurie et une excrétion importante de bicarbonates, responsables d'une acidose métabolique. L'action oculaire est liée au rôle de l'anhydrase carbonique dans la production de l'humeur aqueuse.

B/ Diurétiques hyperkaliémiants

1. Mécanisme d'action

- Ces médicaments agissent au niveau du tube contourné distal (site IV) pour inhiber la réabsorption du sodium en échange de l'excrétion du potassium. On distingue les diurétiques antagonistes et non antagonistes de l'aldostérone.
- Les antialdostérones s'opposent de façon compétitive à la fixation de l'aldostérone sur ses récepteurs protéiques cytosoliques et empêchent l'activation du transport transépithélial du sodium au niveau du tube contourné distal.
- Les diurétiques non antagonistes de l'aldostérone inhibent directement les transports ioniques au niveau des cellules tubulaires distales ; ils diminuent la réabsorption sodique et inhibent la sécrétion des ions potassium et hydrogènes.
- Ayant un même site d'action, ces deux types de diurétiques hyperkaliémiants ont des actions rénales identiques : augmentation modérée de l'excrétion du sodium avec diminution de l'excrétion d'ions K+ et de protons : les urines deviennent alcalines, l'ammoniémie et l'acidité titrable diminuent, alors que l'excrétion des bicarbonates augmente.

2. Molécules

a) Diurétiques antagonistes de l'aldostérone (spironolactone, canrénoate de potassium)

- L'effet natriurétique et antikaliurétique de la spironolactone et de ses dérivés est fonction de l'importance de la sécrétion d'aldostérone. La spironolactone majore la calciurie.
- Ces diurétiques ont également des effets extrarénaux :
  * cardiaques (réduction de l'hypertrophie VG et prévention de la fibrose, avec réduction de la mortalité) ;
  * effet antiandrogénique de la spironolactone.

b) Diurétiques non antagonistes de l'aldostérone

- Leur action natriurétique est modeste.
- Le triamtérène (non commercialisé seul) présente un effet maximal 2 heures après administration orale et son action diurétique dure 10 heures. La demi-vie d'élimination est de 2 à 4 heures.
- L'amiloride (Modamide) est plus puissant que le triamtérène. Après administration orale, la concentration plasmatique maximale est atteinte en 4 heures ; l'effet diurétique est maximal à la sixième heure et persiste jusqu'à la vingt-quatrième heure après l'absorption. La demi-vie d'élimination plasmatique est de 6-9 heures. L'excrétion est urinaire sous forme inchangée.
- L'association d'un diurétique distal antikaliurétique avec un diurétique thiazidique permet de supprimer ou de limiter la perte urinaire de potassium et de combiner les effets bénéfiques des deux molécules, en limitant leurs effets secondaires respectifs.

INDICATIONS

A/ Hypertension artérielle

- De nombreuses études témoignent d'une corrélation entre pression artérielle et consommation de sel.
- Les diurétiques diminuent dans un premier temps la volémie et dans un second temps les résistances périphériques.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

- Ils ont prouvé leur efficacité dans la prévention des complications de l'HTA et sont en conséquence un des traitements de base de l'HTA.

B/ Insuffisance cardiaque

- Seuls les diurétiques permettent de contrôler les œdèmes de l'insuffisance cardiaque, dus à la baisse du débit sanguin rénal et à l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone.
- Les molécules les plus actives sont les diurétiques de l'anse, dont les doses seront augmentées progressivement. Un antialdostérone est logiquement indiqué tant que la créatininémie est inférieure à 180 mmol/l.
- La spironolactone a montré un bénéfice net avec réduction de la mortalité chez les patients insuffisants cardiaques.

C/ Œdème aigu du poumon

- La prescription d'un diurétique de l'anse par voie IV (furosémide, bumétamide) s'impose en urgence (*QS*).
- L'association de soludactone IV est également possible.

D/ Autres indications

- Œdèmes et ascite des cirrhotiques : la spironolactone souvent associée au furosémide est le traitement diurétique de référence.
- Lithiases calciques : les thiazidiques diminuent l'élimination urinaire du calcium.
- Hypercalcémie aiguë : le furosémide est utile.
- Glaucome aigu : l'inhibiteur de l'anhydrase carbonique (Diamox) permet de diminuer la sécrétion d'humeur aqueuse.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

A/ Interactions médicamenteuses

- La prescription simultanée de plusieurs diurétiques n'est pas bénéfique (en dehors de l'association d'un diurétique hypokaliémiant et d'un diurétique à effet de rétention potassique), car l'action natriurétique se trouve rarement majorée, tandis que l'effet kaliurétique est bien souvent exagéré.
- Sont à surveiller :
  - les associations favorisant l'hypokaliémie, telle l'association de diurétiques hypokaliémiants à :
    * laxatifs stimulants ;
    * amphotéricine B (voie IV) ;
    * corticoïdes ;
    * tétracosactide.
  - les associations qu'une hypokaliémie rend dangereuses :
    * digitaliques (majoration des effets toxiques) ;
    * antiarythmiques : quinidiniques, sotalol, amiodarone, bépridil (risque de torsades de pointes) ;
    * curarisants (augmentation de leur durée d'action).
  - les associations majorant la survenue d'effets indésirables :
    * les diurétiques de l'anse majorent les effets oto- et néphrotoxiques des aminosides ainsi que les effets néphrotoxiques de la céphaloridine ;

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

* les diurétiques peuvent entraîner une intoxication au lithium par réduction de sa clairance rénale (adaptation de la posologie) ;

– les anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibent la synthèse des prostaglandines vasodilatatrices. L'adjonction d'un diurétique, si elle entraîne une déshydratation, peut induire une insuffisance rénale aiguë par nécrose tubulaire aiguë. Cet effet est encore aggravé en cas d'association aux IEC.

B/ Effets indésirables

1. Manifestations métaboliques

a) Perturbation sodique

– Une perte hydrosodée excessive est rare et survient surtout lors d'erreur de diététique associée. Le tableau clinique est celui d'une perte de sel supérieure à la perte d'eau avec déshydratation extracellulaire et hyperhydratation intracellulaire. Le traitement est la correction du déficit sodique.

– Une hyponatrémie de dilution chronique survient, en particulier chez les sujets cardiaques et cirrhotiques aux œdèmes réfractaires. L'hyponatrémie est liée moins à un déficit en sodium qu'à un excès d'eau (conséquence vraisemblable d'une filtration glomérulaire diminuée et peut-être d'une sécrétion exagérée d'hormone antidiurétique). L'emploi des diurétiques thiazidiques aggrave cette situation, alors que les diurétiques de l'anse, qui inhibent la concentration de l'urine et peuvent majorer l'élimination de l'eau libre, l'améliorent.

b) Perturbations du potassium

– Le déficit potassique lié à l'utilisation des diurétiques, en particulier de thiazidiques, est le plus souvent modéré. Les déplétions sévères s'observent chez des sujets qui s'alimentent mal, comme les cirrhotiques, ou lorsque les diurétiques sont associés à des laxatifs, une ingestion de réglisse. Il serait donc préférable d'utiliser des diurétiques épargneurs de potassium ou une association.

– Il faut cependant se méfier du risque d'hyperkaliémie survenant alors volontiers en cas d'insuffisance rénale ou chez les diabétiques, ou en cas d'association aux IEC.

c) Tolérance glucidique

– Les diurétiques thiazidiques et leurs dérivés, les diurétiques de l'anse, peuvent réduire la tolérance au glucose et favoriser l'apparition d'un diabète chez des sujets prédisposés. Les thiazidiques sont surtout susceptibles d'aggraver un diabète préexistant. L'effet hyperglycémiant pourrait être dû à une action glycogénolytique.

d) Hyperuricémie

– Elle survient chez la plupart des sujets traités par diurétiques thiazidiques et leurs dérivés, diurétiques de l'anse et acétazolamide. Le phénomène est en règle générale réversible mais peut favoriser chez le goutteux l'apparition de crises de goutte.

e) Perturbation du métabolisme calcique

– Les thiazidiques et l'acide tiénilique diminuent la calciurie et augmentent la calcémie. Ils sont bénéfiques dans les hypercalciuries idiopathiques mais peuvent aggraver des manifestations d'hyperparathyroïdisme. À l'inverse, le furosémide, l'acide étacrynique et l'acétazolamide augmentent la calciurie et favorisent néphrocalcinose et lithiase calcique.

f) Perturbation du métabolisme lipidique

– L'emploi au long cours des diurétiques thiazidiques entraîne une augmentation des triglycérides et du cholestérol.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

2. Manifestations rénales

a) Insuffisance rénale fonctionnelle liée à la déplétion sodée

– Les diurétiques peuvent entraîner une insuffisance rénale aiguë avec nécrose tubulaire aiguë dans les situations de déshydratation, surtout s'il existe un traitement associé par IEC ou AINS.

b) Manifestations rénales liées à une déplétion potassique

Dégénérescence vacuolaire des tubules rénaux,
Néphrosclérose et fibrose interstitielle (hypokaliémie sévère et prolongée).

3. Manifestations diverses

a) Sanguines

– Neutropénie, thrombopénie, voire pancytopénie avec les thiadiazides et le chlortalidone ; anémie mégaloblastique avec le triamtérène ; purpura thrombopénique avec l'acétazolamide.

b) Cutanées

– Vasculites nécrosantes avec les thiazidiques, le chlortalidone, le furosémide et l'acétazolamide.

c) Digestives

– Pancréatite aiguë avec l'hydrochlorothiazide et le chlortalidone ; hémorragie gastro-intestinale avec l'acide étacrynique surtout en administration parentérale.

d) Nerveuses

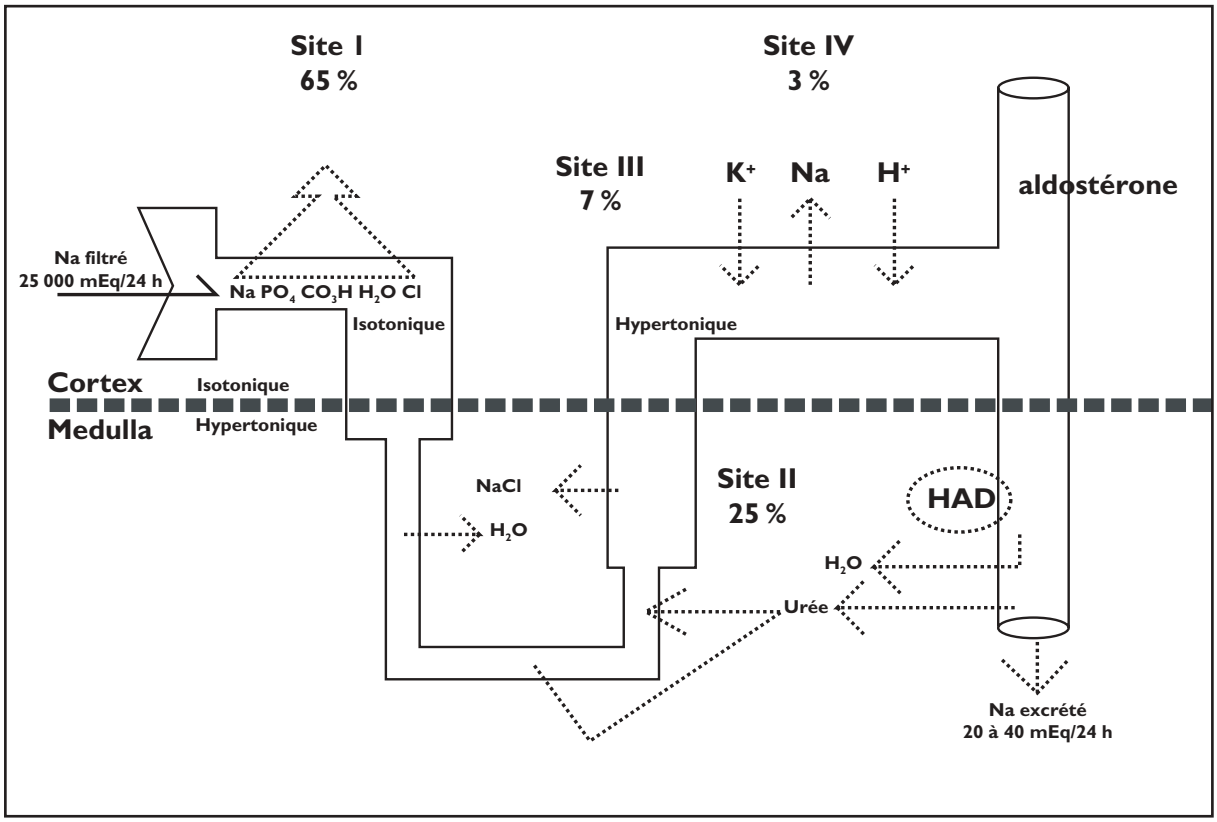
– Somnolence, vertiges, agitation ou dépression avec Diamox.

e) Endocriniennes

– Gynécomastie et dysménorrhée avec la spironolactone.
– Au total, l'incidence des effets indésirables est assez faible et les accidents sérieux surviennent essentiellement chez les sujets dénutris, en cas de régime désodé, et chez le vieillard (plus sensible à une déplétion potassique, à l'action diabétogène et hyperuricémiante). ■

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

PRINCIPAUX LIEUX D'ACTION DES DIURÉTIQUES



Site I. Tube proximal - Réabsorption isotonique de sodium et d'eau.
Sites II et III. Portion large de la branche ascendante de Henlé – Réabsorption des ions Na^+ et $C1^-$ et formation (avec l'urée) du gradient osmolaire cortico-papillaire.
Site IV. Tube contourné distal – Réabsorption du sodium en échange de potassium ou de protons, en partie contrôlée par l'aldostérone.

N.B. : La fraction du sodium filtré réabsorbé est indiquée en pourcentage.

Les principaux diurétiques		
Familles	**DCI**	**Spécialités**
Diurétiques hypokaliémants		
Thiazides et apparentés	Xipamide Hydrochlorothiazide	Lumitens Esidrex
Diurétiques de l'anse	Bumétanide Furosémide Pirétanide	Burinex Furosémix Lasilix Lasilix faible Lasilix retard Lasilix spécial Eurelix
Diurétiques épargneurs de potassium		
Diurétiques antialdostérone compétitifs	Spironolactone	Aldactone Aldactone Practon Spironolactone

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

	Canrénoate de potassium	Soludactone
Diurétiques d'action directe	Amiloride Triamtérène	Modamide
Associations de diurétiques		
Thiazide et antialdostérone	Altizide + Spironolactone Méthylchlorthiazide + triamtérène Hydrochlorothiazide + amiloride Hydrochlorothiazide + triamtérène	Aldactazine Practazin Prinactizide Spiroctazine Isobar Modurétic Prestole
Diurétique de l'anse et antialdostérone	Furosémide + amiloride Furosémide + spironolactone	Logirène Aldalix
Antihypertenseurs faiblement diurétiques		
	Indapamide Ciclétanine	Fludex Tenstaten

N.B. : Il existe également des associations de diurétiques avec :

Des bêtabloquants	chlortalidone + atenolol chlortalidone + métoprolol timolol + amiloride + hydrochlorothiazide oxyprénolol + chlortalidone pindolol + clopamide bisoprolol + hydrochlorothiazide	Tenoretic Logroton Moducren Trasitensine Viskaldix Wytens
Des IEC	captopril + hydrochlorothiziade bénazépril + hydrochlorothiziade enalapril + hydrochlorothiziade lisinopril + hydrochlorothiziade quinapril + hydrochlorotiazide fosinopril + hydrochlorothiazide perindopril + indapamide	Captéa, Ectazide, Cibadrex, Briazide Co-Renitec Prinzide, Zestorectic Acuilix, Koretic Foziretic Preterax
Des antagonistes des récepteurs à l'angiotensine	**losartan + hydrochlorothiazide** **irbesartan + hydrochlorothiazide** candesartan + hydrochlorothiazide valsartan + hydrochlorothiazide	**Hyzaar, Fortzaar** **Coaprovel** Cokenzen, Hytacand Cotareg, Nisisco

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier