

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

**Université de Constantine 3 Salah bounider
Faculté de médecine de Constantine
Département de médecine
Hôpital Militaire Ali Mendjeli
Service de cardiologie
Pr MERGHIT**

DIURETIQUES : PRINCIPES ET REGLES D'UTILISATION

Année universitaire 2021-2022

Les objectifs pédagogiques du cours

1^{er} objectif pédagogique : connaître la classification des diurétiques

2^{ème} objectif pédagogique : retenir les principales indications des diurétiques.

3^{ème} objectif pédagogique : être capable de surveiller un traitement à base de diurétique

I – GENERALITES

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.

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'hypertonie 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.

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 salurèse est plus étroitement corrélée à l'excrétion urinaire du diurétique que sa concentration plasmatique.

4. Les médicaments

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

DCI	Spécialité	Dosage	Posologie usuelle
Furosemide	Lasilix	<u>Comprimés</u>	1 à 2 cp/j 1 à 2 cp/j 1 cp/j
		20 mg 40 mg 60 mg	
	Lasilix faible Lasilix Lasilix retard		
	Lasilix	500 mg* <u>Intraveineux</u> 20 mg 250 mg*	40 à 120 mg par injection
Bumétanide	Burinex	<u>Comprimés</u>	1 cp/j 1 cp/j
		1 mg 5 mg*	
		<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 quel que 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 cicléstanine doit être utilisée à deux comprimés par jour.

-Hydrochlorothiazide Esidrex 25 mg 1 cp/j

-Chlortalidone Hygroton 25 25 mg 1 cp/j

-Xipamide Lumitens 20 mg 1 cp/j

-Indapamide 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
Triamtérène	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 n'est pas totalement neutralisé. 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	1 à 2
Triamtérène Cyclothiazide	Cyclotériam	150 mg	1 à 2
Amiloride Hydrochlorothiazide	Modiurétic	5 mg 50 mg	1 à 2
Amiloride Furosémide	Logirène	50 mg 40	1
Triamtérène Hydrochlorothiazide	Prestole	50 mg 25	1
Triamtérène Méthylothiazide	Isobar	150 mg 5	1

III - INDICATIONS DES DIURETIQUES

A. Insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque systolique entraîne une diminution du débit cardiaque, responsable en amont, d'œdème pulmonaire et en aval, d'une diminution du débit sanguin rénal qui entraîne une activation du système rénine-angiotensine-aldostérone. Cette rétention hydro sodée 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.

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.

C. Autres indications

Ascite cirrhotique : dans cette situation, il existe un hyperaldostérisme 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 hyperkaliémies 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).

- **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 et 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..

- **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 hypokaliémisants.

- **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.

BIBLIOGRAPHIE

- 1. Berne R.M., Levy M.N.: *Principle of physiology*. 2005. Elsevier's Health science Paris
- 2. Greger R., Lang F., Sebekova K., Heidland A.: *Action and clinical use of diuretics*. 1998. Oxford Medical Publication London pp. 2619-p.2637.
- 3. Wittner M., Di Stefano A., Wangemann P., Greger R.: *How do loop diuretics act?*. *Drugs* 1991; 41: pp. 1-13.
- 4. Uwai Y., Saito H., Hashimoto Y., Inui K.I.: *Interaction and transport of thiazide diuretics, loop diuretics, and acetazolamide via rat renal organic anion transporter rOAT1*. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 295: pp. 261-265.
- 5. Hoorn E.J., Ellison D.H.: *Diuretic resistance*. *Am J Kidney Dis* 2017; 69: pp. 136-142.
- 6. Velazquez H.: *Thiazide diuretics*. *Ren Physiol* 1987; 10: pp. 184-197.
- 7. Wilcox C.S.: *Diuretics*. Brenner B.M. Rector F.C. *The kidney*. 1992. WB Saunders Philadelphia: pp. 2123.
- 8. Reyes A.J., Taylor S.H.: *Diuretics in cardiovascular therapy: the new clinicopharmacological bases that matter*. *Cardiovasc Drugs Ther* 1999; 13: pp. 371-398.
- 9. Warnock D.G.: *Am J Med Sci* 2001; 322: pp. 302-307.
- 10. Torres V.E., Chapman A.B., Devuyst O., Gansevoort R.T., Grantham J.J., Higashihara E., et. al.: *Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease*. *N Engl J Med* 2012; 367: pp. 2407-2418.
- 11. Huchon D.E., Martinez C.M.: *A decade development in diuretic drug therapy*. *J Clin Pharmacol* 1986; 26: pp. 567-576.
- 12. Centre de référence sur les agents tératogènes. www.lecrat.fr.
- 13. Pichette V., du Souich P.: *Role of the kidneys in the metabolism of furosemide: its inhibition by probenecid*. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: pp. 345-349.
- 14. Andreassen F., Hansen H.E., Mikkelsen E.: *Pharmacokinetics of furosemide in anephric patients and in normal subjects*. *Eur J Clin Pharmacol* 1978; 13: pp. 41-48.
- 15. Lau H.S., Hyncek M.L., Berardi R.R., Swartz R.D., Smith D.E.: *Kinetics, dynamics, and bioavailability of bumetanide in healthy subjects and patients with chronic renal failure*. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 39: pp. 635-645.
- 16. Rane A., Villeneuve J.P., Stone W.J., Nies A.S., Wilkinson G.R., Branch R.A.: *Plasma binding and disposition of furosemide in the nephrotic syndrome and in uremia*. *Clin Pharmacol Ther* 1978; 24: pp. 199-207.
- 17. Boobis S.W.: *Alteration of plasma albumin in relation to decreased drug binding in uremia*. *Clin Pharmacol Ther* 1977; 22: pp. 147-153.
- 18. Goto S., Yoshitomi H., Miyamoto A., Inoue K., Nakano M.: *Binding of several loop diuretics to serum albumin and human serum from patients with renal failure and liver disease*. *J Pharmacobiodyn* 1980; 3: pp. 667-676.
- 19. Cutler R.E., Forrey A.W., Christopher T.G., Kimpel B.M.: *Pharmacokinetics of furosemide in normal subjects and functionally anephric patients*. *Clin Pharmacol Ther* 1974; 15: pp. 588-596.
- 20. Beermann B., Dalen E., Lindstrom B.: *Elimination of furosemide in healthy subjects and in those with renal failure*. *Clin Pharmacol Ther* 1977; 22: pp. 70-78.
- 21. Rudy D.W., Gehr T.W., Matzke G.R., Kramer W.G., Sica D.A., Brater D.C.: *The pharmacodynamics of intravenous and oral torsemide in patients with chronic renal insufficiency*. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 56: pp. 39-47.
- 22. Gehr T.W., Rudy D.W., Matzke G.R., Kramer W.G., Sica D.A., Brater D.C.: *The pharmacokinetics of intravenous and oral torsemide in patients with chronic renal insufficiency*. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 56: pp. 31-38.
- 23. Buerkert J., Martin D., Prasad J., Chambless S., Klahr S.: *Response of deep nephrons and the terminal collecting duct to a reduction in renal mass*. *Am J Physiol* 1979; 236: pp. F454-F464.
- 24. Wilcox C.S.: *New insights into diuretic use in patients with chronic renal disease*. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: pp. 798-805.
- 25. Brisac A.M.: *Les diurétiques*. 1999. Inserm Paris
- 26. Ettehad D., Emdin C.A., Kiran A., Anderson S.G., Callender T., Emberson J., et. al.: *Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis*. *Lancet* 2016; 387: pp. 957-967.
- 27. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redon J., Zanchetti A., Bohm M., et. al.: *2013 Practice guidelines for the management of Arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC)*. *J Hypertens* 2013; 31: pp. 1925-1938.
- 28. James P.A., Oparil S., Carter B.L., Cushman W.C., Dennison-Himmelfarb C., Handler J., et. al.: *2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults report from the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8)*. *JAMA* 2014; 311: pp. 507-520.