

Item 330

Les diurétiques

N° 330 Prescription et surveillance des classes de médicaments les plus courantes chez l'adulte et chez l'enfant, hors anti-infectieux. Connaître les grands principes thérapeutiques

OBJECTIFS

- Prescription et surveillance des classes de médicaments les plus courantes chez l'adulte et chez l'enfant, hors anti-infectieux. Connaître le bon usage des principales classes thérapeutiques

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
A	Prise en charge	Diurétiques/ connaître les mécanismes d'action, indications, effets secondaires interactions médicamenteuses, modalités de surveillance et principales causes d'échec	Connaître les mécanismes d'action

I. Introduction

- Les diurétiques ont en commun la propriété **d'augmenter l'élimination du sodium et de l'eau** par le rein. Ils exercent cet effet par une inhibition de la réabsorption rénale du sodium.
- Cette capacité des diurétiques à négativer la balance hydrosodée explique qu'ils soient utilisés dans le traitement des **états œdémateux** et de l'hypertension artérielle.

II. Classification des diurétiques

Il existe quatre classes de diurétiques, qui se distinguent par leur site d'action.

- **Les diurétiques proximaux** : ce sont les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (acétazolamide) et les substances osmotiques (Mannitol). Ils ne sont pas utilisés dans le traitement des syndromes œdémateux d'origine rénale, ni dans le traitement de l'HTA.
- **Les diurétiques de l'anse** : furosémide, bumétanide, pirétanide ; ils inhibent la réabsorption de sodium dans la branche ascendante de l'anse de Henle.
- **Les diurétiques thiazidiques** : ce sont des dérivés du benzothiazide, et sont donc des sulfamidés : hydrochlorothiazide, chlortalidone, indapamide. Ils inhibent la réabsorption de sodium sur la partie proximale du tube distal, au niveau du segment de dilution.
- **Les diurétiques du tube collecteur cortical** : ils regroupent l'amiloride et les antialdostérones, spironolactone, éplérène ; ils ont en commun la capacité de s'opposer à l'échange Na/K.

III. Mécanismes d'action des diurétiques

A. Mécanismes de transport du Na

- Toutes les cellules qui transportent le sodium possèdent des **pompes Na-K-ATPase** dépendantes sur leur membrane baso-latérale. Ces pompes sont indispensables au transport du sodium. Leurs fonctions sont résumées dans la figure 1.

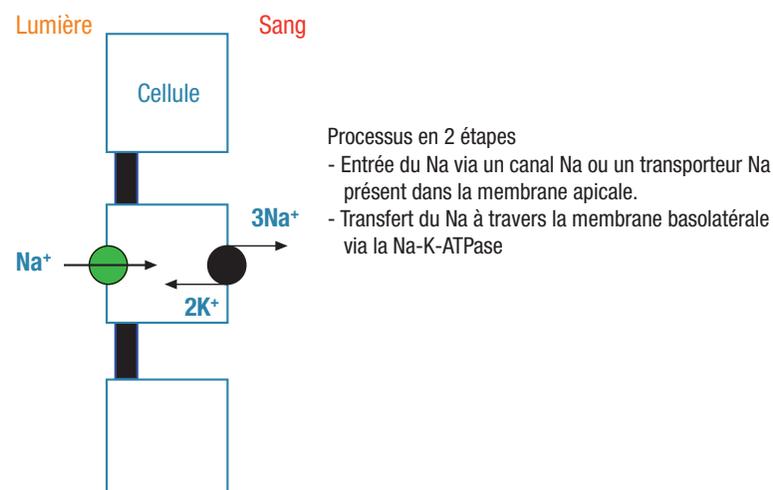


Figure 1. Mécanismes de réabsorption du Na dans le tubule rénal

- Chaque segment du néphron a un **mécanisme d'entrée du sodium unique** et la possibilité d'inhiber spécifiquement cette étape différencie les différentes classes de diurétiques (figure 2).

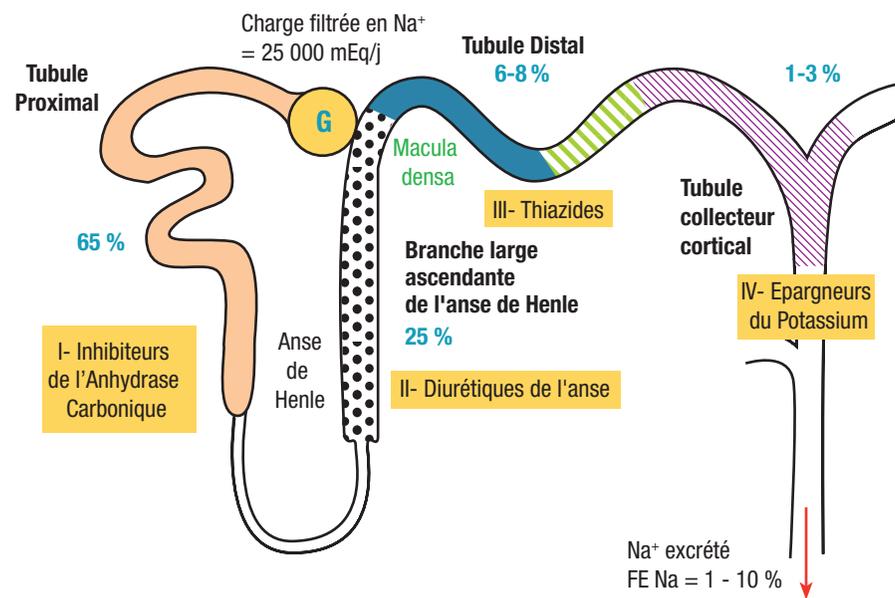


Figure 2. Site d'action des diurétiques

- La plus grande partie du Na filtré est réabsorbée au niveau du tube contourné proximal (TCP) (60-65 %) et de l'anse de Henle (20 %).
- B. Mode d'action des diurétiques de l'anse (figure 3)**
- L'entrée du NaCl filtré dans les cellules du segment ascendant de l'anse de Henle est médiée par un **co-transporteur Na-K-2Cl** situé sur la membrane apicale de la cellule. L'énergie pour ce transfert est fournie par le gradient électrochimique favorable de sodium (faible concentration intracellulaire, électronégativité de la cellule).
 - **Les diurétiques de l'anse inhibent directement la réabsorption de Na, K, Cl par compétition avec le site Cl du co-transporteur.** Ils permettent d'inhiber partiellement un site où **20 à 25 %** de la quantité de Na filtré est réabsorbée (= fraction d'excrétion du Na).
 - Ces diurétiques ont également une action importante sur l'élimination du **calcium** (l'inhibition de la réabsorption de NaCl entraîne l'inhibition de la réabsorption du calcium).

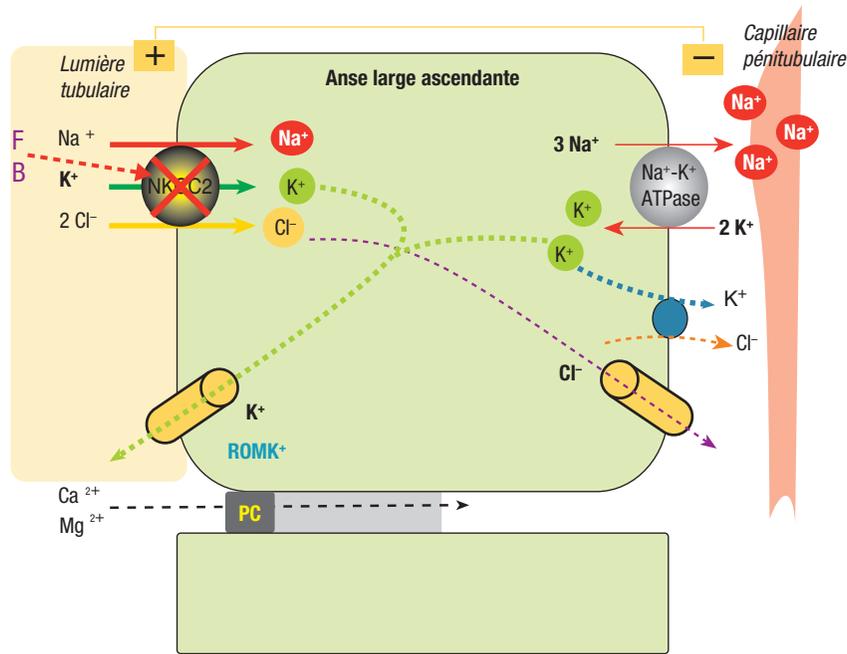


Figure 3. Mode d'action des diurétiques de l'anse

C. Mode d'action des diurétiques thiazidiques (figure 4)

- Au niveau du tube distal l'entrée dans la cellule du sodium filtré est médiée par un **co-transporteur NaCl** situé sur la membrane apicale.
- Les diurétiques thiazidiques **inhibent directement la réabsorption de NaCl par compétition avec le site Cl** du co-transporteur. Ils stimulent indirectement la **réabsorption de calcium (augmentation de la réabsorption tubulaire proximale parallèle à celle du Na)**.
- Leur effet est faible; ils permettent d'inhiber partiellement un site où 5 à 10 % de la quantité de Na filtré est réabsorbée.

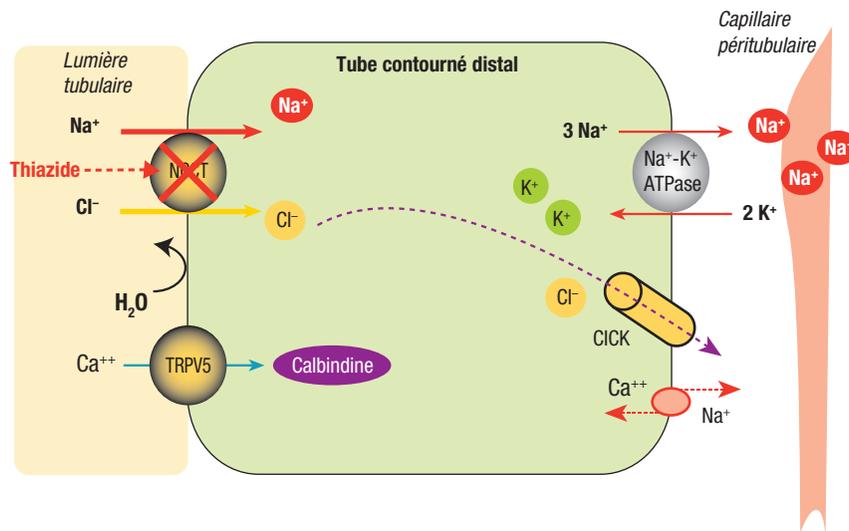


Figure 4. Mode d'action des thiazides

D. Mode d'action des diurétiques épargnant le potassium (figure 5)

Ils interviennent au niveau de la cellule principale dans le tube collecteur cortical.

- L'entrée du sodium filtré dans ces cellules est médiée par la présence d'un **canal épithélial sodique (ENaC)** sur la membrane apicale. L'énergie est fournie par le gradient favorable de Na. Le Na réabsorbé est ensuite excrété de la cellule par une pompe NaK-ATPase dépendante sur la membrane basolatérale.
- L'**aldostérone** augmente le nombre de canaux sodés et de pompes NaK-ATPase dépendantes.
- Parmi les diurétiques épargnant le K, on distingue :
 - l'**amiloride** qui bloque directement le canal épithélial sodique ;
 - les **antialdostérone (spironolactone et éplérénone)** qui s'oppose à l'action de l'**aldostérone** en entrant en compétition avec le récepteur intra-cytosolique aux minéralocorticoïdes.
- L'effet natriurétique de ces substances est faible puisqu'ils inhibent partiellement un site où 1 à 3 % du sodium filtré est réabsorbé. Ils sont surtout utilisés en combinaison avec les thiazidiques pour prévenir la fuite urinaire de K.

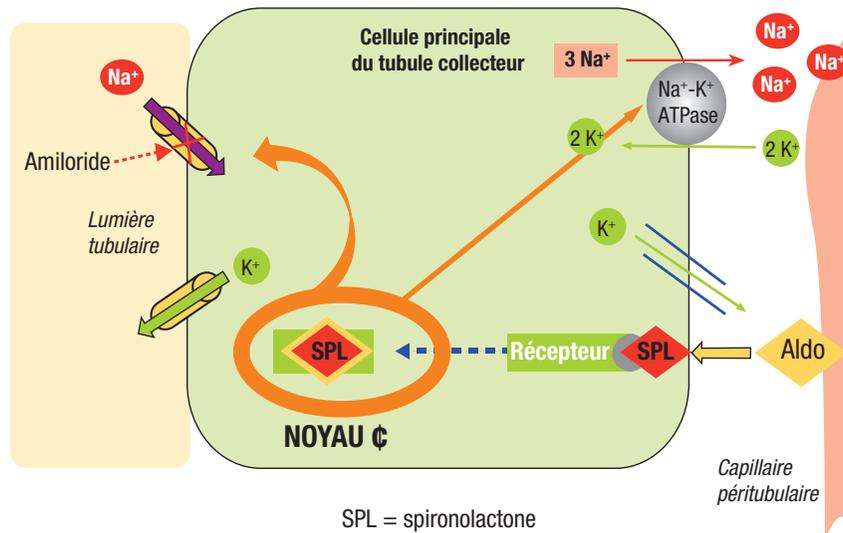


Figure 5. Mode d'action des diurétiques épargnant le potassium

IV. Indications du traitement diurétique

A. Insuffisance cardiaque

- Le traitement de la rétention hydrosodée de l'insuffisance cardiaque fait appel à un **diurétique de l'anse** auquel peut être associé un **thiazidique** en cas d'œdèmes réfractaires.
- L'effet bénéfique des diurétiques a été renforcé par la démonstration que la **spironolactone** à la dose de 25-50 mg/jour améliore la survie des patients ayant une insuffisance cardiaque évoluée. Cet effet est probablement lié aux propriétés d'épargne potassique et anti-fibrosante de la spironolactone. L'**éplérénone**, plus récemment introduite, permettrait des bénéfices analogues avec des effets secondaires (gynécomastie, impuissance...) moindres.

B. Hypertension artérielle

- L'efficacité des diurétiques pour prévenir les complications cardiaques et vasculaires de l'HTA a été parfaitement démontrée par de multiples essais de prévention. Les **thiazidiques** figurent au rang des quatre classes médicamenteuses recommandées (ANAES, grade A) pour une utilisation en première intention dans l'HTA commune.
- Les diurétiques sont particulièrement efficaces chez les **sujets noirs** et chez les **personnes âgées**.
- Pour traiter l'HTA, la posologie d'hydrochlorothiazide préconisée est de 12,5 à 25 mg/jour. Il est nécessaire de surveiller la **kaliémie**.
- Les associations préférentielles des diurétiques thiazidiques sont soit les diurétiques épargneurs de potassium soit les bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (IEC ou ARA2).
- Cas particuliers :
 - en cas d'**hyperaldostéronisme primaire** non chirurgical, la spironolactone est le traitement logique de l'hypertension;
 - en cas d'**insuffisance rénale chronique avec un DFG < 30 mL/min/1,73 m²**, les thiazidiques sont peu efficaces, et les épargneurs de potassium sont dangereux (hyperkaliémie). Les diurétiques de l'anse sont les seuls utilisés, à doses adaptées selon le degré d'insuffisance rénale (furosémide : 40 à 500 mg/jour).

C. Autres indications

1. États de rétention sodée

- Décompensation œdémato-ascitique du cirrhotique.
- Syndrome néphrotique.
- Sont utilisés préférentiellement les **diurétiques de l'anse** auquel peut être associée la **spironolactone**.

2. Hypercalcémie majeure

- Indication actuellement **rare** du furosémide.
- Nécessité d'une réhydratation parfaite et d'une surveillance clinique et biologique très attentive (la diurèse induite doit être très abondante pour que le traitement soit efficace).

3. Lithiase urinaire récidivante avec hypercalciurie idiopathique

- Les **diurétiques thiazidiques** augmentent la réabsorption rénale de calcium et sont donc hypocalciurants.

4. Glaucome

- L'acétazolamide (inhibiteur de l'anhydrase carbonique, « diurétique » proximal) est largement utilisé dans le traitement du glaucome chronique.

V. Effets secondaires du traitement diurétique et précautions d'emploi

Les effets secondaires sont liés à leur mode d'action et sont résumés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Complications des diurétiques

• Déplétion volémique (tous)
• Hypokaliémie (ACTZ, DA, TZD)
• Hyperkaliémie (DEK +)
• Alcalose métabolique (TZD et DA)
• Acidose métabolique (ACTZ et DEK +)
• Hyponatrémie (TZD)
• Hyperuricémie (DA, TZD)

ACTZ : acétazolamide ; DA : diurétiques de l'anse ; TZD : thiazides ; DEK + : diurétiques épargneurs de potassium

La tolérance générale des diurétiques est en règle excellente. Cependant ont été décrits :

A. Accidents hydroélectrolytiques

1. Hypokaliémie

- L'effet hypokaliémiant est surtout observé avec les diurétiques proximaux, les **diurétiques de l'anse** et à un moindre degré les **thiazidiques**. Sous traitement par les thiazidiques la kaliémie ne s'abaisse que discrètement.
- Les sujets exposés au risque d'hypokaliémie sont ceux **dont les apports sodés sont élevés** (échanges Na-K dans le tube collecteur) et présentant un hyperaldostérionisme (primaire ou secondaire).
- La **mesure de la kaliémie est indispensable** avant tout traitement puis régulièrement au cours du suivi. Une kaliémie égale ou inférieure à 3,6 mEq/L impose une compensation (aliments riches en K) ou surtout l'adjonction d'un diurétique épargnant le potassium.

2. Déshydratation et hyponatrémie

- L'**hyponatrémie** : liée à l'utilisation de **tout natriurétique mais** le plus souvent de **diurétiques thiazidiques** chez le sujet âgé, ayant :
 - une prise de boissons trop abondante, en régime désodé ;
 - et/ou une autre cause d'hyponatrémie associée (insuffisance cardiaque, cirrhose, hypothyroïdie) ;
 - elle peut être favorisée par la diarrhée, un syndrome infectieux et les fortes chaleurs.
- Une **insuffisance rénale fonctionnelle** secondaire à la déshydratation extracellulaire éventuellement aggravée par la coprescription d'un bloqueur du système rénine-angiotensine (IEC, ARA2).

3. Hyperkaliémie

- Plusieurs facteurs augmentent le risque d'hyperkaliémie lors de la prise de diurétiques épargneurs de potassium :
 - l'**insuffisance rénale**;
 - la **néphropathie diabétique**;
 - l'administration simultanée d'un bloqueur du système rénine-angiotensine (IEC, ARA2);
 - la prise d'**AINS**;
 - une **supplémentation potassique**.

4. Hypomagnésémie

Elle s'observe essentiellement sous diurétiques de l'anse, et à un moindre degré après prise de thiazidiques.

B. Effets métaboliques

- Augmentation du taux des triglycérides et du cholestérol, modérée et transitoire.
- **Hyperuricémie**: toute thérapeutique diurétique (en dehors de la spironolactone) s'accompagne d'une élévation de l'uricémie. L'hyperuricémie au long cours s'accompagne rarement de crises de goutte; elle n'est pas un facteur de risque vasculaire.

C. Autres effets secondaires

- accidents allergiques sous thiazidiques;
- gynécomastie chez l'homme et troubles menstruels chez la femme sous spironolactone.
- Interaction : les diurétiques diminuent la clairance du lithium ce qui nécessite un contrôle de son taux plasmatique.

D. Diurétiques et insuffisance rénale

- En cas de DFG < 30 ml/mn/ 1,73 m².
- Les diurétiques thiazidiques perdent leur efficacité en cas d'insuffisance rénale.
- Les diurétiques distaux exposent au risque d'hyperkaliémie grave et sont contre-indiqués.
- **Seuls les diurétiques de l'anse conservent leur efficacité** et sont licites. Il peut être nécessaire d'utiliser une forte posologie de furosémide pour obtenir un accroissement de la natriurèse.

POUR EN SAVOIR PLUS

Conséquences de l'administration des diurétiques

- La prise de **furosémide** s'accompagne d'une **importante natriurèse** au cours des **6 heures** qui suivent son administration ; au cours des 18 heures suivantes la natriurèse est très faible à cause de l'hypovolémie et de la stimulation des mécanismes de rétention sodée qui y sont associés.
- L'**effet immédiat** des diurétiques est une réduction du volume plasmatique ; cette réduction entraîne une baisse du débit cardiaque qui n'est qu'incomplètement compensée par une élévation de la résistance périphérique totale. De ce fait l'administration aiguë de diurétiques a un **effet anti-hypertenseur**.
- Les **mécanismes compensateurs** anti-natriurétiques après déplétion sodée sont l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone et l'activation du système sympathique. L'angiotensine 2, l'aldostérone et la noradrénaline stimulent la réabsorption tubulaire du sodium.
- L'effet de l'**administration chronique** de diurétiques est plus discuté. La volémie reste abaissée, moins cependant que lors de l'administration aiguë ; l'arrêt du traitement s'accompagne d'une remontée de la volémie.
- La prise de diurétiques permet l'instauration d'un nouvel équilibre de la balance sodée. Après les premières prises de diurétiques, la natriurèse augmente, la balance sodée se négative, une hypovolémie s'installe ; secondairement un nouvel équilibre apparaît, la natriurèse est égale aux apports, la poursuite du diurétique permet de maintenir l'hypovolémie. Le maintien de ce nouvel équilibre impose que la posologie de diurétiques et que les apports sodés soient constants.
- Pour induire une **balance sodée négative** il est donc nécessaire que :
 - les apports sodés sont faibles ce qui minimise la rétention sodée une fois l'activité du diurétique terminée ;
 - le diurétique a une longue durée d'action ;
 - la dose de diurétique soit suffisante pour induire une diurèse initiale responsable d'une hypovolémie.
- Il existe des **mécanismes de « résistance »**, notamment après prise chronique de diurétiques de l'anse (la grande quantité de sodium délivrée en aval de l'anse induit une hypertrophie des cellules tubulaires distales et une augmentation de leur activité NaK-ATPase).

Fiche flash

Points forts à retenir de la question « Diurétiques »

Diurétiques	Site d'action	Mode d'action	FE Na partiellement inhibée	Effets secondaires	Indications
Acétazolamide	Tubule Proximal	Inhibiteur de l'anhydrase carbonique	Faible	Hypokaliémie, acidose métabolique	Glaucome Alcalose métabolique de reventilation
Diurétiques de l'anse (furosémide, bumétanide)	Anse large ascendante	Inhibe le co-transport Na-K-2Cl	20-25 %	Hypokaliémie Hyperuricémie hypomagnésémie	Syndromes œdémateux HTA (si IR)
Thiazidiques (hydro-chlorothiazide, indapamide)	Tube distal	Inhibe le co-transport Na-Cl	5-10 %	Hypokaliémie Hyponatrémie hyperuricémie	HTA (sans IR) Sd œdémateux : potentialise effets des diurétiques de l'anse
Épargneurs de potassium	Tube collecteur cortical	Effet antialdostérone Blocage du canal épithélial sodique	1-3 %	Hyperkaliémie Acidose métabolique Gynécomastie (spironolactone)	Sd œdémateux (avec hyperaldostéronisme secondaire)

FE Na : fraction excrétée de sodium ; IR : insuffisance rénale

LES DIURÉTIQUES – ITEM 330

- ▶ **Q1.** Quel est (sont) le (les) indications des diurétiques de l'anse ?
 - A. Insuffisance cardiaque globale
 - B. HTA essentielle en première intention
 - C. Syndrome néphrotique
 - D. Hyperaldostéronisme primaire
 - E. Syndrome œdémateux chez un insuffisant rénal chronique

- ▶ **Q2.** Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) concernant les modes d'action des diurétiques ?
 - A. Les diurétiques de l'anse agissent en inhibant le co-transporteur Na-K-2Cl situé sur la membrane apicale des cellules du tube contourné proximal
 - B. Les diurétiques de l'anse permettent d'inhiber partiellement un site de réabsorption de 20-25 % du sodium filtré
 - C. Les diurétiques thiazidiques inhibent le co-transporteur NaCl situé sur la membrane apicale des cellules du tube contourné distal
 - D. La spironolactone et l'éplérénone s'opposent à l'action de l'aldostérone
 - E. En cas de prescription de traitement diurétique, il est inutile de diminuer les apports sodés

- ▶ **Q3.** Quel est (sont) le (les) effet(s) secondaire(s) des diurétiques de l'anse ?
 - A. Hypokaliémie
 - B. Acidose métabolique
 - C. Hyperuricémie
 - D. Hypophosphatémie
 - E. Hypercalciurie

- ▶ **Q4.** Quel est (sont) le (les) effet(s) secondaire(s) des diurétiques thiazidiques ?
 - A. Hyponatrémie
 - B. Alcalose métabolique
 - C. Hyperuricémie
 - D. Insuffisance rénale fonctionnelle
 - E. Hypercalciurie

- ▶ **Q5.** Quel est (sont) le (les) effet(s) secondaire(s) possible(s) des diurétiques anti-aldostérones ?
 - A. Hyperkaliémie
 - B. Alcalose métabolique
 - C. Hyperuricémie
 - D. Hypercalcémie
 - E. Galactorrhée