

LES DIURÉTIQUES

I/ Introduction :

Les diurétiques sont des outils thérapeutiques importants pour les patients atteints d'insuffisance rénale chronique (IRC), notamment pour le contrôle de l'hypertension artérielle (HTA), dont la prévalence est très élevée chez ces patients. En effet, la rétention hydrosodée est un facteur étiologique majeur de l'HTA dans cette population, et ce, même en l'absence d'œdème. De plus, les états œdémateux (insuffisance cardiaque, cirrhose, syndrome néphrotique) s'accompagnent fréquemment d'IRC. L'IRC est un état de résistance aux diurétiques, notamment en raison du nombre réduit de néphrons fonctionnels.

L'effet des diurétiques est diminué chez les patients qui en souffrent, et les doses requises pour obtenir une natriurèse maximale sont beaucoup plus élevées lorsqu'il y a insuffisance rénale.

II/ Les diurétiques du tubule distal :

1. Thiazidiques :

À des taux de filtration glomérulaire de moins de 30 mL/ min/1,73 m² (ce qui correspond à des clairances de la créatinine de 40 à 50 mL/min), ces inhibiteurs (hydrochlorothiazide, indapamide, chlorthalidone) du transport sodé au niveau du tubule distal perdent beaucoup de leur efficacité – tant comme antihypertenseurs que comme diurétiques – aux doses couramment employées. Cette résistance peut être contournée par la prise de doses élevées (par exemple, 50 à 200 mg par jour d'hydrochlorothiazide), mais au prix d'une augmentation d'effets métaboliques néfastes comme l'intolérance au glucose et la dyslipidémie.

La prise de thiazidiques dans un contexte d'IRC grave est donc généralement déconseillée. De façon exceptionnelle, pour le traitement d'œdèmes réfractaires importants, on pourra ajouter un thiazidique au furosémide pour obtenir un effet synergique. Cette thérapie pouvant entraîner une déshydratation importante et des déséquilibres électrolytiques sérieux, elle ne devrait être amorcée qu'en milieu hospitalier et sous surveillance médicale.

2. Métolazone :

La métolazone (Zaroxolyn®) serait plus efficace que les thiazidiques dans un contexte d'IRC, et ce, sans nécessiter une escalade des doses. Cependant, son absorption est variable et certains auteurs mettent en doute sa supériorité sur l'hydrochlorothiazide à

forte dose. Sa durée d'action de 48 heures peut justifier une prise tous les deux jours dans certains cas.

III/ Diurétiques de l'anse :

1. Furosémide :

Ce diurétique est l'agent de choix pour les patients atteints d'IRC. Les doses requises sont cependant plus importantes, et la natriurèse maximale obtenue nettement moindre que lorsque la fonction rénale est normale. Par exemple, à des clairances de la créatinine de 15 mL/min ou moins, on obtient une diurèse maximale avec des doses de 160 mg par voie intraveineuse, ou de 320 mg par voie orale, alors qu'on l'obtient avec une dose de 40 mg par voie intraveineuse ou de 80 mg par voie orale chez une personne normale. (La biodisponibilité du furosémide est d'environ 50 % chez le patient atteint d'IRC, comme chez le patient normal, ce qui explique la différence d'efficacité entre les formes orale et intraveineuse.) La voie intraveineuse est indiquée lorsqu'une diurèse rapide et énergique est requise, dans les cas d'œdème pulmonaire ou d'œdème grave réfractaires, par exemple.

L'utilisation du furosémide exige un ajustement de la dose en fonction de la réponse clinique. Une dose initiale de 40 mg est en général appropriée.

La durée d'action étant limitée (demi-vie d'élimination de quatre heures dans un contexte d'IRC grave, plus courte à des degrés moindres d'IRC), le furosémide gagnera en efficacité s'il est pris deux fois par jour, ou même trois fois par jour pour maximiser la réponse si la situation clinique l'exige.

2. Acide éthacrynique :

Ce diurétique de l'anse de Henle n'est pas plus efficace que le furosémide et entraînerait plus de risques d'ototoxicité. Il ne devrait donc pas être utilisé dans les cas de résistance au furosémide. Sa seule indication est l'allergie au furosémide.

IV/ Diurétiques épargneurs de potassium :

Ils sont représentés par l'amiloride ou Modamide® et par le triamtérène ou Teriam®, récemment retiré du commerce.

Leur mécanisme d'action est le blocage du canal sodium de la membrane luminale de la cellule principale, qu'ils atteignent après sécrétion par le tubule proximal.

Leur action natriurétique chez le sujet sain est faible, comparable à celle des antagonistes de l'aldostérone car le pourcentage de sodium réabsorbé au niveau du tube collecteur cortical n'est que de 2 à 4 %. En revanche, l'effet natriurétique de ces diurétiques épargneurs de K⁺ est plus important lorsque la fraction du débit de sodium filtré délivré au tube collecteur est augmentée par inhibition de la réabsorption sodée en amont, du fait soit d'un syndrome minéralocorticoïde primitif avec hypervolémie, soit d'une coadministration de diurétiques de l'anse ou de thiazidiques.

À la différence des antagonistes compétitifs de l'aldostérone, l'amiloride et le triamtérène sont les seuls diurétiques capables de normaliser à la fois l'hypertension et l'hypokaliémie du syndrome de Liddle, en rapport avec une activation permanente d'origine génétique du canal sodium amiloride-sensible du collecteur.

En effet, les antagonistes de l'aldostérone sont inefficaces en raison de l'hypominéralocorticisme–hyporéninisme secondaire à l'hypervolémie induite par cette hyperréabsorption distale du sodium. Il est intéressant de noter que le paradoxe de la spécificité d'action rénale de la majorité des diurétiques (à l'exception des antagonistes compétitifs de l'aldostérone et du xipamide), alors que leurs protéines cibles sont ubiquitaires, s'explique par leur forte liaison à l'albumine, qui diminue leur espace de diffusion, et par leur sécrétion tubulaire proximale suivie d'une hyperconcentration dans la lumière tubulaire du fait de la réabsorption progressive du filtrat glomérulaire par le tubule rénal . Cela entraîne en effet de très fortes concentrations au niveau de leurs cibles. Inversement leur compétition, lors de leur sécrétion tubulaire, avec les anions organiques, explique la diminution de leur efficacité en cas d'insuffisance rénale, de cirrhose avec rétention de sels biliaires ou d'administration de probénécide.

IV/ Conclusion :

1. Avec la prescription d'un diurétique, l'ingestion de sel doit être modérément restreinte. On augmente alors l'efficacité du diurétique et on réduit les pertes urinaires de potassium avec les thiazides ou les diurétiques de l'anse.
2. Les thiazides sont très utiles dans le traitement de l'hypertension artérielle.
3. Les diurétiques épargnant le potassium deviennent très dangereux s'ils sont prescrits en présence d'insuffisance rénale grave.
4. En présence d'insuffisance rénale, la dose du diurétique doit être augmentée.

V/ Bibliographie :

1. GOUGOUX, André. Les diurétiques.
2. PRESNE, Claire, MONGE, Matthieu, MANSOUR, Janette, *et al.* Diuretic-based therapy. *Néphrologie & thérapeutique*, 2007, vol. 3, no 6, p. 392-426.
3. PRUD'HOMME, Louis. Diurétiques.

4. 1. Brater DC. Diuretic therapy. N Engl J Med 1998 ; 339 (6) : 387-95.
5. Rose BD. Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders. 4e éd. New York : McGraw-Hill, 1994 : 418-46.