

EXPERTISE MÉDICALE CONTINUE EN NÉPHROLOGIE

## Thérapeutique diurétique <sup>☆</sup>

## Diuretic-based therapy

Claire Presne<sup>a</sup>, Matthieu Monge<sup>a</sup>, Janette Mansour<sup>a</sup>, Roxana Oprisiu<sup>a</sup>,  
Gabriel Choukroun<sup>a</sup>, Jean Michel Achard<sup>b</sup>, Albert Fournier<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Service de néphrologie médecine interne-réanimation médicale, CHU d'Amiens, hôpital Sud, avenue René-Laennec, 80054 Amiens cedex 01, France

<sup>b</sup> Département de physiologie, CHU de Limoges, France

Reçu le 6 avril 2007 ; accepté le 13 avril 2007

### MOTS CLÉS

Diurétiques ;  
Revue générale ;  
Pharmacologie ;  
Thérapeutique ;  
Complications des médicaments ;  
Insuffisance cardiaque ;  
Œdèmes ;  
Cirrhose hépatique ;  
Syndrome néphrotique ;  
Insuffisance rénale ;  
Hypertension artérielle ;  
Essais thérapeutiques

**Résumé** Les diurétiques sont des substances augmentant la natriurèse par inhibition de la réabsorption tubulaire du sodium. Celle-ci relève de mécanismes différents en fonction du site d'action tubulaire, ce qui explique l'additivité de leurs effets sur la natriurèse et les différences entre leurs effets hydroélectrolytiques. La réponse natriurétique à une dose donnée de diurétique dépend de sa concentration urinaire à son site d'action. Celle-ci peut être diminuée par des phénomènes pharmacocinétiques tels ceux survenant au cours de l'insuffisance rénale ou du syndrome néphrotique. Ces mécanismes de résistance à un diurétique peuvent être corrigés selon le cas par l'augmentation des doses, la fixation du diurétique sur l'albumine ou l'administration de warfarine, ce qui permet d'atteindre la concentration d'efficacité maximale au site d'action et le plateau de natriurèse maximale normale. Il n'en va pas de même s'il existe une maladie œdémateuse avec hypovolémie efficace ou une hypertrophie tubulaire distale secondaire à un traitement chronique par diurétique de l'anse. Dans ces cas, il existe une résistance pharmacodynamique qui explique un plateau d'hypernatrurèse plus bas que normalement, en l'absence de tout facteur de résistance d'ordre pharmacocinétique. Les principales indications des diurétiques sont les maladies œdémateuses et l'hypertension artérielle. La conduite du traitement est précisée en fonction des situations cliniques et des éléments physiopathologiques. Dans les maladies œdémateuses, l'indication des diurétiques n'est formelle et suffisante que s'il existe une hypervolémie efficace. Dans l'hypertension artérielle non compliquée, le traitement diurétique de choix est l'association d'un thiazide à faible dose et d'un épargneur de potassium. Les indications plus rares des diurétiques sont également passées en revue.

© 2007 Elsevier Masson SAS et Association Société de Néphrologie. Tous droits réservés.

<sup>☆</sup> Cet article est paru initialement dans l'Encyclopédie EMC-Néphrologie, III-2004, volume 2, 18-066-E-10, 26 pages. Nous remercions la rédaction de EMC-Néphrologie pour son aimable autorisation de reproduction.

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : Fournier.Albert@chu-amiens.fr (A. Fournier).

**KEYWORDS**

Diuretics;  
Review;  
Pharmacology;  
Therapy;  
Drug complications;  
Heart failure;  
Oedema;  
Liver cirrhosis;  
Nephretic syndrome;  
Renal failure;  
Hypertension;  
Trials

**Abstract** Diuretics are pharmacological agents that increase natriuresis through inhibition of tubular re-absorption of sodium. The mechanisms and site of this inhibition differ with each drug class, accounting for their additive effects on natriuresis increase and their hydroelectrolytic side effects. The response to a given diuretic dose depends on the diuretic concentration on the urine at its action site. This concentration may be decreased by pharmacokinetic factors such as encountered in renal insufficiency or in nephrotic syndrome. These resistance mechanisms of diuretics may be corrected by dose increase, previous diuretic fixation on albumin or warfarin administration. Once these mechanisms are opposed, the diuretic concentration for maximal efficacy is reached at its action site and the natriuresis obtained as the normal maximal plateau. This is not the case when an oedematous systemic disease with effective hypovolemia is present, like in heart failure or cirrhosis, or when chronic use of loop diuretics has induced a hypertrophy of the more distant part of the tubule. In these cases, a pharmacodynamic resistance exists, resulting in a lower maximal natriuresis plateau in spite of adequate concentration of the diuretic at its action site, even in the absence of pharmacokinetic resistance factors. The main indications of diuretics are systemic oedematous disease and hypertension. In the oedematous diseases, diuretics indication is both straightforward and sufficient only if effective hypervolemia is present. The therapeutic approach is discussed according to the various clinical conditions and pathophysiological background. In uncomplicated hypertension, diuretics are the cornerstone of the therapy. The most suitable diuretic treatment for hypertension is an association of low doses thiazide (12.5-50 mg/day) with potassium sparing diuretics. Rare indications of diuretics are also reviewed.

© 2007 Elsevier Masson SAS et Association Société de Néphrologie. Tous droits réservés.

## Principe de la thérapeutique diurétique

L'usage réserve le nom de *diurétique* à toute substance pharmacologique natriurétique, c'est-à-dire qui augmente la natriurèse et entraîne de ce fait une augmentation de l'excrétion urinaire hydrosodée iso-osmotique. Les diurétiques se distinguent donc des autres substances qui augmentent la diurèse, en particulier l'apport d'eau et les « aquarétiques » (qui seront définis à la page 13).

Les diurétiques tirent leurs indications essentiellement de leur capacité d'induire une contraction initialement iso-osmotique du volume extracellulaire. Cela explique que leurs indications concernent essentiellement le traitement des maladies œdémateuses et de l'hypertension artérielle.

Nous rappellerons tout d'abord la classification pharmacologique des diurétiques, les complications hydroélectrolytiques propres à chaque classe et la physiopathologie de la déplétion sodée et des hyponatrémies. Nous développerons ensuite les justifications et les règles de leur utilisation dans leurs deux principales indications avant d'évoquer rapidement leurs complications et indications plus rares et spécifiques.

## Classification pharmacologique (Tableau 1)

À l'exception des diurétiques osmotiques et des peptides natriurétiques (atrial et cérébral), qui agissent aussi en augmentant la filtration glomérulaire, les diurétiques agissent uniquement en inhibant la réabsorption tubulaire du sodium et se distinguent *suivant le site et le mécanisme de cette inhibition* [1,2]. La Fig. 1 illustre la classification fonctionnelle des différents segments du tubule et la Fig. 2 précise le mécanisme d'action cellulaire des diurétiques.

### Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (Fig. 2A)

Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (acétazolamide ou Diamox®) agissent en *inhibant indirectement la réabsorption* du sodium par l'intermédiaire de l'inhibition directe de celle des bicarbonates au niveau du tubule proximal. Bien qu'environ 20 % du Na réabsorbé par le proximal le soit sous forme de bicarbonates, l'effet natriurétique de l'acétazolamide est faible car la réabsorption sodée des segments d'aval est proportionnelle au débit de sodium qui leur est délivré et compense en grande partie l'inhibition de la réabsorption proximale du sodium. De plus, l'acidose qu'il induit inhibe son action.

### Diurétiques de l'anse (Fig. 2B)

Les diurétiques de l'anse (essentiellement furosémide ou Lasilix®, bumétamide ou Burinex®, pirétanide ou Eurelix®) agissent essentiellement en bloquant le *cotransporteur NaK2Cl* situé sur la membrane apicale des cellules de la branche ascendante large de Henlé (BALH) (Fig. 1A). Environ 20-25 % du sodium filtré étant réabsorbé à ce niveau et seulement 7-9 % par les segments plus distaux du tubule, les diurétiques de l'anse à dose maximale sont les plus efficaces. Ils parviennent à leur site d'action après sécrétion par le tubule proximal car ils ne sont guère filtrés, en raison de leur forte fixation à l'albumine. Leur durée d'action est brève (quatre heures per os, trois heures en i.v.) [2]. L'augmentation initiale de la filtration glomérulaire qu'ils entraînent ne peut rendre compte de leur effet natriurétique car elle est très brève.

Alors que les doses orales usuelles de diurétiques de l'anse sont de 40 mg pour le furosémide et 0,5 mg pour le bumétamide, la dose orale maximale donnant la réponse en plateau (Fig. 2) est de l'ordre de 80 mg pour le furosémide et de 1 mg pour le bumétamide chez le sujet non insuffisant rénal. L'absorption intestinale étant de l'ordre de 50 % pour

**Tableau 1** Effet des différentes classes de diurétiques

Classe	Dose per os usuelle (mg/j) durée d'action (heures)	Site d'action	Impact primaire	Efficacité natriurétique maximale	Effets secondaires	Complications	Indications
Inhibiteur de l'anhydrase carbonique : acétazolamide (Diamox®)	250-500	Tube proximal	↓ anhydrase carbonique	Faible	Perte de bicarbonate Perte de K	Acidose métabolique  Hypokaliémie Lithiase phosphocalcique	Glaucome Mal des montagnes Alcalose de reventila- tion des bronchopneu- mopathies chroniques obstructives
Diurétiques de l'anse : furosémide (Lasilix®)	60 mg LP × 1 (12 heures) 40 mg × 2 ou 3 (4 heures)	Branche ascendante large de Henlé	↓ NaK2Cl cotransporteur	Forte : jusqu'à 20 % du sodium filtré	Perte K et Cl	Alcalose métabolique Hypokaliémie	
Bumétamide (Burinex®)	0,5 mg × 2 ou 3 (4 heures)				Perte Ca, Mg	Hypercalciurie	
Pirétanide (Eurelix®) <sup>a</sup>	6 mg × 1 (12 heures)				↓ pouvoir de concentration	Déshydratation extracellulaire le plus souvent iso-osmotique Ototoxicité	
Thiazidiques : hydrochlorothiazide (Esidrex®) 25-100	25-100 (24 heures)	Segment cortical de dilution	↓ NaCl transporteur	Modérée jusqu'à 5 % du Na filtré	↑ perte de KCl	Alcalose métabolique Hypokaliémie	Correction de l'acidose Correction de l'hyperkaliémie
Chlorthalidone (Hygroton®) 125- 25	12,5-25 (24 heures)				↓ perte de Ca	Hypercalcémie	Correction des hypercalciuries idiopathiques ± lithiase et/ou ostéoporose
Xipamide (Lumitens®) 20	20 (24 heures)				↑ perte de Mg	Hypomagnésémie	Traitement HTA (à faibles doses ± associations à épargneurs K ou IEC, ARATI, bêtabloquant)
Indapamide (Fludex®) <sup>a</sup> 1,5 LP-2,5	1,5 LP -2,5 (24 heures)				↓ pouvoir de dilution ↓ soif	Hyponatrémie de déplétion	Syndrome de Gordon Diabète insipide néphrogénique

(suite)

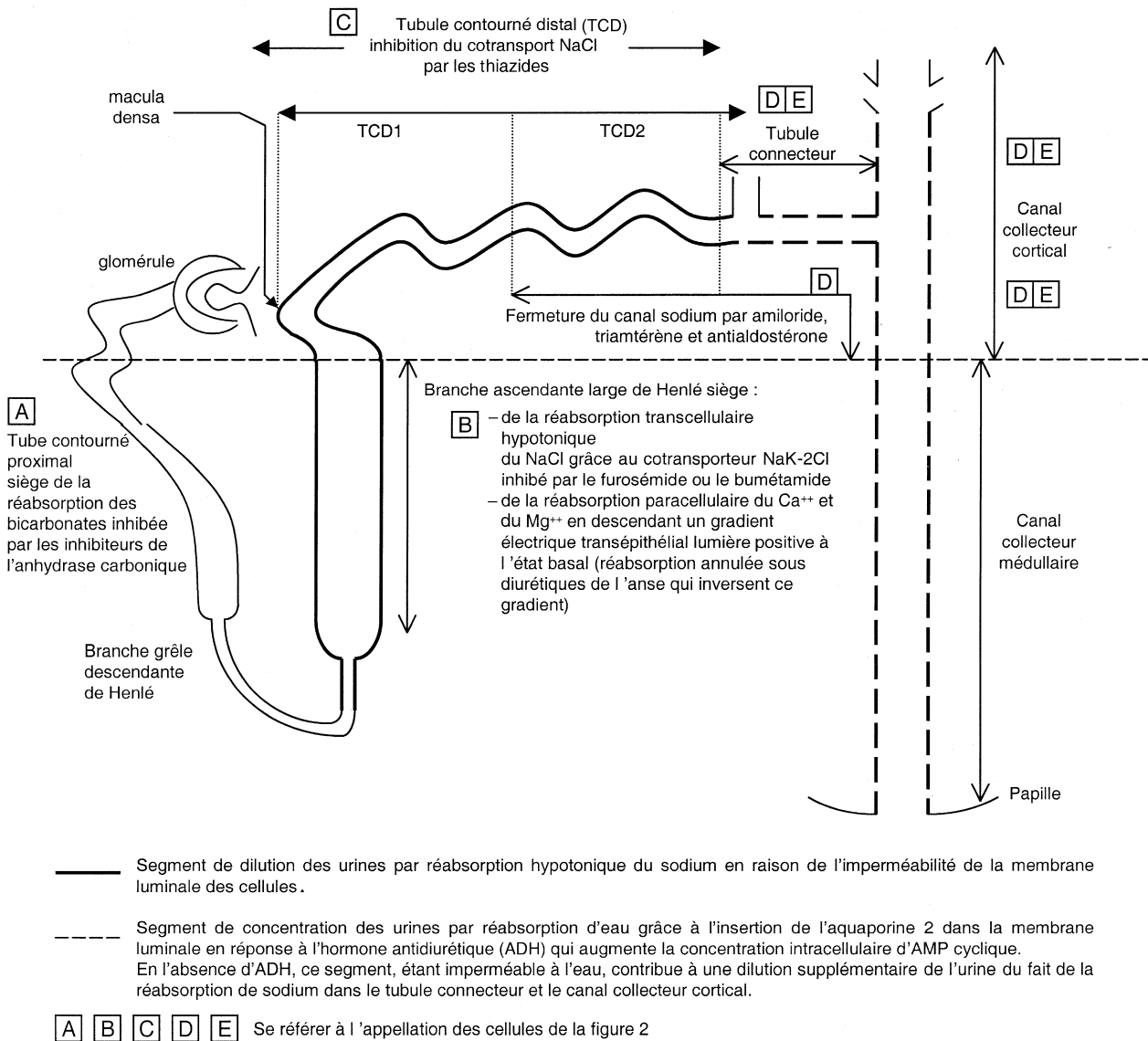
Tableau 1 (suite)

Classe	Dose per os usuelle (mg/j) durée d'action (heures)	Site d'action	Impact primaire	Efficacité natriurétique maximale	Effets secondaires	Complications	Indications
Épargneurs de K <sup>+</sup> non antagonistes compétitifs de l'aldostérone : amiloride (Modamide®) triamtérène (n'est plus commercialisé seul)	5-20 mg (24 heures)	Collecteur cortical	<i>Cellule principale</i> <i>fermeture du canal sodium</i>	Faible 2-4 % mais augmentée si hypervolémie efficace inhibant la réabsorption proximale	↓ perte de K  ↓ perte de H	Hyperkaliémie  Acidose hyperchlorémique	Correction de l'alcalose hypokaliémique des thiazidiques et diurétiques de l'anse Hyperminéralocorticisme primaire Hyperminéralocorticisme secondaire des cirrhoses et de l'insuffisance cardiaque syndrome de Liddle (indication spécifique)
Antagonistes compétitifs de l'aldostérone <sup>b</sup> : spironolactone  (Aldactone®) éplérénone	25-400 mg (48 heures)	Tube collecteur cortical	<i>Cellule principale</i> : canal Na et K Na-K-ATPase  <i>Cellule α-intercalaire</i> : H et H/K-ATPase		↓ perte de K <sup>+</sup>  ↓ perte de H <sup>+</sup>	Hyperkaliémie  Acidose hyperchlorémique Gynécomastie, impuissance et métrorragies moindres avec éplérénone qu'avec spironolactone	Mêmes indications que pour l'amiloride, à l'exclusion du syndrome de Liddle

Na : sodium ; Cl : chlore ; Ca : calcium ; K : potassium ; Mg : magnésium ; ATPase : adénosine triphosphatase ; HTA : hypertension artérielle ; IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion ; ARATI : antagonistes des récepteurs de l'angiotensine I.

<sup>a</sup> Dosage adapté à l'hypertension artérielle mais non aux œdèmes.

<sup>b</sup> En sachant que seules la spironolactone et l'éplérénone ont été évaluées avec succès dans une étude randomisée contre placebo (réduction de la mortalité dans l'insuffisance cardiaque).



**Figure 1** Schéma fonctionnel du néphron et site d'action des diurétiques.

le furosémide et de 95 % pour le bumétamide, les doses intraveineuses maximales sont identiques pour le bumétamide mais moitié moindre (40 mg) pour le furosémide (Tableau 2). On remarquera ainsi qu'en l'absence d'insuffisance rénale, le rapport des doses de furosémide et de bumétamide i.v. est de 40. Cela témoigne d'une plus grande puissance du bumétamide par rapport au furosémide. Ce paramètre « puissance » (efficacité rapportée à la masse) n'a aucune conséquence dans le choix clinique entre ces deux médicaments, puisque leur efficacité est comparable.

Il en est de même quand il existe une insuffisance rénale, qui diminue la concentration de diurétique arrivant à la face luminale des cellules de la BALH car la diminution du flux plasmatique rénal et la compétition des anions organiques au niveau du tube proximal diminuent le débit de sécrétion du furosémide et du bumétamide. Pour obtenir la même concentration de diurétique au niveau de la BALH inhibant au maximum la réabsorption du sodium, de

façon à obtenir le plateau de natriurèse, il faut augmenter les doses de furosémide et de bumétamide, proportionnellement au degré de l'insuffisance rénale. Brater [2] a pu estimer que la dose unitaire maximale de furosémide i.v. était de 200 mg et celle de bumétamide 10 mg pour une clairance de la créatinine (CCr) inférieure à 15 ml/min. Le rapport des doses entre insuffisance rénale sévère et fonction rénale normale est aussi de 5 avec le furosémide et de 10 avec le bumétamide. Cela s'explique par le fait qu'au cours de l'insuffisance rénale, l'augmentation de l'élimination hépatique du bumétamide compense la diminution de son élimination rénale alors que cette compensation n'existe pas pour le furosémide (Tableau 2). L'insuffisance rénale double ainsi la demi-vie du furosémide mais non celle du bumétamide. Cela explique que le rapport des doses maximales du furosémide et du bumétamide est de 40 en absence d'insuffisance rénale et de 20 en cas d'insuffisance rénale sévère pour les voies veineuses, et de 80 pour les formes orales. Le rapport des doses maximales

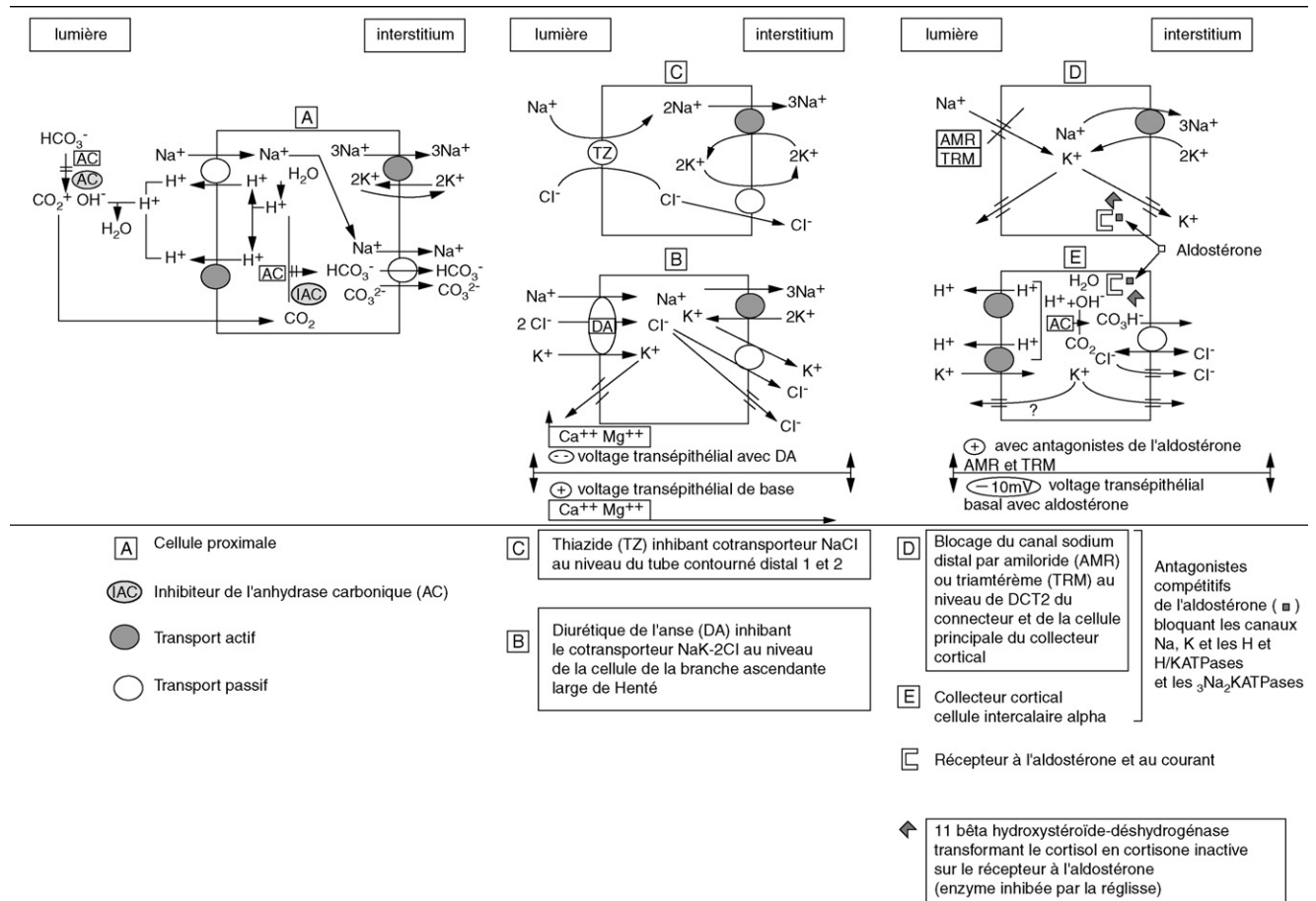


Figure 2 Sites d'action des principaux diurétiques.

Tableau 2 Posologie unitaire maximale des diurétiques de l'anse en fonction du degré d'insuffisance rénale (d'après Brater [2])

Situation clinique	Furosémide (Lasilix®)		Bumétamide (Burinex®)	
	Voie orale cp à 40, cp LP60, cp 500 mg	Voie intraveineuse ampoules à 20 et 250 mg	Voie orale cp à 1 et 5 mg	Voie intraveineuse ampoules à 0,5, 2 et 5 mg
<b>Œdème aigu pulmonaire (posologie dans l'urgence)</b>				
Dose maximale unitaire sans insuffisance rénale		40 mg		1 mg
Dose maximale unitaire avec insuffisance rénale sévère (< 15 ml/min)		200 mg		10 mg
<b>Insuffisance cardiaque congestive (posologie pour 24 heures)</b>				
Dose usuelle initiale	40 mg × 2-4 ? (cp 40) 60 mg × 1-2 ? (cp LP60)	20 × 4	0,5 mg × 4	0,5 mg × 4
Dose maximale sans insuffisance rénale	80 × 4 (cp 40) ou 120 × 2 (cp LP60)	40 × 4	1 mg × 4	1 mg × 4
<b>Insuffisance rénale</b>				
Moderée (40 ml/min)	dose maximale 250 mg × 3	120 × 3 (perfusion continue à 13 mg/h après dose de charge à 40 mg)	5 mg × 3	5 mg × 3
Sévère (< 15 ml/min)	dose maximale 400 mg × 3	200 mg × 3 (perfusion continue à 25 mg/h après dose de charge à 120 mg)	10 mg × 3	10 mg × 3

cp : comprimés.



entre bumétamide et furosémide ayant été établi sur la natriurèse cumulative de huit heures après leur administration, nous proposons en cas d'insuffisance rénale sévère ou modérée de répéter ces doses trois fois par 24 heures si nécessaire (tout en sachant que les demi-vies sont alors de 100 minutes pour le bumétamide et de 150 minutes pour le furosémide). En absence d'insuffisance rénale, les demi-vies sont comparables et de l'ordre de 100 minutes pour les deux diurétiques, correspondant à des durées d'action de l'ordre de trois et quatre heures pour les formes i.v. et orale ordinaire (12 heures pour la forme Lasilix® 60 LP). Suivant la nécessité du tableau clinique (persistance de l'œdème pulmonaire?), on pourra répéter les administrations à ces intervalles sur l'ensemble du nycthémère ou seulement pendant la journée, pour éviter les mictions nocturnes source d'insomnie.

### Thiazides et apparentés (Fig. 2C)

Les thiazides et apparentés (hydrochlorothiazide HCTZ ou Esidrex®; chlortalidone ou Hygroton®; xipamide ou Lumitens® ou Chronexan®; indapamide ou Fludex®) agissent en bloquant le cotransporteur NaCl situé au niveau de la membrane luminale du tube contourné distal (DCT) 1 et 2 (faisant suite à la BALH). Ils atteignent leur site d'action par sécrétion tubulaire proximale, à l'exception du xipamide, qui l'atteint par le pôle basolatéral des cellules du segment de dilution. Leur durée d'action est de 12-24 heures. Contrairement aux diurétiques de l'anse, les thiazides ont une courbe dose-réponse plate et on augmente peu leur efficacité natriurétique en doublant leur dose usuelle.

### Antagonistes de l'aldostérone (Fig. 2D,E)

Pour les antagonistes de l'aldostérone (essentiellement la spironolactone ou Aldactone® et ses génériques, les métabolites actifs de la spironolactone comme la canrénone, et l'éplérénone), le mécanisme d'action est un blocage par compétition du récepteur cytosolique de l'aldostérone des cellules principales du tubule distal connecteur et du segment cortical du canal collecteur. Ils ont accès à ces cellules par leur pôle basolatéral. L'importance de leur effet natriurétique est donc conditionnée par celle d'une sécrétion d'hormones minéralocorticoïdes (aldostérone ou DOC) ou par le degré d'inhibition du catabolisme in situ du cortisol en cortisone inactive par la 11 $\beta$  OH stéroïde-déshydrogénase (excès de réglisse ou syndrome de Ulick). Il faut savoir en effet que l'affinité du cortisol pour le récepteur de l'aldostérone est comparable à celle de l'aldostérone et que sa concentration dans le plasma est 1000 fois plus élevée. Cela devrait entraîner une activation permanente de ce récepteur et donc un tableau de minéralocorticisme. Ce dernier est cependant prévenu car le cortisol est catabolisé en cortisone inactive grâce à la 11 $\beta$ hydroxy-stéroïde-déshydrogénase. Or, cette enzyme est inhibée en cas d'intoxication à la réglisse ou en cas de mutation inhibitrice de son gène (syndrome de Ulick) créant un tableau d'excès apparent en minéralocorticoïde sensible aux antagonistes de l'aldostérone.

L'aldostérone stimule les transports cationiques distaux (Na<sup>+</sup> contre H<sup>+</sup> et K<sup>+</sup>) en activant la transcription du gène induisant la synthèse de diverses protéines mal connues favorisant la réabsorption du sodium et la sécrétion de

potassium et de protons par l'intermédiaire d'une activation de la NaK ATPase basolatérale, de l'ouverture des canaux luminaux du Na<sup>+</sup> et du K<sup>+</sup> et de la fermeture du canal potassique basolatéral de la cellule principale. Cela aboutit à une augmentation de l'électronégativité de la lumière, favorisant la sortie de potassium par le canal luminal de la cellule principale et de H<sup>+</sup> par activation des H<sup>+</sup> ATPases et H/K ATPases de la cellule intercalaire  $\alpha$  du collecteur cortical. Les antagonistes de l'aldostérone favorisent donc la rétention d'ions K<sup>+</sup> et H<sup>+</sup> c'est-à-dire l'hyperkaliémie et l'acidose métabolique hyperchlorémique, réalisant un tableau d'acidose tubulaire distale hyperkaliémique dite de type 4 [3]. Leur durée d'action est de 48 heures.

### Diurétiques épargneurs de potassium, non antagonistes de l'aldostérone

Ils sont représentés par l'amiloride ou Modamide® et par le triamterène 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<sup>+</sup> 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 triamterène 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 [4]. 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.

### Complications hydroélectrolytiques propres à chaque classe de diurétiques

Ces complications non liées directement à leur effet commun, qui est la déplétion sodée, concernent essentielle-

ment la kaliémie, l'équilibre acidobasique et le métabolisme des cations divalents (Ca et Mg) [5] (Tableau 1).

### Hypokaliémie

L'hypokaliémie est propre aux diurétiques de l'anse et aux thiazidiques, en raison de l'augmentation du débit de sodium arrivant au niveau du collecteur, où s'effectue la réabsorption d'un Na<sup>+</sup> contre une sécrétion d'un K<sup>+</sup>. Cette hypokaliémie est par ailleurs proportionnelle à la durée d'action de ces diurétiques, expliquant la plus faible fréquence des hypokaliémies avec les diurétiques de l'anse qu'avec les thiazides ou apparentés comme l'indapamide, qui ont une plus longue durée d'action. Cette hypokaliémie est souvent associée à une hypomagnésémie favorisée par l'hypermagnésurie des thiazidiques et surtout des diurétiques de l'anse.

La survenue d'une hypokaliémie est corrigée par un apport de chlorure de potassium (Kaleorid® ou Diffu-K®) ou par des sels organiques de potassium. Le plus souvent, les hypokaliémies modérées (> 3,3 mmol/l) sont facilement corrigées par la simple adjonction d'un épargneur de potassium. L'association appropriée de ces derniers constitue la meilleure prévention de ces hypokaliémies, particulièrement à redouter chez les malades sous digitaliques car elles favorisent la survenue de troubles du rythme (torsades de pointes). Toute hypokaliémie rebelle fera rechercher et corriger la déplétion magnésienne habituellement associée (administration de MgSO<sub>4</sub>, de Mg(OH)<sub>2</sub>, de MgCl<sub>2</sub>) et particulièrement fréquente chez l'alcoolique pour qui elle constitue un facteur de risque de mort subite.

### Hyperkaliémie

L'hyperkaliémie est propre aux diurétiques d'épargne potassique. Son risque est majoré par la réduction du nombre de néphrons (c'est-à-dire l'insuffisance rénale organique), par la restriction sodée et l'hypominéralocorticisme, notamment l'hypoaldostéronisme par hyporéninisme des diabétiques avec neuropathie végétative, et par l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Ces derniers favorisent l'hyperkaliémie, qu'ils soient spécifiques ou non de la cyclo-oxygénase de type 2. La baisse de la sécrétion de rénine, du taux d'angiotensine II et de prostacycline est en effet comparable dans ces deux classes d'AINS, le seul avantage des inhibiteurs spécifiques de la COX<sub>2</sub> étant de moins inhiber la synthèse des prostaglandines protectrices de la muqueuse gastrique. Le tableau réalisé est celui de l'acidose tubulaire distale hyperkaliémique de type 4. L'arrêt des médicaments la favorisant et la correction de l'hyperkaliémie par des résines échangeuses d'ions ou des diurétiques kaliurétiques permettront de corriger aussi l'acidose par augmentation de la synthèse de NH<sub>4</sub>.

### Alcalose métabolique

C'est une complication non rare des diurétiques kaliurétiques (thiazides et des diurétiques de l'anse), surtout donnés à fortes doses ou en association entre eux, du fait du mécanisme de contraction volémique, qui stimule la réabsorption proximale des bicarbonates, et de la stimulation de la synthèse d'ammonium en raison de la déplétion potassique.

### Acidose métabolique hyperchlorémique

C'est une complication des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique et des diurétiques épargneurs de potassium. Avec les premiers, l'acidose est associée à une hypokaliémie, en raison de la stimulation des échanges distaux de Na avec le K<sup>+</sup>, elle-même secondaire à l'augmentation du Na<sup>+</sup> délivré au tube distal par l'inhibition de la réabsorption proximale, alors qu'une hyperkaliémie est présente avec les secondes.

On remarquera qu'en raison de leur caractère opposé, les complications dyskaliémiques et acidobasiques des diurétiques peuvent être prévenues par l'association des épargneurs de potassium aux thiazides et/ou diurétiques de l'anse.

### Hypercalcémie

L'hypercalcémie vraie est une élévation du calcium corrigé pour l'élévation de l'albuminémie ou à défaut pour celle de la protidémie<sup>1</sup>. C'est une complication rare qui ne se voit qu'avec les thiazides, le plus souvent à la faveur d'une ostéolyse sous-jacente modérée que les thiazides viennent démasquer (hyperparathyroïdie, néoplasie). Cela est dû à la stimulation par les thiazides de la réabsorption transcellulaire du calcium au niveau du tubule contourné distal 1 et 2, aboutissant à une hypocalciurie. Les mutations inactivatrices du gène codant pour le cotransporteur NaCl s'accompagnent également d'une hypocalciurie avec hypokaliémie (syndrome de Gitelman).

### Hypercalciurie

L'hypercalciurie est un effet secondaire de la thérapeutique par les diurétiques de l'anse. Elle s'explique par l'augmentation de l'électronégativité de la lumière de la BALH, entraînant une diminution du transport paracellulaire des cations divalents Ca et Mg (qui normalement se fixent sur une protéine, la paracelline, et sont attirés par le côté basolatéral de l'anse de Henlé à la faveur d'un gradient électrique transépithélium lumière postive). Cet effet avait été mis à profit naguère dans le traitement des hypercalcémies résistantes à la réhydratation par une solution salée isotonique. Cette hypercalciurie aggrave l'hyperparathyroïdie de l'insuffisant rénal.

### Dysnatrémies

Les désordres de la natrémie induits par les diurétiques étant non seulement dépendants du site d'action des diurétiques mais aussi de l'intensité de la déplétion sodée qu'ils entraînent, ils seront envisagés après avoir exposé les conséquences physiopathologiques de la déplétion sodée.

### Physiopathologie de la déplétion sodée et de la tolérance ou résistance aux diurétiques... [4]

Les diurétiques augmentant l'excrétion urinaire hydrosodée de façon iso-osmotique entraînent initialement une diminu-

<sup>1</sup> Rappelons que la calcémie corrigée est égale à :

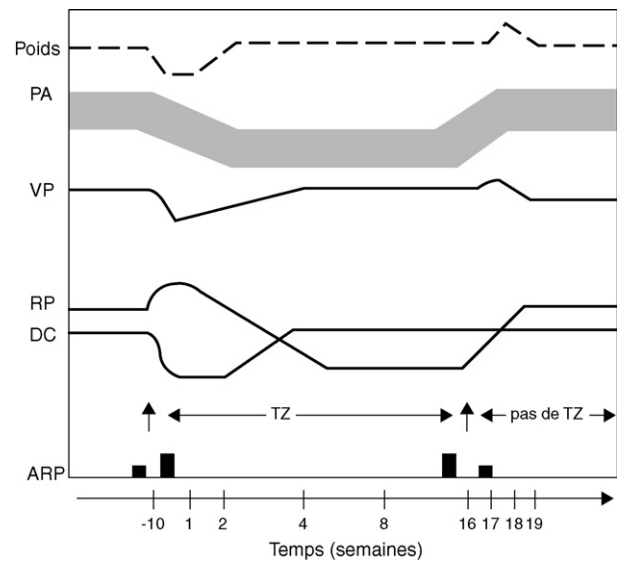
- calcémie mesurée / (0,55 + [protidémie (g/l) : 160]) ;
- calcémie mesurée - ([albuminémie (g/l) - 40] × 0,02 [mmol] ou 0,8 [mg]).



tion iso-osmotique du volume extracellulaire (EC). Le maintien de cette contraction du volume EC dépend cependant d'un équilibre dynamique entre les facteurs qui favorisent la négativation de ce capital sodé (essentiellement la poursuite de l'administration de l'agent pharmacologique natriurétique) et les facteurs qui luttent contre cette négativation. Outre la poursuite des apports hydrosodés, les facteurs visant à corriger cette déplétion hydrosodée consistent initialement en une diminution de la filtration glomérulaire (par diminution de la pression de perfusion secondaire à la diminution du débit cardiaque par diminution de la précharge) et en une stimulation de la réabsorption tubulaire proximale du sodium aboutissant à une diminution du débit (absolu et relatif) de sodium délivré à la BALH. Cela explique la diminution de la réponse natriurétique après une seconde dose identique de diurétique si l'on n'a pas pris soin de compenser au préalable la perte hydrosodée : c'est le phénomène de la **tolérance aiguë aux diurétiques**. Son mécanisme reste hypothétique. En effet, il ne disparaît pas sous traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou  $\alpha 1$ -bloquant, éliminant la responsabilité de l'angiotensine II et des catécholamines et faisant émettre l'hypothèse d'une *down-regulation* des récepteurs aux diurétiques ou d'une *up-regulation* des pompes impliquées dans la réabsorption du sodium.

Ces phénomènes de contre-régulation expliquent qu'il existe à la fin de la durée d'action d'un diurétique un **rebond postdiurétique d'antinatriurèse** marqué par une profonde réduction de la natriurèse en dessous de son niveau initial. Ce phénomène est particulièrement net avec les diurétiques de l'anse, en raison de leur plus grande efficacité initiale et de la brièveté de leur durée d'action (quatre heures pour le Lasilix® 20 mg i.v. et quatre heures pour le Lasilix® 40 mg per os). Cela explique que l'administration de ce produit peut n'entraîner en 24 heures aucune perte de poids si l'apport en sel est important (de l'ordre de 16 g ou 270 mmol/j). Cette stabilité du poids jointe à la notion d'une stabilité de la natrémie signifie en effet que le volume extracellulaire est resté stable, comme le capital sodé de l'organisme, l'absence de variation de la natrémie excluant une redistribution de l'eau entre les secteurs intra- et extracellulaires.

Avec les thiazides aux doses usuelles utilisées antérieurement dans l'hypertension (50-100 mg d'HCTZ) en association avec une restriction sodée modérée (100 mmol/24 h), la *restauration d'un état euvoémique en dépit de la poursuite du traitement diurétique demande deux à quatre semaines*. En supposant que la dose de diurétique et les apports sodés sont constants, on assiste ainsi à une perte initiale du poids qui est maximale vers le quatrième jour, se stabilise ensuite les quatre à six jours suivants et s'élève ensuite pour revenir son niveau initial vers le 15<sup>e</sup> jour. On remarquera au passage que ces variations du poids étant le reflet des variations d'un bilan hydrosodé iso-osmotique, la natriurèse ne représente plus guère un paramètre fiable de mesure de l'activité d'un diurétique une fois passés les quatre premiers jours. Il en est de même de la perte de poids une fois passé le huitième jour et des mesures plus sophistiquées telles que celles des volumes plasmatique et extracellulaire ou du débit cardiaque, ces derniers paramètres



**Figure 3** Effets hémodynamiques à court et moyen termes d'un diurétique thiazidique (TZ) dans l'hypertension (d'après Moser M. Diuretics in the management of hypertension. *Med. Clin. North Am.* 1987;71:935-46). Diagramme représentant les évolutions de la pression artérielle (PA), du poids, du volume plasmatique (VP), des résistances périphériques (RP), du débit cardiaque (DC) et de l'activité rénine plasmatique (ARP) lors de l'administration d'un TZ dans le traitement de l'hypertension. L'administration de TZ a été commencée au niveau de la flèche gauche et arrêtée au niveau de la flèche de droite.

revenant à leur niveau initial entre la deuxième et quatrième semaine (Fig. 3).

À ce stade, l'activité d'un diurétique ne se traduit plus qu'en termes de stimulation des mécanismes homéostatiques qui visent au maintien des volumes de l'organisme à un niveau le plus proche de leur état initial. Ces mécanismes impliquent la stimulation du système nerveux sympathique, avec élévation des catécholamines plasmatiques, et la stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone, qui stimule la réabsorption du sodium au niveau du tube proximal (angiotensine II) et du collecteur cortical (aldostérone), en même temps qu'elle stimule les centres de la soif et de l'appétit du sel (angiotensine II). Inversement, les hormones natriurétiques comme les peptides natriurétiques atrial et cérébral voient leur sécrétion freinée.

En dépit de la stimulation des hormones vasoconstrictives et du rétablissement du débit cardiaque à son niveau initial, la pression artérielle se normalise chez l'hypertendu ou ne s'abaisse que modérément chez le sujet normotendu, témoignant d'un abaissement des résistances périphériques. Cela permet le maintien d'une perfusion des organes adaptée à leurs besoins, en dépit d'une baisse de la pression artérielle. Le mécanisme de cette baisse des résistances périphériques sera discuté plus loin dans la partie consacrée à l'HTA.

Nous expliquerons ici, en revanche, la diminution progressive de l'efficacité des diurétiques utilisés à la même dose unitaire maximale. Ce phénomène, appelé **tolérance chronique**, a été décrit surtout avec les diurétiques de

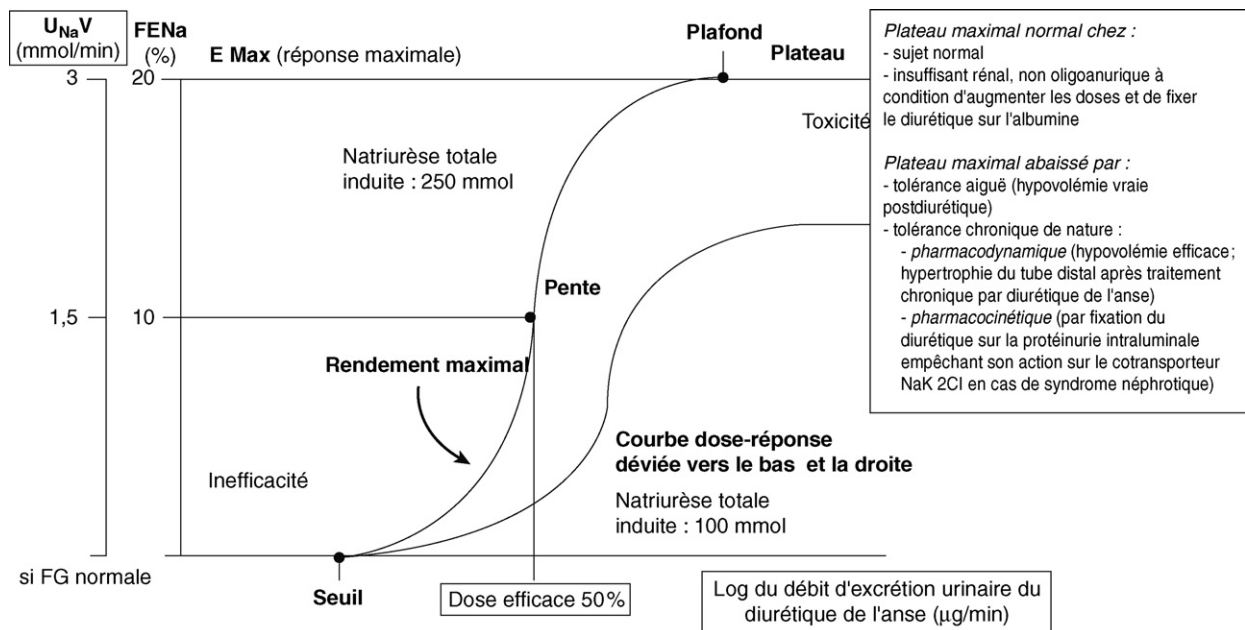
l'anse et est expliqué chez l'animal par une *hypertrophie du tubule distal* sollicitée par un afflux augmenté de sodium qu'il réabsorbe. Le fait que l'on ait observé chez l'homme hypertendu un émoussement de la réponse natriurétique après un mois de furosémide et que la réponse au thiazidique (en l'absence de furosémide et dans les mêmes conditions d'équilibre sodé) ait été plus forte après qu'avant l'administration chronique de furosémide, suggère que ce phénomène d'hypertrophie tubulaire distale se produit également chez l'homme. Bien que nous ne connaissions pas d'étude du même type avec les épargneurs de potassium, il est probable que l'on retrouverait également une réponse exagérée.

La Fig. 4 explique les variations de la courbe dose-réponse d'un diurétique de l'anse. L'abscisse représente le débit d'excrétion urinaire de ce diurétique, et non directement la dose administrée per os ou i.v., et l'ordonnée représente la réponse natriurétique exprimée de deux façons : en valeur absolue en millimole par minute ou en FENa c'est-à-dire en fraction excrétée du sodium filtré. Cette courbe permet de comprendre les concepts de *rendement natriurétique maximal*, d'*effet plateau variable avec des doses maximales* en raison de la survenue de *mécanismes de résistance de nature pharmacodynamique ou pharmacocinétique* :

- cette *courbe sigmoïdale* montre que le *rendement natriurétique maximal* se trouve au-dessus d'un débit d'excrétion seuil du diurétique et en dessous du débit dose efficace 50 %, correspondant à la moitié du débit donnant l'*effet natriurétique maximal en plateau*. Elle fait comprendre que ce débit avec rendement optimal sera obtenu plus longtemps après une administration par voie orale que par voie intraveineuse à la même dose unitaire, à condition que celle-ci soit suffisante pour entraîner un débit urinaire du diurétique au-

dessus du seuil. Cela explique que l'efficacité natriurétique globale après une même dose unique de furosémide (20 mg par exemple chez un sujet normal) sera comparable après administration orale ou i.v., alors même que l'absorption intestinale est de 50 % seulement ;

- par ailleurs la Fig. 4 montre que la réponse plateau donnée par la dose unitaire maximale peut être diminuée dans quatre circonstances :
  - en cas d'une seconde administration après la fin de la durée d'action de la première dose : c'est le phénomène de *tolérance aiguë* ;
  - en cas de *maladies œdémateuses avec hypovolémie efficace* (insuffisance cardiaque ou cirrhose) qui s'accompagnent d'une hyperréabsorption sodée en amont et en aval de l'anse de Henlé entraînant une résistance ;
  - en cas d'administration chronique de diurétiques de l'anse qui entraîne une hypertrophie des segments en aval de l'anse de Henlé responsable d'une *tolérance chronique* ;
  - en cas de syndrome néphrotique avec protéinurie massive, qui fixe le diurétique et l'empêche d'agir sur le cotransporteur NaK2Cl. À la différence des trois premières circonstances, cette résistance est donc d'ordre *pharmacocinétique et non pharmacodynamique* ;
- la *résistance des diurétiques de l'anse au cours de l'insuffisance rénale* est également avant tout d'ordre *pharmacocinétique*. En effet que l'insuffisance rénale soit organique ou fonctionnelle, elle altère la biodisponibilité du diurétique en diminuant le débit du diurétique arrivant dans la lumière de la branche de Henlé pour une dose administrée donnée, car un diurétique de l'anse est fortement fixé à l'albumine et ne peut être filtré par le glomérule. Il parvient à l'anse de



**Figure 4** Courbe dose-réponse d'un diurétique de l'anse. U<sub>Na</sub>V : débit d'excrétion du sodium ; FENa : fraction excrétée du sodium filtré ; FG : filtration glomérulaire.

Henlé uniquement par sécrétion tubulaire, qui est diminuée du fait d'une diminution du flux sanguin rénal et de la compétition des anions organiques rétentionnés en cas d'insuffisance rénale. Cependant ce facteur *pharmacocinétique* de résistance peut être compensé par l'augmentation des doses administrées. Cela permettra en cas d'insuffisance rénale organique (sans hypovolémie efficace) d'obtenir un débit de diurétique dans les urines *qui entraînera la même réponse maximale en plateau que chez le sujet normal* si l'ordonnée est exprimée en valeur absolue en millimole par minute, (et même un plateau plus élevé si l'ordonnée est en FENa, l'abaissement de la réabsorption fractionnelle proximale du sodium étant proportionnel à la diminution de la filtration glomérulaire jusqu'à un stade avancé d'insuffisance rénale, permettant à l'organisme de rester en équilibre hydrosodé sans apparition d'œdème). Cette adaptation permet en effet que le même débit absolu de sodium soit délivré à la branche ascendante de Henlé alors que l'augmentation des doses permet d'assurer un même débit urinaire de diurétique et donc des concentrations du diurétique dans la lumière de la BALH comparables à celles du sujet normal. Cette correction de l'altération pharmacocinétique dans l'efficacité des diurétiques de l'anse au cours de l'insuffisance rénale, par de fortes doses unitaires du diurétique, disparaît cependant pour des raisons pharmacodynamiques au stade oliganurique (diminution trop forte de la filtration glomérulaire) ;

- *en cas de syndrome néphrotique* se surajoutent deux facteurs de résistance d'ordre pharmacocinétique. Le premier réside en la diminution de l'apport du diurétique au tube proximal où il doit être sécrété, car le diurétique est transporté par l'albumine et il existe une hypoalbuminémie dans le syndrome néphrotique. Cette résistance peut être corrigée par l'augmentation des doses et la fixation du diurétique sur de l'albumine avant son injection. Elle *n'abaisse donc pas le plateau de réponse natriurétique si elle est corrigée*. Le second facteur réside dans la diminution de la concentration du diurétique libre au niveau du cotransporteur NaK2Cl de la BALH, en raison de sa fixation sur l'albumine présente dans la lumière ; ce phénomène peut être diminué par la warfarine ou le sulfisoxazole. Bien que de nature pharmacocinétique, ce *second facteur abaisse le niveau du plateau car il agit indépendamment du débit urinaire du diurétique mis en abscisse*.

On comprend ainsi qu'un plateau normal de réponse peut être obtenu chez l'insuffisant rénal ou l'hypoalbuminémique si l'on augmente suffisamment les doses ou si l'on fixe le diurétique sur de l'albumine. En revanche, *le plateau de réponse sera abaissé en dépit de l'obtention de concentrations optimales de diurétiques dans la BALH, du fait d'une tolérance aiguë ou chronique, ou d'une résistance pharmacodynamique (hypovolémie efficace) ou de la fixation du diurétique sur l'albumine présente dans la lumière de la BALH*. En cas d'hypovolémie efficace seule son amélioration par la position couchée ou le bain chez le cirrhotique ou par des médicaments améliorant la fonction du ventricule gauche dans l'insuffisance cardiaque (bêta-bloquant, IEC et antagonistes des récepteurs-AT1 de

l'angiotensine II) pourront rétablir un plateau de réponse diurétique plus élevé.

## Diagnostic et traitement d'une hyponatrémie sous diurétiques

### Évaluation de l'hydratation extracellulaire

Le diagnostic étiologique d'une hyponatrémie ( $\text{Na} < 130 \text{ mmol/l}$ ) chez un malade sous diurétiques repose (comme celui chez tout autre malade) avant tout sur un examen clinique de base et des examens biologiques de routine appréciant **l'état d'hydratation extracellulaire**. Cette évaluation sera orientée par les données anamnestiques concernant les apports et pertes hydrosodées possibles dans les jours précédents (alimentation, boisson, perfusion, pertes digestives, cutanées et ventilatoires du fait de la fièvre ou de la température extérieure).

Alors que les œdèmes diffus témoignent facilement de l'existence d'une hyperhydratation extracellulaire, les signes de déshydratation extracellulaire sont plus délicats à rechercher. Aussi, nous les rappellerons brièvement.

*Hypotension et tachycardie orthostatique*. Ce sont les signes les plus fiables de déshydratation extracellulaire (en dehors de la notion d'une dysautonomie). On les retiendra s'il existe une baisse de la systolique d'au moins 20 mmHg et une augmentation de la fréquence cardiaque d'au moins 15 pulsations (mesurées sur au moins 15 secondes) lors du passage de la position couchée à la position debout (rappelons que physiologiquement, la fréquence cardiaque peut augmenter de 10-15 pulsations minutes à l'orthostatisme alors que la pression artérielle [PA] systolique ne bouge guère et que la PA diastolique peut augmenter de 10 mmHg) [6].

*Autres signes cliniques*. Les autres signes de déshydratation EC sont en revanche plus difficiles à apprécier :

- persistance anormale du pli cutané (difficile à apprécier surtout chez le sujet âgé dont la peau a perdu son élasticité) ;
- perte de poids, difficile à apprécier en raison de l'ignorance du poids antérieur exact et de l'efficacité plus ou moins grande des mécanismes d'adaptation à distance de l'épisode déplétif initial (> 8 jours).

*Signes biologiques*. C'est dire l'intérêt des signes biologiques.

- *Hémoconcentration* : élévation des protides et de l'hématocrite, à interpréter si possible avec des mesures antérieures, en raison de la possibilité d'anomalies primitives liées à la malnutrition, aux maladies hépatiques et aux pertes intestinales pour les protides, et à des maladies hématologiques ou à une hémorragie pour l'hématocrite ;
- *insuffisance rénale fonctionnelle* : élévation de la créatininémie, de l'uricémie et de l'urée sanguine avec conservation du pouvoir de concentration des urines avec un rapport urée urinaire sur urée plasmatique supérieur à 10. Ce rapport est plus facile à interpréter que le rapport Na/K urinaire, qui dépend des apports alimentai-

res et des pertes digestives éventuelles en Na et K, ainsi que de l'efficacité persistante ou non des diurétiques et de leur nature.

### Traitement d'une hyponatrémie de déplétion

Lorsque les signes ci-dessus de déshydratation extracellulaire existent, l'hyponatrémie est dite de déplétion. Elle survient lorsque la contraction initiale du volume EC a été supérieure à 10 % (soit 2 % du poids du corps, le VEC représentant 20 % du poids du corps). Elle s'explique par la mise en jeu de la sécrétion non osmotique de l'ADH, l'organisme donnant la priorité au maintien de la volémie sur celui de l'osmolalité, et par la diminution du débit d'eau libre formée au niveau des segments de dilution du fait de la réduction de la filtration glomérulaire et de l'hyperréabsorption proximale du sodium qui diminuent le débit de sodium délivré à la BALH.

Le traitement d'une telle hyponatrémie de déplétion sous-diurétique est simple. Il faut tout d'abord arrêter ces derniers et donner un supplément de sel et d'eau per os. De plus, en cas de troubles digestifs ou d'urgence du fait de l'hypotension, de troubles neurologiques (confusion, convulsions, coma) ou d'une natrémie inférieure à 125 mmol/l apparue en moins de 48 heures, il faut perfuser du sérum salé isotonique, voire hypertonique (3 %), ce dernier au rythme de 2-6 ml/kg par heure afin de faire remonter la natrémie de 2 mmol/l par heure jusqu'à ce que les troubles neurologiques disparaissent ou que la natrémie augmente de 10 %. Ultérieurement, l'augmentation de la natrémie sera plus lente (1 mmol/h, sans dépasser 20 mmol/l par 24 heures) afin de réduire le risque de myélinolyse centropontique [7].

### Diagnostic et traitement d'une hyponatrémie avec hydratation extracellulaire normale sous-diurétique

Cela oriente vers un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (ADH), d'origine néoplasique, neurologique, pneumologique ou iatrogène, un hypocorticisme ou une hypothyroïdie, voire vers des vomissements subreptices, à moins que le malade ne soit sous thiazide. Les thiazides favorisent en effet la survenue d'hyponatrémies, plus souvent que les diurétiques de l'anse et cela pour trois raisons :

- la première réside dans le fait que les thiazides ont la particularité d'inhiber uniquement le segment *cortical* de dilution et non le segment *médullaire* de dilution comme le font les diurétiques de l'anse. Or, ce segment médullaire de dilution (ainsi appelé car, comme le segment cortical de dilution, il dilue l'urine primitive en permettant une réabsorption de sodium sans eau du fait de son imperméabilité à l'eau) est aussi le segment permettant la création du gradient osmotique corticopapillaire (croissant vers la papille) et donc la concentration des urines et la rétention d'eau libre par l'organisme. Durant les périodes de stimulation non osmotique de la sécrétion d'ADH (hypovolémie efficace), les thiazides, qui ne bloquent pas la réabsorption de sodium à ce niveau, facilitent la survenue d'une hyponatrémie par réabsorption d'eau libre. Les diurétiques de l'anse, en revanche, abo-

lissent le gradient de concentration corticopapillaire et induisent une diurèse iso-osmotique au plasma. Aussi n'aggravent-ils pas l'hyponatrémie. Au contraire, quand celle-ci existe, ils en permettent la correction en permettant la compensation de cette diurèse hypo-osmolaire (car isotoniques au plasma hypotonique) par la perfusion d'une solution salée normotonique (à 9 g %) c'est-à-dire avec une concentration sodée plus élevée à celle du plasma hyponatrémique ;

- la deuxième pour laquelle les thiazides provoquent plus souvent des hyponatrémies que les diurétiques de l'anse résulterait d'une *action dipsogène* (stimulation de la soif) particulièrement *fréquente chez le sujet âgé* [8]. La fréquence de l'hyponatrémie de dilution du sujet âgé est de plus augmentée par le recours exagéré aux psychotropes responsables de syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH iatrogène ;
- la troisième, plus anecdotique, est liée à une interaction entre le cotrimoxazole (Bactrim®) et les thiazides. Ces cas ont été signalés surtout en cas d'infection à *Pneumocystis carinii* chez les malades atteints de sida, qui ont volontiers un syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH.

Signalons enfin que des hyponatrémies avec état d'hydratation clinique normale ont été *rattachées à une déplétion potassique* ainsi qu'à une *déplétion magnésienne* [8]. On pense que dans ces cas la cellule rétablit son osmolalité en faisant appel au sodium extracellulaire et que le volume extracellulaire est maintenu par une sécrétion non osmotique d'ADH et des apports d'eau exagérés car la déplétion potassique altère les osmorécepteurs et stimule la soif [7].

Le traitement de ces hyponatrémies avec hydratation extracellulaire normale sous-diurétique consiste à arrêter les thiazides, éviter les interactions médicamenteuses néfastes et à corriger la déplétion éventuelle en potassium et en magnésium. Une déshydratation incipiens étant difficile à éliminer un apport de NaCl est licite, sauf chez l'hypertendu. Chez ce dernier, le thiazide sera remplacé par un diurétique de l'anse à faible dose et à libération prolongée comme Eurelix®.

Un certain nombre de ces cas ne sont cependant pas exclusivement liés au traitement diurétique mais à des **facteurs nutritionnels favorisants**. Il peut s'agir en premier lieu de **boissons trop abondantes**. Cela peut être le cas chez l'*insuffisant cardiaque* et le *cirrhétique* dont l'hypovolémie efficace stimule la soif et réduit le débit de sodium arrivant aux sites de dilution. Cela peut également se voir chez l'*insuffisant rénal*, chez qui il est légitime de conseiller une certaine cure hydrique car elle peut ralentir la progression de l'insuffisance rénale (cela a été prouvé chez le rat par Bankir et al. [9]). Cependant, cet apport hydrique doit rester limité car l'insuffisance rénale diminue le débit d'eau libre formé, du fait de la réduction du nombre de néphrons.

Chez le *sujet âgé* ou le *cirrhétique anorectique* il peut s'agir d'une **malnutrition avec régime carencé en protides** (syndrome des vieilles dames se nourrissant de gâteaux et de thé, et respectant un régime pauvre en sodium et potassium). En effet, ce régime carencé en protides et



sels diminue la charge osmotique urinaire composée principalement d'urée, de NaCl et KCl, et donc la capacité d'éliminer l'eau par simple diurèse osmotique, c'est-à-dire sans nécessité de dilution des urines. La correction des facteurs nutritionnels (restriction hydrique et apport de protéides) facilitera la prévention de la récurrence de ces hyponatrémies. Rappelons que la *réalité de la restriction hydrique se vérifiera par la réduction quotidienne du poids*.

#### Diagnostic et traitement d'une hyponatrémie sous diurétique chez un malade œdémateux

Chez le sujet œdémateux, la survenue d'une hyponatrémie est fréquente avant même toute administration de diurétique, en raison de la mise en jeu d'une sécrétion non osmotique d'ADH et d'une stimulation de la soif secondaire à la stimulation du système rénine-angiotensine, en particulier dans l'insuffisance cardiaque et la cirrhose avec hypovolémie efficace. Ces hyponatrémies étant dues à une rétention hydrique proportionnellement plus importante que l'augmentation du capital sodé, elles sont souvent appelées *hyponatrémies de dilution*. Leur traitement repose en priorité sur la *restriction hydrique* (< 700 ml/j) et *l'utilisation des diurétiques de l'anse à l'exclusion des thiazidiques*, mais en association avec les épargneurs de potassium pour corriger ou prévenir l'hypokaliémie.

Quand ces mesures sont insuffisantes et que l'hyponatrémie reste profonde (< 130 mmol/l), on pourra bientôt avoir recours aux « **aquarétiques** ». Les aquarétiques sont des substances pharmacologiques bloquant les récepteurs V2 de l'ADH (ou vasopressine) dont la stimulation permet l'insertion dans la membrane luminale des tubes contournés distaux et collecteurs, des « aquaporines » c'est-à-dire de protéines en forme de canaux rendant cette membrane perméable à l'eau, et permettant ainsi l'équilibration osmotique entre la lumière urinaire et l'interstitium. Les aquarétiques, en bloquant ce mécanisme, permettent l'excrétion élective d'eau libre, indépendamment des modifications du capital sodé. Leur utilisation est actuellement en cours d'évaluation dans l'insuffisance cardiaque et la cirrhose. L'essai EVEREST évaluant le tolvaptan dans l'insuffisance cardiaque n'a pas mis en évidence de protection sur des critères de morbidité. Néanmoins, cet aquarétique a permis d'augmenter la natrémie de façon significativement plus importante que le placebo chez les insuffisants cardiaques hyponatrémiques [10].

#### Prévention des hyponatrémies

Elle sera facilitée par la compréhension de leur physiopathologie, conduisant à adapter pour chaque patient le degré de la restriction sodée et hydrique ainsi que la dose du diurétique, en vue d'obtenir le degré de déplétion hydrosodée souhaité compte tenu de la nature de la maladie à traiter (maladie œdémateuse et/ou hypertension) du degré de l'insuffisance rénale et de l'apport alimentaire en protéine, sodium et potassium, responsable de la charge osmotique à éliminer par les urines.

#### Complications métaboliques des diurétiques

Les complications métaboliques des diurétiques sont l'hyperuricémie, l'insulinorésistance responsable de l'into-

lerance aux hydrates de carbone et de la dyslipidémie. Elles seront discutées dans la partie consacrée à l'utilisation des diurétiques dans le traitement de l'hypertension artérielle.

#### Autres complications des diurétiques [4,8]

Nous citerons pour mémoire la myopie des thiazides et le risque de lithiase par précipitation du triamterène.

- L'impériosité mictionnelle après furosémide ou bumétamide est fréquente et sera particulièrement à prendre en compte en cas de pathologie prostatique et vésicale ;
- l'effet antiandrogène des spironolactones à fortes doses est responsable de gynécomastie et impuissance chez l'homme et de métrorragies chez la femme. Il justifiera le recours à de faibles doses grâce à leur association avec l'amiloride dans le traitement au long cours des hyperminéralocorticismes, voire à leur substitution totale par ce dernier totalement dépourvu de ces effets antiandrogènes ou à l'éplérénone dont les effets antiandrogènes sont moindres que ceux des spironolactones ;
- l'effet ototoxique des diurétiques de l'anse fera contre-indiquer leur association aux antibiotiques ototoxiques (aminoglycosides) ;
- il faut connaître par ailleurs la possibilité de réactions d'hypersensibilité aux thiazides et diurétiques de l'anse d'ordre hématologique, cutané, respiratoire, pancréatique et hépatique ;
- enfin, chez les malades sous lithium, il faut savoir que diurétiques, IEC et AT1-bloqueurs augmentent la lithiémie, nécessitant un ajustement des doses du lithium ou le recours à d'autres thymorégulateurs comme la carbamazépine (Tégrétol®). Il faut néanmoins rappeler que ce dernier peut induire un syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH avec hyponatrémie par dilution ;
- signalons enfin le déclenchement possible d'un coma hépatique par hyperammoniémie induite par l'acétazolamide.

#### Points forts à comprendre

- Les diurétiques usuels sont en fait des « *natriurétiques* ». L'augmentation du débit de natriurèse à leur dose plateau est fonction de trois facteurs :
  - du débit de sodium filtré délivré au segment tubulaire, dont ils inhibent la réabsorption active du sodium ;
  - du pourcentage de sodium filtré qui est normalement réabsorbé au niveau de leur site d'action ;
  - de la réabsorption sodée par les segments situés en aval. Leur efficacité va donc décroissant pour les diurétiques de l'anse, les thiazides et les épargneurs de potassium, leur site d'action réabsorbant respectivement 20, 4 et 2 % du sodium filtré.
- concernant l'excrétion du potassium, on oppose : *diurétiques kaliurétiques* (diurétiques de l'anse et thiazidiques) et *épargneurs de potassium* (spironolacto-

nes, éplérénone, amiloride et triamtérène). Ces derniers bloquent en effet la sécrétion de  $K^+$  et  $H^+$  par le tube collecteur cortical, alors que les premiers augmentent cette sécrétion essentiellement en augmentant le débit de sodium délivré à ce segment, du fait de l'inhibition de la réabsorption du sodium qu'ils exercent en amont ;

- *les thiazides*, inhibant uniquement le segment cortical de dilution mais non, comme les diurétiques de l'anse, le segment médullaire de dilution (responsable aussi du pouvoir de concentration du rein) *exposent plus souvent* que ces derniers à l'*hyponatrémie de dilution*.

### Points forts à retenir

- Les différentes classes de diurétiques bloquant la réabsorption de sodium au niveau de segments différents du néphron, leur association a toujours un *effet natriurétique additif* ;
- *l'association ajustée* des diurétiques *d'épargne potassique* avec les thiazides ou les diurétiques de l'anse *hypokaliémants* permet de plus de maintenir un *équilibre kaliémique et acido-basique optimal* ;
- en raison de leur courte durée d'action (trois à quatre heures) et du rebond d'antinatriurèse postdiurétique, *on augmentera la fréquence d'administration des diurétiques de l'anse* avant leur dose unitaire afin d'augmenter la négativation du bilan sodé quotidien ;
- *la dose unitaire donnant la réponse natriurétique maximale* augmente avec la diminution de la filtration glomérulaire. Administrée per os cette dose est de 80 mg pour le furosémide et de 1 mg pour le bumétamide en absence d'insuffisance rénale et respectivement de 400 et 10 mg en cas d'insuffisance rénale majeure ( $CCr < 15 \text{ ml/min}$ ) ;
- en l'absence de syndrome néphrotique ou d'insuffisance cardiaque, *le plateau de réponse des diurétiques de l'anse n'est cependant pas abaissé jusqu'à un stade avancé d'insuffisance rénale non oligurique*. La raison de l'augmentation des doses nécessaires est de nature purement *pharmacocinétique* (diminution de leur sécrétion tubulaire proximale).

### Règles d'utilisation des diurétiques dans le traitement des œdèmes

#### Justifications du traitement diurétique dans les œdèmes généralisés

La justification et les modalités pratiques de la thérapeutique diurétique étant différentes suivant l'étiologie des œdèmes généralisés, nous les envisagerons successivement à propos des quatre principales étiologies : l'insuffisance cardiaque, la cirrhose ascitique, les glomérulopathies et les œdèmes secondaires aux oligoanuries aiguës ou terminales de néphropathies chroniques.

Rappelons néanmoins au préalable que les *diurétiques n'ont pas leur place dans* :

- *le traitement des œdèmes diffus* de la toxémie gravidique, du traitement des néoplasies malignes par l'interleukine, des maladies systémiques inflammatoires (polymyosite, sclérodémie), des hypoprotidémies d'origine intestinale et des *œdèmes cycliques idiopathiques*. À propos de ces derniers, certains auteurs pensent qu'ils sont même déclenchés par la prise cachée de diurétiques chez des femmes obnubilées par leur cellulite, les œdèmes apparaissant à l'arrêt temporaire de ces diurétiques (signalons que l'éphédrine per os pourrait diminuer certains de ces œdèmes, qui relèvent d'une hyperperméabilité capillaire [11]) ;
- *le traitement des œdèmes des membres inférieurs* ne relevant pas d'une rétention hydrosodée rénale, tels que les *œdèmes d'origine veineuse* (varices, ou phlébite) ou *lymphatique* ou en rapport avec la *prise d'anticalciques* du fait de la vasodilatation préférentielle des sphincters précapillaires (rappelons que les œdèmes pré-tibiaux sont souvent importants et que leur fréquence est non négligeable [28 % avec le Chronoalate® dans l'étude INSIGHT] [12], mais plus rare avec la lercanidipine [ $< 5 \%$ ]).

### Traitement des œdèmes de l'insuffisance cardiaque congestive

#### Justification

Qu'elle soit de nature systolique ou diastolique ou mixte, l'insuffisance cardiaque congestive bénéficiera d'une déplétion hydrosodée par les diurétiques en termes non seulement symptomatiques, mais aussi de survie [13]. Celle-ci sera impérative et urgente en cas d'œdème pulmonaire. L'amélioration de la dyspnée provient d'une amélioration des échanges gazeux alvéolaires et de la diminution du travail respiratoire du fait de la diminution de la pression capillaire pulmonaire, entraînant une diminution de la surcharge hydrique alvéolaire, et d'une amélioration de la compliance pulmonaire. *Cette déplétion sera cependant prudente en cas d'insuffisance cardiaque diastolique*, pour ne pas diminuer le débit cardiaque, qui dépend de façon cruciale de la précharge dans cette forme d'insuffisance cardiaque. Le traitement physiopathologique de cette dernière repose en fait sur des médicaments améliorant la relaxation diastolique des ventricules : vérapamil, diltiazem, bêtabloquants, IEC et sartans. *La distinction entre ces deux formes d'insuffisance cardiaque* repose d'une part sur la radiographie de thorax, car la *cardiomégalie* n'est présente que dans l'insuffisance cardiaque avec fonction systolique altérée et dilatation du ventricule gauche, et d'autre part *sur les données d'échocardiographie* appréciant la fonction systolique (fraction de raccourcissement  $[FR] < 30 \%$ , pour une normale à  $33 \pm 3 \%$ , fraction d'éjection  $[FE] < 40 \%$  pour une normale à  $70 \pm 5 \%$ ) et la fonction diastolique, d'après le rapport E/A de la courbe des vitesses de remplissage du VG à l'extrémité de l'entonnoir mitral : en cas de dysfonction diastolique, FR et FE restent normaux tandis que le flux mitral affecte le plus souvent le type I



d'Appleton, avec un rapport E/A inférieur à 1 témoignant du rôle essentiel de la contribution auriculaire dans le remplissage du VG.

### Modalités d'utilisation en cas d'OAP

Vu l'urgence, on aura recours aux diurétiques de l'anse par voie veineuse dont le délai d'action est de trois minutes environ. Les doses maximales unitaires conseillées sont fonction du degré de l'insuffisance rénale (Tableau 2). On a pu montrer que la diminution de la pression capillaire pulmonaire qu'ils entraînent survenait avant que n'augmente la diurèse, suggérant un effet vasodilatateur veineux. Cette vasodilatation veineuse est renforcée par les opiacés et par les dérivés nitrés administrés en spray sublingual ou en intraveineux. Une étude randomisée récente [14] a bien montré l'intérêt de donner dans un second temps de fortes doses répétées de dérivés nitrés (3 mg d'isosorbide dinitrate toutes les cinq minutes si la PA moyenne reste > 90 mmHg) plutôt que de répéter toutes les 15 minutes le furosémide i.v. à 80 mg. Ces fortes doses de dérivés nitrés ont divisé par deux la nécessité d'avoir recours à la ventilation mécanique et le risque de survenue d'un nouvel infarctus. Cela n'est cependant pas très étonnant vu que 40 mg i.v. de furosémide assurent déjà une natriurèse maximale en plateau pendant trois heures en l'absence d'insuffisance rénale et que l'effet veinodilatateur du furosémide est modeste. En absence de diurèse et d'amélioration de l'OAP au bout de 30 minutes, on pourra faire néanmoins une seconde injection i.v. de furosémide à la dose de 80 mg, à visée natriurétique, car le degré d'une insuffisance rénale éventuelle n'est pas immédiatement connu. Il est inutile cependant de dépasser la dose unitaire de 200 mg i.v. car elle entraîne la réponse natriurétique maximale.

### Modalités d'utilisation initiale en cas d'insuffisance cardiaque congestive décompensée

Le malade étant hospitalisé, l'examen clinique de départ précise le degré de la dyspnée d'effort (nombre d'étages) et de décubitus (nombre d'oreillers), recherche les râles sous crépitants aux bases pulmonaires ( $\pm$  épanchements pleuraux), les œdèmes périphériques et le gros foie douloureux avec reflux hépatojugulaire. De plus, il est indispensable d'établir *valablement* le poids dans des conditions les plus reproductibles possibles (si possible nu, à jeun après avoir été aux toilettes) et de mesurer la tension artérielle et la fréquence cardiaque en position couchée et debout. Une échocardiographie sera réalisée pour préciser la dysfonction ventriculaire gauche diastolique ou systolique. Quant au dosage du peptide natriurétique du type B, il est seulement en cours d'évaluation et ne doit pas se substituer au jugement clinique complété par l'échocardiographie [15].

La mesure quotidienne de la diurèse et de la natriurèse est utile mais difficile à interpréter en l'absence de la connaissance exacte des apports hydriques et sodés. Grâce à une diététicienne, ceux-ci seront réduits à 3 g/24 h pour le sel et 1 l pour les boissons. Nous avons vu que sur le plan pratique la variation de poids donne une estimation adéquate du bilan hydrosodé, la perte de poids étant le seul garant de sa négativation. En revanche, quand le poids est

stable malgré des doses et des associations adaptées de diurétiques, la mesure de la natriurèse des 24 heures est capitale pour vérifier la réalité des apports alimentaires sodés à 3 g de sel (soit une natriurèse <  $17 \times 3$  ou 51 mmol/24 h). Ce recueil d'urine de 24 heures devra cependant être validé par la créatininurie des 24 heures mesurée par le laboratoire, cette dernière devant tomber dans les 20 % de son estimation par le numérateur de la formule de Cockcroft et Gault :  $\{(140 - \text{âge}) \times \text{poids} \times 1,04 \text{ chez la femme ; } (140 - \text{âge}) \times \text{poids} \times 1,23 \text{ chez l'homme}\} \times 1,44$  (car ce numérateur représente la créatininurie de 1000 minutes) [16]. En effet, à poids stable et en l'absence de pertes digestives anormales, la natriurèse représente les apports sodés.

Le choix du diurétique dépendra du niveau de la pression artérielle pulmonaire systolique évaluée à partir du flux d'insuffisance tricuspидienne, de la sévérité de la dysfonction systolique, de l'importance des œdèmes et des anomalies du bilan biologique évaluant la fonction rénale et l'équilibre hydroélectrolytique.

Au stade d'IVG pure et en l'absence de dysfonction sévère, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie, on peut se contenter de l'association d'une dose usuelle de diurétique de l'anse et d'épargne potassique à faible dose (amiloride 5 mg, spironolactone à 25 mg). Les diurétiques de l'anse seront donnés per os le matin pour le furosémide (Lasilix®) 60 mg à libération prolongée (car il agit sur 12 heures, de façon à éviter l'hyperdiurèse nocturne entraînant l'insomnie) ou le matin et à midi pour le Lasilix® 40 mg ou le bumétamide (Burinex®) à 0,5 mg car leur durée d'action théoriquement de quatre heures chez le sujet non œdémateux peut être prolongée à six heures environ du fait du ralentissement de l'absorption intestinale par l'œdème de la muqueuse intestinale. Les thiazides ne seront généralement pas utilisés en première intention, car ils sont souvent inefficaces seuls et à doses usuelles dans l'insuffisance cardiaque. De plus, ils sont dipsogènes et favorisent l'hyponatrémie de dilution. Si une hypokaliémie franche préexiste (< 3 mmol/l), celle-ci sera préalablement corrigée par un apport de potassium sous forme de chlorure ou de sel organique et/ou l'utilisation d'un diurétique d'épargne potassique. Celui-ci pourra être donné à doses deux fois plus fortes, de façon isolée pendant quatre à six jours avant l'introduction du diurétique hypokaliémiant. Cette correction de l'hypokaliémie est impérative si le patient reçoit un digitalique en raison du risque de troubles du rythme.

Au stade d'insuffisance cardiaque congestive globale avec turgescence des jugulaires, reflux hépatojugulaire, œdèmes périphériques diffus et dysfonction ventriculaire gauche sévère, on pourra avoir recours d'emblée à la dose unitaire maximale des diurétiques de l'anse donnant l'effet natriurétique en plateau de la Fig. 2. Ces doses, en l'absence d'insuffisance rénale, sont de 80 mg pour le furosémide et 1 mg pour le bumétamide. Compte tenu de la brièveté de la durée d'action (quatre heures), elles pourront être répétées quatre à six fois suivant que l'on veut ou non respecter la période de sommeil. Le Lasilix® 60 LP ayant 12 heures de durée d'action pourra être donné seulement deux fois. Par ailleurs on associera sans tarder les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, qui amélioreront l'insuffisance cardiaque en diminuant les résistances péri-

phériques et qui potentialiseront l'action des diurétiques en diminuant la réabsorption proximale du sodium stimulé par les taux circulants élevés d'angiotensine II.

Le but à atteindre est tout d'abord de *faire fondre* progressivement les œdèmes avec une *perte de poids* qui ne doit pas dépasser 2 kg par jour et qui, en valeur absolue, ne doit pas aller au-delà de 2 kg en dessous du poids pour lequel les œdèmes disparaissent (il est en effet admis qu'une rétention hydrosodée de 2 kg pour un adulte de 70 kg ne se traduit pas par des œdèmes cliniquement décelables). Par ailleurs, *aucune hypotension ni tachycardie symptomatique ne doit être notée* à l'orthostatisme pendant la période de fonte des œdèmes, ni *aucune aggravation de la fonction rénale (supérieure à 30 %) ou des troubles hydroélectrolytiques initiaux*. La *rythmicité des ionogrammes* de surveillance sera de l'ordre de deux fois par semaine durant la période de fonte des œdèmes, en l'absence d'anomalies initiales.

Une fois l'état d'hydratation optimal obtenu, le malade peut sortir avec les mêmes recommandations diététiques et les mêmes doses de diurétique et d'IEC. Il sera cependant *revu en consultation* la semaine suivante avec sa surveillance quotidienne du poids, un recueil des urines des 24 heures pour la mesure de la créatinine, du sodium, du potassium et de l'urée ( $\pm$  protéinurie si néphropathie) et un ionogramme sanguin + créatininémie et urée sanguine. Très souvent du fait du moindre respect de la restriction sodée et de la prise de poids, les doses de diurétiques devront être augmentées, ainsi que les doses d'IEC jusqu'à un maximum dicté par l'apparition d'une hypotension et tachycardie orthostatiques.

### Traitement diurétique des œdèmes réfractaires chez l'insuffisant cardiaque

Nous appellerons arbitrairement « *œdèmes réfractaires* » ceux qui persistent après huit jours, sans perte de poids malgré un traitement associant un alitement, une restriction sodée stricte à 3 g de sel (vérifiée par une natriurèse des 24 heures à 51 mmol avec un poids stable) et l'administration conjointe d'IEC, de bêtabloquants et de diurétiques de l'anse, aux doses précisées au paragraphe précédent et dont on s'assurera de l'observance. Cette définition arbitraire est justifiée par le fait que ce traitement associe trois médicaments majeurs de l'insuffisance cardiaque congestive utilisables avec seulement un minimum de précautions. On ne saurait par ailleurs trop souligner l'importance du clinostatisme ( $\pm$  les jambes surélevées) dans la correction des œdèmes, car il permet un meilleur retour veineux au cœur, une stimulation de la sécrétion d'ANF et une freination des systèmes sympathique et rénine-angiotensine-aldostérone. Ce retour veineux peut être également renforcé par l'immersion en baignoire.

De même, avant de renforcer la thérapeutique diurétique il faut éliminer les facteurs classiques d'aggravation de l'insuffisance cardiaque :

- *les troubles du rythme supraventriculaire*, en particulier la tachyarythmie par fibrillation auriculaire paroxystique ;
- *les infections de rencontre*, en particulier les gripes et plus rarement les endocardites ;

- *les embolies pulmonaires* très souvent latentes s'exprimant seulement par une aggravation de la dyspnée de décubitus (elles justifient le traitement anticoagulant systématique des cardiaques alités) ;
- *les causes iatrogènes* telles la prise de vérapamil, de diltiazem, et même d'alpha1-bloquants comme la doxazosine ou de dihydropyridine, et enfin de vasodilatateurs comme le minoxidil ;
- on en rapprochera les interactions médicamenteuses, notamment la *prise d'anti-inflammatoires*. Comme l'a rappelé une étude épidémiologique récente [17], la prise d'AINS dans la semaine (en dehors de l'aspirine à faible dose) augmente le risque d'une hospitalisation pour insuffisance cardiaque par un facteur 2 par rapport à la population générale et un facteur 10 par rapport à la population des insuffisants cardiaques. Selon cette étude, 19 % des admissions pour insuffisance cardiaque seraient dues aux AINS. Cela s'explique par une diminution brutale de la filtration glomérulaire en rapport avec l'inhibition des prostaglandines vasodilatatrices et natriurétiques, qui ne compensent plus l'effet vasoconstricteur de l'angiotensine II et des catécholamines au niveau de l'artériole préglomérulaire, ni l'effet stimulateur de ces hormones sur la réabsorption tubulaire du sodium.

Ces causes d'aggravation de l'insuffisance cardiaque étant éliminées chez un malade ayant des œdèmes réfractaires, on aura recours à deux ordres de mesures :

- une maximalisation de la thérapeutique diurétique proprement dit ;
- une optimisation des traitements associés visant à améliorer l'insuffisance cardiaque.

**Maximalisation du traitement diurétique.** Elle repose sur l'augmentation des doses des diurétiques de l'anse et sur l'association éventuelle des thiazides et des épargneurs potassiques.

**Adaptation posologique du diurétique de l'anse.** Dans l'insuffisance cardiaque avec DFG normal, il n'y a pas de raison d'augmenter la dose unitaire du diurétique de l'anse induisant une efficacité maximale, c'est-à-dire la réponse en plateau de la Fig. 2 car son élimination urinaire est normale et son absorption intestinale cumulative sur 24 heures également. *Seule la rapidité de l'absorption intestinale est diminuée.*

La Fig. 2 montre cependant que la dose unitaire maximale donnera en cas d'insuffisance cardiaque un plateau nettement plus bas que celui obtenu chez un sujet sain dont les pertes hydroélectrolytiques sont compensées. *L'insuffisance cardiaque induit en effet une résistance qui s'explique par l'augmentation de la réabsorption en amont et en aval de l'anse de Henlé.* Si la réabsorption d'aval peut être bloquée par l'association thiazide + épargneur de potassium, la réabsorption proximale ne peut être bloquée durablement par l'acétazolamide, du fait que l'acidose qu'il induit en inhibe rapidement l'efficacité natriurétique. Seule l'amélioration de l'insuffisance cardiaque par des traitements étiologiques ou adjuvants peut augmenter la

réponse plateau à une dose maximale unitaire de diurétique de l'anse (voir paragraphe suivant).

*Cependant un certain degré d'insuffisance rénale est souvent présent chez l'insuffisant cardiaque.* Or, celle-ci oblige à augmenter la dose unitaire maximale pour des raisons pharmacocinétiques (diminution du débit plasmatique rénal et compétition de ces diurétiques avec les acides organiques au niveau des processus de sécrétion anionique du tubule proximal). C'est la raison pour laquelle Brater [2] recommande, dans l'insuffisance cardiaque avec œdèmes réfractaires et insuffisance rénale modérée, une posologie unitaire intermédiaire entre celles nécessaires pour obtenir le plateau de natriurèse en l'absence et en présence d'une insuffisance rénale sévère. Pour le furosémide par voie orale, la dose proposée est de 250 mg au lieu de 80 mg sans insuffisance rénale, ces doses pouvant être répétées toutes les huit heures. La voie veineuse n'est pas indispensable. Si elle est jugée nécessaire, on aura recours de préférence à une perfusion continue à la dose de 13 mg/h après une dose de charge de 40 mg, plutôt qu'à des bolus de 120 mg répétés toutes les huit heures, sans être sûr d'avoir le même rendement optimal. Pour le bumétamide, la dose unitaire maximale, orale ou i.v, sera augmentée de 1 à 5 mg à répéter au moins trois fois par 24 heures. Ces doses maximales seront atteintes progressivement, en doublant la dose par palier quotidien tant que le poids ne diminue pas. Elles seront ensuite maintenues tant que la perte de poids quotidienne se situe entre 1 et 2 kg et diminuées si la perte est supérieure à 2 kg/j ou si le poids optimal est atteint.

**Traitements associés.** L'association des thiazides aux diurétiques de l'anse est synergique sur le plan natriurétique. Cependant, leur utilisation est souvent limitée par l'augmentation du risque d'alcalose hypokaliémique et d'hyponatrémie de dilution.

*L'adjonction de diurétiques épargneurs de potassium* est également logique sur le plan de la synergie natriurétique. Leur indication sera cependant limitée par l'existence d'une hyperkaliémie ( $K > 5$  mEq/l). Parmi les diurétiques épargneurs de potassium, on peut maintenant donner la préférence à la spironolactone à la dose de 12,5-50 mg/j, en s'appuyant sur les résultats de l'étude RALES [35], ou à l'éplérénone à la dose de 25-50 mg par jour, si l'on se réfère aux résultats de l'étude EPHEsus [19] ; ces deux études réalisées contre placebo (en association avec une thérapie optimale) ont en effet montré des résultats favorables en termes de survie (RR de 0,70 dans RALES et de 0,85 dans EPHEsus). Bien que la justification théorique de ce traitement repose sur la prévention de la fibrose cardiaque expérimentale, il n'est pas sûr que le bénéfice clinique observé passe nécessairement et exclusivement par la prévention de cette fibrose, et non pas simplement par la synergie d'action natriurétique et stabilisatrice de la kaliémie qu'offre l'association spironolactone avec les diurétiques de l'anse, synergie qui pourrait être également obtenue avec l'amiloride. Il faut en effet se rappeler qu'expérimentalement, le rôle cardio- et vasculofibrotique de l'aldostérone n'a été prouvé qu'en association à une surcharge sodée. Faute d'une étude contrôlée avec l'amiloride, ce problème ne sera jamais formellement résolu. Une analyse récente des résultats de RALES excluait

cependant le rôle d'une déplétion hydrosodée différente (mais non celui d'une kaliémie différente) [20]. Un marqueur du remodelage de la matrice extracellulaire (le pro-collagène type III aminopeptide) ayant été trouvé abaissé dans le groupe spironolactone, il a été suggéré que l'amélioration de la survie de ce groupe pourrait être expliquée par la diminution du remodelage cardiaque [21].

### Optimisation du traitement pharmacologique associé de l'insuffisance cardiaque [22,23]

Dans l'insuffisance cardiaque dont le traitement étiologique est impossible ou insuffisant il faudra avoir recours à des mesures associées dont l'efficacité a bien été validée en termes d'amélioration de la morbidité cardiovasculaire. Ces mesures permettront d'élever le plateau de réponse natriurétique des doses unitaires maximales de diurétiques de l'anse en améliorant la filtration glomérulaire et en inhibant la réabsorption sodée proximale.

**Insuffisance systolique.** Dans l'insuffisance cardiaque systolique (fraction d'éjection  $\leq 40\%$ ), on aura recours, en dehors des diurétiques et des digitaliques, avant tout à l'association IEC et bêtabloquant, la triple association avec un antagoniste du récepteur AT1 de l'angiotensine II (sartan) n'ayant que inconstamment donné des résultats supérieurs à la bithérapie IEC et bêtabloquant :

- *la nécessité de recours systématique aux IEC est démontrée depuis longtemps.* Ainsi, la méta-analyse de Flather [24] regroupant les études SAVE (captopril), AIRE (ramipril), TRACE (trandolapril) et SOLVD (énalapril), regroupant au total plus de 12 000 patients, montre une réduction significative de la mortalité (20 %), des nouveaux infarctus (21 %), des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (33 %), mais curieusement pas de réduction significative (-4 %) des accidents vasculaires cérébraux (AVC). De plus, dans l'étude SOLVD, l'amélioration de la survie cardiovasculaire avec l'énalapril sans diminution du risque d'AVC, est encore observée après 12 ans de survie [25], que les patients aient eu initialement une insuffisance cardiaque ou simplement une dysfonction asymptomatique du ventricule gauche ;
- *le recours aux bêtabloquants* est maintenant également parfaitement justifié, non seulement dans l'insuffisance cardiaque diastolique installée, mais aussi dans l'insuffisance cardiaque systolique dilatée, en plus de l'association « diurétiques + IEC ». Dans cette situation l'addition de doses très progressives de carvedilol, bisoprolol, bucindolol ou métoprolol, a en effet diminué la morbidité cardiovasculaire dans des essais contrôlés contre placebo [26]. Le dernier essai COPERNICUS [22] vient en effet de démontrer une diminution de 65 % de la mortalité chez tous les patients, y compris les patients avec une insuffisance cardiaque de classe III-IV avec une fraction d'éjection inférieure à 25 %. L'introduction de ces bêtabloquants se fera cependant à doses très progressives en milieu hospitalier. Le rationnel physiopathologique de l'utilisation des bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque réside dans l'existence d'une signalisation adrénergique inadaptee et d'une transduction altérée mais persistante du signal donné notamment par les bêta-1 récepteurs, dont

l'activation est proapoptotique. Chez la souris transgénique, la surexpression des récepteurs bêta-1 humain aboutit rapidement à une cardiomyopathie [26] ;

- *l'avènement au cours des dix dernières années des sartans ou AT1-bloquants pose le problème de leur place optimale dans le schéma thérapeutique de l'insuffisance cardiaque.* La preuve de leur supériorité par rapport aux IEC en termes d'efficacité s'est soldée, pour le moment, par un échec, le losartan à 50 mg une fois par jour n'ayant pu être montré supérieur au captopril à 50 mg trois fois par jour, ni chez l'insuffisant cardiaque sans infarctus récent dans l'étude ELITE II [18], ni chez le patient avec infarctus récent et insuffisance cardiaque dans l'étude OPTIMAAL [27] au cours de laquelle la mortalité cardiovasculaire a même été trouvée supérieure dans le groupe losartan. Cette différence était probablement due à une titration insuffisante du losartan car dans l'étude VALIANT [28], le valsartan à la dose de 160 mg deux fois par jour a été associé à une morbidité cardiovasculaire comparable à celle du captopril à la dose de 50 mg trois fois par jour, dans une population comparable à celle d'OPTIMAAL. Aussi, ce n'est qu'en cas de toux ou autre intolérance à un IEC que l'on a certainement intérêt à remplacer un IEC par un AT1 bloquant, comme l'ont montré à la fois l'étude VALHeft [29] et l'étude CHARM-alternative [30].

En revanche, l'intérêt d'une association d'IEC et d'AT1 bloquant n'a été prouvé que dans l'étude CHARM-added [31] à la fois en termes de mortalité cardiovasculaire et en termes de réhospitalisation pour complication cardiovasculaire, et cela même dans le sous-groupe traité par bêta-bloquant. Les autres études n'ont, en revanche, pas montré l'intérêt de cette triple association. L'étude VALHeft, qui a pourtant montré une diminution du risque de réhospitalisation pour insuffisance cardiaque, a même montré un surcroît de mortalité dans le sous-groupe ayant reçu valsartan + IEC et bêtabloquant. Cette interaction n'a heureusement pas été retrouvée par l'étude VALIANT [28] mais cette étude n'a pu montrer de diminution de la morbidité cardiovasculaire avec l'addition de valsartan à la bithérapie captopril et bêtabloquant, alors que la trithérapie a augmenté les effets secondaires (maaises hypotensifs, insuffisance rénale, hyperkaliémie).

#### Insuffisance diastolique.

Dans l'insuffisance cardiaque diastolique (fraction d'éjection > 40 %), le candésartan à la dose de 32 mg/j, testé contre placebo, n'a pas modifié le risque de mortalité mais a diminué le risque de réhospitalisation pour insuffisance cardiaque (CHARM-preserved trial) [32], suggérant que les AT1-bloquants pourraient améliorer ce type d'insuffisance cardiaque aussi bien que les bêtabloquants.

#### Autres thérapeutiques :

- *les inhibiteurs mixtes des vasopeptidases* inhibent à la fois l'enzyme de conversion de l'angiotensine II et l'endopeptidase neutre et aboutissent à une forte élévation des peptides natriurétiques). L'omapatrilate (Vanlev®) a

donné des résultats encourageants dans l'insuffisance cardiaque (étude IMPRESS [33], étude OVERTURE [34]) mais le risque non négligeable d'œdème angioneurotique, surtout chez le sujet noir, a limité le développement de ce médicament non seulement dans l'HTA mais, pour le moment aussi, dans l'insuffisance cardiaque ;

- *l'utilisation des digitaliques en l'absence de tachyarythmie reste l'objet de controverses.* Un consensus semble se dégager pour considérer qu'ils améliorent la symptomatologie fonctionnelle mais non la mortalité ;
- en cas d'échec de ces thérapeutiques médicales, les œdèmes réfractaires peuvent bénéficier de quelques **séances d'ultrafiltration** : en effet la déplétion hydrosodée permet parfois de les rendre de nouveau sensibles aux mesures médicales pendant quelques jours à quelques semaines, en attendant une greffe cardiaque. Le mécanisme de cette amélioration reste hypothétique (diminution de la précharge améliorant les échanges gazeux ? Soustraction de cytokines déprimant le myocarde ?). L'utilisation de la dopamine et autres inotropes est déconseillée par la majorité des auteurs car, en traitement chronique, elle aggrave la mortalité en favorisant les troubles du rythme.

#### Traitement des œdèmes dans la cirrhose

Dans les cirrhoses hépatiques, le traitement des œdèmes et de l'ascite n'améliore guère le pronostic mais améliore le confort du malade. La déplétion sodée sera toujours très lente afin d'éviter l'aggravation de l'insuffisance rénale, réalisant alors un pseudosyndrome hépatorénal. *Lorsqu'il existe une ascite sans œdème, on préférera recourir aux ponctions d'ascite itératives.* La supériorité de celles-ci sur le traitement diurétique s'explique par le fait que la mobilisation de l'ascite par les diurétiques ne peut se faire qu'à partir de sa résorption par les capillaires péritonéaux, la capsule hépatique empêchant la résorption de l'ascite. Or, la vitesse de résorption par les sinusoides péritonéaux est limitée à 500 ml/j. Pour espacer les ponctions d'ascite, on pourra avoir néanmoins recours au repos au lit et aux *spironolactones*, en plus de la restriction sodée (3 g/j de NaCl) et hydrique (< 700 ml uniquement s'il existe une hyponatrémie), car il existe souvent une hypokaliémie. Les spironolactones sont préférées aux autres épargneurs potassiques car la sécrétion de ces derniers par le tubule proximal est réduite par la rétention des sels biliaires. Leur seule contre-indication est la coexistence d'une acidose tubulaire rénale. On cherchera ainsi à induire une perte de poids au plus égale à 500 g/j.

En cas d'œdèmes on pourra cependant viser une perte de poids de 1 kg par jour et le réaliser grâce à la *coadministration de diurétiques* de l'anse à dose progressive, jusqu'à 160 mg de furosémide et 2 mg de bumétamide, les spironolactones pouvant être augmentées jusqu'à 400 mg. Cela permettra la prévention de l'hypokaliémie, qui peut précipiter l'encéphalopathie hépatique par augmentation de l'ammoniogénèse.

Rappels également l'intérêt de l'immersion dans l'eau jusqu'au cou pour réduire les syndromes d'hydropysie. Cela était connu déjà des anciens comme le rappelle Marguerite



Yourcenar dans les mémoires d'Hadrien. Cette technique a été très étudiée pour démontrer le rôle du peptide atrial natriurétique (PAN) dans la pathogénie des œdèmes résistants tout particulièrement dans ceux de la cirrhose. Son élévation au stade initial de la cirrhose valide le concept d'une prépondérance de la rétention hydrosodée primitivement rénale en réponse au blocage veineux splanchnique par rapport à la rétention sodée secondaire à la baisse de la volémie « efficace ». Néanmoins à un stade plus tardif de la cirrhose au cours de laquelle la baisse tensionnelle systémique s'aggrave on a pu rapporter des cas dans lesquels l'immersion augmentant la volémie centrale renforçait l'élévation de l'ANP et contribuait à réduire les œdèmes [36]. Une autre façon d'augmenter cette volémie centrale est d'administrer de la vasopressine ou un de ses analogues spécifiques des récepteurs V1 comme la terlipressine qui entraîne une vasoconstriction des veines splanchniques [37]. La terlipressine permet, lorsque le patient est répondeur, d'améliorer la fonction rénale et la survie dans le syndrome hépatorénal de type I, ce qui peut permettre de réaliser une transplantation hépatique [38].

Si les ponctions d'ascite deviennent plus fréquentes qu'une fois tous les 15 jours malgré la correction de l'hypoalbuminémie par des perfusions d'albumine, on pourra discuter la pose d'un shunt péritonéoveineux par exemple un shunt péritonéojugulaire de Le Veen, la création d'un shunt portocave intrahépatique par voie transjugulaire ou des ultrafiltrations de l'ascite avec réinjection intraveineuse ou intrapéritonéale des protéines, en attendant la transplantation hépatique.

Pour éviter la survenue d'un syndrome hépatorénal rapidement mortel, nous insisterons sur l'intérêt de deux mesures préventives récemment validées [39] :

- le traitement des péritonites bactériennes spontanées non seulement par antibiotiques mais aussi administration d'albumine ;
- l'administration de pentoxifylline (Torental® 400 mg × 3/j) en cas de cirrhose alcoolique, dont l'effet favorable s'explique probablement par une inhibition du TNF et du VEGF.

En cas de syndrome hépatorénal mortel sans néphropathie à IgA ni septicémie, les reins du cirrhotique peuvent parfaitement être utilisés pour une transplantation rénale, car ils sont indemnes de tare organique définitive. Le seul risque à prendre en compte est un hyperréninisme transitoire par hyperplasie acquise de l'appareil juxtaglomérulaire, secondaire à l'hypovolémie efficace majeure du syndrome hépatorénal.

## Traitement des œdèmes des glomérulopathies [4]

### Rappel physiopathologique

Les œdèmes compliquent habituellement les glomérulonéphrites aiguës et les syndromes néphrotiques. *Quelle que soit la nature de ces glomérulopathies, la rétention sodée s'explique par une réduction de la capacité rénale intrinsèque à éliminer le sodium*, dont le mécanisme est incertain

(une résistance du tube collecteur à l'action du peptide atrial natriurétique a été incriminée) [4]. Les arguments expérimentaux chez l'animal suggèrent que la réabsorption sodée serait liée à l'ouverture du canal sodium de la cellule principale du canal collecteur et à l'activation de la Na/K-ATPase basolatérale [40]. Dans les glomérulonéphrites aiguës, les œdèmes périphériques restent relativement modérés et s'accompagnent d'une hypertension artérielle à l'origine de complications redoutables particulièrement fréquentes chez l'enfant : l'œdème pulmonaire et l'œdème aigu cérébro-méningé. Dans les syndromes néphrotiques, les œdèmes périphériques sont souvent très importants et associés volontiers à des épanchements des séreuses, en particulier ascite et épanchements pleuraux, alors que l'élévation de la pression artérielle est inconstante.

Une *hypotension orthostatique* peut même s'observer dans les glomérulopathies idiopathiques à lésions glomérulaires minimes. Cette hypotension est en rapport avec un déséquilibre entre la diminution adaptative de la pression oncotique interstitielle et la diminution de la pression oncotique plasmatique, créant ainsi une hypovolémie plasmatique par fuite du liquide plasmatique dans l'interstitium. Cette hypovolémie réelle majore la rétention rénale de sodium, au même titre que la fausse hypovolémie, dite « hypovolémie efficace », de l'insuffisance cardiaque et de la cirrhose. Elle se voit essentiellement dans deux circonstances :

- à la phase initiale d'une *néphrose idiopathique de l'enfant* : la protéinurie massive et brutale entraîne une diminution du capital protidique plasmatique, avec *baisse paradoxalement faible de la protidémie* du fait du transfert rapide d'eau dans l'interstitium dont les protéines n'ont pas encore eu le temps d'être restituées au plasma par les lymphatiques ;
- à la phase chronique des *syndromes néphrotiques sévères par hyalinose segmentaire et focale ou par amylose* : dans ces conditions, la baisse adaptative de la pression oncotique interstitielle est à son plancher *mais l'importance de l'hypoalbuminémie* diminue le gradient de pression plasma-interstitium et fait fuir le liquide plasmatique dans l'interstitium.

*La présence d'une hypertension dans les glomérulonéphrites aiguës et son absence habituelle dans les syndromes néphrotiques s'explique par la normoprotidémie dans le premier cas et l'hypoprotidémie dans le second cas.* En effet, la rétention hydrosodée d'origine rénale se répartira aussi bien dans le volume plasmatique que dans le volume interstitiel si la protidémie est normale, alors qu'elle se répartira préférentiellement dans le volume interstitiel si la protidémie est abaissée. Cela explique que le volume plasmatique reste habituellement normal dans les syndromes néphrotiques, même quand il existe une albuminémie entre 20 et 30 g/l.

### Utilisation des diurétiques

Ces éléments physiopathologiques expliquent pourquoi les diurétiques sont indiqués (avec le régime sans sel) *de façon impérative et rapide dans les glomérulonéphrites*

aiguës, en raison de la mise en jeu du pronostic vital par l'œdème aigu pulmonaire et l'œdème aigu cérébroméningé secondaire à l'hypertension.

Leur indication peut en revanche *être différée dans les syndromes néphrotiques purs*, le traitement corticoïde étant souvent rapidement efficace, surtout chez l'enfant en cas de néphrose idiopathique.

Dans les *syndromes néphrotiques résistants aux corticoïdes* et/ou aux immunosuppresseurs, les œdèmes pourront bénéficier de diurétiques à doses progressives associant un *diurétique de l'anse*, un *épargneur de potassium* et si nécessaire un *thiazidique* comme dans l'insuffisance cardiaque. Les IEC et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine remplaceront les épargneurs de potassium en raison de leur effet antiprotéinurique propre potentialisant celui des diurétiques, et en raison de leur effet hyperkaliémiant. La surveillance et l'adaptation des doses suivront les mêmes principes initiaux que pour l'insuffisance cardiaque. L'étude COOPERATE a montré que pour un même contrôle tensionnel, l'association de trandolapril à dose maximale (4 mg) et de losartan à dose maximale (100 mg) possède une synergie antiprotéinurique et protectrice vis-à-vis de la dégradation de la fonction rénale. Cette association peut être recommandée dans les syndromes néphrotiques rebelles [41], en redoublant la surveillance de la créatininémie et de la kaliémie si un épargneur de potassium est associé.

De plus, en cas d'*œdèmes réfractaires du fait d'une profonde hypoalbuminémie* (< 20 g/l), on peut utiliser la technique d'Inoue et al. [42] qui consiste à *administrer le diurétique de l'anse après sa fixation sur de l'albumine hyperoncotique* à 20 % (à raison de 3 ml pour 3 mg de bumétamide et de 60 ml pour 60 mg de furosémide). Cela permet une augmentation du débit du diurétique délivré au tubule proximal où il doit être sécrété, en évitant des doses plus fortes ototoxiques. Par ailleurs il faut signaler un autre facteur de résistance aux diurétiques dans les syndromes néphrotiques : *la liaison du diurétique de l'anse à l'albumine* présente dans la lumière du tubule. Cette liaison l'empêche en effet d'être actif sur le cotransporteur NaK2Cl. On a pu montrer expérimentalement (mais non encore en clinique) que cette résistance pouvait être levée *par l'administration de warfarine ou de sulfisoxazole*, qui se fixent sur l'albumine au même site que les diurétiques de l'anse [2]. Les arguments expérimentaux évoqués plus haut justifient par ailleurs l'utilisation spécifique de l'amiloride [43].

En dehors du cas du *syndrome néphrotique avec hypotension symptomatique*, où l'on peut prescrire des *solutions isooncotiques d'albumine*, on n'aura pas recours à ces dernières car elles majorent la protéinurie et aggravent les lésions glomérulaires, et probablement la progression de l'insuffisance rénale. Un régime hypoprotidique est même conseillé pour réduire la protéinurie ainsi que des statines pour lutter contre les dyslipidémies, avec le double espoir de réduire le risque cardiovasculaire et la progression de la néphropathie.

Dans les hyalinoses segmentaires et focales, des séances de plasmaphérèse ou d'immunoabsorption sur protéine A ont été proposées pour réduire la protéinurie et la dyslipidémie majeure. Leurs résultats préliminaires sont encourageants [42].

L'application en clinique pourrait concerner les hyalinoses segmentaires et focales du VIH, où le traitement immunosuppresseur n'a pas sa place.

Signalons la difficulté particulière de traiter les œdèmes néphrotiques quand s'y associe une *insuffisance rénale aiguë*. Après avoir éliminé une néphrite interstitielle allergique (aux AINS, antibiotiques et diurétiques ainsi qu'au foscarnet et à l'alpha interféron), une thrombose des veines rénales et une évolution rapide de la glomérulopathie initiale, on retiendra la possibilité d'une nécrose tubulaire dans les circonstances suivantes [44] :

- *chez l'enfant*, lors de l'installation ou la rechute brutale d'une protéinurie massive par néphrose idiopathique, avec choc hypovolémique et hémococoncentration sans nécessairement hypoprotidémie : l'histologie rénale peut montrer des lésions de nécrose tubulaire et/ou de nombreux cylindres d'albumine obstructifs. Ce tableau contre-indique les diurétiques et bénéficiera des corticoïdes. Une perfusion d'albumine isooncotique (et non hyperoncotique pour ne pas favoriser l'obstruction tubulaire) pourra être nécessaire pour traiter l'hypotension ;
- *chez l'adulte âgé hypertendu et athéroscléreux*, l'insuffisance rénale apparaît vers la quatrième semaine et disparaît vers la septième semaine sous corticoïdes et traitement des œdèmes par diurétiques de l'anse, et si nécessaire dialyse itérative. L'histologie montre une nécrose tubulaire ou un œdème interstitiel pur.

## Œdèmes chez les malades oligoanuriques

En cas d'œdèmes chez des malades en oligoanurie du fait d'une nécrose tubulaire ou d'une néphropathie chronique terminale, l'administration de diurétiques de l'anse peut permettre la diminution de la prise de poids interdialectique. Les doses utilisées sont de l'ordre de 1 à 2 g de furosémide (2-4 cp spéciaux à 500 mg) à répartir en quatre prises et à associer, si nécessaire, à des thiazides à la dose de 50-100 mg d'HCTZ. L'administration de ces fortes doses *chez les dialysés chroniques* n'est justifiée que si elles sont nécessaires pour maintenir une diurèse de l'ordre du litre.

La réalité du maintien d'une meilleure diurèse grâce à de fortes doses de furosémide chez *les patients avec insuffisance rénale aiguë* vient d'être démontrée par l'étude contrôlée contre placebo de Cantarovich et al. [45]. Elle a été réalisée chez 330 patients ne répondant pas à une dose test de 15 mg/kg de furosémide i.v. Le pourcentage de malades répondeurs c'est-à-dire ayant une diurèse des 24 heures entre les séances de dialyse supérieure à 2 l/j était de 86 % avec le furosémide en perfusion continue à 25 mg/kg par jour et de 57 % dans le groupe placebo. Le nombre de dialyses, la mortalité et la créatininémie après la dernière dialyse n'ont cependant pas été modifiés par le traitement et la fréquence d'une ototoxicité, favorisée par l'utilisation conjointe d'antibiotiques ototoxiques a été de 2 contre 1 % dans le groupe placebo.



### Points forts à comprendre

- Le traitement diurétique des œdèmes se justifie uniquement lorsque le *mécanisme primitif de la rétention sodée est rénal*, comme dans les glomérulopathies avec normo- et hypertension et dans les oligoanuries, car il existe alors une hypervolémie efficace ;
- quelle que soit sa nature systolique, diastolique ou mixte, *l'insuffisance cardiaque congestive relève d'une déplétion hydrosodée* par diurétique. Celle-ci est même impérative et urgente dans l'œdème pulmonaire. Cependant, en cas d'insuffisance cardiaque diastolique, cette déplétion sera prudente pour ne pas induire de réduction du débit cardiaque ;
- dans les syndromes néphrotiques, les diurétiques ne sont vraiment *utiles que dans les formes corticorésistantes*, souvent hypertensives, en association avec les IEC et les AT1 bloquants, dont ils potentialisent l'effet antiprotéinurique ;
- dans la *cirrhose ascitique*, les diurétiques ne seront *utilisés que prudemment*, après la ponction d'ascite évacuatrice et s'il y a des œdèmes, en raison du risque d'altération de la fonction rénale par l'aggravation de l'hypovolémie efficace.

### Points forts à retenir

- Le *décubitus* (facilitant le retour veineux), la *restriction sodée* à 3 g/j (facilitant la négativation de la balance sodée) et la *restriction hydrique* à 1 l/j (prévenant l'hyponatrémie de dilution) seront systématiquement prescrits et vérifiés ;
- dans l'œdème aigu pulmonaire, les diurétiques de l'anse seront administrés en intraveineuse à la dose de 40 mg pour le furosémide et 1 mg pour le bumétanide. Leur effet thérapeutique immédiat, lié à la veindilatation, est cependant modeste et *sera nettement renforcé par des dérivés nitrés* intraveineux à doses fortes (3 mg) et répétées toutes les cinq minutes ; plutôt que par l'augmentation des doses ;
- dans l'*insuffisance cardiaque congestive globale*, les diurétiques de l'anse seront *d'emblée associés*, si la kaliémie le permet, *aux IEC et aux épargneurs de potassium en particulier spironolactone ou éplérénone*. Leur dose unitaire sera augmentée en fonction du degré de l'insuffisance rénale et la fréquence de leur administration sera fonction de la sévérité du tableau et du souci de respecter le sommeil. *La tachyarythmie sera toujours traitée et les anticalciques seront arrêtés* car ils peuvent aggraver l'insuffisance cardiaque et induire des œdèmes localisés aux jambes ne justifiant pas des diurétiques. *L'association aux bêtabloquants à doses très progressives et aux AT1-bloquants sera considérée en cas d'œdèmes réfractaires*, sous surveillance redoublée de la créati-

ninémie, de la kaliémie et de la natrémie. Les *anti-inflammatoires non stéroïdiens* seront *proscrits* ;

- dans les *syndromes néphrotiques*, les diurétiques de l'anse seront *associés aux IEC et/ou aux AT1 bloquants*, et si nécessaire aux thiazides et aux épargneurs de potassium. Les perfusions d'albumine seront proscrites en chronique. Elles ne seront utilisées qu'en cas d'hypotension orthostatique ;
- dans la *cirrhose ascitique*, les diurétiques de type *spironolactone* ne seront administrés *que s'il existe des œdèmes*. Si nécessaire on aura recours en plus aux diurétiques de l'anse, aux perfusions d'albumine et à l'immersion en baignoire ;
- *dans tous les cas, la déplétion hydrosodée sera appréciée cliniquement* par la surveillance initialement quotidienne du poids, de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle en position couchée et debout afin de dépister à temps une déplétion volémique exagérée, se manifestant par une *tachycardie et une hypotension orthostatique, redoutable surtout chez le sujet âgé ou athéroscléreux*. Quant à la *surveillance biologique* (créatininémie, urée, acide urique, électrolytes sanguins) elle se fera à un *rythme adapté* à la vitesse de la déplétion hydrosodée et à l'importance des désordres initiaux.

### Règles d'utilisation des diurétiques dans le traitement de l'hypertension artérielle et de maladies diverses

Nous envisagerons successivement leur justification dans la protection cardiovasculaire primaire de l'hypertendu et la protection de la fonction rénale des patients avec néphropathie, avant d'envisager leurs complications et leur mécanisme d'action antihypertensive, qui reste toujours aussi hypothétique que la pathogénie de l'hypertension essentielle. Nous terminerons par la discussion des bithérapies antihypertensives en combinaison fixe comprenant un diurétique et les indications spécifiques des divers diurétiques dans les HTA avec dyskaliémie. Nous terminerons par les indications plus rares des diurétiques : traitement des hypercalciuries et prévention des lithiases calciques et de l'ostéoporose par les thiazides, traitement de l'hypercalcémie par les diurétiques de l'anse, du diabète insipide néphrogénique par les thiazides, du glaucome et de l'alcalose ventilatoire par l'acétazolamide.

### Diurétiques et protection cardiovasculaire primaire de l'hypertendu

À la fin des années 1990, les diurétiques thiazidiques n'occupaient plus la première place qu'ils avaient avant 1990 en termes de journées de prescription (15 contre 44 % pour les anticalciques, 21 % pour les IEC et 20 % pour les bêtabloquants d'après les statistiques de 1996 de la Veterans Administration des États-Unis) [46]. Ils mériteraient de reprendre cette place au *xxi<sup>e</sup>* siècle, du moins dans la prévention cardiovasculaire primaire de l'hyper-

tendu, si l'on juge selon les critères de la médecine factuelle (*evidence-based medicine*).

En effet, si toutes les grandes classes d'antihypertenseurs en monothérapie en comparaison à un placebo normalisent approximativement 50 % des HTA essentielles légères à modérées (étude de Veterans Administration et étude RAHNE) [47], les diurétiques et les dihydropyridines (DHP) sont les deux classes qui diminuent paradoxalement le plus la pression artérielle. En effet, ce sont les deux seules classes qui stimulent les récepteurs AT1 de l'angiotensine II par activation de la formation d'angiotensine II, alors que les bêtabloquants, les IEC et les non-dihydropyridines à longue durée d'action (NDHPLDA) diminuent cette activation en diminuant la formation d'angiotensine II soit directement (IEC) ou indirectement par freination de la rénine secondairement à l'inhibition de l'activation des récepteurs  $\beta$ 1 (bêtabloquant et NDHPLDA). Dans une méta-analyse récente des études contre placebo, nous avons montré que les diurétiques et les DHP par comparaison aux bêtabloquants et aux IEC réduisaient davantage à la fois la pression systolique (-11,7 versus -6,9 mmHg,  $p = 0,005$ ) et la pression diastolique (-4,96 versus -3,53 mmHg ;  $p = 0,01$ ) [sous presse].

Par ailleurs, les diurétiques constituent la seule classe d'antihypertenseurs ayant fait la preuve de son efficacité par rapport à un placebo en termes de prévention primaire des AVC, des infarctus du myocarde, de l'insuffisance cardiaque et en termes de mortalité cardiovasculaire et globale. Les seules nuances à apporter à cette affirmation globale sont les suivantes [47,48] :

- la prévention de l'infarctus du myocarde avec les diurétiques n'a été démontrée que chez le sujet âgé recevant l'association thiazide à faibles doses et d'un épargneur de potassium, et non chez le sujet d'âge moyen avec des thiazides seuls à fortes doses ;
- les bêtabloquants seuls diminuent le nombre d'AVC non mortels (mais pas celui des AVC mortels chez les sujets âgés) mais ne diminuent pas le nombre des infarctus du myocarde ni la mortalité cardiovasculaire ou globale ;
- les dihydropyridines de longue durée d'action (nitrendipine) diminuent le nombre des AVC mortels ou non et la mortalité cardiovasculaire globale, mais non le nombre d'infarctus ou d'insuffisance cardiaque ;
- les  $\alpha$ 1-bloquants, les IEC et les antagonistes des récepteurs AT1-de l'angiotensine II n'ont jamais fait l'objet d'une évaluation, contre placebo isolé en prévention primaire.

Dans les essais comparatifs de prévention cardiovasculaire primaire, les thiazides n'ont été comparés en tête-à-tête qu'avec quatre classes d'antihypertenseurs.

#### Comparaison à d'autres classes d'antihypertenseurs en monothérapie

**Bêtabloquants.** Les résultats sont discordants. Dans les deux grands essais du MRC chez les sujets d'âge moyen et les sujets âgés, les thiazides s'avèrent supérieurs aux bêtabloquants alors que l'étude HAPPHY ne montre aucune différence et que l'étude MAPHY montre une mortalité cardiovasculaire supérieure avec les thiazides seuls donnés à forte

dose chez des hommes d'âge moyen (mais sur un petit nombre d'événements) [48].

**Dihydropyridines à longue durée d'action.** On dispose de deux études :

- l'étude *INSIGHT* [12] a montré une morbidimortalité cardiovasculaire globale comparable mais une réduction du risque à la fois d'infarctus du myocarde (61/77 ; RR = 0,72) et d'insuffisance cardiaque (12/26 ; RR = 0,46) avec l'association thiazide + amiloride comparée au Chronodalate® ;
- l'étude *ALLHAT* [49] où la chlortalidone comparée à l'amlodipine (10 mg) a donné une protection coronaire, cérébrale et globale comparable mais une protection supérieure vis-à-vis de l'insuffisance cardiaque, avec une baisse comparable de la pression artérielle moyenne.

**$\alpha$ 1bloquants.** Dans l'étude *ALLHAT*, le bras doxazosine a été interrompu en raison d'une incidence moindre sous chlortalidone de l'insuffisance cardiaque et d'AVC mais non des infarctus et de la mortalité globale [50].

**IEC.** L'étude *ALLHAT* a comparé le lisinopril (40 mg) à 25 mg de chlortalidone [49]. La protection a été comparable pour le risque coronarien dans les deux groupes mais le risque d'AVC (RR 1,15) et d'insuffisance cardiaque (1,19) était significativement plus élevé avec le lisinopril, tout particulièrement dans le sous-groupe des noirs américains, où le risque relatif était respectivement de 1,40 et de 1,32. Cette différence importante était en partie, mais non complètement expliquée par une PA systolique plus élevée (+2 mmHg dans la population générale et +4 mmHg dans la population noire) du fait que les médicaments associés en deuxième intention étaient l'aténolol, la clonidine ou la réserpine connus pour avoir une synergie antihypertensive avec un thiazide et non avec les IEC car freinant comme ces derniers l'activation du récepteur AT1.

L'étude *ANBP2* australienne, randomisée mais non en double insu [51] a comparé un thiazide à divers IEC et montré avec le thiazide un risque coronarien (1,16) et global (1,12) supérieur. Le risque cérébral global était comparable mais le risque d'AVC mortels était diminué de 48 %. Il faut noter cependant qu'une pression artérielle comparable entre les deux groupes n'avait été obtenue que grâce à l'addition de thiazide chez 15 % des patients du bras IEC et que la taille de cette étude était beaucoup plus petite que pour la comparaison chlortalidone-lisinopril dans *ALLHAT* (1431 événements contre 6455).

On rapprochera de ces études de morbidimortalité l'étude *LIVE* [52], qui a comparé sur 48 semaines l'effet de l'indapamide et de l'énalapril sur la régression de l'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) échocardiographique, et démontré de façon très rigoureuse la supériorité de l'indapamide non seulement en ce qui concerne la régression de la masse du ventricule gauche mais aussi celle de l'épaisseur des parois. Cette étude corrobore les résultats de l'étude *TOMHS* [53], qui avait montré la supériorité de la chlortalidone sur l'énalapril dans la prévention de l'HVG chez les hypertendus. Cette discordance de conclusion avec celle des méta-analyses antérieures tient à la rigueur

de la méthodologie (avec contrôle continu de la qualité des échocardiographies et évaluation finale centralisée totalement en aveugle, vis-à-vis à la fois du traitement et de la séquence des échocardiographies), au plus grand nombre de patients (500), à la plus longue durée de l'étude (48 semaines contre  $\leq 24$  semaines dans la plupart des autres études) et à l'absence d'utilisation simultanée ou antérieure de diurétique dans le groupe IEC. Cette efficacité supérieure des diurétiques sur les IEC dans la régression ou la prévention de l'HVG des hypertendus est en accord avec le rôle de l'apport sodé, bien démontré sur le plan clinique et expérimental par l'équipe d'A. Mimran [54]. Le mécanisme intime liant l'HVG à l'apport sodé reste encore énigmatique. Cependant des données expérimentales ont démontré que l'augmentation de l'apport sodé augmente la rigidité des gros troncs artériels [55], ce qui augmente l'impédance aortique et donc le travail cardiaque pour une même pression artérielle moyenne. Vu l'importance de l'HVG concentrique dans la survenue d'une insuffisance cardiaque diastolique, les diurétiques peuvent ainsi jouer un rôle dans la prévention de ce type d'insuffisance cardiaque alors même qu'ils n'ont plus de place dans ce type de pathologie une fois l'OAP jugulé.

### Études comparatives des diurétiques en association

Les résultats des essais comparant le traitement « conventionnel » (diurétique *et/ou* bêtabloquant) à un IEC (captopril dans l'étude CAPPP [56] ; énalapril ou lisinopril dans l'étude STOP-hypertension 2) [57] ou à un antagoniste calcique (diltiazem dans l'étude NORDIL) [58] sont plus difficiles à interpréter en termes de protection vasculaire liée spécifiquement aux diurétiques, d'autant qu'aucune différence de morbidité cardiovasculaire globale n'a été observée. Seule l'incidence des AVC a été trouvée plus grande avec le captopril et plus faible avec le diltiazem par rapport au traitement conventionnel. Les diurétiques, plus cérébroprotecteurs que les bêtabloquants dans les études du MRC, sont probablement responsables de la supériorité du traitement conventionnel dans l'étude CAPPP. Au contraire, les bêtabloquants, qui diminuent la formation d'angiotensine II, peuvent expliquer la moins bonne protection cérébrale du traitement conventionnel par rapport au diltiazem à courte durée d'action (qui augmente la formation d'angiotensine II). En effet, le groupe dit conventionnel a été traité de façon prépondérante par des bêtabloquants (dans une proportion de 3/5 contre 2/5 seulement pour les thiazides). La récente méta-analyse évaluant les nouveaux antihypertenseurs par rapport au traitement conventionnel confirme la moins bonne cérébroprotection avec les IEC, qui diminuent la formation d'angiotensine II (le RR d'AVC est de 1 à 1,19). Ce lien direct entre formation d'angiotensine II et protection cérébrale a été retrouvé dans notre revue générale des grandes études [48] et s'explique par des mécanismes anti-ischémiques cérébraux médiés par l'activation des récepteurs non-AT1 (AT2 et AT4) de l'angiotensine II. Par ailleurs, la méta-analyse de la Blood Pressure Lowering Trialist Collaboration confirme que le traitement conventionnel est supérieur aux antagonistes calciques dans la prévention de l'insuffisance cardiaque (RR = 0,68-0,82) [59].

Au total, comme l'a encore démontré la méta-analyse en réseau [60], aucune méta-analyse ne peut valablement proposer une autre classe d'antihypertenseur pour détrôner les thiazides (surtout s'ils sont combinés aux épargneurs de potassium) de leur première place pour le traitement initial, notamment chez le sujet âgé, puisque les diurétiques offrent une meilleure protection cérébrale que les bêtabloquants, les  $\alpha$ 1bloquants et les IEC et une meilleure protection cardiaque que les antagonistes calciques (insuffisance cardiaque) et que les  $\alpha$ 1bloquants (insuffisance cardiaque). Cela est d'autant plus remarquable que les diurétiques, même à faibles doses, exposent à des complications métaboliques plus fréquentes qu'avec les nouveaux antihypertenseurs ( $\alpha$ 1bloquants, antagonistes calciques et IEC).

Cependant, la fréquence globale de leurs effets secondaires est plus faible que celle des dihydropyridines (42 % avec le coamilofrène (HCTZ + amiloride) et 49 % avec le Chronodalate®) et entraîne moins souvent l'arrêt du traitement (1048 contre 1259) dans l'étude INSIGHT [12]. Seule la classe des AT1-bloquants présente une tolérance incontestablement meilleure que celle des diurétiques, la fréquence de ses effets secondaires étant comparable à celle d'un placebo [61].

Ces faits justifient les recommandations françaises de l'Anaes, celles de la British Society of Hypertension [47] et celles du JNC-7 [62] qui recommandent les diurétiques en première intention. Ces recommandations précisent de plus qu'on ne peut parler d'hypertension résistante à une bi- ou trithérapie sans avoir introduit un diurétique. De fait, *les diurétiques ont une action antihypertensive additive ou synergique prouvée et recommandée avec la majorité des autres classes d'antihypertenseurs*. Avec les inhibiteurs du système rénine angiotensine (bêtabloquant, IEC, antagonistes des récepteurs AT1) cette action est synergique, alors qu'avec les vasodilatateurs (qui entraînent une rétention sodée), les antihypertenseurs centraux, les antagonistes calciques et les  $\alpha$ 1bloquants, elle ne serait qu'additive. Cela justifie les bithérapies à combinaison fixe du Tableau 3, auxquelles devrait s'ajouter une association diurétique + diltiazem [63]. Le seul inconvénient des associations avec les  $\alpha$ 1bloquants et IEC ou AT1 bloquants est le risque de malaise orthostatique, à craindre surtout chez le sujet âgé, dont le baroréflexe est émoussé. De plus, la faiblesse de la dose de thiazide peut diminuer la protection vis-à-vis des AVC, car la revue des grands essais thérapeutiques [48,63] suggère un lien entre le degré de stimulation du système rénine angiotensine et cette protection cérébrale, probablement par la stimulation des récepteurs non AT1 de l'angiotensine II [64]. Il faut rappeler ici que la protection cérébrale donnée par les diurétiques et par les dihydropyridines est comparable, comme l'a bien démontré l'étude INSIGHT [12]. Cette constatation est en accord avec ce concept, les dihydropyridines stimulant la sécrétion de rénine [65].

Les études de cohorte ont montré que le risque cardiovasculaire présentait une relation log linéaire avec la pression artérielle systolique jusqu'à son seuil définissable de 115 mmHg et avec la pression diastolique jusqu'à 75 mmHg, suggérant que ces pressions devraient être les PA optimales, car associées au risque cardiovasculaire le plus faible [66]. Cependant, de tels chiffres ont rarement été atteints dans les grandes études, expliquant que les

**Tableau 3** Bithérapies antihypertensives comprenant un diurétique en combinaison fixe, commercialisées en France en 2003

Médicament associé (DCI)	Médicament associé (dose, mg)	Diurétique (DCI)	Diurétique (dose, mg)	Nom commercial de l'association®
<i>Épargneurs de potassium</i>				
Amiloride	5	Hydrochlorothiazide	50	Modurétic
Amiloride	5	Furosémide	40	Logirène
Triamtérène	50	Hydrochlorothiazide	25	Prestole
Triamtérène	150	Cyclothiazide	3	Cyclotériam
Triamtérène	150	Méthyclothiazide	5	Isobar
Spironolactone	25	Altizide	15	Aldactazine Practazin Prinactizide Spiroctazine Aldalix
Spironolactone	50	Furosémide	20	
<i>Bêtabloquants</i>				
Métoprolol	200	Chlortalidone	25	Logroton
Oxprénolol	160	Chlortalidone	20	Trasitensine
Pindolol	10	Clopamide	5	Viskaldix
Timolol	10	Hydrochlorothiazide	25	Moducen
Bisoprolol	2,5/5/10	Hydrochlorothiazide	6,25	Lodoz
<i>IEC</i>				
Captopril	50	Hydrochlorothiazide	25	Captea/Écazide
Énalapril	20	Hydrochlorothiazide	12,5	Corenitec
Lisinopril	20	Hydrochlorothiazide	12,5	Prinzide/Zestoretic
Bénazépril	10	Hydrochlorothiazide	12,5	Briazide/Cibadrex
Quinapril	20	Hydrochlorothiazide	12,5	Acuilix/Koretic
Périndopril	2/4	Indapamide	0,625/1,25	{ Preterax Bipreterax
<i>Antagonistes de l'ATII</i>				
Losartan	50	Hydrochlorothiazide	12,5	Hyzaar
Losartan	100	Hydrochlorothiazide	25	Fortzaar
Candésartan	8/16	Hydrochlorothiazide	12,5	Cokenzen (8/16) Hytacand (8/16)
Irbésartan	150/300	Hydrochlorothiazide	12,5	Coaprovel (150/300)
Valsartan	80	Hydrochlorothiazide	12,5	Cotareg (80/12,5)
Valsartan	160	Hydrochlorothiazide	25	Nisisco (160/25)
Telmisartan	80	Hydrochlorothiazide	12,5	MicardisPlus, PritorPlus
<i>Autres</i>				
Résérpine	0,1	Bendrofluméthiazide	2,5	Tensionorme

DCI : dénomination commune internationale ; IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion ; ATII : angiotensine II.

recommandations des consensus aient été variables mais toujours plus élevées, par exemple :

- en l'absence de diabète et d'insuffisance rénale, < 140/85 mmHg pour Ramsay et al. [47] ;
- en présence d'un diabète, < 140/80 mmHg pour Ramsay mais < 130/85 pour Bakris.

La récente méta-analyse des grandes études concernant les diabétiques a montré que la fréquence d'obtention d'une PAS inférieure à 140 mmHg n'atteignait guère 50 % [67], ce qui démontre bien le caractère volontariste et non prouvé par les faits de ces recommandations.

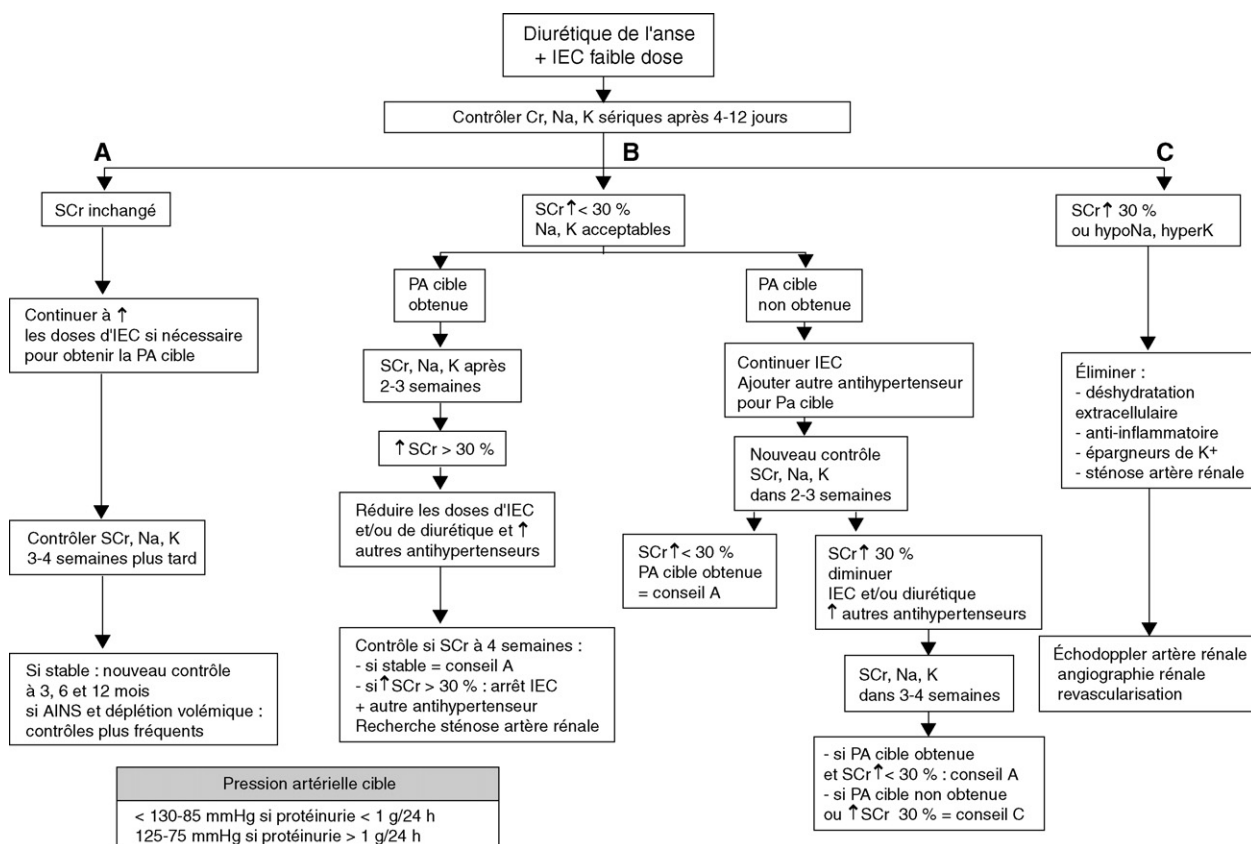
### Diurétiques et prévention de la progression des néphropathies protéinuriques

L'étude MDRD a fortement suggéré, grâce à une analyse *post hoc* [68], que la progression de l'insuffisance rénale

pouvait être ralentie par une diminution de la pression artérielle au-dessous des chiffres tensionnels de 140-90 proposés par l'OMS. En effet, la comparaison de deux groupes d'insuffisants rénaux, dont la PA a été maintenue en moyenne à 130-85 et 125-75 mmHg, a pu montrer une moindre dégradation de la fonction rénale dans le groupe à PA inférieure à condition toutefois que leur protéinurie soit supérieure à 1 g/j. Pour obtenir une telle baisse tensionnelle, les diurétiques sont presque constamment indispensables, à dose progressivement croissante, en raison du rôle de la rétention sodée dans l'HTA des insuffisants rénaux.

La justification des diurétiques dans l'insuffisance rénale est d'autant plus grande que la déplétion sodée qu'ils induisent diminue la protéinurie [69,70], qui représente avec l'HTA l'un des deux facteurs de progression de l'insuffisance rénale les plus importants. Il n'est pas inutile de rappeler que dans la seule étude ayant comparé en tête à tête un diurétique, l'HCTZ et un IEC, l'énalapril, pendant quatre ans, chez 110 diabétiques de type 2 avec macroprotéinurie, l'évolution de la filtration glomérulaire (FG) [mesurée par





**Figure 5** Surveillance d'un malade insuffisant rénal traité par inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou AT1-bloquant et diurétique (modifiée d'après Bakris et Weir [74]). SCr : créatinine sérique ; PA : pression artérielle ; AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens.

EDTA] a été comparable alors que celle de la protéinurie n'a été moins bonne avec le thiazide qu'au cours de la quatrième année [71].

Cela explique que l'association diurétique IEC et/ou AT1 bloqueur représente le traitement de choix de toutes les néphropathies protéinuriques, le diurétique pouvant être un thiazide seul si la clairance de la créatinine est supérieure à 60 ml/min et un diurétique de l'anse, éventuellement associé à un thiazide, si la clairance de la créatinine devient inférieure à 60 ml/min. Les antagonistes des récepteurs AT1 (ARAT1) ont maintenant fait leur preuve dans la néphropathie du diabétique de type 2 (étude RENAAL [72], étude IDNT [73]). L'association supplémentaire d'un épargneur de potassium sera en revanche à éviter en raison du risque d'hyperkaliémie des IEC. Nous lui préférons l'association IEC et AT1-bloqueur comme dans l'étude COOPERATE [41] qui a par ailleurs montré une meilleure synergie antiprotéinurique pour l'association AT1-bloqueur + IEC avec les diurétiques qu'avec les antagonistes calciques.

Rappelons que l'association d'un diurétique à un IEC et/ou un ARAT1 expose à une augmentation initiale de la créatininémie. Celle-ci doit être tolérée tant qu'elle ne dépasse pas 30 %, et qu'elle s'accompagne d'une diminution de la protéinurie. Cette baisse initiale de la FG et de la protéinurie au cours des traitements antihypertenseurs de l'insuffisance rénale est même un facteur prédisant une meilleure conservation à long terme de la fonction rénale [74]. Si elle dépasse 30 % il faut diminuer les doses

du diurétique et/ou de l'IEC, éliminer les éventuels anti-inflammatoires et si cela ne suffit pas, rechercher une sténose de l'artère rénale (uni- ou bilatérale) par échodoppler (Fig. 5).

Rappelons qu'en cas d'exploration radiologique avec produit de contraste iodé (angiographie, scanner) il est recommandé d'arrêter transitoirement les diurétiques 24-48 heures avant, pour diminuer le risque d'aggravation de l'insuffisance rénale. Signalons que l'on a récemment proposé le recours à l'administration d'acétylcystéine (Fluimucil® per os à la dose de 600 mg deux fois par jour la veille et le jour de l'examen) pour diminuer ce risque [75].

### Complications des diurétiques dans le traitement de l'HTA et de la progression des néphropathies

#### Complications hydroélectrolytiques et rénales

Elles ont déjà été envisagées dans la première partie. Aussi nous nous contenterons d'insister seulement ici sur le fait que chez l'hypertendu les complications électrolytiques devraient toujours être prévenues par la combinaison d'un diurétique hypokaliémiant avec un épargneur de potassium à doses modérées, en l'absence d'insuffisance rénale, et d'un inhibiteur de la synthèse d'angiotensine II ou d'un bloqueur des récepteurs de l'angiotensine II en cas d'insuffisance rénale. D'après une étude cas témoin [76], la préven-

tion des hypokaliémies des thiazides par l'amiloride est même capable de diminuer le risque de mort subite par rapport aux bêtabloquants. Les associations fixes des diurétiques à des inhibiteurs de la sécrétion de rénine (bêtabloquants) et surtout de la synthèse ou des récepteurs AT1 de l'angiotensine II peuvent être utilisées dans le même but. Rappelons que la recommandation de doses modérées de thiazide (12,5 à 50 mg d'HCTZ au maximum) et de leur association aux épargneurs de potassium est particulièrement importante chez le sujet âgé pour éviter les hyponatrémies.

### Complications métaboliques des diurétiques [8]

Les principales complications métaboliques des diurétiques sont l'hyperuricémie et une insulino-résistance responsable de l'intolérance aux hydrates de carbone et de la dyslipidémie. Elles sont importantes à discuter car leur conséquence néfaste sur le pronostic cardiovasculaire a été initialement surestimée, conduisant à considérer a priori les diurétiques comme moins cardioprotecteurs que les nouveaux antihypertenseurs, alors qu'aucune preuve n'a pu en être apportée jusqu'à présent, même chez le diabétique.

**Hyperuricémie.** Elle est en rapport avec une diminution de la clairance de l'acide urique proportionnelle à la déplétion sodée et à la stimulation du système rénine-angiotensine. Elle est donc habituelle avec les thiazides et les diurétiques de l'anse et plus rare avec les épargneurs de potassium, dont la déplétion sodée induite dans l'hypertension essentielle est faible. Un consensus existe pour ne pas la corriger, sauf s'il existe des antécédents de goutte. On peut alors avoir recours aussi bien aux uricosuriques (comme le benzobromarone, le losartan ou Cozaar®), seul antagoniste des récepteurs AT1 de l'angiotensine II à avoir cette propriété) qu'à l'allopurinol, inhibiteur de la xanthine-oxydase. Jusqu'à tout dernièrement, l'hyperuricémie n'était pas considérée comme un facteur de risque vasculaire indépendant, mais des études épidémiologiques plus récentes remettent en cause ce consensus et une étude récente en donne une explication physiopathologique en montrant que sa correction chez le diabétique a pu améliorer la vasodilatation endothélium-dépendante.

**Intolérance aux hydrates de carbone.** Une intolérance aux hydrates de carbone a tout d'abord été rapportée dans une étude du MRC en 1976 alors qu'étaient données de fortes doses de thiazidiques seuls. Elle avait été rapportée à une insulino-résistance favorisée par la déplétion potassique. Cette explication n'est cependant pas suffisante, car une insulino-résistance a été également rapportée dans l'étude européenne chez le sujet âgé, alors qu'une association de thiazide et de triamterène était utilisée. Le risque d'apparition d'un diabète (glycémie à jeun > 7 mmol ou non à jeun > 11 mmol/l, ou prise d'un traitement antidiabétique) avec les thiazides seuls à faibles doses n'est cependant pas plus grand dans l'étude ARIC que celui d'un groupe témoin hypertendu non traité ou du groupe traité par IEC seul, antagoniste calcique seul (risque relatif à 0,95, 0,99 et 1,17) à l'opposé de ce qui est observé avec les bêtabloquants (RR = 1,26 [1,03-1,52]) [77]. La majoration de l'incidence du diabète de type 2 observée dans le groupe conventionnel par rapport au groupe captopril de l'étude CAPPP, ou dans le groupe placebo par rapport au groupe

ramipril de l'étude HOPE, est plutôt à mettre sur le compte des bêtabloquants que sur celui des thiazides.

Ces données doivent d'autant moins conduire à restreindre les thiazides chez les hypertendus, même obèses ou diabétiques de type 2, que leur efficacité dans la protection cardiovasculaire a été bien démontrée chez les diabétiques de type 2 dans l'étude SHEP. Néanmoins on proscrira les fortes doses de thiazides (> 50 mg d'HCTZ) car elles ont été incriminées à l'origine de comas hyperosmolaires.

Il faut signaler cependant que l'étude ALLHAT a confirmé l'existence d'un effet diabéto-gène plus important avec la chlortalidone qu'avec l'amlodipine (RR = 1,18) ou le lisinopril (RR = 1,43), parallèlement à un risque hypokaliémique plus fort (RR respectivement de 4,47 et 10,6). Cela ne fut associé à aucun surcroît de risque de complication cardiovasculaire. C'est même l'inverse qui a été observé, alors que le traitement associé était comparable et comportait entre autres des bêtabloquants.

**Dyslipidémie.** Elle est caractérisée par une augmentation du cholestérol total et des triglycérides et par une baisse du HDL cholestérol. Elle est également médiée par l'insulino-résistance et potentialisée par la déplétion potassique et par la coadministration de bêtabloquants sans activité sympathomimétique intrinsèque. Cependant ces anomalies sont surtout rencontrées avec de fortes doses de diurétiques et sont transitoires car exceptionnellement retrouvées dans les études prolongées sur plus d'un an. De plus, elles sont majorées par le tabagisme, qui aggrave l'insulino-résistance et, selon une étude israélienne [78], leur persistance ne se verrait que chez les fumeurs. Ainsi n'y a-t-il aucune raison de ne pas prescrire des thiazides à un sujet diabétique, obèse ou ayant une dyslipidémie initiale.

L'étude ALLHAT a cependant également confirmé l'effet hypercholestérolémiant de la chlortalidone par rapport à l'amlodipine et surtout le lisinopril, le pourcentage de patients avec un cholestérol total supérieur à 2,40 g/l étant de 14,4 avec la chlortalidone, contre 13,4 % avec l'amlodipine (NS) et 12,8 % ( $p < 0,005$ ) avec le lisinopril. Cette dyslipidémie n'a cependant entraîné aucun surcroît de morbidité coronaire, au terme d'un suivi de six ans.

### Retentissement sur la qualité de vie et la carcinogenèse

Les risques de malaise orthostatique, d'impuissance, d'altération des fonctions cognitives et de carcinogenèse rénale sont également à discuter car ils sont fréquemment mis en avant pour dénier aux diurétiques leur place comme traitement initial préféré dans le traitement de l'HTA essentielle non maligne.

**Hypotension orthostatique.** Le malaise orthostatique peut être favorisé par tous les antihypertenseurs et en particulier par les diurétiques. Sa prévention est importante pour éviter les AVC, les chutes et les fractures. Pour cela il est nécessaire, surtout chez le sujet âgé, de n'augmenter que très progressivement les doses, avec vérification régulière de la fréquence cardiaque et de la PA en position couchée et debout. Dans l'étude STOP Hypertension 2, concernant des sujets âgés de  $76 \pm 10$  ans, la fréquence de ces malaises était de l'ordre de 25 à 28 % et comparable pour le traitement conventionnel (diurétique et/ou bêtabloquant, et le traitement par IEC ou dihydropyridine).



**Impuissance.** Elle est fréquente chez l'hypertendu et encore plus après mise en route du traitement. Les thiazides à fortes doses, comme dans l'étude du MRC [79], augmentent significativement la fréquence des impuissances. Cependant, à faibles doses, comme dans l'étude TOMHS, la diminution de la fréquence de l'acte sexuel et de l'intérêt pour lui n'était pas plus grande avec la chlortalidone qu'avec l'acébutolol, l'énalapril ou l'amlodipine [8].

**Fonctions cognitives.** Une altération des fonctions cognitives du sujet âgé a pu être rapportée lors de l'utilisation des thiazides à fortes doses. Une étude randomisée récente n'a montré cependant aucune différence significative entre un placebo, un demi-comprimé de Modurétic® et 50 mg d'aténolol. Il n'y a donc aucune contre-indication à utiliser l'association thiazide + épargneur de potassium à faibles doses chez le sujet âgé, comme chez le sujet très âgé chez lequel les diurétiques ont été les seuls à prouver leur efficacité dans la prévention cardiovasculaire [80].

Il faut signaler cependant que chez les sujets âgés de 80 à 96 ans ayant une forte hypertension à 182 mmHg, l'étude pilote HYVET [81] a montré que l'abaissement de leur pression artérielle par les diurétiques ou un IEC à 150 mmHg pouvait s'accompagner d'une augmentation du risque de mortalité (RR = 1,23 ; IC95 % : 0,75-2,0). Le seul bénéfice significatif concernait la diminution du risque d'AVC (RR = 0,47 ; IC95 % : 0,24-0,93), cette diminution étant significative avec le thiazide (bendrofluazide 2,5 mg) [RR = 0,31 ;  $p = 0,01$ ] mais non avec l'IEC lisinopril (RR = 0,63 ;  $p = 0,21$ ).

Ces données sont en accord avec l'étude PROGRESS [82] qui avait montré (dans une population 20 ans plus jeune), une réduction du risque de récurrence d'AVC non significative de 5 % avec le périndopril seul comparé à un placebo, alors que l'étude PATS [83] avait montré une réduction de 29 % de ce risque avec l'indapamide seul, pour une même baisse de la PAS de 5 mmHg, dans une population comparable avec antécédent d'AVC et d'accident ischémique transitoire (à l'exception de l'ethnie qui était à asiatique 100 contre 40 % dans l'étude PROGRESS).

Secondairement à cette bonne protection contre l'ischémie cérébrale, les diurétiques ont été prouvés efficaces vis-à-vis de la prévention contre le déclin cognitif et la démence. Ainsi dans l'étude PROGRESS [84] le périndopril seul a augmenté le risque de toute démence de 8 % (NS), alors que ce dernier était significativement abaissé de 23 % avec l'association indapamide + périndopril. Cependant dans la présentation globale des deux essais randomisés indépendants de l'étude PROGRESS, le risque de toute démence n'était pas abaissé de façon significative (-28 à +8 %), et seul le risque de démence associée à une récurrence d'AVC (c'est-à-dire de démence vasculaire) était significativement abaissé de 34 %. Aussi le fait qu'avec le périndopril seul ayant diminué le risque de récurrence d'AVC de 5 %, le risque de toute démence ait été augmenté et non diminué, suggère que le risque de démence d'Alzheimer a été augmenté par le périndopril.

Cette suggestion est corroborée par l'étude de cohorte du Cache County [85] qui a montré une augmentation non significative du risque de maladie d'Alzheimer avec les IEC (RR = 1,13 ; IC95 % : 0,60-1,98), alors que ce risque a diminué de façon significative avec les diurétiques (RR = 0,61 ;

0,37-0,98) et plus particulièrement avec les diurétiques d'épargne potassique (RR = 0,26 ; 0,08-0,64). Cela souligne l'importance de contrôler régulièrement la kaliémie au cours des thérapeutiques par thiazide et diurétique de l'anse, et de maintenir la kaliémie entre 4 et 5 mmol/l, si nécessaire par l'amiloride et les spironolactones. Il faut rappeler à ce propos que ces dernières ont des effets secondaires hormonaux (gynécomastie, impuissance et ménorragie) et un effet hyperkaliémiant de plus longue durée que celui de l'amiloride (trois contre un jour) en cas de surdosage.

Outre l'importance de maintenir une eukaliémie, il faut insister également sur le maintien d'une normonatrémie, l'hyponatrémie, qu'elle soit de déplétion ou de dilution, diminuant les capacités cognitives.

Les diurétiques (comme les dihydropyridines dans l'étude SYST-EUR [86]) paraissent capables de diminuer à la fois le risque de démence vasculaire et de démence type d'Alzheimer, contrairement aux IEC seuls, à condition de n'induire ni dyskaliémie, ni dysnatrémie et de ne pas abaisser la PAS au-dessous de 160 mmHg chez le sujet de plus de 80 ans.

**Carcinogénèse rénale.** D'après un éditorial récent de Messerli [87], les diurétiques (essentiellement thiazides à fortes doses) pourraient être un facteur de risque de cancer rénal. En effet, neuf études cas témoins et trois études de cohorte le suggèrent, surtout chez la femme (RR de 2 contre 1,7 chez l'homme). Cela conduit Messerli à ne plus recommander en première intention les thiazides chez les femmes avant la ménopause car le traitement thiazidique n'éviterait que six AVC mais pas d'infarctus ni de mort « pour le prix d'un cancer du rein ». En revanche chez l'homme et chez le sujet âgé, quel que soit le sexe, le « prix d'un cancer du rein » serait payé par la prévention de 20 à 40 AVC, 3 à 28 infarctus et trois à dix décès de cause cardiovasculaire. S'il veut suivre les conseils de Messerli, le médecin devra de plus tenir compte de la perte de l'effet préventif des thiazides vis-à-vis de l'ostéoporose particulièrement fréquente chez la femme, et du risque de décès par fracture du col.

**Interactions médicamenteuses.** Enfin nous insisterons de nouveau sur le risque d'interférence avec les AINS, qui sont une des causes de résistance d'une hypertension à une trithérapie comprenant un diurétique et qui peuvent précipiter une insuffisance rénale et une insuffisance cardiaque.

### Mécanisme de la baisse tensionnelle induite par les diurétiques dans l'hypertension essentielle

Le mécanisme antihypertenseur des diurétiques reste paradoxalement encore mal connu. Ce paradoxe reflète en fait notre ignorance de la pathogénie de l'HTA essentielle. Un consensus existe pour considérer qu'il réside essentiellement dans l'induction d'une balance sodée négative, même si celle-ci n'est que transitoire comme nous l'avons vu dans la première partie. Durant les deux premières semaines (pendant lesquelles le poids diminué n'est pas encore revenu à son niveau initial), la baisse tensionnelle, qui s'établit progressivement pendant la première semaine pour se maintenir constante par la suite, s'explique avant

tout par l'abaissement du débit cardiaque, les résistances périphériques restant à leur niveau initial même après une élévation réactionnelle transitoire (Fig. 3). Cela peut se comprendre si on se rappelle l'équation hémodynamique fondamentale :

$$\text{Pression artérielle moyenne} = \text{débit cardiaque} \times \text{résistances périphériques totales}$$

la diminution du débit cardiaque étant elle-même due à la diminution du retour veineux en rapport avec l'hypovolémie.

Au-delà de la quatrième semaine, on constate la persistance de la baisse tensionnelle alors que le débit cardiaque est revenu à son niveau initial et que les résistances périphériques sont abaissées. Cela implique une diminution de la vasoconstriction des artéioles [88,89]. La finalité de cette vasodilatation artériolaire répond à la théorie de Guyton, qui veut que la perfusion des tissus s'adapte à leur demande métabolique. En effet, celle-ci étant constante d'un jour à l'autre implique que le débit cardiaque basal reste constant en dépit de la baisse de pression de perfusion.

Le mécanisme intime de cette vasodilatation dépendant de la déplétion sodée initiale reste encore mystérieux.

Des expériences in vitro réalisées avec les thiazides, l'indapamide, les diurétiques de l'anse et les épargneurs de potassium ont réussi à démontrer une action vasodilatatrice directe sur les artéioles, mais à des concentrations le plus souvent pharmacologiques. Pour les thiazides ayant gardé une activité inhibitrice de l'anhydrase carbonique (comme le HCTZ mais pas le bendrofluazide), des travaux récents ont montré qu'ils provoquaient in vitro (à des concentrations compatibles avec des doses thérapeutiques) une relaxation de la fibre musculaire lisse par ouverture des canaux potassiques activés par le calcium, suite à l'alcalinisation du cytoplasme par inhibition de l'anhydrase carbonique. En effet l'ouverture de ces canaux potassiques conduit à une hyperpolarisation de la cellule musculaire lisse, conduisant à la fermeture des canaux calciques voltage-dépendants [90]. La démonstration in vivo chez l'homme d'un effet artériodilatateur des diurétiques indépendant de leur effet natriurétique reste à faire (pour l'instant seul un effet veinodilatateur direct a été démontré avec le furosémide).

Indépendamment de leur **action vasodilatatrice artériolaire à long terme**, les diurétiques **augmentent la compliance des gros troncs artériels** [55]. Cela améliore la fonction d'amortissement de l'onde systolique, fréquemment altérée chez l'hypertendu âgé. Or, cette altération a deux conséquences néfastes : l'augmentation de la pression systolique et l'abaissement de la pression diastolique, avec pour conséquence une augmentation de la pression pulsée. L'augmentation de la pression systolique s'explique par l'augmentation de la vitesse de propagation de l'onde du pouls proportionnelle à la rigidité artérielle, expliquant que l'onde réfléchie, au lieu de revenir dans la diastole, revient pour renforcer l'onde systolique. Alors que le risque d'AVC apparaît essentiellement lié à la pression artérielle moyenne [91], le risque d'infarctus du myocarde est essentiellement lié à la pression systolique et donc à la pression pulsée. Cette différence entre le retentissement coronarien et cérébral s'explique par le fait que l'ischémie myocar-

dique est accrue par la baisse de la pression diastolique (la circulation coronaire ne se faisant que durant la diastole) et par l'augmentation du stress pariétal lors de la systole, qui se fait contre une impédance aortique augmentée du fait d'une pression systolique élevée.

L'efficacité des diurétiques sur la compliance artérielle explique qu'ils forment la classe d'antihypertenseurs qui abaisse le plus la pression pulsée, comme l'a montré l'étude de l'Administration des vétérans [92], avec une baisse de 8,6 mmHg pour l'HCTZ, 6,3 pour la clonidine, 5,5 pour le diltiazem et 4 pour le captopril et l'aténolol.

Avec Safar [55], il faut remarquer que l'amélioration de la compliance induite par les diurétiques est plus faible dans l'HTA humaine essentielle que dans les modèles expérimentaux de rat Dahl sensible au sel, probablement à cause de la stimulation réactionnelle des systèmes adrénergiques et rénine-angiotensine. De fait, son équipe a pu démontrer une amélioration additive de cette compliance par l'addition de 50 mg de captopril, alors que l'addition de 5 mg d'amiloride était sans effet sur cette compliance et que la PAM était comparable. Cette observation est une justification des associations IEC et thiazide.

*Ces mécanismes d'action à long terme des diurétiques* expliquent que les diurétiques sont les antihypertenseurs ayant le rapport vallée/pic le plus élevé lors de la mesure ambulatoire de la pression artérielle sur les 24 heures [93, 94]. L'existence d'un effet pic pourrait constituer à nos yeux la seule démonstration de leur action vasodilatatrice directe, indépendante de l'équilibre hydrosodé. Quoi qu'il en soit, ils sont en particulier remarquablement efficaces pour restaurer la chute nocturne de la pression artérielle, notamment chez l'insuffisant rénal.

*La stabilité du contrôle tensionnel* accordée par les diurétiques par rapport aux nouveaux antihypertenseurs (antagonistes du calcium même à longue durée d'action, IEC) explique probablement leur remarquable protection cardiovasculaire, malgré leurs effets métaboliques délétères, et leur efficacité supérieure à celle des IEC dans la régression de l'HVG, comme vient le démontrer l'étude LIVE [52], en dépit de la stimulation de la synthèse de l'angiotensine II, cofacteur de croissance favorisant l'hypertrophie cardiaque.

### Bithérapies antihypertensives en combinaison fixe comprenant un diurétique [95]

Elles sont résumées dans le [Tableau 3](#).

*La justification de leur utilisation en deuxième intention* est évidente quand, pour un malade donné, la nécessité d'associer deux composants a été établie sur le plan de l'efficacité et de la tolérance. En effet, cela diminue le nombre de comprimés à prendre (et favorise donc a priori l'observance) et par ailleurs le coût.

Leur justification en première intention mérite en revanche discussion :

- les combinaisons fixes d'épargneurs de potassium avec les thiazides ou diurétiques de l'anse ne se justifient que chez les patients initialement normokaliémiques, pour diminuer les risques d'hyper- ou hypokaliémie ;
- la combinaison fixe de réserpine et de bendrofluméthiazide est intéressante par la diminution des doses des

deux composants, dont les doses initiales plus élevées étaient responsables d'effets secondaires non négligeables : dépression pour la réserpine, impuissance pour le bendrofluméthiazide ;

- les combinaisons fixes des thiazides avec les bêtabloquants, les IEC et les AT1-bloquants *sont parfaitement logiques sur le plan de la synergie dans la baisse tensionnelle*, puisqu'elles sont conformes à la théorie des paires synergiques de traitements proposée par le groupe de Cambridge [96]. Une synergie est en effet observée si les deux médicaments associés ont une action opposée sur la rénine, et donc sur la formation d'angiotensine II, et donc sur l'activation des récepteurs-AT1 de l'angiotensine II. L'étude ALLHAT en a magistralement démontré le bien-fondé. Cette étude randomisée en double insu a inclus plus de 33 000 patients hypertendus ayant au moins un autre facteur de risque cardiovasculaire. La chlortalidone a été comparée à l'amlodipine et au lisinopril pendant une durée moyenne de cinq ans. Si nécessaire une bithérapie pouvait être instituée. La baisse tensionnelle a été comparable dans les groupes chlortalidone et amlodipine alors que dans le groupe lisinopril elle a été significativement plus faible : la pression systolique a diminué de 2 mmHg de moins en moyenne. Or dans le groupe lisinopril, le deuxième élément de la bithérapie était choisi parmi des médicaments freinant tous la rénine (aténolol, clonidine, réserpine), expliquant la baisse moindre de la PAS avec le lisinopril. Les nouvelles classes non évaluées dans ces deux études (à savoir les AT1-bloquants et les non-dihydropyridines à longue durée d'action [NDHPLDA]) entrent logiquement dans le groupe AB de Dickerson (IEC et bêtabloqueurs) et non CD (calcium-antagonistes dihydropyridiniques et diurétiques) car ces deux classes atténuent l'activation des récepteurs AT1, les sartans en bloquant directement les récepteurs AT1 et les NDHPLDA en inhibant la sécrétion de rénine par action sympatholytique centrale prédominante. Les NDHPLDA s'opposent sur ce point aux NDHP à courte durée comme le diltiazem utilisé dans 5/7 de la durée de l'étude NORDIL [48].

La justification des associations d'un thiazide avec un bêtabloquant, un IEC, un AT1 bloquant ou une NDHPLDA *en termes de protection cardiovasculaire indépendante de la baisse tensionnelle*, repose essentiellement sur une meilleure protection cérébrale. En effet, nous avons montré que la cérébroprotection était corrélée directement à la formation d'angiotensine II [48,63]. Or, la formation d'angiotensine II est diminuée par les bêtabloquants, les IEC et les NDHPLDA et augmentée par les AT1-bloquants et les thiazides. Cela suggère donc, qu'indépendamment de la baisse tensionnelle, l'association de thiazide renforcera la prévention des AVC pour tous ces médicaments et que la meilleure cérébroprotection sera obtenue par l'association thiazides et AT1-bloqueurs.

Par ailleurs, on remarquera aussi que la cérébroprotection devrait être aussi d'autant meilleure que la dose de thiazide et de sartan sera plus élevée, c'est-à-dire avec Fortzaar®, ou Cotareg®-Nisisco® (160/25), qui sont associés à 25 mg et non 12,5 mg d'HCTZ, et avec Cokenzen® et

Hytacand® 16 ou Coaprovel 300®, en raison de la plus forte dose de sartan (Tableau 3).

*Ces bithérapies fixes posent par ailleurs le problème de leur choix préférentiel entre elles.* Pour appuyer ce choix, il faudrait que ces bithérapies aient été comparées entre elles dans de grandes études randomisées de morbidité. Cela n'a pas encore été réalisé mais est parfaitement justifié car l'étude ALLHAT a montré qu'une bithérapie était le plus souvent nécessaire pour obtenir une pression artérielle inférieure ou égale 140/90. Bien que cette étude ait conclu de donner la préférence aux thiazides par rapport aux DHP, il faut reconnaître qu'en termes de protection cardiovasculaire globale, l'amlodipine n'était pas significativement inférieure. Aussi, dans le choix d'une bithérapie, il nous paraît logique de ne pas écarter les DHP. De plus, les DHP sont, avec les thiazides, les deux seules classes activant les récepteurs AT1 et donc synergiques pour la baisse tensionnelle quand ils sont associés avec tous les autres antihypertenseurs inhibant l'angiotensine II, à savoir bêtabloquants, IEC, AT1-bloqueurs et NDHPLDA comme le COERverapamil [97] et le verapamil LP [98].

En raison de leurs effets non optimaux sur le risque d'insuffisance cardiaque et d'AVC, les préparations à longue durée d'action du verapamil ne nous paraissent pas un choix prioritaire comme deuxième antihypertenseur. Dans CONVINC [97], le risque d'AVC avec le verapamil, comparé à diurétique et/ou un bêtabloquant, était de 1,15 (0,90-1,48) et dans l'étude INVEST, le verapamil comparé à l'aténolol était associé à un risque cardiovasculaire global augmenté dans le sous-groupe avec antécédents d'insuffisance cardiaque (RR = 1,21 [0,99-1,40]).

Aussi, la discussion de deuxième médicament doit se concentrer sur bêtabloquant, IEC et AT1-bloqueurs, en écartant a priori les bêtabloquants en raison du risque plus élevé de diabète par rapport aux IEC (études CAPPP et HOPE) et aux AT1-bloquants (études LIFE et SCOPE). On en arrive donc à souhaiter qu'une grande étude compare les quatre bithérapies suivantes : un thiazide associé à un IEC ou un AT1-bloqueur, et une DHP associée également à un IEC ou un AT1-bloqueur.

L'étude UKPDS a montré un risque cardiovasculaire similaire pour captopril et atémolol, alors que l'étude LIFE a montré un risque d'AVC et cardiovasculaire global moindre avec le losartan comparé à l'atémolol. On peut escompter dès lors une supériorité des AT1-bloqueurs sur les IEC en termes de risque cérébral et vasculaire global. Les données de l'étude VALIANT [28], qui a montré une égalité entre valsartan et captopril à forte dose, laissent présager un risque cardiaque équivalent entre les deux classes. Vu l'infériorité de l'amlodipine comparée à la chlortalidone dans l'étude ALLHAT vis-à-vis du risque d'insuffisance cardiaque, on peut s'attendre à une légère supériorité de la bithérapie thiazide-AT1 bloquant sur les trois autres.

### Traitement diurétique spécifique des HTA avec dyskaliémie

Dans les *hypertensions avec hypokaliémie par hyperaldostéronisme secondaire à un hyperréninisme primitif* (tumeur à rénine) ou secondaire à une néphroangiosclérose maligne idiopathique ou sclérodermique ou à une sténose unilatérale

rale des artères rénales, les diurétiques sont initialement contre-indiqués en raison de l'hypovolémie, qui se corrigera grâce à un traitement étiologique (ablation de la tumeur ou intervention de revascularisation en cas de sténose) ou grâce à un traitement pharmacologique par IEC ou antagoniste des récepteurs AT1. Les sténoses bilatérales des artères rénales bénéficieront en revanche souvent d'un traitement diurétique car elles sont habituellement volodépendantes et à rénine basse ou normale.

Dans les hypertension avec hypokaliémie et rénine basse relevant d'un hyperaldostéronisme primaire, ou d'une hyper-sécrétion de DOC, ou d'une inhibition de la 1 $\alpha$ OH stéroïde-deshydrogénase idiopathique (non due à l'excès de réglisse), la spironolactone et l'éplérénone seront efficaces. En revanche, dans le syndrome de Liddle lié à l'hyperactivité du canal sodium amiloride-sensible, seuls l'amiloride et le triamterène corrigeront l'HTA et l'hypokaliémie, spironolactone et éplérénone étant inefficaces, puisqu'ils sont antagonistes de l'aldostérone et que la sécrétion de celle-ci est freinée.

Dans le syndrome de Gordon avec hyperkaliémie et fonction rénale normale, les thiazides normaliseront l'HTA, l'hyperkaliémie et l'acidose hyperchlorémique.

### Indications rares des diurétiques

Elles dépendent de la nature des diurétiques.

#### Thiazides et traitement des hypercalciuries idiopathiques ou de l'hypoparathyroïdie traitée

**Hypercalciuries.** Comme nous l'avons vu leur effet hypocalciuriant peut être mis à profit pour traiter les hypercalciuries idiopathiques associées à des lithiases calciques et à certaines ostéoporoses du sujet jeune, ou observées au cours des hypoparathyroïdies traitées par calcium et vitamine D. On aura recours de préférence à une association thiazide + épargneur de potassium (type Modurétic®), car la déplétion potassique aggrave l'hypocitraturie, autre facteur lithogène, et favorise l'asthénie. Chez les sujets normotendus, on commencera par un demi-comprimé par jour et on pourra augmenter jusqu'à deux comprimés si la tolérance orthostatique est bonne et, si l'hypercalciurie n'est pas corrigée en dépit d'une restriction associée des protides à 1 g/kg de poids et du sel à 5-6 g/j (natriurèse des 24 heures < 100 mmol, urée des 24 heures < 350 mmol). L'apport de calcium ne sera pas restreint mais maintenu optimal, entre 700 et 1000 mg/24 h afin d'éviter d'induire une hyperoxalurie [99-101].

**Ostéoporose.** En ce qui concerne l'intérêt des thiazides dans le traitement préventif et curatif de l'ostéoporose, il a été surtout démontré par des études cas témoins et des études de cohortes mais non dans de larges essais randomisés contre placebo. Une méta-analyse récente [102] permet de conclure à un effet bénéfique en ce qui concerne, non seulement, la densitométrie osseuse mais aussi le risque de fracture, qui serait réduit de 20 %. Rappelons que cet effet est plus important lorsque **les doses d'HCTZ sont supérieures à 25 mg**. Chez le sujet âgé on aura donc intérêt à ne pas trop diminuer la dose de thiazide sauf si cela est nécessaire par la survenue d'hypotension orthostatique, facteur de chute et d'ischémie cérébrale transitoire. Une dose allant jusqu'à 50 mg peut être utilisée, car elle n'augmente pas le risque

de mort subite par rapport aux bêtabloquants, même si elle n'est pas associée à un diurétique d'épargne potassique [76].

L'effet bénéfique des thiazides dans l'ostéoporose est expliqué essentiellement par son action hypocalciurante rénale, aboutissant à une freination de la PTH et du catabolisme osseux. Cet effet hypocalciuriant est aboli par l'augmentation des apports sodés. Ces derniers devront donc être bien restreints à 100 mmol/j (6 g de sel) [99].

Un travail récent [103] a démontré que l'effet hypocalciuriant de 50 mg de HCTZ était davantage renforcé par le bicarbonate de K que par le KCl probablement en raison d'une meilleure équilibration de la surcharge acide alimentaire. De plus, le bicarbonate de K est plus efficace que le bicarbonate de sodium car l'excès de sodium diminue l'effet hypocalciuriant des thiazides.

À l'opposé, du fait de leur effet hypercalciuriant stimulant la PTH, les *diurétiques de l'anse* diminuent la densité osseuse et aggravent l'hyperparathyroïdie. Ils sont donc déconseillés chez les sujets à risque d'ostéoporose.

#### Diurétiques thiazidiques et traitement du diabète insipide néphrogénique héréditaire

Le diabète insipide central par défaut de sécrétion d'ADH peut être traité efficacement par de la desmopressine (DDAVP ou Minirin®). Au contraire, dans le diabète insipide néphrogénique (par défaut génétique de récepteur V2 ou de synthèse des aquaporines AQP-2) la réduction de la diurèse ne peut être obtenue que par réduction des apports osmolaires en sodium et urée, c'est-à-dire par restriction en sel et en protéines, associée à un traitement diurétique thiazidique [4] dont le mécanisme d'action vient d'être mieux compris. Avant les travaux de Magaldi [104], on expliquait la réduction paradoxale de la diurèse sous thiazides par la contraction du volume extracellulaire entraînant une hyperréabsorption proximale et donc une réduction du débit d'eau et de NaCl délivré au tube collecteur [7]. Grâce à des travaux de microperfusion, Magaldi a montré que les thiazides agissaient spécifiquement au niveau de la face luminale de la portion médullaire interne du collecteur en interférant avec l'action de la PGE2, cette dernière étant connue pour diminuer la perméabilité à l'eau en inhibant l'adénylcyclase stimulée par l'ADH. On conçoit que cette action soit potentialisée par les AINS (comme la tolmentine, dont la tolérance chez l'enfant est bonne) car ils inhibent la synthèse de PGE2. L'action des thiazides est renforcée par l'amiloride, qui prévient l'hypokaliémie, celle-ci pouvant par elle-même créer un diabète insipide néphrogénique.

#### Diurèse forcée par diurétique de l'anse

En dehors du traitement de l'hyponatrémie de dilution avec ou sans œdème et des tentatives infructueuses d'améliorer le pronostic des insuffisances rénales aiguës (voir ci-dessus les chapitres correspondants) la diurèse forcée par de fortes doses de diurétique de l'anse et compensation hydroélectrolytique a été proposée dans deux autres indications :

- le traitement d'urgence des hypercalcémies ;
- le traitement de certaines intoxications.



En raison de l'avènement des **biphosphonates**, qui inhibent remarquablement les *hypercalcémies ostéolytiques néoplasiques* dans les 48 heures et moins efficacement les hypercalcémies parathyroïdiennes, cette méthode **est tombée en désuétude** ;

- les **intoxications** dans lesquelles la diurèse forcée aux diurétiques de l'anse a été proposée sont : celles aux salicylates, aux barbituriques de longue durée d'action, à l'éthylène-glycol, au thallium, au bromure et à l'iode, ces deux halides étant réabsorbés par le BALH [4].

#### Indications particulières de l'acétazolamide

En raison de la diminution de son efficacité par l'acidose qu'il induit, l'acétazolamide n'est plus guère utilisé que de façon transitoire dans les cas suivants :

- traitement du glaucome aigu à angle ouvert (sous forme injectable si nécessaire [ampoule à 500 mg]). L'acétazolamide diminue en effet la sécrétion liquidienne dans la chambre antérieure de l'œil ;
- *traitement préventif de l'alcalose de reventilation* des bronchitiques chroniques en poussée ;
- *traitement du mal des montagnes* (par correction de l'alcalose d'hyperventilation). Une revue récente précise que la dose de 750 mg est nécessaire et qu'elle a la même efficacité que la dexaméthasone à 8-16 mg [105]. Il faut traiter trois sujets pour éviter un cas, en cas d'ascension de plus de 500 m par jour au-dessus de 4000 m ;
- *traitement du vertige de Ménière* (pour lequel n'existe cependant aucune étude contrôlée) ;
- *traitement des migraines* avec auras fréquentes du syndrome CADASIL (*cerebral autosomal dominant arteriopathy*). L'acétazolamide provoque en effet une augmentation de la perfusion cérébrale par vasodilatation des gros troncs (les artérioles étant altérées). Il pourrait agir aussi par hypercapnie ou par un effet vasculaire direct comme pour les thiazides avec activité inhibitrice de l'anhydrase carbonique [106].

Rappelons qu'en raison du risque de lithiase phosphocalcique et de néphrocalcinose par alcalinisation importante des urines, l'acétazolamide n'a plus sa place dans le traitement au long cours des lithiases uriques et xanthiques.

#### Points forts à comprendre

- Les diurétiques abaissent la pression des hypertendus par un mécanisme variable dans le temps :
  - baisse du débit cardiaque par hypovolémie dans les 15 premiers jours ;
  - abaissement progressif des résistances périphériques au-delà du 15<sup>e</sup> jour, qui persiste aussi ;
  - quelques semaines après l'arrêt du diurétique.
- La *stabilité du contrôle tensionnel induit par les diurétiques* explique sans doute leur remarquable effica-

cité dans la prévention et la régression de l'HVG et dans la prévention cardiovasculaire primaire globale, c'est-à-dire non seulement vis-à-vis des AVC et de l'insuffisance cardiaque, mais aussi des infarctus du myocarde, contrairement aux bêtabloquants ;

- cette qualité de la *protection cardiovasculaire des diurétiques* s'observe en *dépit d'effets métaboliques potentiellement néfastes* à très long terme pour la protection cardiovasculaire (hyperuricémie, hypokaliémie, induction d'une insulino-résistance, du moins pour les thiazides par rapport aux dihydropyridines et aux IEC, et en l'absence de prévention de l'hypokaliémie par des diurétiques d'épargne potassique) ;
- les diurétiques augmentent l'activation des récepteurs AT1 de l'angiotensine II comme les dihydropyridines, par stimulation bêta-adrénergique de la sécrétion de rénine. Ils ont de ce fait une action antihypertensive synergique avec toutes les autres principales classes d'antihypertenseurs qui diminuent l'activation des AT1-récepteurs, en particulier les sartans qui bloquent le récepteur ; avec les IEC, qui diminuent directement la formation d'angiotensine II ; avec les bêtabloquants et les non-dihydropyridines à longue durée d'action, qui diminuent la sécrétion de rénine par diminution de l'activation des récepteurs  $\beta_1$  et donc la formation d'angiotensine II ;
- la supériorité en termes de protection cérébrale des thiazides, des dihydropyridines et des AT1-bloqueurs, qui augmentent tous la formation d'angiotensine II, peut s'expliquer par la stimulation des récepteurs non-AT1 de l'angiotensine II. En effet, expérimentalement, des mécanismes anti-ischémiques cérébraux par stimulation des récepteurs AT2 et AT4 ont été mis en évidence ;
- la meilleure bithérapie en termes de protection cardiovasculaire globale sera probablement l'association thiazide + AT1-bloqueur de préférence aux associations thiazide + IEC, ou DHP + IEC ou AT1 bloquant en raison d'une meilleure protection vis-à-vis des AVC ou de l'insuffisance cardiaque, et de préférence à celles impliquant les bêtabloquants, en raison de l'effet diabétogène de ces derniers.

#### Points forts à retenir

- Dans le traitement de l'hypertension essentielle, les diurétiques à faibles doses (de préférence thiazidiques, car à plus longue durée d'action que les diurétiques de l'anse, et en association à des épargneurs de potassium pour prévenir l'alcalose hypokaliémique et l'insulino-résistance) sont le traitement initial de premier choix en dehors de contre-indications spécifiques (allergie). L'augmentation des doses ne se justifie que pour les diurétiques de l'anse en cas d'insuffisance rénale ;
- en cas de résultat insuffisant, le respect de la restriction sodée à 5 g/j ( $17 \times 5 = 85$  mmol de natriurèse) et l'absence d'AINS seront vérifiés et des associations

seront utilisées, notamment avec des antihypertenseurs inhibant le système rénine angiotensine afin d'en prévenir la stimulation (bêtabloquants, IEC et antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine ; ces deux derniers dispensant de l'association aux épargneurs de potassium) ;

- dans les hypertension avec dyskaliémie, les différentes classes de diurétiques auront, en revanche, des indications spécifiques si la rénine est basse :
  - thiazide pour les hypertension familiales avec hyperkaliémie ;
  - amiloride ou triamtérène pour le syndrome de Liddle avec hypoaldostéronisme et hypokaliémie ;
  - spironolactone (ou éplérénone) à forte dose à titre de traitement initial puis amiloride à fortes doses ± spironolactone à faibles doses (mieux tolérées) pour les hyperminéralocorticismes non opérables ou non curables par arrêt de la rénalgie.

En revanche, dans les HTA hypokaliémiques à rénine haute et hyperaldostéronisme secondaire, on aura recours aux IEC et/ou AT1 bloqueurs en attendant un traitement étiologique éventuel (dilatation d'une sténose de l'artère rénale, ablation d'une tumeur à rénine).

- Parmi les *diverses autres indications des diurétiques*, il faut retenir l'intérêt de l'effet hypocalciuriant des thiazides pour la prévention des récives de lithiase calcique et la prévention de l'ostéoporose, l'utilisation des diurétiques dans le traitement du diabète insipide néphrogénique et l'efficacité de l'acétazolamide dans le traitement du glaucome, de l'alcalose de reventilation et du mal des montagnes, et des céphalées du syndrome CADASIL.

## Remerciements

Les auteurs remercient les Prs Lesbre, Andrejak et Slama d'avoir relu le manuscrit et Mmes Catherine Bilhaut, Anne Duputel et Sabine Darret pour la dactylographie.

## Références

- [1] Billard E, Paintaud G. Pharmacocinétique des diurétiques. In: Brissac AM, Safar M, editors. Les diurétiques. Éditions Inserm; 1998. p. 80-104.
- [2] Brater D. In: Hamburger J, Grünfeld JP, editors. Mécanismes de résistance aux diurétiques-Conséquences cliniques. Actualités Néphrologiques. Paris: Flammarion Medecine Sciences; 1992. p. 387-406.
- [3] Palmer B, Alpern R. Normal acid base balance and metabolic acidosis. In: Feehally J, editor. Comprehensive Clinical Nephrology. London: Mosby; 2000.
- [4] Greger R, Heidland A. Action and clinical use of diuretics. Oxford textbook of clinical nephrology. In: Dawson, et al., editors. Oxford Medical Publication; 1998. p. 2679-706.
- [5] Fournier A. La thérapeutique diurétique moderne : bases physiopathologiques. Presse Med 1970;78:705-16 [(Parties I et II) 945-954 (Parties III et IV)].
- [6] Grubb BP. Pathophysiology and differential diagnosis of neurocardiogenic syncope. Am J Cardiol 1999;84:3Q-9Q.
- [7] Berl T, Kumar S. In: Johnson RJ, Fechal J, editors. Disorder of water metabolism. Clinical Nephrology. London: Mosby; 2000 (3.9.1-3.9.20).
- [8] Andrejak M, Chetaille E, Decocq G. Effets indésirables des diurétiques. In: Brissac AM, Safar M, editors. Les diurétiques. Éditions Inserm; 1998. p. 335-60.
- [9] Bouby N, Hassler C, Bankir L. Contribution of vasopressin to progression of chronic renal failure; study in Brattleboro rats. Life Sci 1999;65:991-1004.
- [10] Konstam MA, Gheorghiadu M, Burnett Jr. JC, Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. JAMA 2007;297:1319-31.
- [11] Edwards B, Hudson W. A novel treatment of idiopathic oedema of women. Nephron 1991;58:369-70.
- [12] Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). Lancet 2000;356:366-72.
- [13] Faris R, Flather M, Purcell H, et al. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a metaanalysis of randomised controlled trials. Int J Cardiol 2002;82:149-58.
- [14] Cotter G, Metzner E, Kaluski E, et al. Randomized trial of high dose isosorbide dinitrate plus low dose furosemide versus high dose furosemide plus low dose isosorbide dinitrate in severe pulmonary oedema. Lancet 1998;351:389-93.
- [15] Packer M. Should B-type natriuretic peptide be measured routinely to guide the diagnosis and management of chronic heart failure? Circulation 2003;108:2950-3.
- [16] Fournier A, Achard JM. Validation du recueil des urines de 24 heures par l'estimation de la créatininurie des 24 heures d'après la formule de Cockcroft et Gault. Néphrologie 2000; 21:27-8.
- [17] Page P, Henry D. Consumption of NSAID and the development of congestive heart failure in elderly patients. An unrecognized Public Health Problem. Arch Intern Med 2000;160:777-84.
- [18] Pitt B, Poole-Wilson P, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomized trial - the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. Lancet 2000;355:1582-7.
- [19] Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med 2003; 348:1309-21.
- [20] Cody R, Pitt B, Perez A, Bettman R. The benefit of spironolactone in the RALES trial is not primarily due to a diuretic effect. J Am Coll Cardiol 2000;35(Suppl. 35A):212A.
- [21] Zannad F, Alla F, Dousset B, Pitt B. Survival benefits of spironolactone therapy may be explained by the limitation of the excessive extracellular matrix turnover in patients with CHF : insights from the RALES trial. J Am Coll Cardiol 2000; 35(Suppl. 2):203A.
- [22] Mac Murray J, Pfeffer M. New therapeutic options in congestive heart failure. Circulation 2002;105:2099-106.
- [23] Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult. J Am Coll Cardiol 2001;38:2101-13.
- [24] Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer MA, Hall A, Murray A, et al. Long term ACE inhibitor therapy in patients with heart failure of left ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Lancet 2000;355:1575-81.



- [25] Jong P, Yusuf S, Rousseau M, et al. Effect of enalapril on 12 years survival and life expectancy in patients with left ventricular dysfunction: a follow-up study. *Lancet* 2003;361:1843-8.
- [26] Bristow M.  $\beta$  adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation* 2000;101:558-69.
- [27] Dickstein K, Kjekshus J, Steering OPTIMAAL. Committee of the OPTIMAAL Study Group: Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet* 2002;360:752-60.
- [28] Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893-906.
- [29] Cohn JN, Tognon G. Valsartan Heart Failure Trial Investigators: A randomized trial of angiotensin receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667-75.
- [30] Granger CB, Mac Murray JJ, Yusuf S. CHARM Investigators and Committees: Effect of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function intolerant to angiotensin enzyme inhibitors: the CHARM-alternative trial. *Lancet* 2003;362:772-6.
- [31] Mac Murray J, Östergran J, Swedberg K, et al. Effect of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function taking angiotensin converting enzyme inhibitors: the CHARM-added trial. *Lancet* 2003;362:767-71.
- [32] Yusuf S, Pfeffer M, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction. The CHARM-preserved trial. *Lancet* 2003;362:777-81.
- [33] Rouleau JA, Pfeffer MA, Stewart DL, et al. Comparison of vasopeptidase inhibitor, omapatrilat, and lisinopril on exercise tolerance and morbidity in patients with heart failure: IMPRESS randomized trial. *Lancet* 2000;356:615-20.
- [34] Packer MJ, Califf RM, Konstam MA, Krum H, McMurray JJ, Rouleau JL, et al. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). *Circulation* 2002;106:920-6.
- [35] Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
- [36] Skorecki K, Leung N, Campbell P, et al. Role of atrial natriuretic peptide in the natriuretic response to central volume expansion induced by head-out water immersion in sodium-retaining cirrhotic subjects. *Am J Med* 1988;85:375-82.
- [37] Gadano A, Moreau R, Vachieri F, et al. Natriuretic response to the combination of atrial natriuretic peptide and teripressin in patients with cirrhosis and refractory ascites. *J Hepatol* 1997;26:1229-34.
- [38] Terlipressin. Type I hepatorenal syndrome: an extra window of time before liver transplantation. *Prescrire Int* Dec 2006;15(86):220.
- [39] Ginès P, Guevara M, Arroyo V, Rodés J. Hepatorenal syndrome. *Lancet* 2003;362:1819-27.
- [40] Deschênes G, Doucet A. Collecting duct Na, K-ATPase activity correlates with urinary sodium excretion in rat nephrotic syndromes. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:604-15.
- [41] Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:117-24.
- [42] Tribout B, Sechet A, Achard JM, Fournier A. Œdèmes et diurétiques. In: Brissac AM, Safar M, editors. *Les diurétiques*. Éditions Inserm; 1998. p. 263-304.
- [43] Deschênes G, Wottner M, Di Sephano A, Jounier S, Doucet A. Collecting duct is a site of sodium retention in PAN nephrosis: a rationale for amiloride therapy. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:598-601.
- [44] Koomans H. Physiopathologie des œdèmes et de l'insuffisance rénale aiguë dans le syndrome néphrotique idiopathique. In: Hamburger J, editor. *Actualités néphrologiques*. Paris: Grunfeld FMS; 2000. p. 81-92.
- [45] Cantarovich F, Lorenz H. More patients (pts) with acute renal failure (ARF) requiring hemodialysis (HD) and receiving high dose furosemide (HF) reach early two-liter diuresis than pts on placebo (P) and may have shorter. *J. Am. Soc. Nephrol. Abstract of 33rd annual Meeting*, 2000.
- [46] Siegel D, Lopez J, Meier J. Pharmacologic treatment of hypertension in the department of Veterans Affairs during 1995 and 1996. *Am J Hypertens* 1998;11:1271-8.
- [47] Ramsay LE, Williams B, Johnston CD, Mac Gregor GA, et al. Guidelines for management of hypertension: report of the third working party for the British Hypertension Society. *J Hum Hypertens* 1999;13:569-92.
- [48] Fournier A, Messerli F, Achard JM, Fernandez L. Cerebroprotection mediated by angiotensin II (AT<sub>2</sub>)-receptors. A hypothesis supported by recent randomised trials. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(8):1343-7.
- [49] ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in High-Risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA* 2002;288:2981-97.
- [50] ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to Doxazosin vs Chlorthalidone. *JAMA* 2000;283:1967-75.
- [51] Wing LM, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Brown MA, Jennings GL, et al. Second Australian National Blood Pressure Study (ANBP2). A comparison of ACE inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003;348:583-92.
- [52] Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F, et al. on behalf of the LIVE investigators: Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamid SR1.5 versus enalapril 20. The LIVE Study. *J Hypertens* 2000;10:1465-75.
- [53] Liebson PR, Granditis GA, Dianzumba S, et al. Comparison of five antihypertensive monotherapy and placebo for change in left ventricular mass in patients receiving nutritional hygienic therapy in the treatment of mild hypertension study (TOMHS). *Circulation* 1995;91:698-706.
- [54] du Cailar G, Mimran A. Regression de l'HVG chez l'hypertendu. Effet des diurétiques et rôle du sodium. In: Brissac AM, Safar M, editors. *Les diurétiques*. Éditions Inserm; 1998. p. 229-44.
- [55] Safar M. Artères de gros calibres et traitement diurétique dans l'hypertension artérielle. In: Brissac AM, Safar M, editors. *Les diurétiques*. Éditions Inserm; 1998. p. 105-18.
- [56] Hansson L, Lindholm L, Niskanen L, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the captopril prevention project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999;353:611-6.
- [57] Hansson L. Results of the STOP-Hypertension-2 trial. *Blood Press* 2001;S2:17-20.
- [58] Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO, et al. for the NORDIL study group: Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and  $\beta$ -blockers on cardiovascular morbidity

- and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000;356:359-65.
- [59] BLP trialist collaboration: Effect of different blood pressure lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospective designed over reviews of randomised trials. *Lancet* 2003;362:1527-35.
- [60] Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA* 2003;289:2534-44.
- [61] Mancía G, Seravalle G, Grassi G. Tolerability and treatment compliance with angiotensin II receptor antagonist. *Am J Hypertens* 2003;16:1066-73.
- [62] JNC-7. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high-blood pressures. *JAMA* 2003;289:2560-72.
- [63] Fournier A, Presne C, Choukroun G, Achard JM. Hypertension artérielle. In: Godeau, et al., editors. *Traité de médecine interne*. Paris: Flammarion Med. Sci; 2004. p. 1-90.
- [64] Achard JM, Fournier A, Mazouz H, Caride VJ, Penar PL, Fernandez L. Protection against ischemia: a physiological function of the renin angiotensin system. *Biochem Pharmacol* 2001;62:261-71.
- [65] Jakobsen J, Glaus L, Graf P, Degen P, Maurice NP, Bellet M, et al. Unmasking of the hypotensive effect of nifedipine in normotensives by addition of the angiotensin converting enzyme inhibitor benazepril. *J Hypertens* 1992;10:1045-51.
- [66] Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-13.
- [67] Zanchetti A, Ruilope LM. Antihypertensive treatment in patients with type-2 diabetes mellitus: what guidance from recent controlled randomized trials? *J Hypertens* 2002;20:2099-110.
- [68] Peterson JC, Adler SA, Burkart JM, Greene T, Hebert LA, Hunsicker LG, et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med* 1995;123:754-62.
- [69] Heeg JE, de Jong PE, van der Hem GK, de Zeeuw D. Efficacy and variability of the antiproteinuric effect of ACE inhibition by lisinopril. *Kidney Int* 1989;36:272-9.
- [70] Hemmelder RM, de Zeeuw D, de Jong PE. Antiproteinuria efficacy of verapamil in comparison to trandolapril in non-diabetic renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:98-104.
- [71] Walker W, Hermann J, Anderson J. Randomized double blinded trial of enalapril versus hydrochlorothiazide on GFR in diabetic nephropathy. *Hypertension* 1993;22:410 (Abstract).
- [72] Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-9.
- [73] Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-60.
- [74] Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor - associated elevation in serum creatinine. Is this a cause of concern? *Arch Intern Med* 2000;160:689-93.
- [75] Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, Lanfer V, Zidek W. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reduction in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000;343:180-4.
- [76] Siscovick DS, Raghunathan TE, Psaty BM, et al. Diuretic therapy for hypertension and the risk of primary cardiac arrest. *N Engl J Med* 1994;330:1852-7.
- [77] Gress TW, Nieto J, Sahar E, et al. for the atherosclerosis risk in communities study: Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000;342:905-12.
- [78] Halkin H, Fuchs Z. Smoking accounts for adverse effect of antihypertensive medications on plasma lipids. *Hypertension* 1989;14:210-7.
- [79] MRC Working Party: MRC trial of treatment of mild hypertension. Principal results. *Br Med J* 1985;291:97-104 (metaanalysis *BMJ* 1988, 1296: 1565-1570).
- [80] Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel J, et al. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 1999;353:793-6.
- [81] Bulpitt CJ, Beckett NS, Cooke J, Dumitrascu DL, Gil-Extremera B, Nachev C, et al. Results of the pilot study for the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens* 2003;21:2409-17.
- [82] PROGRESS collaborative group. Randomized trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-41.
- [83] Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. PATS Collaborating Group. *Chin Med J (Engl)* 1995;108:710-7.
- [84] Tzourio C, Anderson C, Chapman N, Woodward M, Neal B, MacMahon S, et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 2003;163:1069-75.
- [85] Khachaturian AS, Zandi PP, Lyketsos CG, Hayden KM, Skoog I, Norton MC, et al. Welsh-Bohmer KA, Breitner JC: Antihypertensive medication use and incident Alzheimer disease: the Cache County Study. *Arch Neurol* 2006;63:686-92.
- [86] Hanon O, Seux ML, Lenoir H, Rigaud AS, Forette F. Prevention of dementia and cerebroprotection with antihypertensive drugs. *Curr Hypertens Rep* 2004;6:201-7.
- [87] Messerli FH. Diuretic therapy and renal cell carcinoma: another controversy. *Eur Heart J* 1999;20:2441-2.
- [88] Freslon JL. Effets artériolaires des diurétiques. In: Brissac AM, Safar M, editors. *Les diurétiques*. Éditions Inserm; 1998. p. 119-40.
- [89] Girerd X, Blacher J, Mourad J, Safar M. Les diurétiques dans le traitement de l'hypertension artérielle : mécanisme de l'action antihypertensive et utilisation clinique. In: Brissac AM, Safar M, editors. *Les diurétiques*. Éditions Inserm; 1998. p. 155-68.
- [90] Pikkers P, Garda R, Schachter M, Smits P, Hughes A. Inhibition of carbonic anhydrase accounts for the direct vascular effects of hydrochlorothiazide. *Hypertension* 1999;33:1043-8.
- [91] Millar JA, Lever AF, Burke V. Pulse pressure as a risk factor for cardiovascular events in the MRC Mild Hypertension Trial. *J Hypertens* 1999;17:1065-72.
- [92] Cushman WC, Materson BJ, Williams DW, Reda DJ. Pulse pressure changes with six classes of antihypertensive agents in a randomized, controlled trial. *Hypertension* 2001;38:953-7.
- [93] Mallion JM, Asmar R, Boutelant S, Guez D. Twenty four hour antihypertensive efficacy of indapamid 1.5 mg sustained release: results of 2 randomized double-blind controlled studies. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;32:673-8.
- [94] Wiggam M, Bell P, Sheridan B, Atkinson A. Low dose bendroflumazide (1,25 mg) effectively lowers blood pressure over 24 h. Results of a randomized, double blind, placebo controlled cross over study. *Am J Hypertens* 1999;12:528-31.
- [95] Laurent S. Bithérapies antihypertensives comprenant un diurétique en combinaison fixe. In: Brissac AM, Safar M, editors. *Les diurétiques*. Éditions Inserm; 1998. p. 211-28.

- [96] Dickerson JE, Hingorani AD, Ashby MJ, Palmer CR, Brown MJ. Optimisation of antihypertensive treatment by crossover rotation of four major classes. *Lancet* 1999;353:2008-13.
- [97] Black HR, Elliott WJ, Grandits G, Grambsch P, Lucente T, White WB, et al. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *JAMA* 2003;289:2073-82.
- [98] Pepine CJ, Handberg E, Cooper-DeHoff R, et al. A calcium antagonist vs non calcium-antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International verapamil trandolapril study (INVEST). A randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2805-16.
- [99] Fournier A. Lithiase calcique idiopathique : correction diététique des facteurs de risque métabolique. *Presse Med* 1998; 27:216-37.
- [100] Bataille P, El Esper N, Fournier A. Long-term effect of thiazide and normalization of dairy product intake on bone mineral density, calciuria and bone resorption in calcium stone formers with idiopathic calciuria. In: *Proceedings of Urolithiasis*. 2000.
- [101] Presne C, Monge M, Bataille P, El Esper N, Choukroun G, Fournier A. Les essais cliniques randomisés dans la prévention des lithiases calciques. *Néphrologie* 2003;24:303-7.
- [102] Jones G, Nguyen T, Sambook P, Eisman J. Thiazides diuretics and fractures: can metaanalysis help? *J Bone Miner Res* 1995; 20:106-11.
- [103] Frassetto L, Nash E, Morris R, Sebastian A. Comparative effect of potassium chloride and bicarbonate on thiazide-induced reduction in urinary calcium excretion. *Kidney Int* 2000;50: 748-52.
- [104] Magaldi A. New insight into the paradoxical effect of thiazides in diabetes insipidus therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1903-5.
- [105] Dumont L, Mardirosoff C, Tramer MR. Efficacy and harm of pharmacological prevention of acute mountain sickness: quantitative systematic review. *BMJ* 2000;321:267-72.
- [106] Chabriat H, Pappala S, Ostergaard L, Bousser MG. Cerebral hemodynamics in CADASIL before and after acetazolamide challenge assessed with MRI bolus tracking. *Stroke* 2000;31: 1904-12.

available at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)



journal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/nephro>