

Diurétiques thiazidiques

Quelques considérations utiles en pratique clinique

Dr JÉRÉMY BOUCOURT^a, Pr PIERRE-AUGUSTE PETIGNAT^a, Pr GRÉGOIRE WUERZNER^b et Dr NIELS GOBIN^a

Rev Med Suisse 2024; 20: 294-9 | DOI : 10.53738/REVMED.2024.20.860.294

Les diurétiques thiazidiques font partie des traitements de premier choix dans la prise en charge de l'hypertension artérielle, touchant près d'un tiers de la population mondiale. L'hydrochlorothiazide est le représentant de cette classe médicamenteuse le plus utilisé dans les combinaisons antihypertensives en Suisse. D'autres analogues de cette classe existent sur le marché, avec des avantages notables du point de vue clinique, reconnus sous la dénomination de thiazides-like. Le choix de l'utilisation d'un diurétique thiazidique repose avant tout sur les indications et les contre-indications relatives à cette classe. Cet article propose une revue de quelques considérations en pratique clinique sur les différents types de thiazides actuellement disponibles en Suisse.

Thiazid diuretics: some useful considerations in clinical practice

Thiazide diuretics are an essential part of the treatment of hypertension, which affects nearly a third of the world's population. Hydrochlorothiazide is the most widely used member of this class, due to its long availability on the market and the many combinations available with other substances. Other analogues of this class exist, with notable advantages from a clinical point of view, recognized under the name of thiazide-like. This article reviews some of the considerations in clinical practice concerning the different types of thiazides currently available in Switzerland.

INTRODUCTION

Les diurétiques thiazidiques (DT) sont une classe médicamenteuse fréquemment prescrite dans le traitement de l'HTA. Pour exemple, nous comptons près de 50 000 prescriptions annuelles au Centre hospitalier du Valais romand.¹ Les principaux représentants de cette classe sont scindés en deux groupes, les thiazides, représentés par l'hydrochlorothiazide (HCT) et les thiazides-like (TL) tels que l'indapamide, la chlortalidone et la métolazone.

La découverte du premier DT remonte à 1957 en Pennsylvanie, aux États-Unis. Une variété de sulfamides, utilisée au 20^e siècle pour ses vertus antibactériennes, a révélé un faible pouvoir diurétique. Après modifications successives, Karl H. Beyer réussit à synthétiser le premier dérivé appelé chloro-

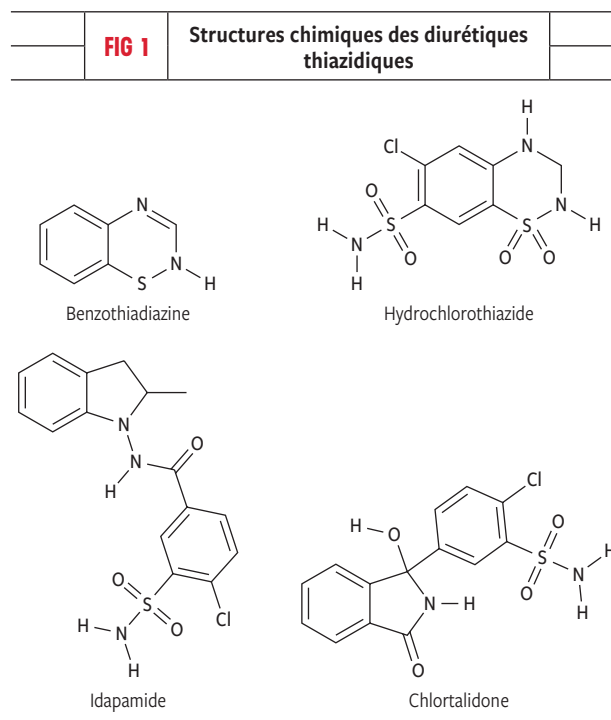
thiazide.² Le mécanisme d'action par inhibition du cotransporteur Na⁺/Cl⁻ (NCC) du tubule rénal contourné distal ne sera découvert que bien plus tard. L'HCT, l'indapamide et la chlortalidone sont des dérivés du chlorothiazide.

QUELQUES RAPPELS PHARMACOLOGIQUES ET CONSÉQUENCES CLINIQUES

Rappels pharmacologiques

Les thiazides et les TL ont des propriétés pharmacologiques communes en inhibant le cotransporteur NCC situé sur la face apicale des cellules tubulaires du tubule contourné distal. Les TL se différencient essentiellement par leurs structures chimiques qui sont dépourvues de la structure benzothiazidine (figure 1).

Pour leur administration, il est conseillé de prendre les DT le matin pour éviter la nycturie. L'HCT peut être prise avec ou sans repas, en revanche, la chlortalidone et l'indapamide sont de préférence pris pendant les repas pour éviter les effets secondaires gastrointestinaux (nausées, vomissements). L'absorption digestive n'est pas clairement étudiée, mais la biodisponibilité serait de plus de 60% pour l'ensemble des DT et semble altérée chez les patients souffrant d'insuffisance



^aService de médecine interne générale, Centre hospitalier du Valais romand, Hôpital de Sion, 1951 Sion, ^bService de néphrologie, Consultation hypertension, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne
jeremy.boucourt@hopitalvs.ch | p-a.petignat@hopitalvs.ch | gregoire.wuerzner@chuv.ch niels.gobin@hopitalvs.ch

cardiaque congestive. La majorité des thiazidiques sont transportés dans le plasma par les protéines, en particulier l'albumine. Leur excrétion au niveau rénal n'est pas encore clairement élucidée, excepté pour l'HCT transporté de la circulation vers le tubule rénal par des transporteurs d'anions organiques (OAT 1, 3 et 4), puis dans la lumière du tubule où il exerce son action finale.

Les thiazides agissent sur des sites différents des TL (figure 2). Leur durée d'action est moins longue que celle des TL comme résumé dans le tableau 1, expliquant en partie l'effet moins soutenu sur la pression artérielle que les TL.³ L'élimination est essentiellement rénale (> 70%) et la forme reste inchangée.

Concernant les interactions médicamenteuses, les DT sont fortement déconseillés en association avec le lithium (diminue son excrétion), ainsi qu'avec des traitements augmentant le

risque de torsade de pointe (hypokaliémiant, amiodarone, etc.).

Mécanisme d'action et conséquence clinique

Effets secondaires principaux

Le blocage de NCC au niveau tubulaire distal entraîne d'avantage une clairance du sodium plutôt que de l'eau libre. Des hyponatrémies peuvent alors être observées comme effets secondaires avec les thiazides, bien plus fréquemment qu'avec les diurétiques de l'anse. Ces hyponatrémies apparaissent majoritairement au début du traitement, raison pour laquelle il est conseillé d'effectuer une surveillance rapprochée dans le premier mois, en particulier chez les personnes âgées et les femmes. La prudence est de rigueur en cas de réintroduction d'un diurétique thiazidique vu le risque non négligeable d'induire une nouvelle hyponatrémie.⁴ La balance bénéfices/risques globale doit être évaluée avant toute reprise. La natriurèse augmentée peut également conduire à une hypokaliémie, retrouvée plus fréquemment avec un traitement par HCT ou par chlortalidone; l'indapamide, en libération prolongée, provoque moins d'hypokaliémies par l'absence d'effet «bolus».³ De plus, sur le plan de l'équilibre phosphocalcique, les thiazidiques entraînent une réabsorption plus importante de calcium, pouvant être à l'origine d'une hypercalcémie dans certaines conditions. Une méta-analyse a d'ailleurs mis en évidence que cette classe présente un risque diminué de fractures par rapport à l'absence d'utilisation.⁵

On constate en moindre proportion une augmentation des hyperglycémies par augmentation de l'insulinorésistance,⁶ des taux de LDL, de triglycérides ainsi que de l'acide urique, dont le mécanisme est encore inconnu.^{7,8} Cet effet est donc à prendre en considération chez les patients diabétiques ou avec un syndrome métabolique. Les effets secondaires et leur incidence sont résumés dans le tableau 2.

FIG 2 Sites d'action des diurétiques thiazidiques

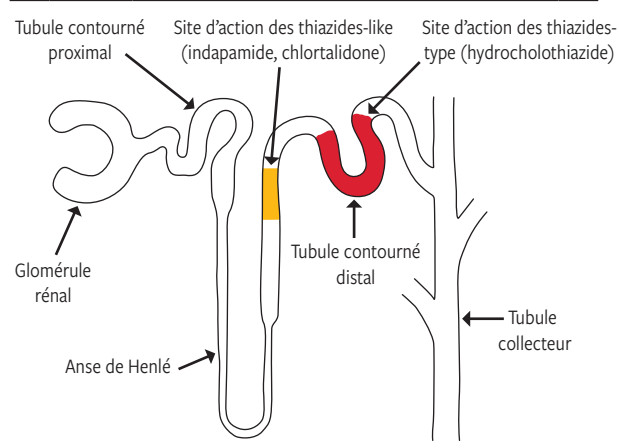


TABLEAU 1 Comparaison des caractéristiques des diurétiques thiazidiques

ND: non disponible.

Classes	Thiazide	Thiazide-like		
Diurétiques	Hydrochlorothiazide	Indapamide	Chlortalidone	Métolazone
Début d'action	2 h	2 h	2-3 h	1 h
Durée d'action	16 à 24 h	24 à 34 h	48 à 72 h	8 à 14 h
Équivalence de dose	25 mg	1,5 mg	12,5 mg	2,5 mg
Exemples de traitement disponible en Suisse	Seul • Esidrex Combiné • Co-Candésartan • Co-Diovan • Co-Losartan • Exforge HCT	Seul • Fludex Combiné • Indapamide retard Combiné • Coveram plus (périndopril, amlodipine) • Coveram combi (périndopril)	Seul • Aucun Combiné • Edarbyclor (azilsartan) • Atédurex (aténolol) • Cotenolol (aténolol) • Ténorétic (aténolol)	Seul • Métolazone Combiné • Aucun
Indications	<ul style="list-style-type: none"> • Hypertension artérielle • Association aux diurétiques de l'anse lors de résistance • Diabète insipide (hors indication) 			
Contre-indication	Maladie goutteuse			
Contre-indications relatives	<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome métabolique • Intolérance aux glucoses • Hypercalcémie, hypokaliémie 			
Prix par comprimé (CHF)	0,17	0,18	ND	0,67

(Adapté des réf.^{3,18}).

TABLEAU 2 Incidence des effets secondaires des diurétiques thiazidiques

OR: Odds Ratio.

Classes	Thiazide	Thiazide-like	
Diurétiques	Hydrochlorothiazide	Indapamide	Chlortalidone
Hypokaliémie (réduction en mmol/l)	0,31 (25 mg)	0,3-0,4 (2,5 mg)	0,4 (25 mg)
Hyponatrémie	7-21%		
Hypercalcémie	< 1%	< 1%	< 1%
Hyperglycémie (augmentation en mmol/l)	0,4-0,45	Neutre	0,20-0,25
Dyslipidémie (augmentation du LDL en mmol/l)	0,30-0,35	Neutre	Neutre
Hyperuricémie	5-10%	< 5%	> 5-10%
Cancers cutanés labiaux (OR)	4,2	Neutre	Neutre

(Adapté des réf.^{6-9,19,20}).

Effets bénéfiques principaux

Au-delà de l'action sur le cotransporteur NCC, il a été démontré que les DT, en particulier les TL, ont une action sur d'autres voies, à l'origine d'effets favorables supplémentaires. En effet, l'HCT inhibe l'anhydrase carbonique située dans les cellules musculaires lisses des vaisseaux, à l'origine d'un changement du pH permettant l'activation du canal KCa, entraînant une relaxation des cellules musculaires lisses. Cet effet provoque une vasodilatation que l'on retrouve également avec la chlortalidone et l'indapamide. Ce dernier présente en revanche un effet vasodilatateur supplémentaire par inhibition de l'influx calcique transmembranaire.³

Par ailleurs, l'effet bénéfique sur la mortalité cardiovasculaire de l'indapamide et de la chlortalidone serait aussi en partie expliqué par leur effet antiagrégant plaquettaire, absent pour l'HCT. Concernant la chlortalidone, l'inhibition puissante de l'anhydrase carbonique plaquettaire serait à l'origine d'une diminution de son agrégation et pour l'indapamide, l'effet antiagrégant serait dû à l'inhibition de la sécrétion par les plaquettes de la sérotonine et du calcium, ayant un effet pro-agrégant.³

QUELLES DIFFÉRENCES CLINIQUES ENTRE LES THIAZIDES ET LES THIAZIDES-LIKE?

Au-delà des différences de mécanisme d'action, arrêtons-nous sur les conséquences cliniques avérées.

Thiazides: hydrochlorothiazide

L'HCT est actuellement reconnu pour le traitement de l'HTA ainsi qu'en association aux diurétiques de l'anse lors de résistance à ces derniers chez les patients présentant des signes de congestion cardiaque. Hors indication, celui-ci est également utilisé pour réduire la polyurie chez les patients atteints de diabète insipide.

L'HCT est de loin le traitement le plus prescrit mais plusieurs études montrent qu'il est moins efficace en mono-

thérapie en termes de baisse de la pression artérielle que les autres antihypertenseurs et DT, bien que cela puisse être secondaire aux doses comparées. Par exemple, seulement 45% des patients hypertendus répondent à une dose de 12,5 mg et 65% à 25 mg. L'augmentation de la dose à 50 mg permet une réponse de 90% des patients mais les effets secondaires tels que les troubles électrolytiques, l'hyperuricémie et les troubles glycémiques et lipidiques augmentent également.⁹ De plus, il a été montré que l'effet de l'HCT sur la mortalité cardiovasculaire, avec un abaissement ajusté de la pression artérielle, était inférieur à un inhibiteur de l'enzyme de conversion, à l'amlodipidine et au placebo.⁹ Une étude, de 1972, a montré qu'il n'y avait pas de différence de mortalité entre le groupe HCT et le groupe placebo, et la mortalité par maladie coronarienne à 10 ans était 4 fois plus élevée dans le groupe HCT. Comme mentionné plus haut, ceci pourrait être expliqué par l'absence d'effet antiagrégant plaquettaire et l'augmentation des troubles métaboliques. En revanche, l'HCT a montré une réduction de la mortalité cardiovasculaire à des doses de 100 mg ou lorsqu'il était associé au triamterène (médicament pseudo-antialdostérone non commercialisé en Suisse).⁹

Concernant la tolérance, l'HCT est connu pour favoriser des hypokaliémies, des hyponatrémies, ainsi qu'une augmentation de la glycémie, des lipides et de l'acide urique, ce qui en fait un pourvoyeur de syndrome métabolique et de crise de goutte. À noter qu'il pourrait être lié à une augmentation de la survenue de néoplasie cutanée (non mélanocytaire), mis en évidence essentiellement dans des études observationnelles. Le traitement ne doit pas être interrompu pour cette seule raison du fait d'un effet bien plus bénéfique du contrôle efficace de la pression artérielle. En revanche, la surveillance au niveau cutané doit alors être rigoureuse en cas de risque élevé de développer une néoplasie cutanée (antécédents, immunosuppression), de même que la mise en place de mesures de prévention (protection solaire).¹⁰

Thiazides-like: indapamide, chlortalidone, métolazone

Les TL sont caractérisés par leurs effets pléiotropes leur conférant des propriétés autres que la seule inhibition de NCC. Ces propriétés supplémentaires seraient à l'origine de la diminution de la mortalité cardiovasculaire et du risque d'AVC. Nous détaillons ci-dessous les indications de chacun des TL et leurs implications cliniques.

Chlortalidone

La chlortalidone, aux mêmes indications que l'HCT, est un diurétique qui a été «oublié» durant une longue période. En 1979, une étude de suivi a montré que son utilisation quotidienne entraîne une réduction de la mortalité toutes causes confondues par rapport au placebo. En 1990, comparée à l'HCT, elle a montré qu'elle est associée à moins d'événements cardiovasculaires non mortels et de maladies coronariennes. Puis en 2002, en comparaison avec l'amlodipine, il n'y a pas de différence significative d'infarctus mortels et non mortels avec la chlortalidone. Cependant, on a constaté moins de cas d'insuffisance cardiaque avec cette dernière et en comparaison avec le lisinopril, moins d'AVC et de maladies cardiovasculaires.⁹

La chlortalidone augmente également le risque de troubles électrolytiques et fréquemment des hypokaliémies plus profondes, notamment en lien avec sa longue durée d'action. On observe également une augmentation plus importante du taux d'acide urique (+ 18 µmol/l) par rapport à l'HCT.⁹ Nous retrouvons aussi des hyperglycémies mais l'effet sur le profil lipidique serait neutre. Les effets cutanés sont plus souvent des réactions immédiates (urticaires, rash, nécrolyse épidermique toxique) sans mise en évidence claire d'une augmentation des risques de cancer cutané.

Indapamide

L'indapamide est utilisé dans les mêmes indications que les deux traitements thiazidiques précédents. Il montre des effets bénéfiques assez similaires à la chlortalidone. Dans l'étude HYVET,¹¹ chez les patients hypertendus de plus de 80 ans, l'indapamide diminue le risque et la mortalité par AVC, la mortalité cardiovasculaire ainsi que celle de toutes causes confondues par rapport au placebo. Nous retrouvons les mêmes conclusions dans l'étude PATS¹² ou PROGRESS¹³ quand celui-ci est associé au périmopril. L'étude LIVE¹⁴ montre également une non-infériorité par rapport à l'énalapril sur la diminution de l'index de masse ventriculaire gauche; l'indapamide serait selon l'étude NESTOR¹⁵ non inférieure à l'énalapril pour diminuer la microalbuminurie chez les patients diabétiques et supérieure associée au périmopril dans l'étude PREMIER.¹⁶ Il serait moins pourvoyeur d'hypokaliémie, en particulier dans sa forme retard, mais ne réduit pas le risque d'hyponatrémie. En revanche, il n'entraîne ni hyperglycémie, ni perturbation du bilan lipidique ou augmentation du risque de cancer cutané mais augmente le taux d'urate.

Métolazone

La métolazone est peu étudiée en tant que traitement anti-hypertenseur. Son indication est essentiellement retenue en cas d'insuffisance cardiaque aiguë résistant aux fortes doses de diurétiques de l'anse. Son action rapide et incisive en fait un traitement de choix dans ce contexte. Les effets secondaires retrouvés sont l'hypokaliémie, l'hyponatrémie, l'hyperglycémie et l'augmentation de l'acide urique.

Le **tableau 3** résume les effets favorables des différents DT.¹⁷

CONCLUSION

L'HCT est le thiazide historiquement le plus prescrit. Même si son effet antihypertenseur est prouvé, son bénéfice sur la mortalité cardiovasculaire n'est pas démontré à des doses conventionnelles. Les TL sont une alternative prouvée par plusieurs études avec des effets antihypertenseurs supérieurs et bénéfiques sur la mortalité cardiovasculaire et des conséquences métaboliques moins importantes. De manière générale, les TL devraient être envisagés en première intention

TABLEAU 3 Effets protecteurs des diurétiques thiazidiques		
Effets mesurés en comparaison au placebo.		
Classes	Thiazide	Thiazide-like
Diurétiques	Hydrochlorothiazide	Indapamide et chlortalidone
Réduction des événements cardiovasculaires	Aucune	20-25%
Réduction du risque d'AVC	Aucune	15-20%
Réduction du risque d'insuffisance cardiaque	Aucune	40-45%

(Adapté de réf.¹⁷).

mais les combinaisons de traitement sont encore rares pour faciliter l'adhérence thérapeutique en Suisse.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- L'hydrochlorothiazide (HCT) est disponible dans de nombreuses associations antihypertensives, ce qui n'est pas le cas des thiazides-like (TL) en Suisse, limitant grandement leur prescription.
- L'HCT semble être moins bénéfique que les TL pour l'abaissement du risque cardiovasculaire, mais la diminution d'autres risques non cardiovasculaires en lien avec le contrôle de l'hypertension n'est pas à négliger.
- L'HCT aurait un lien avec la survenue de cancer cutané dans des études observationnelles, mais cet élément ne doit pas être le seul argument pour interrompre le traitement.
- Les TL ont un impact protecteur net sur la survenue d'événements cardiovasculaires, d'accidents vasculaires cérébraux et d'insuffisance cardiaque, possiblement en lien avec des effets vasodilatateurs supplémentaires ainsi qu'antiagrégant plaquettaire.
- Les TL sont moins pourvoyeurs d'effets secondaires métaboliques (dyslipidémie, hyperglycémie) mais n'entraînent pas clairement moins de troubles électrolytiques.

STRATÉGIE DE RECHERCHE DANS MEDLINE

Les données utilisées pour cet article ont été identifiées via une recherche PubMed (articles en anglais ou en français dans les domaines de la néphrologie, médecine interne) avec comme mots-clefs: «Thiazid diuretics», «Hydrochlorothiazide», «Indapamide», «Chlortalidone», «Métolazone», «cardiovascular mortality», «heart failure», «stroke», «side effects», «hypertension», «hypokalemia», «hyponatremia», «hyperuricemia», «hyperlipidemia», «diabetes».

1 Service de pharmacie à Institut Central des Hôpitaux (ICH).

2 Beyer KH. Discovery of the thiazides: where biology and chemistry meet. *Perspect Biol Med.* 1977;20(3):410-20.

3 **Burnier M, Bakris G, Williams B. Redefining diuretics use in hypertension: why select a thiazide-like diuretic? *J Hypertens.* 2019 Aug;37(8):1574-86.

4 Frenkel NJ, Vogt L, De Rooij SE, et al. Thiazide-induced hyponatremia is associated with increased water intake and impaired urea-mediated water excretion at low plasma antidiuretic hormone and urine aquaporin-2. *J Hypertens.* 2015 Mar;33(3):627-33.

5 Xiao X, Xu Y, Wu Q. Thiazide diuretic usage and risk of fracture: a meta-analysis of cohort studies. *Osteoporos Int.* 2018 Jul;29(7):1515-24.

6 Saseen JJ, Ghushchyan V, Nair KV. Comparing clinical effectiveness and drug toxicity with hydrochlorothiazide and chlortalidone using two potency ratios in a managed care population. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2015 Feb;17(2):134-40.

7 *Dorsch MP, Gillespie BW, Erickson SR,

Bleske BE, Weder AB. Chlorthalidone reduces cardiovascular events compared with hydrochlorothiazide: a retrospective cohort analysis. *Hypertension*. 2011 Apr;57(4):689-94.
 8 Weidmann P. Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension: data from three randomised double-blind studies. *Drug Saf*. 2001;24(15):1155-65.
 9 **DiNicolantonio JJ, Bhutani J, Lavie CJ, O'Keefe JH. Evidence-based diuretics: focus on chlorthalidone and indapamide. *Future Cardiol*. 2015 Mar;11(2):203-17.
 10 *Götzinger F, Wilke T, Hardtstock F, et al. Association of hydrochlorothiazide treatment compared with alternative diuretics with overall and skin cancer risk: a propensity-matched cohort study.

J Hypertens. 2023 Jun 1;41(6):926-33.
 11 *Bulpitt CJ, Fletcher AE, Amery A, et al. The Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET). Rationale, methodology and comparison with previous trials. *Drugs Aging*. 1994 Sep;5(3):171-83.
 12 *PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J (Engl)*. 1995 Sep;108(9):710-7.
 13 *PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6 105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001 Sep 29;358(9287):1033-41.
 14 Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with

indapamide SR 1,5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study. *J Hypertens*. 2000 Oct;18(10):1465-75.
 15 Marre M, Puig JG, Kokot F, et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study. *J Hypertens*. 2004 Aug;22(8):1613-22.
 16 Mogensen CE, Viberti G, Halimi S, et al. Effect of low-dose perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes: preterax in albuminuria regression: PREMIER. *Hypertension*. 2003 May;41(5):1063-71.
 17 *Chen P, Chaugai S, Zhao F, Wang DW. Cardioprotective Effect of Thiazide-Like Diuretics: A Meta-Analysis. *Am J Hypertens*. 2015 Dec;28(12):1453-63.
 18 Jentzer JC, DeWald TA, Hernandez AF.

Combination of loop diuretics with thiazide-type diuretics in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Nov 2;56(19):1527-34.
 19 Ernst M, Carter B, Zheng S, Grimm R. Meta-analysis of dose-response characteristics of hydrochlorothiazide and chlorthalidone: effects on systolic blood pressure and potassium. *Am J Hypertens*. 2010 Apr;23(4):440-6.
 20 Roush GC, Ernst ME, Kostis JB, Tandon S, Sica DA. Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: antihypertensive and metabolic effects. *Hypertension*. 2015 May;65(5):1041-6.

* à lire
 ** à lire absolument