

Utilisation des diurétiques : ce que le praticien doit connaître

Rev Med Suisse 2015; 11: 482-6

C. Richard
P. Saudan
T. Hernandez

Dr Christopher Richard
Service de médecine interne générale
Département de médecine interne,
de réhabilitation et gériatrie
Drs Patrick Saudan et Thomas Hernandez
Service de néphrologie
Département des spécialités
de médecine
HUG, 1211 Genève 14
christopher.richard@hcuge.ch
patrick.saudan@hcuge.ch
thomas.ernandez@hcuge.ch

Prescribing diuretics: what a practitioner needs to know

Diuretics are among the most frequently prescribed drugs. Most of them act by inhibiting sodium reabsorption in various nephron segments. By understanding their pharmacological characteristics, it is possible to adapt the type of diuretic to different clinical situations. Practical aspects of their use, including in heart failure, cirrhosis, the nephrotic syndrome and renal failure, are discussed.

Les diurétiques sont parmi les médicaments les plus fréquemment prescrits. Ils agissent pour la plupart en inhibant la réabsorption du sodium dans différents segments du néphron. Comprendre leurs caractéristiques pharmacologiques permet d'adapter le type de diurétique aux différentes situations cliniques. Certains aspects pratiques de leur utilisation, notamment dans l'insuffisance cardiaque, la cirrhose, le syndrome néphrotique et l'insuffisance rénale, sont discutés.

INTRODUCTION

Les diurétiques font partie des médicaments les plus prescrits tant dans la pratique médicale ambulatoire qu'hospitalière. Il est néanmoins surprenant de constater que leurs indications et leurs modalités d'usage, variées, sont principalement basées sur des recommandations d'experts et que les essais cliniques sont rares. Les diurétiques sont principalement utilisés pour traiter les maladies compliquées d'une rétention hydrosodée et d'une hypervolémie. Ils ont cependant d'autres indications comme dans l'hypertension artérielle ou d'autres pathologies moins fréquentes, rencontrées en médecine interne. Cet article fait le point sur certains aspects pratiques de leur usage courant dans diverses situations cliniques.

PHARMACOLOGIE

Les caractéristiques pharmacologiques des différents diurétiques influencent leur utilisation et il est ainsi important d'en connaître quelques éléments.

Chez l'humain, la volémie est principalement régulée par la quantité de sodium (Na) et de chlore (Cl) dans le compartiment extracellulaire, qui sont de loin les solutés osmotiquement actifs les plus abondants. C'est donc en régulant l'excrétion tubulaire rénale de Na (et donc d'eau) que l'homéostasie volémique est atteinte chez le patient sain. La plupart des diurétiques agissent en augmentant l'excrétion urinaire de sodium. Les inhibiteurs des récepteurs de la vasopressine (vaptans) agissent en augmentant l'excrétion d'eau « libre », c'est-à-dire non associée au Na. Les sites d'actions tubulaires des principales classes de diurétiques sont illustrés dans la figure 1.

La biodisponibilité des diurétiques par voie orale est variable en fonction de la molécule¹ (tableau 1) et peut diminuer significativement dans les situations cliniques associées à une hypervolémie, notamment dans l'insuffisance cardiaque.² Les demi-vies (tableau 1) sont également différentes selon le diurétique, et ont tendance à augmenter d'un facteur 1,5 à 2 selon les comorbidités.¹

La réponse natriurétique lors de l'arrivée du diurétique à son site d'action détermine la pharmacodynamique. Tous les diurétiques ont une courbe dose-réponse similaire, sigmoïde, avec un déplacement latéral en fonction de la molécule (figure 2). Cette courbe implique donc un effet seuil (quantité de diurétiques en dessous de laquelle il n'y pas ou peu de réponse natriurétique) et un effet plateau (dose au-delà de laquelle la réponse restera la même, quelle que soit l'augmen-

tation). Cette courbe peut être modifiée en fonction des comorbidités. **Il convient donc de titrer les diurétiques chez chaque patient jusqu'à une réponse optimale (partie raide de la pente dose-réponse) puis répéter cette dose à intervalles réguliers.**¹

UTILISATIONS CLINIQUES

Insuffisance cardiaque

Dans l'insuffisance cardiaque décompensée, ce sont principalement les diurétiques de l'anse (DAH) qui sont utilisés. En agissant sur un segment du néphron où près de **25% du Na filtré est réabsorbé**, ils ont une **puissance** diurétique supérieure aux thiazides et permettent une correction plus **rapide** de la volémie. Il a également été montré que cette classe induisait une **diminution de la pression veineuse centrale** dans la décompensation cardiaque, et ce même avant l'augmentation de la diurèse.^{3,4} Les thiazides sont également largement utilisés dans le traitement de maintien de l'insuffisance cardiaque chronique.

Dans l'insuffisance cardiaque décompensée, la réponse natriurétique à l'administration de DAH peut être diminuée par différents mécanismes de résistance aux diurétiques, revus notamment dans un précédent article de cette revue.^{5,6} **Lors d'une administration orale, l'absorption est ralentie en raison de la congestion de la paroi digestive² et le taux pic est abaissé.**⁷ Une administration **parentérale** est donc **souvent** initialement **nécessaire** pour obtenir une diurèse suffisante. La modalité d'administration parentérale des diurétiques de l'anse dans l'insuffisance cardiaque a été étudiée dans deux études récentes ne montrant **pas de supériorité d'une perfusion continue comparée à des bolus répétés.**^{8,9} Le transport du diurétique jusqu'au néphron peut également être diminué en raison de la diminution du débit cardiaque et de la congestion rénale (syndrome cardio-rénal). Toutefois, la quantité totale de diurétiques arrivant dans le tubule est le plus souvent conservée et c'est surtout **la réponse diurétique qui est diminuée,**¹⁰ probablement en raison de

l'activation inappropriée du système RAA (rénine-angiotensine-aldostérone) dans l'insuffisance cardiaque (hyperaldostéronisme secondaire). La dose de diurétiques et/ou la fréquence d'administration doivent donc être adaptées jusqu'à l'obtention d'une réponse clinique satisfaisante.

En cas d'administration **prolongée** de DAH, une **tolérance** aux diurétiques est observée, se traduisant par une diminution progressive de leur effet natriurétique. Cela s'explique par une **hypertrophie des cellules tubulaires distales**

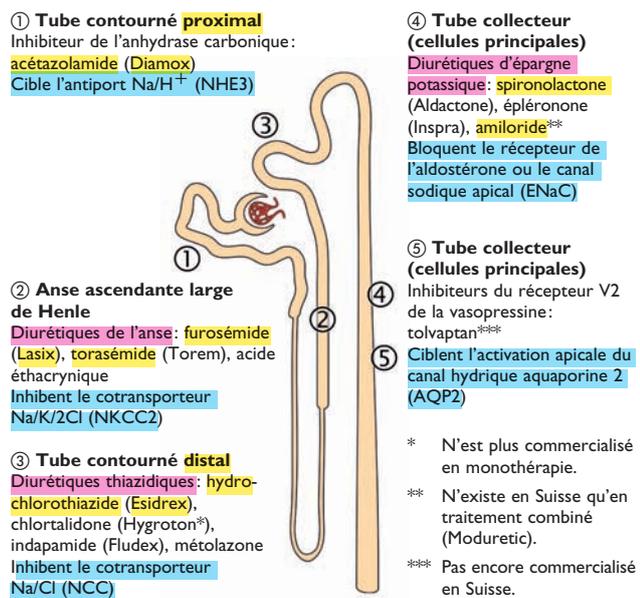


Figure 1. Principales classes de diurétiques

Leur site d'action et les cibles moléculaires sont indiqués. Les principaux diurétiques agissent en inhibant la réabsorption tubulaire de sodium (natriurétiques). Les inhibiteurs du récepteur V2 de la vasopressine ou vaptans constituent une nouvelle classe de diurétiques agissant en diminuant la réabsorption d'eau libre (aquarétique).

Tableau 1. Caractéristiques pharmacologiques des principaux diurétiques

Classe de diurétiques	Biodisponibilité orale (%)	Demi-vie d'élimination (h)	Voie d'élimination principale
Anse			
Furosémide	50 (10-100)	1,5-2	Rénale
Torasémide	80-100	3-4	Hépatique
Thiazide (-like)			
Hydrochlorothiazide	65-75	2,5	Rénale
Chlortalidone	64	24-55	Rénale
Indapamide	93	15-25	Hépatique
Métolazone	Données insuffisantes	8-10	Rénale
Distal			
Spironolactone	> 90	1,5	Métabolites actifs
Métabolites actifs de la spironolactone	–	> 15	Rénale et biliaire
Epléronone	69	4-6	Hépatique
Amiloride	Données insuffisantes	17-26	Rénale et digestive

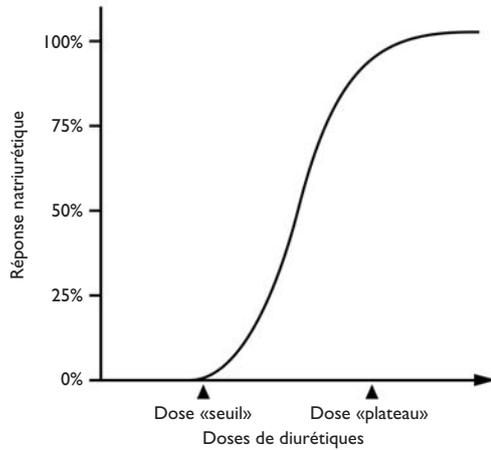


Figure 2. Courbe dose-réponse des diurétiques

Courbe dose-réponse d'aspect sigmoïdal similaire pour tous les diurétiques. Cela se traduit par une dose «seuil», en dessous de laquelle il n'y a pas ou peu de réponse natriurétique, et une dose «plateau», au-delà de laquelle la réponse natriurétique est maximale et n'augmentera plus.

avec augmentation de la réabsorption de Na dans ce segment d'aval.¹ Un thiazide peut alors être logiquement ajouté, agissant en synergie avec les DAH et permettant un blocage séquentiel de l'absorption tubulaire de Na.

En cas de résistance aux diurétiques et en particulier lors d'une insuffisance rénale associée (syndrome cardio-rénal), un traitement d'ultrafiltration ou d'hémodialyse continue peut être envisagé. Même si cette stratégie est utile dans certains cas particuliers, elle n'a pas montré de supériorité comparée au traitement pharmacologique, dans un essai clinique randomisé contrôlé récent.¹¹

L'administration prolongée de DAH et de thiazides est souvent compliquée d'une hypokaliémie, qui peut être prévenue par l'ajout d'un diurétique dit d'épargne potassique,¹ notamment les antagonistes de l'aldostérone. De plus, cette classe thérapeutique présente un effet bénéfique antifibrotique additionnel dans l'insuffisance cardiaque, se traduisant par une diminution de la mortalité^{12,13} et des réhospitalisations¹³ chez des patients avec fraction d'éjection jusqu'à 30% (voire 35% si QRS large). Plus récemment, un essai clinique randomisé contrôlé a également démontré une diminution des hospitalisations pour décompensation cardiaque chez les patients avec fraction d'éjection conservée traités par spironolactone, toutefois sans diminution de la mortalité cardiovasculaire ou du nombre d'hospitalisations pour toutes causes.¹⁴

L'insuffisance cardiaque décompensée est souvent compliquée par l'apparition d'une hyponatrémie due à une diminution de la clairance de l'eau libre. En effet, la diminution du débit cardiaque induit l'activation des barorécepteurs des sinus carotidiens et de l'arc aortique qui vont alors stimuler la sécrétion de vasopressine par un mécanisme dit «non osmotique» et augmenter la réabsorption d'eau libre dans le tube collecteur. Plusieurs essais cliniques ont ainsi étudié le bénéfice du tolvaptan, un inhibiteur du récepteur V2 de la vasopressine, dans l'insuffisance cardiaque. Comparés à un groupe contrôle, les patients traités par tolvaptan

présentent une perte pondérale et une amélioration de la dyspnée plus rapide le premier jour de traitement.¹⁵ Ce bénéfice initial ne se traduit cependant pas par une amélioration clinique à plus long terme.¹⁶ Cela s'explique par le fait que le tolvaptan induit uniquement une diurèse hydrique, alors que l'hypervolémie due à l'insuffisance cardiaque est principalement limitée à la correction de l'hyponatrémie (plus que de l'hypervolémie). D'ailleurs, la seule indication retenue par la FDA aux Etats-Unis est l'hyponatrémie hypervolémique ou euvoémique secondaire au SIADH (syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique) ou à l'insuffisance cardiaque. Ce médicament n'est actuellement pas encore commercialisé en Suisse et son utilisation clinique sera certainement limitée par son coût très élevé (CHF 80.-/jour de traitement).

Cirrhose

Les antagonistes de l'aldostérone sont les diurétiques de choix dans la cirrhose en raison de l'hyperaldostéronisme secondaire sévère observé surtout en situation décompensée. Mais comme déjà évoqué, leur puissance diurétique est souvent insuffisante initialement et nécessite l'association d'un DAH. La dose initiale de spironolactone est généralement de 50 mg/j. Sa demi-vie est suffisamment longue, ce qui permet une administration unique journalière. Pour cette raison aussi, l'état d'équilibre est atteint après 3-4 jours seulement. La posologie peut ensuite être augmentée progressivement jusqu'au maximum de 400 mg/j.¹

En raison de l'hyperaldostéronisme secondaire prononcé dans la cirrhose décompensée, la réponse aux DAH est diminuée malgré une quantité de diurétiques normale arrivant dans le tubule rénal. C'est la courbe dose-réponse qui est déplacée vers la droite et vers le bas. L'effet diurétique maximal est diminué (abaissement du plateau).¹ Il est donc peu utile d'augmenter les doses (hormis si on se trouve face à une hypoalbuminémie sévère), mais plutôt la fréquence d'administration, pour être le plus souvent possible sur la partie supérieure de la courbe dose-réponse sigmoïde.

L'utilité du tolvaptan a également été étudiée dans la cirrhose décompensée. De manière similaire à l'insuffisance cardiaque, la vasodilatation artérielle observée dans la cirrhose avancée avec hypertension portale induit une sécrétion non osmotique de vasopressine. La cirrhose est ainsi également fréquemment compliquée d'une hyponatrémie hypervolémique, corrélant d'ailleurs avec la sévérité de l'atteinte hépatique et constituant un facteur de mauvais pronostic. Des études cliniques de petite taille ont montré un effet initial bénéfique du tolvaptan sur la perte pondérale et la correction de l'hyponatrémie.¹⁷ L'utilisation du tolvaptan dans la cirrhose n'est cependant plus recommandée en raison de l'hépatotoxicité potentielle de ce médicament observée dans des essais cliniques récents et de plus grande taille dans la polykystose hépatorenale.¹⁸

Syndrome néphrotique

Plusieurs mécanismes physiopathologiques sont susceptibles d'expliquer la rétention hydrosodée majeure observée dans le syndrome néphrotique. D'une part, l'hypoalbuminémie

- Insuffisance cardiaque : Sd cardio-rénal (IR sur pt débit et congestion rénale) => activation inappropriée du SRAA
- Dim. débit cardiaque => stimulation glomus carotidien/aortique-> sécrétion de vasopressine

Le tout entraîne une rétention inappropriées d'H2O et une hypo-Na de dilution => ttt: Lasix pour H2O +Esidrex si tolérance au Lasix et Aldactone pour hypoK+ (secondaire aux DU de l'anse et SRAA)



minémie est associée à une diminution de la pression oncotique intravasculaire qui serait responsable d'une fuite capillaire vers l'espace interstitiel. D'autre part, l'altération de la barrière glomérulaire induit une augmentation de la perméabilité des capillaires systémiques par un mécanisme encore incertain et une augmentation de l'activité du canal sodique apical du canal collecteur (ENaC), indépendamment du système RAA.¹⁹ Les antagonistes de l'aldostérone ou l'amiloride (un inhibiteur du canal ENaC) sont ainsi les traitements de choix dans cette situation clinique. Leur effet natriurétique est cependant souvent insuffisant initialement pour corriger l'hypervolémie souvent très importante et une association avec un DAH est fréquemment nécessaire.

Les DAH (et également les thiazides) sont transportés dans le plasma liés à l'albumine. L'hypoalbuminémie du syndrome néphrotique limite ainsi l'arrivée du diurétique à son site d'action tubulaire. De plus, la fuite glomérulaire d'albumine cause une augmentation de la liaison albumine-DAH intratubulaire, inhibant également leur action.⁵ Les doses doivent donc être augmentées jusqu'à 2-3 fois la posologie habituelle pour accroître la fraction libre de diurétique dans la lumière tubulaire.²⁰ Bien que cela ne soit pas basé sur des études prospectives de qualité, certains auteurs proposent l'administration d'albumine concomitante au DAH si l'albuminémie est inférieure à 20 g/l.¹ Toutefois, chez la majorité des patients néphrotiques (s'ils n'ont pas d'insuffisance rénale chronique (IRC) associée), la sécrétion de diurétique dans les tubules est normale et l'administration d'albumine concomitante n'est pas nécessaire. La pharmacodynamique est également abaissée en raison de la diminution de réponse des cellules tubulaires et de la réabsorption augmentée proximale et distale.

Insuffisance rénale aiguë (IRA)

Le bénéfice potentiel des DAH a été étudié dans l'IRA dans l'hypothèse qu'en diminuant le travail rénal de réabsorption du Na et en augmentant le flux tubulaire, ils permettent une récupération plus rapide de la fonction rénale. Aucun bénéfice clinique n'a cependant pu être mis en évidence et les DAH ne sont plus recommandés dans cette indication.²¹

Insuffisance rénale chronique (IRC)

Dans l'IRC, la classe thérapeutique de choix est les DAH. En effet, la réponse aux thiazides est diminuée, voire nulle en dessous d'un taux de filtration glomérulaire de 30 ml/min. La quantité de DAH parvenant dans la lumière tubulaire est également diminuée: quand la filtration glomérulaire est inférieure à 15 ml/min, la dose sécrétée dans le tubule est de 1/5-1/10 de celle d'un sujet sans IRC. Une plus grande dose doit donc être administrée pour le même effet. La pharmacodynamique (réponse des néphrons restants) est toutefois conservée. La réponse maximale est obtenue avec des bolus équivalents à 200 mg de furosémide, et il est inutile de tenter des doses plus importantes. Si un thiazide est ajouté en raison d'une réponse insuffisante, des doses plus importantes que chez les sujets sans insuffisance rénale sont également nécessaires. L'hypervolémie réfractaire aux diurétiques dans l'IRC est une indication à débiter un traitement de dialyse.

Hypertension artérielle (HTA)

Dans les plus récentes recommandations américaines (Eighth Joint National Committee JNC 8) sur le traitement de l'HTA,²² toutes les classes thérapeutiques peuvent être initialement utilisées, y compris les diurétiques thiazidiques. L'effet antihypertenseur des thiazides prescrits en monothérapie est néanmoins souvent mineur et en pratique clinique ils ne sont que rarement prescrits en première ligne. En revanche, ils sont souvent utiles en association avec un bloqueur du système RAA ou un anticalcique, agissant alors de manière synergique. D'ailleurs, l'hypertension résistante est définie par une cible tensionnelle non atteinte sous une trithérapie incluant un diurétique, soulignant leur importance dans le traitement de l'HTA.

De plus, les thiazides sont au moins aussi efficaces que les bêtabloquants et les bloqueurs du système RAA pour diminuer les événements cardio et cérébrovasculaires chez les patients hypertendus.²³ A cet égard, la chlortalidone et l'indapamide semblent plus efficaces que l'hydrochlorothiazide, pourtant plus souvent prescrit. Les DAH peuvent être utilisés pour le contrôle de la tension dans l'IRC en raison de la baisse d'efficacité des thiazides. Les diurétiques d'épargne potassique sont également très utiles en cas d'hypokaliémie secondaire au traitement de thiazide, dans l'hypertension pharmacorésistante, et évidemment dans les maladies avec excès de minéralocorticoïdes.²³

Divers

Les DAH peuvent aussi être utilisés dans l'hypercalcémie puisqu'ils augmentent la calciurèse, contrairement aux thiazides qui causent une rétention de calcium. Ces derniers peuvent donc être utilisés dans la prévention des calculs rénaux chez les patients hypercalciuriques.¹

Mentionnons encore les indications de l'acétazolamide. Par son effet sur la réabsorption tubulaire du bicarbonate, son utilisation comme diurétique est limitée par l'acidose métabolique qu'il induit. Ses indications sont ainsi marginales. L'acétazolamide peut être utilisé pour corriger une alcalose métabolique associée à une hypervolémie, notamment post-hypercapnique. Il est parfois prescrit pour alcaliniser les urines, dans le but d'accélérer l'excrétion de salicylés, de phénobarbital ou d'urates. Finalement, il est utilisé dans le traitement du glaucome, la prophylaxie et le traitement du mal aigu des montagnes, en prophylaxie de la paralysie hypokaliémique périodique et, paradoxalement, pour le traitement de la paralysie hyperkaliémique périodique.

EFFETS INDÉSIRABLES ET INTERACTIONS

Les effets indésirables les plus fréquents sont certainement les troubles électrolytiques. L'hypovolémie et l'insuffisance rénale prérenale consécutive sont également fréquentes et liées à une adaptation inadéquate du traitement diurétique.

Parmi les troubles électrolytiques, l'hypokaliémie est certainement la plus fréquente et si le traitement diurétique doit être poursuivi, outre une supplémentation en potassium, l'ajout d'un diurétique d'épargne potassique est souvent utile. L'hypomagnésémie, peu recherchée, doit également



être substituée, surtout en cas d'hypokaliémie concomitante. **L'hyponatrémie est plus fréquente avec les thiazides (plutôt que des DAH)** puisque cette classe de diurétique bloque la réabsorption de sodium au site impliqué dans la dilution de l'urine.

L'administration de doses élevées de DAH parentérale peut être compliquée d'une **hypoacousie et d'acouphènes**. Ce risque est vraisemblablement **dose-dépendant** et proportionnel au pic plasmatique. Pour cette raison, il n'est pas recommandé d'administrer des bolus supérieurs à 200 mg. Les doses élevées devraient être **perfusées lentement**, en **20-30 minutes**.¹ En perfusion continue, le débit maximal de 40 mg/h ne devrait pas être dépassé. La dose cumulative quotidienne devrait rester inférieure à 1500 mg/j.

Les thiazides peuvent causer des réactions immunoallergiques cutanées et des **néphrites interstitielles** qu'il faut évoquer si la fonction rénale se dégrade sous ce traitement.¹

Par augmentation de la transformation périphérique de testostérone en œstradiol, la **spironolactone** peut induire une **gynécomastie** lors d'une utilisation prolongée ou à doses élevées.²⁴

Parmi les interactions les plus fréquentes, les **anti-inflammatoires non stéroïdiens** diminuent l'efficacité des DAH et thiazides et peuvent causer une **hyperkaliémie**, en particulier lors d'association avec un diurétique d'épargne potassique. Le probénécide peut diminuer la sécrétion des thiazides dans la lumière tubulaire, réduisant leur efficacité. Finalement, **la spironolactone** peut **diminuer l'excrétion rénale de digoxine**,²⁴ ce qui est particulièrement relevant puisque ces deux molécules sont indiquées dans l'insuffisance cardiaque avancée.

CONCLUSION

Les diurétiques sont parmi les traitements les plus fréquemment prescrits dans des situations cliniques variées.

Comprendre leur pharmacologie et les mécanismes physiopathologiques impliqués dans leur mode d'action permet de choisir de manière cohérente le type de diurétiques convenant à chaque situation clinique et d'adapter le traitement lors de résistance aux diurétiques. Certains effets secondaires sont fréquents et justifient un suivi biologique régulier des patients au bénéfice d'un traitement diurétique au long cours. ■

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

Implications pratiques

- > La réponse aux diurétiques est variable; la dose et la fréquence d'administration doivent être adaptées individuellement en fonction de la réponse clinique et en tenant compte de la pathologie initiale et des comorbidités
- > La résistance aux diurétiques est fréquente, en particulier dans l'insuffisance cardiaque. Elle peut être surmontée en administrant le diurétique par voie parentérale, en augmentant la dose et la fréquence d'administration et en ajoutant un deuxième diurétique inhibant la réabsorption de sodium dans un segment d'aval
- > Les inhibiteurs du récepteur V2 de la vasopressine (vaptans) agissent en augmentant la clairance de l'eau libre; leur bénéfice clinique sur le contrôle de la volémie dans l'insuffisance cardiaque ou la cirrhose est limité
- > En raison de l'hyperaldostérionisme secondaire associé aux maladies œdémateuses (cirrhose, insuffisance cardiaque, syndrome néphrotique), les antagonistes du récepteur à l'aldostérone constituent la classe diurétique de choix dans le traitement au long cours de la rétention hydrosodée
- > Les diurétiques ne modifient pas le pronostic des patients présentant une insuffisance rénale aiguë

Bibliographie

- * Brater DC. Diuretic therapy. N Engl J Med 1998; 339:387-95.
- * De Bruyne LK. Mechanisms and management of diuretic resistance in congestive heart failure. Postgrad Med J 2003;79:268-71.
- Dikshit K, et al. Renal and extrarenal hemodynamic effects of furosemide in congestive heart failure after acute myocardial infarction. N Engl J Med 1973;288: 1087-90.
- Silke B. Haemodynamic impact of diuretic therapy in chronic heart failure. Cardiology 1994;84(Suppl. 2): 115-23.
- ** Gobin N, et al. Résistance aux diurétiques de l'anse en clinique. Rev Med Suisse 2010;6:438-42.
- Asare K. Management of loop diuretic resistance in the intensive care unit. Am J Health Syst Pharm 2009; 66:1635-40.
- Kramer BK, Schweda F, Riegger GA. Diuretic treatment and diuretic resistance in heart failure. Am J Med 1999;106:90-6.
- Allen LA, et al. Continuous versus bolus dosing of Furosemide for patients hospitalized for heart failure. Am J Cardiol 2010;105:1794-7.
- Felker GM, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. N Engl J Med 2011; 364:797-805.
- Brater DC, Chennavasin P, Seiwel R. Furosemide in patients with heart failure: Shift in dose-response curves. Clin Pharmacol Ther 1980;28:182-6.
- Bart BA, et al. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. N Engl J Med 2012;367:2296-304.
- Pitt B, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone evaluation study investigators. N Engl J Med 1999;341:709-17.
- Zannad F, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med 2011; 364:11-21.
- Pitt B, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med 2014;370: 1383-92.
- Gheorghide M, et al. Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure: The EVEREST clinical status trials. JAMA 2007;297:1332-43.
- Konstam MA, et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: The EVEREST outcome trial. JAMA 2007;297:1319-31.
- Akiyama S, et al. Therapeutic effects of short- and intermediate-term tolvaptan administration for refractory ascites in patients with advanced liver cirrhosis. Hepatol Res 2014; epub ahead of print.
- Torres VE, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. N Engl J Med 2012;367:2407-18.
- Doucet A, Favre G, Deschenes G. Molecular mechanism of edema formation in nephrotic syndrome: Therapeutic implications. Pediatr Nephrol 2007;22:1983-90.
- Ellison DH. Diuretic resistance: Physiology and therapeutics. Semin Nephrol 1999;19:581-97.
- Tataw J, Saudan P. Diurétiques dans le traitement de l'insuffisance rénale aiguë: utiles ou délétères. Rev Med Suisse 2011;7:501-4.
- James PA, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: Report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA 2014;311: 507-20.
- Roush GC, Kaur R, Ernst ME. Diuretics: A review and update. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2014;19:5-13.
- Rose LI, et al. Pathophysiology of spironolactone-induced gynecomastia. Ann Intern Med 1977;87:398-403.

* à lire

** à lire absolument