

Pharmacologie cardiovasculaire:

4. Diurétiques

Paul M. Tulkens, Dr Med. Lic. Sc. Biomed., Agr. Ens. Sup.

Faculté de pharmacie et sciences biomédicales

Faculté de médecine et de médecine dentaire

Université catholique de Louvain

Bruxelles, Belgique



Université d'Abomey-Calavi
Cotonou, Bénin

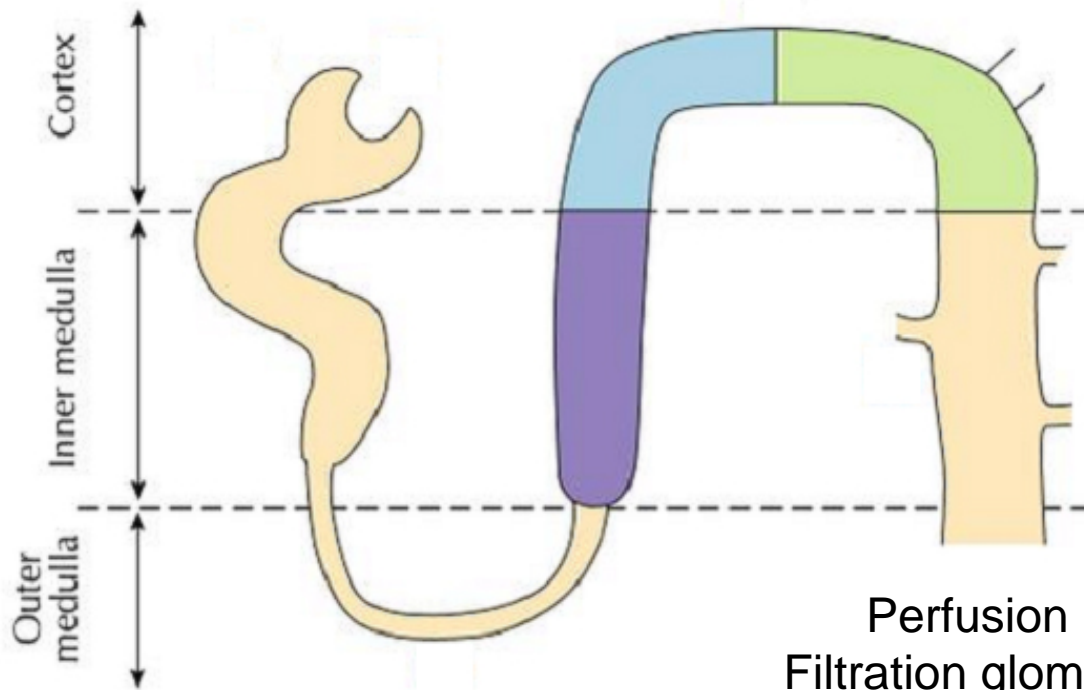


Ces diapositives sont reprises du cours donné à l'Université catholique de Louvain par le Prof. O. Feron

DIURETIQUES

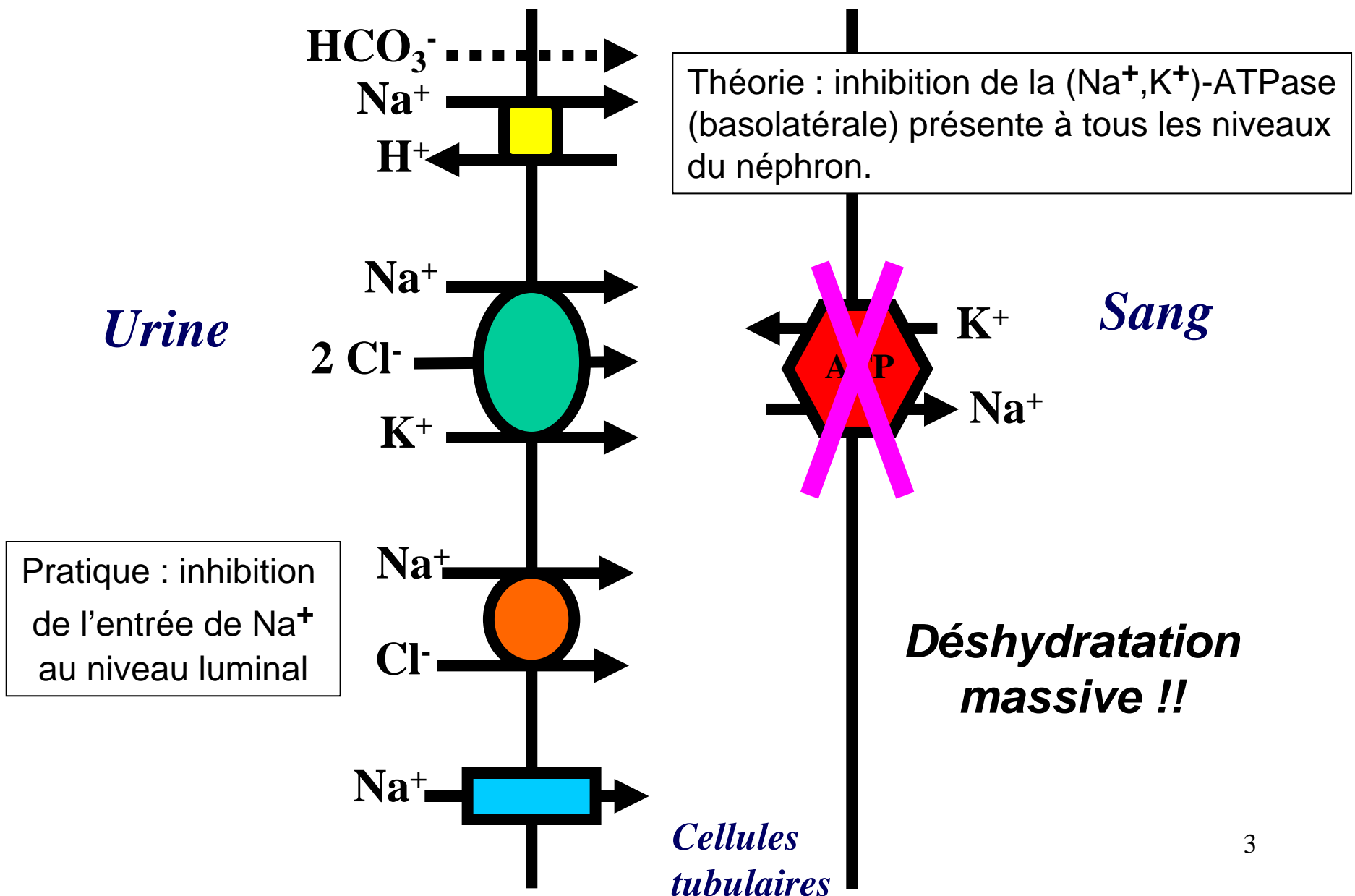
Définition plus exacte: Natriurétiques (Sali(di)urétiques)

Mécanisme d'action = Inhibition de la réabsorption de Na^+



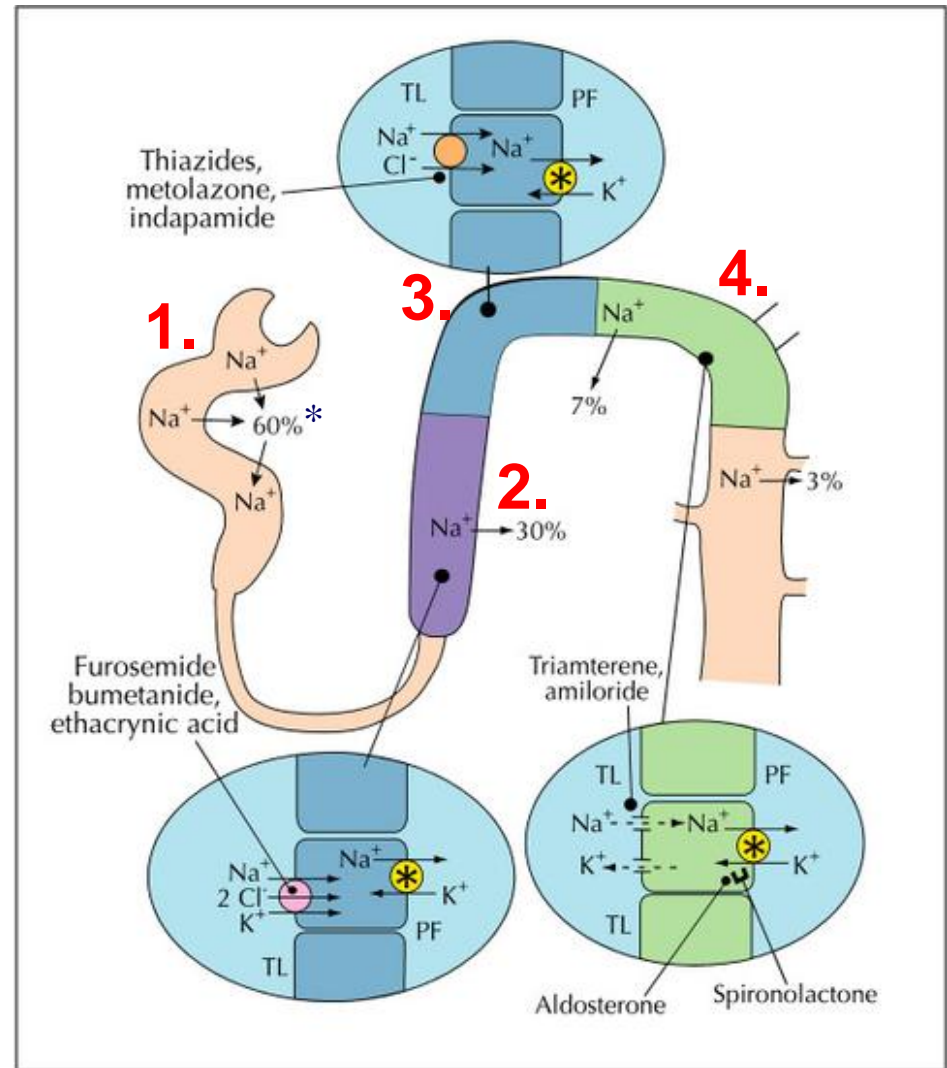
Perfusion rénale = 1.2 l/min
Filtration glomérulaire = 125 ml/min
99% sodium filtré/eau → réabsorbé

Cibles des diurétiques:



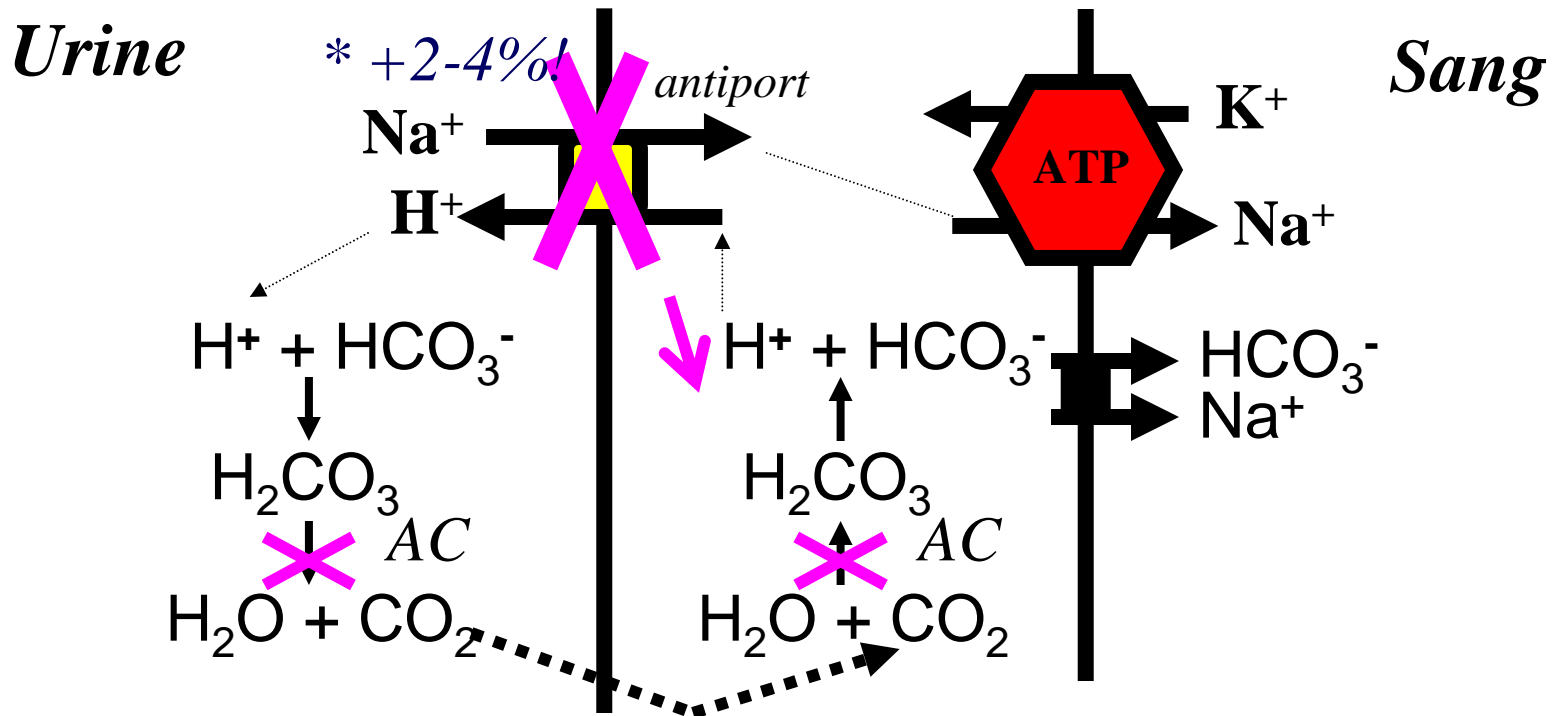
Sites d'action des diurétiques (néphron):

- 1 Tube proximal: inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (acétazolamide, thiazides et dérivés à hautes doses); diurétiques osmotiques.
- 2 Branche ascendante large de l'anse de Henle: «diurétiques de l'anse» (acide étacrynique, bumétanide, furosémide); diurétiques osmotiques.
- 3 Segment initial du tube distal («segment de dilution»): thiazides et dérivés.
- 4 Tube distal terminal et tube collecteur cortical: diurétiques antihypertenseurs (spironolactone, amiloride, triamterène).



*Rq. % = quantité normalement réabsorbée de Na^+ (urine \rightarrow sang)

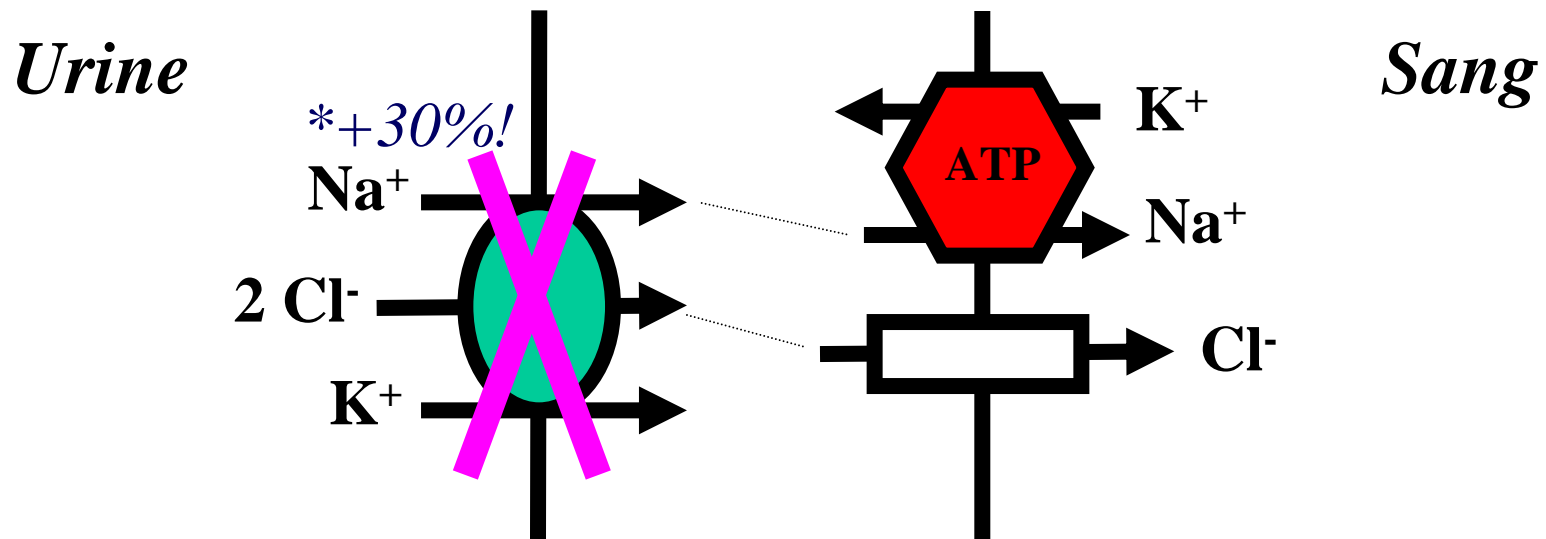
1. Diurétiques du Tube Proximal:



Diurétiques du tube proximal ou Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique :

- inhibent la réabsorption des bicarbonates et consécutivement de Na^+
- action faible et éphémère : cfr. réabsorption accrue au niveau de l'anse

2. Diurétiques de l'Anse:



Diurétiques de l'anse (DDA) :

- inhibent le co-transporteur « $2\text{Cl}^- / \text{Na}^+ / \text{K}^+$ » au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé (*high-ceiling diuretics; par ex., furosemide ou Lasix*)
- réduction du gradient osmotique cortico-papillaire → moindre réabsorption d'eau
- hypokaliémant (kaliurétique): moindre réabsorption active (co-transporteur) et stimulation de la sécrétion distale de K^+ par \uparrow flux d'urine primitive

Cielo, le couac



Créé le 01/07/2011 à 22:06, modifié le 01/07/2011 à 23:27
Par Guillaume BARDOU
De Sports.fr

La fédération brésilienne de sports aquatiques annonce ce vendredi soir que quatre de ses nageurs, dont le champion olympique du 50m nage libre, Cesar Cielo, ont subi un contrôle anormal à un diurétique interdit, le furosémide. Convaincant lors de l'Open de France où il a survolé les débats, le Brésilien clame sa bonne foi à moins d'un mois des Mondiaux de Shanghai.

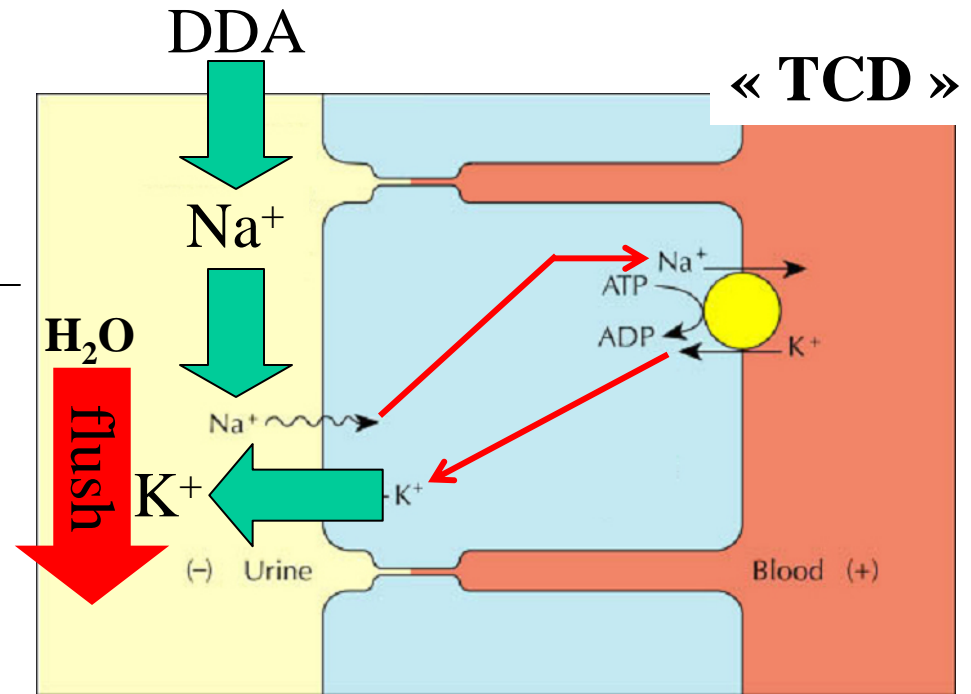
La substance incriminée est le furosémide, une substance diurétique qui, comme l'explique le média brésilien *Globo*, a un effet masquant, permettant notamment de dissimuler lors des contrôles la prise d'autres produits.

M Sport

Tour de France : contrôle positif, Frank Schleck quitte la course

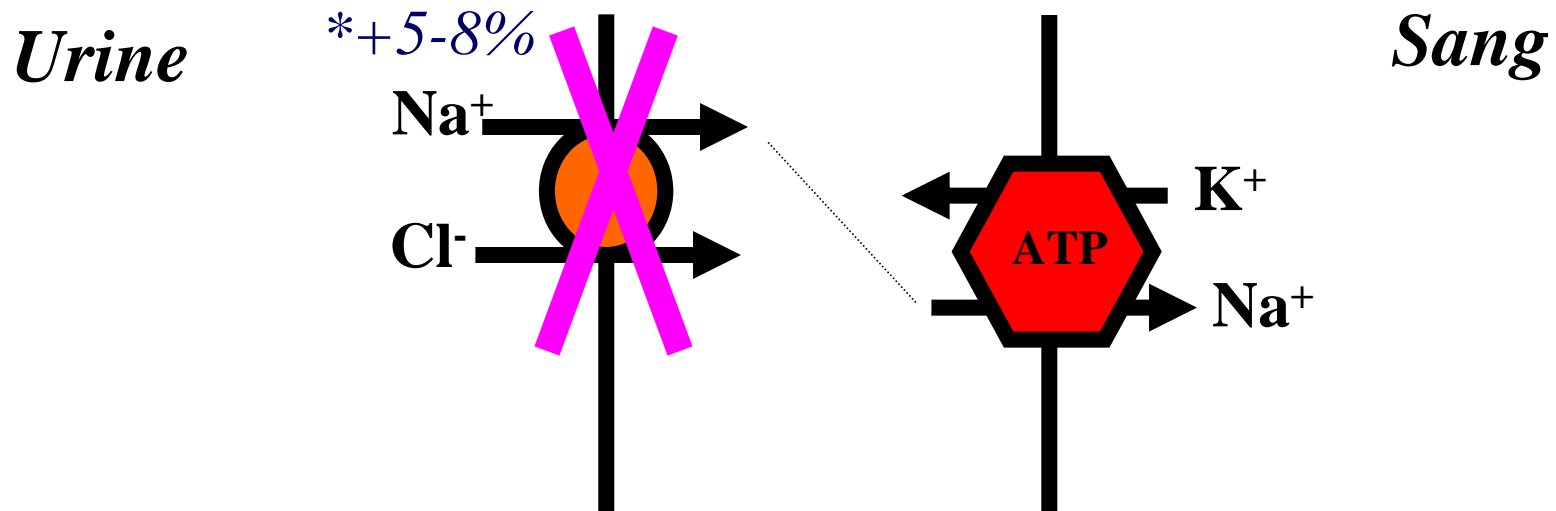
Le Monde.fr avec AFP et Reuters | 17.07.2012 à 21h10 • Mis à jour le 18.07.2012 à 09h19

La substance incriminée (diurétique Xipamide) a été décelée dans un contrôle urinaire analysé par le Laboratoire national de Châtenay-Malabry. Selon les spécialistes, le Xipamide, un diurétique, est utilisé pour le traitement des oedèmes et de l'hypertension. Mais les diurétiques sont aussi suspectés d'être pris en complément de transfusion sanguine.



L'hypokaliémie augmente le risque d'arythmie cardiaque ainsi que la morbidité et la mortalité chez les patients atteints d'une affection cardio-vasculaire mais aussi chez les sportifs (lors d'une déshydratation liée à l'effort, par ex.)

3. Diurétiques du Segment de Dilution :

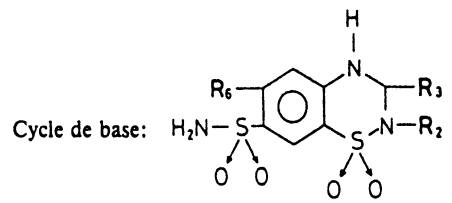


Diurétiques du segment de dilution (partie prox. TCD) ou Thiazides :

- inhibent le cotransporteur « Na⁺/Cl⁻ » électroneutre (« salurétique »)
- hypokaliémant par ↑ flux

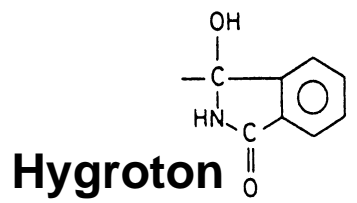
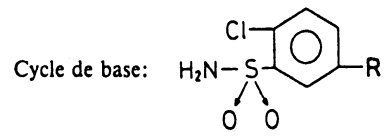
Thiazides et « dérivés ».

THIAZIDES (benzothiadiazides)

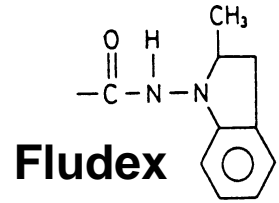


	R2	R3	R6
bendrofluméthiazide	-H	-CH ₂ -	-CF ₃
cyclopenthiazide	-H	-CH ₂ -	-Cl
hydrochlorothiazide	-H	-H	-Cl
polythiazide	-CH ₃	-CH ₂ -S-CH ₂ -CF ₃	-Cl

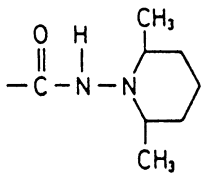
DÉRIVÉS DES THIAZIDES



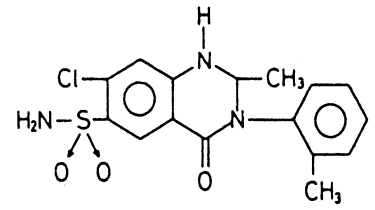
chlortalidone



indapamide

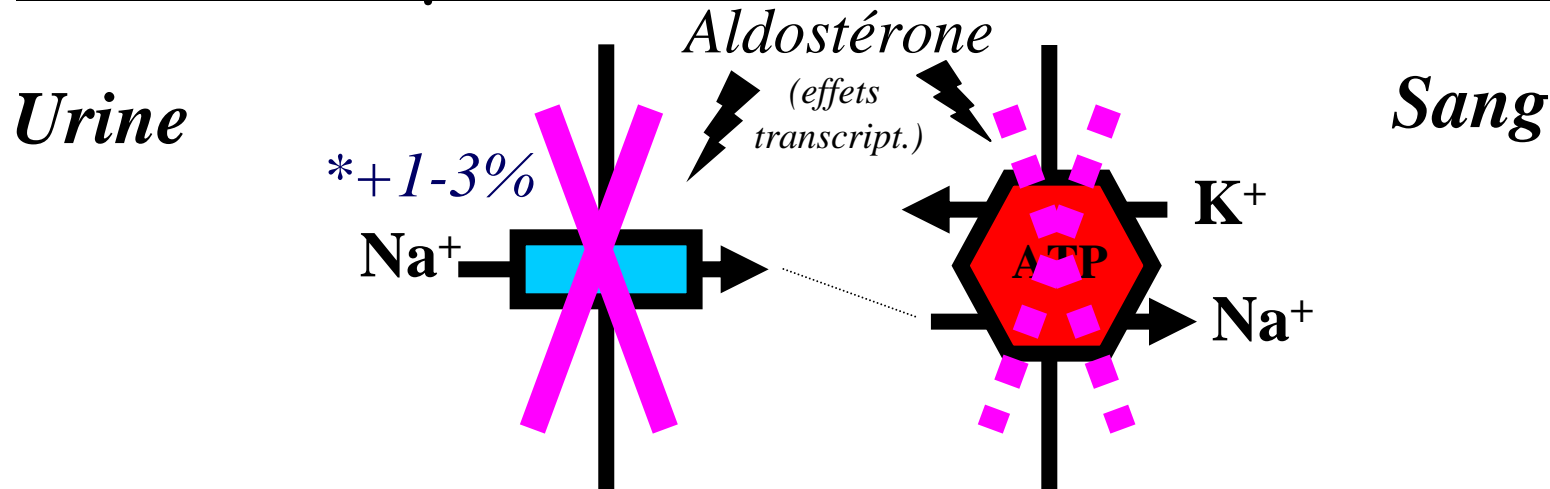


clopamide



métolazone

4. Diurétiques du Tube Contourné Distal:



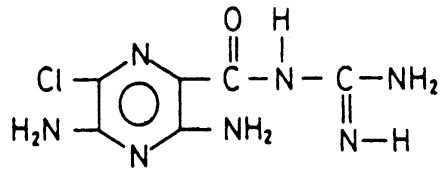
Diurétiques du TCD (partie distale) et du tube collecteur
(ou Antagonistes de l'Aldostérone):

- Antagonistes « physiologiques » de l'aldostérone (amiloride):
 - inhibent le canal Na⁺
- Antagonistes « pharmacologiques » de l'aldostérone (spironolactone):
 - inhibent la pompe Na⁺,K⁺-ATPase, le canal Na⁺ & autres « éch. »
 - répondent à la loi d'action des masses → effets marqués en cas d'hyperaldostéronisme et faible en cas de surcharge sodique

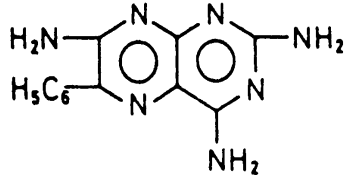
Réduction du potentiel transépithélial et donc du gradient électrochimique favorisant la sortie du K⁺ → HYPERKALIEMANT

*Rq. % = augmentation de la quantité de Na⁺ dans le filtrat (urine) ¹⁰

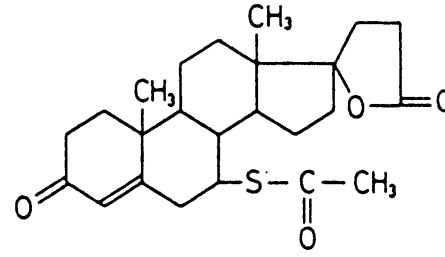
Antagonistes physiologiques et pharmacologiques de l'aldostérone.



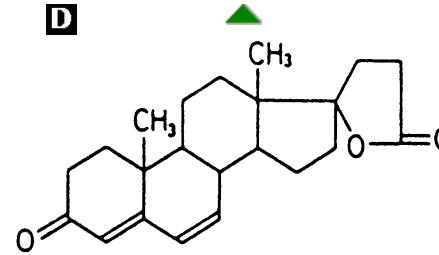
amiloride



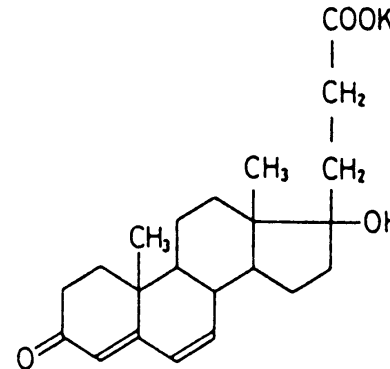
triamtèrene



spironolactone



canrénone



canrénoate de potassium

Spécialités:

4 « sites », 4 « noms », 1 extra, 2 classes et des associations!

⇒ TP, Anse, Dil (TCD prox), TCD (distal)+TC

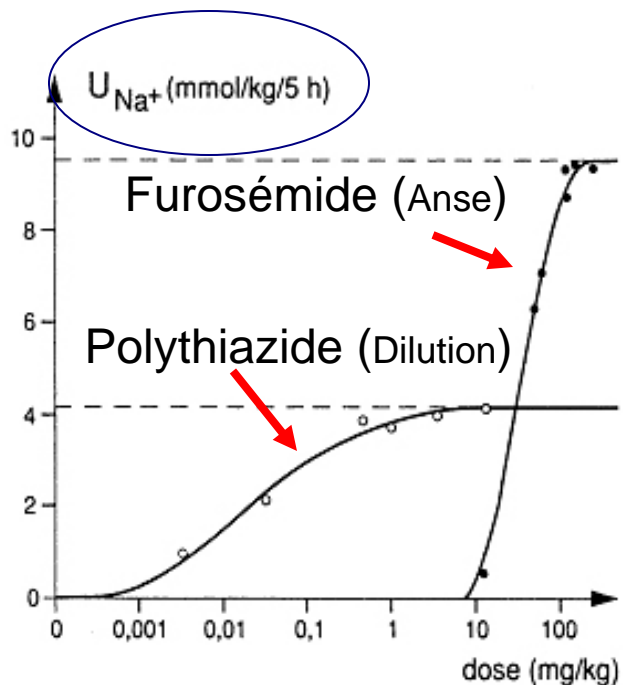
- Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique
- Thiazides et apparentés (hypokaliémants)
- Diurétiques de l'anse (hypokaliémants)
- Antagonistes de l'aldostérone
ou Diurétiques d'épargne potassique (hyperkaliémants)
- Diurétiques (vrais) osmotiques : Mannitol (administré en parentéral, excrété exclusivement par voie rénale, non-réabsorbé, mobilise l'eau cellulaire)

Posologie/Caractéristiques cinétiques des diurétiques:

Classes de diurétiques (DCI)	Absorption intestinale (%)	Liaison protéines (%)	T1/2 d'élimination (h)	Durée d'action (h)	Posologie journalière (mg)	Voies d'administration
Thiazides et dérivés 2 en Belg.						
bendrofluméthiazide	90	95	3-4	6-18	2.5-20	<i>per os</i>
clopamide*	>90	46	6-9	6-18	5-40	
chlortalidone*	64	75	40-50	24-72	25-200	
cyclopentiazide		92		12-24	0.5-1	
hydrochlorothiazide	70	64	2-15	6-12	25-100	hypertension:
indapamide*	>90	79	15-18	12-24	2.5	
métolazone*		95	8-10	12-24	2.5-20	
polythiazide		83	26	24-48	1-4	
Diurétiques de l'anse						
acide étacrynique			0.5-1	1-6	50-200	<u><i>per os et parentérale</i></u>
bumétanide	95	96	3-4	1-4	1-2	
furosémide	65	98	1-1.5	1-6	20-80	
Diurétiques antikaliurétiques						
amiloride	50		6-9	12-24		
spironolactone (canrénoate de potassium)	70	98	10-35	24-36	75-200 (200-600)	<i>per os</i> (parentérale)
triamtèrene	54	60	2-4	6-12	100-300	<i>per os</i>

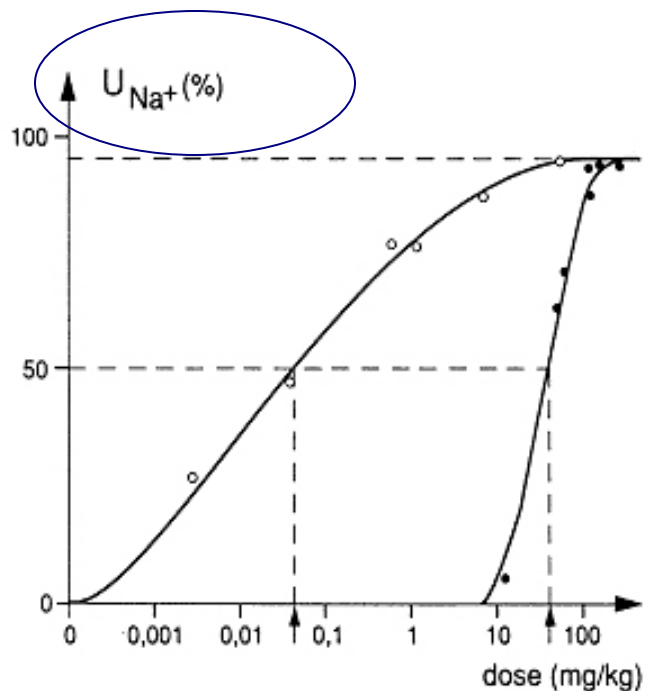
¹ Dans certains cas, les doses utilisées peuvent se situer en dehors des marges indiquées. La durée d'action varie généralement selon les doses utilisées.

Déterminants de l'action salidiurétique:



1. Efficacité → importance de l'effet natriurétique (effet max pour une dose plafond)
!! Au sein d'une même classe: effets indésirables (humoraux et métab.) également dose-dépendants et donc proportionnels à la déplétion sodée (voir plus loin: tolérance électrolytique)

Rq. Diurétiques d'épargne potassique peu efficaces ⇒ surtout combinaison



2. Puissance → dose pour laquelle 50% de l'effet natriurétique max est obtenu ⇒ **effets natriurétiques équipotents entre les spécialités d'une même classe.**

Cfr. bumétanide 40X+ puissant que le furosémide mais plus faiblement dosé : 1-2 mg au lieu de 20-80 mg

3. Cinétique :

Durée d'action du diurétique (en prise unique ou répétée)
>< riposte homéostasique

Stimulation du système RAA visant à réduire la natriurèse
⇒ chez l'hypertendu (en absence d'oedèmes) : effet diurétique au long cours peut devenir inapparent et limité au maintien de la déplétion hydrosodée obtenue avec les premières doses (marquées par une perte de poids de 1-2 kg) ; bilan Na⁺ équilibré après quelques semaines
⇒ reprise de poids à l'arrêt du traitement

Si mécanisme compensateur dépassé (surdosage ou carence d'apport)
→ hypovolémie (hypotension) ou insuffisance rénale fonctionnelle

Indications majeures des diurétiques :

- **Oedèmes**

en particulier associés à

- **Insuffisance cardiaque***
- **Insuffisance hépatique (cirrhose)****
- **Insuffisance rénale (syndrome néphrotique)**

** aussi pour remodelage cardiaque (spironolactone)*

*** aussi pour hyperaldostéronisme 1^{aire}*

- **Hypertension artérielle**

- **Glaucome**

Oedèmes – Insuffisance cardiaque :

Diurétiques = traitements symptomatiques

⇒ associer avec repos + régime hyposodé + traitement étiologique

- traitement d'urgence de **l'oedème aigu du poumon**

→ diurétiques de l'anse injectable (↑ pression osmotique plasmatique et donc ↑ passage de liquide des tissus vers la circulation et ↓ pression de remplissage du cœur droit)

- traitement de base de **l'insuffisance cardiaque chronique**

→ diurétiques thiazidiques si insuff. modérée et de l'anse si insuff. sévère (↓ post-charge par ↓ résistances périphériques et ↓ précharge par ↓ apport sanguin)



- **Hyperaldostéronismes primaire** (tumeur bénigne de la cortico-surrénale) et **secondaire** (résultant de situations caractérisées par une hypovolémie, dont la **cirrhose et oedème associé**) ⇒ spironolactone

- **Oedèmes rénaux et insuffisance rénale** (rétabl. de la prod. d'urine):

- si clairance de la créatinine < 30 ml/min : thiazides inactifs
⇒ diurétiques de l'anse

- MAIS SURTOUT PAS: oedèmes de grossesse ou traitement de l'obésité !!¹⁸

Indications majeures des diurétiques :

- Oedèmes - Insuffisance cardiaque*

* aussi pour remodelage cardiaque (spironolactone)

- Hypertension artérielle

!! effets complexes !!

- liés à l'effet natriurétique ($PS = DC \times RP$)
 - \downarrow résistances périphériques ($\downarrow Na^+$ intracell. $\rightarrow \uparrow$ activ. Na^+/Ca^{2+})
 - \downarrow débit suite à la concentrations des liquides extracellulaires
- action vasculaire directe : vasodilatation veineuse (médiée par lib. des Pg ?)

Entrée Na^+
Sortie Ca^{2+}




- Glaucome

Hypertension artérielle:

Monothérapie :

Traitement de 1^{ère} intention de l'HTA (validé dans des essais cliniques évaluant mortalité/morbidité cardiovasculaires chez des sujets hypertendus âgés); en association à un régime hyposodé modéré.

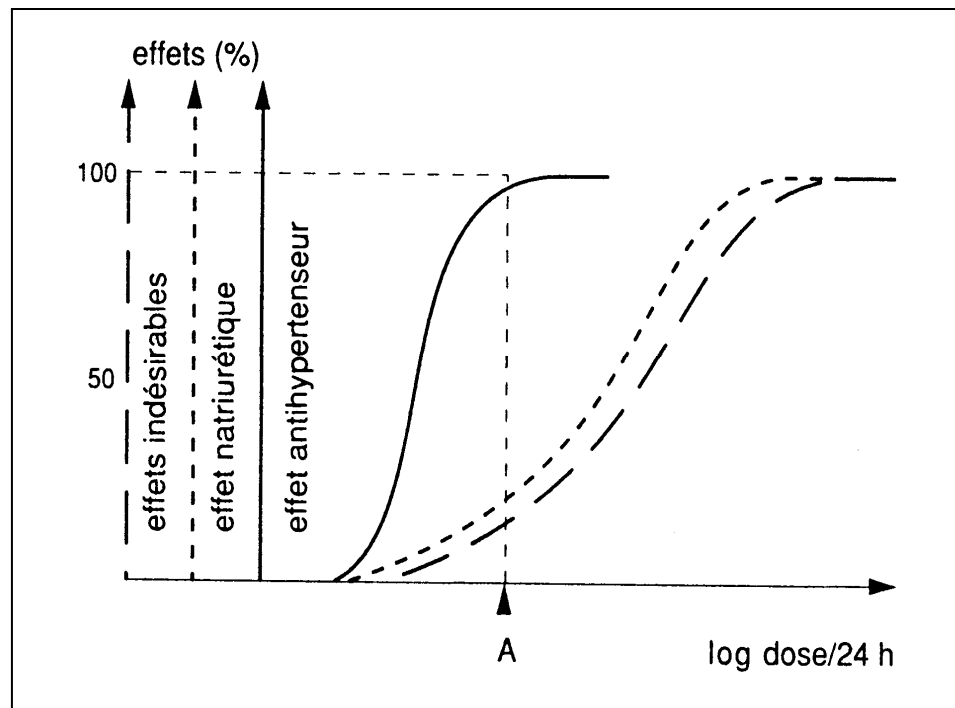
Cfr. Courbes dose-action antihypertensive et natriurétique distinctes \Rightarrow effet anti-HT max pour une dose n'entraînant qu'une natriurèse faible et une bonne tolérance électrolytique[#]. \Rightarrow Thiazides > Diurétiques de l'anse 

\rightarrow recherche de la dose antihypertensive minimale efficace (<< posologie traitement des oedèmes); parfois 6 semaines pour établissement de l'effet maximal

Polythérapie :

Association à priori synergique: bénéfice de doses réduites des 2 médicaments \rightarrow spécialités présentant ces associations toutefois pas en 1^{ère} intention ... !!

- # La tolérance électrolytique des diurétiques (courbe discontinue) dépend de l'importance de la natriurèse (courbe en pointillés). La dissociation des courbes dose-action natriurétique et antihypertensive (courbes en trait plein) rend possible l'obtention de l'effet anti-hypertenseur maximal pour une dose (A) n'entraînant qu'une diurèse relativement faible, associée à une bonne tolérance électrolytique.



Indications majeures des diurétiques :

- Oedèmes - Insuffisance cardiaque
- Hypertension artérielle
- **Glaucome**

Aigu et chronique (via réduction de la pression intra-oculaire)

Indications mineures ou rares :

-**Mal des montagnes et épilepsie** (inhib. anhydrase carbonique)

-**Hypercalciurie** → traitement préventif des lithiases oxalo-calciques,
lutte contre la déminéralisation osseuse (cfr risque de fractures avec l'âge)
→ **Thiazides** = anti-calciuriques (stimulation de la réabsorption de Ca^{2+})

-**Hypercalcémie** (= urgence médicale; étiologie: hyperparathyroïdie et cancer)
→ **DDA** = calciuriques (via suppression du potentiel électrique transépithélial)

-**Diabète insipide rénal et hypophysaire**

Thiazides = anti-diurétiques (par diminution de la filtration glomérulaire ?)

-**Alcalinisation des urines (pour détoxification)**

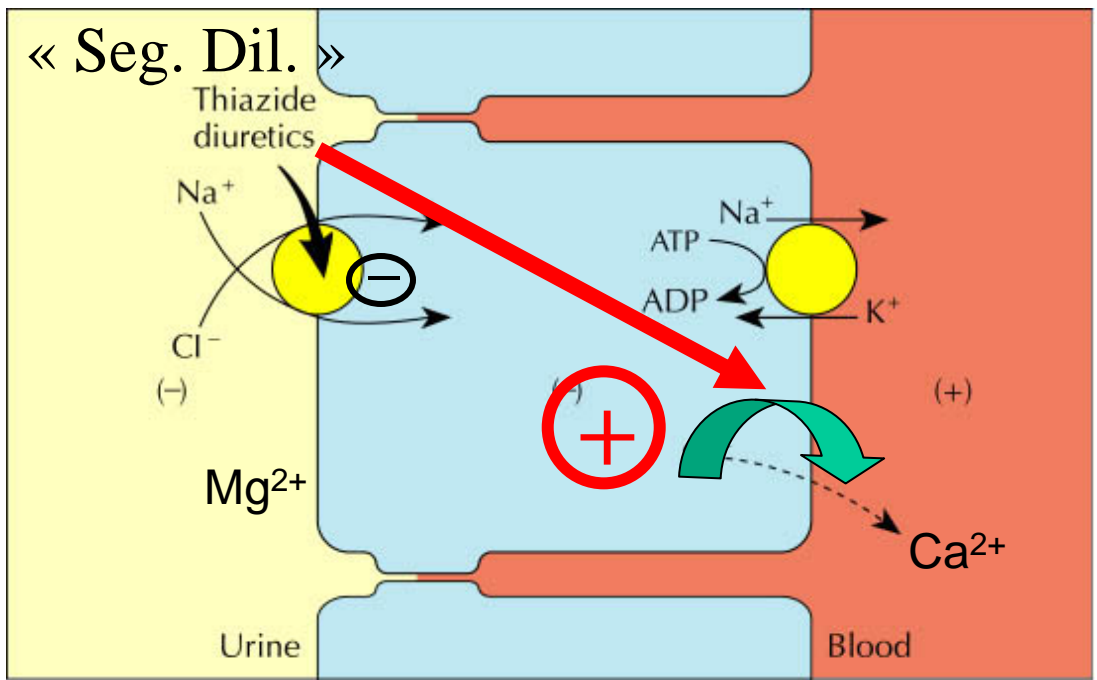
-**Insuffisance rénale aiguë**

DDA et diurétiques osmotiques

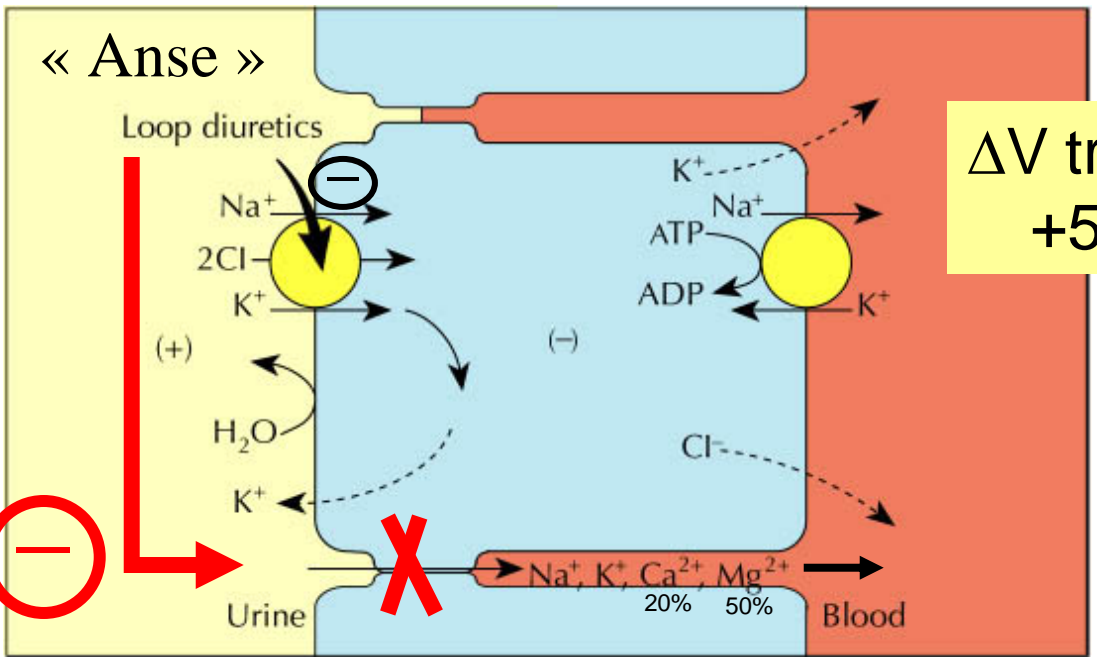
-**Intoxication aiguë**

Diminution de la réabsorption d'anions halogénés (DDA)

Indications



Thiazides =
anti-calciuriques



ΔV transépithélial
+5 à +25 mV

DDA =
calciuriques



i. Hypokaliémants (Thiazides/DDA) :

- Hyponatrémie (souvent en association à un régime hyposodé drastique)
→ **hypovolémie** et donc hypotension (orthostatique), collapsus,
thrombose (par augmentation de la « viscosité sg ») (DDA>>Thiazides)

❖ Attention au début de traitement ou lors de modifications de traitements
chez patients âgés

- **Hypokaliémie:**

apparition rapide (1 semaine)

généralement stabilisation après plusieurs mois

❖ veiller à un régime hyposodé ... sans excès

❖ association à un diurétique hyperkaliémant OU sels de K⁺ (50 mmol/j)

i. Hypokaliémants (Thiazides/DDA) :

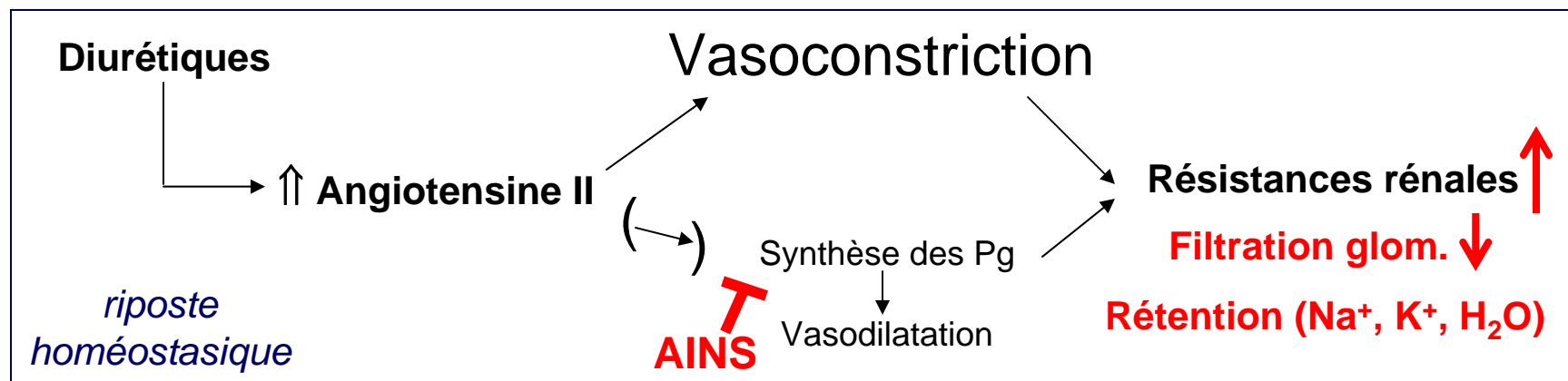
- ↓ chlorémie¹, ↓ magnésémie², ↑ lithiémie³
 - ❖ ¹favorise la sécrétion de H⁺ et la réabsorption du bicarbonate (via Δ pompe H⁺-ATPase et éch. H⁺/HCO₃⁻) → alcalose métabolique
 - ❖ ²facteur de risque d'arythmies cardiaques !
 - ❖ ³avec Li (toxicité) !
- ↑ calcémie (thiazides) : peut précipiter hyperparathyroïdisme; prudence si traitement avec vit. D !
- ↓ calcémie (DDA)
- **Hyperglycémie** : diminution de la tolérance au glucose (l'hypokaliémie diminue la sécrétion d'insuline par les cellules beta du pancréas)
⇒ adaptation du traitement chez patients diabétiques
- **Hyperuricémie** : ↑ acide urique par compétition avec les diurétiques (pour le système de sécrétion des acides dans les urines)
- **Hyperlipidémie** : ↑ LDL, VLDL et TG
- Ototoxicité (DDA)

ii. Hyperkaliémants :

- **Hyperkaliémie** et acidose (hyperchlorémique; plus marquée en cas de cirrhose):
Différence notable selon les patients
 - ❖ contrôle des taux même lq hypokaliémants associés
 - ❖ recherche d'insuffisance rénale préalable
- Spironolactone : **compétition avec hormones sexuelles** ; effets réversibles
Chez l'hô : **impuissance, gynécomastie**
Chez la femme : **effets androgènes**
- Lithiase urinaire (triamtérène)

Précautions :

- AINS anti-natriurétiques (par inhib. de la synthèse Pg)
→ réduction de l'efficacité des diurétiques (risque d'aggravation de l'HTA)



- Toxicité accrue des DDA en combinaison avec les aminosides (ototoxicité) et les céphalosporines (néphrotoxicité)
- diurétiques de l'anse, spironolactone, ... déconseillés en cas de grossesse : diminution de perfusion utéro-placentaire et d'allaitement (sevrage le cas échéant)