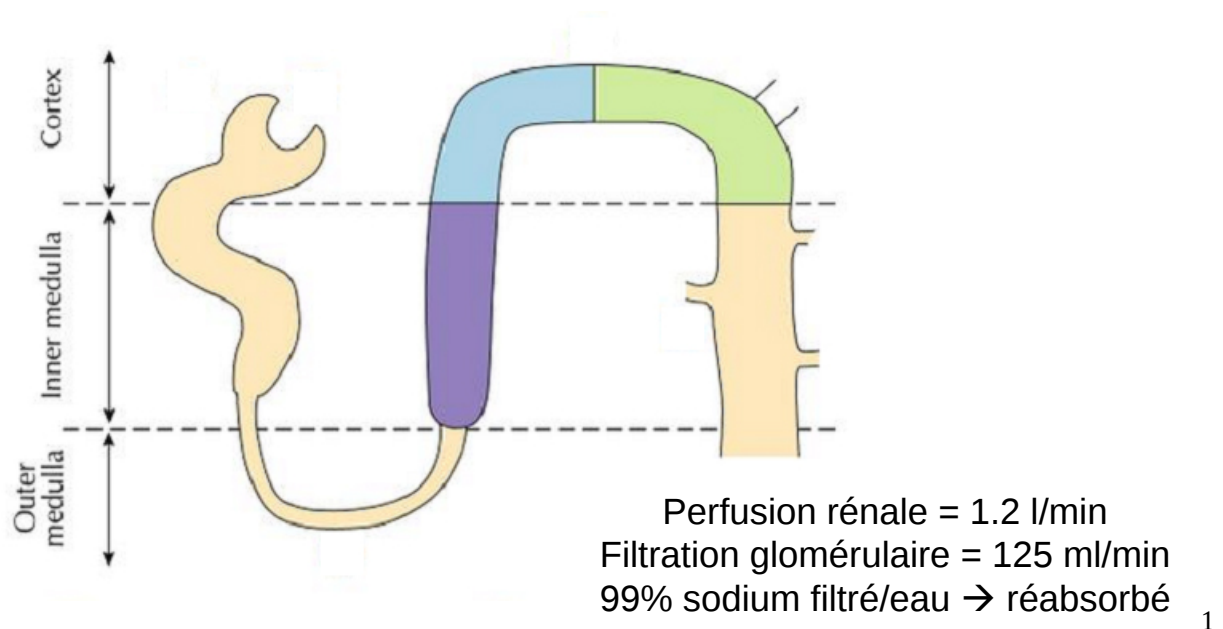


DIURETIQUES

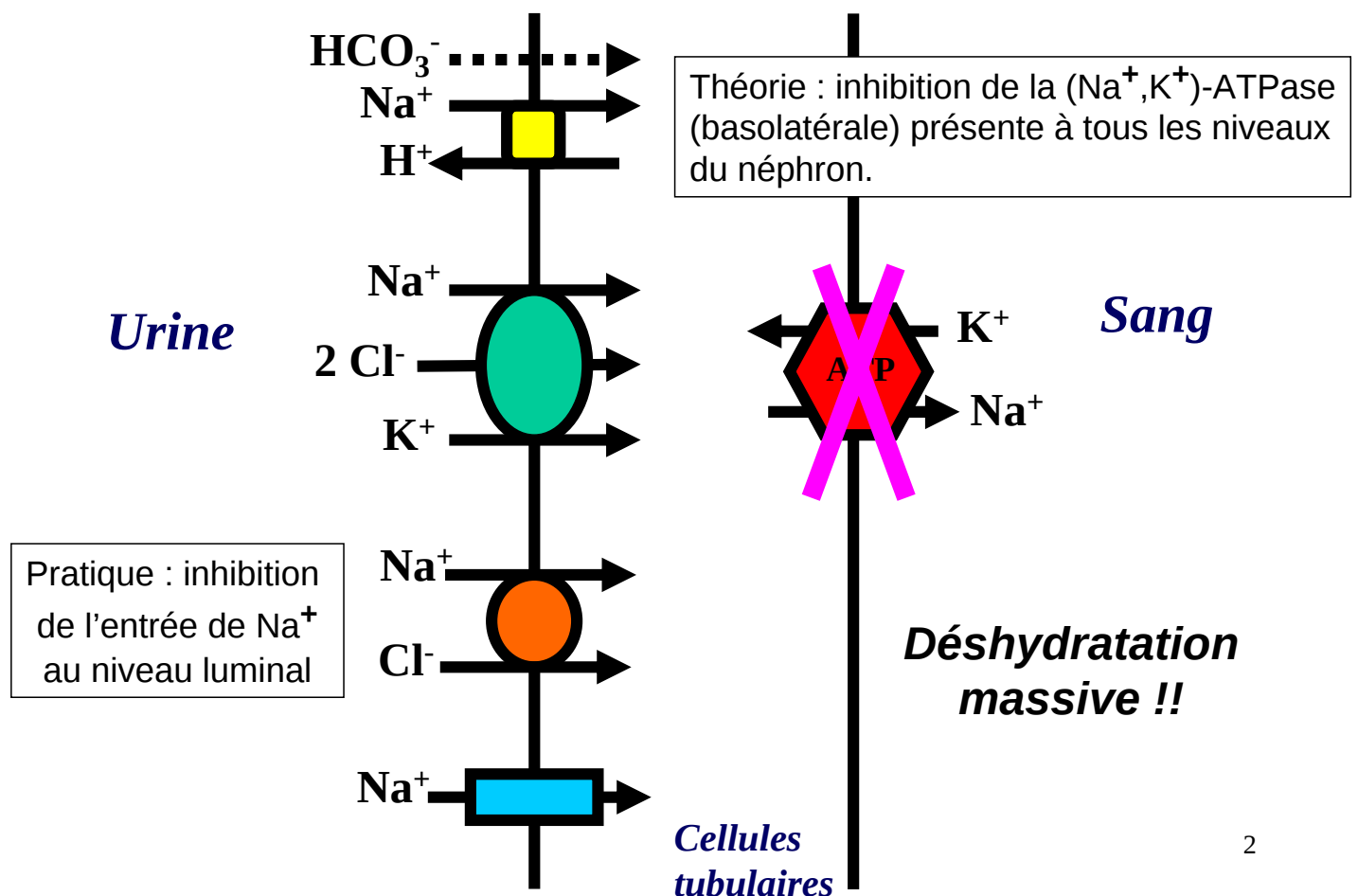
Définition plus exacte: Natriurétiques (Sali(di)urétiques)

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



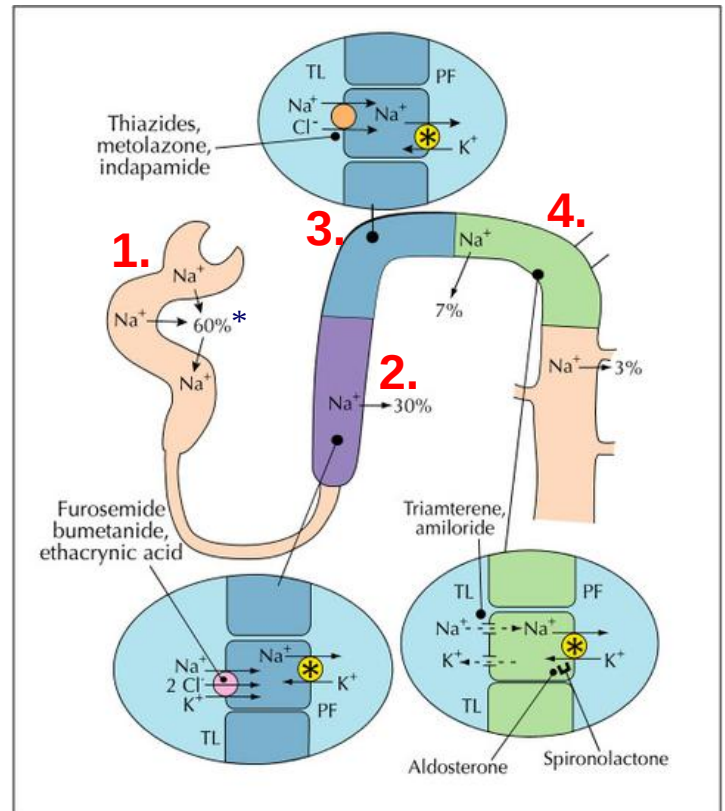
Mécanismes d'action

Cibles des diurétiques:



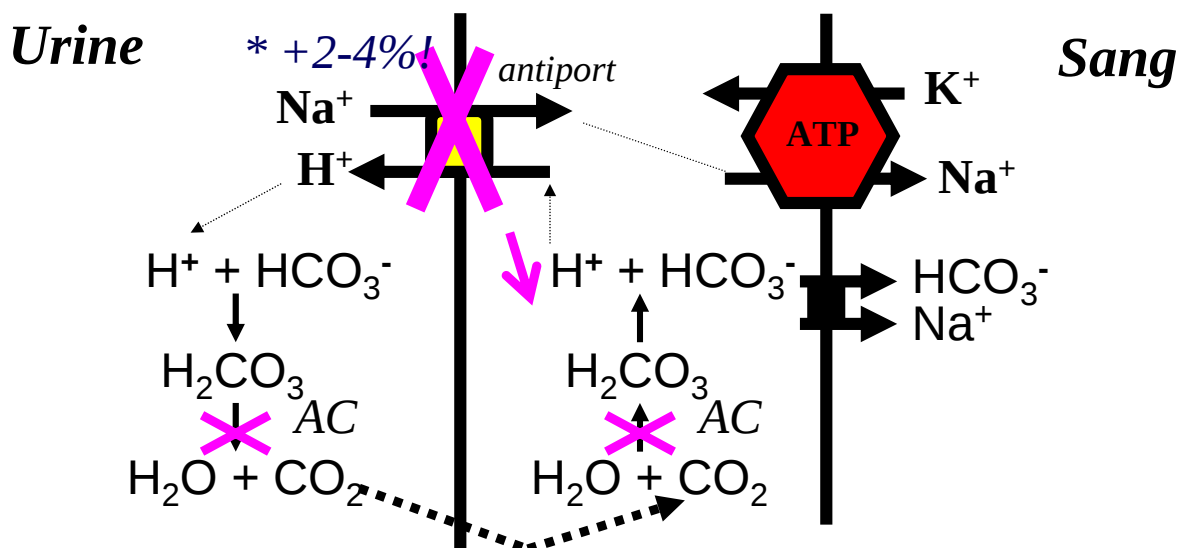
Sites d'action des diurétiques (néphron):

- 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 antikaliurétiques (spironolactone, amiloride, triamterène).



*Rq. % = quantité normalement réabsorbée de Na^+ (urine $\rightarrow$ sang) 3

1. Diurétiques du Tube Proximal:

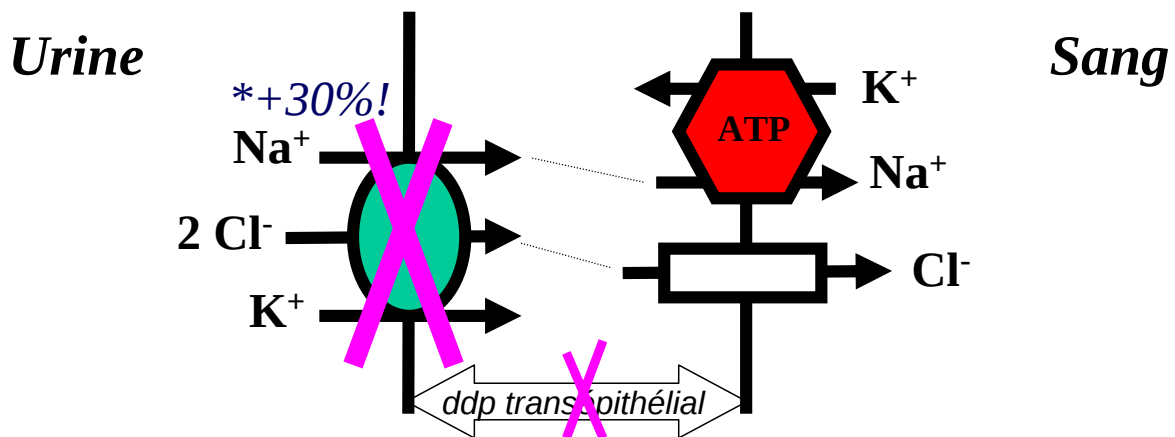


Diurétiques du tube proximal ou Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique :

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

*Rq. % = augmentation de la quantité de Na^+ dans le filtrat (urine) 4

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 passive (gradient) de K^+), stimulation de la sécrétion distale de K^+ par ↑ flux d'urine primitive au niveau du tubule
- aussi inhibition de l'anhydrase carbonique (furosémide et bumétadine)

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

5

Mécanismes d'action

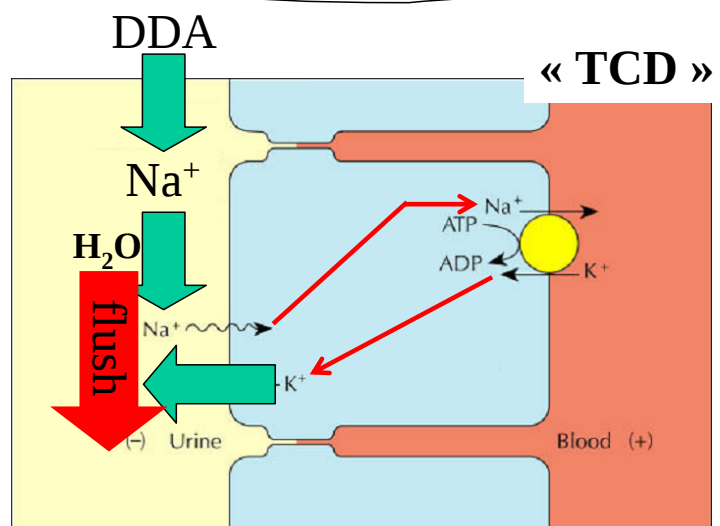
DH Sports > Omnisport

Athlétisme: trois ans de suspension! (02/08/2002)

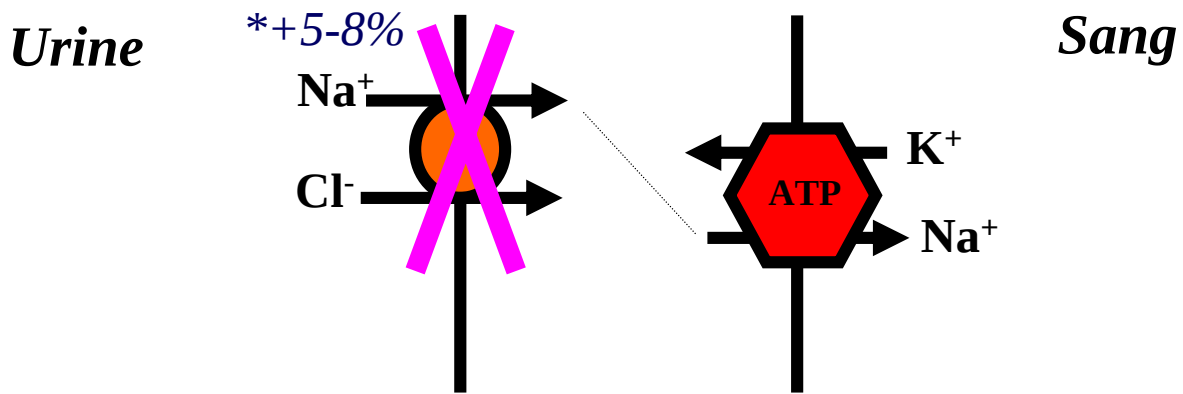
Mohammed Mourhit n'a pas convaincu

BRUXELLES Le verdict est tombé vers 23h20, au bout d'une longue attente. C'est à Dominique Gavage, présidente de la fameuse commission antidopage de la LBFA, que revint la délicate mission de le prononcer. Trois ans! Trois ans de suspension, donc, à l'encontre de Mohammed Mourhit, contrôlé positif à l'EPO et au Furosemide.

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 :



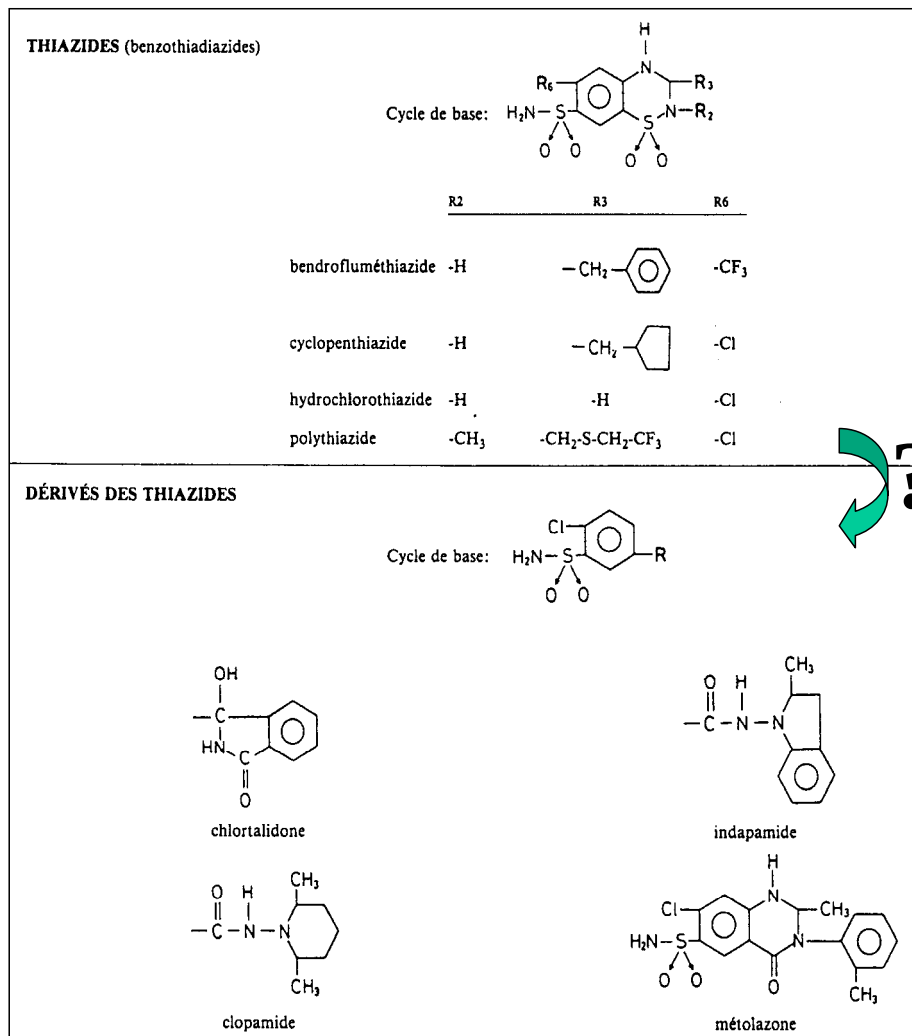
Diurétiques du segment de dilution (partie prox. TCD) ou Thiazides :

- inhibent le cotransporteur « Na^+/Cl^- » électroneutre (« saliurétique »)
- aussi inhibition de l'anhydrase carbonique du TP (chloro- et hydrochlorothiazide)
- hypokaliémant par $\uparrow$ flux

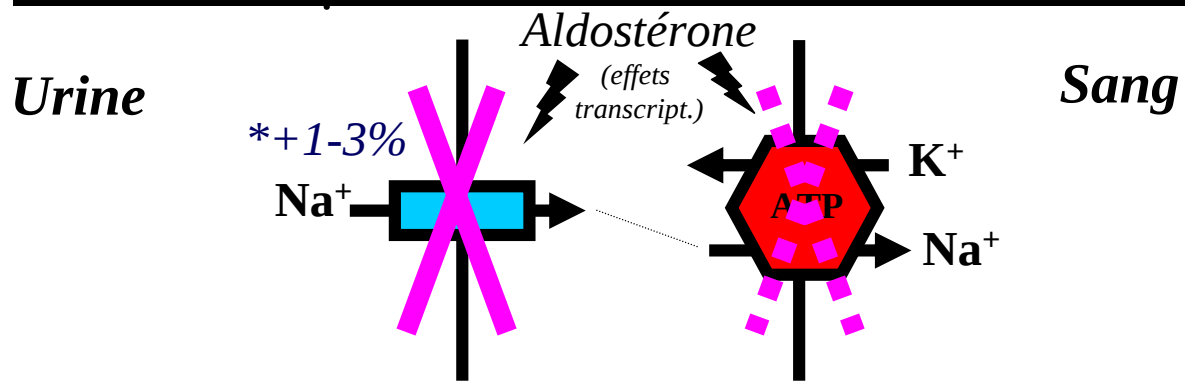
*Rq. % = augmentation de la quantité de Na^+ dans le filtrat (urine) ⁷

Molécules

Thiazides
et « dérivés ».



4. Diurétiques du Tube Contourné Distal:



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

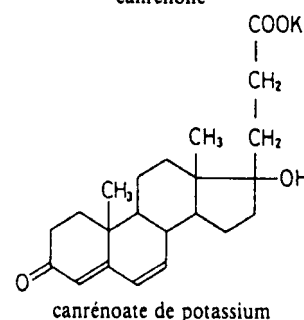
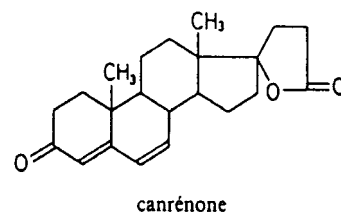
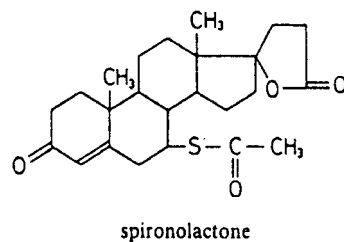
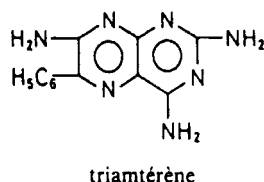
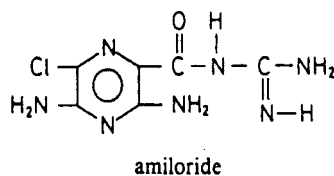
- Antagonistes « physiologiques » de l'aldostérone (amiloride):
 - inhibent le canal Na^+
- Antagonistes « pharmacologiques » de l'aldostérone (spironolactone):
 - inhibent la pompe Na^+, K^+ -ATPase, le canal Na^+ & autres « éch. »
 - répondent à la loi d'action des masses $\rightarrow$ effets marqués 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^+ $\rightarrow$ **HYPERKALIEMANT**

*Rq. % = augmentation de la quantité de Na^+ dans le filtrat (urine) ⁹

Molécules

Antagonistes physiologiques et pharmacologiques de l'aldostérone.



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)

11

Pharmacocinétique

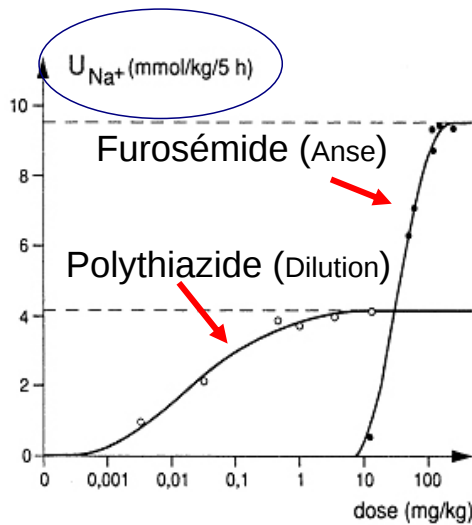
Posologie/Caractéristiques cinétiques des diurétiques:

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	per os
clopamide*	>90	46	6-9	6-18	5-40	
chlortalidone*	64	75	40-50	24-72	25-200	
cyclopenthiazide		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	per os et parentérale
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		violent mais court! Oedèmes >> Hypertension
spironolactone	70	98	10-35	24-36	75-200 (200-600)	per os (parentérale)
(canrénoate de potassium)						
triamtérène	54	60	2-4	6-12	100-300	per os

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.

12

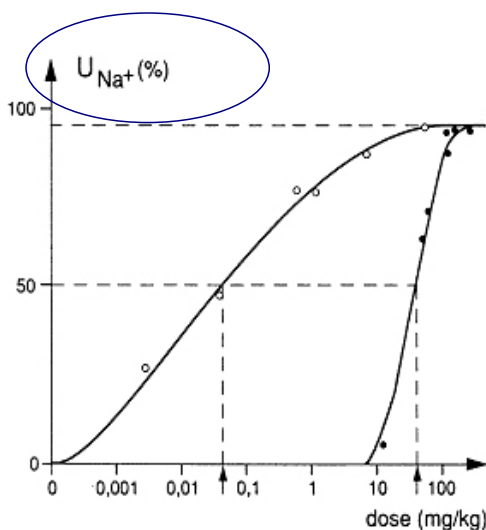
Déterminants de l'action salidiurétique:



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

13



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

14

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

15

Indications

Indications majeures des diurétiques :

- **Oedèmes**

en particulier associés à

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

- **Hypertension artérielle**

- **Glaucome**

16

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 ($\uparrow$ pression osmotique plasmatique et donc $\uparrow$ passage de liquide des tissus vers la circulation et $\downarrow$ 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 ($\downarrow$ post-charge par $\downarrow$ résistances périphériques et $\downarrow$ précharge par $\downarrow$ 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**) $\Rightarrow$ spironolactone
- **Oedèmes rénaux et insuffisance rénale** (rétabl. de la prod. d'urine):
 - si clairance de la créatinine < 30 ml/min : thiazides inactifs $\Rightarrow$ diurétiques de l'anse
- **MAIS SURTOUT PAS: oedèmes de grossesse ou traitement de l'obésité !!**¹⁷

Indications majeures des diurétiques :

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

!! effets complexes !!

- liés à l'effet natriurétique (**PS = DC x RP**)
 - $\downarrow$ résistances périphériques
 - $\downarrow$ débit suite à la concentrations des liquides extracellulaires
- action vasculaire directe : vasodilatation veineuse (médiée par lib. des Pg ?)
- **Glaucome**

Hypertension artérielle:

Monothérapie :

Traitement de 1ère 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.

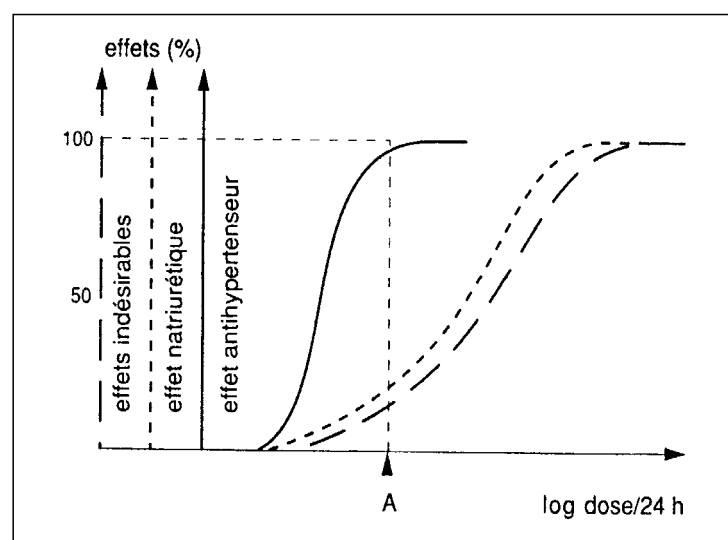
Cfr. Courbes dose-action antihypertensive et natriurétique distinctes $\Rightarrow$ effet anti-HT max pour une dose n'entraînant qu'une natriurèse faible et une bonne tolérance électrolytique#. $\Rightarrow$ Thiazides > Diurétiques de l'anse

$\rightarrow$ 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 1ère intention.

La tolérance électrolytique des diurétiques (courbes discontinues) dépend de l'importance de la natriurèse (courbe en pointillés). La dissociation des courbes dose-action natriurétique et antihypertensive (courbes en traits pleins) 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)

21

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)**

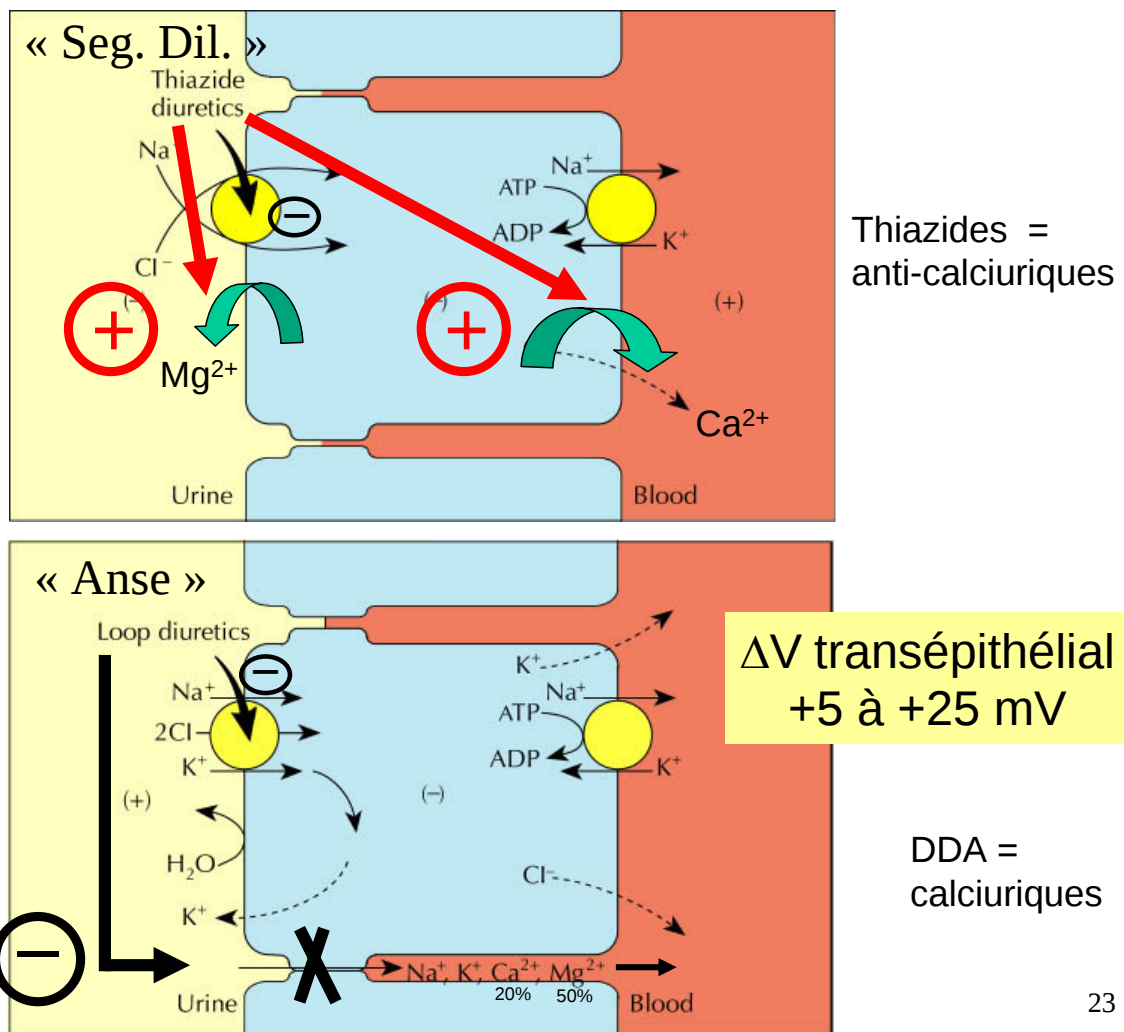
-**Insuffisance rénale aiguë**

DDA et diurétiques osmotiques

-**Intoxication aiguë**

Diminution de la réabsorption d'anions halogénés (DDA)

22



Effets secondaires

i. Hypokaliémants ou Kaliurétiques (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 antikaliurétique OU sels de K^+ (50 mmol/j) ; jamais les deux et !! risque d'hyperkaliémie

i. Hypokaliémants ou Kaliurétiques (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)

25

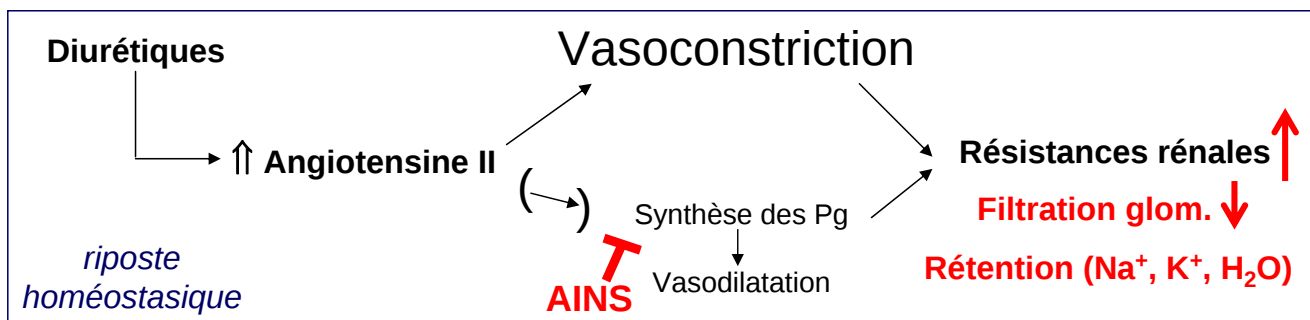
ii. Hyperkaliémants ou Anti-kaliurétiques :

- Hyperkaliémie et acidose (plus marquée en cas de cirrhose):
Différence notable selon les patients
 - ❖ contrôle des taux même lq kaliurétiques 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)

26

Précautions :

- AINS anti-natriurétiques (par inhib. de la synthèse Pg) ; d'autant plus aigu pour le triamterène qui maintient la filtration glomérulaire en stimulant la production de Pg rénales et aussi pour les diurétiques de l'anse suite à l'inhibition de leur sécrétion tubulaire
⇒ réduction de l'efficacité des diurétiques (risque d'aggravation de l'HTA)



+ voir AINS et Insuffisance cardiaque (revue *Prescrire*, Sept. 2001)

- 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)

27

Précautions

Interaction entre AINS et diurétiques

Des auteurs néerlandais ont croisé deux bases de données contenant des informations sur des ordonnances et sur des hospitalisations dans une même région (16). Ils ont identifié 10 519 patients âgés de plus de 55 ans qui ont reçu une prescription à la fois de diurétiques et d'AINS entre 1986 et 1992. 389 hospitalisations pour insuffisance cardiaque sont survenues pendant une période d'utilisation de diurétiques : 228 lors de l'utilisation concomitante d'un diurétique et d'un AINS, 161 lors de la prise de diurétique sans AINS (risque relatif 2,5 ; IC 95 % : 2,1 - 2,9). Le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque lors de la prise concomitante d'AINS et de diurétique a paru deux fois plus élevé que lors de l'utilisation d'un diurétique sans AINS associé. C'est durant les 20 premiers jours de l'association d'un AINS que le risque a été le plus important. Aucune relation avec la dose d'AINS ou l'AINS utilisé n'a été mise en évidence.

Quelques observations isolées d'aggravation, lors de la prise d'un AINS, d'une insuffisance cardiaque jusque-là contrôlée par un diurétique ont aussi été publiées (17,18,19).

Cette diminution par les AINS de l'effet des diurétiques a été amplement étudiée au niveau des mécanismes pharmacologiques sur des modèles animaux et des petits groupes de volontaires pour les diverses classes de diurétiques (1,20à23).



AINS ET INSUFFISANCE CARDIAQUE

Résumé

● Des observations isolées et des études épidémiologiques ont montré que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont parfois à l'origine de l'apparition ou de l'aggravation d'une insuffisance cardiaque, qui régressent à l'arrêt de l'AINS.

● L'association AINS (dont l'aspirine) + diurétique ou inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) semble avoir un effet défavorable sur le contrôle ou l'apparition d'une insuffisance cardiaque.

● Chez les patients insuffisants cardiaques, l'utilisation des AINS, y compris les inhibiteurs dits spécifiques de la COX 2, doit être évitée. Si elle est jugée nécessaire, elle doit s'accompagner d'une surveillance clinique à la recherche d'une éventuelle aggravation des symptômes.

a- De par leur mode d'action, c'est-à-dire l'inhibition de la synthèse des prostaglandines, les AINS augmentent les résistances périphériques et diminuent la perfusion rénale chez les individus sensibles, c'est-à-dire ceux dont la fonction rénale est dépendante de l'effet vasodilatateur des prostaglandines comme c'est le cas au cours de l'insuffisance cardiaque ou en présence d'une sténose des artères rénales (réf. 27). C'est par ce mécanisme d'action que les AINS sont impliqués dans la survenue d'une insuffisance rénale, d'une rétention hydrosodée ou d'une hypertension artérielle ou d'une décompensation d'insuffisance cardiaque.
b- L'insuffisance cardiaque sévère non contrôlée est une contre-indication pour l'indométacine par voie générale (réf. 28).

28