

LES DIURETIQUES

Dr. CHAIB/HM RUO

Objectifs de l'enseignement

- connaître les bases physiologiques des effets des diurétiques
- savoir distinguer les différentes familles de diurétiques
- connaître les mécanismes d'action des différentes familles de diurétiques
- comprendre les effets pharmacologiques et leur implication clinique
- connaître les effets indésirables des diurétiques et en comprendre les mécanismes
- connaître et comprendre les contre-indications en cas d'associations médicamenteuses

PLAN

I- Introduction

II- Mécanisme d'action

1-Rappel physiologique

2-Mode d'action

III-Classification

IV-Indications

V-Contre-indications

VI-Conclusion

Introduction

- ❑ Un diurétique est une substance qui entraîne une augmentation de l'élimination urinaire de sodium et par conséquent une augmentation de l'élimination de l'eau puisque les mouvements de l'eau sont en grande partie dépendants des mouvements du sodium.
- ❑ Les diurétiques sont utilisés en médecine pour augmenter l'excrétion de l'eau par le rein.
- ❑ Ils sont préconisés essentiellement en cas d'hypertension artérielle, d'insuffisance cardiaque ou de pathologies rénales.
- ❑ Il existe des diurétiques naturels comme le thé vert, le pissenlit, l'ortie ou le vinaigre de cidre.
- ❑ On distingue plusieurs classes de diurétiques selon leur mécanisme d'action au niveau du rein, et le choix de la classe dépend des pathologies en cause.
- ❑ Compte-tenu de leurs effets, une surveillance médicale au long cours est nécessaire en cas d'utilisation de ces traitements.

Diurétique

Substances: ↑ diurèse
= le volume des urines

Exemple

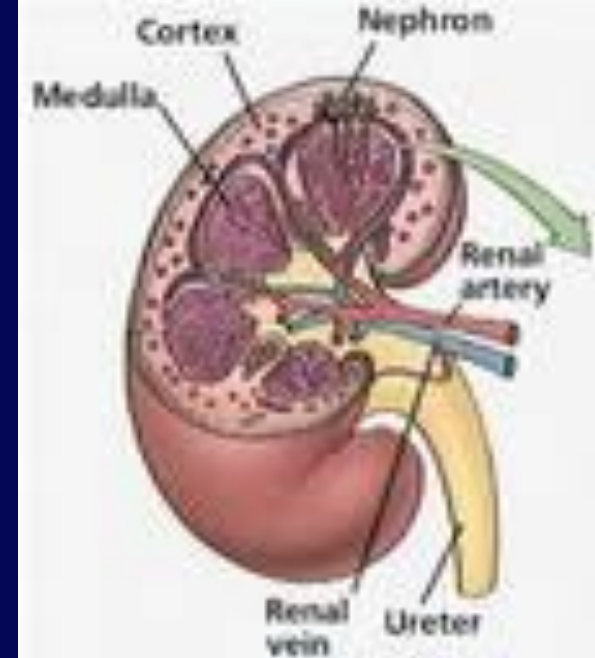
- Patient  1L d'urine/j
- Patient + diurétique  2L d'urine/j

Mécanisme d'action

La bonne compréhension des mécanismes d'action des diurétiques nécessite un rappel des principaux mécanismes physiologiques du fonctionnement du néphron.

Rappels Physiologiques

- ❖ Le néphron représente l'unité fonctionnelle du rein et se répartit entre cortex et medulla
- ❖ Il est composé
 - D'un glomérule
 - D'un tubule
 - du tube contourné proximal
 - de l'anse de Henlé avec une partie grêle et une partie plus épaisse : la branche ascendante
 - du tube distal
 - et du tube collecteur
- ❖ Cet ensemble constitue la cible privilégiée des diurétiques et leur effet natriurétique résulte de modifications des mécanismes de réabsorption du sodium.



Rappels Physiologiques

LE NÉPHRON

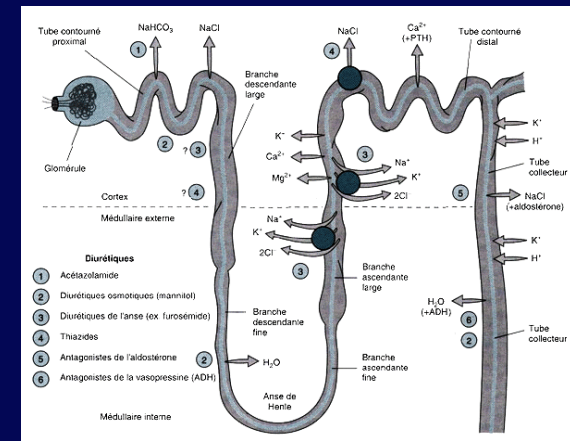
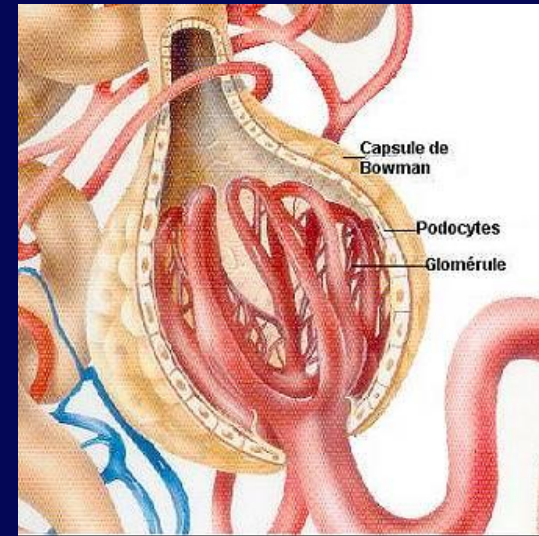
A. LE GLOMÉRULE

Chez le sujet normal, les glomérules rénaux produisent quotidiennement environ 180 litres de filtrat (pré-urine)

B. LE TUBULE

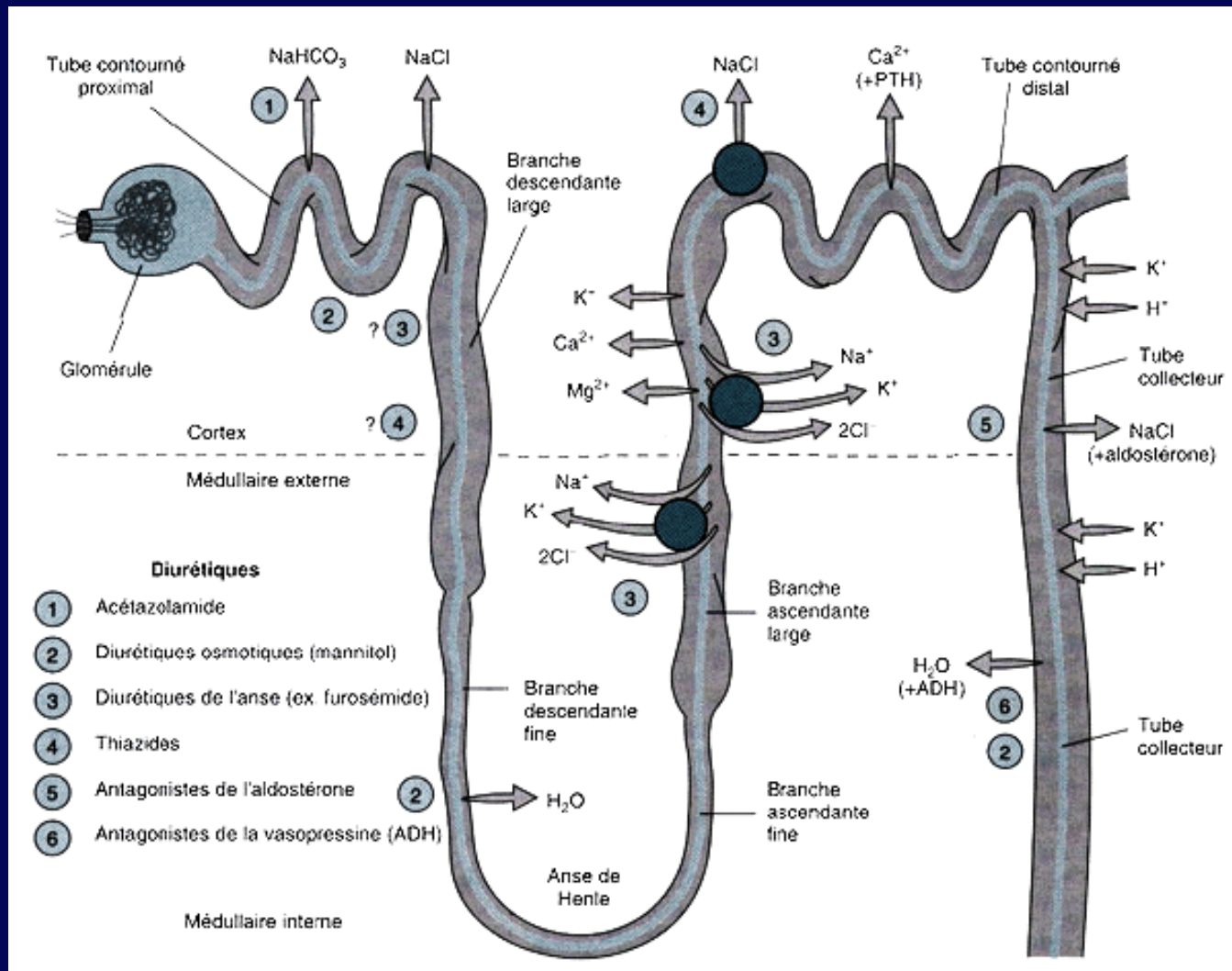
La réabsorption du sodium est assurée par différents systèmes de transport qui varient selon le segment du tubule considéré

99 % (pré-urine) seront réabsorbés à différents niveaux le long du tubule rénal



LE NEPHRON

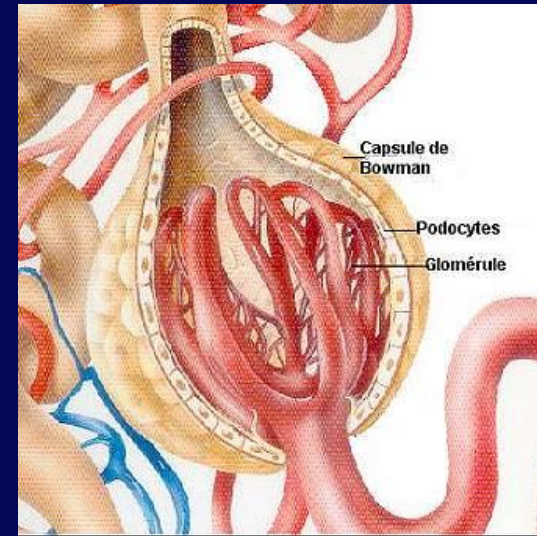
Unité fonctionnelle du rein



Formation de l'urine

L'urine primitive (glomérule)

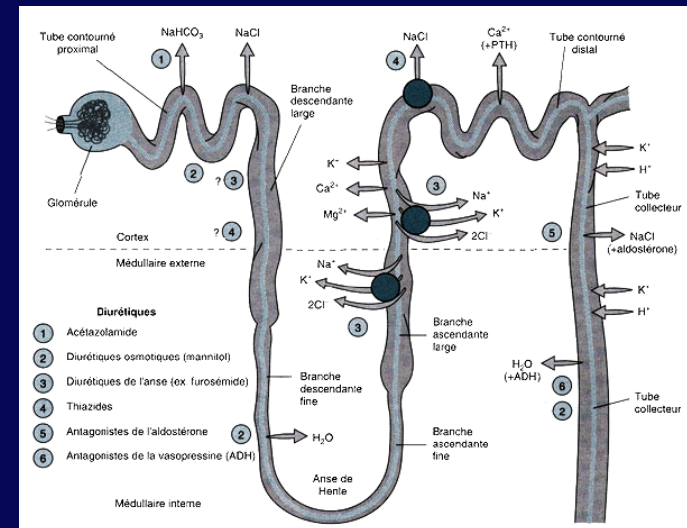
- **La filtration glomérulaire:** ultrafiltration plasmatique à travers la membrane glomérulaire
- Plasma est filtré au niveau du glomérule : 180L/j = urine primitive
- Contenant tous les éléments du plasma; en dehors des protéines de poids moléculaire élevé



L'urine définitive (tubule)

UP subit des retouches tubulaires pour donner UD qui sera excrétée

- réabsorption de 99% d'eau et électrolytes le long du tube urinaire
- urine définitive = 1%

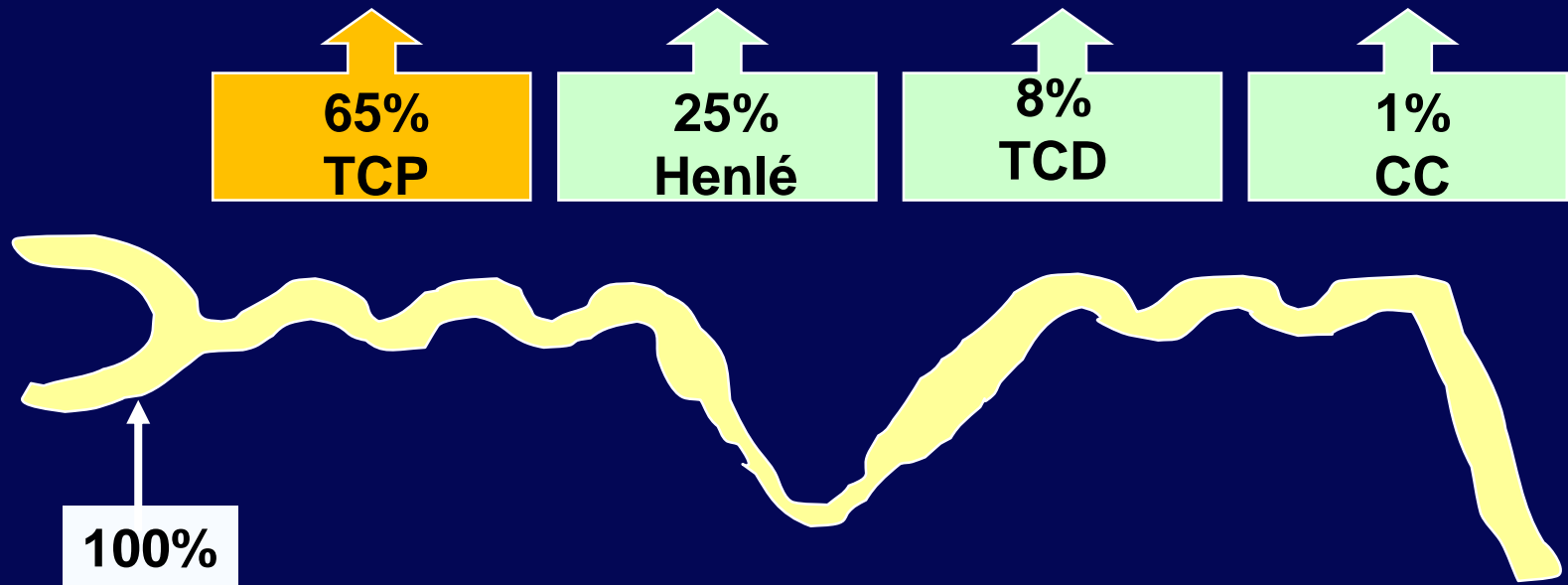


Réabsorption du Na dans le tubule rénal

- ❑ La totalité du sodium plasmatique est filtrée par le rein: glomérule: (Urine Primitive)
- ❑ 1% seulement est excrété (Urine Définitive)
- ❑ ceci veut dire que 99 % de ce sodium sont réabsorbés par un fantastique travail de réabsorption: tubule.

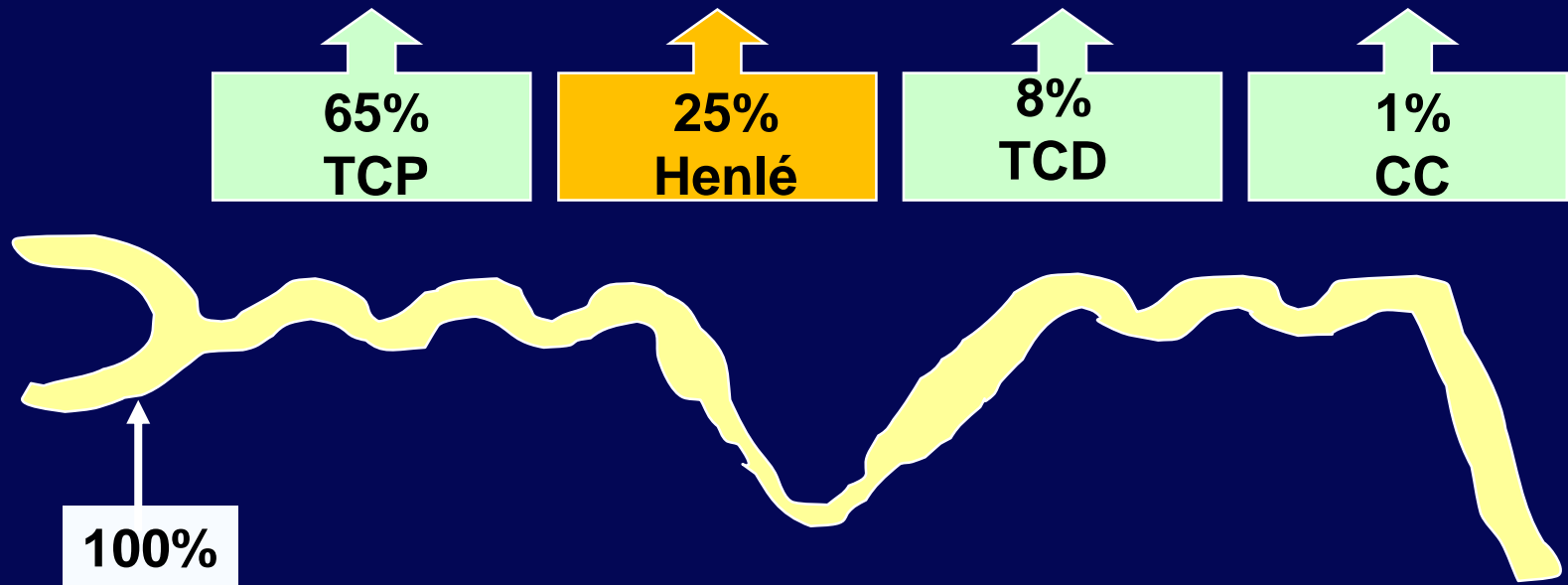
Le tube contourné proximal

- 65 % du filtrat glomérulaire sont réabsorbés à ce niveau
- Le sodium y est réabsorbé en association avec d'autres ions : chlorure, phosphates, bicarbonates mais aussi avec le glucose et des acides aminés
- L'eau suit passivement les mouvements du sodium. Il s'agit d'une réabsorption isoosmotique
- Malgré cela le tube proximal n'est pas réellement intéressant sur le plan diurétique :
 - un diurétique qui provoquerait un blocage complet de la réabsorption du sodium au niveau proximal serait un poison, les diurétiques agissant au niveau du tube proximal ne peuvent inhiber qu'une partie de cette réabsorption (inhibiteurs de l'anhydrase carbonique)



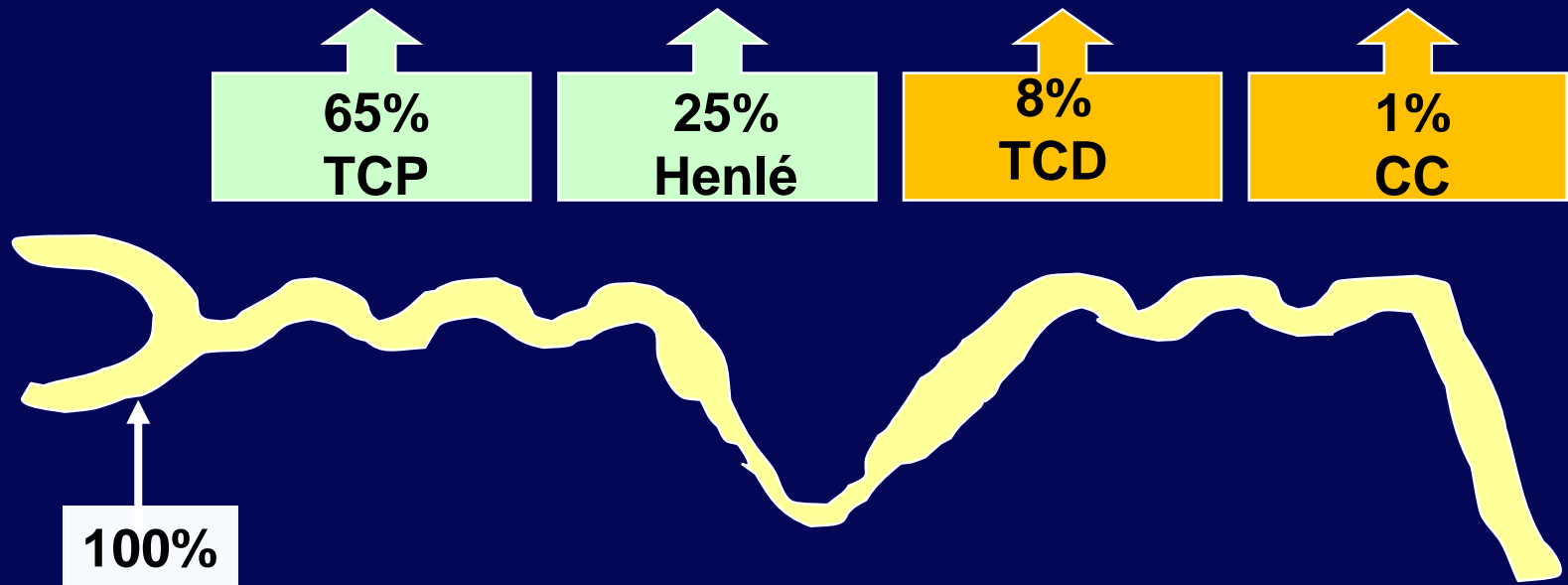
Anse de Henlé

- 25 % du sodium est réabsorbé dans la branche ascendante de l'anse de Henlé
- Le transport actif de sodium est réalisé par un système de co-transport couplant $\text{Na}^2\text{Cl K}$



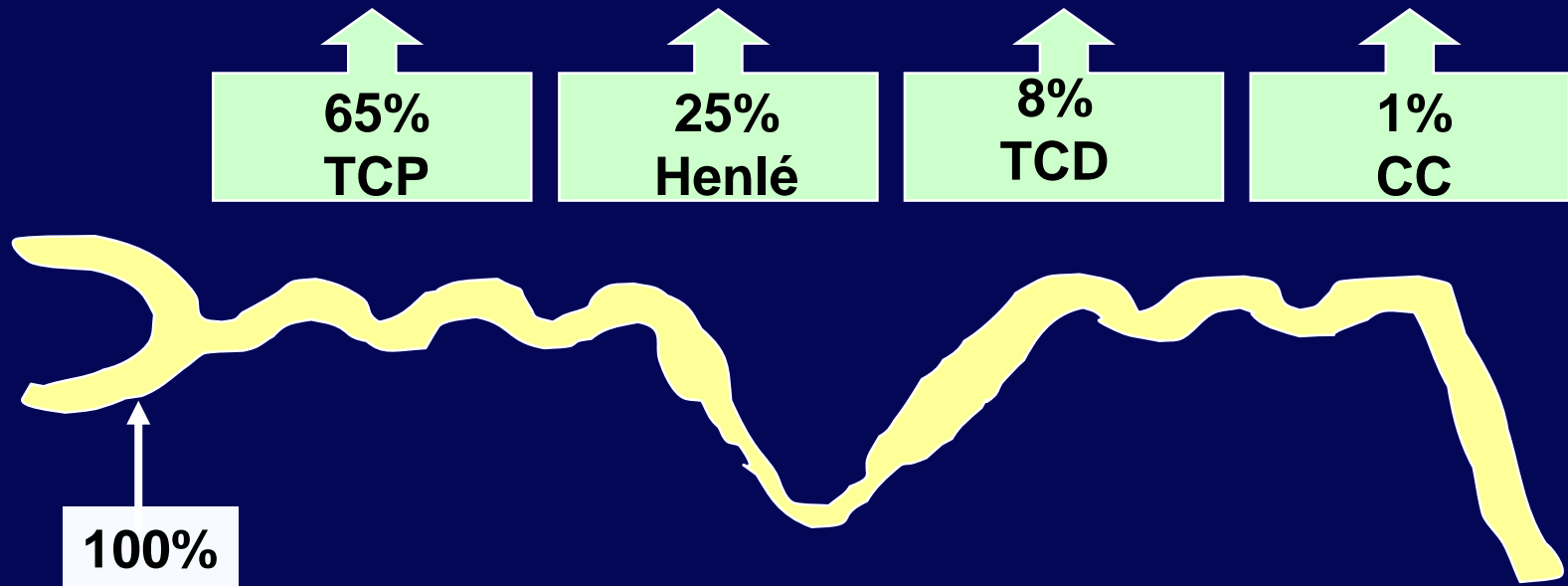
Tube contourné distal et CC

- 9 % du sodium sont réabsorbés au niveau du tube distal en particulier en échange avec des ions K et des protons sous l'influence de **l'aldostérone** (et donc du système rénine-angiotensine-aldostérone)
- Après la sécrétion du potassium, la **totalité** du potassium filtré est réabsorbée en amont du TD, le potassium urinaire provient exclusivement de la sécrétion distale



Au niveau du néphron, le sodium est réabsorbé en 4 points

- ❖ Tube contourné proximal 65 %
- ❖ L'anse de Henle (segment ascendant) 25 %
- ❖ Tube contourné distal et Tube collecteur 9 %



MODE D'ACTION

- Inhibition de la réabsorption du sodium à différents niveaux du néphron et ainsi inhibition de la réabsorption d'eau



- augmentation de l'élimination urinaire de l'eau et du sodium (perte hydrosodée)



↑ DIURESE

MODE D'ACTION

Inhibition de la réabsorption du Na⁺



↓ réabsorption d'eau

- ❑ Chaque classe a un mécanisme d'action différent
- ❑ Aboutissent tous à une Inhibition de la réabsorption du sodium à différents niveaux du néphron et ainsi inhibition de la réabsorption d'eau
- ✿ D'où leur appellation **natriurétiques** ou encore **salidiurétiques**
- ✿ Leur action concerne aussi les autres composants de l'urine: potassium++++

MODE D'ACTION

Il est important de garder en mémoire qu'il n'est pas possible d'inhiber exclusivement la seule réabsorption du sodium. Ainsi les diurétiques modifient également d'autres fonctions de la cellule tubulaire.

Il va s'agir en particulier de l'élimination urinaire des protons et/ou des bicarbonates ou du chlore du potassium

Ces phénomènes peuvent être à l'origine d'effets indésirables.

La résultante commune de l'action des diurétiques est une élimination accrue de sodium mais le mode et le site d'action de ces médicaments peuvent être différents tout au long du néphron.

Cette notion est à la base de la classification des diurétiques séparés en différents groupes selon que la perte de sodium soit ou non associée à une perte de **potassium** et selon leur **site d'action** rénal : tube proximal, branche ascendante de l'anse de Henlé, tube distal.

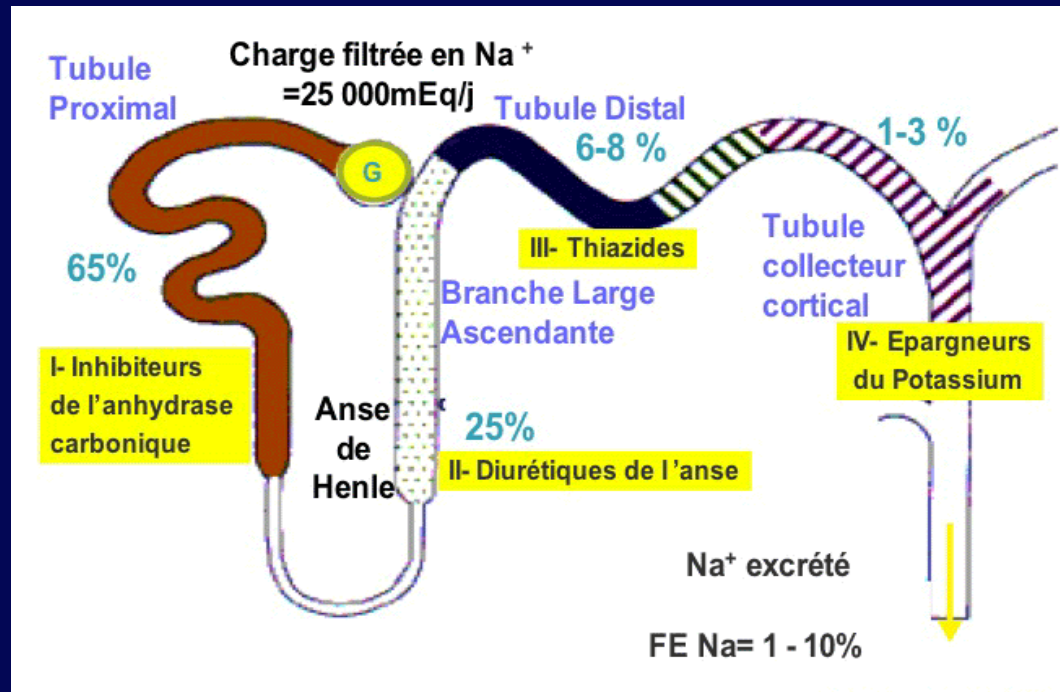
Site d'action des diurétiques

- Chaque segment du néphron a un mécanisme d'entrée du sodium unique, et la possibilité d'inhiber spécifiquement cette étape différencie les différentes classes de diurétiques
- **La plus grande partie du Na filtré est réabsorbée au niveau du tube contourné proximal (TCP) (65 %) et de l'anse de Henlé (25 %).**

Site d'action des diurétiques

Sites d'action des diurétiques : au niveau du néphron

- tube contourné proximal
- anse de Henlé
- tube contourné distal
- tube collecteur



CLASSIFICATION DES DIURETIQUES

- Selon le site d'action
- Selon l'effet sur la kaliémie +++

CLASSIFICATION DES DIURETIQUES

Selon le site d'action

On distingue 3 catégories principales de diurétiques en fonction des sites d'action au niveau du tubule rénal :

- Ceux qui inhibent la réabsorption du sodium au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé (diurétiques de l'anse)
- Ceux qui inhibent la réabsorption de sodium au niveau du tube contourné distal : les thiazides et apparentés
- Ceux qui inhibent la réabsorption de sodium au niveau du tube collecteur (diurétiques distaux)

CLASSIFICATION DES DIURETIQUES

Selon le site d'action

- De l'anse de Henlé (**anse**)
- Thiazidiques et apparentées (**TCD**)
- Les antagonistes spécifiques de l'aldostérone et les diurétiques à action tubulaire directe (**TC**)

CLASSIFICATION DES DIURETIQUES

Selon l'effet sur la kaliémie +++

La connaissance de leurs effets sur le K⁺ est indispensable

- *Diurétiques hypokaliémiants* : (anse et TCD)
 - ❖ Diurétiques de l'anse
 - ❖ Les diurétiques thiazidiques et apparentés

- *Diurétiques hyperkaliémants*: (TC)
 - ❖ Les antagonistes spécifiques de l'aldostérone
 - ❖ Les diurétiques à action tubulaire directe

Diurétiques hypokaliémiants

Diurétiques de l'anse de Hanlé (anse)

- ❑ Furosémide (Lasilix[®]) +++
- ❑ Acide étacrynique (Edécrine[®])
- ❑ Bumétanide (Burinex[®])

Diurétiques thiazidiques et apparentés (TCD)

- ❑ Diurétiques thiazidiques
 - Hydrochlorothiazide
- ❑ Diurétiques apparentés aux thiazidiques
 - Chlortalidone (Hygroton[®])
 - Indapamide (Fludex[®])
 - Acide tiénilique (Diflurex[®])
 - Xipamide (Lumitens[®])

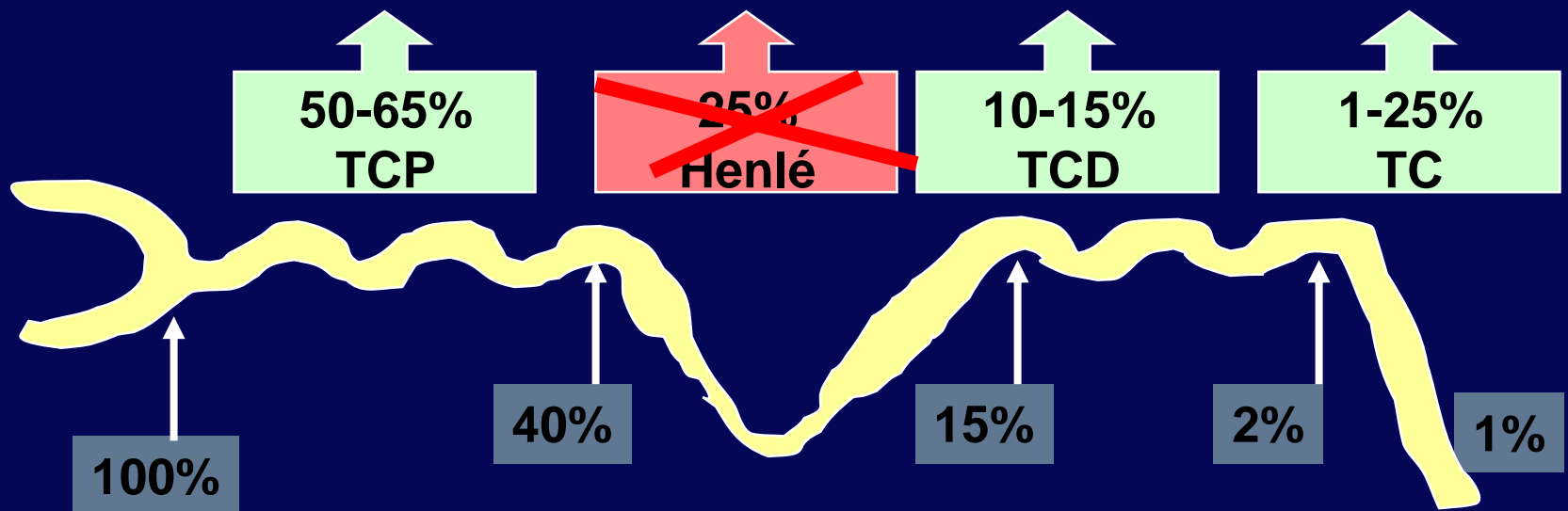
Diurétiques hypokaliémiants

1. Diurétiques de l'anse

inhibiteurs du cotransporteur $\text{Na}^+ \text{K}^+ 2\text{Cl}^-$

- ❖ Site d'action: **branche ascendante de l'anse de Henlé**
- ❖ **Inhibe la réabsorption** de sodium de chlore accompagnés d'eau, ainsi que celle du potassium, du calcium et du magnésium
- ❖ **Effet vasodilatateur général**
- ❖ L'effet natriurétique est d'apparition rapide (quelques minutes après injection IV et 30 mn après absorption orale) et de durée relativement brève (3 heures après IV et 6 heures après absorption orale).
- ❖ Puissance d'action
- ❖ Relation effet-dose
- ❖ Chef de file: **furosémide (Lasix®)**

Diurétiques de l'anse



Diurétiques de l'anse

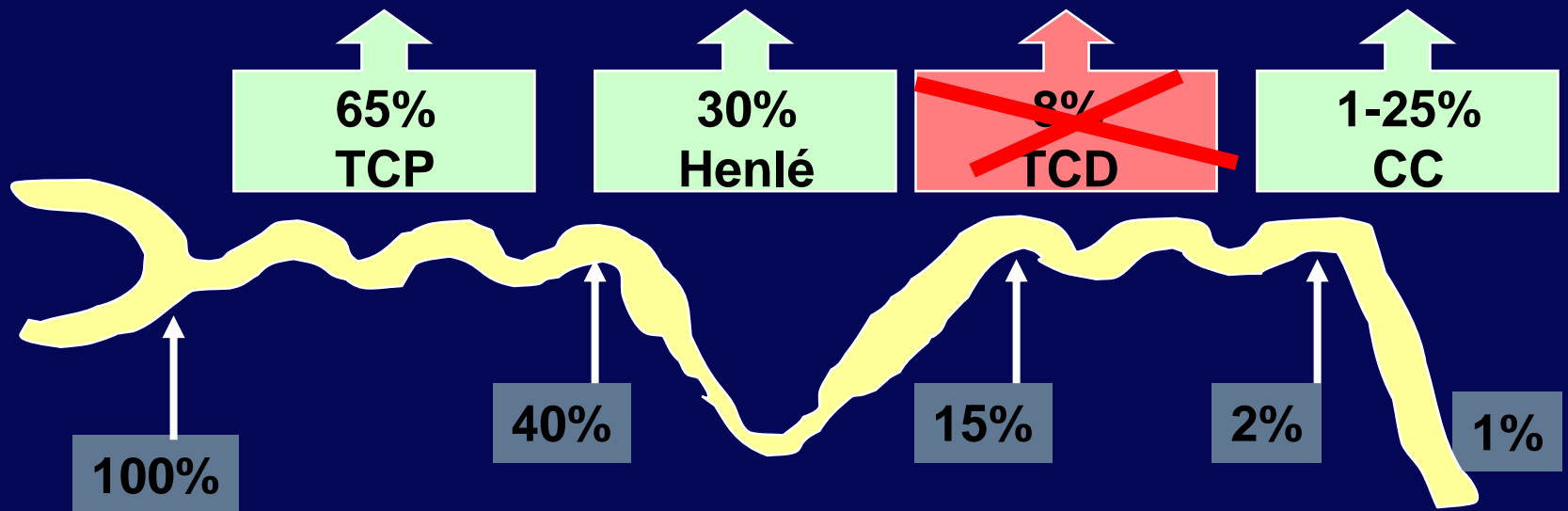
DCI	SPECIALITE	DOSAGE	POSOLOGIE
Furosémide	Lasilix Lasilix faible Lasilix Lasilix retard Lasilix spéciale	<u>Comprimés</u> 20 mg 40mg 60mg 500mg* <u>Intraveineux</u> 2ml=20mg 25ml= 250 mg*	1à2 cp /j 1à2 cp /j 1cp/j Usage hospitalier 40 à 120 mg/ injection Usage hospitalier
Bumétamide	Burinex	<u>Comprimés</u> 1 mg 5 mg* <u>Intraveineux</u> 2 mg, 5 mg*	1 cp/j 1 cp/j 0,5 à 5 mg par injection
Pirétanide	Eurélix	<u>Comprimés</u> 6 mg	1 cp/ j

Diurétiques hypokaliémiants

2. Les diurétiques thiazidiques et apparentés

- - Site d'action: **tube contourné distal**
 - Dérivés du benzothiazide
 - Inhibent la réabsorption du Na^+ des H^+ et K^+
 - \uparrow excrétion Na^+ , Cl^- , K^+ , HCO_3^- , Mg^{++}
 - élévation de la diurèse
 - Action moins rapide que les diurétiques de l'anse, délai d'action est d'une à deux heures
 - Durée d'action, plus longue que celle des diurétiques de l'anse, entre 6 et 24 h voir même 48 à 72 heures
 - Inefficacité en cas d'insuffisance rénale, contrairement aux diurétiques de l'anse

Diurétiques thiazidiques et apparentés



Thiazidiques vrais et apparentés

DCI	SPECIALITE	PRESENTATION	POSOLOGIE
Diurétiques thiazidiques			
Hydrochlorothiazide	Esidrex	25mg	1 cp/j
Diurétiques apparentés aux thiazidiques			
Chlortalidone	Hygroton	25mg	1 cp/j
Xipamide	Lumitens	20 mg	1 cp/j
Indapamide	Fludex 2 ,5 Fludex 1 ,5LP	2,5 mg 1 ,5mg	1 cp/j

Diurétiques hyperkaliémants

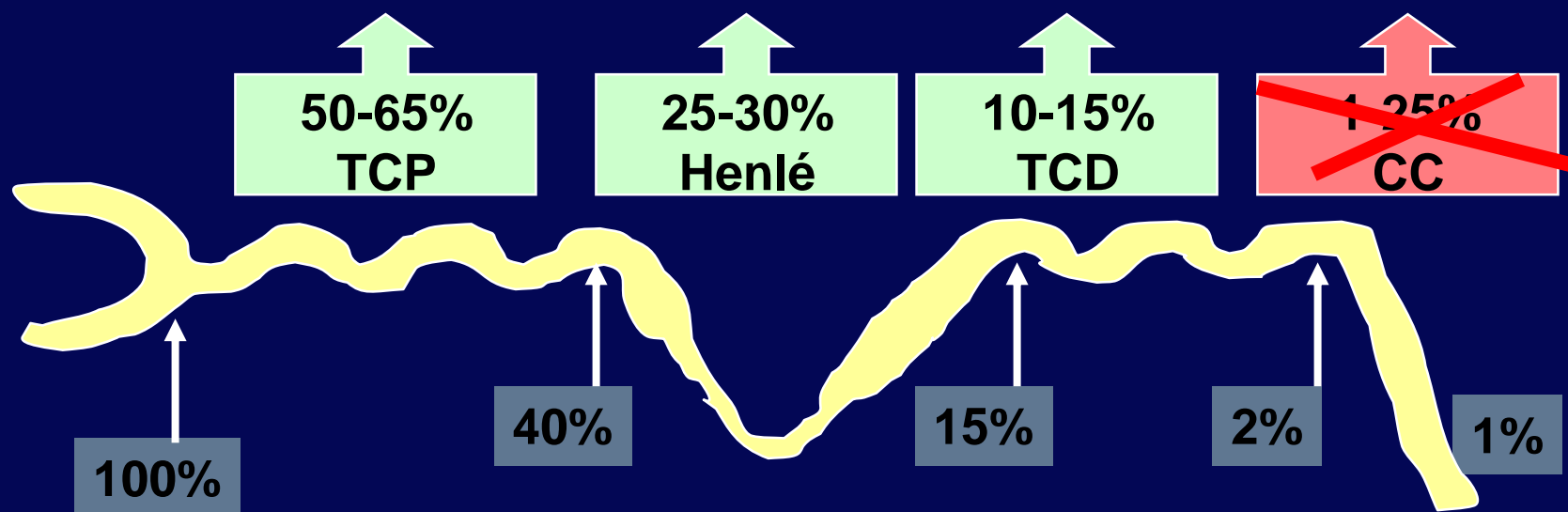
❖ Les antagonistes spécifiques de l'aldostérone

- ❖ Spironolactone (aldactone[®])+++
- ❖ Eplerenone
- ❖ Canrénone (phanurane[®]),
- ❖ Canrénoate de potassium (soludactone[®])

❖ Les diurétiques à action tubulaire directe

- ❖ Le triamtérène (Térial[®])
- ❖ L'amiloride (Modamide[®])

Diurétiques épargneurs potassiques/hyperkaliémiants



Diurétiques épargnant de potassium (hyperkaliémants)

❖ Site d'action:

📌 Antagonistes spécifiques de l'aldostérone: TC

- entrent en compétition avec les récepteurs à l'aldostérone: blocage

📌 Diurétiques à action tubulaire directe: tube collecteur

- agissent sur la membrane du tube contourné distal entraînant une inhibition de l'entrée du sodium

❖ Effet diurétique modéré

❖ Faible efficacité n'atteignant que 2 à 3% du Na + filtré

❖ Leur cinétique est longue, l'effet diurétique maximal s'obtient au bout de 48 h et se prolonge pendant au moins 48 h

❖ Perdent leur efficacité en cas d'insuffisance rénale

Diurétiques hyperkaliémants

DCI	SPECIALITE	PRESENTATION	POSOLOGIE
Les antagonistes spécifiques de l'aldostérone			
Spironolactone	Aldactone cp	50 mg, 75 mg	½ cp à 2 cp 100 à 400
Canrénoate de potassium	Soludactone IV	100 mg, 200 mg	
Les diurétiques à action tubulaire directe			
Amiloride	Modamide	5 mg	1 à 2 cp/j
Triamtérène	Triamtérène	100 mg ,200 mg	1 à 2 cp/j

Comparaison des propriétés des différentes classes de diurétiques

- Les diurétiques de l'anse sont ceux qui peuvent induire la plus grande élimination hydro-sodée.
- Les diurétiques de l'anse et les thiazides augmentent l'élimination de potassium
- Les diurétiques distaux à l'inverse bloquent cet échange, donc diminuent l'élimination potassique d'où risque d'hyperkaliémie
- Les excrétions de calcium sont augmentées par les diurétiques de l'anse et diminuées par les thiazidiques

INDICATIONS DES DIURETIQUES

A. INSUFFISANCE CARDIAQUE CONGESTIVE

Les diurétiques utilisés pour traiter les symptômes de l'IC:

- Dyspnée d'effort
 - OAP
 - OMI
- ❑ Les diurétiques les plus souvent utilisés: **diurétiques de l'anse**

INDICATIONS DES DIURETIQUES

B. HYPERTENSION ARTÉRIELLE

- ❑ Les **diurétiques thiazidiques et apparentés** font partie des traitements de l'hypertension artérielle
- ❑ L'effet hypotenseur se fait par l'augmentation de l'excrétion hydro-sodée d'une part et un effet vasodilatateur d'autre part

INDICATIONS DES DIURETIQUES

C. AUTRES INDICATIONS

☐ Ascite cirrhotique

- ☐ Hyperaldostéronisme important qui nécessite en première intention la prescription de spironolactone
- ☐ Si nécessaire, l'association aux diurétiques de l'anse est possible

☐ Hypercalcémie

- ☐ le furosémide augmente l'élimination urinaire du calcium
- ☐ Il peut être utilisé en association à d'autres thérapeutiques plus spécifiques

☐ Hyperkaliémie

- ☐ les diurétiques de l'anse d'action rapide peuvent être utilisés dans les hyperkaliémies modérées

☐ Insuffisance rénale

- ☐ L'insuffisance rénale aiguë afin d'obtenir une reprise de la diurèse
- ☐ L'insuffisance rénale chronique pour entretenir la diurèse
- ☐ Syndromes néphrotiques

Associations de diurétiques

Les diurétiques peuvent être associés entre eux :

- Thiazidiques et diurétiques distaux (de telles associations sont commercialisées)
- Diurétiques de l'anse de Henlé et diurétiques anti-aldostérone (dans l'insuffisance cardiaque)
- Diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse de Henlé (dans les cas graves d'insuffisance cardiaque)

EFFETS INDESIRABLES ET COMPLICATIONS

a) Perturbation hydro électrolytique :

- ❑ Hypokaliémie et Hypomagnésique
- ❑ Hyperkaliémie : épargnateur potassique
- ❑ Alcalose métabolique
- ❑ Déshydratation

EFFETS INDESIRABLES ET COMPLICATIONS

b) Perturbations métaboliques :

- ❖ **Hyperglycémie** :(thiazidique, anse) susceptibles de déséquilibrer un diabète préexistant
- ❖ **Hyperuricémie** (thiazidiques, furosémide) en règle modérée sans traduction clinique, parfois goutte
- ❖ **Hyperlipémie**: les thiazidiques entraînent une élévation significative du cholestérol total et des TG

EFFETS INDESIRABLES ET COMPLICATIONS

c) Autres

- Accident allergiques (rash, cytopénie,...)
- Troubles digestifs
- Ototoxicité (furosémide à fortes doses)
- Impuissance (thiazidiques et spironolactone)
- Gynécomastie chez l'homme et irrégularités menstruelles chez la femme avec les spironolactones

SURVEILLANCE D'UN TRAITEMENT PAR LES DIURÉTIQUES

□ Avant le traitement :

- Clinique : poids, état général, TA, pouls
- Biologie: ionogramme sanguin, urée, créatinémie, glycémie

□ En cours de traitement

- Clinique et biologique : mensuelle en début de traitement puis tous les six mois

□ Éducation du patient

- Efficacité
- Effets indésirables
- Surveillance du poids, œdèmes, signes d' hypokaliémie

Contre-indications

Diuretiques de l'anse

Absolues :

Insuffisance rénale aiguë fonctionnelle

Encéphalopathie hépatique

Obstruction sur les voies urinaires

Hypovolémie ou déshydratation

Hypokaliémie sévère

Hyponatrémie sévère

Allaitement

Relatives :

Pendant la grossesse

Contre-indications

Diurétiques thiazidiques

Absolues :

Hypersensibilité aux sulfamides

Insuffisance rénale sévère

Encéphalopathie hépatique

Relatives :

Femme enceinte ou qui allaite

Sténose bilatérale de l'artère rénale ou sur rein unique

Hypokaliémie

Contre-indications

Diurétiques épargneurs de K^+

Absolues :

Insuffisance rénale sévère ou aiguë

Hyperkaliémie

Stade terminal de l'insuffisance hépatique

Hypersensibilité

Autres diurétiques hyperkaliémisants, sels de potassium

Relatives :

Cirrotique

Sujet susceptible de présenter une acidose

Pendant la grossesse et l'allaitement

Conclusion

- ✿ Inhibent la réabsorption rénale du sodium et provoquent donc une augmentation de l'élimination urinaire de chlorure de sodium et d'eau
- ✿ Leur intervention ne concerne pas seulement le sodium et l'eau, mais aussi les autres composants de l'urine primitive K^+ , Mg^{++} , Ca^{++} ...
- ✿ Leurs principales indications en cardiologie : IC et HTA