

LES DIURETIQUES

PLAN DU COURS

I- INTRODUCTION

II- RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

III- MODE D'ACTION

IV- PRÉSENTATION ANALYTIQUE DES DIURÉTIQUES

A) diurétiques hypokaliémants :

A-1. Diurétiques de l'anse

1- a. Caractéristiques pharmacologiques

1- b. Action salidiurétique

1- c. Effet circulatoire

1- d. Les molécules

A-2. Les diurétiques thiazidiques et apparentés :

2- a. Caractéristiques pharmacologiques

2- b. Action salidiurétique

2- c. Les médicaments

B) Diurétiques hyperkaliémants :

B-1. Caractéristiques pharmacologiques

B-2. Action salidiurétique

B-3. Les molécules :

C) Association de diurétiques

V- INDICATIONS DES DIURETIQUES

A. Insuffisance cardiaque congestive

B. Hypertension artérielle

C. Indications particulières

C.1 Œdème aigu du poumon (OAP)

C.2 Insuffisances cardiaques très sévères avec œdèmes

C.3 Cœur pulmonaire chronique

C.4 Ascite cirrhotique

C.5 Hypercalcémie

C.6 Hyperkaliémie

C.7 Insuffisance rénale

VI - EFFETS INDESIRABLES

A. Déshydratation

B. Hypokaliémie

C. Hyponatrémie

D. Accidents immuno-allergiques

E. Hyper uricémie

F. Hyperglycémie et perturbation du bilan lipidique

G. Gynécomastie

I-INTRODUCTION :

Le but de la thérapeutique diurétique en cardiologie est d'accroître l'élimination du sodium et de son eau d'accompagnement afin de lutter contre l'expansion du volume des liquides extracellulaires, conséquence de l'insuffisance cardiaque cliniquement traduite par des œdèmes. De plus, l'utilisation des diurétiques, afin d'augmenter la perte sodée, reste un traitement classique de l'hypertension artérielle.

Essentiellement inhibiteurs de la réabsorption du sodium par l'épithélium tubulaire rénal, ils sont désignés sous le nom de natriurétiques ou encore de salidiurétiques, le sodium étant éliminé sous forme de sels et surtout de chlorures. Leur intervention ne concerne pas seulement le sodium, mais aussi les autres composants de l'urine primitive.

II-RAPPEL PHYSIOLOGIQUE :**Régulation de l'élimination urinaire du Na⁺-Cl⁻, du potassium et de l'eau :**

Après avoir été filtré par le glomérule, le sodium suivi de l'eau est réabsorbé dans le tube proximal en proportion telle que le liquide intra tubulaire reste de même osmolalité que le plasma. Approximativement 65% de Na Cl et de l'eau filtrés sont ainsi réabsorbés.

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

- Tube contourné proximal : à ce niveau, la plus grande partie du sodium est réabsorbée (environ 65 %). Les deux tiers de l'ultrafiltration glomérulaire sont réabsorbés avec le chlorure de sodium et les bicarbonates de façon iso osmotique par rapport au plasma
- Branche ascendante de l'anse de Henlé : il existe une réabsorption active de chlore et de sodium (25 % du sodium), sans réabsorption d'eau. Il existe donc un gradient cortico-papillaire
- Segment proximal du tube contourné distal: à ce niveau, une réabsorption de chlore et de sodium rend le contenu tubulaire hypotonique par rapport au plasma. Ce segment est aussi appelé segment de dilution
- Tube contourné distal et tube collecteur : c'est à ce niveau qu'est réalisé l'ajustement final de la quantité de sodium éliminé dans les urines. Il existe une réabsorption passive d'eau et 1 à 2 % du sodium est filtré suivant l'hypertonie médullaire. Il n'existe pas de réabsorption de chlore. Ce déséquilibre de charge est compensé par une élimination d'ions potassium en particulier. Cette perméabilité de l'épithélium tubulaire est régulée par l'aldostérone.

III-MODE D'ACTION DES DIURETIQUES :

Les diurétiques agissent en inhibant la réabsorption du sodium à différents niveaux du néphron. Leur action concerne aussi les autres composants de l'urine.

Les diurétiques seront présentés suivant une classification reposant sur leur lieu ou le mécanisme d'action:

- diurétiques " de l'anse " dont la zone d'action principale est la branche ascendante de l'anse de Henlé
- diurétiques thiazidiques et apparentés qui agissent au niveau du segment proximal du tube distal
- Les antagonistes spécifiques de l'aldostérone

o Les diurétiques à action tubulaire directe

La connaissance de leurs effets sur la réabsorption tubulaire du potassium est indispensable pour le clinicien et lui permet de distinguer deux groupes :

- les diurétiques hypokaliémiants (diurétiques de l'anse, thiazidiques, apparentés aux thiazidiques)
- les diurétiques épargneurs de potassium (antagoniste spécifiques de l'aldostérone, diurétiques à action tubulaire directe).

Fig. 1 et 2. SITES D'ACTION DES DIURETIQUES AU NIVEAU DU NEPHRON

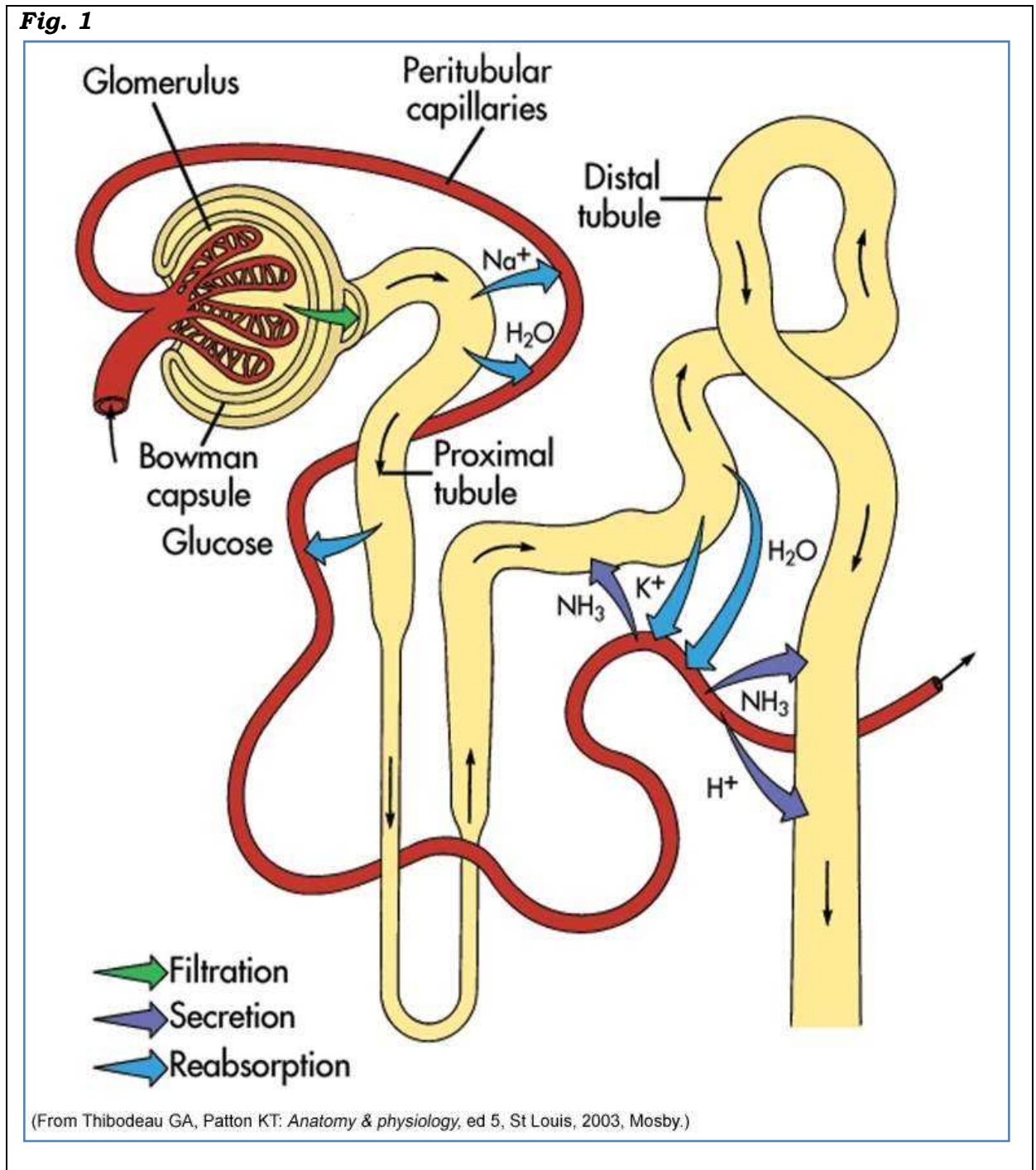
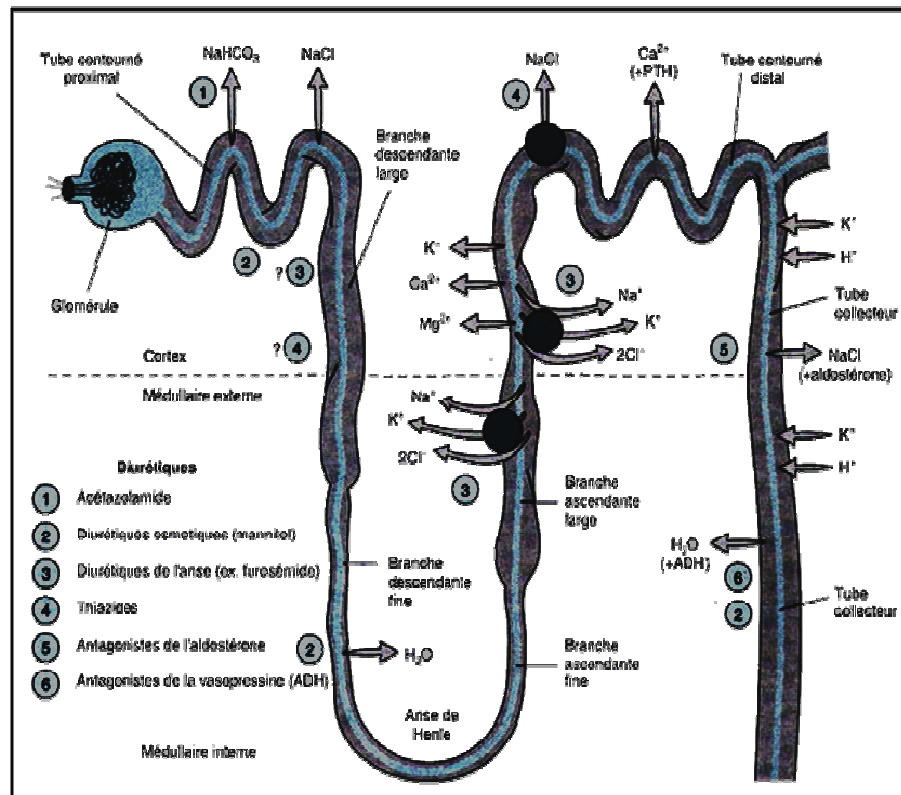


Fig. 2



IV- PRÉSENTATION ANALYTIQUE DES DIURÉTIQUES

A) DIURÉTIQUES HYPOKALIÉMIANTS :

A-1. Diurétiques de l'anse :

1- a. Caractéristiques pharmacologiques :

En inhibant la réabsorption de sodium et de chlore dans la branche ascendante de l'anse de Henlé, il existe une brusque augmentation de la quantité de sodium arrivant au niveau du segment distal du néphron. A ce niveau et dans le tube collecteur, une partie du sodium est réabsorbée sous l'influence de l'aldostérone responsable d'une élimination obligatoire du potassium : cela explique que les diurétiques de l'anse sont hypokaliémiants.

1- b. Action salidiurétique :

L'effet natriurétique est d'apparition rapide (quelques minutes après injection intraveineuse et 30 mn après absorption orale) et de durée relativement brève (3 heures après IV et 6 heures après absorption orale).

1- c. Effet circulatoire :

Les diurétiques de l'anse augmentent le flux plasmatique rénal et la filtration glomérulaire par vasodilatation, et ce sont les seuls diurétiques utilisés dans l'insuffisance rénale sévère ou aigue.

1-d. Les molécules :

DCI	Spécialité	dosage	Posologie usuelle
Furosémide	Lasilix Lasilix faible Lasilix Lasilix retard	<u>Comprimés</u> 20 mg 40mg 60mg 500mg*	1à2 cp /j 1à2 cp /j 1cp/j Usage hospitalier
	Lasilix	<u>Intraveineux</u> 20mg 250 mg*	40 à 120 mg/ injection Usage hospitalier
Bumétamine	Burinex	<u>Comprimés</u> 1 mg 5 mg*	1 cp/j 1 cp/j
		<u>Intraveineux</u> 2 mg 5 mg*	0,5 à 5 mg par injection
Pirétanide	Eurélix	<u>Comprimés</u> 6 mg	1 cp/ j

A-2. Les diurétiques thiazidiques et apparentés :**2-a. Caractéristiques pharmacologiques :**

Les thiazidiques inhibent la réabsorption de chlorure de sodium au niveau du segment de dilution, c'est à dire le segment proximal du tube contourné distal. L'effet natriurétique est moins puissant que celui des diurétiques de l'anse de Henlé. Cette augmentation de la concentration de sodium traversant le tube contourné distal et le tube collecteur va entraîner une production d'aldostérone responsable d'une hypokaliémie.

2-b. Action salidiurétique :

Cette action est beaucoup plus faible que pour les diurétiques de l'anse. Les diurétiques thiazidiques ne sont pas actifs chez les patients ayant une insuffisance rénale : l'action salidiurétique s'accompagne d'une augmentation de la résistance vasculaire et d'une baisse de la filtration glomérulaire pouvant aggraver une insuffisance rénale pré existante.

2-c. Les médicaments :

On considère trois types :

- Les thiazidiques vrais: hydro- et benzochlorothiazide
- Les apparentés : chlortalidone
- Les diurétiques non sulfamideés : xipamide

DCI	Spécialité	présentation	Posologie
Hydrochlorothiazide	Esidrex	25mg	1 cp/j
Chlortalidone	Hygroton	25 mg	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 1 cp/j

B) DIURETIQUES HYPERKALIEMANTS :

Il existe deux classes principales de médicaments

- Les antagonistes spécifiques de l'aldostérone
- Les diurétiques, à action tubulaire directe

B-1. Caractéristiques pharmacologiques

Ces médicaments inhibent l'absorption des ions sodium (et chlore) au niveau terminal du tube contourné distal et du tube collecteur. Ils diminuent la sécrétion de potassium et de protons et sont donc hyperkaliémants.

Les antagonistes de l'aldostérone bloquent l'action de l'aldostérone sur les récepteurs rénaux et il en résulte une inhibition de l'absorption du Na⁺, en respectant la réabsorption du K⁺ et de l'ion H⁺.

Les diurétiques, à action tubulaire directe, agissent sur la membrane du tube contourné distal entraînant une inhibition de l'entrée du sodium. Cette action est indépendante de l'aldostérone.

B-2. Action salidiurétique

Ce sont des diurétiques peu puissants car ils agissent au niveau de la partie terminale du néphron où simplement 1 à 2 % de sodium sont réabsorbés : ils entraînent donc une natriurèse faible. Leur cinétique est longue. Ils perdent leur efficacité chez les patients atteints d'une insuffisance rénale.

B-3. Les molécules :

DCI	Spécialité	Dosage	Posologie
Spironolactone	Aldactone cp	50 mg, 75 mg	½ cp à 2 cp/j
Canréboate de potassium	Soludactone IV	100 mg, 200 mg	100 à 400/j
Amiloride	Modamide	5 mg	1 à 2 cp/j
Triamtérène	Triamtérène	100 mg ,200 mg	1 à 2 cp/j

C) ASSOCIATION DE DIURETIQUES

Ce sont des médicaments qui associent un diurétique hyperkaliémiant et hypokaliémiant. Elle permet d'associer les effets natriurétiques des molécules de diurétiques hypokaliémiants utilisés en diminuant les risques d'hypokaliémie en raison du blocage de l'échange distal sodium – potassium.

Cependant, les effets sur l'excrétion urinaire du potassium ne sont pas totalement neutralisés. Ainsi, bien que les risques de dyskaliémie soient restreints, ils peuvent persister et une surveillance de la kaliémie est souhaitable.

Exemples d'associations de diurétiques :

- Spironolactone + Altizide (Aldactazine 25 mg/15 mg)
- Amiloride + Hydrochlorothiazide (Modiurétic 5 mg/150 mg)
- Amiloride + Furosémide (Logirène 50 mg/40 mg)
- Triamtérène + Hydrochlorothiazide (Prestole 50 mg/25 mg)

V - INDICATIONS DES DIURETIQUES

A. Insuffisance cardiaque congestive

L'insuffisance cardiaque systolique entraîne une diminution du débit cardiaque, responsable

- En amont, d'œdème pulmonaire et de dyspnée
- En aval, d'une diminution du débit sanguin rénal qui entraîne une activation du système rénine-angiotensine –aldostérone à l'origine d'une rétention hydro-sodée. Cette rétention hydro sodée est responsable d'une hyperpression veineuse et d'œdèmes des membres inférieurs.

Les diurétiques les plus souvent utilisés sont les diurétiques de l'anse. Ils sont d'autant plus efficaces que la dose utilisée initialement est forte et leur utilisation par voie intraveineuse est impérative dans les œdèmes aigus pulmonaires.

Une surveillance du traitement par diurétique est nécessaire :

- Clinique : amélioration des signes et symptômes : dyspnée, œdèmes, poids ; surveillance de la courbe de diurèse et contrôle de la pression artérielle
- Biologique : la créatininémie et l'urée doivent être contrôlées afin d'éviter la survenue d'une insuffisance rénale fonctionnelle (qui nécessite alors la diminution des diurétiques). La kaliémie doit être surveillée car l'hypokaliémie peut favoriser la survenue de troubles du rythme auriculaires ou ventriculaires parfois sévères.

Enfin, la natrémie doit être contrôlée : l'hyponatrémie est la traduction d'une activation excessive du système rénine – angiotensine – aldostérone et représente un facteur pronostic péjoratif (hyponatrémie de dilution).

En pratique, l'association des diurétiques hyper et hypokaliémiants est souhaitable à la phase chronique de l'insuffisance cardiaque.

B. Hypertension artérielle

Les diurétiques sont un des traitements de base de l'hypertension artérielle.

L'effet hypotenseur se fait par l'augmentation de l'excrétion hydro sodée d'une part leur effet vasodilatateur d'autre part.

C. Indications particulières

- C.1 Œdème aigu du poumon (OAP)** : l'un des buts du traitement de l'OAP est la réduction du retour veineux au cœur (précharge). A cet égard, les diurétiques ont un rôle thérapeutique essentiel ; on utilisera des salidiurétiques d'action rapide et brève par voie veineuse (par exemple, furosémide 100 à 250 mg).
- C.2 Dans les insuffisances cardiaques très sévères avec œdèmes compliqués d'hyponatrémie ($\text{Na} < 135 \text{ mmol}$) où l'oligurie est rebelle aux diurétiques prescrits de manière conventionnelle, l'utilisation du furosémide à forte dose (500 mg à 1 g) par voie intraveineuse, jointe à la restriction hydrique, peut relancer la diurèse.**
- C.3 Cœur pulmonaire chronique** : en dehors des poussées d'insuffisance respiratoire dominées par le danger d'acidose gazeuse, le traitement diurétique risque de créer une alcalose métabolique, dangereuse car facteur d'hypoventilation.
- C.4 Ascite cirrhotique** : dans cette situation, il existe un hyperaldostéronisme important qui nécessite en première intention la prescription de spironolactone. Si nécessaire, l'association aux diurétiques de l'anse est possible.
- C.5 Hypercalcémie** : le furosémide augmente l'élimination urinaire du calcium. Il peut être utilisé en association à d'autres thérapeutiques plus spécifiques.
- C.6 Hyperkaliémie** : les diurétiques de l'anse d'action rapide peuvent être utilisés dans les hyperkaliémies modérées.
- C.7 Insuffisance rénale** : au cours de l'insuffisance rénale aiguë afin d'obtenir une reprise de la diurèse, de l'insuffisance rénale chronique pour entretenir la diurèse ou au cours des syndromes néphrotiques, seuls les diurétiques de l'anse peuvent être utilisés.

VI – EFFETS INDESIRABLES

- A. Déshydratation** : elle est favorisée par une prescription prolongée ou des posologies élevées de diurétiques. Elle est fréquente lors des régimes sans sel strict, chez les sujets âgés (en particulier, lors d'une diminution de l'apport hydrique et lors des épisodes de diarrhée et vomissements). Il faut alors rechercher des symptômes tels que la soif, l'asthénie, la sécheresse de la bouche ou le pli cutané.
- B. Hypokaliémie** : l'hypokaliémie est très fréquente, en particulier par les diurétiques de l'anse et les thiazidiques. Deux mécanismes favorisent ce trouble ionique :
- La stimulation du système angiotensine aldostérone favorise la réabsorption de sodium est une fuite urinaire du potassium.
 - L'alcalose sous diurétiques liée à la déplétion en ion chlore provoque le transfert du potassium vers le secteur intracellulaire

Une surveillance de la kaliémie est nécessaire et, en l'absence d'insuffisance rénale, l'association à un diurétique épargner de potassium semble diminuer ce risque qui nécessite quand même une surveillance régulière de la kaliémie.

- C. Hyponatrémie** : les diurétiques peuvent favoriser les hyponatrémies de déplétion dont le traitement nécessite une réhydratation avec recharge en sodium.
- D. Accidents immuno-allergiques** : les diurétiques de l'anse et les thiazidiques ont des structures biochimiques proches de celles des sulfamides : un antécédent d'allergie aux sulfamides doit rendre très prudente l'utilisation des diurétiques hypokaliémants.
- E. Hyperuricémie** : les diurétiques de l'anse et les thiazidiques peuvent provoquer des crises de gouttes. Une surveillance de l'uricémie au début du traitement doit être faite.
- F. Hyperglycémie et perturbation du bilan lipidique** : les thiazidiques favorisent l'hyperglycémie et ils peuvent aggraver de façon dose dépendante, un diabète pré existant. De même, les thiazidiques entraînent une élévation du cholestérol total, du LDL et des VLDL ainsi que des triglycérides.
- G. Gynécomastie** : celle-ci peut se voir lors d'un traitement par Spironolactone (5 % des cas) en raison de la structure chimique voisine de celle des œstrogènes. Cet effet est dose dépendant.

Référence :

[1] J.P. Maurat et O. Becque. Les diurétiques en cardiologie. EncyclMédChir (Elsevier, Paris), Cardiologie-Angéiologie, 11-905-A-10,1991.