

# Díurétiques

## Définition

- Les diurétiques représentent l'une des classes médicamenteuses les plus utilisées en pathologie cardiovasculaire et néphrologie
- Se sont des substances qui entraînent une augmentation d'élimination urinaire de sodium et donc, de l'eau
- Deux termes qu'il faut retenir :
  - **Salidiurétiques** : substances qui éliminent autant de sodium que de chlore et qui ont une efficacité supérieure ou égale à celle des chlorthiazides
  - **Aquarétiques** : substances qui éliminent plus d'eau que d'électrolytes
- La bonne compréhension de ces médicaments ou ces mécanismes implique la bonne compréhension de la physiologie ou des bases physiologiques du fonctionnement du néphron

## Rappel physiologique

- **Néphron** : est l'unité fonctionnelle du rein, comprend : glomérule, tubule rénal (tube contourné proximal, anse de Henlé avec deux branches (ascendante large et descendante fine), tube contourné distal, tube collecteur)
- Le rein exerce un grand nombre de fonctions :
  - Équilibre acido-basique et hydroélectrolytique
  - Fonction hormonale par activation de la vitamine D et la sécrétion de l'érythropoïétine
  - Fonction régulatrice de la pression artérielle (système rénine-angiotensine-aldostérone)
  - Épuration du plasma des déchets métaboliques (formation des urines)
- **Mécanisme de formation des urines** :
  - **Filtration glomérulaire** : formation de l'urine primitive (pré-urine)
    - **Diffusion** : dépend de la pression capillaire qui détermine la perméabilité à travers les glomérules
    - **Filtration** (proprement dite) : dépend de la pression hydrostatique (PH), la pression oncotique (PO) et la pression hydrostatique à travers la capsule de Bowman (Pi)
      - ✓ Pression de filtration =  $PH - (PO + Pi)$
      - ✓ Si  $PH < PO + Pi$  ➔ diminution de la filtration glomérulaire
  - **Transfert tubulaire** (réabsorption, excrétion) : le contrôle de l'excrétion sodée :
    - **Système rénine-angiotensine-aldostérone** : diminution de l'excrétion du sodium
      - ✓ **Angiotensine** : augmentation de la réabsorption du sodium au niveau du tube contourné proximal
      - ✓ **Aldostérone** : augmentation de la réabsorption du sodium au niveau de l'anse de Henlé et du tube collecteur
    - **Catécholamines** : diminution de l'excrétion rénale de NaCl par diminution de la filtration glomérulaire, augmentation de la réabsorption du sodium dans le tube contourné proximal et l'anse de Henlé
    - **Hormone Anti-Diurétique (ADH)** : diminution de l'excrétion de l'eau et du sodium, augmentation de la réabsorption de l'eau au niveau du tube collecteur, augmentation de la réabsorption du sodium dans le tube collecteur et de Henlé
    - **Facteur Atrial Natriurétique (FAN)** : augmentation de l'excrétion du sodium par augmentation de la filtration glomérulaire, diminution de la sécrétion d'ADH, diminution de la réabsorption de sodium au niveau du tube collecteur

- Le transport du sodium se fait grâce à 3 pompes :
  - **Membrane apicale** : pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase
  - **Membrane basale** :
    - ✓ **Pompe  $\text{Na}^+/\text{H}^+$**  : régulée par  $\alpha_2$ -adrénergique
    - ✓ **Pompe électrogénique  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$**  : réabsorption simultanée de NaCl

## Familles de diurétiques

Les principaux diurétiques peuvent être regroupés en 3 familles et l'action est relativement homogène

- **Diurétiques de l'anse** : dose-dépendant, agissent principalement au niveau de la branche ascendante épaisse de Henlé
  - **Médicaments commercialisés** : Furosémide (Lasilix®), Bumétamide (Burinex®), Xypamide (Lemitens®)
  - **Propriétés pharmacologiques** :

DCI	Résorption digestive	Liaison aux protéines	Délai d'action	Demi-vie	Durée d'action	Spécialité / présentation
Furosémide	65%	96-98%	30-45 min 2-15 min	60 min	6-8 h 2-3 h	Lasilix <ul style="list-style-type: none"> <li>• Comprimé : 40 mg</li> <li>• Ampoule : 20 mg</li> </ul>
					6-8 h	Lasilix spécial <ul style="list-style-type: none"> <li>• Comprimé : 500 mg</li> <li>• Ampoule : 250 mg</li> </ul>
					1-2 h	Lasilix retard <ul style="list-style-type: none"> <li>• Comprimé : 60 mg</li> </ul>

- **Site d'action** : le site d'action essentiel des diurétiques de l'anse est la portion médullaire de la branche ascendante épaisse de l'anse de Henlé
- **Mécanisme d'action** : la plupart des diurétiques de l'anse entraînent un blocage de la pompe à chlore au niveau de la branche ascendante de Henlé, le sodium est également non-réabsorbé et donc éliminé dans la lumière tubulaire
  - **Mécanisme particulier** (Furosémide) : ce produit, qui atteint ces sites d'action après passage intra-tubulaire, provoque une augmentation de la filtration glomérulaire par blocage de la pompe électrogénique au niveau du tube contourné proximal et pourrait diminuer la perméabilité à l'eau du tube collecteur (inhibition de l'action d'ADH), il entraîne d'autre part une vasodilatation systémique veineuse et rénale qui peut être liée à une stimulation de production des prostaglandines
- **Conséquences sur la diurèse** : la qualité d'urine obtenue avec ce produit se caractérise : kaliurèse augmentée, chloriurèse augmentée légèrement supérieure à la natriurèse, augmentation de l'élimination des ions  $\text{H}^+$  (d'où acidification des urines) pouvant entraîner une alcalose métabolique, augmentation de la calciurèse et de la magnésurie
- **Effets indésirables et toxicité** : déplétion sodée (cela implique une déshydratation et hypovolémie voire collapsus), hypokaliémie, troubles du rythme cardiaque
- **Contre-indications** : insuffisance rénale, insuffisance respiratoire chronique, hypovolémie, déshydratation sévère, adénome de la prostate, colique néphrétique, hypersensibilité aux Sulfamides, encéphalopathie hépatique, grossesse et allaitement

- **Diurétiques thiazidiques et apparentés** : agissent essentiellement au niveau du segment cortical de dilution de l'anse de Henlé
  - **Médicaments commercialisés** :
    - **Thiazidique vrai** : hydrochlorothiazide
    - **Apparentés** : thiazidique sulfamidé (chlortalidone) et non-sulfamidé
  - **Pharmacocinétique** : caractérisé par une action salidiurétique progressive et plus longue que celle des diurétiques de l'anse (délai d'action minimum 2h, durée d'action : 10-72h) ce qui explique qu'ils ne sont pas prescrits par voie injectable. À noter que ces produits passent à travers la barrière fœto-placentaire et le lait maternel
  - **Sites d'action** : agissent au niveau du segment cortical (de dilution) de la branche ascendante de l'anse et sur la partie initiale du tube contourné distal, à ce niveau, les mouvements du chlore et du sodium (pompe  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$ ) sont moins importants que de la partie médullaire ce qui explique qu'un blocage de ces mouvements entrainera un effet salidiurétique maximal moins important que celui obtenu avec les diurétiques de l'anse
  - **Mécanisme** : agissent en bloquant le système de réabsorption du sodium mais leur mode d'action intime reste mal connu (ne bloquant pas l'action d'ADH, ce qui entraîne une intoxication à l'eau)
  - **Conséquences sur la diurèse** : l'urine obtenue se caractérise par : kaliurèse augmentée, chluriurèse  $\geq$  natriurèse, augmentation de la magnésurie et de l'élimination de  $\text{H}^+$ , diminution de la calciurie et de l'excrétion rénale de l'acide urique (sauf pour l'acide trénilique)
  - **Contre-indications** : insuffisance rénale sévère (aggravation de l'hyponatrémie), hypokaliémie, hypersensibilité aux Sulfamides, encéphalopathie hépatique, grossesse et allaitement
- **Diurétiques épargneurs de Potassium** :
  - **Médicaments commercialisés** :
    - **Antagonistes spécifiques de l'Aldostérone** : Spironolactone (Aldactone®)
    - **Pseudo-anti-aldostérone** : Amiloride (Modamide®)
  - **Pharmacocinétique** : l'action des diurétiques est assez lente à apparaître (10-24h) per os et prolongé jusqu'à 48h per os. Traversent la barrière fœto-placentaire et le lait maternel, résorption des diurétiques lente, élimination prolongée (rectale et urinaire)
  - **Sites d'action** : agissent au niveau du tube contourné distal et la partie initiale du tube collecteur
  - **Conséquences** : entraîne une diurèse essentiellement sodée avec diminution de l'excrétion des ions  $\text{K}^+$  et  $\text{H}^+$
  - **Contre-indications** : les cas où peut survenir une hyperkaliémie : insuffisance rénale organique, apport de sels de Potassium, hyporéninisme spontané ou provoqué par un traitement par les IEC, diabète (si associé à une insuffisance rénale), hyperaldostéronisme primaire (syndrome de Conn), traitement psychotrope par les sels de Lithium