

UE / ENSEIGNANT : UE 26 Appareil cardiovasculaire/Leven

DATE : 20/02/2024

GROUPE : COUTY Jeanne, GOULESQUE Aziliz, MOYSAN Perrine

REMARQUES : Très peu de changements par rapport à l'année dernière.



PHARMACOLOGIE DES DIURÉTIQUES

Table des matières

I)	Rappels physiopathologiques	2
II)	Médicaments existants	3
III)	Pharmacodynamie	4
	<i>A) Mécanisme d'action</i>	4
	1) Diurétiques de l'anse :	4
	2) Diurétiques thiazidiques :	4
	3) Antagonistes de l'aldostérone :	5
	4) Diurétiques épargneurs de potassium non-antagonistes de l'aldostérone :	5
	<i>B) Propriétés pharmacologiques</i>	6
	Effet principal	6
IV)	Pharmacocinétique	7
V)	Indications	8
	1) Hypertension artérielle :	8
	2) Insuffisance cardiaque (IC) :	8
	3) IC décompensée	8
	4) Œdème aigu du poumon (OAP)	8
	5) IC évoluée (stades III / IV NYHA)	8
VI)	Effets indésirables	8
	· Hypovolémie	8
	· Hyperkaliémie	9
	· Hypokaliémie	9
	· Anomalies phosphocalciques	9
	· Hyperuricémie	9
	· Autres effets indésirables	9
VII)	Interaction médicamenteuses / Contre-indications	10

A) Interactions médicamenteuses 10

B) Contre indications

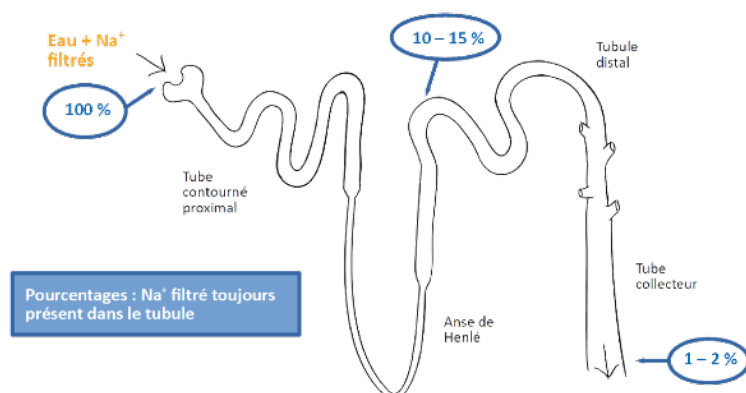
VII) Recommandations européennes en cardiologie 11

I) Rappels physiopathologiques

“Faire pipi c’est pas que de l’eau, c’est aussi du sodium : si vous suivez le sodium vous suivez l’eau”

Évidemment, qui dit diurétiques dit néphron. C’est ici que va se passer l’effet thérapeutique de ces médicaments. Ils ont tous en commun d’être natriurétiques et c’est en s’opposant à la réabsorption du sodium, qu’ils vont s’opposer à la réabsorption d’eau.

Finalement, on élimine de l’eau et du sel en bloquant les mécanismes physiologiques de leur réabsorption.



Selon la localisation de la cible pharmacologique, l’impact ne sera pas le même:

Tubule proximal :

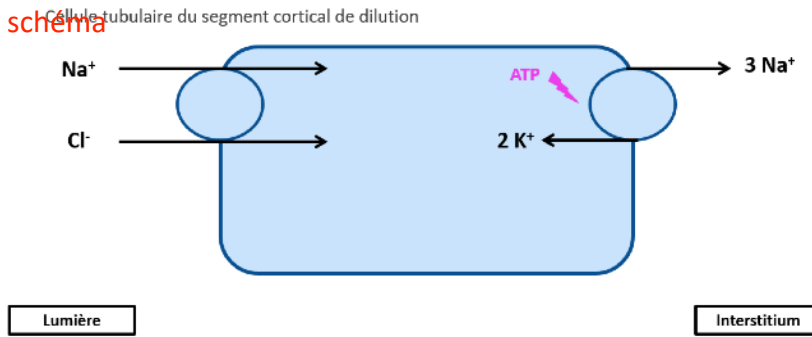
- Réabsorption ~60% sodium filtré
- Pompe Na⁺/K⁺ – ATPase (mécanisme actif)
- Réabsorption eau : suit passivement sodium (mécanisme passif)

Anse de Henlé : A un intérêt pharmaco

- Réabsorption 25 – 30 % du sodium total filtré
- Co-transport Na⁺/K⁺/2Cl⁻ sur la membrane apicale des cellules → entrée dans la cellule tubulaire.
- Na⁺/K⁺ – ATPase : transfert du sodium vers l'interstitium rénal pour retourner vers la circulation générale
- Potassium : retour à la lumière tubulaire par canal potassique dédié.

=coté urine

Manque un schéma



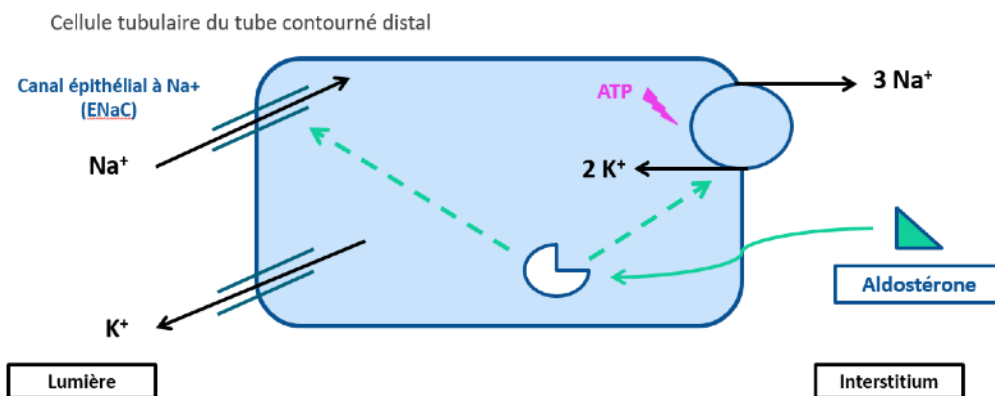
Segment cortical de dilution (virage au-dessus de la branche de Henlé)

- Fin de la branche ascendante de Henlé : urines hypotoniques
- Co-transport Na⁺/Cl⁻
- Na⁺/K⁺ – ATPase : transfert du sodium vers interstitium rénal

Tubule distal

- Réabsorption Na⁺ contre ions H⁺ et K⁺
- Sous contrôle de l'aldostérone : ↑ transcription des gènes des transporteurs ioniques, on augmente leur production.

La quantité d'ENaC actif dépend de la quantité d'aldostérone.



II) Médicaments existants

Diurétiques thiazidiques	Hydrochlorothiazide	(Esidrex)
	Indapamide	(Fludex)
	Ciclétanine	(Tenstaten)
Diurétiques de l'anse	Furosémide	(Lasilix) : PO, IV ou IM
	Pirétanide	(Eurelix)
	Bumétanide	(Burinex)
Hyperkaliémiants antagonistes de l'aldostérone	Spirolactone	(Aldactone)
	Canrénoate de potassium	(Soludactone) : pour injection IV lente
	Eplénérone	(Inspra)
Hyperkaliémiants non-antagonistes de l'aldostérone	Amiloride	(Modamide)
	Triamterène	Uniquement en association

Le furosémide est le plus connu, il est rapide on peut l'utiliser en situation d'urgence.

III) Pharmacodynamie

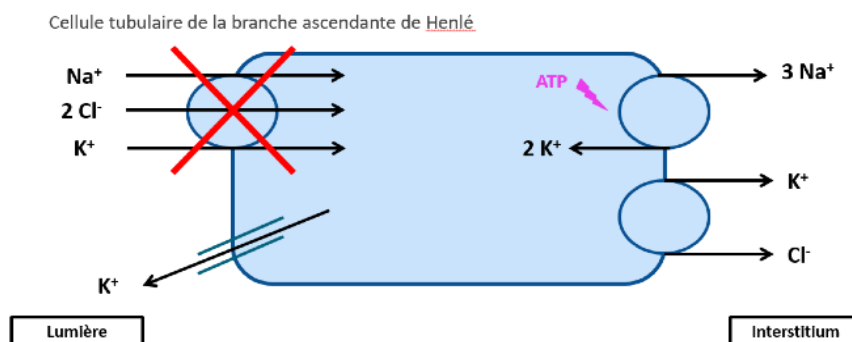
A) Mécanisme d'action

Pas de médicaments agissant sur le tubule proximal.

1) Diurétiques de l'anse :

Bloquent le co-transport $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ du pôle luminal des cellules tubulaires de la branche ascendante de Henlé. *Il arrive par le côté urinaire sur le schéma.*

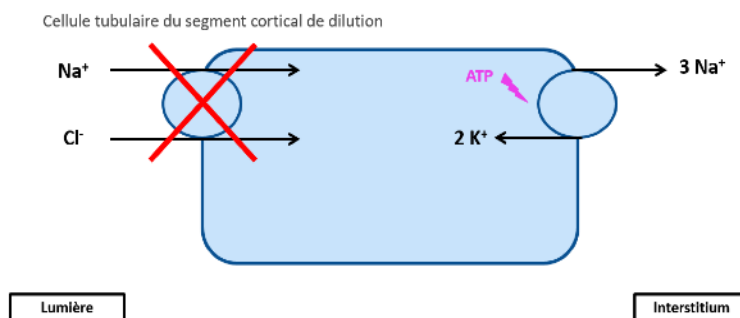
- ↓ réabsorption Na^+
- ↓ réabsorption K^+
- ↓ réabsorption Ca^{2+} , Mg^{2+}



2) Diurétiques thiazidiques :

Bloquent le co-transport Na/Cl^- du pôle luminal des cellules du segment cortical de dilution
 ↓ entrée intracellulaire Na^+
 ↓ réabsorption Na^+ vers interstitium par $\text{Na}^+/\text{K}^+ - \text{ATPase}$ (donc augmentation de la natriurèse)

↑ réabsorption tubulaire Ca^{2+} (effet anticalciurétique)



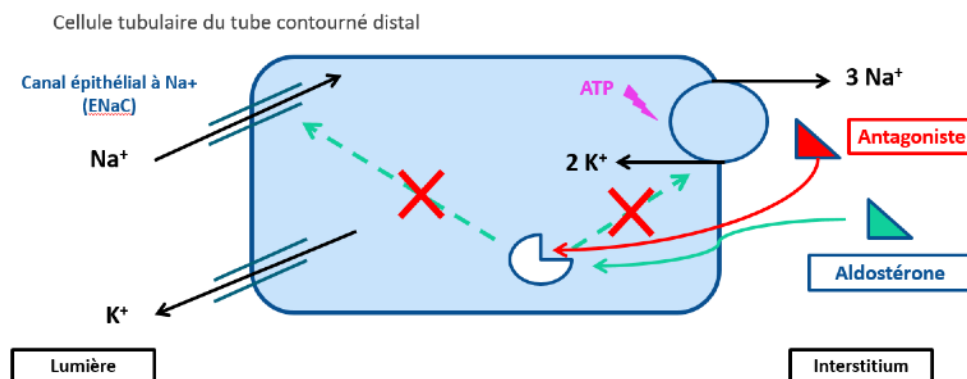
3) Antagonistes de l'aldostérone :

- Compétition avec aldostérone pour les récepteurs aux minéralocorticoïdes intracellulaires

Effet natriurétique dépend des concentrations en aldostérone

Effet plus marqué en cas d'hyperaldostéronisme

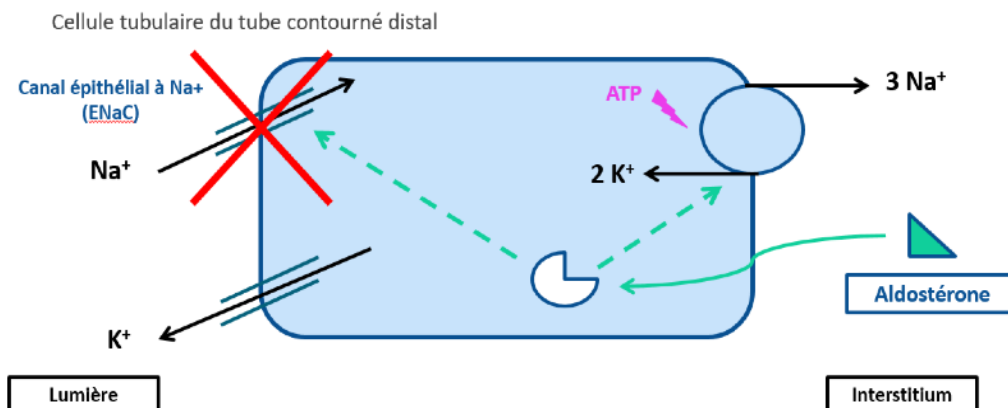
Effets de l'aldostérone diminuent réabsorption Na^+ contre ions H^+ et K^+ en diminuant l'expression de l'échangeur EnaC (Canal épithélial à Na^+)



4) Diurétiques épargneurs de potassium non-antagonistes de l'aldostérone :

- Bloquent directement l'échangeur EnaC de la membrane luminale
 ↓ entrée intracellulaire Na^+
 ↓ réabsorption Na^+

↑ K⁺ par ↓ sorties vers la lumière tubulaire



Le médicament ne bloque pas la totalité de l'action de l'échangeur, il se focalise sur le sodium.

B) Propriétés pharmacologiques

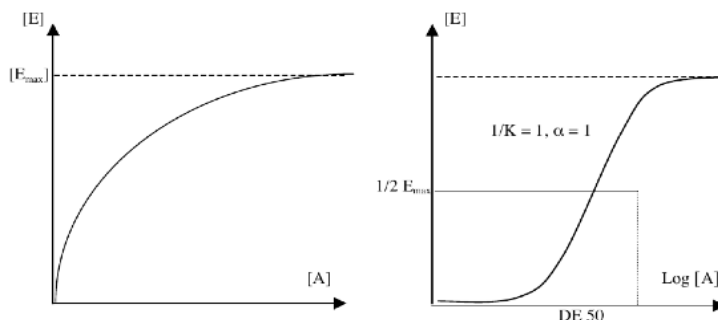
Effet principal :

↑ Diurèse et donc du volume des urines de 24h.

Conséquence de ↑ l'élimination urinaire de Na⁺ suivie de celle d'eau.

Puissance : dose nécessaire pour atteindre 50% de l'effet maximal.

Efficacité : ampleur de l'effet maximal, ou plafond. Intensité maximale d'effet qu'on peut espérer avoir (il y a une corrélation entre l'efficacité et le site où le diurétique agit dans le néphron).



Courbes concentrations-effet agoniste parfait

1) Diurétiques de l'anse :

Effet natriurétique **le plus efficace** : 20 – 25 % du Na⁺ filtré total

« High ceiling diuretics » (diurétiques « hauts de plafond ») synonyme de diurétiques de l'anse en anglais. En effet, E_{max} est largement supérieur en comparaison avec toutes les autres classes de diurétiques.

Action natriurétique puissante de courte durée → pas adaptés au ttt de l'hypertension artérielle en première intention (effet rapide et brutal et non prolongé).

- 4 – 6 heures après prise orale
- 3 heures après administration IV

“Vite, fort et pas très longtemps”

2) Diurétiques thiazidiques :

Effet natriurétique maximum $\leq 10\%$ du sodium total filtré car il y a moins de sodium à arriver à ce niveau.

↑ doses entraîne

- ↑ natriurèse
- ↑ excrétion Cl^- et K^+
- ↓ excrétion Ca^{2+}

3) Antagonistes de l'aldostérone :

Effet natriurétique directement dépendant des concentrations en aldostérone

Effet natriurétique et antikaliurétique (conserve le potassium. Si patient a déjà un IEC, risque de surcharge en K^+) marqués en cas d'hyperaldostéronisme

4) Diurétiques épargneurs de potassium non-antagonistes de l'aldostérone :

Effet natriurétique indépendant des concentrations d'aldostérone

Effet faible : 1 – 2 % du Na^+ filtré total (car peu de sodium qui arrive à ce niveau du néphron).

Intérêt : épargne potassique

	Effet natriurétique maximal	Effet sur la kaliémie	Effet sur la calciurèse
Diurétiques de l'anse	20 – 25 %	↓	↑
Diurétiques thiazidiques	5 – 10 %	↓	↓
Diurétiques épargneurs potassiques	1 – 3 %	↑	– ou ↓

Les diurétiques de l'anse font diminuer le potassium, le sodium et le calcium.

Les thiazidiques peuvent faire augmenter la calcémie.

IV) Pharmacocinétique

Dans l'extrême majorité des cas, les anti-aldostérone sont l'exception.

Il faut que les médicaments soient présents au niveau urinaire (pôle où existe le transporteur). Ils arrivent donc dans l'urine et depuis celle-ci ils vont bloquer le transporteur. Ils doivent donc être éliminés soit par filtration glomérulaire soit par sécrétion tubulaire.

Excrétion rénale obligatoire pour être présents dans l'urine tubulaire (sauf anti-aldostérones) car sites d'actions présents sur la membrane luminale des cellulaires tubulaires.

Deux mécanismes :

- Filtration glomérulaire
- Sécrétion tubulaire

Passent la barrière fœto-placentaire et dans le lait maternel.

	Biodisponibilité orale	Demi-vie d'élimination	Voie d'élimination	
			Rein	Métabolisme
<u>Hydrochlorothiazide</u>	70 %	6 – 25 h	95 – 100 %	–
Furosémide	65 %	1 h	65 %	35 %
Bumétamide	95 %	1,5 h	65 %	35 %
<u>Spironolactone</u>	65 %	1,5 h	–	100 %
<u>Éplérénone</u>	50 %	3 – 5 h	5 %	95 %
<u>Amiloride</u>	15 – 25 %	24 h	100 %	–
<u>Triamtèrene</u>	50 %	4,2 h	100 %	–

- Spironolactone : métabolite actif à longue demi-vie (canrénone) explique effet prolongé
- Hydrochlorothiazide: diurétique thiazidique, voie d'élimination rénale à presque 100%.
- Furosémide et bumétamide: diurétiques de l'anse éliminés à 65% par voie rénale donc ils ont un effet à la différence des 35% éliminés par métabolisme. Ils n'auront pas d'effet, car l'effet est possible seulement si l'élimination urinaire est engagée.
- Les épargneurs de potassium non antagonistes de l'aldostérose sont éliminés à 100% donc ils vont pouvoir aller bloquer les canaux ENaC.
- Les médicaments antagonistes de l'aldostérose sont quasi exclusivement éliminés par métabolisme. Ici ça ne pose pas de problème car ils rentrent dans la cellule depuis la circulation systémique. Comme ces médicaments ne sont pas éliminés par voie rénale, ils n'atteindront pas leur cibles pharmacologiques et n'auront donc pas d'effet.

V) Indications

1) Hypertension artérielle :

Mécanisme ↓ PA induite par les diurétiques : mal connu

1. Premier temps : déplétion hydrosodée ↓ débit cardiaque (DC) ↓ PA

2. Mais après 4 semaines, le débit cardiaque revient à son état initial : ↓ résistances périphériques ?
 - Effet vasodilatateur artériolaire
 - Augmentation de la compliance des gros troncs artériels

Aujourd'hui on ne sait pas expliquer comment ces traitements marchent au long cours

2) Insuffisance cardiaque (IC) :

↓ rétention hydrosodée : traitement majeur de l'IC congestive

3) IC décompensée

Traitement diurétique **s'impose**, car le patient se charge d'œdèmes.

Adapter à l'importance de la rétention hydrosodée.

Réduire les doses une fois la phase de décompensation contrôlée sinon risque d'hypovolémie.

4) Œdème aigu du poumon (OAP)

Diurétiques de l'anse IV avec oxygénothérapie et vasodilatateurs (dérivés nitrés) : ttt d'urgence.

5) IC évoluée (stades III / IV NYHA)

L'IC évoluée est une pathologie chronique (contrairement aux pathologies ci-dessus qui sont aiguës).

Diurétiques anti aldostérone : effet favorable démontré sur la morbi-mortalité.

Prévention du remodelage myocardique lié à l'hyperaldostéronisme secondaire.

En association aux autres traitements de fond de l'IC.

VI) Effets indésirables

● Hypovolémie

-Déplétion sodée aiguë : ↓ excessive volume extracellulaire

FdR : patients âgés, faible poids corporel, diurétiques de l'anse, doses élevées, régime désodé

Risque de déshydratation extracellulaire aiguë avec hypovolémie

Cliniquement : vertiges + hypotension orthostatique

-Déplétion sodée chronique :

Patient traité au long cours, régime désodé strict, perte sodée extra-rénale (digestive par ex)

Cliniquement : asthénie, vertiges, crampes musculaires, hypotension orthostatique, troubles de la vigilance (sommolence voire désorientation si hypoNa sévère), nausées, vomissements.

- **Hyperkaliémie**

Diurétiques épargneurs potassiques.

L'hyperkaliémie n'est pas causée par tous les diurétiques, mais l'est par les médicaments antagonistes des canaux ENaC et antagonistes de l'aldostérone.

Facteurs de risque :

- Association sels de K⁺, AINS et médicaments du SRAA
- Diabète : hyperaldostéronisme secondaire (neuropathie), insulino-pénie (baisse de l'entrée cellulaire de K⁺)
- Insuffisance rénale

- **Hypokaliémie**

Plus fréquent et plus grave

Risque principal : essentiellement cardiaque

- **Anomalies phosphocalciques**

Thiazidiques, très rarement : hypercalcémie

Diurétiques de l'anse ↑ calciurie : peuvent favoriser une lithiase urinaire (peuvent créer des IR sur obstacle)

- **Hyperuricémie**

< 5 % des patients traitement chronique par thiazidiques ou diurétiques de l'anse

↑ réabsorption tubulaire proximale d'acide urique du fait de la ↓ volémie

Peut induire des crises de goutte.

Le plus souvent, un diurétique seul ne suffit pas à conduire à une hyperuricémie. Ce seront des diurétiques en association qui provoqueront cet effet.

- **Autres effets indésirables**

Spirolactone (antagoniste de l'aldostérone) : gynécomastie (effet anti-androgène)

Furosémide : ototoxicité (**toxicité des oreilles**) possible à fortes doses (surtout si association aux aminosides, en fait surtout eux qui sont ototoxiques)

VII) Interaction médicamenteuses / Contre-indications

A) Interactions médicamenteuses

↑ risque hypokaliémie

Laxatifs stimulants (augmentation pertes extra-rénales de potassium) , corticothérapie générale

↑ risques effets indésirables liés à l'hypokaliémie : médicaments torsadogènes, digoxine

Le principal risque de l'hypokaliémie est rythmique cardiaque, ce qui peut aussi être favorisé par certains médicaments.

↑ risque hyperkaliémie

Bloqueurs du SRAA, triméthoprime (dans le cotrimoxazole, Bactrim), AINS

↑ **risque hyponatrémie** (présent avec tous les diurétiques car c'est leur mécanisme d'action)

Carbamazépine ou oxacarbazépine + furosémide

Antidépresseurs : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

-Autres interactions

AINS : ↑ insuffisance rénale aiguë car ↓ perfusion rénale par diminution de la synthèse de prostaglandines, patients âgés ou déshydratés

Lithium : ↑ réabsorption tubulaire lithium, risque surdosage

Produits de contraste (radiologie) : ↑ insuffisance rénale aiguë

Metformine (ttt du diabète) : ↑ risque acidose lactique, en cas de déshydratation.

B) Contre indications

1) Thiazidiques

IRA sévère (clairance de la créatinine < 30ml/min) car ne sert pas à grand-chose, Hypokaliémie. Il a besoin d'être au niveau urinaire pour être actif

2) Diurétiques de l'anse

Hypovolémie, déshydratation, IR sur obstacle au niveau des voies urinaires

Insuffisance hépatocellulaire sévère

3) Epargneurs potassiques

Hyperkaliémie, IR sévère

VIII) Recommandations européennes en cardiologie

Pour la prise en charge pharmacologique de l'HTA, le traitement de première intention est :

- un traitement du système rénine-angiotensine associé à

- un antagoniste calcique ou un diurétique

De plus, dans l'insuffisance cardiaque on a une place majeure du SRAA, ce qui explique l'utilisation pendant très longtemps, en première intention, des ARAII et des IEC. On a montré qu'on réduisait la morbidité, la mortalité en bloquant ce SRAA.