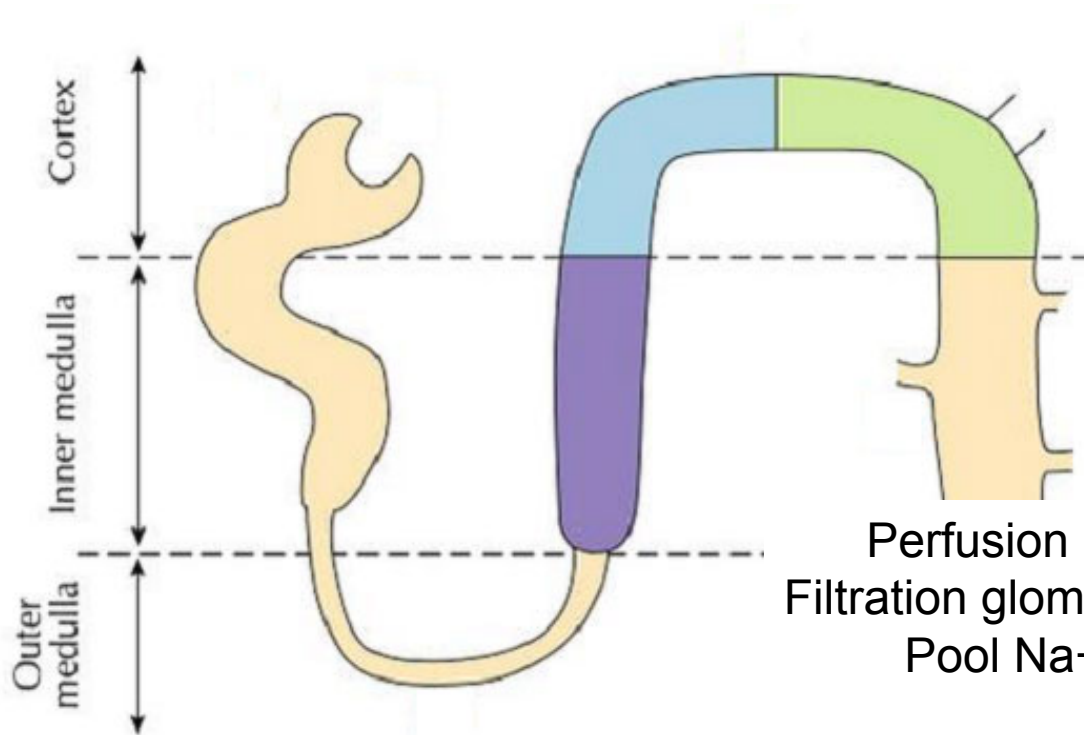


DIURETIQUES

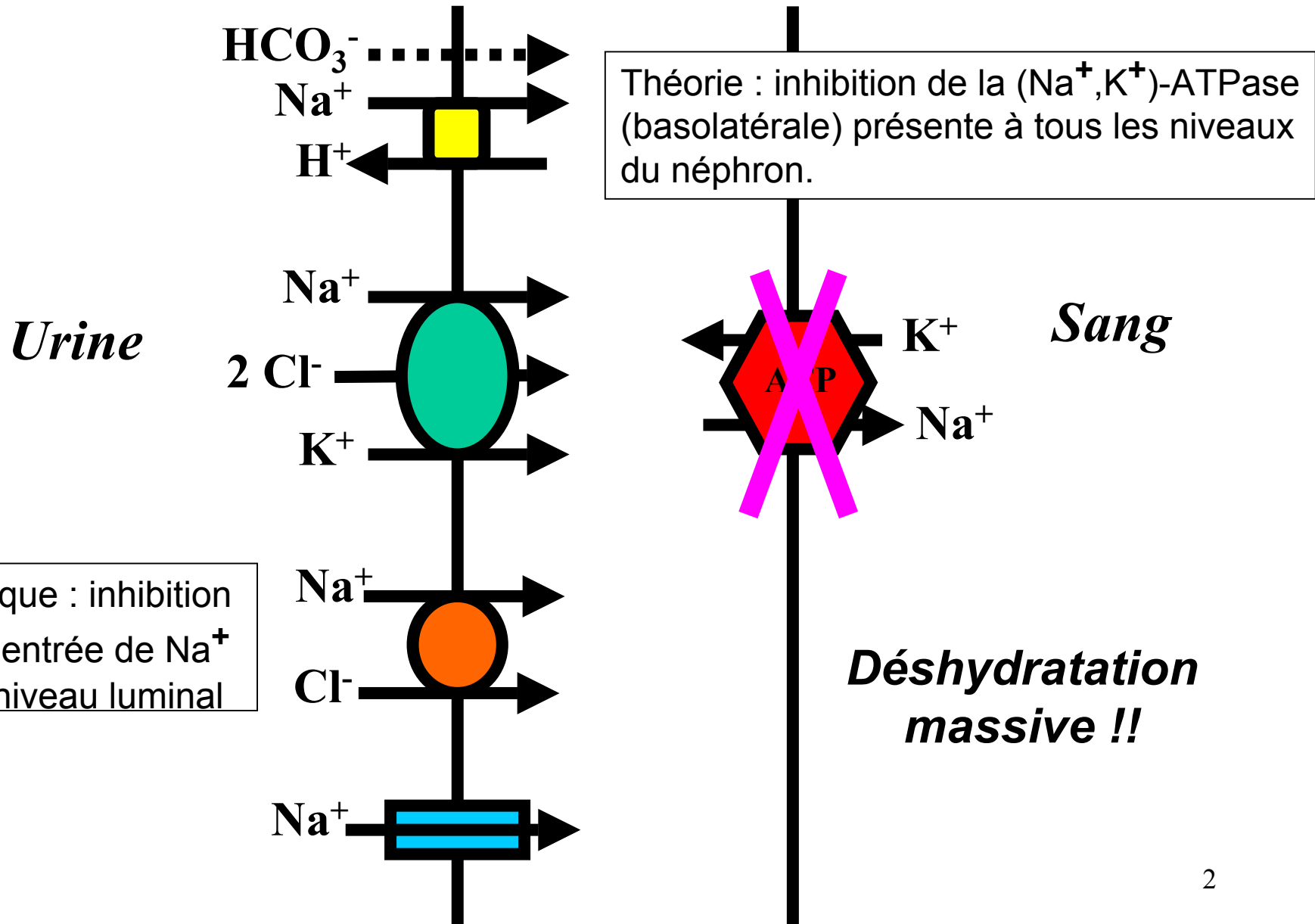
Définition plus exacte: Natriurétiques (salidiurétiques)

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



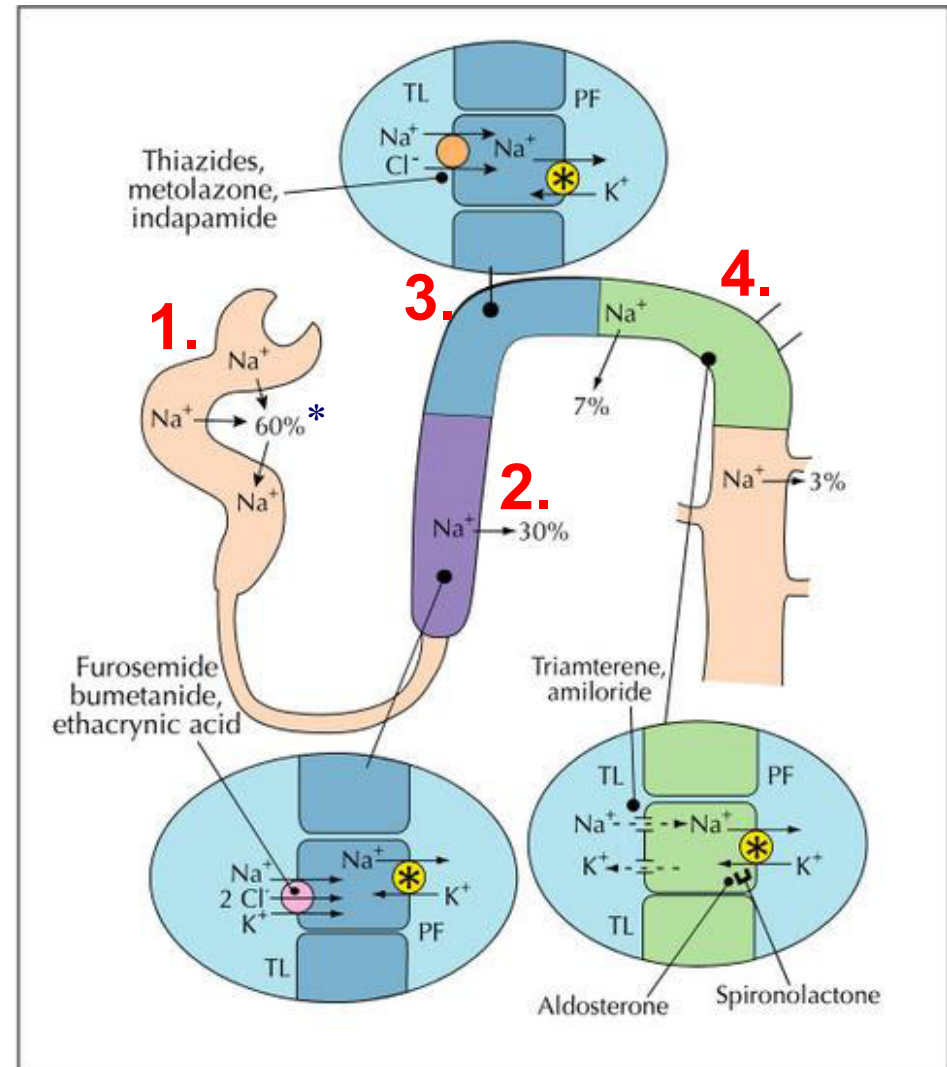
Perfusion rénale = 1.2 l/min
Filtration glomérulaire = 125 ml/min
Pool Na^+ filtré = 8X/jour

Cibles des diurétiques:



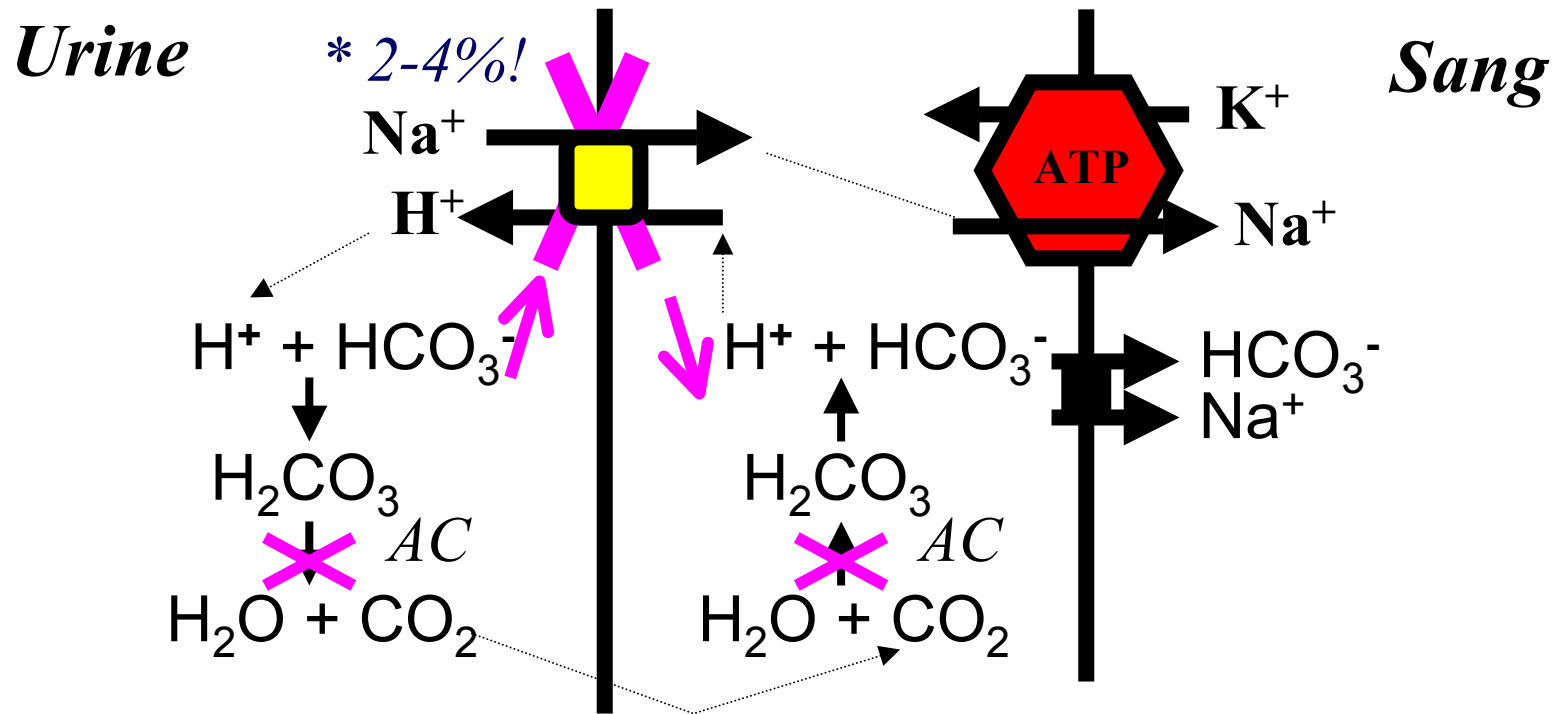
Sites d'action des diurétiques (néphron):

- 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^+

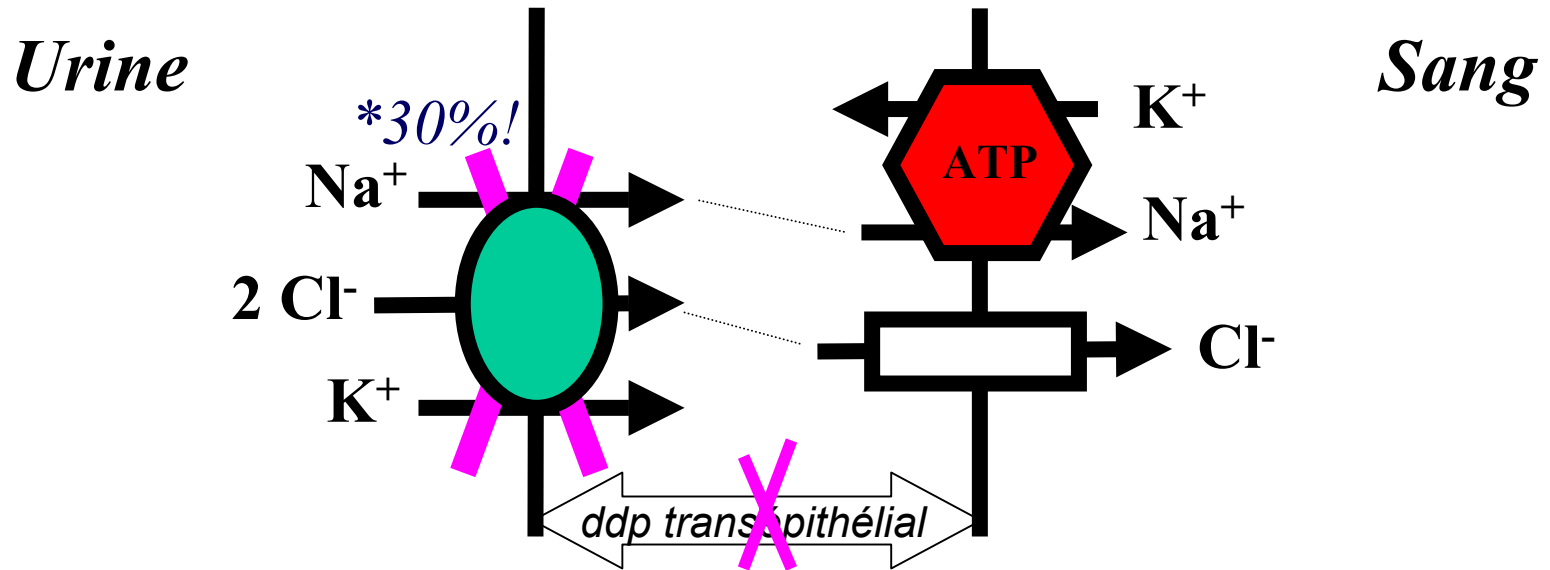
1. Diurétiques du Tube Proximal:



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 acidose (suite à la bicarbonaturie) réduisant l'activité des inhibiteurs

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*)
- 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)

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 à Furosemide.

Une tuile pour celui-ci qui se voulait confiant à l'issue de sa comparution. Au même titre, du reste, que ses conseils Mes Daniel Spreutels et Luc Deleu. Mais, les sept membres de la commission ont démonté un à un les arguments avancés par les avocats de Mourhit concernant la contre-expertise. 1. Selon le règlement de l'IAAF, la contre-expertise est toujours pratiquée dans le même laboratoire que l'expertise. Refus, dès lors, de voir celle-ci confiée au *labo* de Tunis, comme demandé par les Mourhit, d'autant que ce laboratoire n'est pas agréé pour détecter l'EPO. 2. S'il ne présente pas cette agrération, le laboratoire de Lausanne, reconnu par le CIO, est le plus expérimenté en matière de contrôles puisqu'il en pratique 800 par an pour l'EPO et 3.500 pour le Furosemide.

Mauvaise volonté...

Sur base de ces deux points, soulevés par les avocats de Mohammed Mourhit lors de sa comparution, la commission antidopage de la LBFA a estimé valide et fiable la procédure de l'IAAF quant au contrôle et aux analyses procédés dans cette affaire. Restait à se prononcer sur le fond! Et là les commissaires n'y ont pas été par quatre chemins, constatant que les échantillons A et B de Mourhit révélaient des traces d'EPO et de Furosemide. C'est donc à la majorité qu'ils ont décidé de suspendre Mohammed pour trois ans.

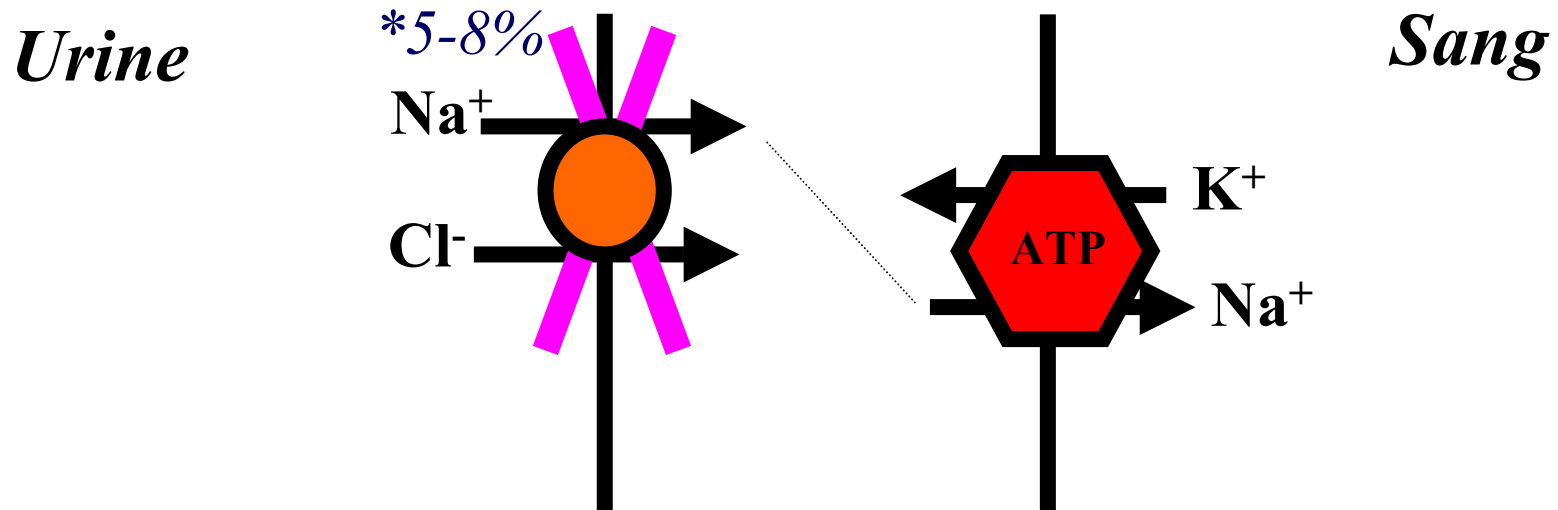
Pourquoi trois? Alors qu'ils auraient pu se contenter du minimum, soit deux... *'Il y a dans cette affaire deux éléments aggravants. Le premier est la mauvaise volonté de l'athlète qui persiste à nier l'évidence. Le deuxième est que le contrôle a quand même révélé la présence de deux produits!'* lance l'un des commissaires, visiblement outré par l'attitude de Mourhit, dont on se demande vraiment s'il a conscience de ce qui lui arrive.

La sanction a donc été communiquée, dès ce jeudi soir, à l'IAAF qui, selon la procédure, devrait l'entériner. Il n'est pas impossible désormais que Mohammed Mourhit saisisse le Tribunal Arbitral du Sport (TAS), son dernier recours!



© Belga

3. Diurétiques du Segment de Dilution :

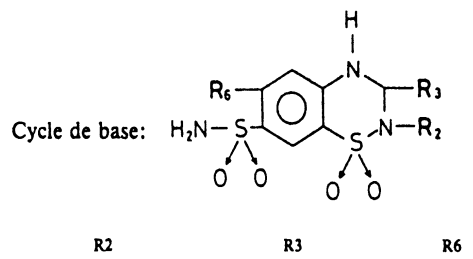


Diurétiques du segment de dilution (partie prox. TCD) ou Thiazides :

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

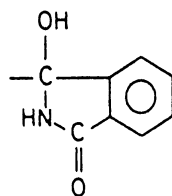
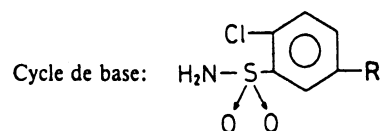
Thiazides et « dérivés ».

THIAZIDES (benzothiadiazides)

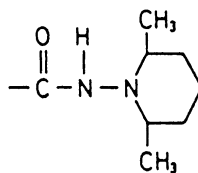


bendrofluméthiazide	-H	$-\text{CH}_2-$	$-\text{CF}_3$
cyclopenthiazide	-H	$-\text{CH}_2-$	-Cl
hydrochlorothiazide	-H	-H	-Cl
polythiazide	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CF}_3$	-Cl

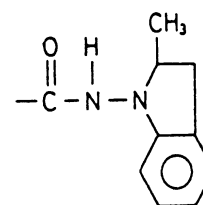
DÉRIVÉS DES THIAZIDES



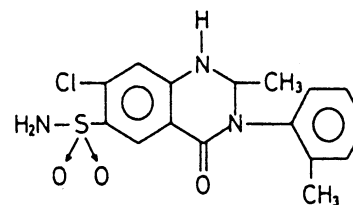
chlortalidone



clopamide

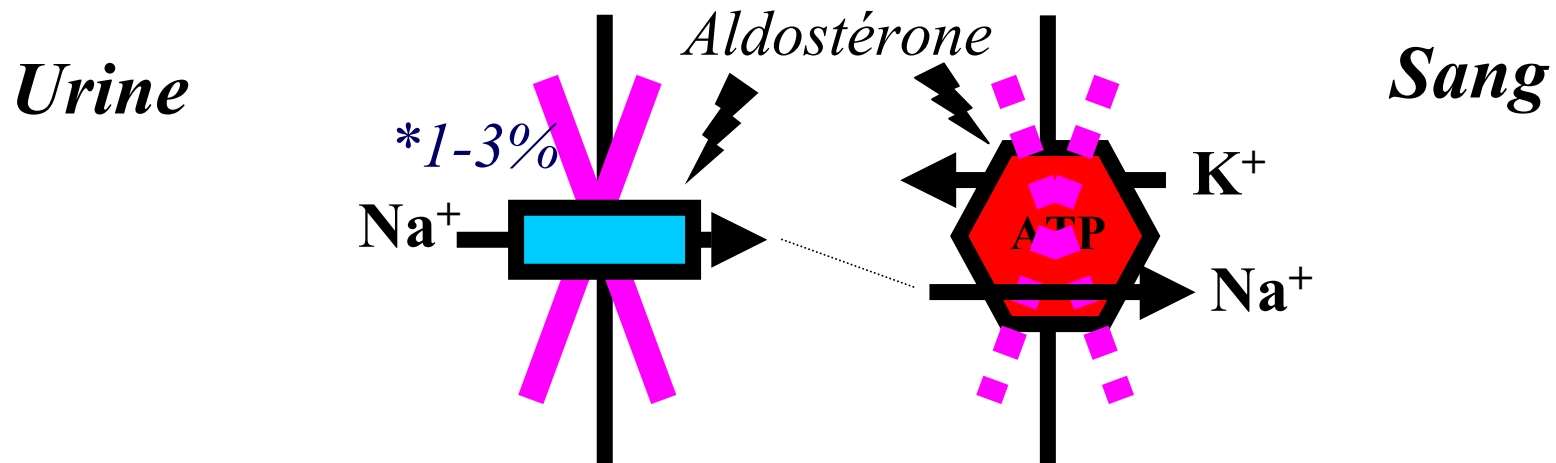


indapamide



métolazone

4. Diurétiques du Tube Contourné Distal:

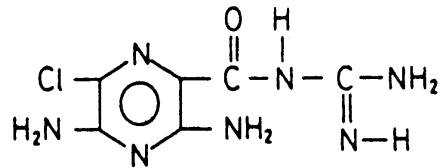


**Diurétiques du TCD (partie distale) et du tube collecteur
(ou Antagonistes de l'Aldostérone):**

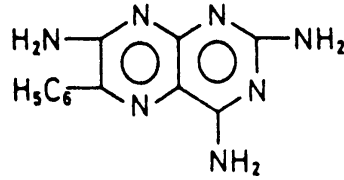
- **Antagonistes « physiologiques » de l'aldostérone (amiloride):**
 - inhibent le canal Na^+
- **Antagonistes « pharmacologique » de l'aldostérone (spironolactone):**
 - inhibent la pompe Na^+, K^+ -ATPase, le canal Na^+ & autres « éch. »
 - répondent à la loi d'action des masses → effets marqués en cas d'hyperaldostéronisme et faible en cas de surcharge sodique

Réduction du potentiel transépithélial et donc du gradient électrochimique favorisant la sortie du K^+ → HYPERKALIEMANT

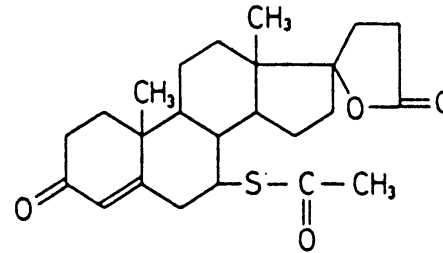
Antagonistes physiologiques et pharmacologiques de l'aldostérone.



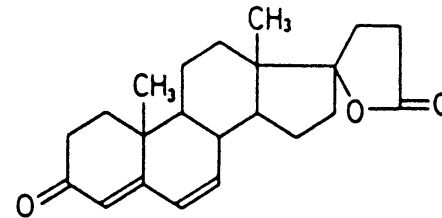
amiloride



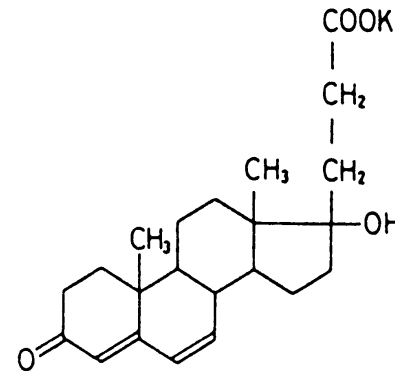
triamtérène



spironolactone



canrénone



canrénoate de potassium

Spécialités:

4 « sites », 4 « noms », 1 extra, 2 classes et des associations!

⇒ TP, Anse, Dil (TCD prox), TCD (distal)+TC

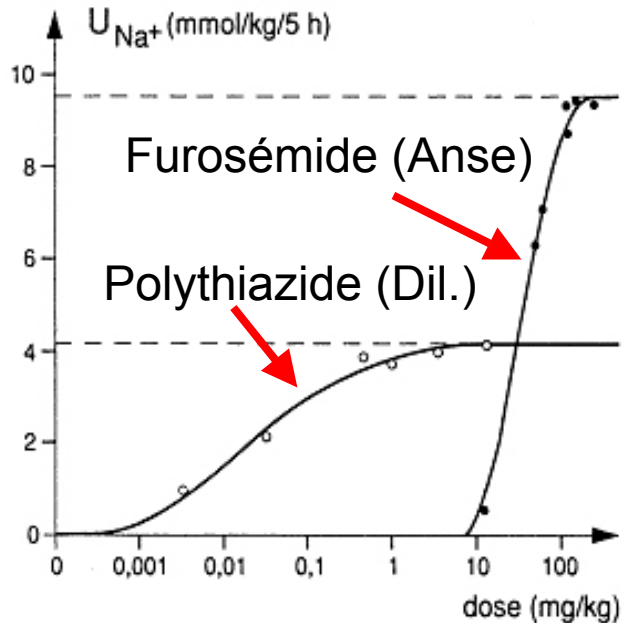
- Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique
- Thiazides et apparentés (hypokaliémants)
- Diurétiques de l'anse (hypokaliémants)
- Antagonistes de l'aldostérone
ou Diurétiques d'épargne potassique (hyperkaliémants)
- Diurétiques (vrais) osmotiques : Mannitol (administré en parentéral, excrété exclusivement par voie rénale, non-réabsorbé, mobilise l'eau cellulaire)

Posologie/Caractéristiques cinétiques des diurétiques:

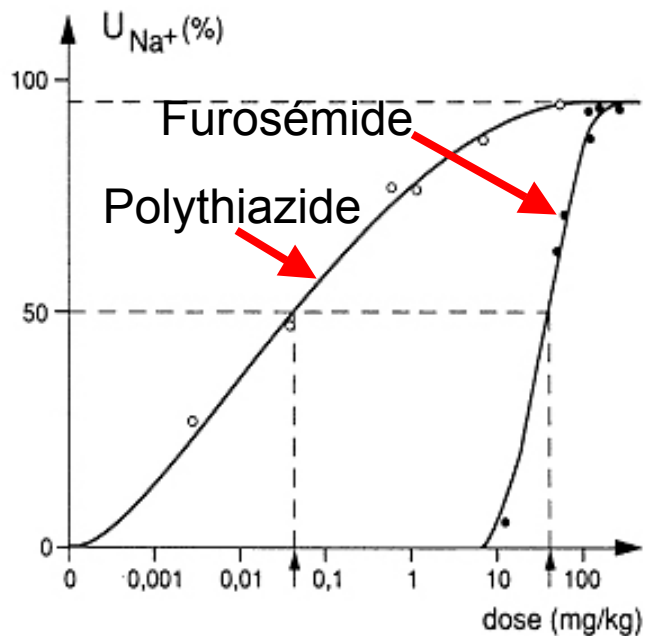
Classes de diurétiques (DCI)	Absorption intestinale (%)	Liaison protéines (%)	T1/2 d'élimination (h)	Durée d'action (h)	Posologie journalière (mg)	Voies d'administration
Thiazides et dérivés						
bendrofluméthiazide	90	95	3-4	6-18	2.5-20	per os
clopamide*	>90	46	6-9	6-18	5-40	
chlortalidone*	64	75	40-50	24-72	25-200	
cyclopenthiazide		92		12-24	0.5-1	
hydrochlorothiazide	70	64	2-15	6-12	25-100	
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	5-20	per os
spironolactone (canrénoate de potassium)	70	98	10-35	24-36	75-200 (200-600)	per os (parentérale)
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.

Déterminants de l'action salidiurétiques:



1. Efficacité → importance de l'effet natriurétique (effet max pour une dose plafond)
!! effets indésirables (humoraux et métab.) aussi dose-dépendants et donc proportionnels à la déplétion sodée
Rq. Diurétiques d'épargne potassique peu efficaces ⇒ surtout combinaison



2. Puissance → dose pour laquelle 50% de l'effet natriurétique max est obtenu ⇒ effets natriurétiques équipotents entre les spécialités.

Cfr. polythiazide 25X+ puissant que le chlorothiazide mais comprimé le plus faiblement dosé : 1-4 mg au lieu de 25-100 mg ; bumétanide 40X+ puissant que le furosémide mais plus faiblement dosé : 1-2 mg au lieu de 20-80 mg

3. Cinétique :

Durée d'action du diurétique en prise unique ou répétée >< riposte homéostatique

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

Indications majeures des diurétiques :

- **Oedèmes**

Oedèmes cardiaques, cirrhotiques ou rénaux ...
procèdent tous d'une rétention rénale de Na⁺

- **Hypertension artérielle**

- **Glaucome**

Oedèmes :

Diurétiques = traitements symptomatiques à associer avec repos
+ régime hyposodé + traitement étiologique

@ insuffisance cardiaque :

- traitement d'urgence de l'oedème aigu du poumon → diurétiques de l'anse injectable (réduction rapide de la pression de remplissage du coeur droit)
- traitement de base de l'insuffisance cardiaque chronique → diurétiques ...
 - si hypokaliémie ou digitalisation associée (ou anti-arythmiques): association diurétiques hypo- et hyperkaliémants
 - si IECA : co-prescription hyperkaliémants contre-indiquée
 - si hyperaldostéronisme (chronicité des oedèmes) : hypo- + hyperkaliémants + IECA

@ cirrhose :

- hyperaldostéronisme secondaire ⇒ antagonistes de l'aldostérone (si poussées : + diurétiques de l'anse ou thiazides)

@ oedèmes rénaux :

- si clairance de la créatinine < 30 ml/min : thiazides inactifs
⇒ diurétiques de l'anse

Oedèmes oui ... mais ...

- *Pas indiqués pour les oedèmes de grossesse ou encore liés à une cause locale veineuse ou lymphatique (ni suite à la prise d'antagonistes calciques)*
- *Pas indiqué dans l'obésité (!! automédication → oedèmes cycliques idiopathiques, aggravés par les diurétiques hypokaliémants ⇒ traitement transitoire par les antagonistes de l'aldostérone)*

Indications majeures des diurétiques :

- **Oedèmes**
- **Hypertension artérielle**

!! effets complexes !!

- Effets de concentrations des liquides extracellulaires :
 ↓ débit et donc du travail cardiaque
- ↓ résistance vasculaire et normalisation du débit
 (tjrs lié à l'effet natriurétique)
- Action vasculaire directe : vasodilatation veineuse
 (médiée par lib. des Pg rénales ?)

- **Glaucome**

Hypertension artérielle:

Monothérapie :

Traitement de 1ère intention de l'HTA (Essais cliniques : 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

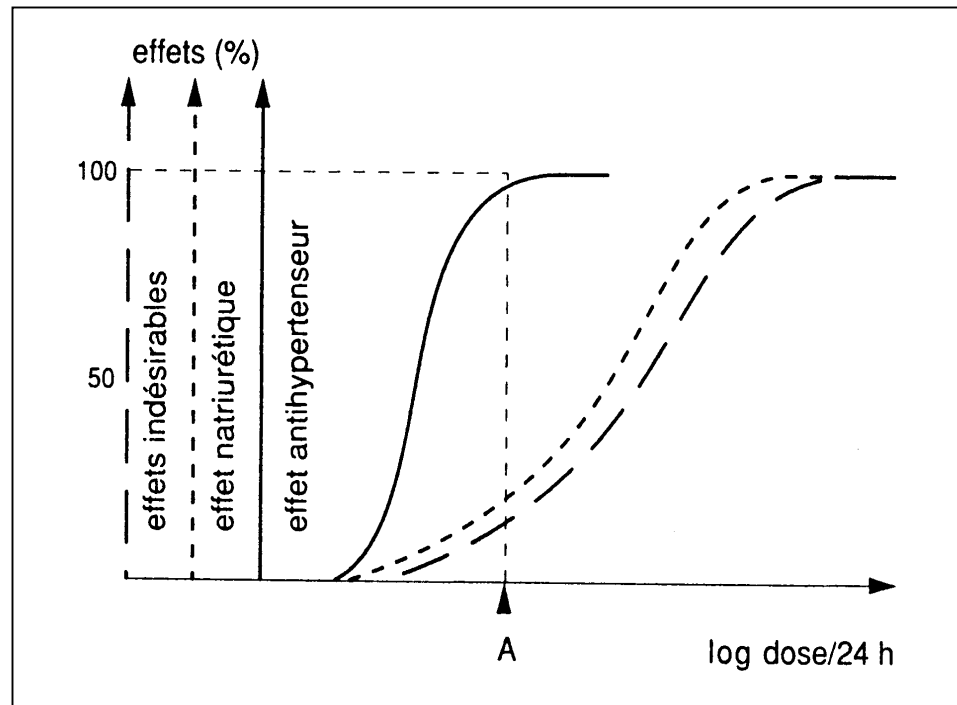
$\rightarrow$ recherche de la dose antihypertensive minimale efficace (<< posologie traitement des oedèmes)

Polythérapie :

Association à priori synergistique: bénéfice de doses réduites des 2 médicaments
 $\rightarrow$ spécialités présentant ces associations toutefois pas en 1ère intention.

#

La tolérance électrolytique des diurétiques (courbes discontinue) 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**
- **Hypertension artérielle**
- **Glaucome**
Aigü et chronique

Indications mineures ou rares :

-Mal des montagnes et épilepsie (inhib. anhydrase carbonique)

-Hypercalciurie → Lithiase urinaire, déminéralisation osseuse

Thiazides = anti-calciuriques (stimulation de la réabsorption de Ca^{2+})

-Hypercalcémie

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)

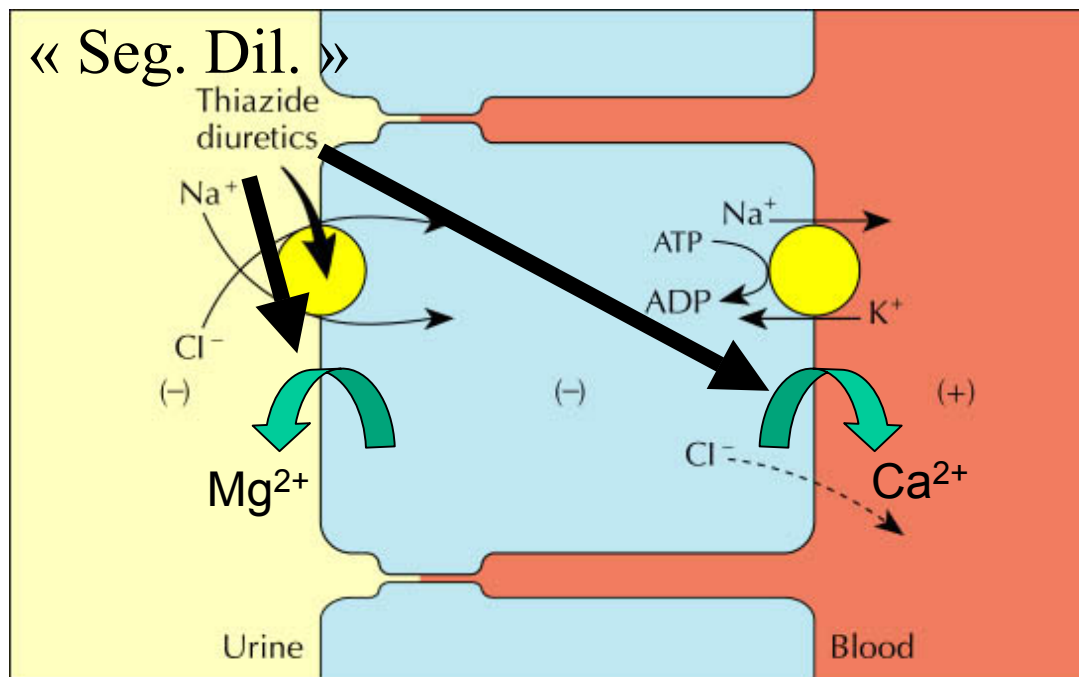
via stimulation de la réabsorption proximale de bicarbonates

-Insuffisance rénale aigüe

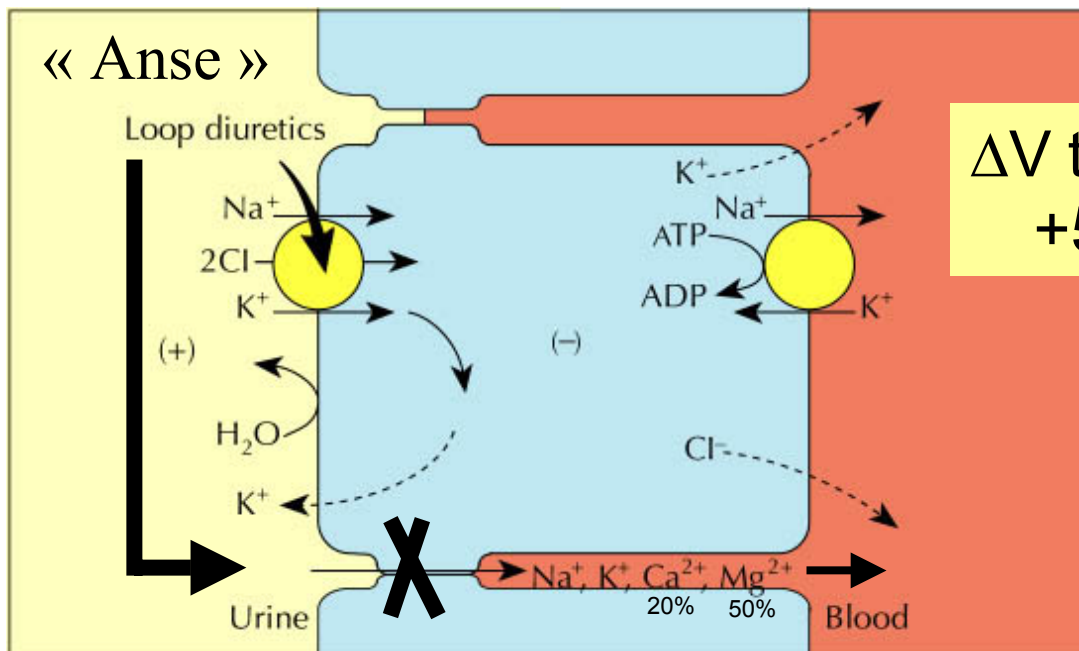
DDA et diurétiques osmotiques

-Intoxication aigüe

Diminution de la réabsorption d'anions halogénés (DDA)



Thiazides = anti-calciuriques



ΔV transépithélial
+5 à +25 mV

DDA = calciuriques

Effets secondaires des diurétiques :

i. Hypokaliémants ou Kaliurétiques (Thiazides/DDA) :

- Hyponatrémie (souvent en association à un régime hyposodé drastique)
→ hypovolémie, hypotension (orthostatique), insuffisance rénale
(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 ; soit env. 100 mmol/jour

❖ association à un diurétique antikaliurétique OU sels de K⁺ (50 mmol/j) ;
jamais les deux et ! ! risque d'hyperkaliémie

Effets secondaires des diurétiques (suite) :

i. Hypokaliémants ou Kaliurétiques (Thiazides/DDA) :

- ↓ chlorémie¹, ↓ magnésémie², ↑ lithiémie³
 - ❖ ¹alcalose métabolique !
 - ❖ ²facteur de risque d'arythmies cardiaques !
 - ❖ ³avec Li (toxicité) !

- ↑ calcémie (thiazides) : hyper-parathyroïdisme primaire latent/traitement vit. D !
- ↓ calcémie (DDA)

- Hyperglycémie : diminution de la tolérance au glucose (via e.a. inhibition de la libération d'insuline) ⇒ adaptation du traitement chez patients diabétiques

- Hyperuricémie : ↑ urates (via réabsorption proximale)

- Hyperlipidémie : ↑ LDL, VLDL et TG

- Ototoxicité (DDA)

Effets secondaires des diurétiques (suite et fin):

ii. Hyperkaliémants ou Anti-kaliurétiques :

- Hyperkaliémie et acidose hyperchlorémique (plus marquée en cas de cirrhose):
Différence notable selon les patients
 - ❖ contrôle des taux même lq kaliurétiques associés
 - ❖ recherche d'insuffisance rénale préalable (CI majeure)!
- Spironolactone : compétition avec hormones sexuelles ; effets réversibles
Chez l'hô : impuissance, gynécomastie
Chez la femme : effets androgènes
- Lithiase urinaire (triamtérène)

Précautions :

- AINS anti-natriurétiques (par inhib. Synthèse Pg et inhibition de la sécrétion des DDA) ; d'autant plus aigü pour le triamtérène qui maintient la filtration glomérulaire en stimulant la production de Pg rénales et aussi pour les diurétiques de l'anse, inhibition de leur sécrétion tubulaire
⇒ réduction de l'efficacité des diurétiques (risque d'aggravation de l'HTA)
- + see 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)

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

Prescrire, Sept. 2001

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).