

– UE 5 : EC Maladies cardiovasculaires –
Les diurétiques

<i>Semaine</i> : n°6 (du 19/02/18 au 23/02/18) <i>Date</i> : 23/02/2018	<i>Heure</i> : de 14h00 à 15h00	<i>Professeur</i> : Pr. Luyckx
<i>Binôme</i> : n°29		<i>Correcteur</i> : n°38
<i>Remarques du professeur</i>		

PLAN DU COURS

I) Définitions – Généralités

II) Diurétiques hypokaliémiants

A) Les diurétiques de l'anse de Henlé

- 1) *Mécanisme d'action*
- 2) *Médicaments et indications*

B) Les thiazidiques et apparentés

- 1) *Mécanisme d'action*
- 2) *Médicaments et indications*

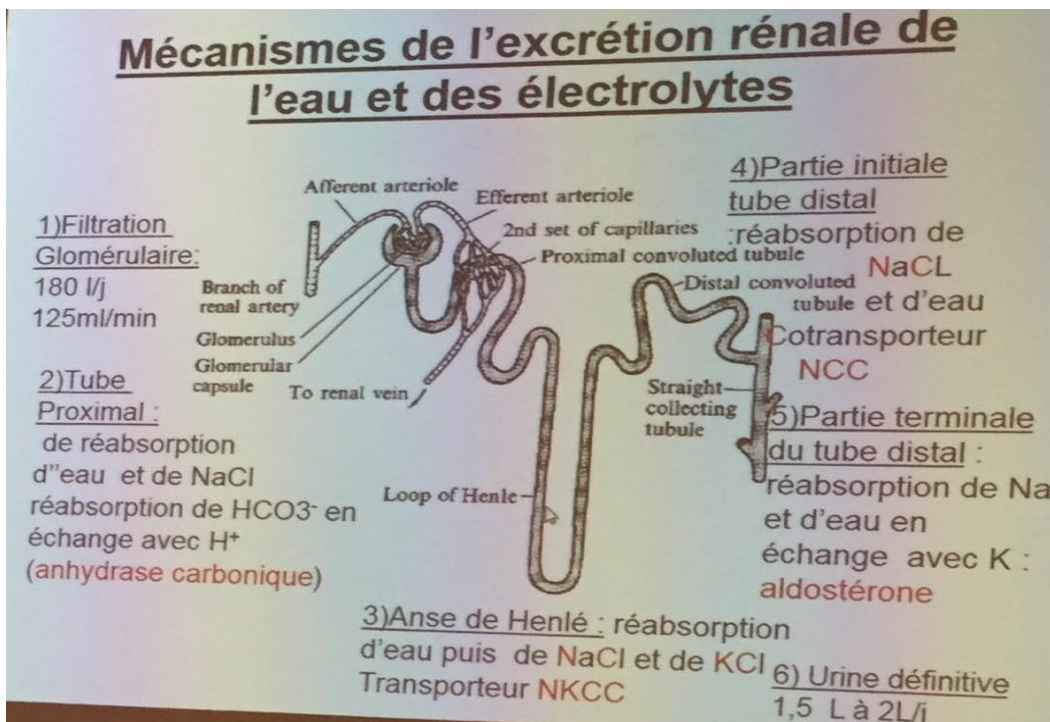
C) Effets indésirables des diurétiques hypokaliémiants

I) Définitions – Généralités

Le diurétique est un médicament qui augmente la diurèse c'est-à-dire le volume d'eau retrouvé au niveau des urines.

L'eau est diurétique. L'eau n'a jamais fait baisser la tension artérielle. D'ailleurs dans certaines pathologies, il est conseillé de diminuer les quantités d'eau absorbée pour limiter les pb de rétention hydrosodée et l'hypertension.

L'effet diurétique n'est pas le seul responsable de la chute de pression artérielle mais il y a aussi l'effet natriurétique = permet d'éliminer l'eau et permet la perte du sodium. Ce sont ces deux effets qui permettent de stabiliser ou diminuer la tension artérielle



Ces produits agissent sur la réabsorption de l'eau et des électrolytes tout au long du néphron.

Mécanismes de réabsorption :

Le sang est filtré au niveau glomérulaire, apporté par les artéioles afférentes, le liquide est filtré par le glomérule et repart par l'AGE. Tous les jours on a 180L/j ce qui permet d'éliminer les principaux déchets hydrosolubles.

99% des liquides filtrés sont réabsorbés pour limiter l'élimination d'eau et d'électrolytes=> diurèse de 1,5 L par jour.

La Clairance de créatinine est d'environ 120-125mL /min. Quand on passe sous 90ml/min on peut parler d'insuffisance rénale.

La première absorption importante a lieu au niveau du tube contourné proximal => réabsorption d'eau et chlorure de sodium importante, cela se fait sous la dépendance de l'anhydrase carbonique. En plus de la réabsorption d'eau et de sodium, il y a une réabsorption d'ions HCO₃⁻ (ions bicarbonates). Il y a un échange entre un ion bicarbonates(réabsorbé) et 1 proton (éliminé).

Actuellement il n'y a plus d'anti-hypertenseur qui agit en inhibant l'anhydrase carbonique

Il existe un diurétique = diamox® (acétazolamide) Qui permet d'avoir un effet diurétique très important. Utilisé dans certains cas d'oedèmes et non pour l'HTA

Puis on aura un changement d'osmolarité dans la partie descendante = l'anse de henlé, on a une réabsorption d'eau importante sans électrolytes => l'ultrafiltrat sera plus concentré en électrolytes.

Dans la branche ascendante, on a une réabsorption électrolytes sans eau : surtout chlorure de sodium et de chlorure de potassium rendant l'ultrafiltrat (l'urine) isotonique. Cela se fait sous l'influence du transportante NKCC (sodium, potassium, chlorure, chlorure). D'autres éléments minéraux peuvent être réabsorbés comme le magnésium.

Diurétiques de l'anse de Henlé : furosémide – LASILIX® = chef de file

Dans la partie initiale du tube contourné distal, on a une réabsorption d'eau et de chlorure de sodium, sous l'influence d'un co-transporteur NCC (co transporteur de Na^+ et Cl^-). Là vont agir les diurétiques thiazidiques (très utilisés dans l'hypertension), souvent associés avec des produits qui agissent sur le système rénine-angiotensine-aldostérone.

On arrive dans la partie terminale du tube distal, ici c'est l'aldostérone qui joue son rôle de minéralocorticoïde. L'aldostérone entraîne une rétention d'eau et de chlorure de sodium, le sodium est réabsorbé en échange d'un potassium. Il existe des anti-aldostérone diurétiques qui peuvent agir directement sur le récepteur de l'aldostérone (en le bloquant) ou sur les canaux qui permettent les échanges sodium-potassium.

Ex diurétiques : spironolactone

II) Diurétiques hypokaliémants

A) Les diurétiques de l'anse de Henlé

Ils appartiennent aux diurétiques hypokaliémants.

1) *Mécanisme d'action*

diminution de la réabsorption d'eau et inhibition du co-transporteur Na^+ , K^+ , 2Cl^- (NKCC) au niveau de l'anse de Henlé

On obtient :

- une diurèse
- une natriurèse
- une hypokaliémie
- une hypochlorémie
- mais aussi une hypocalcémie (souvent à forte dose), hypomagnésémie (accompagne souvent l'hypokaliémie)

Il faut trouver la bonne dose qui donne l'effet HTA sans trop modifier les électrolytes.

Risques de troubles hydro-électrolytiques si les doses sont fortes : déshydratation, accident d'hyponatrémie, d'hypokaliémie, ... Il faut surveiller les éléments minéraux quand un patient est sous traitement de diurétique de l'anse.

2) *Médicaments et indications*

- **HTA** ($\text{PA} = \text{Dc} \times \text{RP}$) donc effet diurétique, diminution de RP.
Faible posologie, voie orale, le matin, 1ère intention (HTA + IR ou +IC). Ils permettent une diminution de la résistance périphérique par une diminution de la volémie => chute de la tension artérielle
Près de 70% des patients y répondent mais le problème c'est qu'on a un épuisement de l'effet au bout de quelques mois, quelques années, on ajoute souvent un produit qui agit sur le système rénine-angiotensine-aldostérone
Il ne faut pas de doses élevées : 20- 40 mg/j en vo avec le furosémide (il ne faut pas aller plus loin sinon il y aura plus d'effets indésirables que bénéfiques). En augmentant les doses on va vers un effet anti-oedèmes
On peut même utiliser les diurétiques de l'anse chez les patients en insuffisance cardiaque ou insuffisance rénale.
 - associations possibles avec bêta bloquants, IEC, sartans (permettent de récupérer une activité)
 - furosémide (LASILIX®), pirétanide (EURELIX®) (pirétanide uniquement pour l'HTA)
- **oedèmes** : la posologie sera souvent bcp plus élevée
 - oedèmes dus à la rétention sodée d'origine rénale : IRC (po), insuffisance rénale aiguë oligoanurique (quand le patient n'a plus de débit urinaire) (inj : plus rapide)

- oedèmes dus à des rétentions sodées d'origine hépatique : cirrhose (po)
(anti-aldostérones peut être préférables)
- oedèmes dus à rétention sodée d'origine cardiaque : insuffisance cardiaque chronique congestive (po)
(il existe le LASILIX « spécial » dosé à 250mg pour les oedèmes importants), OAP=oedèmes pulmonaires (inj) : dose aussi très élevée
- **hypercalcémie sévère** : LASILIX ® inj (effet calciurique), une hypercalcémie peut être létale par toxicité cardiaque.

B) Les thiazidiques et apparentés

1) Mécanisme d'action

- diminution de réabsorption de NaCl dans la partie initiale du tube distal : inhibition du co-transporteur de NaCl NCC donc diurèse, natriurèse, hypokaliémie, et hyponatrémie (si dose forte)
- augmentation de Na (chlorure de sodium) dans l'ultrafiltrat au niveau distal, échanges Na/K favorisés pour compenser (une partie du sodium est réabsorbé, diminuant un peu l'effet diurétique) donc kaliurèse et hypokaliémie.
- anti-calciurique (augmentation de la réabsorption de Ca, on diminue son élimination) : hors AMM utilisation si lithiase urinaire calcique /!\ **ici effet inverse des diurétiques de l'Anse de Henlé !!!**

2) Médicaments et indications :

Utilisation thérapeutique principalement dans l'HTA, en diminuant la résistance périphérique et avec un effet diurétique qui diminuent l'HTA

- **thiazidiques vrais** : hydrochlorothiazide (ESIDREX ®)
 - HTA (po, le matin), : - association thiazidique + hyperkaliémiant (IEC, sartan, ou anti-aldostérone) : faibles posologies, synergie. On va aussi utiliser de faibles posologies, par exemple l'hydrochlorothiazide on a : 6,25, 12,5 ou 25mg
 - association thiazidique + Béta-bloquant (effet sympatholitique)
 - oedèmes d'origine rénale, hépatique(cirrotique), cardiaque (po) : mais il faut une CI créat >30 ml/min (sinon on voit plus rapidement les effets toxiques des produits)
- **thiazidiques apparentés** (= même mécanisme d'action, agissent sur transporteur NCC mais pas la même structure) : HTA (CI IR sévère, si <30ml/min on change de produit)
2 produits : cicléanine (TENSTATEN®), indapamide (FLUDEX®), po (AMM uniquement anti-HTA)

inutile d'augmenter la posologie si inefficacité : sinon les effets indésirables augmentent /!\

C) Effets indésirables des diurétiques hypokaliémiantes :

Il faut s'en méfier surtout chez les sujets âgés, déshydratés, les période de vomissement et diarrhées, les grosses chaleurs, ...

- **déshydratation cellulaire et hyponatrémie** : effets les plus graves
 - ➔ circonstances d'apparition :
 - fortes doses
 - attentions sujets déshydratés, régime désodé trop stricte, IR ...
 - ➔ conséquences :
 - conséquences cérébrales (déshydratation) : confusion (augmente chez les patients atteints d'Alzheimer), convulsion, coma

- conséquences cardiovasculaires, périphériques : hypovolémie, hypotension orthostatique

Donc :

- **vérifier la natrémie** (attention régimes désodés strictes), revoir éventuellement la posologie à la baisse
- **Hypokaliémie** : dose dépendante, peut se manifester même à dose faible (pour les thiazédiques surtout)
 - surveillance régulière de kaliémie ($3,5\text{mM} < \text{N} < 4,5\text{mM}$), on devrait le faire au moins une fois par an
Attentions si le prélèvement est mal fait on peut avoir des fausses hypokaliémies
 - symptômes : fatigue, faiblesse musculaire, nausées puis si $\text{K} < 2,5\text{mM}$ → pb neurologiques, cardiaques (TP surtout si le patient est en bradycardie)
 - risque d'alcalose métabolique associée à l'hypokaliémie
 - apport de K : nourriture (banane, chocolat, , KCl forme LP PO jamais à jeun(kaleorid®, diffu-K)
(attention à ne pas dénaturer la forme galénique !!! sinon il peut y avoir une toxicité digestive si le potassium est en contact avec la muqueuse digestive, il y a augmentation de sécrétion acide au niveau de l'estomac, des risque digestifs, ulcération) à prendre avec toujours du liquide ou de nourriture pour éviter les risques digestifs
S'il y a un taux très bas, on fait une injection en perfusion très lente sinon risque léthal en cas de surdose (posologie adaptée au taux souhaité car l'hyperkaliémie peut être atteinte très rapidement en voie injectable !!)
 - associer anti HTA hyper-kaliémiants
 - attention associations + médicaments hypokaliémiants (glucocorticoïdes par voie systémique) **à éviter**
 - attention aux laxatifs stimulants (ex : dérivés anthracéniques (MODANE®, cascara,...), bisacodyl(dulcolax®)) qui entraîne une hypersécrétion d'eau et d'électrolytes (sodium, potassium) perdus en quantité (peut favoriser l'apparition des torsades de pointe)
 - hypokaliémie grave chez le cirrhotique : favorise l'hyper-ammonniémie (coma hépatique) (si en dessous de 3,5 on redonne du potassium et si on est encore en dessous, en perfusion)
- **hypomagnésémie** : furosémide surtout (fortes doses)
 - associée à une hypokaliémie
 - augmente les troubles du rythme cardiaque(Torsade de Pointe)
 - ttt Mg en inj si très bas
- **Hyperglycémie**
 - diminution de sécrétion d'insuline si hypokaliémie
- **hyper-triglycéridémie et hypercholestérolémie** : thiazidiques en fortes doses, effet inverse de celui recherché chez le sujet hypertendu obèse, ayant du cholestérol
- **hyperuricémie** : diminution de l'uraturie
 - sujet non hyperuricémique : augmentation non symptomatique de l'uricémie (on demande juste au patient de revoir sa consommation de viande et d'alcool)
 - sujet hyperuricémique : risque de crise de goutte, si élevé à voir pour arrêter le traitement
- **ototoxicité** : furosémide inj trop rapide
- **allergie** : HyperSensibilitéImmédiate HSI (eczéma, éruption cutanée, urticaire, voire jusqu'au choc

anaphylactique), pancytopenie (toxicité qui survient au niveau de la moelle hématopoïétique, altération NFS)

- **grossesse** : utilisation si HTA + oedèmes (mais ischémie foeto-placentaire possible qui peut gêner le développement du fœtus, mauvaise oxygénation, souffrance pour l'enfant) => produit de dernière intention dans l'HTA gravitique