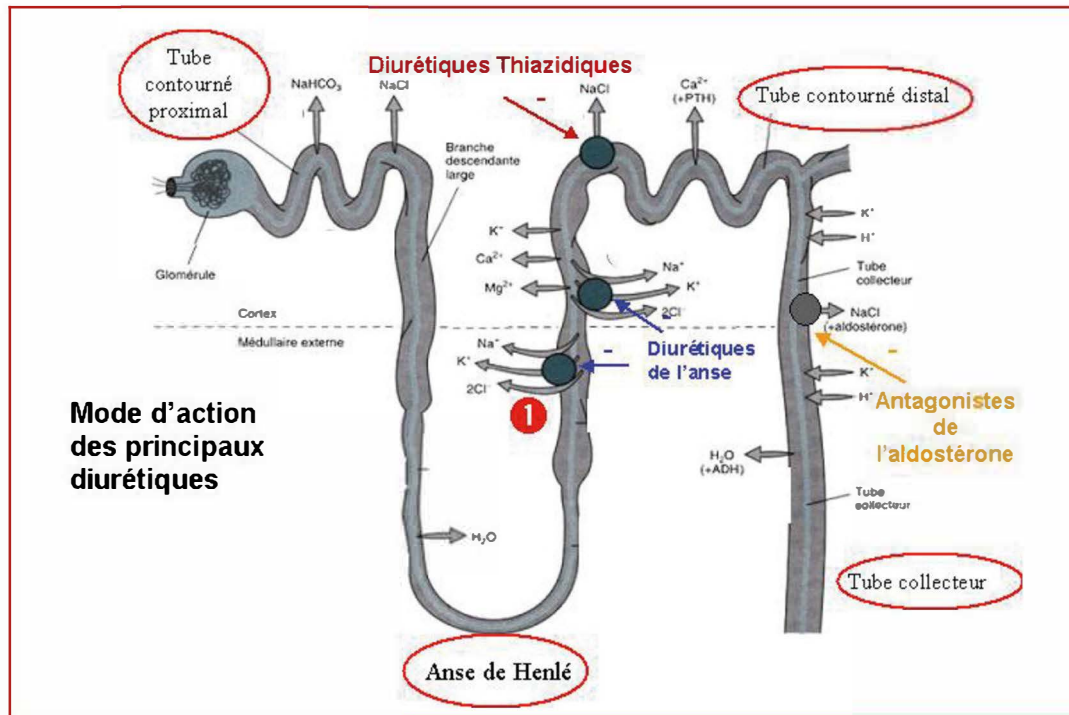


Les objectifs du CNCI pour l'fECN 2016	Plan
<ul style="list-style-type: none"> Prescrire et surveiller un médicament appartenant aux principales classes de diurétiques. Connaître pour chacune les mécanismes d'action de classe et des produits individuels, les principes du bon usage, les critères de choix d'un médicament en 1^{ère} intention, les causes d'échec, les principaux effets indésirables et interactions. 	<ul style="list-style-type: none"> I. RAPPELS DE PHYSIOLOGIE RENALE II. DIURETIQUES DE L'ANSE III. THIAZIDIQUES IV. DIURETIQUES EPARGNEURS DE POTASSIUM V. INDICATIONS VI. CONTRE-INDICATIONS VII. EFFETS SECONDAIRES VIII. MODALITES DE PRESCRIPTION DES DIURETIQUES IX. AUTRES DIURETIQUES NON UTILISES EN CARDIOLOGIE

Les traitements diurétiques ont pour effet d'augmenter la diurèse, le plus souvent par augmentation de la natriurèse.

I. RAPPELS DE PHYSIOLOGIE RENALE

- Rôle du glomérule :**
 - Sécrétion d'une pré-urine.
 - Débit : 100 mL/minute.
 - Osmolarité : comparable à celle du plasma (300 mosm/L).
- Rôle du tube contourné proximal (TP) :**
 - Réabsorption active de sodium et d'eau.
 - Débit d'urine en sortie du TP : 40 mL/minute.
 - Osmolarité inchangée.
- Actions de l'anse de Henlé :**
 - Branche descendante : concentration des urines sous l'effet du gradient (reprise d'eau, +/- sécrétion de sodium).
 - Branche ascendante : entretien d'un gradient osmotique croissant de la corticale vers la médullaire par reprise active de chlore (site d'action du furosémide) et de sodium, sans reprise d'eau (cette branche est imperméable à l'eau) : urines hypotoniques (100 mosm/L).
- Actions du tube contourné distal et du tube collecteur :**
 - Ajustage final de la natriurèse par réabsorption sodée et excrétion d'eau dans le segment cortical de dilution au niveau du tube contourné distal (site d'action des thiazidiques) et échange sodium contre H⁺ ou K⁺ régulé par l'aldostérone au niveau du tube collecteur (site d'action des anti-aldostérone).
 - Ajustage final de l'excrétion d'H⁺ : régulation de l'équilibre acido-basique.
 - Ajustage final de l'osmolarité urinaire (et du volume d'urine) sous l'effet de l'hormone antidiurétique (ADH).



II. DIURETIQUES DE L'ANSE

- Diurétiques sulfamidés dont le chef de file est le furosémide (LASILIX[®]).

A. MODE D'ACTION

- Blocage de la réabsorption du sodium et du chlore dans la branche ascendante de l'anse de Henlé.
- A fortes doses, ils inhibent également la réabsorption du calcium.

B. CONSEQUENCES

- Augmentation de la sécrétion urinaire sodée dans le tube distal :
 - Effet diurétique et natriurétique puissant.
 - Hyperaldostéronisme secondaire à l'augmentation de la charge sodée dans le TD (stimule la production de rénine par la *macula densa*), **expliquant l'hypokaliémie et l'alcalose métabolique** au cours du traitement par les diurétiques de l'anse.
- Diminution du gradient cortico-médullaire : sécrétion d'urines hypotoniques.
- Effet calciurique et augmentation de l'excrétion urinaire de magnésium.
- Effet vasodilatateur immédiat si administré par voie veineuse.

C. PHARMACOCINETIQUE

- **Molécules disponibles :**
 - Furosémide (LASILIX[®]).
 - Bumétanide (BURINEX[®]).
- Par voie IV : effet natriurétique rapide (5-15 minutes) et bref (2-3 heures) ; effet vasodilatateur veineux immédiat (utile en cas d'OAP).
- *Per os* : efficace en 30-60 minutes pendant 6-8 heures.
- Relation linéaire dose/effet même en cas d'insuffisance rénale sévère.

- La biodisponibilité du furosémide étant de 50%, 40 mg de LASILIX[®] IV équivaut à 80 mg de LASILIX[®] *per os*.
- 1 mg BURINEX[®] = 40 mg LASILIX[®].
- Les posologies sont à augmenter en cas d'insuffisance rénale car le LASILIX[®] agit au niveau du pôle urinaire des cellules de l'anse de Henlé, après filtration glomérulaire. En cas d'insuffisance rénale, il y a une diminution de la filtration glomérulaire et donc de la quantité de LASILIX[®] urinaire. **IL FAUT DONC AUGMENTER LA DOSE POUR UN MEME EFFET EN CAS D'INSUFFISANCE RENALE.**

III. THIAZIDIQUES

A. MODE D'ACTION

- Sulfamides faiblement diurétiques.
- *Bloquent la réabsorption du sodium et du chlore ainsi que l'excrétion d'eau* au niveau du segment cortical de dilution (tube contourné distal).
- Augmentent la réabsorption urinaire de calcium, à la différence des diurétiques de l'anse.

B. CONSEQUENCES

- Augmentation de la sécrétion urinaire sodée dans le tube distal :
 - Effet diurétique et natriurétique modeste.
 - Hyperaldostérisme secondaire à l'augmentation de la charge sodée dans le TCD (stimule la production de rénine par la *macula densa*).
- Effet anti-calciurique, opposé à celui du furosémide.

C. PHARMACOCINETIQUE

- *Per os* : efficaces en 1 heure, avec durée d'action très variable (8 à 72 heures).
- Absence de relation linéaire dose/effet.
- Inefficaces en cas d'insuffisance rénale (clairance créatinine < 40 mL/minute).
- **Molécules disponibles :**

Thiazidiques d'action courte (8-12 heures)	Hydrochlorothiazide (ESIDREX [®])	12,5 ou 25 mg/jour
Thiazidiques apparentés	Indapamide (FLUDEX [®])	2,5 mg 1/jour

IV. DIURETIQUES EPARGNEURS DE POTASSIUM

- Regroupent les anti-aldostérones vrais (spironolactone, éplérénone) et les pseudo-anti-aldostérones (amiloride et triamtérène).
- Nombreuses associations avec les diurétiques hypokaliémiants (meilleur effet diurétique, absence d'hypokaliémie).

A. MODE D'ACTION

- Bloquent l'action de l'aldostérone sur la pompe Na⁺/K⁺ ATPase du tube distal.
- Parallèlement, effets anti-androgéniques et inducteurs enzymatiques (anti-aldostérone seulement).

B. CONSEQUENCES

- Augmentation de la sécrétion urinaire sodée dans le tube collecteur avec effet diurétique et natriurétique modeste (plus important si hyperaldostéronisme initial).
- Diminution de la sécrétion d'ions H⁺ et K⁺ : **hyperkaliémie** et tendance à l'acidose et à l'hyperchlorhydrie.

C. PHARMACOCINETIQUE

- *Per os* : résorption digestive lente (délai d'action = 24 heures). Durée d'action : 24-48 heures.
- IV : efficace en 2 heures, pendant 4 heures.
- **Molécules disponibles :**

Canrénoate de K ⁺	SOLUDACTONE[®]	Ampoule 100-200 mg ; 100-800 mg/jour
Spironolactone	ALDACTONE[®]	cp 25, 50 et 75 mg ; 25 à 50 mg/jour
Eplérénone	INSpra[®]	cp 25, 50 mg ; 25 à 50 mg/jour
Spironolactone associée	ALDACTAZINE[®] (+ thiazidique) ALDALIX[®] (+ furosémide)	25 mg 1 à 2/jour 50 mg 1 à 2/jour
Amiloride	MODAMIDE[®]	5 mg 1 cp/jour

V. INDICATIONS

A. COMMUNES A TOUTES LES CLASSES

- **Œdèmes d'origine rénale, hépatique ou cardiaque (OAP) :**
 - On utilise alors surtout les **diurétiques de l'anse** ++++.
 - Les thiazidiques en association aux diurétiques de l'anse peuvent être utiles pour relancer la diurèse en cas d'IC sévère.
- **HTA :**
 - On utilise ici surtout les **thiazidiques** +++++.
 - Diurétiques de l'anse en cas d'HTA avec insuffisance rénale chronique sévère +++.

B. SPECIFIQUES

- Hypercalcémie pour les diurétiques de l'anse ++++.
- Hypercalciurie idiopathique symptomatique et diabète insipide pour les thiazidiques.
- Pour les anti-aldostérone :
 - Traitement des hyperaldostéronismes primaires (anti-aldostérone).
 - Insuffisance cardiaque à FEVG altérée (pour l'éplérénone et la spironolactone).
 - Myasthénie, en traitement adjuvant (anti-aldostérone).

VI. CONTRE-INDICATIONS

A. COMMUNES A TOUTES LES CLASSES

- Allergie au produit.
- Insuffisance rénale aiguë fonctionnelle ; hypovolémie ou déshydratation.
- Obstruction sur les voies urinaires.
- Hyponatrémie sévère.
- Grossesse (CI relative) et allaitement.
- Encéphalopathie hépatique ou cirrhose hépatique sévère.

B. SPECIFIQUES

- Insuffisance rénale (créatinine > 200 mmol/L ou > 25 mg/L), sauf pour les diurétiques de l'anse. Il est à noter que les thiazidiques peuvent potentialiser l'effet des diurétiques de l'anse et permettre de relancer une diurèse même en cas d'insuffisance rénale.
- Hypokaliémie sévère pour les diurétiques de l'anse, les thiazidiques.
- Hyperkaliémie pour les diurétiques épargneurs de potassium.

VII. EFFETS SECONDAIRES

A. COMMUNS A TOUTES LES CLASSES

- Liés à l'effet diurétique :
 - Déshydratation extracellulaire, hypovolémie.
 - Hypotension orthostatique.
 - Hyponatrémie de déplétion.
 - Insuffisance rénale fonctionnelle (pouvant potentialiser la toxicité des autres traitements à élimination rénale).
- Réactions allergiques.

B. SPECIFIQUES

- Pour les diurétiques de l'anse et les thiazidiques : **hyperaldostérisme secondaire** avec alcalose métabolique (aggravation de l'hypercapnie chez l'insuffisant respiratoire) et hypokaliémie (risque de torsades de pointes accru par associations avec des anti-arythmiques), hypochlorémie, hypomagnésémie.
- Pour les diurétiques de l'anse :
 - Le LASILIX® entraîne une perte plus importante d'eau que de sel. L'hyponatrémie n'est donc pas due au traitement lui-même, mais au fait que les patients boivent de l'eau hypotonique et à l'augmentation de l'ADH (un patient comateux développerait une hypernatrémie après du LASILIX® IV).
 - Possibilité d'encéphalopathie hépatique en cas de cirrhose sévère.
 - **Elévation de l'uricémie (crise de goutte)** et de la glycémie.
 - Réactions allergiques cutanées ou hématologiques (leucopénie, thrombopénie).
 - Ototoxicité à fortes doses.
- Pour les diurétiques thiazidiques :
 - Hypercalcémie (doit faire rechercher une hyperparathyroïdie associée).
 - Possibilité d'encéphalopathie hépatique en cas de cirrhose sévère.
 - Elévation modérée de l'uricémie et de la glycémie.
 - Réactions allergiques cutanées ou hématologiques (leucopénie, thrombopénie).
- Pour les diurétiques de l'anse et les thiazidiques, surveiller de façon rapprochée les associations avec :
 - Un régime sans sel strict ⇒ risque de déshydratation.
 - Les médicaments agissant sur le SRAA (IEC, ARA II, spironolactone-éplérénone) car **risque d'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle avec hyperkaliémie.**
 - Les traitements hypokaliémisants (laxatifs).
 - Les traitements allongeant le QTc ⇒ risque de torsades de pointes.
 - Les traitements à forte toxicité et à élimination rénale (aminosides, lithium).
 - Les AINS, les produits de contraste iodés.
- Pour les diurétiques épargneurs de potassium :
 - **Hyperkaliémie**, acidose métabolique hyperchlorémique.
 - Liés à l'effet anti-androgénique (spironolactone > éplérénone) : **gynécomastie douloureuse** le plus souvent, impuissance, baisse de la libido, troubles des règles.
 - Troubles digestifs, somnolence, céphalées.

VIII. MODALITES DE PRESCRIPTION DES DIURETIQUES

- Biologie à réaliser avant prescription : kaliémie, natrémie, fonction rénale.
- Posologie initiale du furosémide LASILIX[®] (demi-dose chez le sujet âgé) : 20 à 40 mg *per os* en 1 à 2 prises/jour, en évitant les prises du soir (pipi la nuit).
- Si OAP :
 - 1^{ère} dose de 40 mg IV en bolus si 1^{er} OAP ou patient ne prenant pas de diurétiques au long cours.
 - Chez les patients IC chronique, sous diurétiques au long cours : 1^{ère} dose de furosémide IVD au moins égale à la posologie orale quotidienne.
 - Doses plus importantes en cas d'insuffisance rénale.
 - Puis, dans les 1^{ères} heures, les doses sont répétées toutes les 4 à 6 heures en fonction de l'amélioration respiratoire et de la diurèse (objectif 2 500 à 3 000 mL/24 heures).
 - En cas de nécessité de grosses doses de diurétiques (insuffisance rénale notamment), on peut utiliser, après le bolus initial, l'**administration de diurétiques IVSE**.
- Pour les diurétiques de l'anse et les thiazidiques :
 - Adjonction de potassium systématique *per os* (+ magnésium si voie IV).
 - En cas d'hypokaliémie difficile à corriger, associer un anti-aldostérone.
- Surveillance :
 - Clinique : PA, poids ++, signes de déshydratation.
 - Biologique : kaliémie, natrémie, créatininémie.

TABLEAU COMPARATIF DES DIURETIQUES

	Diurétiques de l'anse Furosémide (LASILIX [®]) Bumétanide (BURINEX [®])	Thiazidiques Hydrochlorothiazide (ESIDREX [®])	Epargneurs de K Spironolactone (ALDACTONE [®]) Eplérénone (INSPIRA [®])
Mécanisme d'action	Blocage de la réabsorption de chlore et de sodium dans la branche ascendante de l'anse	Blocage de la réabsorption de sodium et de l'excrétion d'eau dans le segment cortical du tube distal	Action anti-aldostérone vraie ou pseudo-anti-aldostérone sur le tube distal
Effet diurétique	Important	Modéré	Faible
Hyperaldostéronisme II	Oui	Oui	Non
Effets métaboliques	Alcalose métabolique Hypokaliémie		Acidose métabolique Hyperkaliémie
Insuffisance rénale	Restent actifs (↑ doses)	Inactifs seuls (mais utilisation possible en association)	Contre-indiqués
Indications communes	<ul style="list-style-type: none"> • HTA (utiliser surtout les thiazidiques +++) • Œdèmes d'origine cardiaque, rénale, hépatique • (Utiliser surtout les diurétiques de l'anse +++) 		
Indications spécifiques	<ul style="list-style-type: none"> • OAP • Hypercalcémie 	<ul style="list-style-type: none"> • Hypercalciurie 	<ul style="list-style-type: none"> • Hyperaldostéronismes primaires • IC à FEVG altérée

IX. AUTRES DIURETIQUES NON UTILISES EN CARDIOLOGIE

A. INHIBITEURS DE L'ANHYDRASE CARBONIQUE

- L'anhydrase carbonique intervient dans la transformation des bicarbonates en acide carbonique :
 - Son blocage dans le tube distal entraîne un excès de bicarbonates, qui sont éliminés sous forme de bicarbonates de sodium. La fuite de sodium provoque un hyperaldostérisme secondaire responsable d'hypokaliémie.
- Il en résulte :
 - Un effet natriurétique et diurétique minime, rarement utilisable en clinique.
 - Une acidose hyperchlorémique avec hypokaliémie et hypocapnie.
 - Une diminution de la sécrétion de LCR et d'humeur aqueuse.
- Acétazolamide (DIAMOX[®]) : cp à 250 mg : 1 à 2/jour, ampoule à 500 mg : 1 à 4/jour :
 - Indications : glaucome aigu, œdèmes cérébraux post-traumatiques, poussées de cœur pulmonaire chronique (injectable), glaucome chronique, cœur pulmonaire avec hypercapnie symptomatique, mal de montagnes (*per os*).
 - Contre-indications : allergie aux sulfamides, insuffisance hépatique ou rénale, acidose métabolique, hypokaliémie.
 - Effets secondaires nombreux : hypokaliémie, acidose métabolique, hyperglycémie, troubles digestifs.

B. DIURETIQUES OSMOTIQUES

- Mannitol (IV) et glycérol (*per os*).
- Indications limitées : hypertension intracrânienne, œdèmes cérébraux, hypertonie oculaire aiguë.



Crise de goutte sous Furosémide[®]
à fortes doses

POUR COMPRENDRE

RAPPEL SCHEMATIQUE DU PROCESSUS D'HEMOSTASE

Le processus d'hémostase est en équilibre permanent : les divers mécanismes se mettent en place successivement et s'imbriquent les uns les autres.

I. HEMOSTASE PRIMAIRE

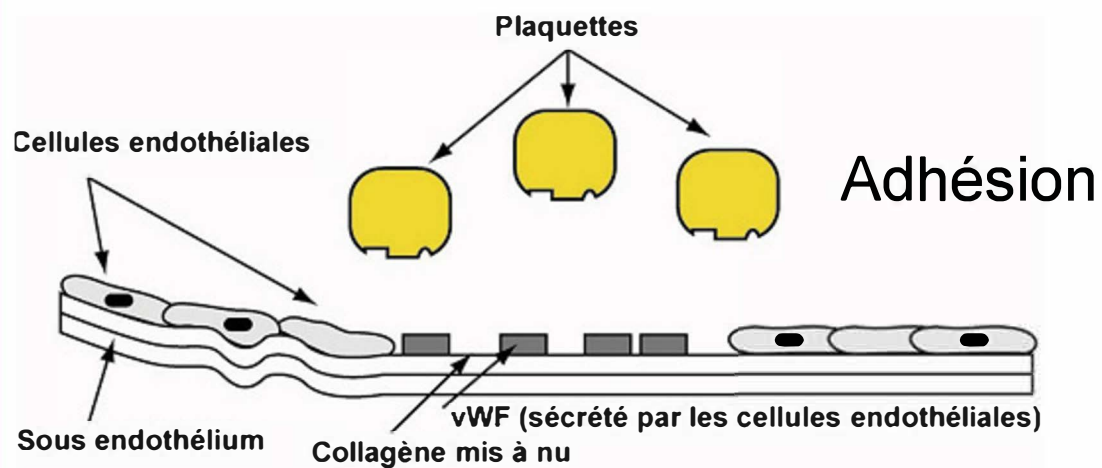
= De la lésion vasculaire à la formation du caillot plaquettaire stable (= clou plaquettaire). Les plaquettes (PLT) jouent un rôle majeur dans l'hémostase primaire.

1-Lésions vasculaires \Rightarrow vasoconstriction locale + adhésion de plaquettes à la lésion

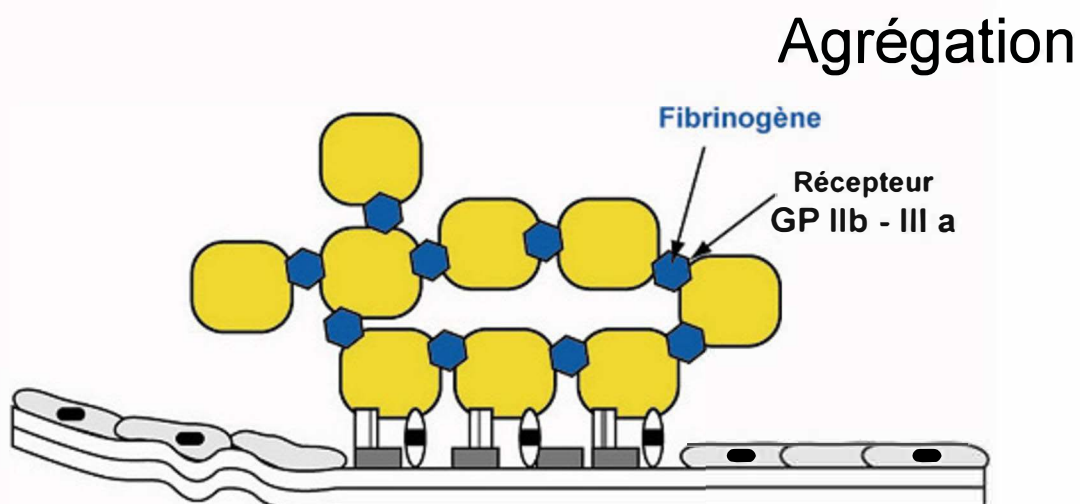
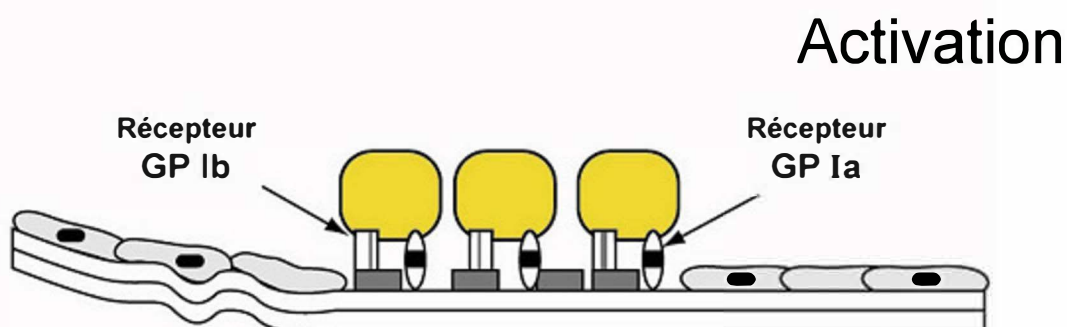
- Sécrétion par les plaquettes de composants vasoconstricteurs (sérotonine, adrénaline, noradrénaline).
- Sécrétion par les plaquettes de thromboxane A_2 (propriétés vasoconstrictrices et pro-agrégantes) à partir de l'acide arachidonique des phospholipides de la membrane plaquettaire \Rightarrow intérêt de l'aspirine.
- Les cellules endothéliales ont un rôle majeur car elles régulent toutes les étapes de la coagulation :
 - L'hémostase primaire : elles la favorisent en libérant du facteur von Willebrand (vWF) et la limitent en sécrétant de la prostacycline et du monoxyde d'azote (NO) (effet antiagréant).
 - La coagulation : effet pro-coagulant en libérant du facteur tissulaire (qui va activer la voie extrinsèque de la coagulation) et en activant notamment la formation du complexe pro-thrombinase ($Xa + F3P + Ca^{++}$), puis la formation de thrombine. *A contrario*, la thrombomoduline libérée en surface active le système anticoagulant de la protéine C.
 - La fibrinolyse : elles sécrètent de l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) qui active la fibrinolyse, ainsi qu'une protéine qui régule son activité : le PAI-1 (inhibiteur de l'activateur du plasminogène).

2-Les différents stades de l'hémostase primaire

- **Adhésion des plaquettes au sous-endothélium** (les plaquettes n'adhèrent pas à l'endothélium sain) grâce au vWF qui se fixe d'une part au sous-endothélium et, d'autre part, sur une glycoprotéine (GP) membranaire plaquettaire nommée GP Ib. De plus, le collagène interagit également avec un récepteur plaquettaire nommé GP Ia.
- **Activation plaquettaire** : modifications morphologiques, sécrétions de granules libérant des substances pro-agrégantes, notamment du fibrinogène, du vWF, de l'ADP, du calcium, du PF4...
- Le thromboxane A_2 (\Rightarrow intérêt de l'aspirine) et l'ADP (\Rightarrow intérêt du clopidogrel, du prasugrel ou du ticagrelor) jouent un rôle important dans l'activation des plaquettes.
- **Agrégation plaquettaire** : les plaquettes vont se lier entre elles grâce aux ponts réalisés entre leurs récepteurs GP IIb/IIIa par le fibrinogène. Elles forment alors un caillot réversible \Rightarrow intérêt des anti-GP IIb/IIIa.
- Il intervient alors une modification de la membrane plaquettaire permettant aux facteurs de la coagulation de s'activer en grandes quantités (notamment les Va et Xa) et de commencer à former de la thrombine qui va donner un caillot « irréversible » \Rightarrow intérêt de l'héparine.
- Le caillot devient alors de plus en plus stable.

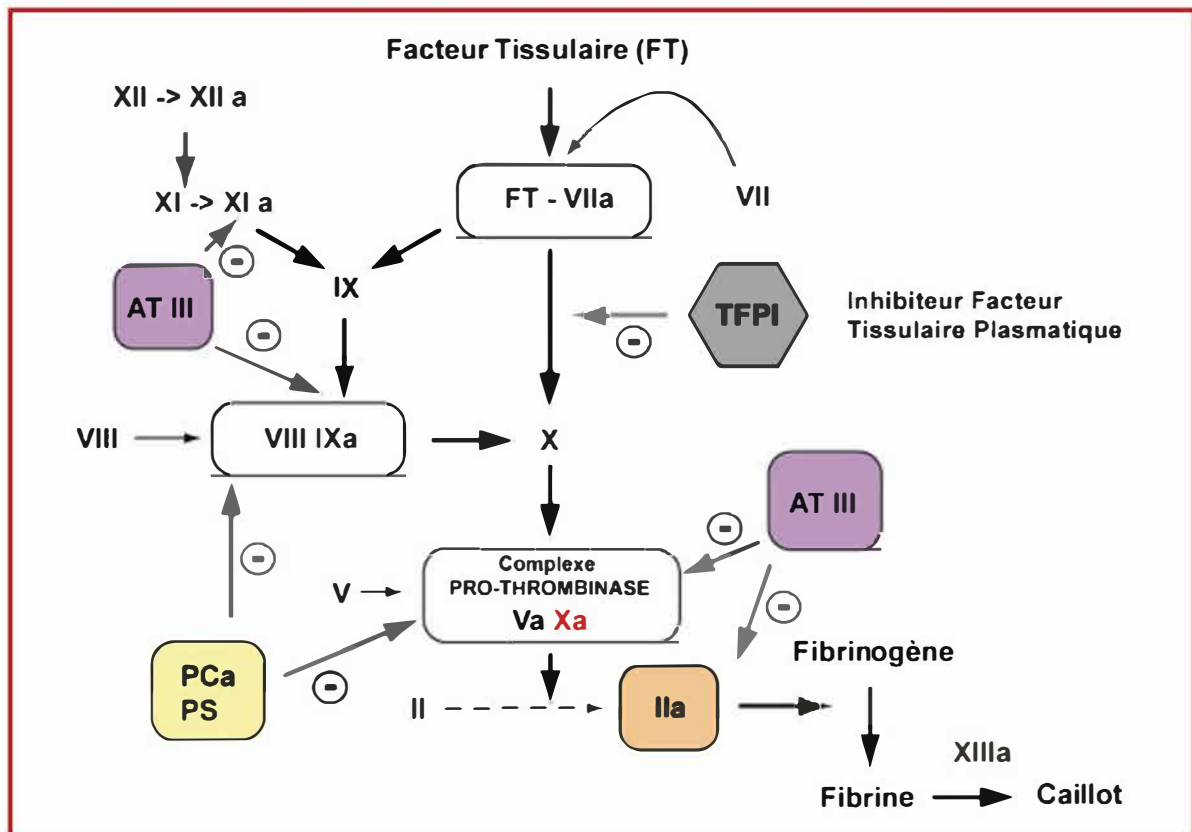


LESION VASCULAIRE -> COLLAGÈNE MIS A NU



II. COAGULATION

L'activation des protéines de la coagulation va ensuite former le caillot définitif, avant que les mécanismes de réparation tissulaire se mettent en place en parallèle de la fibrinolyse.



III. FIBRINOLYSE PHYSIOLOGIQUE

