



INSTITUT DES SCIENCES VETERINAIRES

Université de Constantine Mentouri 1

CHAPITRE 12 : LES DIURETIQUES

OBJECTIFS

- Connaître les différentes classes de diurétiques et leurs modes d'action.
- Connaître les indications et les contre-indications des traitements diurétiques.
- Savoir prescrire et surveiller un traitement diurétique.
- Connaître les principales complications des traitements diurétiques.

RESUME

Les médicaments diurétiques ont pour propriété d'augmenter le volume des urines. Le plus souvent, ils augmentent l'excrétion de sodium, mais aussi l'excrétion d'eau libre. Plusieurs classes sont définies en fonction de leurs cibles pharmacologiques et de leur mode d'action.

Les trois classes prédominantes sont les diurétiques de l'anse de Henle, puissants natriurétiques et kaliurétiques agissant sur le cotransporteur $\text{Na}^+\text{K}^+\text{2Cl}^-$, les diurétiques thiazidiques, d'action plus progressive et moins puissante sur la natriurèse et kaliurèse, agissant sur le tube contourné distal et bloquant le cotransport Na^+Cl^- , enfin les diurétiques épargneurs de potassium, classe hétérogène induisant une natriurèse modérée et une rétention de potassium.

Leurs effets indésirables sont dominés par les troubles hydroélectrolytiques et métaboliques, qui rendent nécessaire une surveillance spécifique.

Leurs indications sont les situations de rétention hydrosodée d'origine cardiaque, rénale ou au cours du syndrome hépatorénal. Les diurétiques sont un des piliers du traitement de l'hypertension essentielle. Leur action antihypertensive (à long terme) est partiellement dissociée de leur action natriurétique à court terme.

Malgré leur ancienneté, ils restent un maillon important du traitement de l'hypertension et de l'insuffisance cardiaque.

Il reste à mentionner l'indication ophtalmologique des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique dans le glaucome aigu.

GÉNÉRALITÉS

Les diurétiques représentent une des classes de médicaments les plus prescrites.

Les diurétiques sont des substances qui **inhibent la réabsorption rénale du sodium** et provoquent donc une **élimination urinaire d'eau et de chlorure de sodium**

Leurs indications principales concernent

l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque, mais il existe d'autres indications telles que le traitement de l'hypokaliémie, des œdèmes, de l'hypertension portale.

DÉFINITION

- Augmentent le volume de l'urine
- Augmentent la fréquence de l'émission
- Agissent directement sur le rein
- Favorisant l'excrétion des ions essentiels



MODE D'ACTION

Ils provoquent une diminution du volume du plasma dans le sang circulant, dû à l'augmentation de l'élimination rénale d'eau et de sel, ce qui va provoquer une Condensation du sang accompagnée d'une Augmentation de la pression intra vasculaire, ainsi une Augmentation de l'attraction des liquides interstitiels vers le lit vasculaire, conséquence : Disparition de l'œdème

Plusieurs classifications sont proposées:

Selon l'effet sur le potassium et effet sur l'élimination de l'eau

Hypokaliémiantes :

- les diurétiques de l'anse
- les diurétiques thiazidiques

Hyperkaliémiantes :

- les antagonistes de l'aldostérone
- les diurétiques hyperkaliémiantes à effets tubulaires directs

Associations hypo et hyper

Selon le mode d'action

Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique

Diurétiques de l'anse : inhibiteurs du cotransporteur Na

Diurétiques thiazidiques et apparentés : inhibiteurs du cotransporteur Na

Diurétiques épargneurs de potassium

Aquarétiques : antagonistes des récepteurs de la vasopressine

- **Les diurétiques proximaux** : ce sont les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (acétazolamide) et les substances osmotiques (Mannitol). Ils ne sont pas utilisés dans le traitement des syndromes œdémateux d'origine rénale, ni dans le traitement de l'HTA.

Sulfamides diurétiques :**Acetazolamides :**

- Inhibition de l'enzyme rénale anhydrase carbonique

(Suppriment les ions H⁺ élimination Na et l'eau)

- **Les diurétiques de l'anse : furosémide (Lasilix®)**; ils inhibent la réabsorption de sodium dans la branche ascendante de l'anse de Henle.
- **Les diurétiques thiazidiques : ce sont des dérivés du benzothiazide**, et sont donc des sulfamidés:hydrochrothiazide

Ils inhibent la réabsorption de sodium sur la partie proximale du tube distal, au niveau du segment de dilution.

Diurétiques osmotiques**Mannitol - Sorbitol**

- Action au niveau du tube contourné proximal

(Réabsorption de l'eau et augmentent la filtration)

- **Les diurétiques du tube collecteur cortical** : ils regroupent l'amiloride (Modamide®) et les antialdostérones, spironolactone (Aldactone®); ils ont en commun la capacité de s'opposer à l'échange Na/K

Les trois classes prédominantes (Briet et Boutouyrie, 2009)

- les diurétiques **de l'anse de Henle**, puissants natriurétiques et kaliurétiques agissant sur le cotransporteur $\text{Na}^+\text{K}^+2\text{Cl}$
- les diurétiques **thiazidiques**, d'action plus progressive et moins puissante sur la natriurèse et kaliurèse, agissant sur le tube contourné distal et bloquant le cotransport Na^+Cl^- ,
- enfin les diurétiques **épargneurs de potassium**, classe hétérogène induisant une natriurèse modérée et une rétention de potassium.

Mode d'action des diurétiques de l'anse

- L'entrée du NaCl filtré dans les cellules du segment ascendant de l'anse de Henle est médiée par un **co-transporteur Na-K-2Cl** situé sur la membrane apicale de la cellule. L'énergie pour ce transfert est fournie par le gradient électrochimique favorable de sodium (faible concentration intracellulaire, électronégativité de la cellule).
- Les diurétiques de l'anse **inhibent directement la réabsorption de Na, K, Cl par compétition avec le site Cl**
- du co-transporteur. Ils permettent ainsi une
- excrétion de **20 à 25 % de la quantité de Na filtré** (= fraction d'excrétion du Na).
- Ces diurétiques ont également une action importante sur l'élimination du **calcium** (l'inhibition de la réabsorption de NaCl entraîne l'inhibition de la réabsorption du calcium).

Mode d'action des diurétiques thiazidiques

- Au niveau du tube distal l'entrée dans la cellule du sodium filtré est médiée par un **co-transporteur NaCl** situé sur la membrane apicale.
- Les diurétiques thiazidiques **inhibent directement la réabsorption de NaCl** par compétition avec le site Cl du co-transporteur. Ils stimulent indirectement la réabsorption de calcium (augmentation de la réabsorption tubulaire proximale parallèle à celle du Na).

- Leur effet est faible ; ils permettent une excrétion de **5 à 10 % du sodium** filtré.

- **Benzothiazines**

- **Diurétiques forts**

Chlorothiazides - Hydrochlorothiazide - **Furozémide** Monochlorophenamide

Elimination des sels au niveau du rein

Elimination d'eau

Hypo volémie importante

Chute rapide de la tension artérielle

- Ces diurétiques à action rapide sont exploités surtout pour éviter les pics dangereux de la tension artérielle

Mode d'action des diurétiques épargnant de K

Ils interviennent sur **la partie corticale du tube collecteur**.

- L'entrée du sodium filtré dans ces cellules est médiée par la présence d'un canal épithélial sodique (ENaC) sur la membrane apicale. L'énergie est fournie par le gradient favorable de Na.

Le Na réabsorbé est ensuite excrété de la cellule par une pompe Na-KATPase dépendante sur la membrane baso-latérale.

- **L'aldostérone augmente le nombre de canaux sodés et de pompes** Na-K ATPase dépendantes.
- Les diurétiques épargnant le K (amiloride) inhibent directement les canaux sodés tandis que la spironolactone ou l'éplérénone s'oppose à l'action de l'aldostérone.
- L'effet natriurétique de ces substances est faible, entraînant une excrétion **de 1 à 3 %** du sodium filtré. Ils sont surtout utilisés en combinaison avec les thiazidiques pour prévenir la fuite urinaire de K.

- **Spironolactones :**

- Antagonistes de l'Aldostérone au niveau du tube contourné distale

- Réduisent la réabsorption de sodium

Elimination du sodium provoque la perte d'eau

- **AUTRES DIURÉTIQUES**

Caféine

- Diurétique
- Excitant neuromusculaire.
- Accélérateur du rythme cardiaque

Théobromine : (principe actif du cacao)

- Excellent diurétique chez le chien dans toutes les formes d'œdèmes et d'ascite

Théophylline : (principe actif du thé)

- Mêmes propriétés diurétiques que la caféine.
- Vasodilatateur coronaire et broncho-dilatateur.

PRINCIPALES INDICATIONS

- Pour baisser la tension artérielle
- Pour baisser la pression sanguine (par l'hypo volémie)
- Traitement de l'insuffisance cardiaque (en diminuant le volume sanguin il y a diminution de la post charge)
- Tous les œdèmes:
 - œdème cérébral
 - Glaucome
 - Hydropisie des séreuses
 - Ascite

COMPLICATIONS DES DIURÉTIQUES

Déplétion volémique (tous)

- Hypokaliémie (ACTZ, DA, TZD)
- Hyperkaliémie (DEK+)
- Alcalose métabolique (TZD et DA)
- Acidose métabolique (ACTZ et DEK+)
- Hyponatrémie (TZD)
- Hyperuricémie (DA, TZD)

ACTZ : acétazolamide ; DA : diurétiques de l'anse ;

TZD : thiazides ; DEK+ = diurétiques épargneurs de potassium

A. Accidents hydro électrolytiques

1. HYPOKALIÉMIE

2. DESHYDRATATION ET HYPONATRÉMIE

B. Effets métaboliques

- Augmentation du taux des triglycérides et du cholestérol, modérée et transitoire.
- **HYPERURICEMIE** : (en dehors de la spironolactone) s'accompagne d'une élévation de l'uricémie.

D. Diurétiques et insuffisance rénale

Seuls les diurétiques de l'anse conservent leur efficacité

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1) **ANONYME 2013** : REPERTOIRE COMMENTE DES MEDICAMENTS A USAGE VETERINAIRE, 336 pages
- 2) **ANONYME 2012** V--37 ANTI--EMETIQUES Pharmaetudes 9pages
<https://www.yumpu.com/fr/document/read/16650775/v-37-anti-emetiquesp-pharmaetudes>
- 3) **ANONYME 2018**. LES DIURÉTIQUES Chapitre 4 Item 264, http://cuen.fr/manuel/IMG/pdf/04-nephrologie_8e-edition_chap4.pdf
- 4) **BENABDESSADOK. A 2010/2011** : L'appareil urinaire ; Le haut appareil urinaire13 pages INESSM. Tlemcen Cours D'anatomie 2ème Année Pharmacie
- 5) **BENSEGUENI L 2013** : Cours de pharmacologie spéciale ISV el khoub. Constantine1, Algérie, 12p
- 6) **BESSET M., ° P. VERWAERDE et ° A. AUTEFAGE : 2001** : Les curares : étude bibliographique *Revue Méd. Vét.*, , 152, 10, 667-680
- 7) **BRIET M., P. BOUTOUYRIE. 2009** Diurétiques : aspects pharmacologiques et thérapeutiques. EMC - Cardiologie:1-10 [Article 11-905-A-10].
- 8) **BRIK-BOUGHELLOUT. N 2016/2017** : Médicaments du système digestif, Cours de Pharmacologie, Département de pharmacie, université Constantine 3,10p
- 9) **BRUZZONI-GIOVANELLI HERIBERTO 2012** : Bases pharmacologiques des traitements anti-emetiques, laxatifs et anti-diarrhéiques UE3 appareil digestif (pharmacologie) 13 pages
- 10) **DUCROTTE ; PHILIPPE 2014** : Vomissements chroniques inexplicés de l'adulte ;6p
https://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf-2014/19_Ducrotte_1_602_v1.pdf
- 11) **FOURNET Jacques Avril 2003** Les vomissements (345) Université Joseph Fourier .Corpus Médical – Faculté de Médecine de Grenoble. 7p
- 12) **GAZENGEL JEAN-MARIE ET ORECCHIONI ANNE MARIE 2013** : Le préparateur en pharmacie. « pharmacologie). 3 ème réimpression. Office des Publications Universitaires (282p)
- 13) **LECHAT PHILIPPE 2006** : Pharmacologie cardiovasculaire, chapitre 9 :les diurétiques., DCME1.Université de médecine Sorbonne.
<http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.9.2.3.3.html>
- 14) **LEMAITRE BELLISSANT FLORIAN 2016**: Les Laxatifs Service de Pharmacologie – UniversitéRennes. <https://docplayer.fr/13938520-Les-laxatifs-dr-florian-lemaitre-ahu-service-de-pharmacologie-pr-bellissant-chu-rennes-universite-rennes-1.html>
- 15) **MAGGIPINTO XAVIER, 2013** : La prise en charge des troubles digestifs à l'officine : constipation, diarrhée et reflux gastro-œsophagien, Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie UNIVERSITE DE LORRAINE, 169p
- 16) **SCHMITT HENRI**, Respiratoire (Appareil, Pharmacologie, Encyclopedia universalis (en ligne) URL : <http://www.universalis.fr/encyclopedie/respiratoire-appareil-pharmacologie/>
- 17) **VAN BAMBEKE F. 2010-2011** Pharmacologie et pharmacothérapie du système digestif Faculté de Pharmacie et des Sciences biomédicales Ecole de pharmacie 37 pages