

LES DIURETIQUES

Dr. Rim HADIJI
Pr. Samir Ben Youssef
2017-2018



INTRODUCTION

2

- Substances naturelles ou artificielles très diverses
 - Activité principale : **Augmenter la diurèse**,
 - Tropicité rénale
 - A doses faibles
- Composés très hétérogènes au plan structural agissent par des mécanismes variés avec des intensités d'action également très différentes selon les composés
 - Inhibition de la réabsorption rénale du sodium et provoquent donc une élimination urinaire d'eau et de chlorure de sodium
- Tableau C des substances vénéneuses

IMPORTANCE

3

- Les diurétiques représentent une des classes de médicaments les plus prescrites
 - Large utilisation des diurétiques en médecine Humaine et vétérinaire
 - Diverses indications
 - Hypertension artérielle
 - Insuffisance cardiaque...etc.

INTRODUCTION

4

□ BASES PHYSIOLOGIQUES

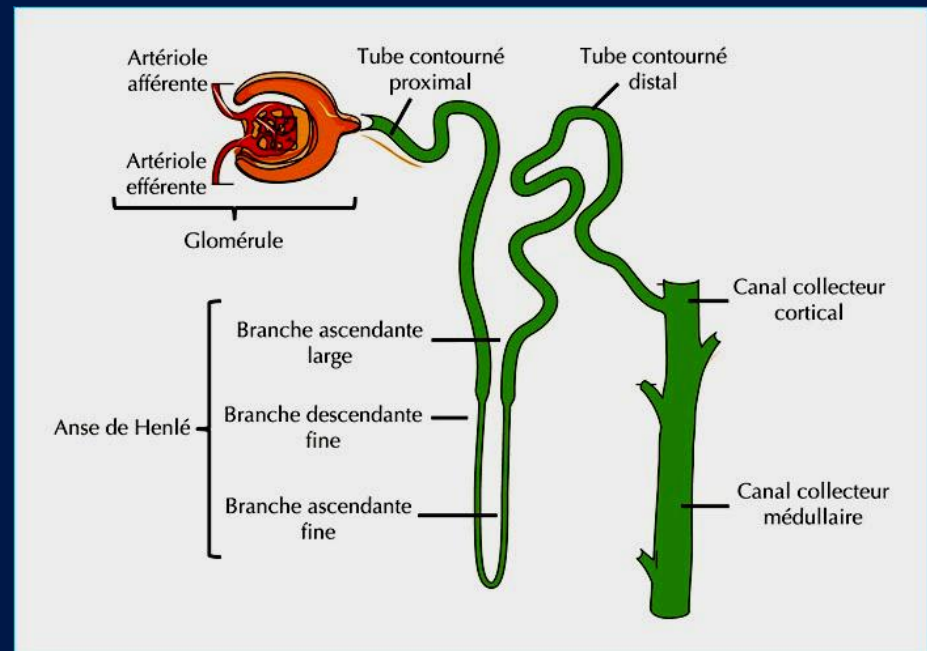
- Chaque rein contient \approx 1 million (= au moins) de néphrons et des milliers de tubules rénaux collecteurs
- Les néphrons sont de minuscules unités de filtration du sang \Rightarrow formation de l'urine
- Les tubules collecteurs de Bellini : chacun recueille l'urine à partir de plusieurs néphrons;
- Achemine l'urine au bassinet.

BASES PHYSIOLOGIQUES

5

- Chaque néphron est formé de :

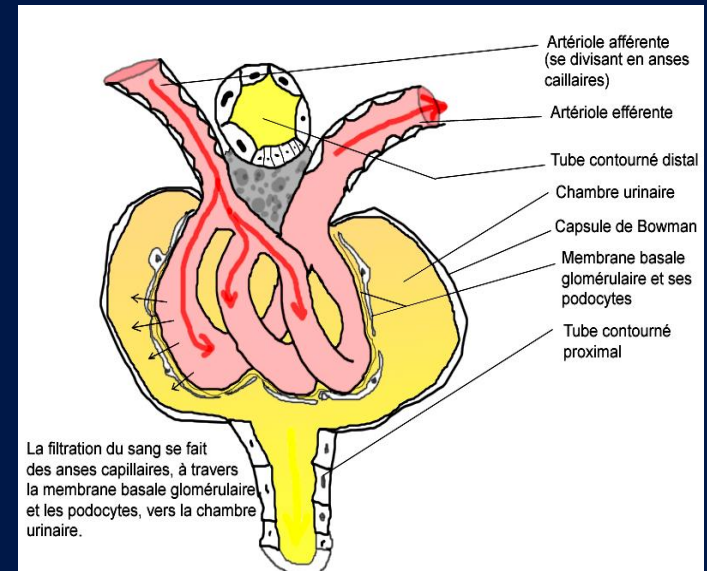
- Un corpuscule rénal
- Tube contourné proximal
- Anse de Henlé
- Tube contourné distal
- Tube collecteur



BASES PHYSIOLOGIQUES

6

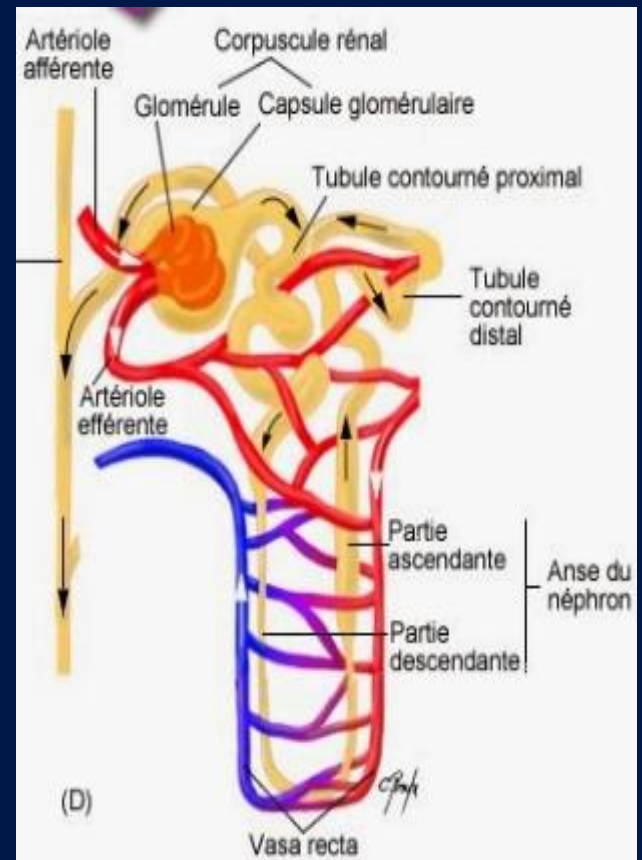
- **un corpuscule rénal** Constitué :
 - **de la capsule de Bowman** (= capsule glomérulaire rénale),
 - **du glomérule du rein** (= glomérule de Malpighi) → bouquet de capillaires artériels.
 - **L'endothélium des capillaires glomérulaires** est fenestré (= percé de pores) ⇒ passage de grandes quantités de liquide (= riche en solutés, mais sans protéines plasmatiques) vers la chambre glomérulaire, ⇒ filtrat



BASES PHYSIOLOGIQUES

7

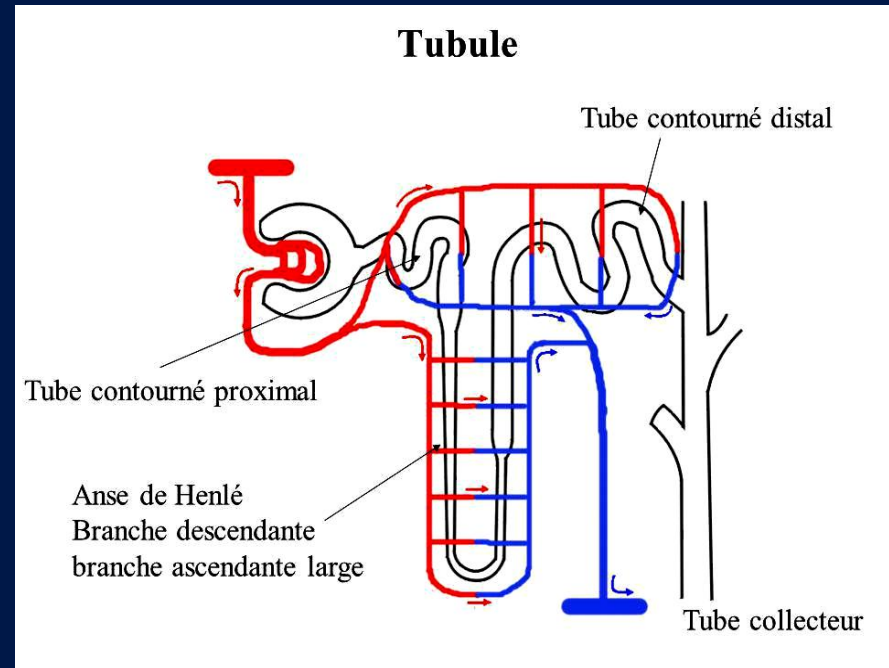
- **un corpuscule rénal**
 - Rôle : Assure la filtration glomérulaire pour avoir l'urine provisoire
 - Cet urine va subir plusieurs modifications sur le plan quantitatif et qualitatif tout le long du néphron pour former l'urine définitive



INTRODUCTION

8

- **D'un tubule rénal :**
Constitué de 4 parties :
 - Tube contourné proximal (= TCP)
 - Hanse de Henlé
 - Tube contourné distal
 - Tube collecteur

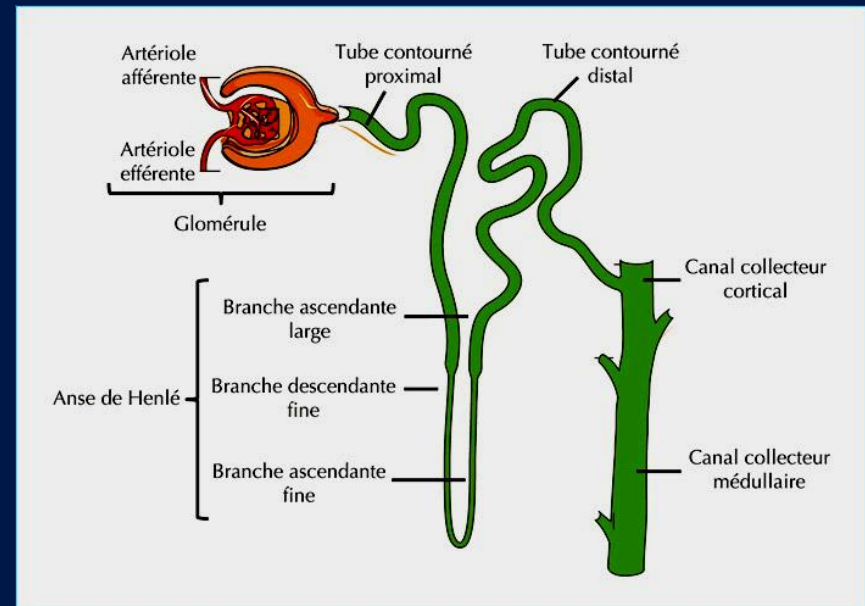


INTRODUCTION

9

Tube contourné proximal (= TCP)

- Au niveau du TCP, les microvillosités des cellules (= bordure en brosse) ↑ la surface de contact de celles-ci avec le filtrat glomérulaire ⇒ ↑ de la réabsorption de l'eau et des solutés du filtrat.

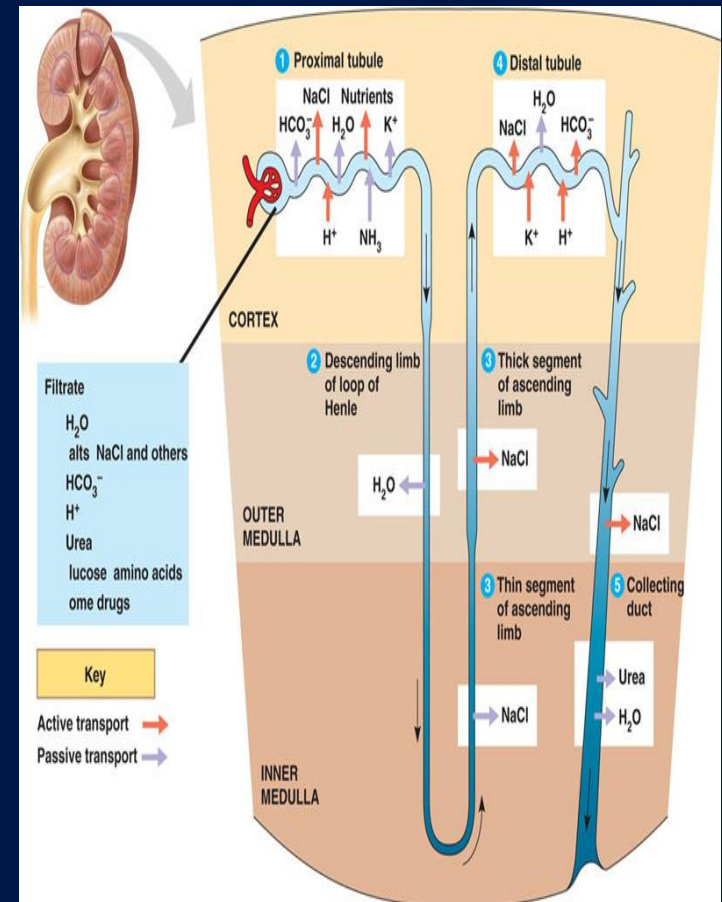


INTRODUCTION

10

Tube contourné proximal (= TCP)

- 60% Transferts totaux (eau – électrolytes)
- Mécanisme actif (Na^+)
- Mécanisme passifs (H_2O)
- Ces transferts sont obligatoires



INTRODUCTION

11

• Tube contourné proximal

- Phénomène particulier pour la réabsorption du bicarbonate (75% TCP)
 - Enzyme : Anhydrase carbonique (AC)



- Le bicarbonate réabsorbé va au sang et se complexe avec le Na et donne le carbonate de sodium / Sécrétion de H⁺
 - Alcalinisation dans le sang
 - Acidification dans l'urine
- Réaction se fait de façon spontanée chez les ruminants

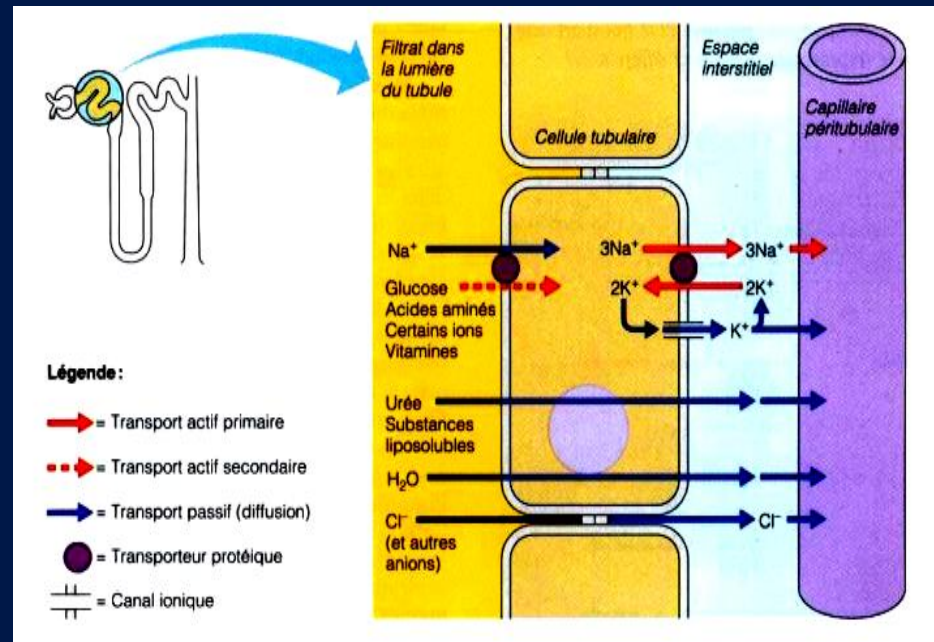
INTRODUCTION

12

▪ Tube contourné proximal

- Les cellules du tubule contourné proximal (= TCP) sont les plus actives dans la réabsorption des substances présentes dans le filtrat glomérulaire :

- 100% de réabsorption de glucose, lactate et acides aminés ;
- 65 à 70% de réabsorption du Na^+ et donc de H_2O ;
- $\approx 90\%$ de réabsorption du HCO_3^- et du K^+ ;
- 50% de réabsorption du Cl^-

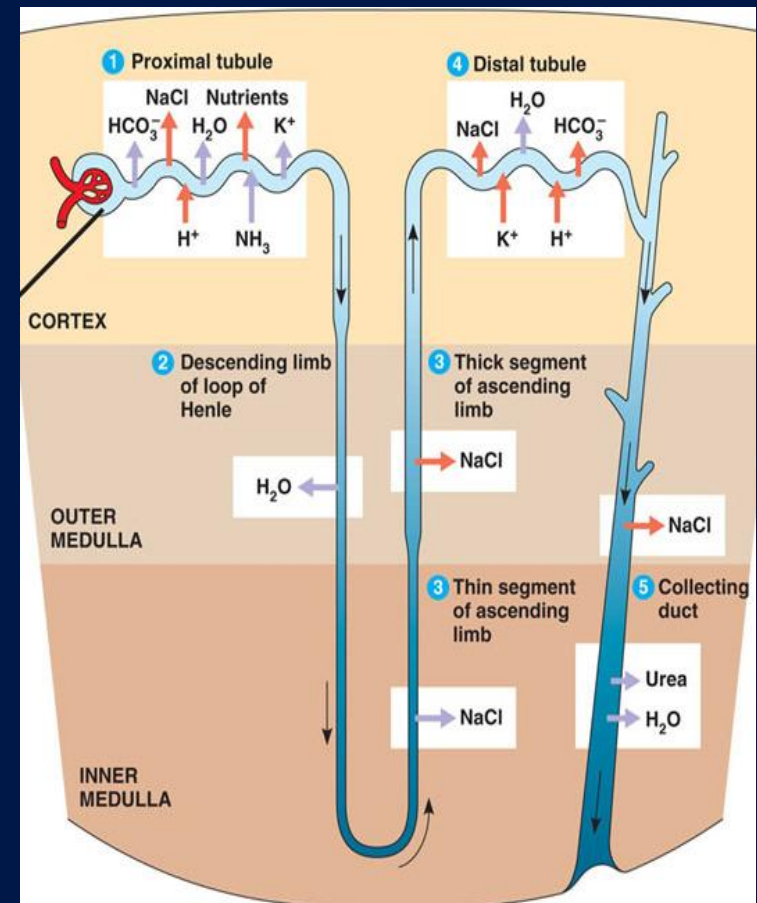


Réabsorption par les cellules du tubule contourné proximal

INTRODUCTION

13

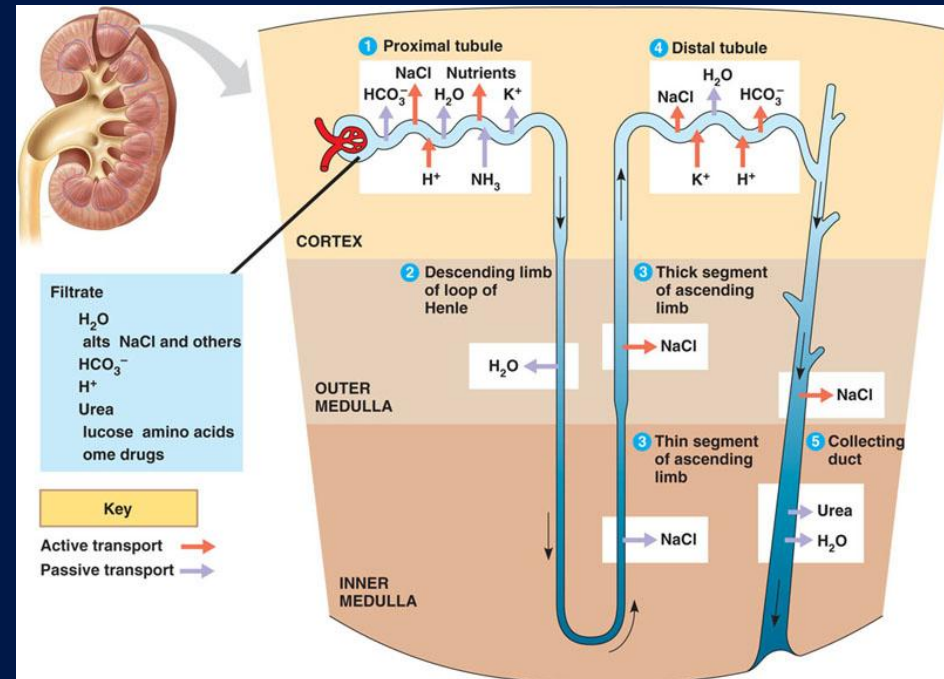
- **Anse du néphron (= de Henlé),**
 - À ce niveau, la réabsorption de H₂O n'est plus couplée à la réabsorption de solutés
 - Partie descendante de l'anse est perméable à H₂O ⇒ sortie d' H₂O ;
 - Partie ascendante de l'anse est imperméable à H₂O
 - **20 à 25%** de réabsorption du Na⁺ (= anse ascendante) et de H₂O (= anse descendante);
 - **35%** de réabsorption du Cl⁻ ;
 - **40%** de réabsorption du K⁺ .



INTRODUCTION

14

- **Anse du néphron (= de Henlé),**
 - Lieu de la formation de l'urine concentrée ou diluée
 - Echange passif dans les 2 sens
 - Formation d'un gradient cortico-papillaire
 - Gradient indispensable à la formation de l'urine



INTRODUCTION

15

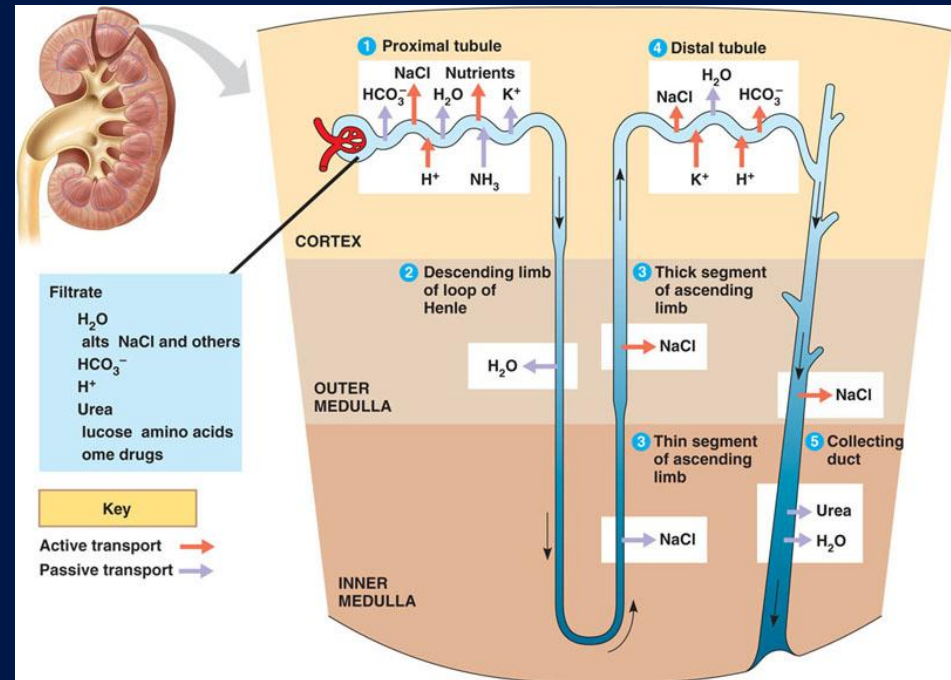
• Tube contourné distal

• Mécanisme actif

- Pompe Na^+ / K^+
- Antiport Na^+ / H^+

- Echange sous dépendance l'aldostérone

• Mécanisme passif d'eau

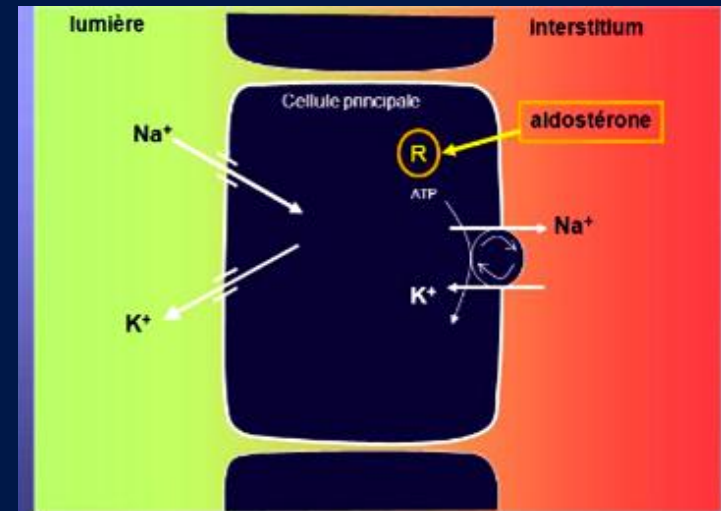


INTRODUCTION

16

• Tube contourné distal

- $\approx 10\%$ du NaCl filtré à l'origine,
- $\approx 20\%$ d' H₂O, restent dans le tubule.
- La réabsorption du NaCl restant est réalisée par un symport Na⁺ - Cl⁻ :
 - dépend des besoins ponctuels de l'organisme ;
 - est contrôlée par des hormones.
- La réabsorption des ions Na⁺ restants est sous le contrôle de l'aldostérone :
Hormone libérée par le cortex surrénal



INTRODUCTION

17

- **Tube contourné distal**
 - États provoquant la libération de cette hormone :
 - Hypovolémie (= faible volume sanguin),
 - Hypotension,
 - Hyponatrémie (= faible concentration plasmatique de Na^+)

INTRODUCTION

18

• Tube contourné distal

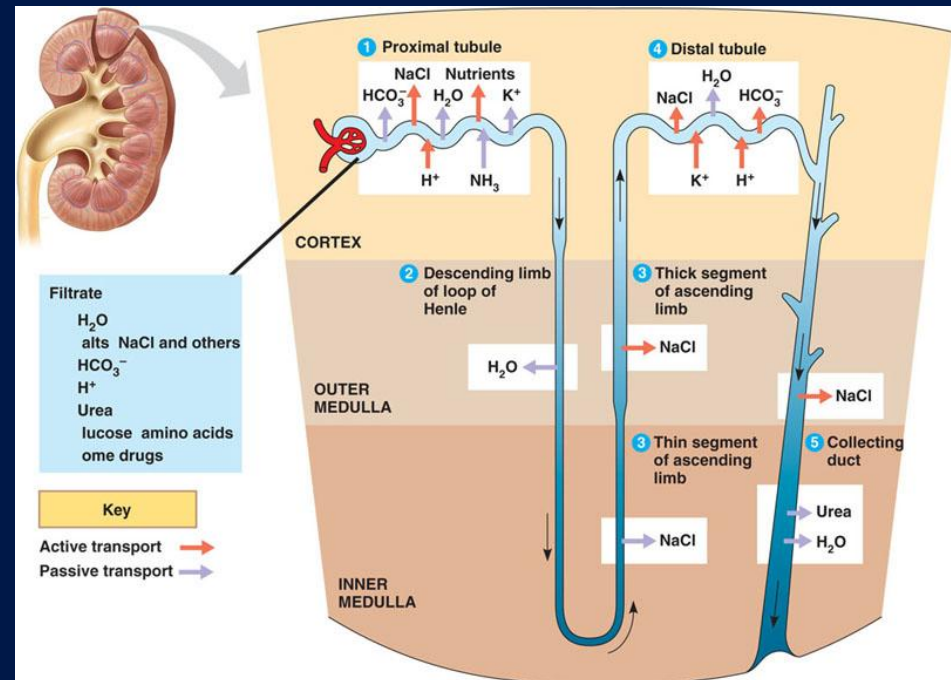
- Mécanisme d'action : Stimulation du système rénine angiotensine SRA (= par l'hypovolémie, l'hypotension, l'hyponatrémie) ⇒ libération d'aldostérone
 - L'aldostérone induit :
 - l' ↑ de la synthèse de transporteurs du Na⁺ par le TCD ;
 - l' ↑ de l'ouverture des canaux à Na⁺ présents au niveau du tubule rénal collecteur
 - l' ↑ de l'absorption de H₂O (= suit les ions Na⁺ réabsorbés dans le sang)
 - Conséquence : l'aldostérone réduit fortement l'excrétion d'ions Na⁺ dans l'urine.

INTRODUCTION

19

Le tube collecteur

- Assure la sécrétion de K^+ et la réabsorption tubulaire de Na^+ (3%)
- Achemine l'urine jusqu'au pelvis



INTRODUCTION

20

- **BASES PHYSIOLOGIQUES**

- **Elaboration de l'urine**

INTRODUCTION

21

□ **BASES PHYSIOLOGIQUES** **ELABORATION DE L'URINE**

- i. **Filtration glomérulaire**
- ii. **Sécrétions tubulaires**
- iii. **Réabsorptions tubulaires proximales**
- iv. **Réabsorptions tubulaires distales**

INTRODUCTION

22

- **BASES PHYSIOLOGIQUES**  **ELABORATION DE L'URINE**

i. FILTRATION GLOMÉRULAIRE

- **Processus unidirectionnel, passif et non sélectif sous l'effet de la pression glomérulaire**
 - **Au travers des espaces des lames basales des capillaires**
- **Glomérule = filtre mécanique**
 - **Concerne exclusivement des substances hydrosolubles**

INTRODUCTION

23

- **BASES PHYSIOLOGIQUES**  **ELABORATION DE L'URINE**

i. FILTRATION GLOMÉRULAIRE

- Elle dépend d'un gradient de pression
- Le débit de filtration glomérulaire (DFG) correspond au volume de plasma filtré par le rein par unité de temps

$$\text{Pression de filtration} = (PA - \Delta P) - (\text{Pression Urinaire} + \text{Pression oncotique})$$


Pression hydrostatique

INTRODUCTION

24

- **BASES PHYSIOLOGIQUES**  **ELABORATION DE L'URINE**

ii. SECRETIONS TUBULAIRES

- Les sécrétions permettent l'élimination de certains déchets azotés peu filtrés, comme la créatinine, et surtout des protons tels que des ions ammoniums NH_4^+ lors de lutte contre l'acidose
 - Les tubules interviennent dans l'excrétion **des xénobiotiques liposolubles non filtrés, par un mécanisme actif** (sécrétion tubulaire active)
 - Transporteurs adaptés soit aux acides , soit aux bases

INTRODUCTION

25

□ BASES PHYSIOLOGIQUES ELABORATION DE L'URINE

iii. REABSORPTIONS TUBULAIRES PROXIMALES

- La réabsorption tubulaire est le processus qui permet aux cellules tubulaires du néphron de
 - Retirer les substances (= nécessaires à l'organisme) du filtrat glomérulaire ;
 - Renvoyer ces substances dans le sang des capillaires péri-tubulaires.
 - Suivant les substances transportées, la réabsorption tubulaire est :
 - Passive : ne nécessite pas d'ATP ;
 - Active : nécessite de l'ATP

INTRODUCTION

26

- **BASES PHYSIOLOGIQUES**  **ELABORATION DE L'URINE**

iii. REABSORPTIONS TUBULAIRES PROXIMALES

- Les réabsorptions tubulaires ont lieu à 60% et de façon constante dans le tube contourné proximal
- La plupart des ions sont récupérés par des transferts actifs.
- Les autres ions et l'eau suivent passivement selon des gradients électriques ou osmotiques

INTRODUCTION

27

□ BASES PHYSIOLOGIQUES ELABORATION DE L'URINE

iii. REABSORPTIONS TUBULAIRES PROXIMALES

- Dans l'anse de Henlé, les réabsorptions et notamment le symport $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$, créent un milieu hypertonique qui s'intensifie dans les zones profondes de la médulla
- C'est le gradient osmotique cortico-papillaire indispensable à la concentration de l'urine dans le tube collecteur qui traverse ce milieu

INTRODUCTION

28

□ BASES PHYSIOLOGIQUES ELABORATION DE L'URINE

iii. REABSORPTIONS TUBULAIRES PROXIMALES

- Le tube contourné distal et le tube collecteur sont le siège de réabsorptions facultatives, contrôlées, pour assurer la régulation des équilibres hydro-électrolytiques et acido-basiques
- La première portion du tube distal, recevant de l'urine hypotonique est appelée segment de dilution
- A partir des segments distaux, le pH définitif des urines est atteint, différent de celui du sang

INTRODUCTION

29

- **BASES PHYSIOLOGIQUES**  **ELABORATION DE L'URINE**

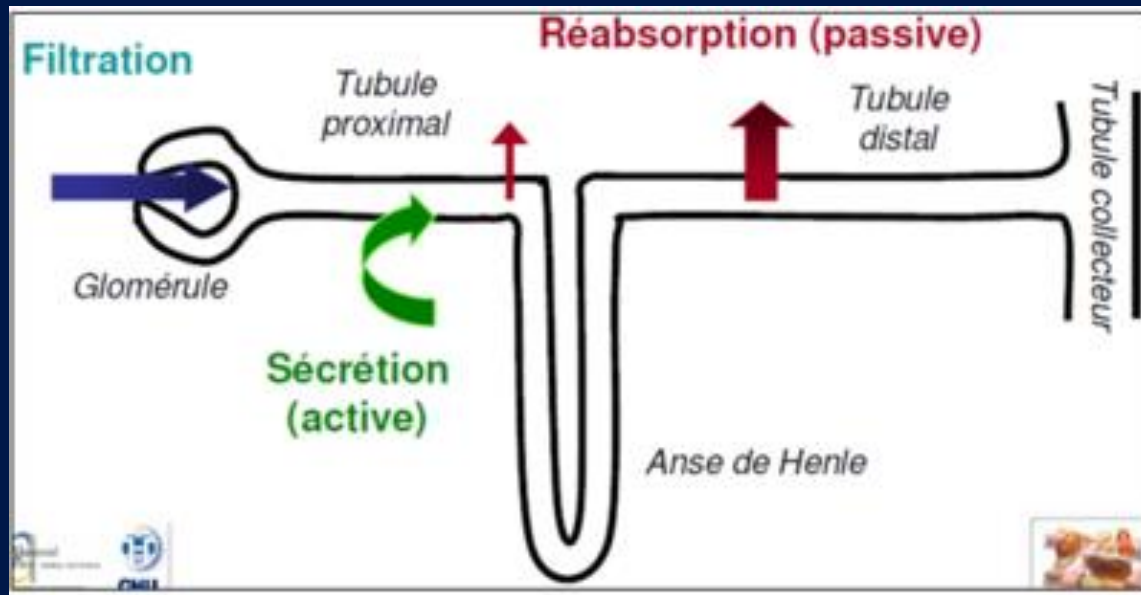
iii. REABSORPTIONS TUBULAIRES DISTALES

- Dans les tubes contournés distaux, le pH de l'urine étant définitif et différent de celui du sang,
- une réabsorption passive des xénobiotiques liposolubles ionisables peut se produire

INTRODUCTION

30

- **BASES PHYSIOLOGIQUES**  **ELABORATION DE L'URINE**



INTRODUCTION

31

□ CLASSIFICATION

- On classe les diurétiques selon leur mécanisme d'action et leurs effets
 - en fonction de leur action, sur la réabsorption des sels,
 - Les diurétiques salidiurétiques
 - Les diurétiques non salidiurétiques

LES DIURETIQUES

32

Introduction

Définition – Importance – Rappel physiologique

I- PHARMACIE CHIMIQUE – MECANISME D'ACTION

- 1. Les diurétiques salidiurétiques**
- 2. Les diurétiques non salidiurétiques**

II. INDICATIONS – CRITERES DE CHOIX

III. EFFETS SECONDAIRES & TOXIQUES

Conclusion

LES DIURETIQUES

33

Introduction

Définition – Importance – Rappel physiologique

I- PHARMACIE CHIMIQUE – MECANISME D'ACTION

- 1. Les diurétiques salidiurétiques**
- 2. Les diurétiques non salidiurétiques**

II. INDICATIONS – CRITERES DE CHOIX

III. EFFETS SECONDAIRES & TOXIQUES

Conclusion

I. PHARMACIE CHIMIQUE & PHARMACOLOGIE

34

1- LES SALIDIURETIQUES

- Les salidiurétiques agissent dans la membrane des cellules tubulaires en interférant avec la réabsorption des sels
- Ils sont eux-mêmes divisés en 2 groupes :
 - i. **Les salidiurétiques kalidiurétiques (ou kalidiurétiques) :**
Favorisent l'élimination des ions potassium
 - ii. **Les salidiurétiques non kalidiurétiques (ou anti-aldostérone) :**
N'entraînent pas d'élimination de potassium

I. PHARMACIE CHIMIQUE & PHARMACOLOGIE

35

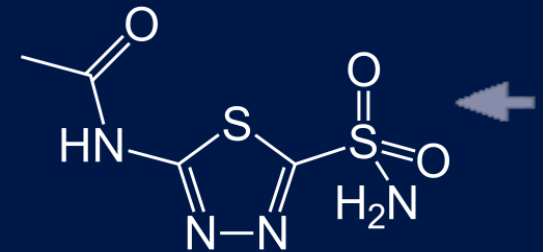
1- LES SALIDIURETIQUES



LES KALIDIURETIQUES

□ PHARMACIE CHIMIQUE

- Composés aromatiques liposolubles
- Ils dérivent tous des sulfamides antibactériens
- Leur caractères structuraux commun sont :
 - Une structure aromatique, le plus souvent un noyau phényle
 - Une fonction sulfonamide acide libre
 - Des substituants halogénés



Acétazolamide

I. PHARMACIE CHIMIQUE & PHARMACOLOGIE

36

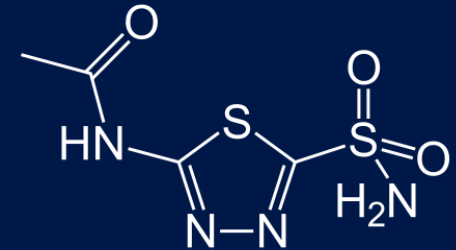
1- LES SALIDIURETIQUES



LES KALIDIURETIQUES

□ PHARMACIE CHIMIQUE

- Les salidiurétiques présentent tous un **caractère acide**,
- Elimination très importante par **sécrétion tubulaire active**
 - Ils atteignent des concentrations élevées dans l'urine tubulaire, nécessaires à leur action thérapeutique



Acétazolamide

I. PHARMACIE CHIMIQUE & PHARMACOLOGIE

37

1- LES SALIDIURETIQUES



LES KALIDIURETIQUES

□ CLASSIFICATION

- On classe les kalidiurétiques en 3 groupes selon leur site d'action :
 - Les diurétiques du tube contourné proximal
 - Les diurétiques du segment de dilution
 - Les diurétiques de l'anse

I. PHARMACIE CHIMIQUE & PHARMACOLOGIE

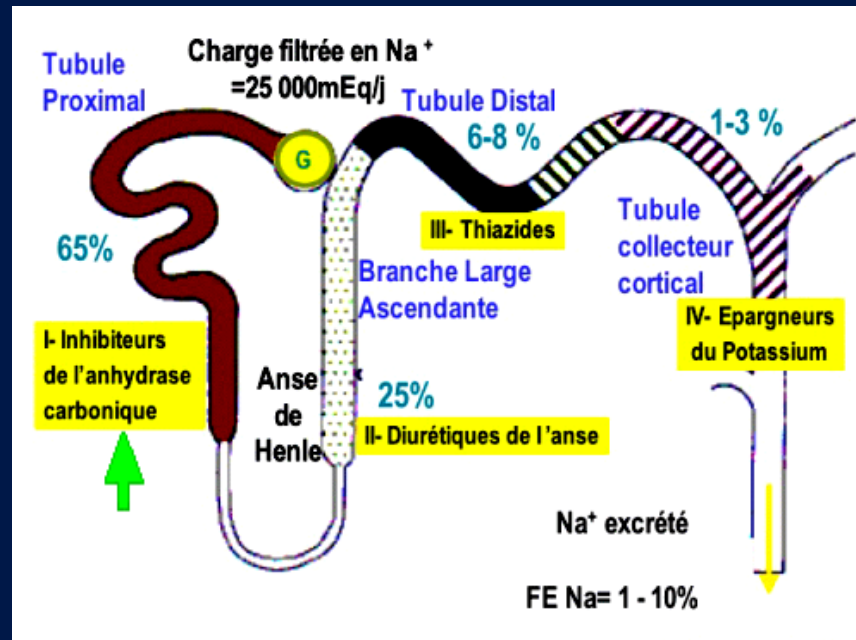
38

1- LES SALIDIURETIQUES



LES KALIDIURETIQUES

DIURETIQUES DU TUBE CONTOURNE PROXIMAL



I. PHARMACIE CHIMIQUE & PHARMACOLOGIE

39

1- LES SALIDIURETIQUES

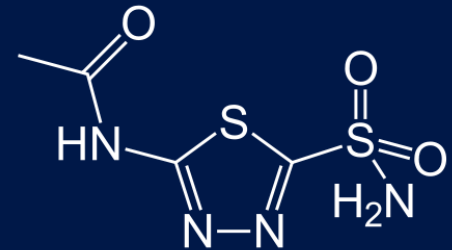
□ L'acétazolamide (DIAMOX ®)

- Du fait de sa **liposolubilité** et de son **caractère acide**,
 - Résorption orale est rapide
 - Il se fixe à environ 90% aux protéines plasmatiques
 - Il subit peu de biotransformations
 - Elimination très rapide par sécrétion tubulaire active, d'où sa demi vie plasmatique brève



LES KALIDIURETIQUES

DIURETIQUES DU TUBE CONTOURNE PROXIMAL



Acétazolamide

I. PHARMACIE CHIMIQUE & PHARMACOLOGIE

40

1- LES SALIDIURETIQUES

□ L'acétazolamide

- Chef de file des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (AC),
 - une métalloprotéine qui contient un atome de zinc et qui catalyse la réaction :



- Le groupe sulfonamide se fixe au voisinage du site actif de l'enzyme et le masque



LES KALIDIURETIQUES

DIURETIQUES DU TUBE
CONTOURNE PROXIMAL

I. PHARMACIE CHIMIQUE & PHARMACOLOGIE

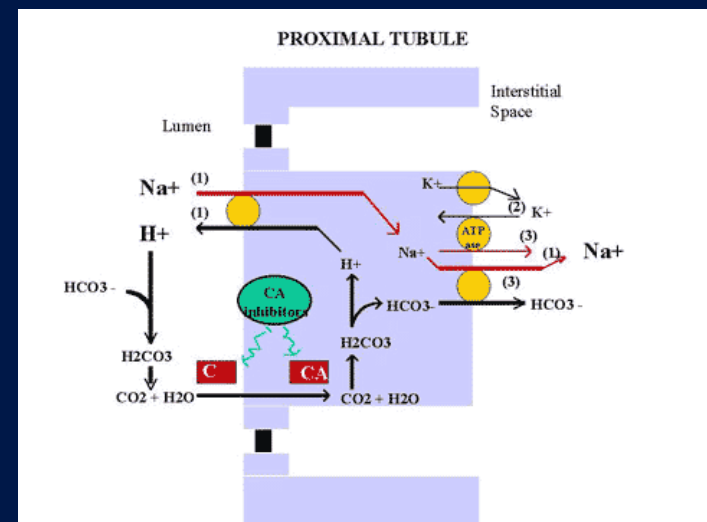
41

1- LES SALIDIURETIQUES

- Inhibition de l'anhydrase carbonique
 - ▣ Blocage de la réabsorption tubulaire des bicarbonates dans le tube proximal et dans le segment de dilution
 - ▣ Les bicarbonates non réabsorbés entraînent avec eux dans le flux urinaire des ions sodium et des molécules d'eau.
 - ▣ Au niveau distal, une partie de ce sodium peut être échangée sous l'action de l'aldostérone, d'où la kaliurèse (fuite de potassium)



LES KALIDIURETIQUES DIURETIQUES DU TUBE CONTOURNE PROXIMAL



I. PHARMACIE CHIMIQUE & PHARMACOLOGIE

42

1- LES SALIDIURETIQUES



LES KALIDIURETIQUES

DIURETIQUES DU TUBE CONTOURNE PROXIMAL



- Aux doses thérapeutiques, l'enzyme est presque totalement inhibée, ce qui est nécessaire pour l'effet diurétique
 - Toute augmentation des doses n'entraîne donc pas un effet supérieur

I. PHARMACIE CHIMIQUE & PHARMACOLOGIE

43

1- LES SALIDIURETIQUES



LES KALIDIURETIQUES

DIURETIQUES DU TUBE CONTOURNE PROXIMAL



- Chez les bovins, la formation de bicarbonates peut avoir lieu sans être catalysée par l'anhydrase carbonique,
 - ce qui explique l'efficacité médiocre de ce type de diurétiques

I. PHARMACIE CHIMIQUE & PHARMACOLOGIE

44

1- LES SALIDIURETIQUES



LES KALIDIURETIQUES

DIURETIQUES DU TUBE
CONTOURNE PROXIMAL

Diurétique	Intensité	Na ⁺	K ⁺	HCO ₃ ⁻	Cl ⁻
Acétazolamide	++	++	+	++	±

Qualités de la diurèse induite par l'acétazolamide



La principale caractéristique de ce type de diurèse
c'est une **acidose hyperchloremique**

I. PHARMACIE CHIMIQUE & PHARMACOLOGIE

45

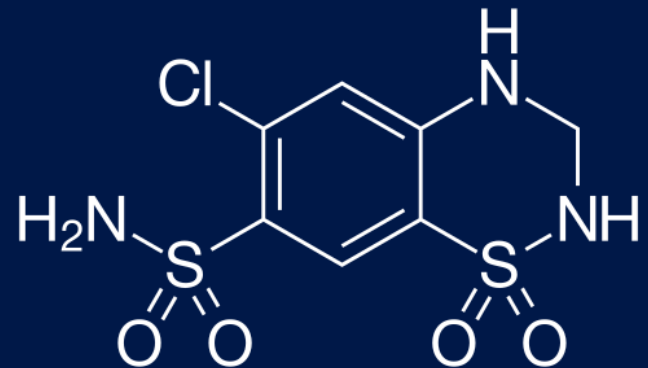
1- LES SALIDIURETIQUES



LES KALIDIURETIQUES

DIURETIQUES DU SEGMENT DE DILUTION

- Les diurétiques du segment de dilution correspondent aux **thiazidiques**,
Dérivés des disulfonamides
- Par condensation d'une fonction sulfonamide et d'une fonction amine primaire adjacente avec un aldéhyde



Hydrochlorothiazide

I. PHARMACIE CHIMIQUE & PHARMACOLOGIE

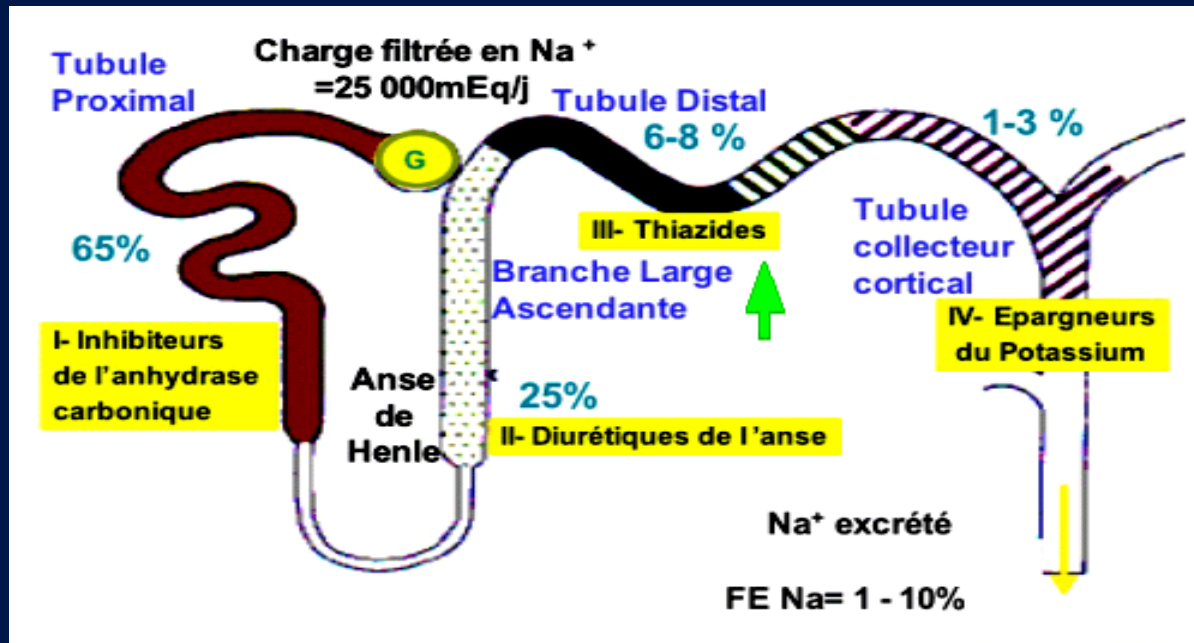
46

1- LES SALIDIURETIQUES



LES KALIDIURETIQUES

DIURETIQUES DU SEGMENT DE DILUTION



I. PHARMACIE CHIMIQUE & PHARMACOLOGIE

47

1- LES SALIDIURETIQUES

DIURETIQUES DU SEGMENT DE DILUTION

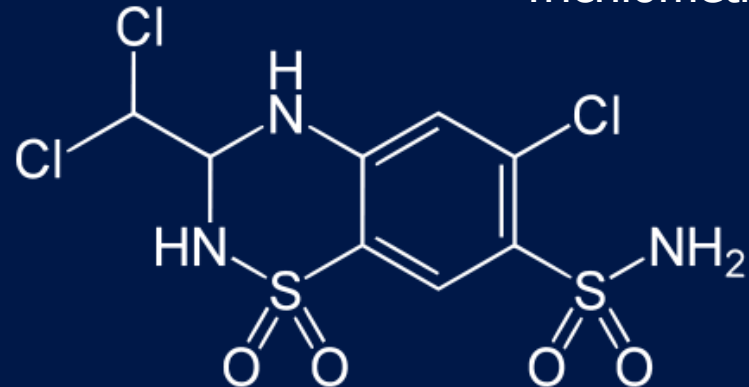
- De nombreux dérivés ont été synthétisés dont :

- ▣ Hydrochlorothiazide
- ▣ Trichlométhiazide



LES KALIDIURETIQUES

Trichlométhiazide



I. PHARMACIE CHIMIQUE & PHARMACOLOGIE

48

1- LES SALIDIURETIQUES



LES KALIDIURETIQUES

DIURETIQUES DU SEGMENT DE DILUTION

- **Résorption** orale : rapide mais incomplète
 - Par voie IM, T max est atteint en 15 à 30 min
- Ils se fixent fortement sur les protéines plasmatiques
- Elimination rapide par sécrétion tubulaire active
 - Leurs demi-vies plasmatiques sont comprises entre 1 à 3 h
 - La durée des effets diurétiques est de 8 à 12 h

I. PHARMACIE CHIMIQUE & PHARMACOLOGIE

49

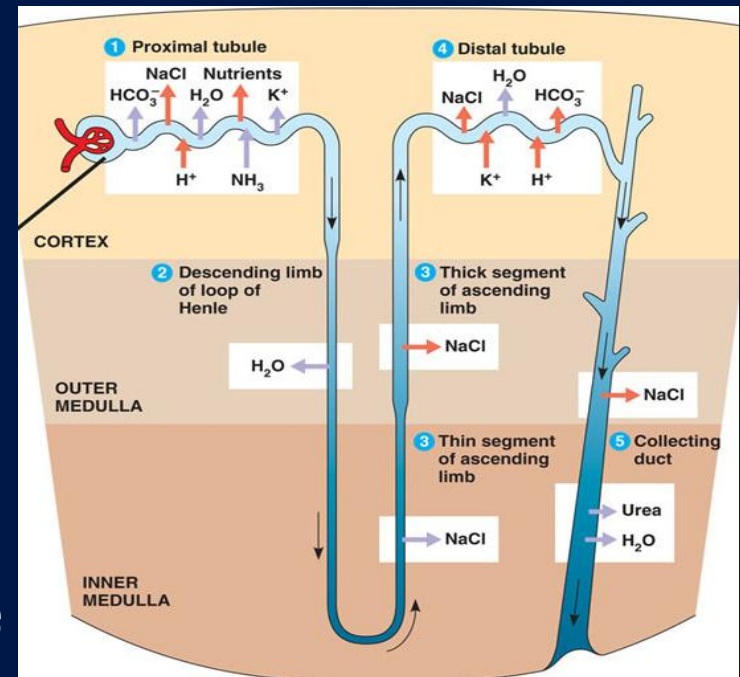
1- LES SALIDIURETIQUES

- Ils inhibent un symport sodium/chlore dans le segment de dilution
 - ▣ Inhibition de la réabsorption de Na^+
- Activité diurétique : importante
 - ▣ kaliurèse,
 - ▣ Action vasodilatatrice
 - Augmentation de la filtration glomérulaire
 - ▣ Le groupement sulfonamide
→ Pouvoir d'inhibition de l'anhydrase carbonique, mais qui est peu puissant et qui n'intervient pas dans leur activité diurétique



LES KALIDIURETIQUES

DIURETIQUES DU SEGMENT DE DILUTION



I. PHARMACIE CHIMIQUE & PHARMACOLOGIE

50

1- LES SALIDIURETIQUES



LES KALIDIURETIQUES

**DIURETIQUES DU SEGMENT
DE DILUTION**

Diurétique	Intensité	Na+	K+	HCO₃⁻	Cl-
Thiazidiques	++	++	+	±	++

Qualités de la diurèse induite par les thiazidiques

I. PHARMACIE CHIMIQUE & PHARMACOLOGIE

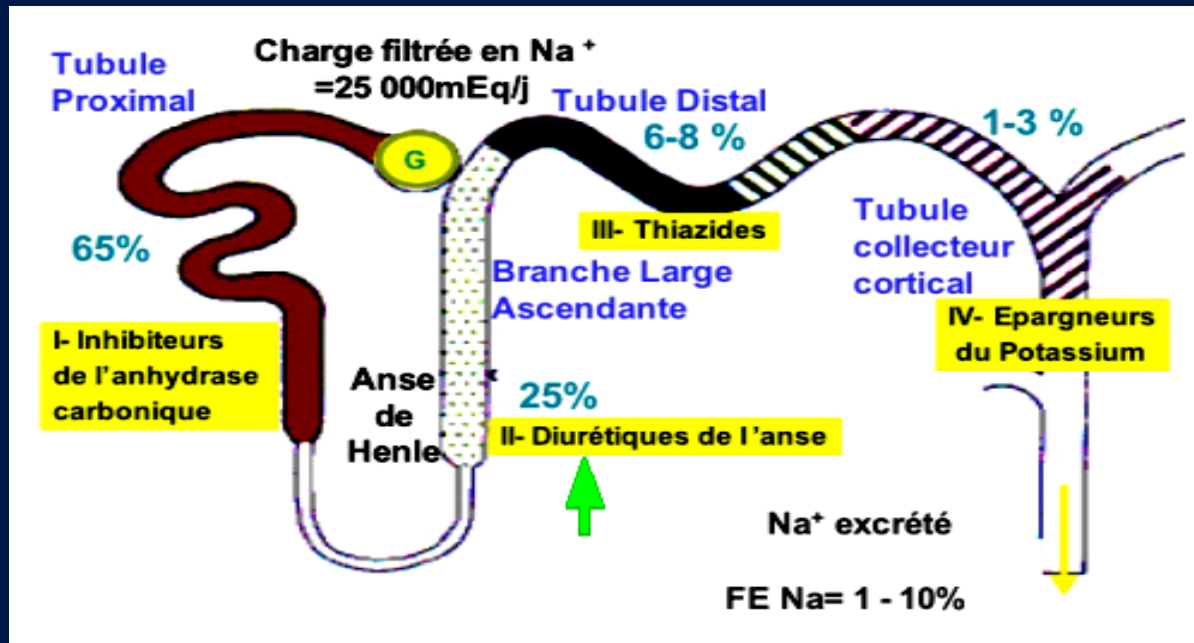
51

1- LES SALIDIURETIQUES



LES KALIDIURETIQUES

DIURETIQUES DE L'ANSE



I. PHARMACIE CHIMIQUE & PHARMACOLOGIE

52

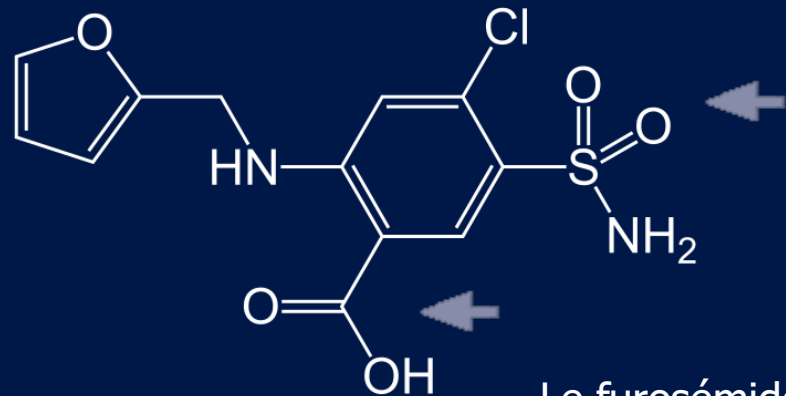
1- LES SALIDIURETIQUES

DIURETIQUES DE L'ANSE

- Composés sulfobenzoïque
 - ▣ Fonction sulfonamide
 - ▣ Fonction carboxylique
- 2 Dérivés :
 - **Le furosémide**
 - Le bumétanide



LES KALIDIURETIQUES



Le furosémide

I. PHARMACIE CHIMIQUE & PHARMACOLOGIE

53

1- LES SALIDIURETIQUES



LES KALIDIURETIQUES

DIURETIQUES DE L'ANSE

- **Résorption** orale du furosémide : rapide mais incomplète
- Par voie IM, l'effet diurétique est maximale **en 15 à 30 min**
- Taux de fixation aux protéines plasmatiques : **95%**
- Elimination par sécrétion tubulaire active,
 - 60% sous forme inchangée
 - 40% sous forme de métabolites
- Sa **demi-vie plasmatique** : brève (30 minutes chez toutes les espèces animales
 - On peut détecter du furosémide dans les urines du cheval pendant 3 jours environ

I. PHARMACIE CHIMIQUE & PHARMACOLOGIE

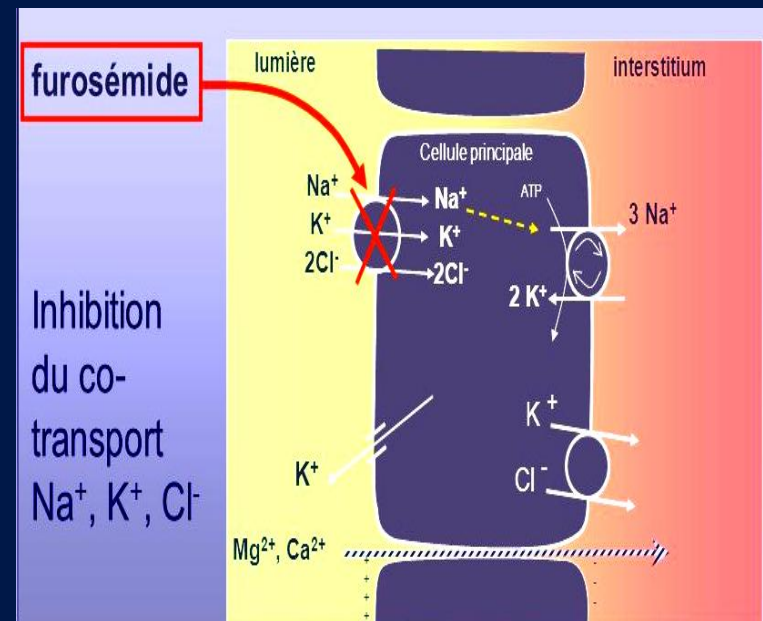
54

1- LES SALIDIURETIQUES

- **Activité diurétique majeure**
- Le furosémide inhibe la formation du gradient osmotique cortico-papillaire, en **bloquant le symport $\text{Na}^+ / \text{K}^+ / 2 \text{Cl}^-$ dans la branche ascendante de l'anse de Henlé**
- Bloque tout mécanisme de concentration d'urine
 - Urine devient hypotonique



LES KALIDIURETIQUES DIURETIQUES DE L'ANSE



I. PHARMACIE CHIMIQUE & PHARMACOLOGIE

55

1- LES SALIDIURETIQUES



LES KALIDIURETIQUES

DIURETIQUES DE L'ANSE

- **Effet dose dépendant**
 - Cet effet est dose dépendant est directement lié au nombre de transporteurs bloqués,
 - Forte augmentation de l'activité diurétique, si nécessaire, avec la dose
 - Il est également vasodilatateur

I. PHARMACIE CHIMIQUE & PHARMACOLOGIE

56

1- LES SALIDIURETIQUES



LES KALIDIURETIQUES

DIURETIQUES DE L'ANSE

- La diurèse est abondante avec des urines très diluées.
- La fuite potassique est possible → risque d'hypokaliémie aux fortes doses
- La charge sodique distale est telle que même les échanges sodium/protons sont activés → Urine acide
- En raison de la rapidité du flux urinaire, la réabsorption d'autres ions, calcium, magnésium, est gênée
 - ▣ cependant sans risque d'hypocalcémie,
 - ▣ une hypomagnésémie est possible

I. PHARMACIE CHIMIQUE & PHARMACOLOGIE

57

1- LES SALIDIURETIQUES



LES KALIDIURETIQUES

DIURETIQUES DE L'ANSE

Diurétique	Intensité	Na+	K+	HCO ₃ ⁻	Cl-	Autres
Furosémide	+++	+++	++	±	++	Ca++ H+ Mg++

Qualités de la diurèse induite par le furosémide



- Furosémide → **Alcalose hypochloremique**
- Fuite d'ion H⁺ + Elimination importante de Cl⁻

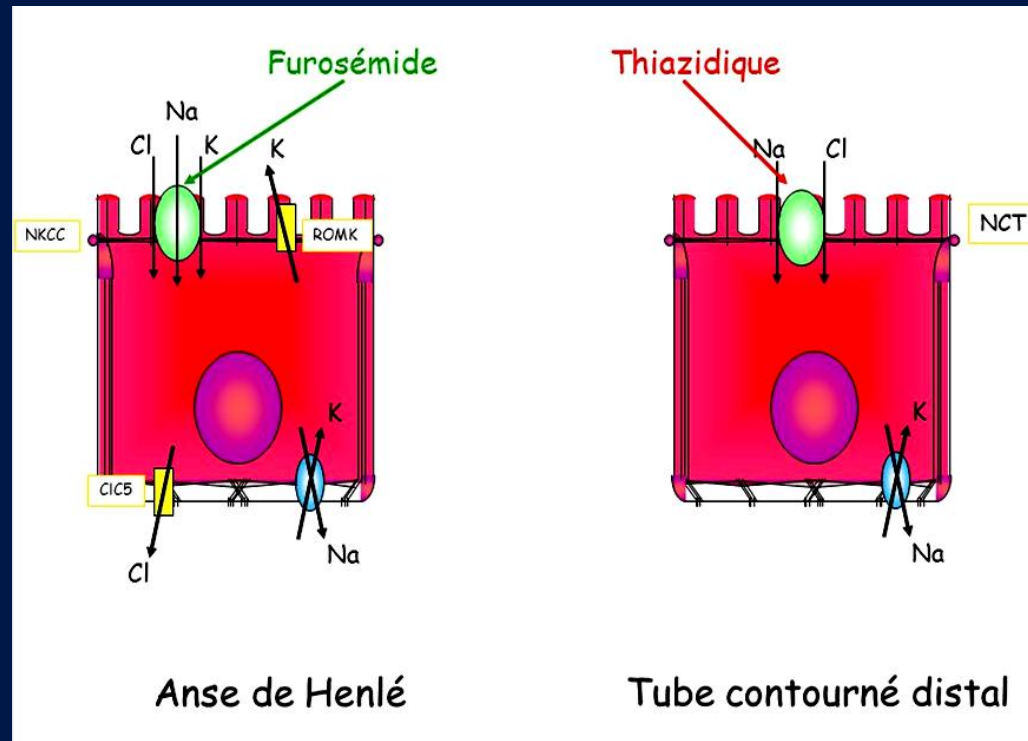
I. PHARMACIE CHIMIQUE & PHARMACOLOGIE

58

1- LES SALIDIURETIQUES



LES KALIDIURETIQUES



I. PHARMACIE CHIMIQUE & PHARMACOLOGIE

59

1- LES SALIDIURETIQUES



LES NON KALIDIURETIQUES

- **S'opposent** aux effets de l'**aldostérone** et produisent une **épargne des ions potassium**
- Ils regroupent :
 - ▣ **Les Anti-aldosterones**: Les antagonistes compétitifs de l'aldostérone au niveau de ses récepteurs
 - ▣ **Les pseudo- anti-aldostérone** : bloquent les canaux sodiques membranaires

I. PHARMACIE CHIMIQUE & PHARMACOLOGIE

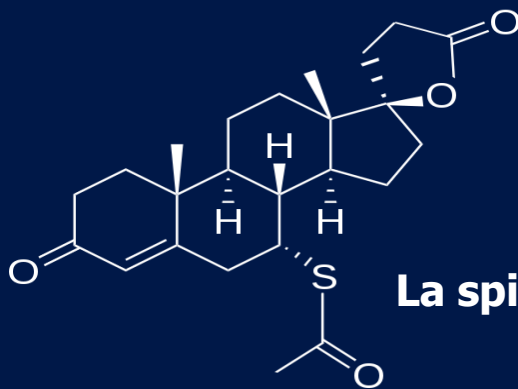
60

1- LES SALIDIURETIQUES

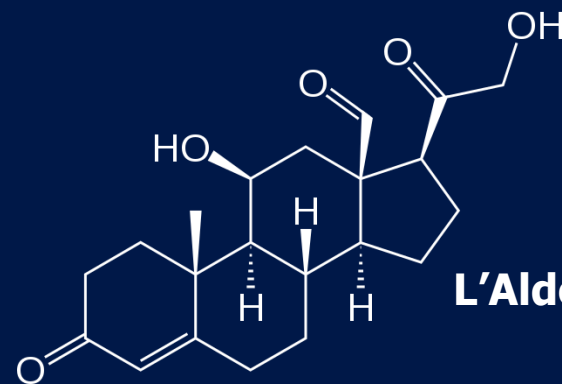


LES NON KALIDIURETIQUES

- **Les anti-aldostérones** sont des analogues structuraux de l'aldostérone
- 2 dérivés sont employés :
 - ▣ **La spironolactone**
 - ▣ La canrénone (principal métabolite actif de la spironolactone (80%))



La spironolactone



L'Aldostérone

I. PHARMACIE CHIMIQUE & PHARMACOLOGIE

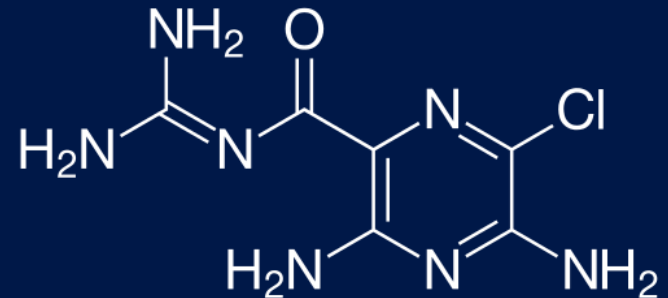
61

1- LES SALIDIURETIQUES



LES NON KALIDIURETIQUES

- **La pseudo-anti-aldostérone** n'ont aucune parenté chimique avec l'aldostérone
- 2 dérivés :
 - ▣ Le triamtérène
 - ▣ L'amiloride,
 - qui interfèrent avec les transferts sodiques dans le tube distal et le tube collecteur



L'amiloride

I. PHARMACIE CHIMIQUE & PHARMACOLOGIE

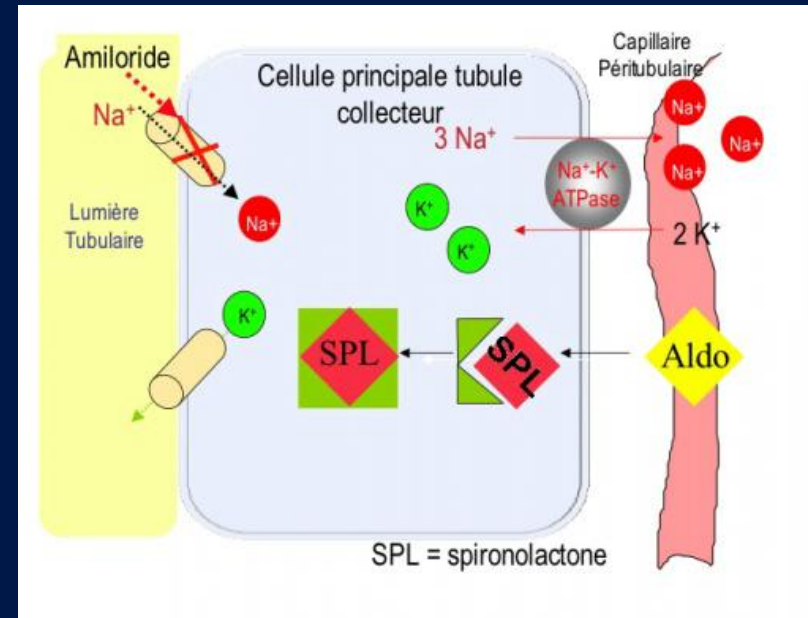
62

1- LES SALIDIURETIQUES

- La diurèse est variable car les transferts distaux sont des phénomènes facultatifs, dépendant de la présence de l'aldostérone
 - L'effet diurétique est donc d'autant plus net que l'aldostéronémie est élevée
- Il n'y a pas de kaliurèse mais une tendance au contraire à **l'hyperkaliémie** lors de traitement prolongé



LES NON KALIDIURETIQUES



I. PHARMACIE CHIMIQUE & PHARMACOLOGIE

63

1- LES SALIDIURETIQUES



LES NON KALIDIURETIQUES

Diurétique	Intensité	Na+	K+	HCO ₃ ⁻	Cl-
Spironolactone	+ (*)	++	0	0	++

Qualités de la diurèse induite par la spironolactone
(*) Dépend de l'aldostéronémie

LES DIURETIQUES

64

Introduction

Définition – Importance – Rappel physiologique

I- PHARMACIE CHIMIQUE – MECANISME D'ACTION

- 1. Les diurétiques salidiurétiques**
- 2. Les diurétiques non salidiurétiques**

II. INDICATIONS

III. EFFETS SECONDAIRES & TOXIQUES

Conclusion

I. PHARMACIE CHIMIQUE & PHARMACOLOGIE

65

2- LES DIURETIQUES NON SALIDIURETIQUES

- Ce sont des diurétiques doux ou mineurs
- La diurèse ne s'accompagne pas d'une élimination importante de sels
 - ▣ Agissent par des mécanismes totalement différents
 - ▣ Ils n'interfèrent pas avec les systèmes de réabsorption des ions
- On peut les regrouper en :
 - i. Diurétiques osmotiques
 - ii. Diurétiques vasodilatateurs
 - iii. Composés divers

I. PHARMACIE CHIMIQUE & PHARMACOLOGIE

66

2- LES DIURETIQUES NON SALIDIURETIQUES



i. LES DIURETIQUES OSMOTIQUES

- Les diurétiques osmotiques créent une rétention d'eau, voire un appel d'eau dans la lumière tubulaire par effet osmotique

- Il s'agit soit de :
 - **Substances non ioniques ++ (=Diurétiques sucrés)**
 - **Substances ioniques ++ (= Diurétiques salés)**

I. PHARMACIE CHIMIQUE & PHARMACOLOGIE

67

2- LES DIURETIQUES NON SALIDIURETIQUES



i. LES DIURETIQUES OSMOTIQUES

- **Substances non ioniques ++ (=Diurétiques sucrés)**
 - **Des polyols (dérivés du glucose):**
 - **Le mannitol**, le glucose, le sorbitol
 - Le sorbitol et le mannitol présentent l'intérêt de ne pas subir de réabsorption tubulaire active dans le tube contourné proximal à la différence du glucose
 - Ils sont employés surtout sous la forme de solutés hypertoniques (10%) en perfusion IV

I. PHARMACIE CHIMIQUE & PHARMACOLOGIE

68

2- LES DIURETIQUES NON SALIDIURETIQUES



i. LES DIURETIQUES OSMOTIQUES

- Les diurétiques osmotiques créent une gêne osmotique dans le TCP et s'oppose à la réabsorption obligatoire d'eau et d'électrolytes
 - d'où la diurèse qui est provoquée

I. PHARMACIE CHIMIQUE & PHARMACOLOGIE

69

2- LES DIURETIQUES NON SALIDIURETIQUES



ii. LES DIURETIQUES VASODILATATEURS

- 2 types de substances :
 - **Les bases xanthiques ou méthylxanthines**
 - Les hétérosides cardiotoniques, autrefois utilisés pour leurs propriétés diurétiques

I. PHARMACIE CHIMIQUE & PHARMACOLOGIE

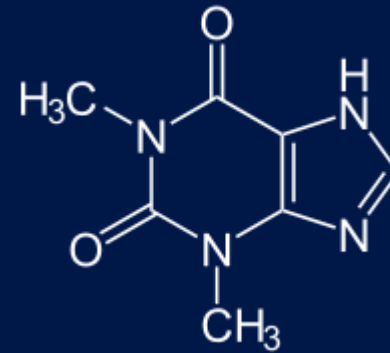
70

2- LES DIURETIQUES NON SALIDIURETIQUES



ii. LES DIURETIQUES VASODILATATEURS

- Les méthylxanthines sont surtout représentées par :
 - La **théophylline ++**
 - **et ses dérivés (Théobromine – caféine)**
- Leur activité diurétique est liée à leur action vasodilatatrice et à une légère inhibition de la réabsorption proximale du sodium
- Leurs effets s'épuisent rapidement



La théophylline

I. PHARMACIE CHIMIQUE & PHARMACOLOGIE

71

2- LES DIURETIQUES NON SALIDIURETIQUES



iii. COMPOSÉS DIVERS

- Diverses substances d'origine végétale exercent des propriétés diurétiques. Les plus employées sont les extraits de :

- *Cynara scolymus* (artichaut)



- Fumeterre...etc.



LES DIURETIQUES

72

Introduction

Définition – Importance – Rappel physiologique

I- PHARMACIE CHIMIQUE – MECANISME D'ACTION

- 1. Les diurétiques salidiurétiques**
- 2. Les diurétiques non salidiurétiques**

II. INDICATIONS – CRITERES DE CHOIX

III. EFFETS SECONDAIRES & TOXIQUES

Conclusion

II. INDICATIONS – CRITERES DE CHOIX

73

- Les diurétiques sont indiqués dans le traitement symptomatique de nombreuses affections, lorsqu'une augmentation de la diurèse a un effet bénéfique
 - i. **Troubles de la volémie ou de l'équilibre hydro-électrolytique**
 - ii. **Atteintes rénales**
 - iii. **Les intoxications**
 - iv. **Indications particulières**

II. INDICATIONS – CRITERES DE CHOIX

74

i. Troubles de la volémie ou de l'équilibre hydro-électrolytique

- **Œdèmes passifs et/ou hypovolémie**
 - L'insuffisance cardiaque
 - L'insuffisance hépatique
 - L'insuffisance rénale (Granulopathies)

II. INDICATIONS – CRITERES DE CHOIX

75

i. Troubles de la volémie ou de l'équilibre hydro-électrolytique

- **Œdèmes passifs et/ou hypovolémie**

- **L'insuffisance cardiaque** suppose un traitement prolongé

- On surveillera la kaliémie et/ou l'électrocardiogramme

- On utilise le **furosémide et les thiazidiques**, parfois associés à un non kalidiurétique pour supprimer la fuite potassique tout en augmentant l'activité diurétique

- Par ailleurs, on diminuera les doses en cas d'association avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (enalapril, bénazépril)

II. INDICATIONS – CRITERES DE CHOIX

76

i. Troubles de la volémie ou de l'équilibre hydro-électrolytique

- **Œdèmes Congestifs aigus locaux**
 - Œdème pulmonaire, cérébral, post-opératoire
 - Œdème mammaire (lactation de pseudo-gestation, mammites)
 - Epistaxis du cheval
 - fourbure

II. INDICATIONS – CRITERES DE CHOIX

77

ii. Atteintes rénales

- Dans l'**insuffisance rénale aiguë**, on utilise **le furosémide ou le mannitol par voie IV**
 - Dans les insuffisances rénales chroniques (réduction sévère du nombre de néphrons actifs), les diurétiques sont peu efficaces et aggravent le processus dégénératif !
- Traitement des **œdèmes associés aux glomérulopathies (syndrome nephrotique)**
 - **Le furosémide** est employé en traitement d'attaque, relayé éventuellement par un anti-aldostérone,
 - car ce type d'affection entraîne fréquemment un hyperaldostéronisme secondaire

II. INDICATIONS – CRITERES DE CHOIX

78

ii. Atteintes rénales



- Lors de lithiase, on n'utilisera un diurétique que si elle n'est pas obstructive !
- Un pH de l'urine approprié peut favoriser la dissolution des calculs et surtout prévenir leur précipitation ;
 - ainsi on alcalinise les urines si les cristaux sont à base de phosphates ammoniaco-magnésiens,
 - on les acidifie s'il s'agit d'urates ou d'oxalates

II. INDICATIONS – CRITERES DE CHOIX

iii. Intoxications

- Dans les intoxications, il est important de :
 - Faciliter l'élimination rénale du toxique par un diurétique (**furosémide, mannitol**),
 - Limiter au maximum sa réabsorption tubulaire passive
- Selon le caractère acido-basique des toxiques, on a souvent recours à un diurétique
 - qui alcalinise les urines (**bicarbonate de sodium**)
 - ou à un acidifiant urinaire (**chlorure d'ammonium**)
 - Si le toxique est neutre, il est inutile de modifier le pH des urines

II. INDICATIONS – CRITERES DE CHOIX

80

iv. Indications particulières

- **Acétazolamide** :
 - Glaucome,
 - Epilepsie (hypertension intra-cranienne)
- **Thiazidiques** : Diabète insipide néphrogénique

II. INDICATIONS – CRITERES DE CHOIX

81

DIURÉTIQUES	DOSES (mg/kg/j)
Acétazolamide	1 (IM) – 3 (Per os)
Hydrochlorothiazide	2 (Per os IV en 2 prises)
Trichlorométhiazide	0,25 (Per os en 2 prises)
Furosémide	5-10 (Chien) 1,5-5 (Cheval)
Spironolactone	0,5 – 1,5 (Per os)

Posologie des principaux diurétiques utilisés en médecine vétérinaire

II. INDICATIONS – CRITERES DE CHOIX

FORMES PHARMACEUTIQUES

- **Il existe 2 types de formes pharmaceutiques**
 - **Des formes orales** : les plus nombreuses, adaptées aux thérapeutiques d'entretien,
 - Comprimés
 - Solutions buvables
 - **Des formes injectables** : destinées aux thérapeutiques d'urgence
 - des solutions injectables de sels de sodium
 - Le diurétique le plus utilisé par voie injectable est le furosémide

II. INDICATIONS – CRITERES DE CHOIX

83

ASSOCIATIONS DES DIURETIQUES

- **Un diurétique hyperkaliémiant + Un diurétique hypokaliémiant**
 - Diminuer les risque d'hypokaliémie
 - en raison de blocage de l'échange distal sodium – potassium
 - Risque de dyskaliémie → Surveillance de la kaliémie est souhaitable
 - Amiloride + hydrochlorothiazide
 - Amiloride + Furosémide
 - Triamtèrene + Hydrochlorothiazide
 - Spironolactone + Altizide

LES DIURETIQUES

84

Introduction

Définition – Importance – Rappel physiologique

I- PHARMACIE CHIMIQUE – MECANISME D'ACTION

- 1. Les diurétiques salidiurétiques**
- 2. Les diurétiques non salidiurétiques**

II. INDICATIONS – CRITERES DE CHOIX

III. EFFETS SECONDAIRES & TOXIQUES

Conclusion

III. EFFETS SECONDAIRES & TOXIQUES

- i. **Toxicité pour l'animal traité**
- ii. **Toxicité pour le consommateur (Résidus)**

III. EFFETS SECONDAIRES & TOXIQUES

i. Toxicité pour l'animal traité

- Les effets secondaires communs des diurétiques sont en **relation directe avec leur activité diurétique** ou avec la **fuite potassique** engendrée par les kalidiurétiques.
- Par ailleurs, les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique entraînent quelques effets spécifiques
- Ces effets secondaires sont globalement limités, surtout en administration brève

III. EFFETS SECONDAIRES & TOXIQUES

87

i. Toxicité pour l'animal traité

- La toxicité et les effets secondaires à long terme des diurétiques actuels sont faibles en relation avec leurs :
 - Effets biologiques directs
- Ils consistent dans :
 - i. Troubles hydriques
 - ii. Effets cardiaques

III. EFFETS SECONDAIRES & TOXIQUES

88

i. Toxicité pour l'animal traité

- Déshydratation
- Hyperhydratation extracellulaire (mannitol)



i. Troubles hydriques



- Lors d'**administration prolongée**, il faut néanmoins surveiller l'**état d'hydratation** de l'animal et sa **kaliémie**

III. EFFETS SECONDAIRES & TOXIQUES

89

i. Toxicité pour l'animal traité



ii. Troubles cardiaques

- En relation avec la fuite du potassium secondaire à l'administration de la plupart des diurétiques à l'exception des anti-aldostérone
- Toute baisse de la kaliémie reflète en effet une perte potassique majeure
- Les troubles cardiaques qui en résultent peuvent alors être grave
 - Le risque est cependant surestimé chez les carnivores
- Si la ration est équilibrée, l'administration du furosémide, même à long terme, ne semble pas induire d'hypokaliémie !

III. EFFETS SECONDAIRES & TOXIQUES

90

i. Toxicité pour l'animal traité



- Les diurétiques peuvent potentialiser la néphrotoxicité de certains antibiotiques
 - Antibiotiques polypeptidiques
 - Aminosides

III. EFFETS SECONDAIRES & TOXIQUES

91

i. Toxicité pour le consommateur (Résidus)

- 3 salidiurétiques ont fait l'objet d'une évaluation toxicologique des résidus,
 - le furosémide, le trichlorméthiazole et l'hydrochlorothiazide.
 - Inscrits au tableau C des substances vénéneuses
 - **Le furosémide** pour les bovins et les chevaux, par voie IV
 - **Le trichlorométhiazole** chez toutes les espèces de rente
 - **L'hydrochlorothiazide** pour les bovins