

Pharmacologie des transporteurs ioniques

Dr KEDARI

Systeme dépendant d'un mouvement d'ions

Transport d'ions dans un seul sens: symporteurs

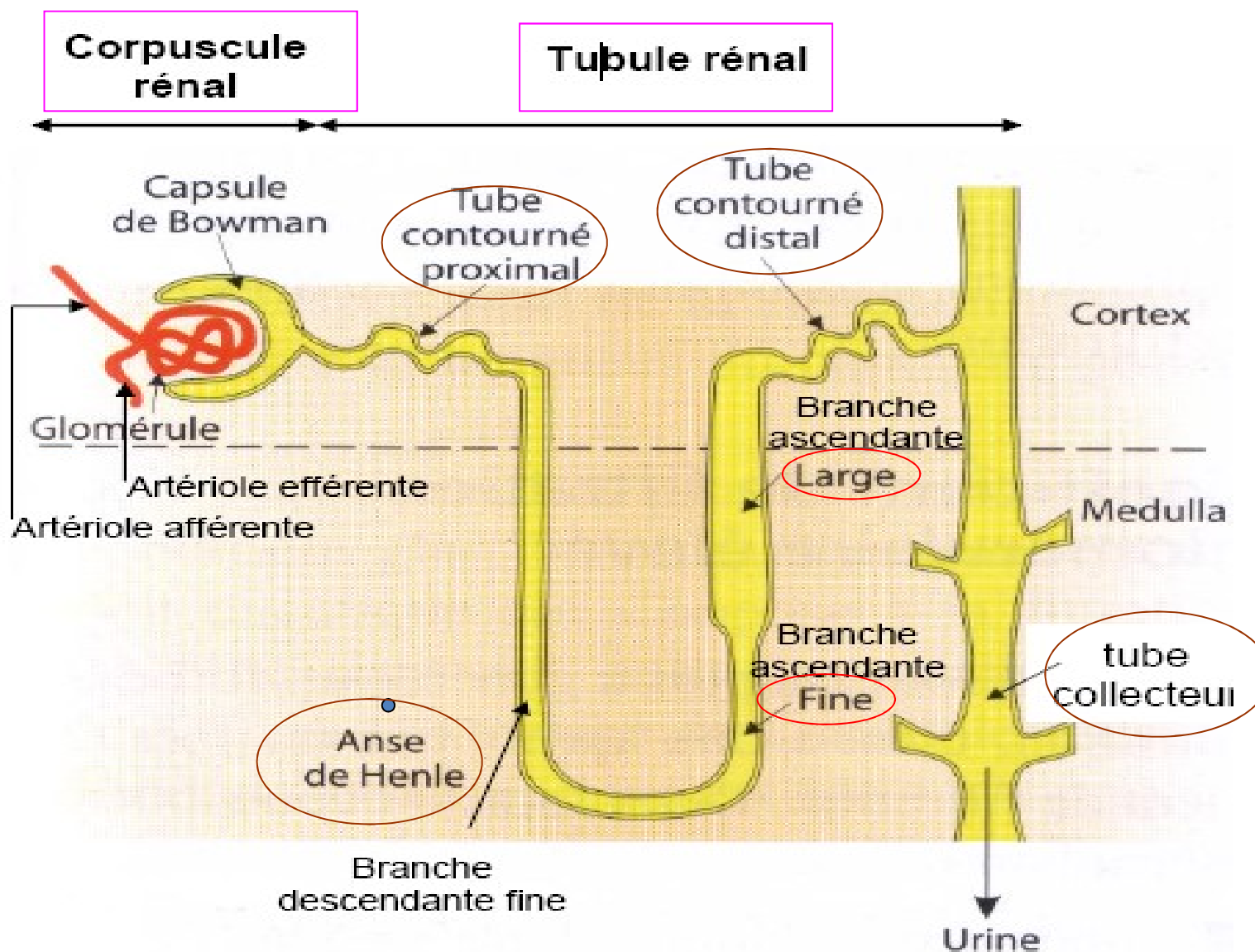
- co-transport $\text{Na}^+/\text{K}^+/2 \text{Cl}^-$ de la cellule de l'anse de Henlé,
- co-transport Na^+/Cl^- .

Transport d'ions en contre sens : antiporteurs

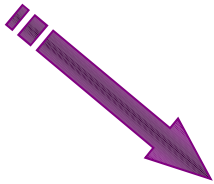
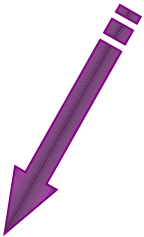
- co-transport Na^+/H^+ (cellule tubulaire rénale),
- co-transport $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ (neurones et myocarde).

LES DIURÉTIQUES

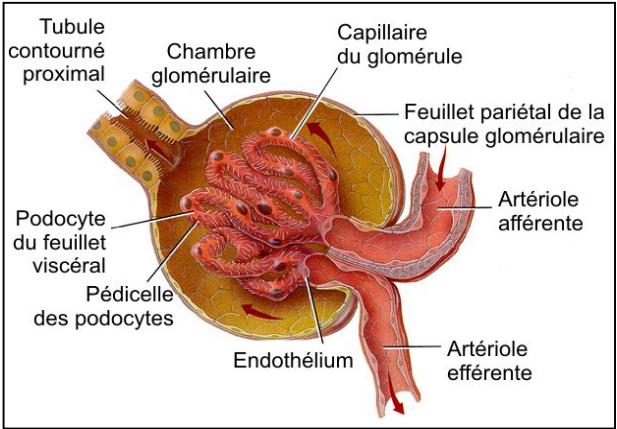
Le néphron



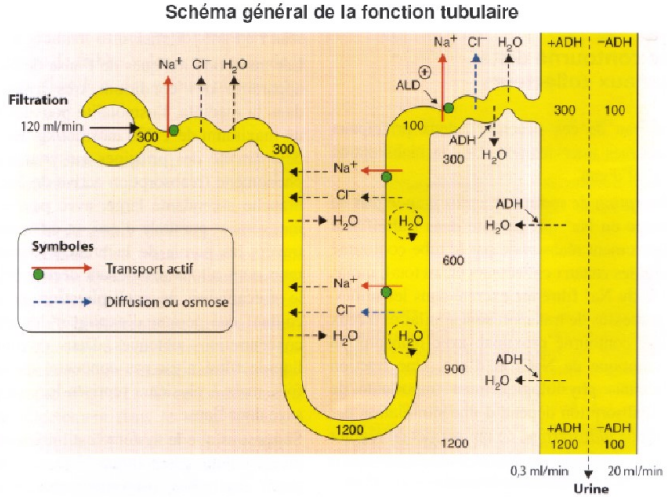
Physiologie rénale



Filtration glomérulaire



Secrétions et Réabsorption tubulaire

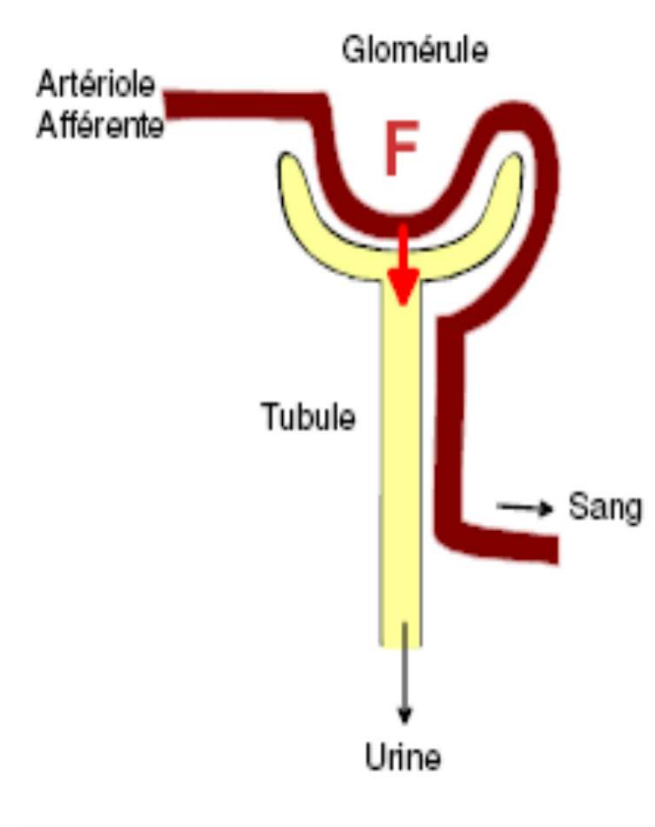


La filtration glomérulaire

Processus passif, non
Sélectif, non métabolique

Filtrat= urine primitive

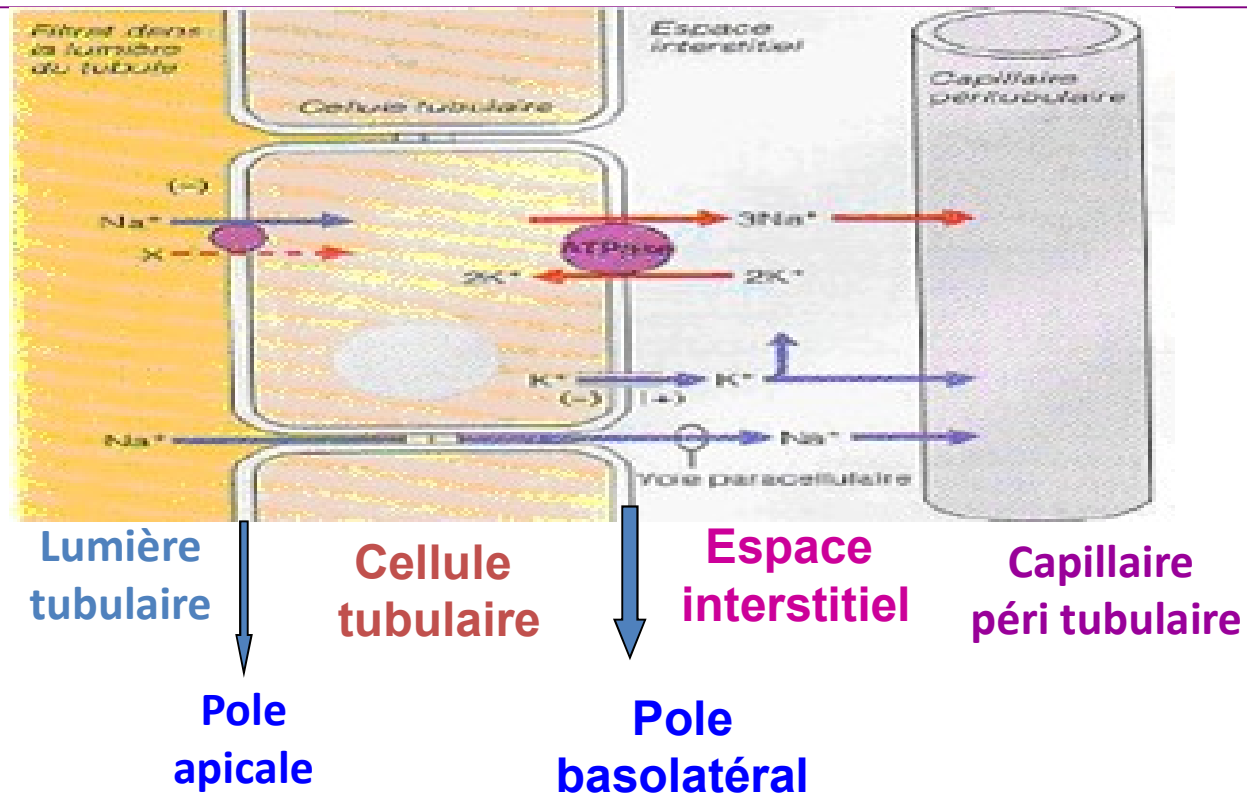
180l de plasma filtré/jour



La réabsorption tubulaire

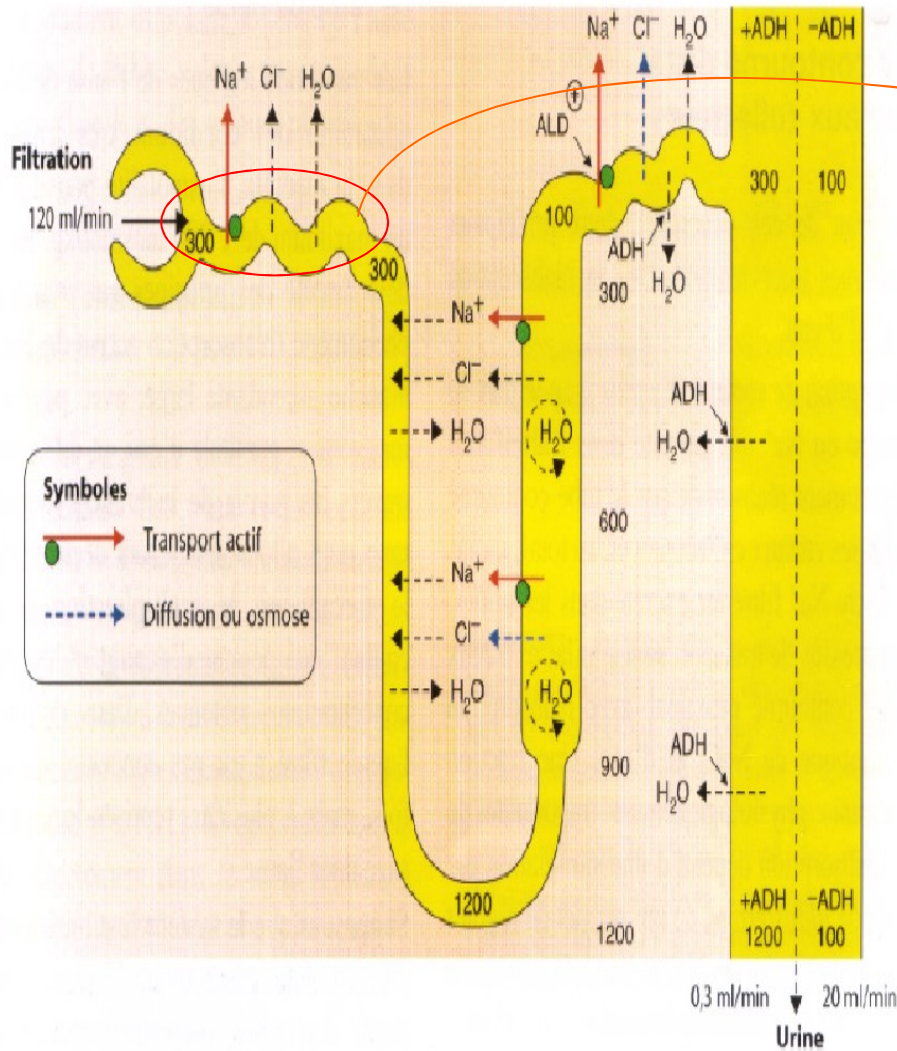
Le **transport sélectif** des substances filtrés de la lumière tubulaire vers les **capillaires péri tubulaires**.

Environ **99%** du filtrat-----réabsorbé
1%----- évacué sous forme d'urine



Réabsorption au niveau du TCP

Schéma général de la fonction tubulaire

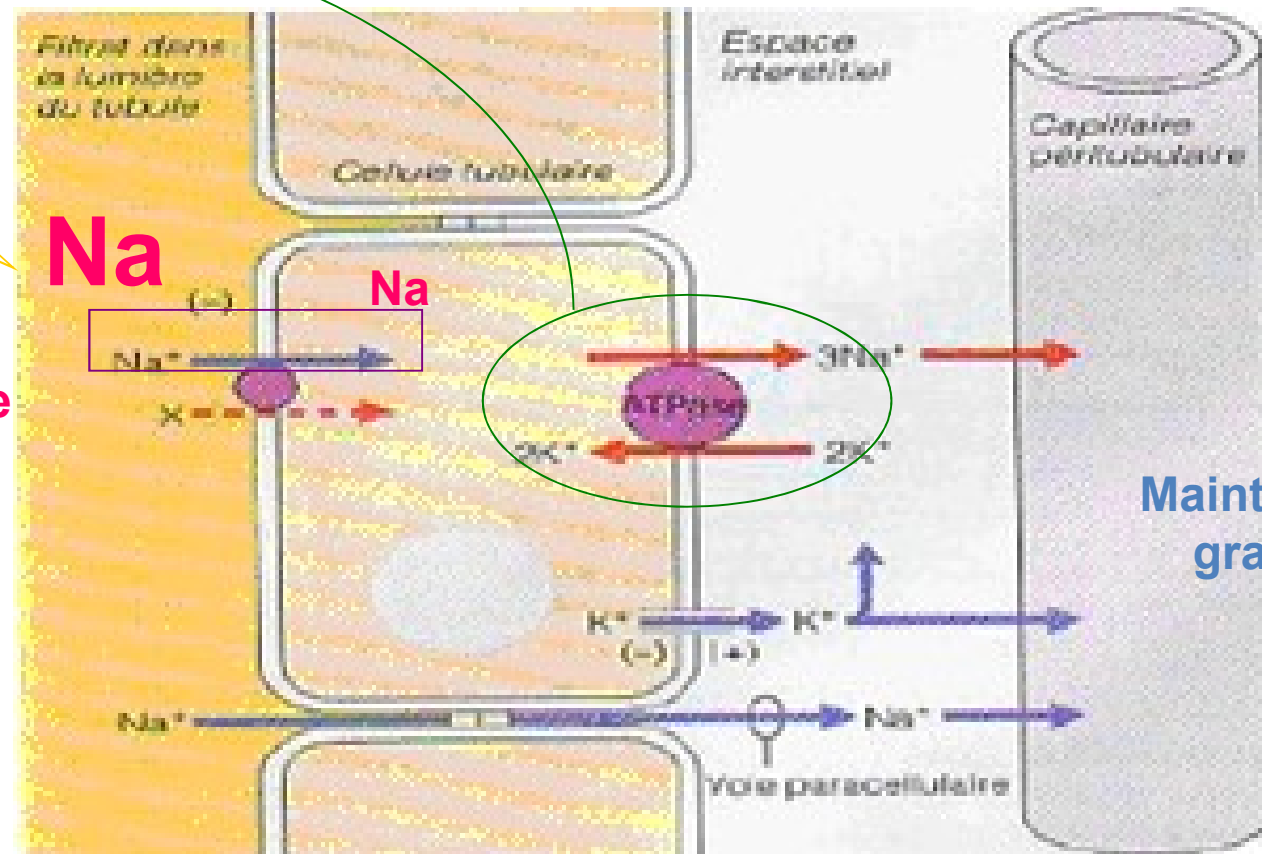


Réabsorption:
65% Na
80 % HCO₃
50 % K ET CL

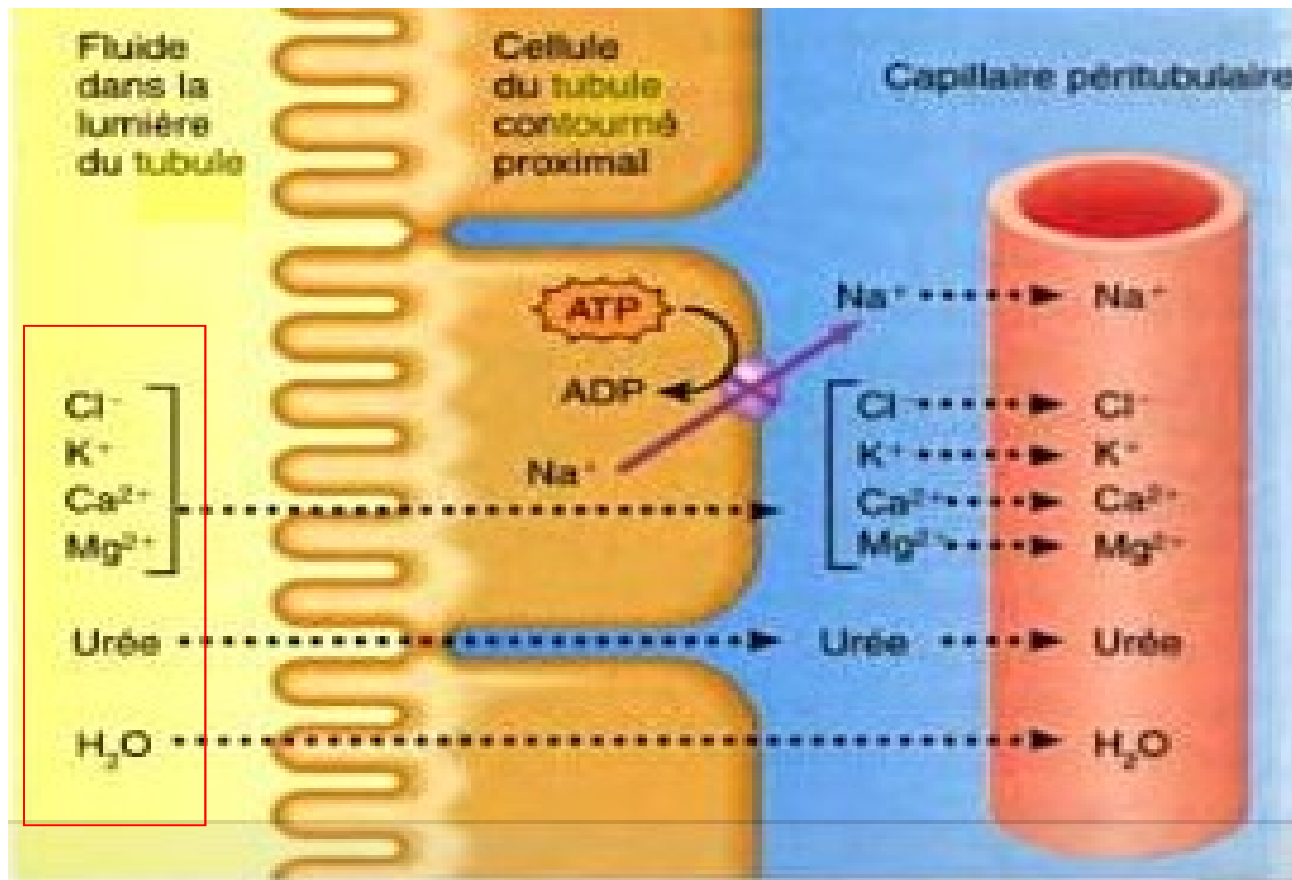
Réabsorption du sodium au niveau DUTCP

Gradient de concentration

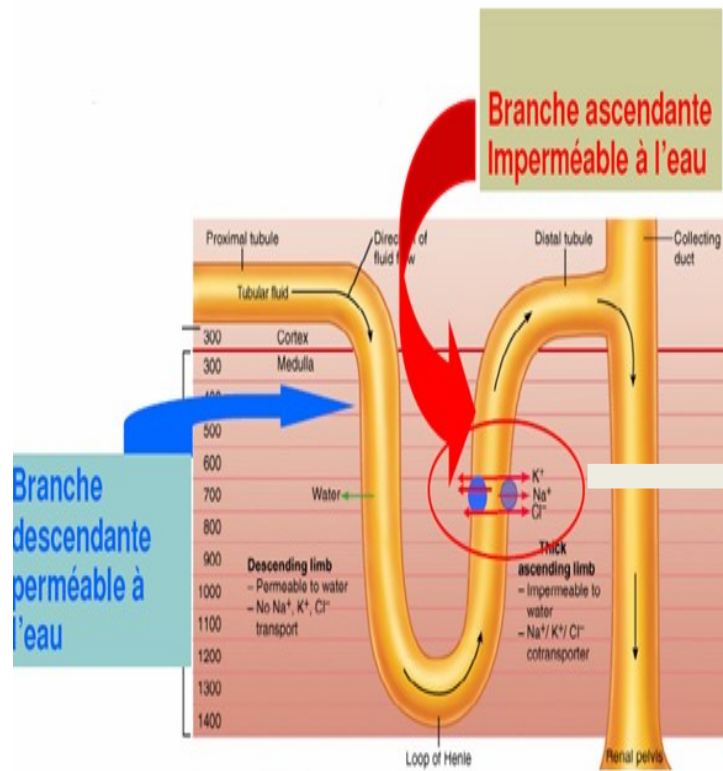
Diffusion passive/
Canaux membranaire



LA réabsorption active du Na est responsable de la réabsorption passive : H₂O, Cl, HCO₃, urée



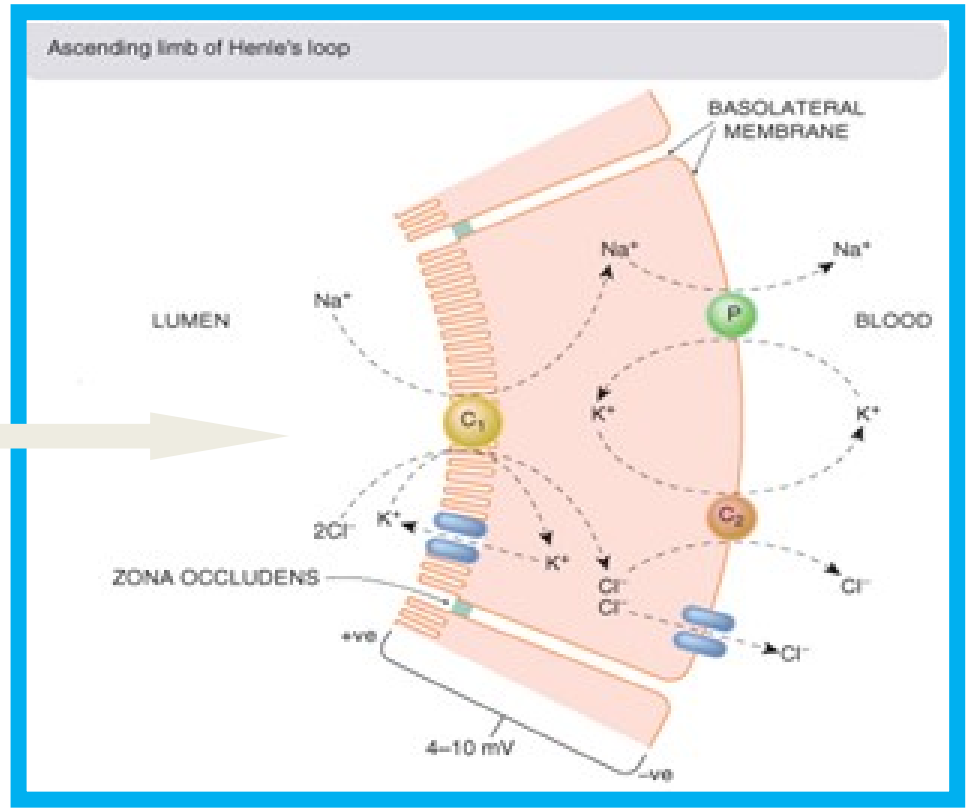
Réabsorption au niveau du l'anse de henlé



Branche descendante perméable à l'eau

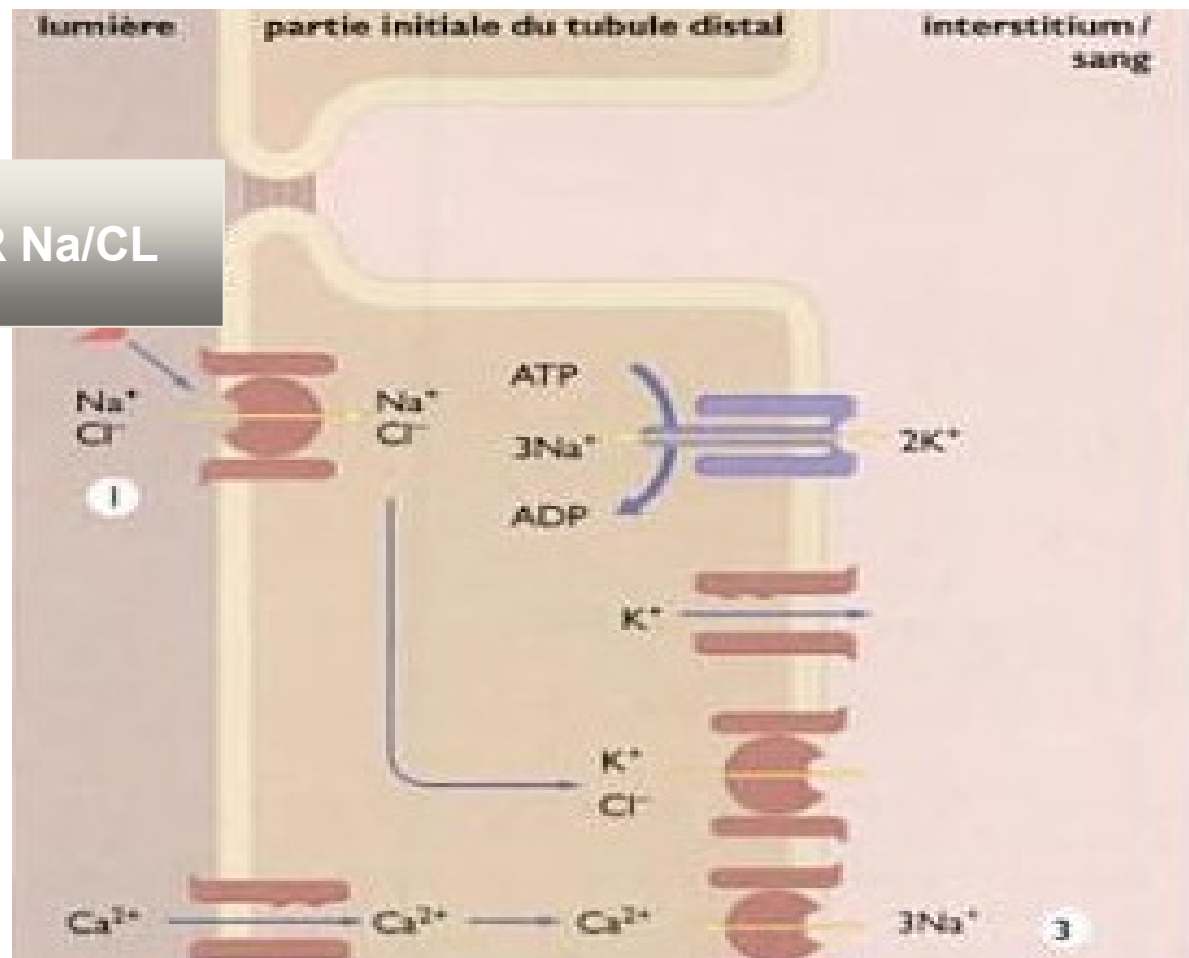
Branche ascendante Imperméable à l'eau

symporteur Na/K/2cl



Réabsorption au niveau du
TCD et TC

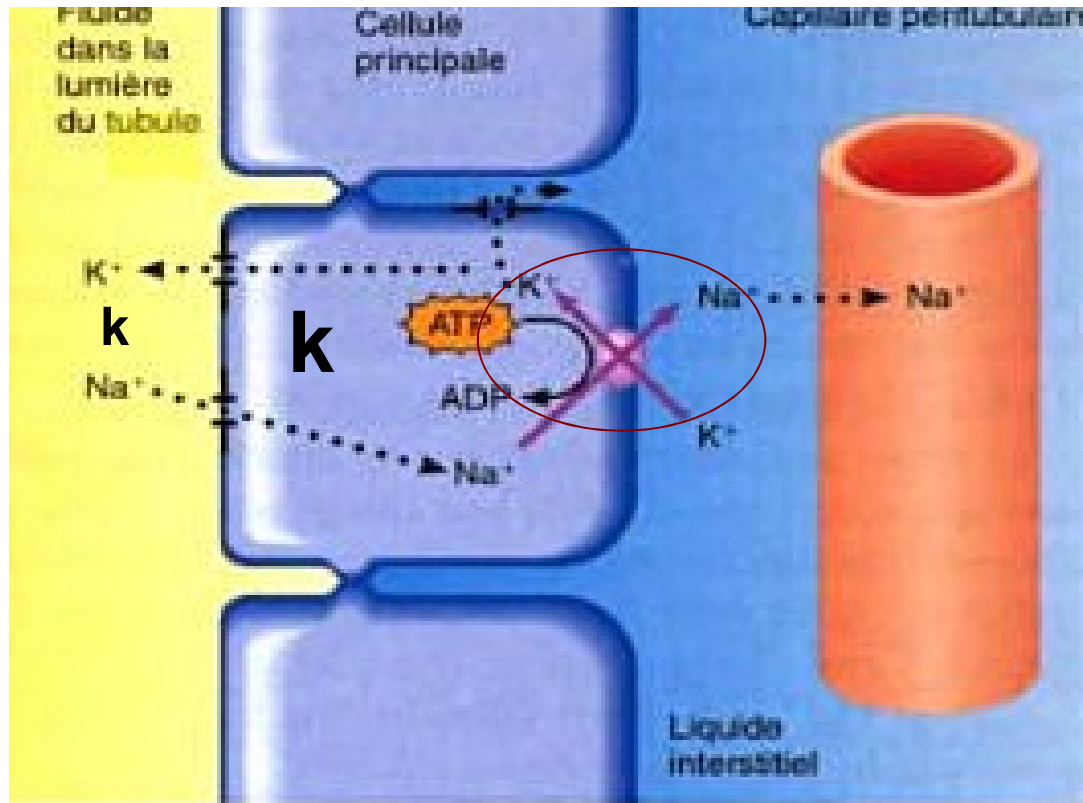
SYMPORTEUR Na/Cl



Sécrétion tubulaire
Transport sélectif des substances du sang vers
la lumière du tubule

Sécrétion du K : TCD ET TC

Diffusion du
K/canaux
potassique

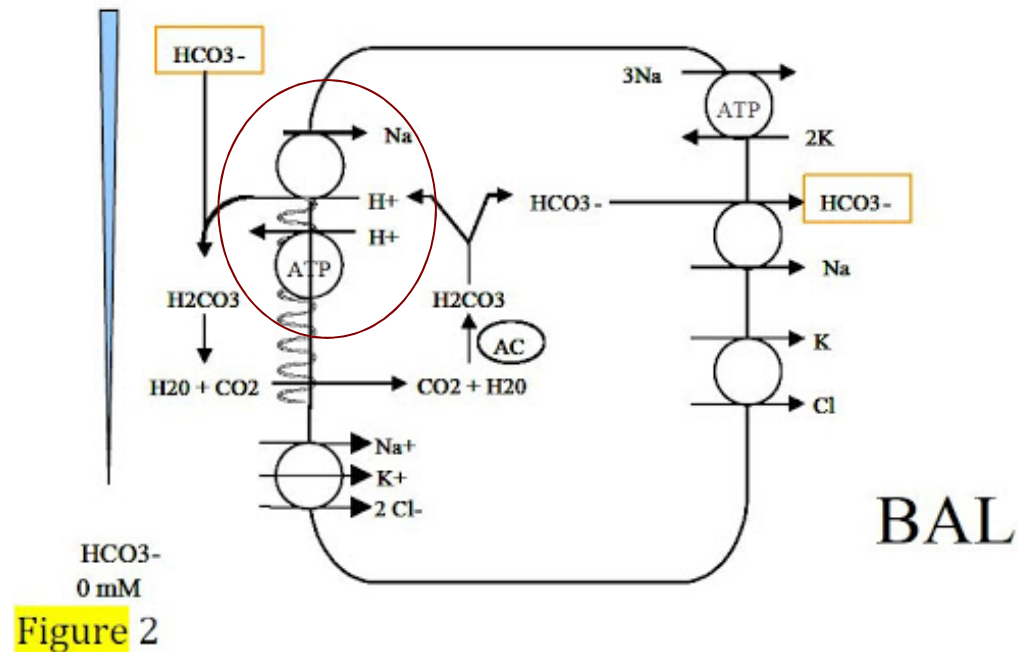


Sécrétion tubulaire

- La sécrétion de protons H

le co-transport Na/H au niveau du TCP

pompe H/ATP ase : au niveau du TC



Les diurétiques

- Médicaments capables d'augmenter la diurèse (la production d'urine par unité de temps), selon leur l'action , on distingue:
 - les médicaments natriurétiques : accélèrent l'élimination rénale du sodium
 - les médicaments salidiurétiques : induisent l'excrétion simultanée et équivalente de Na et Cl
- modifient également l'excrétion rénale d'autres électrolytes (K , H ,Ca, Mg, HCO₃ et H₂PO₄)
- Leurs indications principales sont : l'HTA et les syndromes œdémateux avec surcharge hydrosodée (IC, cirrhose, œdèmes rénaux).

Classification clinique

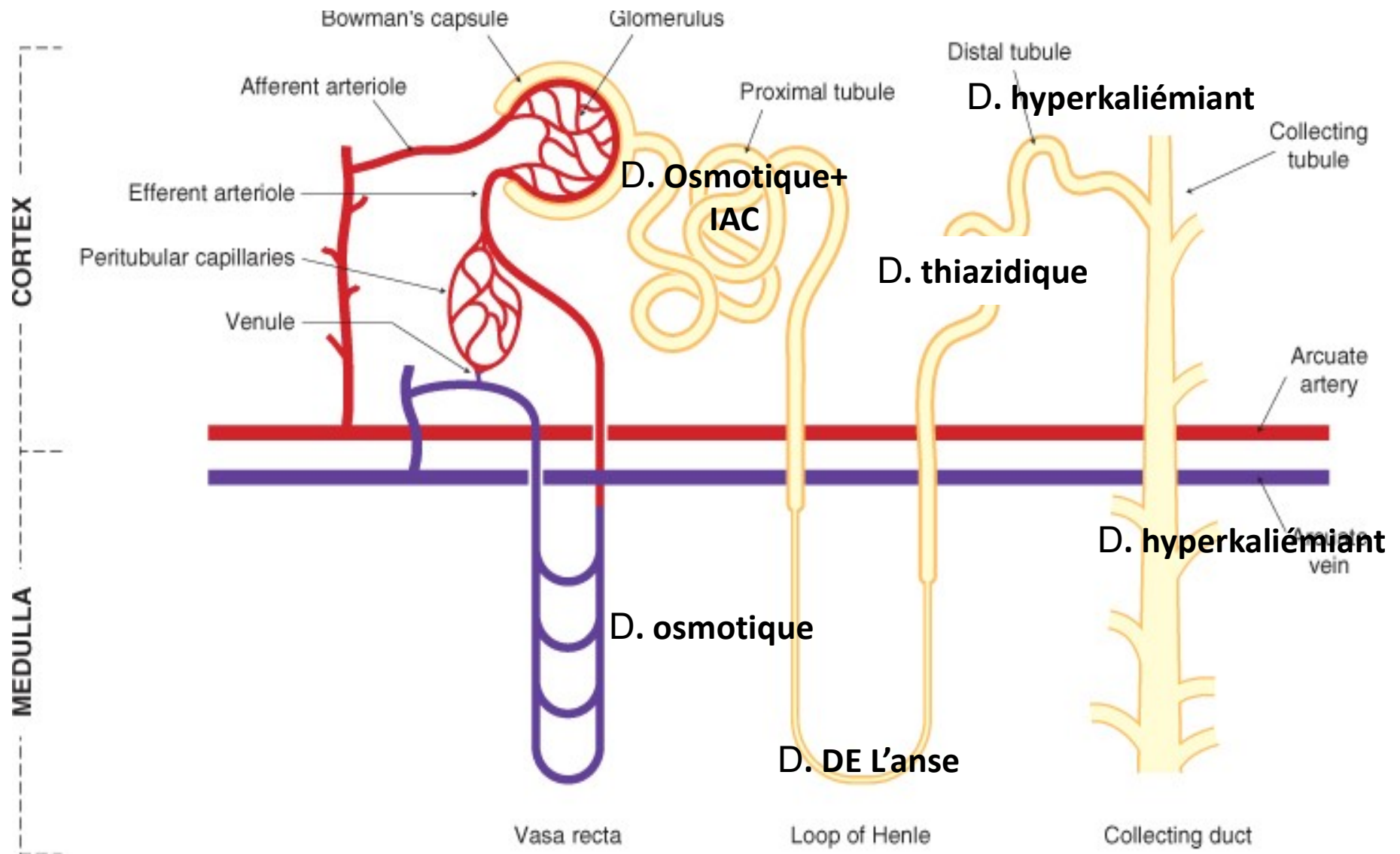
Les diurétiques hypokaliémiant

- les diurétiques de l'anse
- les diurétiques thiazidiques
- les diurétiques osmotiques
- les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique.

Les diurétiques hyperkaliémiant

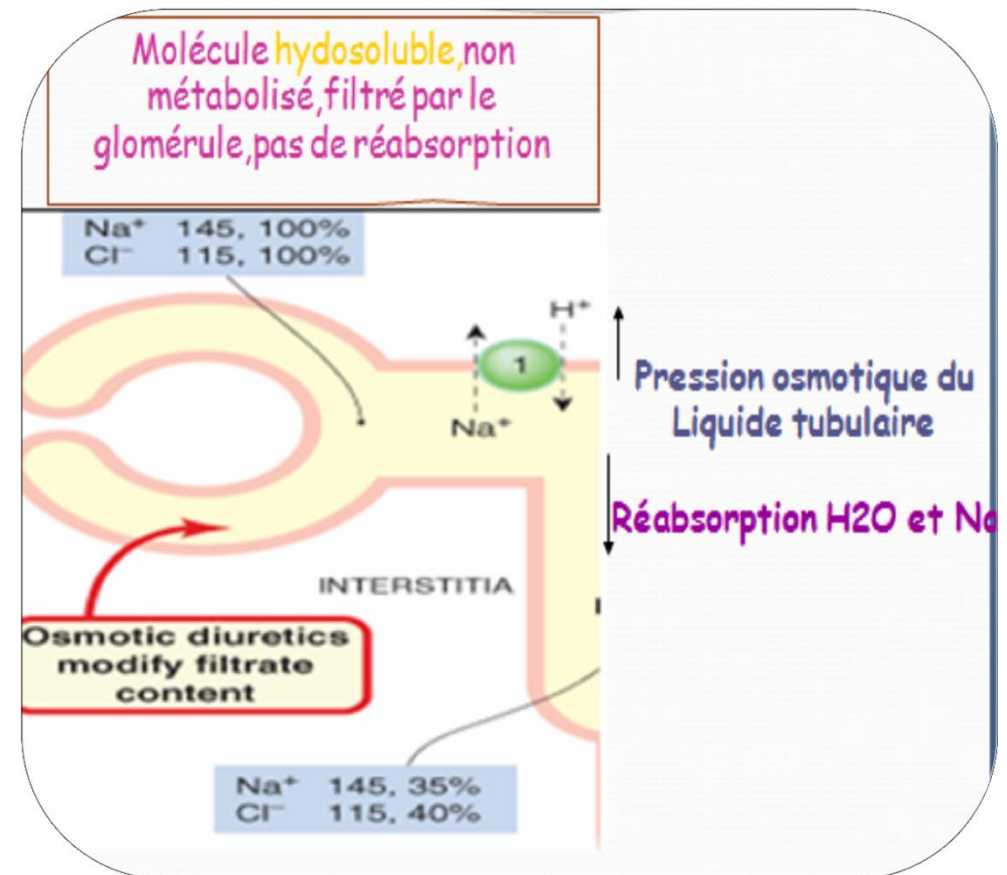
- les antagonistes de l'aldostérone
- les inhibiteurs des canaux Na

Classification selon le site d'action



Les diurétiques osmotiques

- tube proximal+branche descendante de l'anse de henlé : sont des molécules hydrosolubles: mannitol , glycérine, l'urée, et l'isosorbide.
- filtrés librement par le glomérule. Ils augmentent la pression osmotique du liquide tubulaire et de ce fait réduisent la réabsorption d'eau et de sodium.
- **Augmentent l'excrétion urinaire :Na+,Ca+,K+,HCO3-, Phosphate**

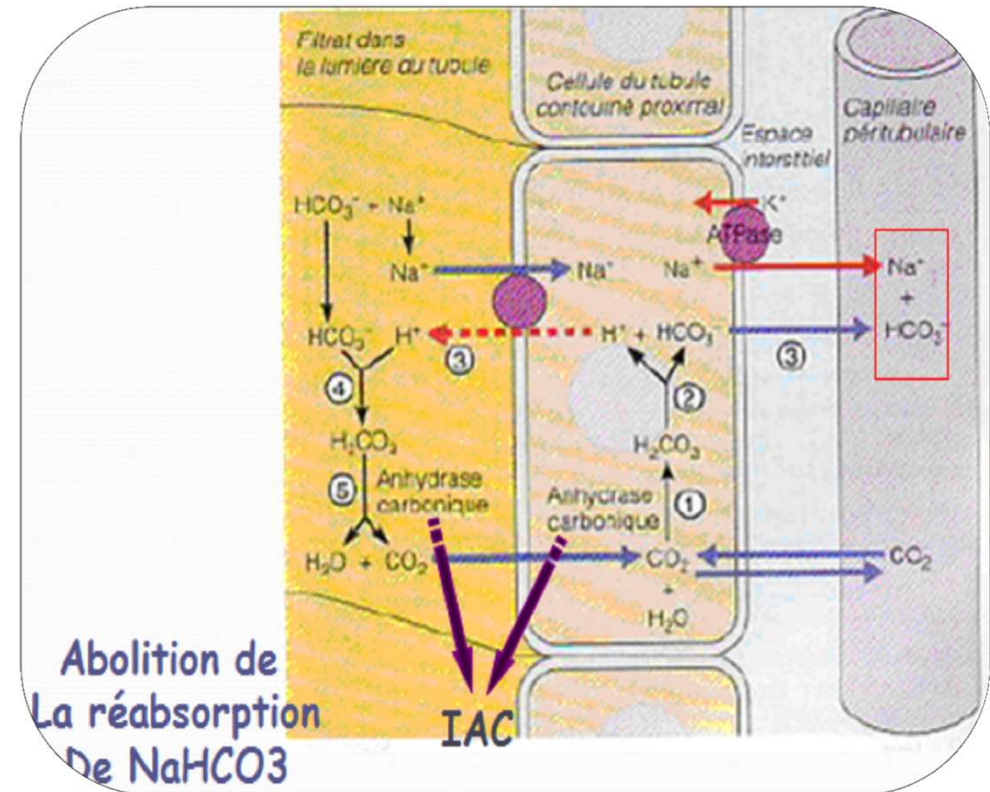


Les diurétiques osmotiques

- Seul le manitol est utilisé en clinique: en perfusion IV en soluté hypertonique à 10 % ou à 20 %.
- Indiqué en cas d'oedèmes cérébraux et d'hypertension intra-oculaire
- Peuvent provoquer une IRA et sont contre-indiqués en cas d'hémorragie cérébrale

Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique

- **Acétazolamide**
- *tube proximal*: L'AC catalyse la formation de H_2CO_3 qui à l'intérieure de la cellule tubulaire se dissocie rapidement pour libérer H^+ et HCO_3^-
- L'ion H^+ est échangé contre un ion Na^+ de la lumière tubulaire grâce à un système de transport membranaire : sortie de H^+ , entrée Na^+
- Donc l'inhibition de l'AC réduit la réabsorption du Na^+



Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique

- augmentation de l'excrétion des bicarbonates HCO_3^- = acidose métabolique.
- augmentation de l'excrétion urinaire du K (hypokaliémie), et des phosphates
- diminution de l'excrétion de l'acide urique

Indications:

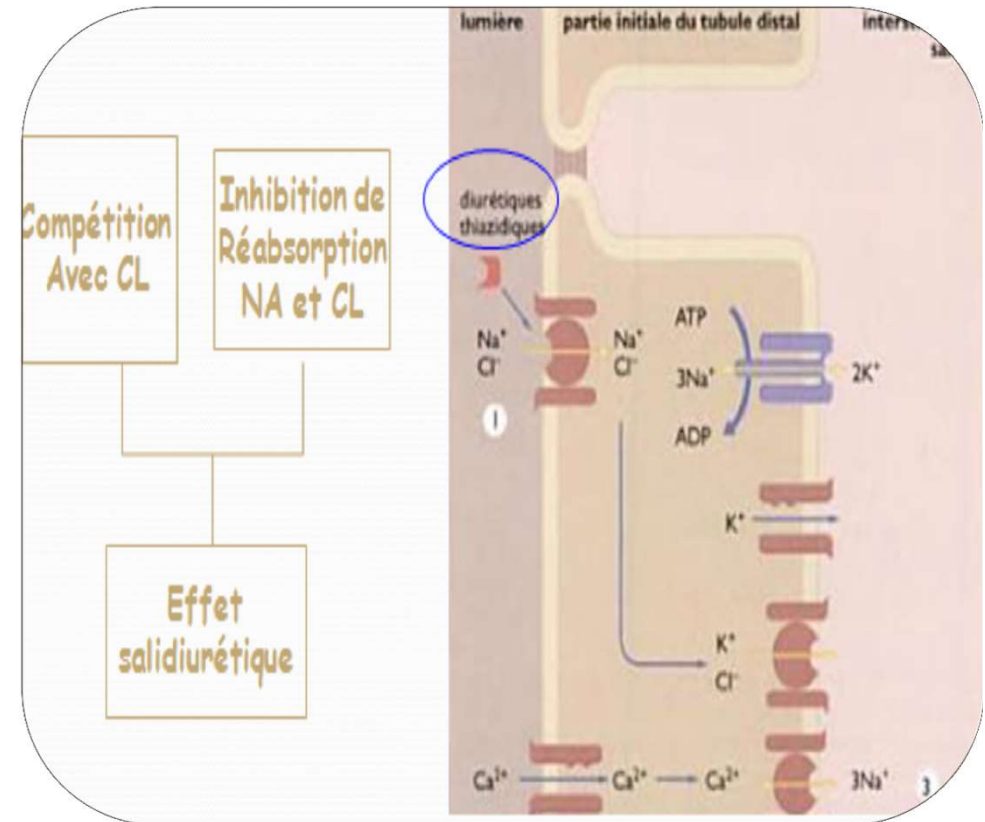
- **Le glaucome**
- **L'alcalose métabolique**
- **épilepsie**

Effets indésirables:

- **Acidose métabolique**
- **Risque de goutte**
- **Encéphalopathie**
- Réduit l'excrétion des bases organiques

Les diurétiques thiazidiques

- **Benzothiadiazines:**
Chlorothiazide,
hydrochlorothiazide,
benzthiazide, buthiazide
- **Diurétiques apparentés :**
chlortalidone,
clopamide, indapamide
- inhibent le co-transport Na/Cl
au niveau du segment initiale du
tube contourné distale.



Les diurétiques thiazidiques

- Inhibent ainsi la réabsorption couplée du Na et Cl : effet salidiurétique
- Cette action s'accompagne d'une élévation de l'excrétion urinaire d'ions : chlore, Mg, K et H
- diminuent l'excrétion urinaire du Ca
- **Diminution de la filtration glomérulaire**

indications

- HTA
- Œdème
**cardiaque, hépatique, rénale,
oedème occasionné par une corticothérapie**
- Lithiase urinaire calcique,
ostéoporose

Effets indésirables

Hypokaliémie

Asthénie, malaise, crampes
musculaire

Hyponatrémie,

Hypochlorémie

Risque d'alcalose

hypomagnésémie

hyperuricémie

hypercalcémie

Hyperglycémie

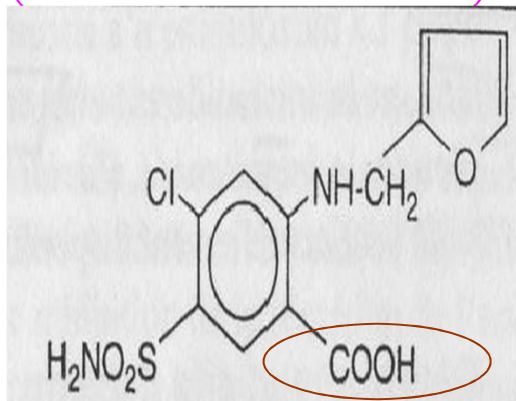
Réaction

D'hypersensibilité

Les diurétiques de l'anse

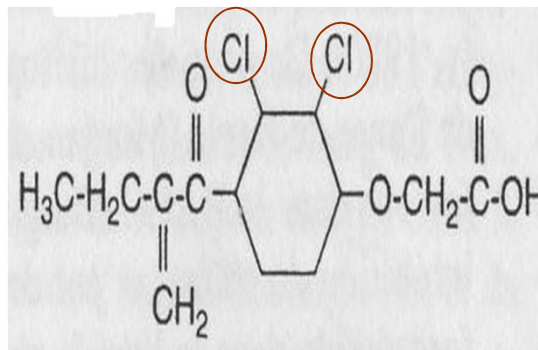
Dérivés
sulfamide

Furosémide
Bumétanide
Azozémide
tripamide



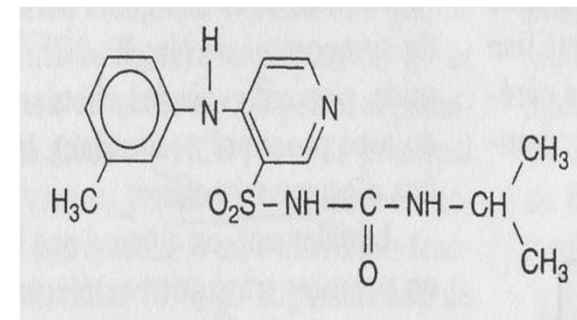
Dérivés de
l'ac phénoxyacétique

Acide
éthacrynique



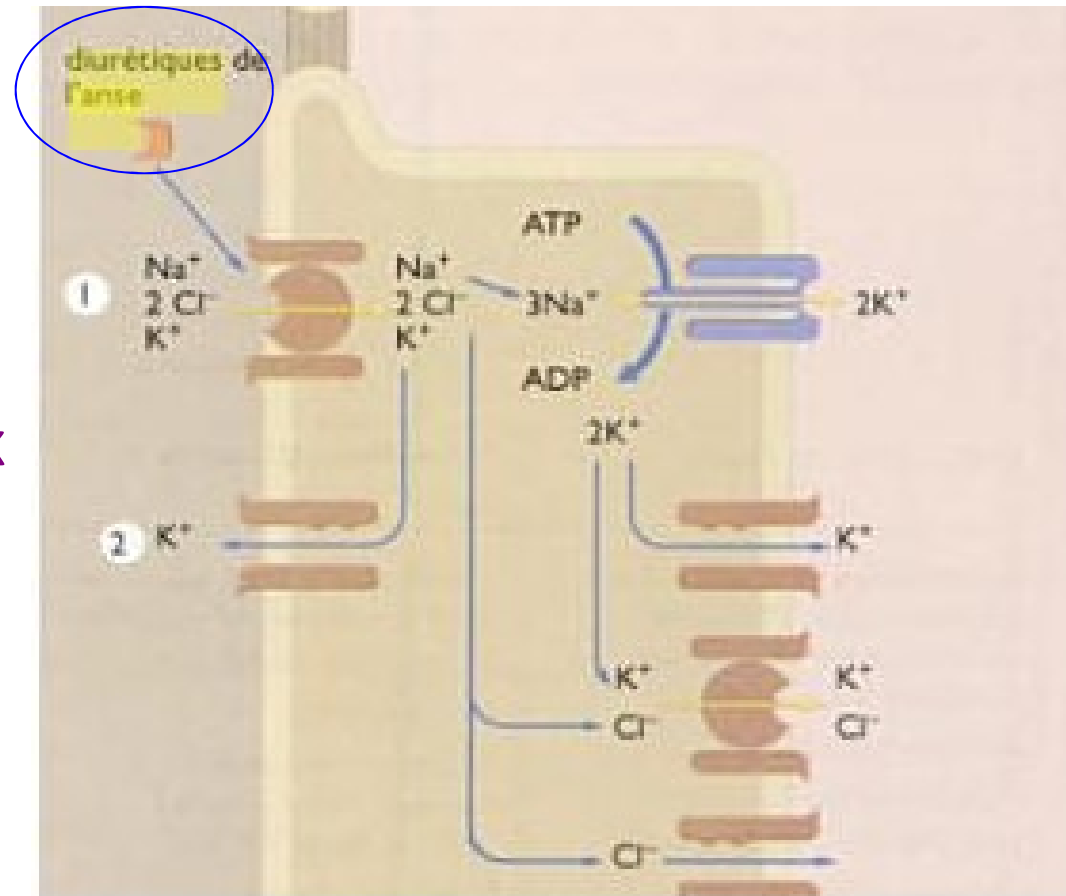
Dérivés sulfonurée

torsémide



Site d'action : branche ascendante de l'hanse de henlé

Inhibition de la Réabsorption: Na,Cl,K



Les propriétés pharmacologiques

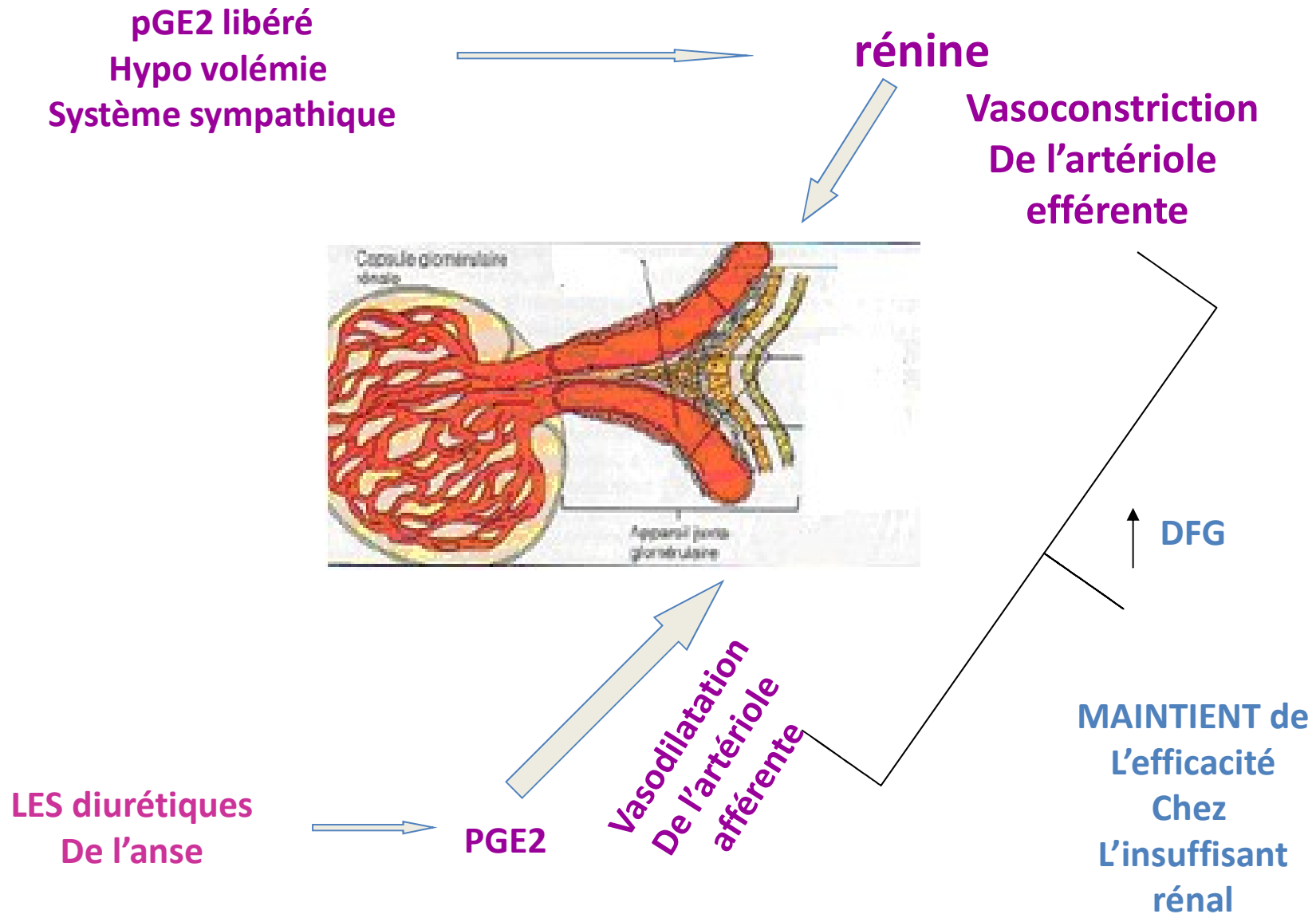
Effet sur l'excrétion urinaire

❖ Augmentation de l'excrétion:

Na, Cl, H, K, Ca, Mg,

❖ diminution de l'Excrétion de l'Ac urique en chronique

Effet sur l'hémodynamique rénal



Les indications

- diurétiques de choix chez l'insuffisant rénal
- Hypertension artérielle
- Œdème d'origine cardiaque, rénale, ascite cirrhotique
- Ins rénal pour accroître la production d'urine

Effets indésirables

Hypokaliémie

Asthénie, malaise, crampes musculaire

Hyponatrémie,

Hypochlorémie

Risque d'alcalose

hypomagnésémie

hyperuricémie

hypercalcémie

Hyperglycémie

Ototoxicité

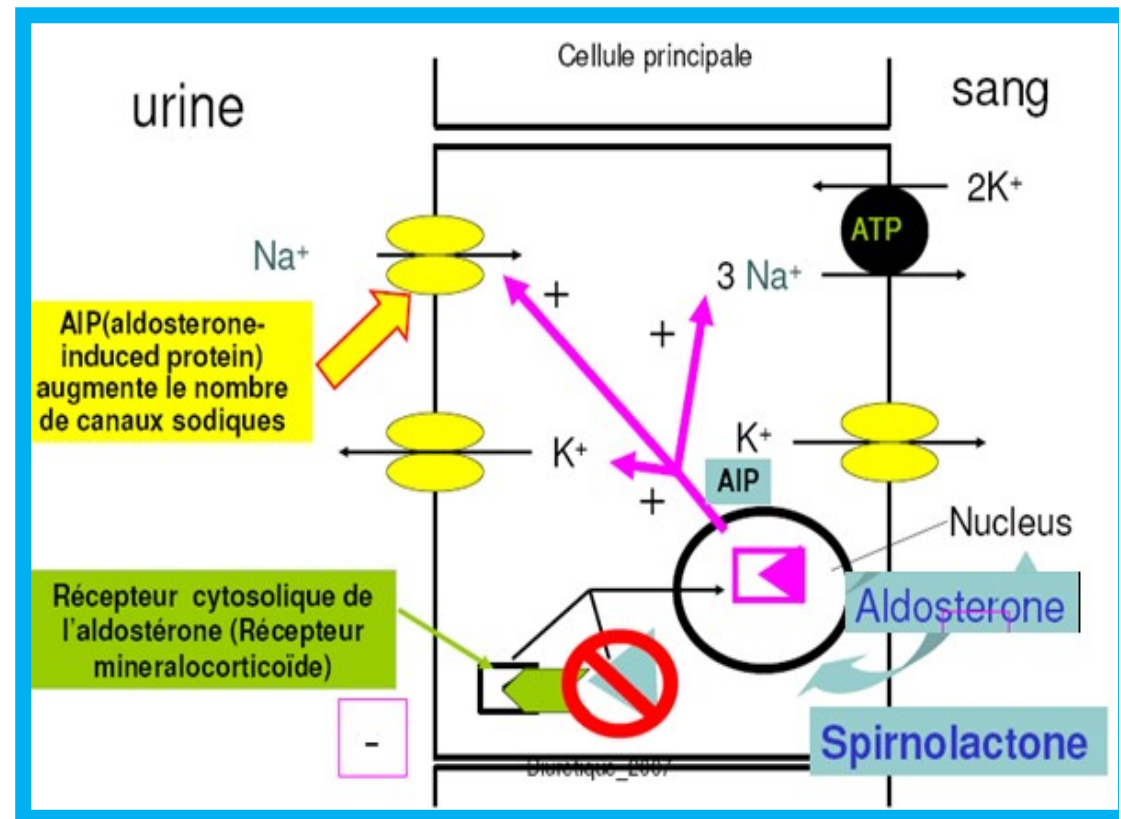
Effet plus marqué pour l'**acide éthacrynique**

Réaction

D'hypersensibilité

Les antagonistes de l'aldostérone

- Diurétiques hyperkaliémiant
- Spironolactone , Canrénone, éplérénone
- Inhibent les récepteurs minéralocorticoïdes intracytoplasmiques de l'aldostérone ce qui inhibe la synthèse des protéines induites par l'aldostérone (AIP): canaux Na/K , pompe Na/K ATPase....



Les antagonistes de l'aldostérone

- Action natriurétique modérée
- Diminution de l'excrétion de K et des Protons.
- Augmentation de l'excrétion des bicarbonates et alcalinisation des urines
- augmente la calciurie surtout avec la spironolactone

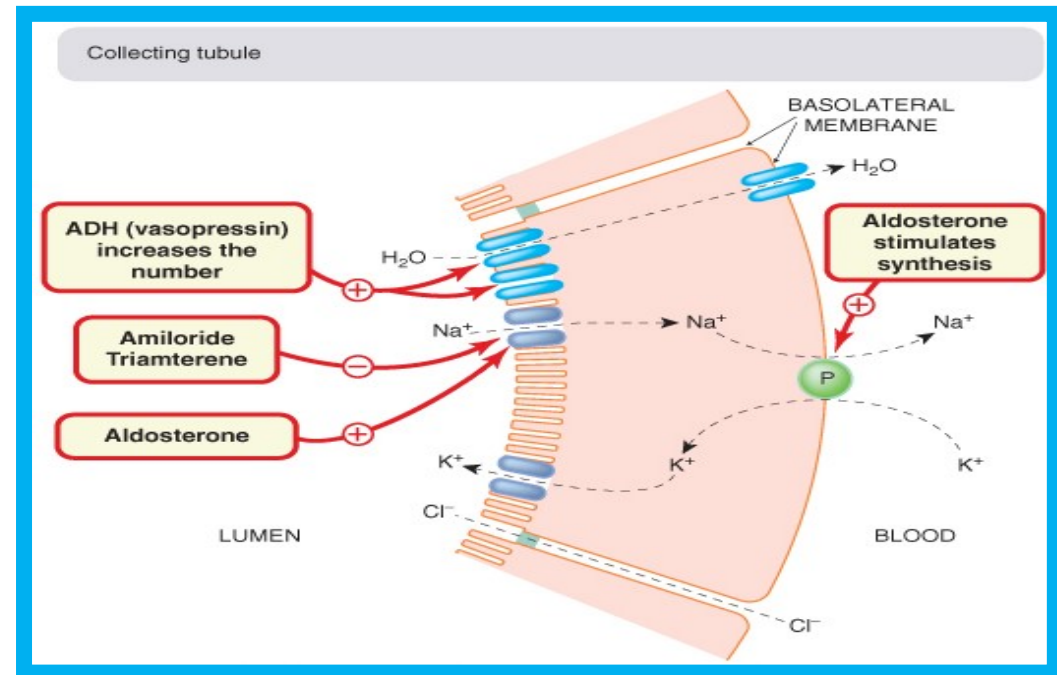
Les antagonistes de l'aldostérone

- Indiqués en cas œdème (IC), HTA ,
- sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale.

- Ils peuvent être responsables d'une
 - Hyperkaliémie mettant en jeu le pronostic vital
 - l'insuffisance rénale
 - d'acidose métabolique.
 - Une gynécomastie, impuissance, baisse de la libido, hirsutisme, irrégularités menstruelles

Les inhibiteurs des canaux Na

- Triamtérène,
Amiloride
- inhibiteurs du canal Na, entraînent une diminution de la réabsorption du Na et diminution de l'excrétion du K, des protons du Ca et du Mg



Les inhibiteurs des canaux Na

- Indiqués en cas d'HTA; d'oedème et de mucoviscidose
- Ils peuvent être responsables d'une Hyperkaliémie mettant en jeu le pronostic vital d'où l'association avec d'autres diurétiques hypokaliémiants

Contre indications

Classe de diurétique	CI
Les diurétiques osmotiques	Déshydratation IC
Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique	IRA IH Acidose métabolique HS*
Les diurétiques thiazédiques	Encéphalopathie hépatique IR sévère Hyperurécémie Grossesse et allaitement HS*
Les diurétiques de l'ance	Encéphalopathie hépatique Hypovolémie ou déshydratation Obstacle sur les voies urinaires excrétrices Hyperurécémie Grossesse et allaitement HS*
Les diurétiques hyperkaliémiants	IR sévère Hyperkalémie Cirrhose

Interactions médicamenteuses

Diurétique	Medt associé	Conséquences
Diurétiques de l'ance et diurétiques thiazidiques	Lithium	↑ de la lithémie
Diurétiques hyperkaliémiants	Autres diurétiques hyperkaliémiants, sels de potassium	hyperkaliémie potentiellement létale, surtout en cas d'IR
	Lithium	↑ de la lithémie
	IEC, ARAII	hyperkaliémie
	Ciclosporine, tacrolimus	hyperkaliémie

IM nécessitant des précautions d'emploi

Diurétiques de l'ance et thiazidiques :

- Les AINS et salicylés : risque d'IRA chez les sujet déshydraté et/ou âgés
- Les produits de contraste iodés : risque d'IRA

Pour les D de l'ance :

- Aminisides : ↑ risque d'ototoxicité
- Metformines : risque d'acidose lactique
- Les antiarythmiques : aggravation de l'hypokaliémie + risque de torsade de pointe

Pour les D thiazidiques :

- Les IEC et les ARAll : risque d'hypotension
- Carbamazépine : risque d'hyponatrémie

Les diurétiques hyperkaliémiants :

- Les AINS et salicylés : risque d'IRA chez les sujet déshydraté et/ou âgés
- Les produits de contraste iodés : risque d'IRA
- Les D hypokaliémiants : surveiller la kaliémie