

La Résistance aux Diurétiques de l'Anse: Que Faire en Pratique ?

Les Jeudis de Formation Continue en Médecine Interne

Centre Hospitalier du Valais Romand, Hôpital de Sion

Jeudi 30 septembre 2021

Dr Niels GOBIN

Médecin-Adjoint

Service de Médecine Interne Générale

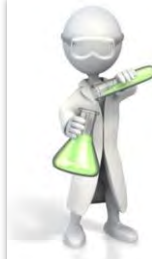
Bip: 34 254 eMail: niels.gobin@hopitalvs.ch



Plan



Quelques rappels
généraux



Dosages et table
d'équivalence



Mécanismes de
résistances et situations
particulières



Options thérapeutiques



Quid de la fonction
rénale ?



Quoi de neuf cette
année ?

Conflits d'intérêts

- SURF

Guidelines de Médecine Interne Générale

6^{ème} Edition 2019

Chapitre: Néphrologie

- ABC des gestes techniques et des tests fonctionnels en médecine interne

2^{ème} Edition 2016

Chapitre: Mesure ambulatoire de la pression artérielle sur 24 heures



Quelques rappels



Différentes classes

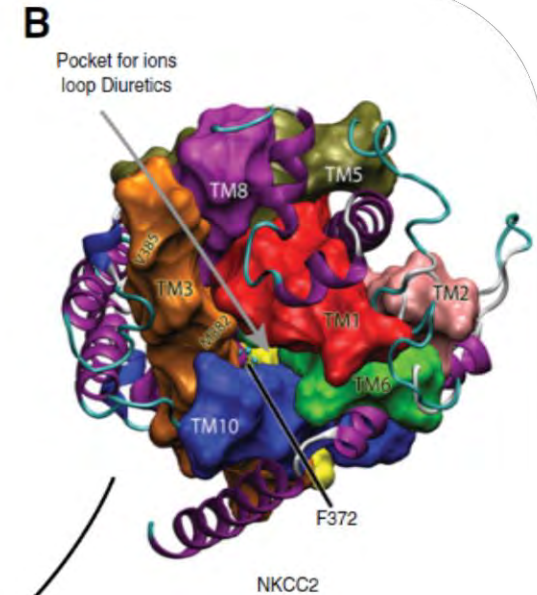
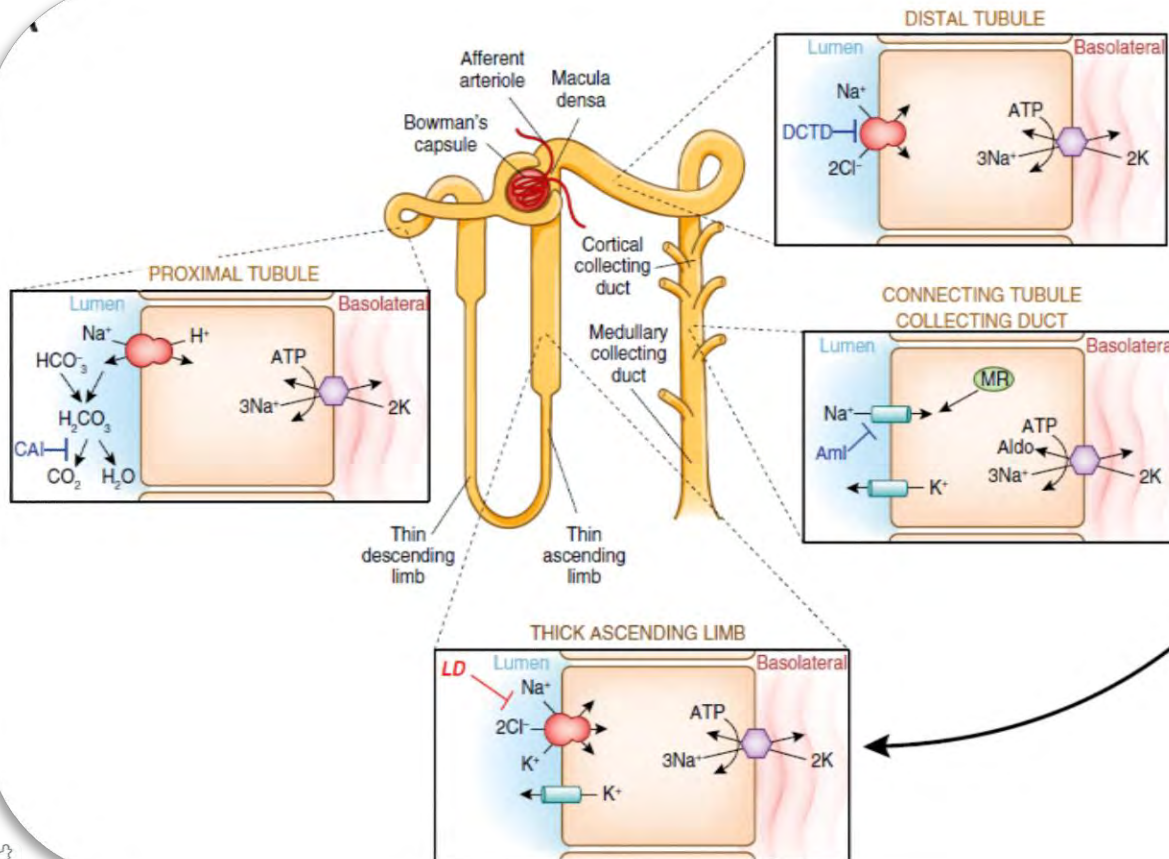
8 grandes classes

4 classes principales

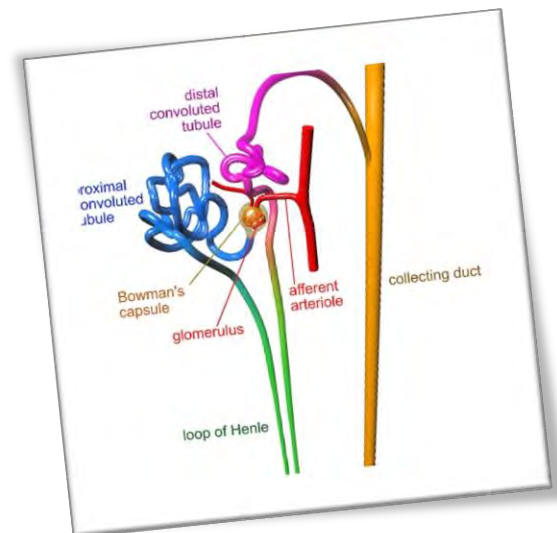
Distinction selon les sites d'action et mécanismes

Natriurétique, kaliurétique, aquarétique, etc.

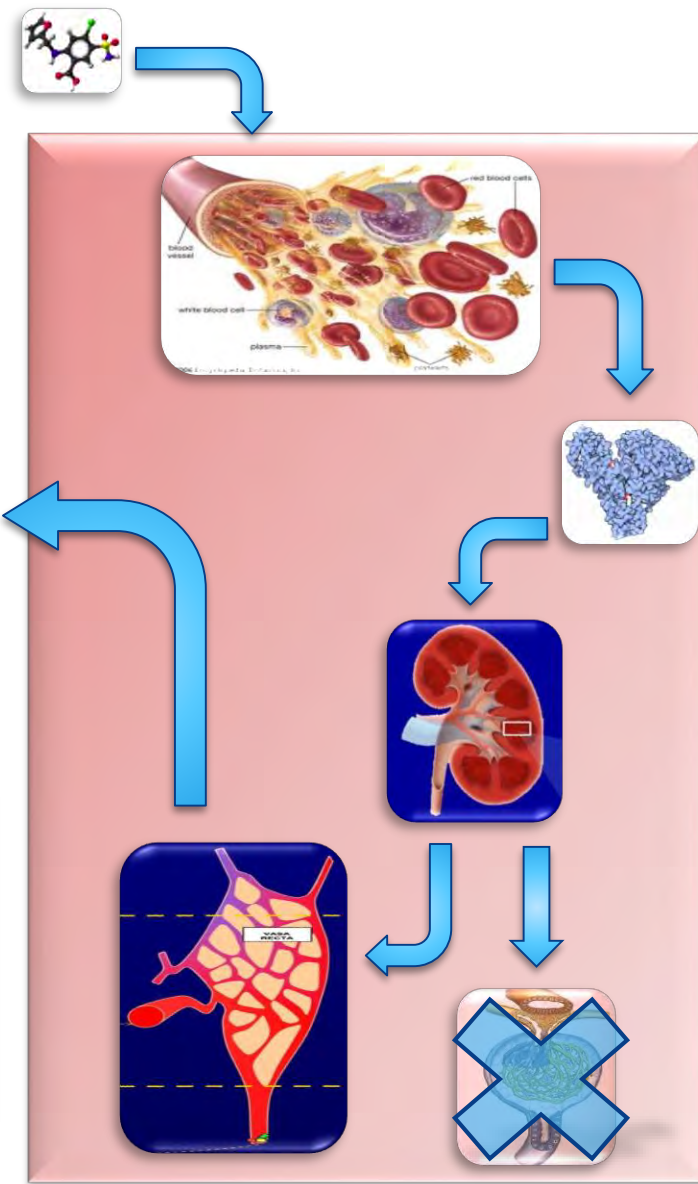
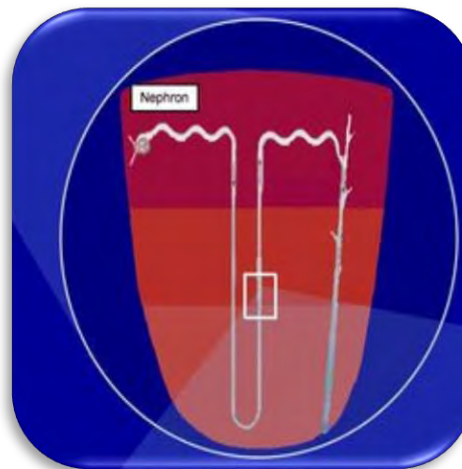
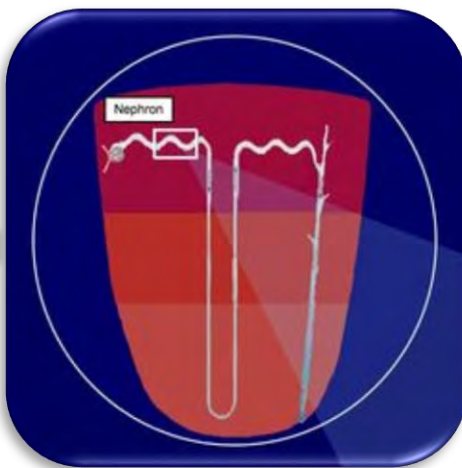
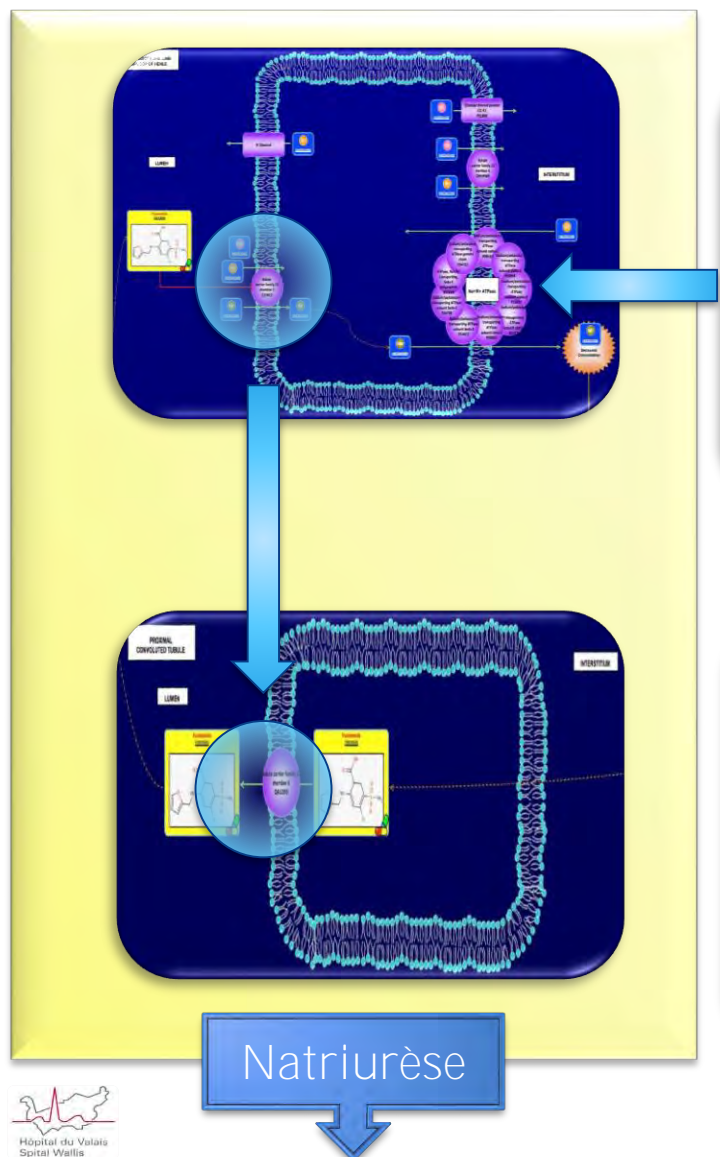
Blocage de l'entrée cellulaire de Na apical



Diurétiques de l'anse



Mécanisme d'action

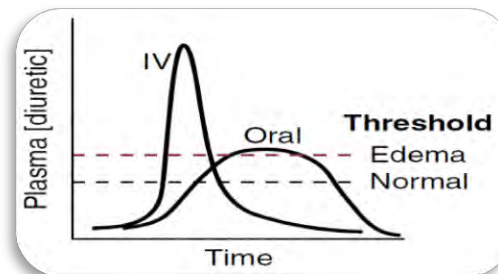
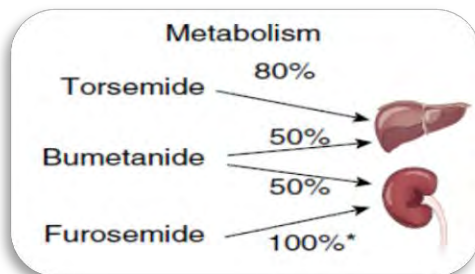


Profils pharmacologiques



Profil pharmacologique

Principe Actif po. (Prix Cp)	Biodisponibilité orale [%]	C_{max} [h]	Durée d'action [h]	Demi-durée de vie d'élimination [h]			
				Normal	Insuffisance Rénale	Insuffisance Cardiaque	Cirrhose
Furosémide (40mg = 0.17c)	10-100 (50)	1.0-2.0	6	1.5-2.0	2.8	2.7	2.5*
Torasémide (10mg = 0.45c)	80-100	1.0-2.0	12	3.0-4.0	4.0-5.0	6.0	8.0*
Bumétanide (1mg = 0.41c)	80-100	0.5-2.0	4-6	1.0-1.5	1.6	1.3	2.31*



- *Furosémide → Glucuro-conjugué (rein)
- Torasémide et Bumétanide → métabolisé par P_{450}

Dosages

Principe actif (Prix Amp.)	Dose de charge iv. maximale	Insuffisance rénale		Insuffisance cardiaque		Syndrome néphrotique		Cirrhose	
		iv	po	iv	po	iv	po	iv	po
Furosémide (20 mg = 0.75CHF)	200	160-200	240	40-80	160-240	80-120	-	40-80	80-160
Torasémide (10 mg = 1.56CHF)	100	50-100	50-100	20-50	20-50	20-50	50	10-20	10-20
Bumétanide	10	8-10	8-10	2-3	2-3	2-3	-	1	1-2

Courbe dose-réponse

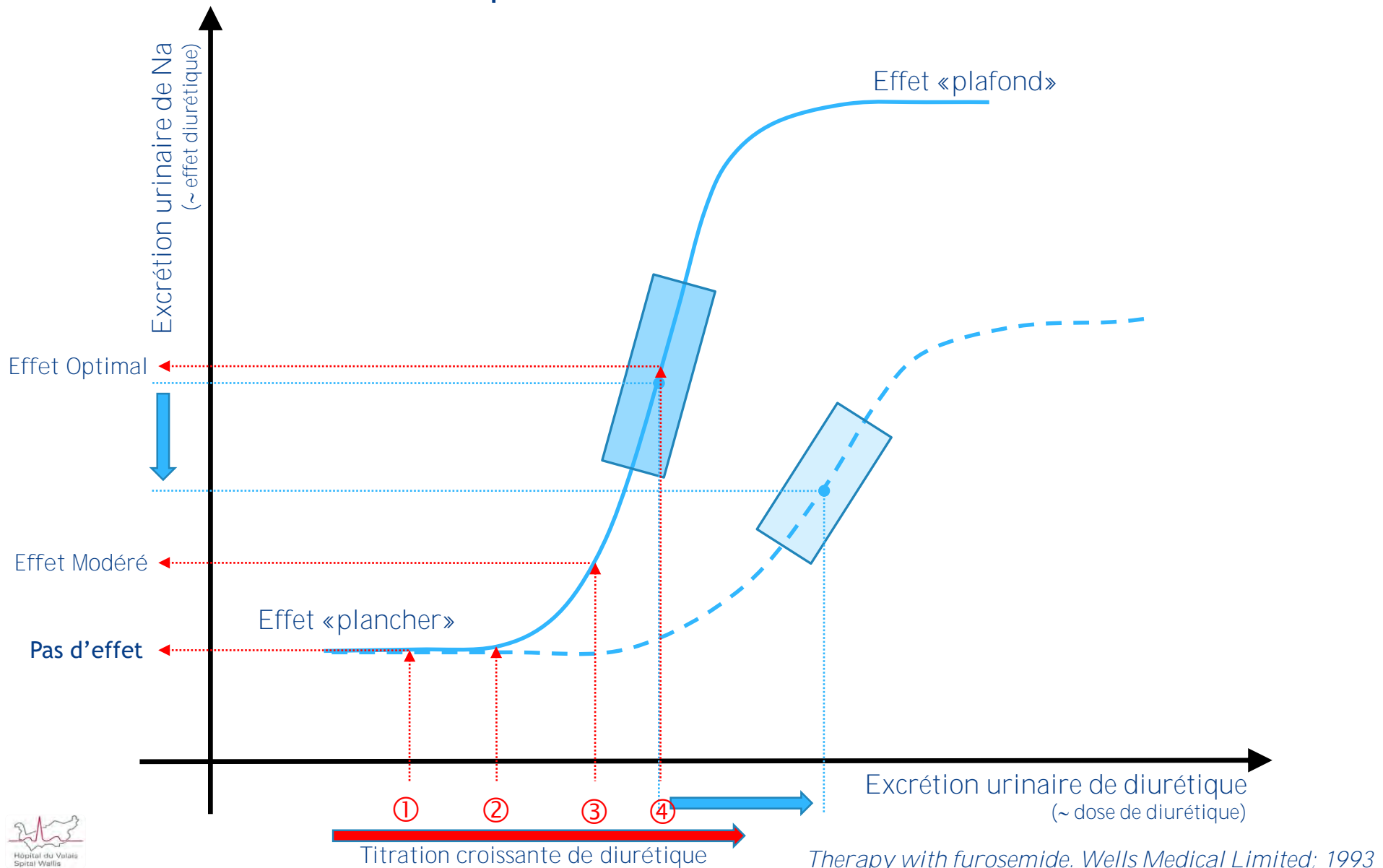
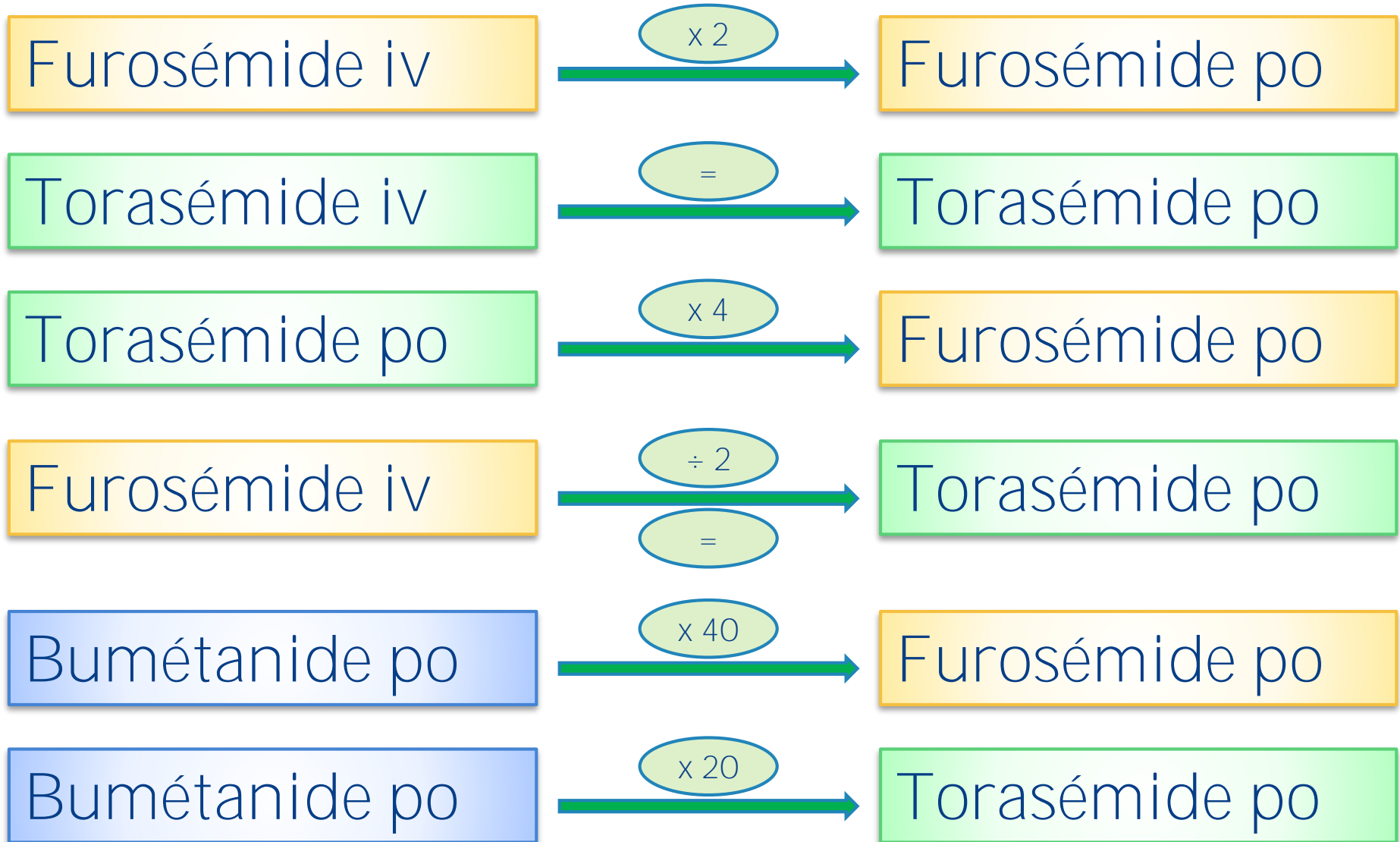


Table d'équivalence



Équivalence entre DAH



Torasémide i.v. $\rightarrow \times 2 \rightarrow$ Furosemide i.v.

Notion de résistance



Résistance aux DAH

Résistance aux diurétiques
de l'anse de Henle (DAH)

≡

Réponse diurétique
(primaire ou secondaire)

≤

0.3 ml/kg/h

Mécanismes impliqués



Mécanismes de résistance

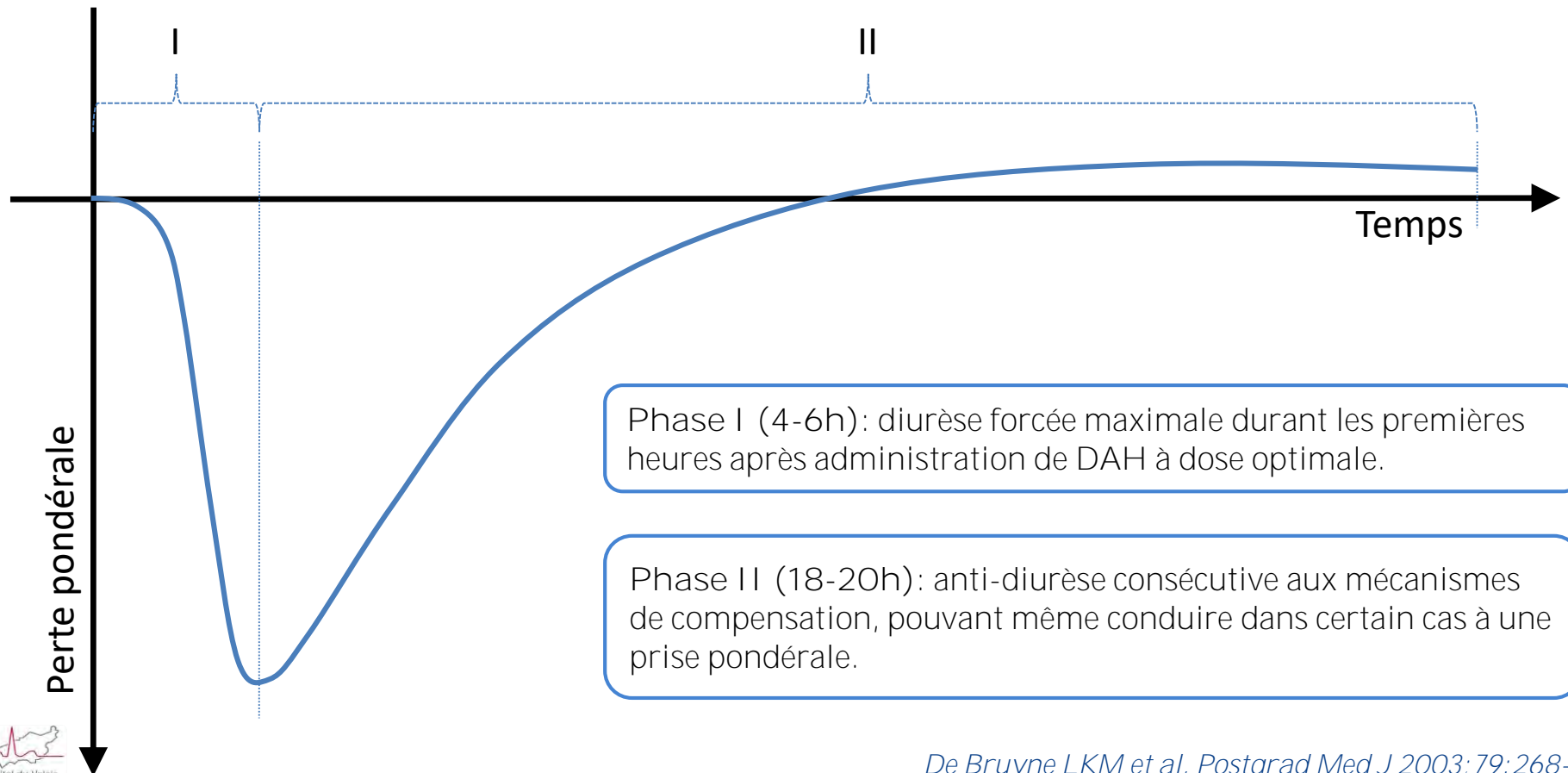
Effet
antidiurétique
de rebond

*Post diuretic
retention*

Compensation
de la déplétion
hydro-sodée

Rôle majeur du
SRAA

Rôle majeur de la
vasopressine



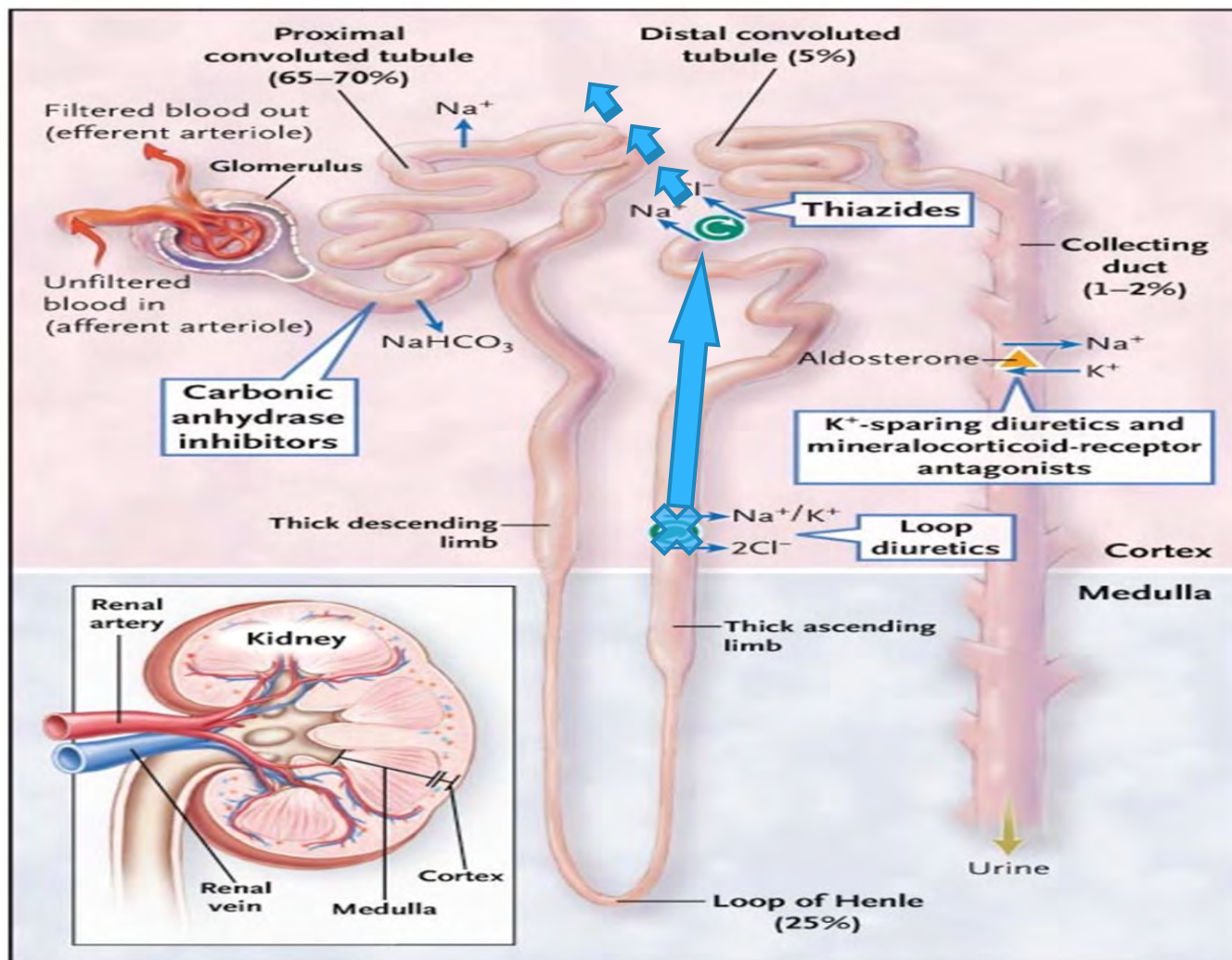
Mécanismes de résistance (suite)

Effet
d'adaptation du
néphron
distal

↑ Expression de
NCC au niveau
distal

↑ réabsorption
Na distalement
au site d'action

Cible du
bloquage
séquentiel du
néphron.



Mécanismes de résistance (suite)

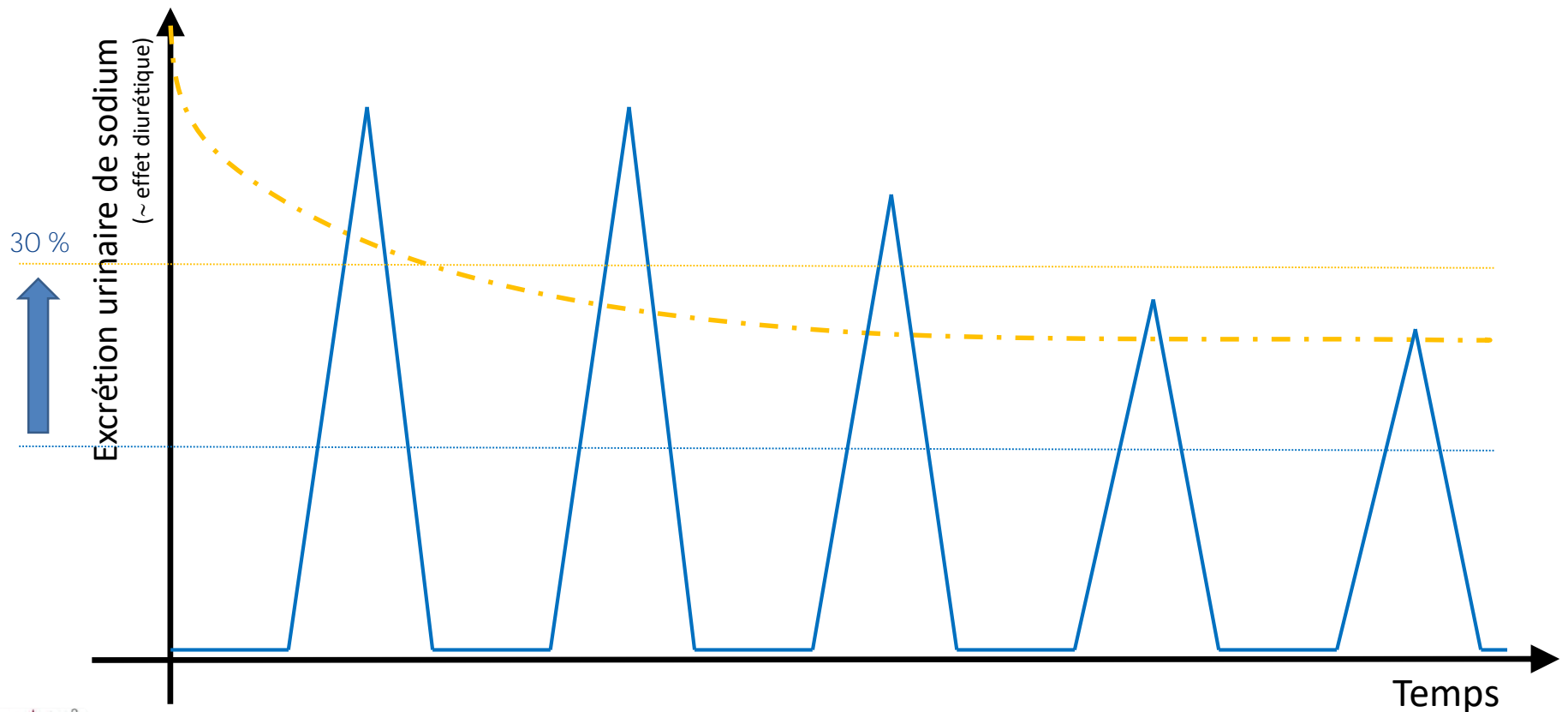
Effet de tolérance

Braking phenomenon

↓ effet
natriurétique
maximal avec le
temps

Activation des
systèmes
neurohumoraux

Changement de
conformation de
NKCC2 (↑
réabsorption sodée)



Situations particulières



Insuffisance cardiaque

INSUFFISANCE
CARDIAQUE

↓ Flux plasmatique rénal

↓ Absorption digestive
(congestion)

↓ Arrivée des DAH au site
d'action

⇒ ↑ Dose (+ répétition)



Insuffisance rénale



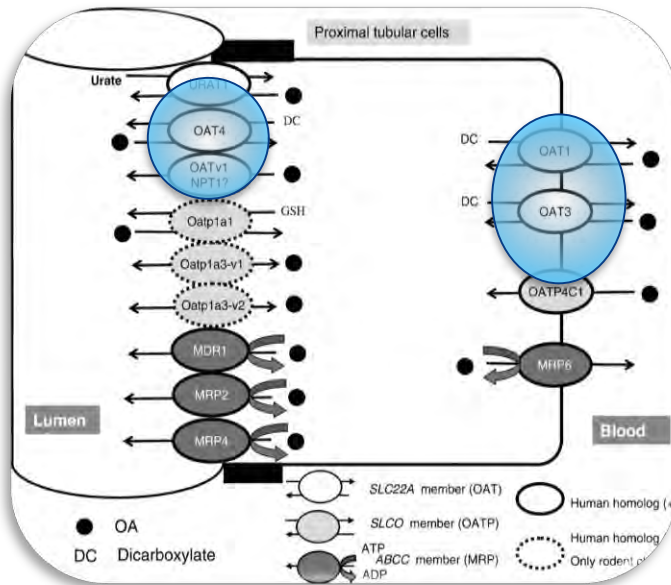
INSUFFISANCE RENALE

↑ [Acides faibles]

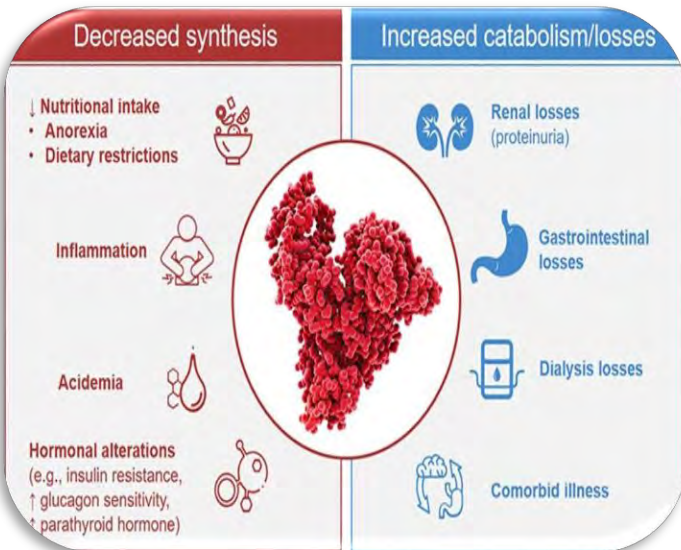
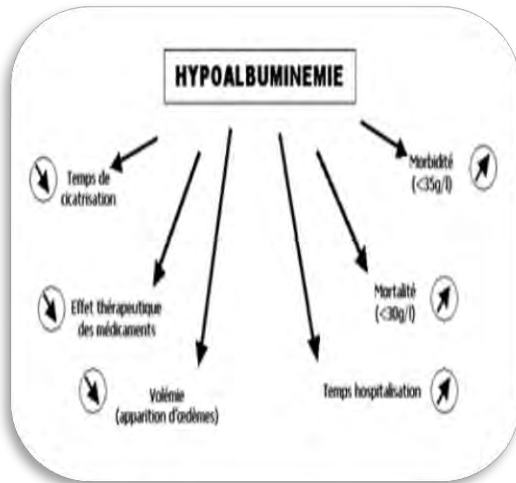
Compétition pour symports tubulaires proximaux Na-Anions

↓ Transports des DAH du sang vers l'urine

⇒ ↑ Dose



Hypoalbuminémie



HYPOALBUMINEMIE

↑ Volume de distribution
des DAH

↑ Fraction filtrée des DAH
au niveau rénal

↓ Arrivée des DAH au site
d'action

⇒ [albumine] > 20 g/l

Options thérapeutiques



Options thérapeutiques

Optimisation

- Restriction sodée (NaCl) à 6 g/jour
- Limiter les interactions médicamenteuses (par ex: AINS, probénécide)
- Correction du taux albumine plasmatique à > 20 mg/l



Orale

- Augmentation progressive de la dose journalière jusqu'à la dose maximale
- Dans le cas du furosémide, administration de deux ou trois doses quotidiennes



Intraveineux

- Dose de charge en titration croissante
- Dose d'entretien continue



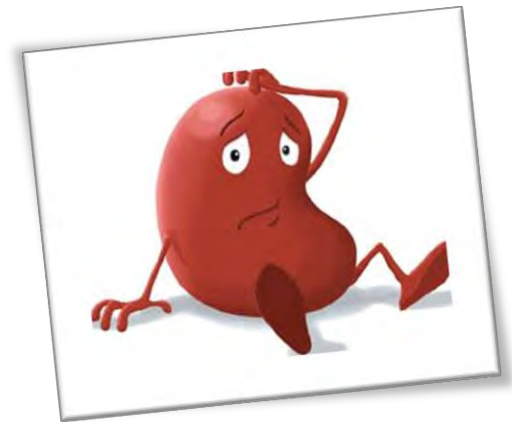
Blocage séquentielle

- Thiazide (métolazone, hydrochlorothiazide)
- Blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (IEC, ARA, amiloride et spironolactone)

Soustraction Volémique

- Ultra-filtration (en association avec épuration extra-rénale)

Quid de la fonction rénale ?



Quid de la fonction rénale ?

Circulation

An American Heart Association Journal

Mav 8. 2018

Population

- 283 patients
- Etude ROSE-AHF (ACC 2013)
- \downarrow eGFR (cystatine) \geq 20 % induite par diurétique

Intervention

- Furosémide: 560 mg iv, diurèse 8425 ml sur 72 h
- Biomarqueurs de lésion tubulaire (NGAL, β -NAG, KIM-1)

Comparaison

- Biomarqueurs chez AKI Vs non AKI induite

Outcome

- AKI fonctionnelle
- Meilleur pronostic si dysfonction rénale (tubulaire) !

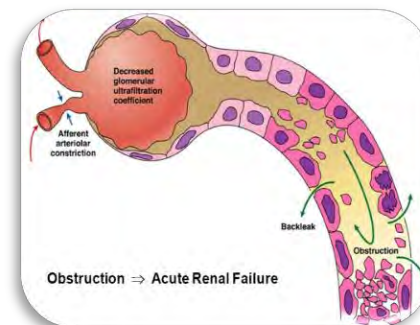
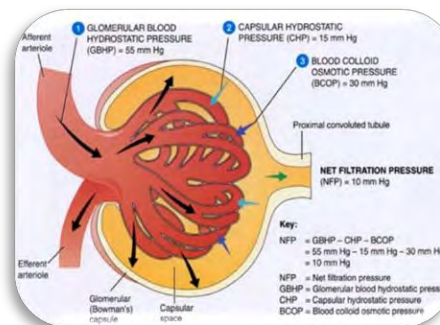
Worsening Renal Function in Patients With Acute Heart Failure Undergoing Aggressive Diuresis Is Not Associated With Tubular Injury

Traitement diurétique agressif pour insuffisance cardiaque aiguë \rightarrow peut générer une AKI

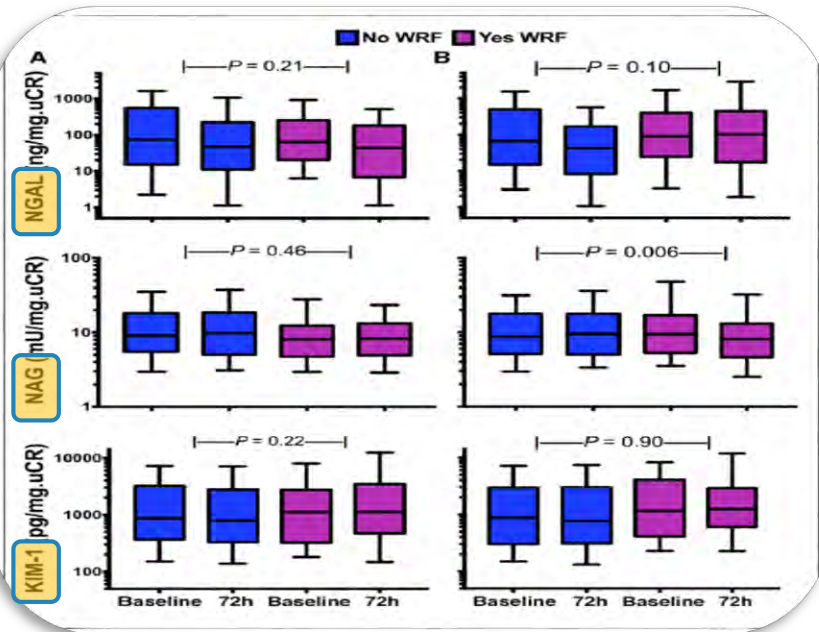
AKI souvent rapidement régressive...

Peut conduire à une utilisation non optimale de ACE/ARB et diurétique

Fonctionnelle (hémodynamique) ou organique (lésion tubulaire) ?



Quid de la fonction rénale ? (suite)



Altération de la fonction rénale dans un contexte de traitement diurétique intensif

- Semble être présente chez environ **20-25 %** des patients (rarement sévère)



Cette altération de la fonction rénale

- Ne semble **pas associée** à des **lésions tubulaires** rénales, habituellement avec un moins bon pronostic



Cette altération de la fonction rénale

- Ne **ressemble pas** aux causes habituelles d'AKI (sepsis, tubulo-toxicité, nécrose tubulaire)



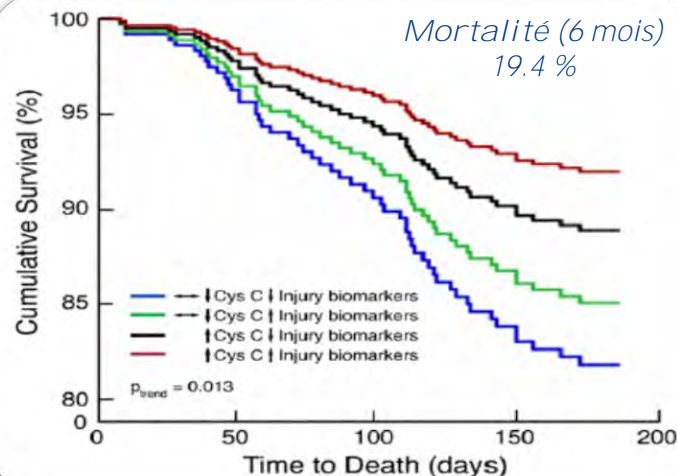
Cette altération de la fonction rénale (↓ eGFR de 20%)

- Semble être associée à un **meilleur pronostic !**

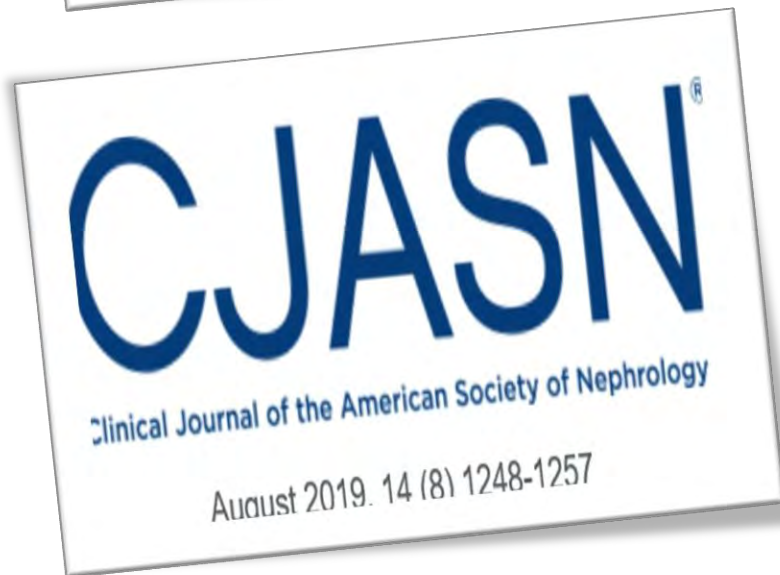


Cette altération de fonction rénale

- **Peut être tolérée** dans la phase de décongestion cardiaque et ne **devrait pas d'émée limiter** l'utilisation de traitements prouvés efficaces (ACE/ARB)



Quoi de neuf cette année ?



Diuretic Therapy for Patients With Heart Failure JACC State-of-the-Art Review

2-3x la dose po
habituelle

Phase aiguë:
iv > po

Si iv:
ivc + bolus !

↓ K et alcalose
métabolique:
↓ pronostic

UF si dialyse

Thiazide-like:
meilleur bénéfice
CV

Développement:
SC

Clinical Pharmacology in Diuretic Use

Messages clés



Messages clés

Il y a 8 grandes classes de diurétiques dont 4 principales, qui se distinguent notamment par leurs site et **mécanisme d'action**

Les DAH circulent dans le compartiment sanguin en étant liés à l'albumine (↓ volume de distribution, ↓ fraction filtrée)

La courbe dose-réponse des DAH est logarithmique, avec un effet « plancher », et un effet « plafond », avec une variabilité inter- et intra- individu

L'administration iv avec dose de charge doit être titrée de manière croissante jusqu'à obtention d'un effet, puis relayée par une administration iv continue

Les principaux mécanismes de résistances à l'action des DAH incluent les effets antidiurétique de rebond, d'adaptation du néphron distal et de tolérance

Messages clés - suite

Les insuffisances rénale et cardiaque, ainsi que l'hypo-albuminémie nécessitent des doses + élevées et/ou + fréquentes de DAH

Optimisation du profil pharmacologique des DAH : restriction hydro-sodée, limitation des interactions et **taux d'albumine** plasmatique suffisant

Le blocage séquentiel du néphron par des thiazides **ou l'utilisation des bloqueurs** du système SRAA **permet de renforcer l'effet des DAH**

En phase aiguë, en l'absence de critère de gravité, le traitement diurétique po peut-être 2-3x; si iv → ivc après bolus; facteurs pronostics : AKI (+), ↓K (-), ↑HCO₃ (-)

Les AKI 2° aux DAH (20-25%) ne semblent pas associées à des atteintes tubulaires et ne devraient **pas d'emblée limiter l'utilisation des traitements efficaces et reconnus (iRAAS)**

Merci pour votre attention !

