

# LES DIURÉTIQUES AU COURS DE L'AGRESSION RÉNALE AIGÜE : ÉLÉMENTS POUR UNE MEILLEURE UTILISATION

**Mériem Sinaceur, Didier Journois**

Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale, Hôpital Européen  
Georges Pompidou, 20-40 rue Leblanc 75908 Paris Cedex. E-mail:  
d.journois@invivo.edu

## INTRODUCTION

Les diurétiques de l'anse restent très largement utilisés en réanimation [1]. Sans doute est-ce simplement la traduction de la fréquence élevée des situations d'oligurie, d'anurie ou d'agression rénale aiguë (ARA) ou d'insuffisance rénale aiguë (IRA) en réanimation. Hélas les diurétiques figurent probablement parmi les traitements les plus difficiles à administrer à bon escient et les mauvaises indications sont fréquentes. En outre, la iatrogénie induite par les diurétiques est certaine et fréquente. Elle peut être de gravité modérée, telles que les hypokaliémies détectées et compensées à temps ou être plus sévère comme l'ont laissé penser quelques travaux évoquant la possibilité d'une mortalité plus importante dès lors qu'on les utilise [2]. Comme ailleurs, mais avec une acuité toute particulière pour ce traitement dangereux d'apparence anodine, deux principes président à son emploi :

- Accepter le péril, potentiel ou avéré, ne se conçoit qu'en échange d'un bénéfice clair.
- Mettre en œuvre ce qui permet d'éviter les inconvénients connus, prévisibles et donc évitables.

## 1. UN TRAITEMENT DIFFICILE À MAÎTRISER

Un des premiers problèmes rencontré avec l'usage des diurétiques repose sur leur efficacité constante et complètement dissociée des intérêts et des missions physiologiques du rein. En clair, le rein, pourtant placé en situation d'épargne hydrosodée imposée par le processus pathologique et donc justifiée et adaptée, va produire une diurèse sous l'effet des diurétiques allant ainsi à l'opposé de sa mission et souvent de son intérêt propre comme de celui de l'ensemble de l'organisme.

### 1.1. UNTRAITEMENT D'APPARENCE TOUJOURS « EFFICACE »

Ne dit-on pas d'un patient qu'il a « répondu au diurétique » pour exprimer qu'il a produit une diurèse plus importante qu'avant son administration ? Cette formulation sous entend que la thérapeutique a été efficace sur le critère de jugement du volume urinaire produit ou, autrement dit, que le but à atteindre était d'obtenir une diurèse, indépendamment de tout autre critère. Du fait de leur mode d'action, il est hélas tout à fait normal de « répondre » aux diurétiques de l'anse par une diurèse accrue. Les situations où le rein « ne répond pas » ne sont hélas pas celles où il ne doit pas répondre mais simplement celles où il ne « peut pas répondre ». Il s'agit par exemple des situations avérées de nécrose corticale aiguë ou... d'obstruction des voies urinaires. Enfin, ce traitement a toutes les chances d'être poursuivi du fait de ce critère de jugement inadapté et une situation délétère passée inaperçue a toutes les chances d'être entretenue. Elle le sera d'autant plus que la poursuite du traitement se fera probablement sans surveillance ni critique de la poursuite de la prescription (sinon aurait-elle été instituée ?).

Parfois le critère de jugement de l'efficacité diurétique est déplacé vers un but à atteindre physiologiquement lié à la diurèse, par exemple une perte de poids ou une amélioration de PaO<sub>2</sub>. Dans ces cas, l'objectif est sans doute recevable mais il est situé hors du contexte global du patient et doit donc faire se poser les questions suivantes :

- La physiologie hémodynamique et rénale ne sont-elles pas défavorablement modifiées par l'administration du diurétique ?
- Le bénéfice obtenu est-il pertinent ?
- Le bénéfice obtenu est-il préférable aux inconvénients induits ?

On voit donc que la notion de « traitement diurétique efficace » a besoin d'être précisée et que si l'objectif poursuivi peut être défini, le prix à payer doit l'être également.

### 1.2. OBJECTIFS POURSUIVIS

Juger de l'efficacité du traitement diurétique sur le volume d'urine produit n'est néanmoins pas dénué de sens en particulier lorsque le but recherché est une déshydratation relative du patient. L'objectif alors poursuivi par le prescripteur de diurétiques est d'inverser une tendance à la rétention hydrosodée et/ou à l'oligo-anurie. La perte de poids n'est pas en soi un objectif sauf quand l'hyperhydratation se double d'une altération des échanges tissulaires au niveau pulmonaire (œdème pulmonaire) ou systémique (syndrome du compartiment abdominal).

Au cours de l'œdème pulmonaire les diurétiques représentent un traitement logique de la surcharge vasculaire par excès d'apport en cas d'incapacité du rein à réguler la situation. En revanche au cours de l'insuffisance cardiaque aiguë, les diurétiques sont très efficaces pour réduire l'œdème pulmonaire mais ne constituent pas un traitement étiologique. Tout au plus la déplétion hydrosodée modérée et durable (ce qui est différent du traitement de l'OAP) permet-elle de réduire la réaction d'hyperaldostérone secondaires à l'hypoperfusion rénale et d'améliorer les conditions hémodynamiques systémiques. Mais il s'agit là d'un traitement au long cours de l'insuffisance cardiaque. Dans le même état d'esprit, certaines néphropathies évoluées avec réduction importante du capital néphronique requièrent l'emploi de diurétiques, souvent à des doses

très élevées, pour conserver une diurèse peu efficace mais éviter le recours à l'épuration extrarénale.

On sait, d'expérience et au travers de multiples études, observationnelles ou interventionnelles, que le pronostic de l'IRA à diurèse conservée est meilleur que celui de l'anurie [3]. Cette relative évidence, qui traduit le degré d'atteinte rénale, lequel est souvent parallèle à celui de l'atteinte des autres organes, est toutefois parfois occultée par la pratique qui consiste à administrer des diurétiques en vue de transformer l'anurie en oligurie et de bénéficier ainsi d'un meilleur pronostic. Un peu comme si l'on évitait de conduire les malades à l'hôpital sous prétexte qu'on y meurt davantage qu'ailleurs... La candeur de cette hypothèse a été confirmée [3, 4]. Les mêmes études ont suggéré qu'en revanche les diurétiques, dans de rares situations intermédiaires d'oligurie, permettent de retarder le recours à l'épuration extra-rénale sans l'éviter toutefois.

Les diurétiques de l'anse peuvent être utilisés pour l'effet souvent qualifié de secondaire qu'est l'élimination accrue de potassium par voie urinaire. Cet effet résulte de leur mécanisme d'action sur les pompes  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$  de l'anse de Henlé qui entraîne une élimination urinaire proportionnellement plus importante du cation  $\text{K}^+$  que le rapport des concentrations de  $\text{Na}^+$  et de  $\text{K}^+$  intratubulaire ne le voudrait.

Enfin les diurétiques de l'anse de Henlé, en forçant l'élimination de chlorure, entraînent l'élimination de cation  $\text{Na}^+$  dans des proportions à peu près équivalentes (au  $\text{K}^+$  près). Dans la mesure où la composition plasmatique est déséquilibrée entre ces deux électrolytes (approximativement 140 mEq/l de  $\text{Na}^+$  pour 100 mEq/l de  $\text{Cl}^-$ ) une élimination équilibrée des deux réduit progressivement la concentration de chlorure plasmatique. La place électronégative ainsi libérée est remplie par l'ion bicarbonate issu du cycle de Krebs. L'élargissement de la différence des ions forts contribue à l'alcalose hypochlorémique caractéristique de l'usage des diurétiques de l'anse. On assiste ici au mécanisme symétrique de celui de l'induction d'une acidose hyperchlorémique secondaire à l'administration plasmatique de sérum salé isotonique. Cet effet des diurétiques de l'anse peut être mis à profit pour réduire la part iatrogène et minérale d'une acidose métabolique. En effet, si la correction d'une acidose métabolique dysoxique n'est pas indiquée, la part minérale de toute acidose a toutes raisons de l'être ne serait-ce que du fait qu'elle est toujours iatrogène.

### 1.3. UNE EFFICACITÉ PEU ÉVIDENTE

Alors que l'efficacité diurétique des diurétiques ne fait aucun doute on a vu que la vraie question est davantage de savoir si cet effet diurétique est bénéfique ou non. Si l'on se réfère aux études cliniques qui ont tenté d'évaluer l'efficacité d'un traitement diurétique en réanimation, le doute persiste. Les études d'efficacité de faibles effectifs (incluant de 20 à 338 patients) sont relativement nombreuses et s'intéressent à des critères de jugement variés dont les plus fréquents sont la « fonction rénale », appréciée par la créatininémie (ou ses variations [5]) ou la nécessité d'un recours à l'épuration extrarénale. Ces données sont colligées au sein d'une méta-analyse qui rapporte également les tentatives d'évaluation de l'incidence du traitement par furosémide sur la mortalité [6]. Cette méta-analyse ne retrouve pas d'effet favorable de l'administration de furosémide sur le traitement de l'insuffisance rénale (ralentissement de l'élévation de la créatininémie), elle retrouve, en revanche, une meilleure protection vis-à-vis de la survenue d'une insuffisance rénale mais... dans le bras contrôle ! [6]. De fait,

l'élévation de la créatininémie est fréquente sous furosémide [5] évoquant que la prescription diurétique puisse être délétère sur la fonction rénale [7]. Cette observation peut résulter soit d'une authentique altération de la fonction rénale soit, plus simplement, d'une réduction de l'espace de diffusion de la créatinine, secondaire à la déshydratation induite qui n'est pas mesurée dans les études concernées. On conçoit l'intérêt qu'il y aurait à disposer d'études employant des critères d'agression rénale modernes (score RIFLE ou AKIN, dosages de biomarqueurs, etc.) plutôt que d'anciens critères non standardisés d'insuffisance rénale aiguë. Concernant la mortalité, les deux études rétrospectives les plus connues, de méthodologies discutables, divergent : Mehta et al. observent une mortalité plus importante lorsque les diurétiques sont utilisés alors qu'Uchino et al. observent l'inverse [2, 8].

Il faut souligner qu'il est difficile d'imaginer des études qui seraient plus convaincantes. En effet alors que la randomisation est possible, en revanche l'aveugle du clinicien est, quant à elle, impossible du fait de la diurèse qui est visiblement plus importante sous diurétique que sous placebo.

#### **1.4. QUEL CRITÈRE DE JUGEMENT POUR LES DIURÉTIQUES ?**

Outre la nécessité de rassurer le clinicien par l'obtention d'une diurèse, deux arguments théoriques ont régulièrement été mis en avant pour justifier l'emploi des diurétiques au cours de l'ARA. Il s'agit de la possibilité de purger les tubules de leurs débris nécrotiques ou de précipitats, en particulier avec le mannitol [9], et de la possibilité de réduire la consommation d'oxygène tubulaire en lui épargnant le travail, très coûteux en ATP, réalisé par les pompes ioniques que les diurétiques inhibent [10, 11]. Ces hypothèses, séduisantes pour l'esprit, restent néanmoins théoriques. D'une part leur réalité n'a pas pu être établie en clinique et d'autre part leur bénéfice net, c'est-à-dire la balance bénéfique/risque de leur emploi dans cette optique n'a pas été étudiée. La question se pose donc de trouver le critère de jugement adapté pour la pratique clinique. La mortalité ou le recours à l'épuration extrarénale sont des critères convaincants mais ils admettent de trop nombreux autres déterminants pour permettre de réaliser des études, dont la méthodologie est prévue pour être complexe, car les effectifs requis seraient alors très importants, introduisant en conséquence d'autres causes de variabilité ruinant les chances de conclusion utile.

#### **1.5. UNTRAITEMENT DANGEREUX**

##### **1.5.1. DÉPLÉTION DU VOLUME PLASMATIQUE**

Le premier danger des diurétiques de l'anse est imputable à leur efficacité doublée de leur puissance : la fuite d'eau plasmatique par voie rénale réduit la volémie transitoirement mais très rapidement ce qui peut de ce fait induire une réduction du retour veineux au cœur et installer une situation de précharge-dépendance, pouvant aller jusqu'à une réduction du débit de perfusion des organes. Or, parmi ces organes, se trouvent en particulier les reins dont la vulnérabilité a été décrite comme accrue dans les suites d'une agression toxique ou ischémique [12].

La survenue de cet événement peut être difficile à prévoir car le débit urinaire produit lors de l'administration de diurétiques est très variable d'un individu à l'autre et d'un moment à l'autre. Le risque de déshydratation aiguë avec collapsus est donc lui aussi variable. Le risque est majeur quand le rein est sain, c'est-à-dire quand il est doté d'un capital néphronique normal, et que

l'hydratation est correcte. On pourrait espérer qu'il ne viendrait l'idée à personne d'administrer un diurétique dans ces conditions mais pourtant cette situation n'est pas rare essentiellement du fait de l'existence de mécanismes physiologiques d'antidiurèse.

### 1.5.2. DÉPLÉTION HYDRIQUE

En admettant que l'hémodynamique systémique n'ait pas été altérée par l'administration du diurétique, l'hydratation corporelle peut l'être en particulier en cas de traitement prolongé excessif. A ce titre il n'est pas recommandé, même en cas d'inflation hydrosodée, d'administrer des diurétiques aux patients hypernatrémiques ou alors de le faire sous couvert d'apports hypotoniques de façon à rétablir progressivement l'équilibre souhaité, un peu comme au cours d'une hémofiltration continue. Les volumes d'eau à échanger peuvent être déduits des modèles usuels de correction des dysnatrémies [13, 14].

### 1.5.3. PERTES ÉLECTROLYTIQUES

L'action des diurétiques de l'anse repose sur l'inhibition de la réabsorption tubulaire d'électrolytes. Ces électrolytes non réabsorbés sont à l'origine de la diurèse accrue par l'eau dont ils forcent l'élimination. Quantitativement les pertes chloro-sodées sont à l'origine de la déshydratation évoquée plus haut mais l'inhibition spécifique de la réabsorption chloro-potassique (furosémide) produit une importante élimination de potassium en regard des quantités disponibles dans l'urine primitive. Il en résulte de fréquentes hypokaliémies. Ces hypokaliémies sont bien connues des réanimateurs qui sont habitués à corriger les conséquences de cette iatrogénie par le concept de « recharge potassique ». Ce dernier consiste à administrer du chlorure de potassium au pousse-seringue électrique via un cathéter central en une durée suffisamment longue pour ne pas induire d'hyperkaliémie. Cette pratique résulte de la prévention insuffisante d'un effet secondaire connu et constant mais hélas peu prévisible dans son intensité. Bien que l'évaluation de sa fréquence, de sa sévérité et du surcoût induit soient imparfaits, cette complication du traitement diurétique est nécessairement au minimum à l'origine d'un surcoût de travail des biologistes, des médecins et du personnel infirmier ainsi que de complications potentielles iatrogènes elles-mêmes issues de la iatrogénie (troubles du rythme cardiaque, erreurs d'administration, etc).

### 1.5.4. TOXICITÉ

Outre les effets toxiques induits par la déshydratation les diurétiques de l'anse exercent une toxicité spécifique, qui résulte également d'une déshydratation de l'appareil cochléaire. Cette ototoxicité est dépendante de la dose employée et ne se rencontre qu'avec les fortes doses de diurétiques de l'anse injectées rapidement [15]. Cette toxicité ne devrait plus se rencontrer du fait de l'absence d'indication d'une telle pratique d'administration. En effet les patients à capital néphronique réduit peuvent, sous surveillance très rapprochée, recevoir de fortes doses mais en administration continue et les autres patients ne devraient pas recevoir de diurétiques ou en recevoir de façon titrée, en débutant par de faibles doses, éventuellement itératives.

## **2. INDICATIONS (ET CONTRE-INDICATIONS)**

Au total l'utilisation des diurétiques peut être encouragée, tolérée ou contre-indiquée. Le tableau ci-dessous se propose de brosser un rapide descriptif de ces diverses situations.

**Tableau I**

Classification des indications d'administration de diurétiques de l'anse

	<b>Justification</b>	<b>Bénéfice / Risque</b>
<b>On doit prescrire un diurétique</b>		
Œdème aigu du poumon par surcharge vasculaire	L'emploi d'un diurétique en cas de surcharge iatrogène est logique sous couvert des précautions exposées (titration, traitement continu, durée limitée, etc).	Hypokaliémie Dépassement de l'objectif
Hyperkaliémie menaçante	Traitement symptomatique mais efficace à condition d'une persistance de la fonction rénale et en association à d'autres traitements dont l'EER.	Induction d'une précharge dépendance. Hypokaliémie en cas de traitement poursuivi trop longtemps. Arrêter dès que le caractère menaçant est résolutif.
<b>On peut prescrire un diurétique</b>		
Œdème aigu du poumon par insuffisance cardiaque aiguë	Le traitement diurétique est symptomatique et doit être accompagné d'un traitement étiologique à visée cardiaque et vasculaire. Un traitement d'entretien à faibles doses est nécessaire.	Absence d'effet. Dépassement de l'effet avec réduction drastique du retour veineux aggravant l'hypoperfusion périphérique.
Retarder le recours à une épuration extra-rénale.	Quand la principale indication de l'EER est la prise de poids et que persiste une diurèse. Sans en éviter le recours, l'heure de l'EER peut être retardée.	Aggravation de l'atteinte rénale par traitement trop brusque avec hypoperfusion rénale.
Inflation hydrosodée	Indication principale des diurétiques si le patient n'entre pas dans une autre case de ce tableau à condition qu'il y ait une raison à l'antidiurèse.	Traitement trop intense ou trop brusque (précharge dépendance, hypokaliémie), trop prolongé (hypokaliémie, déshydratation).
<b>On ne doit absolument pas prescrire de diurétique</b>		
Patient en déplétion hydrosodée	Traitement opposé au traitement requis. Citer cette contre-indication évidente est nécessaire car la déshydratation n'étant pas reconnue il arrive que des diurétiques soient prescrits pour d'autres motifs (insuffisance cardiaque, rénale, etc...)	Aggravation des symptômes de déshydratation.
Patient hypernatrémique (cas particulier)	L'apport d'eau libre est requis. Néanmoins en cas d'inflation sodée absolue avec antidiurèse il est possible d'apporter de l'eau avec un diurétique pour rétablir l'équilibre.	Absence d'atteinte de l'équilibre : hyponatrémie, aggravation de l'hypernatrémie.
Réduction de retour veineux. Patient précharge-dépendant	L'inflation hydrosodée corporelle est peut être réelle tout comme la menace qu'elle induit (oxygénation) mais la déplétion réussie représente un péril plus grand.	Chute de débit circulatoire avec hypoperfusion d'organes dont les reins. Accroissement de morbi-mortalité attendu. Situation à déceler par un monitoring hémodynamique adapté.

## 2.1. LES PATIENTS HABITUELLEMENT SOUS DIURÉTIQUES

Il est fréquent d'avoir à prendre en charge en situation d'anesthésie-réanimation des patients habituellement traités par diurétiques. Le choix thérapeutique des diurétiques peut être interchangeable (HTA en particulier) ou impératif comme au cours de l'insuffisance cardiaque ou de l'insuffisance rénale évoluée. Ces prescriptions, qui relèvent de médecins spécialistes souvent cardiologue ou néphrologue, correspondent à des situations très différentes de celles que rencontre l'anesthésiste-réanimateur : le patient est, pour eux, en état stationnaire avec des entrées et des sorties hydroélectrolytiques bornées et une relativement faible probabilité de survenue d'un événement déstabilisant.

A condition d'obtenir ces assurances, ces praticiens spécialistes peuvent instaurer une thérapeutique diurétique avec un risque faible, et donc acceptable, de voir la situation se déséquilibrer à leur insu. Les doses de diurétiques employées peuvent alors être très importantes du fait d'une pathologie sévère : réduction du capital néphronique (insuffisance rénale chronique) ou hypoperfusion rénale évoluée (insuffisance cardiaque chronique).

Placé en situation d'anesthésie ou de réanimation le patient est subitement confronté à une situation très différente où des potentiels néphrotoxiques ainsi que des facteurs de risques importants vont exercer leur action délétère sur la fonction rénale préalablement altérée. Il est clair qu'en cas d'intervention chirurgicale mineure, dépourvue de risque de déséquilibre (pas ou peu de jeûne, aucune modification des autres traitements, etc...), le traitement diurétique peut ne pas être modifié. Dans les autres situations il est au contraire préférable d'interrompre provisoirement les diurétiques, qui peuvent devenir délétères en situation déséquilibrée ou d'en adapter les doses et modalités d'administration tout au long du séjour hospitalier sous couvert d'une surveillance très rapprochée de l'hémodynamique et de l'hydratation.

Le traitement habituel par diurétiques ne constitue absolument pas une indication à un traitement diurétique péri-opératoire mais bien une indication à une interruption de principe de ce traitement associée à une réintroduction prudente et sous surveillance étroite.

## 3. LES PRÉ-REQUIS À L'EMPLOI DE DIURÉTIQUES

On conçoit qu'une fois la compréhension de la physiologie rénale et hémodynamique acquise les diurétiques puissent être utilisés dans plusieurs indications. Afin de se prémunir des complications évoquées plus haut il apparaît logique de poursuivre une démarche pas à pas, une sorte de « check-list » exposée ci dessous.

### 3.1. EVALUATION DE LA LIBERTÉ DES VOIES EXCRÉTRICES

Alors que l'on enseigne à l'étudiant en médecine et a fortiori au jeune réanimateur que la première chose à faire, face à une anurie ou une oligurie marquée, est de vérifier la perméabilité des voies urinaires, il arrive à chacun de se laisser piéger. Ces complications sont souvent iatrogènes : sonde urinaire bouchée, coudée, mal positionnée, caillotée, clampée (!). Parfois un problème est passé inaperçu ou est survenu secondairement : caillotage de vessie, obstruction lithiasique ou extrinsèque, etc. La difficulté est de simplement y penser de façon systématique. En fait il faudrait détourner notre capacité d'évocation si spontanée

et si systématique de l'usage d'un diurétique vers celle de la vérification de la perméabilité des voies urinaires. En conséquence une bonne astuce consiste à s'imposer cette étape de façon préliminaire à toute prescription en utilisant un document issu d'un protocole de service et tenant lieu de check-list.

### **3.2. PRÉSENCE D'UNE SURCHARGE HYDROSODÉE (ŒDÈMES SYSTÉMIQUES OU PULMONAIRES)**

#### **3.2.1. EVALUATION DE L'HYDRATATION ABSOLUE**

Le bénéfice attendu du diurétique étant en général d'éliminer un volume hydroélectrolytique. Cet excès d'hydratation absolu résulte d'un état d'antidiurèse prolongé éventuellement associé à des attitudes iatrogènes. Son traitement est souvent justifié compte tenu en particulier des altérations de l'hématose induites, de la réduction de la compliance thoracique, des altérations du transit digestif, etc... Il est logique de s'assurer au préalable que le patient n'est pas cliniquement déshydraté. Les méthodes sémiologiques fondamentales sont applicables. La soif, si le patient peut l'exprimer, est un signe à la fois sensible et spécifique. Le pli cutané et l'aspect de la peau renforcent le diagnostic.

#### **3.2.2. EVALUATION DE L'HYDRATATION RELATIVE**

Un patient hypernatrémique peut être en inflation hydrosodée. Cette dernière porte simplement davantage sur le sodium que sur l'eau. Le traitement est l'élimination de sodium associée à une moindre élimination d'eau. En pratique les diurétiques permettent de résoudre ce problème en les administrant de façon très prudente en association à des apports d'eau libre.

### **3.3. EVALUATION DE L'HÉMODYNAMIQUE SYSTÉMIQUE**

Administrés lentement et à faibles doses les diurétiques déshydratent en éliminant l'eau du plasma par filtration glomérulaire sans réabsorption tubulaire. Dans le même temps les compartiments hydriques extra-vasculaires c'est-à-dire interstitiel et intracellulaire s'équilibrent en transférant de l'eau vers le plasma (« refilling »). On voit donc que si le débit urinaire sortant est inférieur ou égal au débit de retour de l'eau dans le plasma ce dernier ne sera pas réduit.

Dans le cas contraire, en général quand le diurétique est administré à trop forte dose ou trop brusquement, le plasma se « déshydrate », et voit son volume réduire. Le mécanisme physiologique de convection hydroélectrolytique vers l'espace vasculaire, bien qu'immédiatement mis en œuvre, s'avère insuffisant.

Selon les capacités d'adaptation neurovégétatives du patient (préservation du système sympathique, présence ou non d'une anesthésie,  $\beta$ -bloqueurs, etc...) les conséquences hémodynamiques seront plus ou moins précoces.

Ces conséquences constituent une réduction du retour veineux au cœur avec développement d'une potentielle précharge-dépendance. Le volume d'éjection systolique chute par réduction du remplissage diastolique. En l'absence ou en cas de dépassement de la réponse sympathique (qui agit davantage sur la mobilisation du sang des territoires veineux que par tachycardie) le débit cardiaque baisse, la pression artérielle avec, et une hypoperfusion d'organes s'installe. Parmi ces organes, les reins dont la vulnérabilité particulière a été décrite dans les suites d'une agression toxique ou ischémique [12], sont à très fort risque d'aggravation des lésions déjà constituées.

Comme si cette spirale, d'induction iatrogène, n'était pas suffisamment effrayante la situation peut encore s'aggraver ! En effet, un traitement réflexe fréquent est de réaliser un remplissage vasculaire afin de contrecarrer les effets d'une déplétion volumique trop importante. Bien qu'il soit sans doute préférable de faire ainsi du point de vue du rein lésé plutôt que d'attendre la correction spontanée du trouble il nous faut reconnaître que la thérapeutique va alors exactement à l'opposé du but initial avec un risque accru d'induire de nouveaux désordres hydroélectrolytiques et acidobasiques.

Au total il apparaît clairement qu'il est nécessaire, pour être le moins délétère possible, à la fois d'administrer le diurétique avec prudence et mesure mais aussi de pratiquer une surveillance hémodynamique performante. Ce sujet de réanimation générale n'est pas spécifique de l'usage des diurétiques. Le point important est que la surveillance du patient en déplétion induite par diurétiques requiert un outil de monitoring plus que de diagnostic car la probabilité de déplétion excessive croît avec le temps et on attend du procédé de surveillance retenu qu'il donne l'alerte précocement.

### **3.4. EVALUATION DU RISQUE RÉNAL**

Le rein en phase de récupération est particulièrement susceptible à des agressions secondaires [12]. Il convient en conséquence de faire particulièrement attention à détecter les situations où l'administration de diurétiques et la survenue de leurs effets secondaires bien connus (réduction du retour veineux, déshydratation) pourraient avoir des conséquences de gravité accrue. Cet objectif n'est pas simple car l'évaluation du métabolisme rénal est à l'heure actuelle limitée à celle de la fonction rénale. En effet la survenue d'une dysfonction rénale, en général diagnostiquée par l'oligurie et l'élévation de la créatininémie est un signe tardif d'atteinte rénale. Raison de plus en attendant de disposer en routine des nombreux biomarqueurs qui sont en cours de développement, pour surveiller étroitement ces critères classiques et cesser l'administration de diurétique en cas d'élévation de la créatininémie ou de chute de sa clairance mesurée.

### **3.5. EVALUATION DU RISQUE D'HYPOKALIÉMIE**

Une hypokaliémie est une contre-indication relative au moins temporaire de l'initiation d'un traitement par diurétique de l'anse. Comme évoqué plus haut il est difficile de prédire la perte potassique induite par l'administration d'un diurétique de l'anse chez un patient qui n'en a pas reçu au préalable. Cette particularité est une raison de plus pour pratiquer une titration progressive jusqu'à obtenir, sous surveillance, l'effet attendu.

## **4. COMMENT ADMINISTRER DES DIURÉTIQUES ?**

Une fois le bien-fondé de l'usage de diurétiques de l'anse établi et les conditions d'emploi vérifiées, il nous faut passer à la prescription. Là encore certaines options méritent d'être soigneusement considérées pour éviter la survenue de complications. Ces précautions résultent, une fois de plus, de la puissance constante de ces produits administrés à des patients dont les conditions physiologiques varient spontanément et sous l'effet du traitement diurétique.

#### **4.1. DURÉE DU TRAITEMENT, ÉVALUATIONS, RÉÉVALUATIONS**

En dehors des traitements d'entretien au cours de l'insuffisance cardiaque ou rénale chronique et en admettant que le traitement diurétique soit alors adapté, viendra un moment où il ne le sera peut-être plus. On peut même affirmer avec certitude qu'il ne le sera plus du fait des modifications qu'il va progressivement induire.

Si l'indication du traitement est une surcharge hydrosodée il arrive probablement un moment où la quantité d'eau mobilisable est réduite. À ce moment la dose administrée doit être modifiée ou le traitement interrompu. En effet la convection hydroélectrolytique vers l'espace vasculaire s'atténue et la probabilité de réduire la volémie sans capacité de la voir se restaurer va en augmentant. Il convient donc de se rendre compte de la survenue de cet événement car le traitement devient alors contre-indiqué.

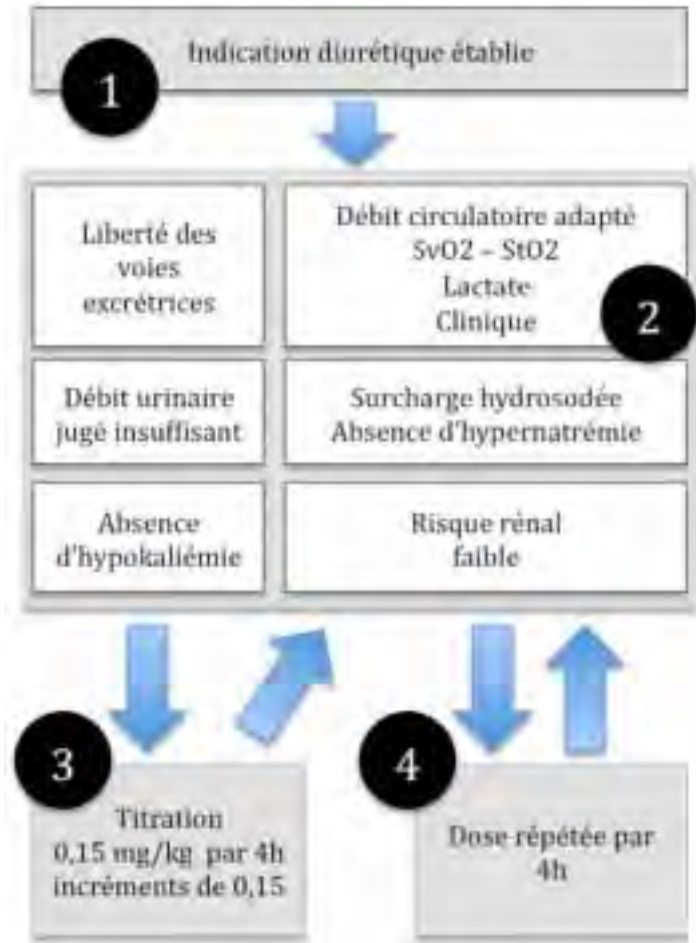
Ce constat incite à remettre en question régulièrement sa prescription et à ne jamais la reconduire systématiquement ou à le faire en précisant des limites strictes par exemple en notant, comme il est recommandé avec les traitements antibiotiques, le nombre de jours de traitement écoulés rapporté au nombre de jours de traitement prévus ( $J_1/J_2$ ). Cette notation précise qu'une réévaluation de l'indication du traitement sera nécessaire au moins une fois par jour. Bien entendu cette attitude est d'autant plus nécessaire que plusieurs prescripteurs participent à la prise en charge du patient.

#### **4.2. TRAITEMENT CONTINU OU DISCONTINU ?**

On a vu comparer diverses modalités d'administration des diurétiques avec comme critère de jugement l'importance de la diurèse produite, en volume ou en débit. Parmi ces modalités d'administration, on peut citer l'administration continue versus discontinuée [16-20], l'intérêt particulier d'un diurétique par rapport à un autre [21-24] ou même l'association de diurétiques. Comme on l'a vu, ces critères grossiers d'évaluation de « l'efficacité » devraient être délaissés au profit de critères soit de tolérance soit d'efficacité mais envisagés de façon plus globale. Autrement dit l'efficacité d'un traitement diurétique au cours de l'ARA ou de l'IRA ne devrait pas se mesurer au débit de diurèse obtenu mais au bénéfice clinique obtenu. La plupart des études comparant différents régimes d'administration de diurétiques de l'anse ont été réalisées chez des patients en insuffisance cardiaque ce qui représente un modèle assez particulier au plan neuro-hormonal de sorte que la portabilité des résultats aux autres populations de patients doit être discutée. Les données portant sur le débit urinaire sont abondantes et n'observent que des différences minimales entre les régimes continu et discontinu. En revanche les données de tolérance sont absentes car non relevées dans ces études. Tout au plus trouve-t-on au sein de certaines études des éléments suggérant l'induction de troubles hémodynamiques chez les patients recevant des bolus [16].

L'administration en bolus est susceptible de produire un débit de diurèse important aux dépens du volume plasmatique. Il peut en découler des effets indésirables, parfois imperceptibles, de l'hémodynamique systémique et de la perfusion d'organes. Cet argument est en faveur d'une administration continue. Dès lors que les doses à administrer n'ont pas de raison d'être élevées cette administration peut rester discontinuée mais être souvent répétée. De même,

une perte potassique ponctuellement importante est à redouter et là aussi l'administration répétée de faibles doses réduit le risque d'un déséquilibre sévère.



**Figure 1 :** Algorithme décisionnel d'administration de diurétiques de l'anse. Une fois l'indication établie (cf. Tableau I), 6 points sont systématiquement vérifiés. Une titration est alors réalisée pour déterminer la dose optimale. Elle est répétée toutes les 6 heures après vérification systématique de la persistance des conditions requises.

### 4.3. TITRATION

Le volume d'urine produit suite à l'administration d'une dose de diurétique de l'anse est difficilement prévisible. Il dépend au moins du capital néphronique disponible, de l'hémodynamique rénale de l'hémodynamique systémique, de l'état hydroélectrolytique et certainement de très nombreux facteurs qui nous sont inconnus. De ce fait, l'objectif n'étant en général pas d'obtenir un volume important d'urine mais une déplétion hydrosodée harmonieuse et dépourvue d'effet secondaire, il apparaît raisonnable de « titrer » progressivement la dose de diurétique administrée selon l'effet produit. Une fois la relation dose/effet connue les modifications de dose chez un patient donné deviennent modérées et les risques de déplétion trop rapide sont réduits. En outre, l'utilisation de la

dose optimale, celle qui donne la réponse attendue pour la dose minimale de diurétique contribue à réduire les doses et donc l'ototoxicité des diurétiques de l'anse [15].

## CONCLUSION

Les diurétiques de l'anse lorsqu'ils sont prescrits en dehors des traitements chroniques sont parmi les traitements les plus difficiles à manier à bon escient. À côté de franchises contre-indications, souvent non reconnues, il existe des situations où l'on peut prescrire un diurétique au prix d'une réflexion répétée associée à des modalités d'administration scrupuleuses en complément de traitements compensant certains de leurs effets connus et maîtrisés.

La dissociation observée entre les études qui évoquent une causalité entre l'usage de diurétique et la mortalité repose peut être sur le fait que bien employés ces médicaments deviennent plus efficaces que nocifs mais que mal employés, ils peuvent effectivement accroître la morbi-mortalité [2, 8]. Quoi qu'il en soit, leur usage délicat fait appel à une parfaite compréhension de la physiologie des compartiments hydriques, de l'hémodynamique et à la mise en œuvre d'une vérification répétée et poussée des pré-requis à l'emploi de cette classe pharmacologique dangereuse.

---

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *Jama* 2005;294(7):813-818.
- [2] Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, et al. Diuretics, mortality, and nonrecovery of renal function in acute renal failure. *Jama* 2002;288(20):2547-2553.
- [3] Kleinknecht D, Ganeval D, Gonzalez-Duque LA, et al. Furosemide in acute oliguric renal failure. A controlled trial. *Nephron* 1976;17(1):51-58.
- [4] Brown CB, Ogg CS, Cameron JS. High dose frusemide in acute renal failure: a controlled trial. *Clin Nephrol* 1981;15(2):90-96.
- [5] Lassnigg A, Donner E, Grubhofer G, et al. Lack of renoprotective effects of dopamine and furosemide during cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 2000;11(1):97-104.
- [6] Ho KM, Sheridan DJ. Meta-analysis of frusemide to prevent or treat acute renal failure. *BMJ* 2006;333(7565):420.
- [7] Lameire N, Vanholder R, Van Biesen W. Loop diuretics for patients with acute renal failure: helpful or harmful? *JAMA* 2002;288(20):2599-2601.
- [8] Uchino S, Doig GS, Bellomo R, et al. Diuretics and mortality in acute renal failure. *Crit Care Med* 2004;32(8):1669-1677.
- [9] Better OS, Rubinstein I, Winaver JM, et al. Mannitol therapy revisited (1940-1997). *Kidney Int* 1997;52(4):886-894.
- [10] Brezis M, Agmon Y, Epstein FH. Determinants of intrarenal oxygenation. I. Effects of diuretics. *Am J Physiol* 1994;267(6 Pt 2):F1059-1062.
- [11] Brezis M, Rosen S. Hypoxia of the renal medulla—its implications for disease. *N Engl J Med* 1995;332(10):647-655.
- [12] Kelleher SP, Robinette JB, Miller F, et al. Effect of hemorrhagic reduction in blood pressure on recovery from acute renal failure. *Kidney Int* 1987;31(3):725-730.
- [13] Adroge HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000;342(21):1581-1589.
- [14] Adroge HJ, Madias NE. Hypernatremia. *N Engl J Med* 2000;342(20):1493-1499.
- [15] Wigand ME, Heidland A. Ototoxic side-effects of high doses of frusemide in patients with uraemia. *Postgrad Med J* 1971;47:Suppl:54-56.

- [16] Aaser E, Gullestad L, Tollofsrud S, et al. Effect of bolus injection versus continuous infusion of furosemide on diuresis and neurohormonal activation in patients with severe congestive heart failure. *Scand J Clin Lab Invest* 1997;57(4):361-367.
- [17] Cook DJ, Tudball CF. Potentiators and bolus intravenous furosemide. *Lancet* 2001;358(9290):1373-1374.
- [18] Licata G, Di Pasquale P, Parrinello G, et al. Effects of high-dose furosemide and small-volume hypertonic saline solution infusion in comparison with a high dose of furosemide as bolus in refractory congestive heart failure: long-term effects. *Am Heart J* 2003;145(3):459-466.
- [19] Schuller D, Lynch JP, Fine D. Protocol-guided diuretic management: comparison of furosemide by continuous infusion and intermittent bolus. *Crit Care Med* 1997;25(12):1969-1975.
- [20] van Meyel JJ, Smits P, Russel FG, et al. Diuretic efficiency of furosemide during continuous administration versus bolus injection in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1992;51(4):440-444.
- [21] Brater DC, Chennavasin P, Day B, et al. Bumetanide and furosemide. *Clin Pharmacol Ther* 1983;34(2):207-213.
- [22] Brater DC, Day B, Burdette A, et al. Bumetanide and furosemide in heart failure. *Kidney Int* 1984;26(2):183-189.
- [23] Konecke LL. Clinical trial of bumetanide versus furosemide in patients with congestive heart failure. *J Clin Pharmacol* 1981;21(11-12 Pt 2):688-690.
- [24] Olsen UB. Observations of the early diuretic response after intravenous administration of bumetanide and furosemide in dogs. *Acta Physiol Scand* 1975;93(2):195-201.

Ce texte est en permanence actualisé et est disponible dans sa dernière version à l'adresse : <http://hegp7.org/spip.php?article47>

Ce texte est sous copyright Creative Commons de Type by-nc-sa : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.0/fr/>

