



# Diurétiques dans le traitement de l'insuffisance rénale aiguë : utiles ou délétères ?

Rev Med Suisse 2011 ; 7 : 501-4

J. Tataw  
P. Saudan

Drs James Tataw et Patrick Saudan  
Service de néphrologie  
Département de spécialités médicales  
HUG, 1211 Genève 14  
james.tatawashu@hcuge.ch

## Diuretics in acute renal injury: useful or harmful?

Loop diuretics are commonly prescribed within different clinical settings to prevent and or to treat acute renal failure. In most cases they facilitate fluid management following an increased urine output. Experimental models in animals revealed protective effects of loop diuretics in acute renal failure. Several clinical trials have failed to outline better outcomes associated with the use of diuretics in acute renal failure as there was no recovery in renal function nor a reduction in the number of dialysis sessions required. Glomerular filtration rate did not improve with the administration of loop diuretics after continuous renal replacement therapy. The administration of loop diuretics in the management of acute renal failure should be mainly restricted to patients with hypervolemia.

Les diurétiques de l'anse sont fréquemment prescrits chez des patients en insuffisance rénale aiguë (IRA). Si leur administration dans certains modèles animaux d'IRA avait démontré un effet positif sur la survenue ou la durée d'une IRA, les données tirées des études cliniques chez l'homme mettent en évidence une absence d'effet ou même un effet délétère, tant dans la prévention que dans le traitement de l'IRA. Les diurétiques de l'anse semblent également ne pas faciliter le sevrage de la dialyse. Leur emploi ne devrait être réservé qu'aux patients en hypervolémie et sous le couvert d'une surveillance stricte des paramètres hémodynamiques et de la fonction rénale.

## INTRODUCTION

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) se définit comme un syndrome complexe survenant dans différentes situations cliniques qui vont d'une simple élévation de la créatinine sérique à l'oligoanurie nécessitant rapidement la mise en œuvre d'une suppléance extrarénale telle que la dialyse.<sup>1</sup> Elle se distingue

étiologiquement en trois grandes catégories: *prérénale* (réponse fonctionnelle d'un parenchyme rénal normal à une baisse de la perfusion rénale avec réversibilité dès la restauration du flux sanguin), *rénale* (atteinte du parenchyme rénal, soit au niveau des vaisseaux rénaux, des glomérules ou de l'espace tubulo-interstitiel) et *postrénale* (obstruction des voies urinaires, allant des tubules rénaux jusqu'à l'urètre). La grande majorité des IRA, en milieu de soins intensifs, est constituée d'IRA établies, par atteinte ischémique, ou toxiques prolongées, et dénommées nécrose tubulaire aiguë. Malgré de multiples progrès thérapeutiques dans sa prise en charge, la mortalité de l'IRA nécessitant une épuration extrarénale (EER) peut avoisiner 50-70%.<sup>2</sup>

Les diurétiques, communément employés dans les traitements de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance cardiaque, constituent également une des thérapeutiques les plus employées chez les patients souffrant d'IRA. Une étude observationnelle a mis en lumière que 67% des intensivistes et des néphrologues s'occupant de patients avec IRA utilisent les diurétiques, estimant que ceux-ci ont leur place soit dans la prévention de l'IRA, soit dans le traitement de l'IRA, en particulier la néphropathie de contraste, ou afin de réduire le recours à l'épuration extrarénale.<sup>3</sup> Des altérations vasculaires, tubulaires et glomérulaires sont impliquées dans la pathogenèse de l'IRA. Les traitements pharmacologiques tentés dans le traitement de cette affection ont pour but d'augmenter la vasodilatation rénale, de désobstruer les tubules bloqués par des cellules tubulaires nécrotiques suite à une atteinte ischémique ou toxique prolongée en augmentant le flux tubulaire, et de stimuler la régénération des cellules tubulaires rénales.<sup>4</sup>

Certaines de ces propriétés ont été attribuées aux diurétiques de l'anse. Les autres classes de diurétiques étant inefficaces si la filtration glomérulaire est trop réduite, la dénomination diurétique dans cet article est donc réservée à ceux agissant uniquement au niveau du segment ascendant de l'anse de Henle (furosémide, torasémide et bumétanide).

Des études animales ont donné des résultats prometteurs avec ces diurétiques qui démontraient dans ces modèles d'IRA des effets protecteurs sur la survenue d'une dysfonction rénale. Certaines observations préliminaires cliniques chez l'homme semblaient corroborer ces résultats.<sup>5</sup>

Dans cet article, les principales conditions cliniques accompagnant l'IRA, dans lesquelles les diurétiques sont couramment employés, seront passées en revue à la lumière des derniers essais cliniques ainsi qu'au préalable les propriétés par lesquelles les diurétiques pourraient avoir un rôle bénéfique dans la prise en charge des dysfonctions rénales aiguës.

### BASES PHYSIOPATHOLOGIQUES ET PHARMACOLOGIQUES DU TRAITEMENT DE L'IRA PAR LES DIURÉTIQUES DE L'ANSE

Les diurétiques de l'anse agissent pharmacologiquement au niveau du segment ascendant de l'anse de Henle, en bloquant la pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$  et donc en inhibant la réabsorption des ions sodium, potassium et chlore dans cette partie du néphron, où environ 25% du sodium filtré sont normalement réabsorbés (figure 1).<sup>6</sup> Ce processus étant très consommateur d'énergie et donc d'oxygène, certains travaux ont pu démontrer sur des modèles animaux, que les diurétiques de l'anse permettaient de diminuer notablement la consommation en oxygène de la médulla rénale et d'avoir une action protectrice dans les cas d'IRA liés à une ischémie rénale.<sup>7</sup> Cet effet a pu être reproduit expérimentalement chez l'homme avec des techniques sophistiquées d'imagerie.<sup>8</sup> De plus, par un mécanisme encore peu connu, les diurétiques de l'anse induisent une vasodilatation des vaisseaux rénaux corticaux, et par le biais d'une diminution de la précharge cardiaque, augmenteraient le flux sanguin rénal. En inhibant le *feedback* tubulo-glomérulaire (par l'augmentation de la charge sodée délivrée à la macula densa), les diurétiques maintiendraient la filtration glomérulaire même en cas de déplétion volémique. Finalement,

la diurèse entretenue par les diurétiques permettrait d'expulser les débris des cellules tubulaires nécrotiques et d'éviter ainsi une obstruction tubulaire, qui provoquerait la rétrodiffusion de l'ultrafiltrat dans l'espace tubulo-interstitiel avec œdème et inflammation du parenchyme rénal. Ces considérations théoriques constituent le rationnel de l'utilisation des diurétiques de l'anse dans la prévention et le traitement de l'IRA.

### DIURÉTIQUES DE L'ANSE DANS LA PRÉVENTION DE L'INSUFFISANCE RÉNALE AIGÜE

Ceux-ci ont été utilisés principalement dans deux indications: la prévention de l'IRA postinjection de produit de contraste et celle survenant après chirurgie cardiovasculaire.

La néphropathie de contraste est la troisième cause d'IRA et survient surtout après angiographie coronaire chez des patients à risque comme ceux avec une insuffisance rénale chronique préalable.

La néphrotoxicité du produit de contraste se manifestant surtout par une ischémie médullaire et une toxicité tubulaire, les diurétiques de l'anse ont donc été étudiés dans cette indication. Une étude portant sur 78 patients avec IRC, devant subir une coronarographie et randomisés à recevoir soit uniquement une hydratation à base de NaCl 0,45%, soit une hydratation couplée avec du furosémide ou du mannitol, a mis en évidence un effet délétère des diurétiques, puisque l'incidence de l'IRA postcoronarographie est passée de 11% dans le groupe hydratation à 28 et 40% respectivement dans les groupes mannitol et furosémide.<sup>9</sup> Ces résultats ont été corroborés récemment par un autre travail portant sur 120 malades où l'utilisation des diurétiques a été accompagnée par un doublement du taux d'IRA.<sup>10</sup> Il est donc actuellement recommandé d'interrompre les diurétiques avant un examen impliquant une injection de produit de contraste.

L'IRA est une des complications fréquentes de la chirurgie cardiaque puisqu'elle survient chez 7 à 8% des patients, en particulier lors d'interventions programmées en urgence.<sup>11</sup> L'hypotension périopératoire, l'administration de substances vasoconstrictives, les comorbidités fréquentes chez ces patients, les embolisations répétées au niveau du parenchyme rénal favorisent la survenue d'une IRA.

L'utilisation routinière de diurétiques de l'anse dans la phase postopératoire est fréquente afin de contrôler l'hypervolémie induite par le remplissage. Deux essais cliniques randomisés comparant le furosémide au placebo ont mis en évidence que, malgré une augmentation de la diurèse dans le groupe furosémide, le diurétique de l'anse n'apportait aucun bénéfice clinique et même entraînait plus d'épisodes d'oligurie.<sup>12,13</sup>

### DIURÉTIQUES DE L'ANSE DANS LE TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE RÉNALE AIGÜE OLIGO-ANURIQUE

L'IRA est fréquemment accompagnée d'oligo-anurie. Celle-ci est souvent le premier signe de la dégradation de la fonction rénale. Sur la base d'études animales, démon-

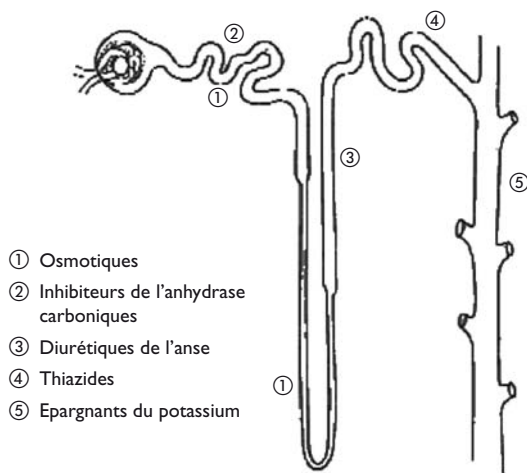


Figure 1. Sites d'action des différentes classes de diurétiques



trant moins de dommages structurels dans des modèles animaux d'IRA à diurèse conservée et sur des données observationnelles chez l'homme où les patients avec IRA non oligo-anurique avaient un meilleur pronostic, l'attitude d'administrer des diurétiques en cas d'oligo-anurie est un réflexe profondément ancré dans la démarche thérapeutique. Plusieurs travaux ont étudié l'effet des diurétiques chez des patients avec nécrose tubulaire aiguë avérée et dont préalablement une cause prérénale avait été exclue. Si la diurèse a pu s'améliorer chez la plupart des patients sous diurétiques, aucun effet positif sur la récupération rénale ou la mortalité n'a pu être observé. Ces études sont résumées dans le **tableau 1**. Le plus grand collectif étudié est celui de l'étude française multicentrique, prospective, randomisée où les patients dans le bras interventionnel (furosémide IV 25 mg/kg/jour ou 35 mg PO/kg/jour) récupéraient plus rapidement une diurèse quotidienne d'au moins 2 l/jour, mais sans bénéfice ultérieur sur la mortalité, le besoin en dialyse et la récupération de la fonction rénale. Une ototoxicité plus fréquente était notée dans le bras furosémide (trois patients versus un patient dans le groupe placebo). Une étude rétrospective portant sur une cohorte de 552 patients avec IRA avait même mis en évidence une augmentation de la mortalité chez les patients qui étaient sous diurétiques afin d'induire ou de maintenir une diurèse.<sup>18</sup> Cette mortalité survenait principalement chez les patients qui nécessitaient de grosses doses de diurétiques. Une méta-analyse récente a confirmé l'absence de bénéfice des diurétiques dans la prévention ou le traitement de l'IRA et qu'aux doses supérieures à 1,5 g/24 heures, l'emploi des diurétiques est associé avec une ototoxicité.<sup>19</sup>

## DIURÉTIQUES DE L'ANSE DANS LES SITUATIONS D'HYPERVOLÉMIE ASSOCIÉES À L'INSUFFISANCE RÉNALE AIGUË

Un remplissage volémique adéquat est la condition nécessaire pour assurer un débit cardiaque optimal et une perfusion rénale suffisante. Celui-ci va diminuer les mécanismes neuroendocriniens qui entraînent une augmenta-

tion des résistances vasculaires et une baisse de la filtration glomérulaire. Cependant, une balance hydrosodée trop positive, donc un état d'hyperlémie, est associée avec une aggravation de l'insuffisance rénale et une augmentation de la mortalité chez les patients de soins intensifs.<sup>20</sup> L'administration trop intensive de cristaalloïdes entraîne un œdème interstitiel qui va, à la longue, préteriter la perfusion et la filtration rénales par augmentation des pressions dans la veine rénale et la capsule de Bowman.<sup>21</sup> Les reins étant des organes encapsulés, ils sont donc particulièrement sensibles à l'augmentation de la pression veineuse centrale. Une balance hydrosodée trop positive a été associée à un risque augmenté de développer une insuffisance rénale.<sup>22</sup> Lorsqu'un remplissage volémique jugé adéquat ne suffit pas à rétablir une diurèse, l'étape suivante est l'introduction de diurétiques de l'anse. Bien qu'un essai randomisé n'ait pu mettre en évidence une relation entre une augmentation de la diurèse et une meilleure évolution de l'IRA ou de la survie,<sup>17</sup> il est néanmoins logique d'essayer de réduire la surcharge volémique avant que la fonction rénale ne soit trop préteritée.

Dans la dysfonction rénale liée à une insuffisance cardiaque décompensée, celle-ci était bien mieux corrélée avec l'augmentation de la pression veineuse centrale qu'avec le débit cardiaque.<sup>23</sup> En l'absence de nécrose tubulaire avérée, l'utilisation de diurétiques paraît légitime afin de diminuer un état œdémateux, et pour autant que les patients y répondent par une augmentation claire de leur diurèse. Néanmoins, il reste à déterminer par le biais d'essais cliniques randomisés si chez les patients en hyperlémie, l'administration de diurétiques peut prévenir une IRA.

## LES DIURÉTIQUES PERMETTENT-ILS UN SEVRAGE PLUS RAPIDE DE L'ÉPURATION EXTRARÉNALE ?

Les critères pour arrêter l'épuration extrarénale se basent avant tout sur une reprise d'une diurèse efficace. La récupération d'une nécrose tubulaire aiguë peut prendre plusieurs semaines et l'utilisation de diurétiques pour rétablir une diurèse et espérer stopper l'épuration extrarénale

**Tableau 1. Etudes prospectives étudiant l'effet des diurétiques de l'anse chez des patients avec insuffisance rénale aiguë**

Auteurs	Patients (n)	Méthodologies	Intervention	Résultats
Cantarovich <sup>5</sup>	105	Rétrospective	Furosémide IV (bolus)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Récupération rénale plus rapide</li> <li>• Moins de recours à la dialyse</li> <li>• Mortalité similaire</li> </ul>
Kleinknecht <sup>14</sup>	66	Prospective randomisée	Furosémide IV (bolus) vs placebo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Récupération rénale similaire</li> <li>• Recours à la dialyse similaire</li> </ul>
Brown <sup>15</sup>	56	Prospective randomisée	Furosémide IV (perfusion continue) ou en bolus	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Récupération rénale similaire</li> <li>• Recours à la dialyse similaire</li> <li>• Mortalité similaire</li> </ul>
Shilliday <sup>16</sup>	92	Prospective randomisée	Furosémide IV (bolus) ou torasémide IV (bolus) vs placebo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Récupération rénale similaire</li> <li>• Recours à la dialyse similaire</li> <li>• Mortalité similaire</li> </ul>
Cantarovich <sup>17</sup>	338	Prospective randomisée	Furosémide IV ou PO versus placebo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Récupération rénale similaire</li> <li>• Recours à la dialyse similaire</li> <li>• Mortalité similaire</li> </ul>



(EER) plus rapidement se fait couramment. Un essai clinique randomisé où les patients en EER recevaient soit du furosémide à la dose de 120 mg en perfusion continue, soit un placebo, n'a néanmoins pas réussi à mettre en évidence une diminution de la durée d'EER ou une diminution du nombre de patients dialysés-dépendants.<sup>24</sup>

## CONCLUSION

L'emploi des diurétiques dans le cadre de la prévention ou du traitement de l'IRA ne semble pas se justifier au vu des données de la littérature. Les diurétiques ne semblent également pas efficaces pour diminuer la durée de la dialyse. En revanche, chez des patients en surcharge volémique, leur utilisation semble légitime, pour autant qu'ils permettent de diminuer cette surcharge par leurs effets natriurétique et aquarétique. Chez les patients restant oligo-anuriques sous diurétiques, ceux-ci doivent être stoppés au vu de leurs effets secondaires, tels que l'ototoxicité. ■

## Implications pratiques

- Peu d'évidence clinique pour l'utilisation des diurétiques de l'anse dans le traitement ou la prévention de l'IRA
- L'administration de doses de furosémide supérieures à 1,5 g/24 h est associée à la survenue d'une ototoxicité
- Les diurétiques ne permettent pas de réduire le nombre de séances de dialyse
- L'utilisation des diurétiques semble bénéfique chez les patients présentant une IRA avec surcharge hydrique associée, dans la mesure où ils permettent la réduction de la congestion veineuse et l'amélioration du flux sanguin rénal

## Bibliographie

- 1 Bellomo R. Defining, quantifying, and classifying acute renal failure. *Crit Care Clin* 2005;21:223-37.
- 2 Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: A multinational, multicenter study. *JAMA* 2005;294:813-8.
- 3 Bagshaw SM, Delaney A, Jones D, Ronco C, Bellomo R. Diuretics in the management of acute kidney injury: A multinational survey. *Contrib Nephrol* 2007;156:236-49.
- 4 Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet* 2005;365:417-30.
- 5 Cantarovich F, Galli C, Benedetti L, et al. High dose furosemide in established acute renal failure. *BMJ* 1973;4:449-50.
- 6 Brater DC. Diuretic therapy. *N Engl J Med* 1998;339:387-95.
- 7 Sward K, Valsson F, Sellgren J, Ricksten SE. Differential effects of human atrial natriuretic peptide and furosemide on glomerular filtration rate and renal oxygen consumption in humans. *Intensive Care Med* 2005;31:79-85.
- 8 Dagher PC, Herget-Rosenthal S, Ruehm SG, et al. Newly developed techniques to study and diagnose acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2188-98.
- 9 Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P. Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994;331:1416-20.
- 10 Majumdar SR, Kjellstrand CM, Tymchak WJ, et al. Forced euolemic diuresis with mannitol and furosemide for prevention of contrast-induced nephropathy in patients with CKD undergoing coronary angiography: A randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2009;54:602-9.
- 11 Conlon PJ, Stafford-Smith M, White WD, et al. Acute renal failure following cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1158-62.
- 12 Lim E, Ali ZA, Attaran R, Cooper G. Evaluating routine diuretics after coronary surgery: A prospective randomized controlled trial. *Ann Thorac Surg* 2002;73:153-5.
- 13 Mahesh B, Yim B, Robson D, et al. Does furosemide prevent renal dysfunction in high-risk cardiac surgical patients? Results of a double-blinded prospective randomised trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;33:370-6.
- 14 Kleinknecht D, Ganeval D, Gonzalez-Duque LA, Fermanian J. Furosemide in acute oliguric renal failure. A controlled trial. *Nephron* 1976;17:51-8.
- 15 Brown CB, Ogg CS, Cameron JS, Bewick M. High dose furosemide in acute reversible intrinsic renal failure. A preliminary communication. *Scott Med J* 1974;19 (Suppl. 1):35-9.
- 16 Shilliday IR, Quinn KJ, Allison ME. Loop diuretics in the management of acute renal failure: A prospective, double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:2592-6.
- 17 \* Cantarovich F, Rangoonwala B, Lorenz H, Verho M, Esnault VL. High-dose furosemide for established ARF: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Am J Kidney Dis* 2004;44:402-9.
- 18 Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, Chertow GM. Diuretics, mortality, and nonrecovery of renal function in acute renal failure. *JAMA* 2002;288:2547-53.
- 19 \* Ho KM, Sheridan DJ. Meta-analysis of furosemide to prevent or treat acute renal failure. *BMJ* 2006;333:420.
- 20 \* Payen D, de Pont AC, Sakr Y, et al. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit Care* 2008;12:R74.
- 21 Prowle JR, Echeverri JE, Ligabo EV, Ronco C, Bellomo R. Fluid balance and acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 2010;6:107-15.
- 22 Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM, et al. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int* 2009;76:422-7.
- 23 Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:589-96.
- 24 van der Voort PH, Boerma EC, Koopmans M, et al. Furosemide does not improve renal recovery after hemofiltration for acute renal failure in critically ill patients: A double blind randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2009;37:533-8.

\* à lire

\*\* à lire absolument