



Chapitre 33

Effets indésirables des diurétiques

P. HAUSFATER¹

Points essentiels

- Trois grandes classes de diurétique sont utilisées en pratique clinique : diurétiques de l'anse, thiazidiques et épargnant le potassium.
- Seuls les diurétiques de l'anse sont réellement indiqués en urgence.
- L'efficacité des diurétiques de l'anse est proportionnelle à leur concentration dans l'urine primitive.
- Les effets iatrogènes sont essentiellement hydroélectrolytiques : hyponatrémie, hypo (diurétique de l'anse, thiazidiques) ou hyper (spironolactone) kaliémie.
- Les effets iatrogènes hydroélectrolytiques peuvent se révéler aux urgences par une aggravation de troubles cognitifs ou des chutes à répétition chez le sujet âgé.
- L'hypovolémie peut survenir lors d'un traitement aigu ou chronique par les diurétiques.
- Un traitement diurétique chronique doit être réévalué lors de situations circonstancielles exposant à l'hypovolémie (vague de chaleur, diarrhée-vomissements).
- **Seuls les diurétiques de l'anse sont indiqués chez l'insuffisant rénal chronique.**

1. Service des Urgences, Hôpital Pitié-Salpêtrière AP-HP et Sorbonne Universités UPMC Univ. Paris 6, Paris, France.

Correspondance : Pr Pierre Hausfater, Service des urgences, Hôpital Pitié-Salpêtrière AP-HP et Sorbonne Universités UPMC Univ. Paris 6, 47-83 boulevard de L'hôpital, 75651 Paris Cedex 13.

Tél. : 01 42 17 72 40 – Fax : 01 42 17 74 12

Email : pierre.hausfater@psl.aphp.fr

1. Introduction

Les diurétiques sont des agents pharmacologiques dont le mode d'action principal est l'augmentation de l'excrétion urinaire de sodium et donc d'eau. Ils sont largement utilisés en pratique médicale, que ce soit en traitement chronique (hypertension artérielle (HTA), insuffisance cardiaque, insuffisance rénale chronique, cirrhose) ou en traitement d'urgence (états œdémateux et plus particulièrement dans l'œdème aigu du poumon (OAP), hyperkaliémie, décompensation œdémato-ascitique, hypercalcémie pour le furosémide) (1, 2). La banalisation de leur utilisation en médecine de doit pas faire sous-estimer leurs effets secondaires, source d'une iatrogénie importante au premier rang de laquelle figurent les désordres hydroélectrolytiques. Le médecin urgentiste est ainsi concerné à plusieurs titres : évoquer une pathologie iatrogène chez tout patient sous diurétiques, alerter le patient/entourage et son médecin traitant d'un effet iatrogène d'un diurétique lors du passage d'un patient aux urgences (ex. : hyponatrémie du sujet âgé) et enfin en tant que prescripteur être parfaitement au fait du potentiel délétère de l'administration d'un diurétique en urgence ou en prescription de sortie.

2. Les différents types de diurétiques

2.1. Diurétiques de l'anse

Les diurétiques de l'anse sont, avec les thiazidiques, les plus prescrits en pratique médical. Ils agissent au niveau de l'anse de Henlé (Figure 1). Sécrétés sous forme active dans le tube proximal, ils vont agir sur le versant luminal de l'anse avec un effet salidiurétique qui est dépendant de la concentration urinaire en diurétique. Cette caractéristique est un des éléments justifiant la prescription de doses élevées de diurétiques de l'anse chez l'insuffisant rénal terminal, afin d'augmenter cette concentration urinaire et donc l'effet diurétique (3, 4). Leur chef de file est le furosémide, suivi par le bumétanide et le pirétanide. Inhibant le transport actif du chlore dans la branche ascendante de l'anse, ils s'opposent ainsi à la réabsorption du sodium et d'autres ions comme le potassium. L'effet salidiurétique est proportionnel à la dose et persiste en cas d'insuffisance rénale. Ils ont également une action hémodynamique propre (vasodilatation capillaire pulmonaire et veineuse) qui joue vraisemblablement un rôle important dans l'effet thérapeutique au cours de l'œdème aigu du poumon (OAP) en diminuant la précharge bien avant l'effet diurétique. Leur délai d'action est court (5 mn par voie IV, 30 mn par voie orale) et leur action se prolonge jusqu'à 7 h par voie orale.

2.2. Diurétiques thiazidiques

Les diurétiques thiazidiques sont des sulfamides dont le chef de file est l'hydrochlorothiazide (autres spécialités : indapamide, cicléstanine). Ils inhibent la réabsorption du NaCl au niveau du segment proximal du tube contourné distal (segment de dilution) (Figure 1). Cette augmentation de la natriurèse

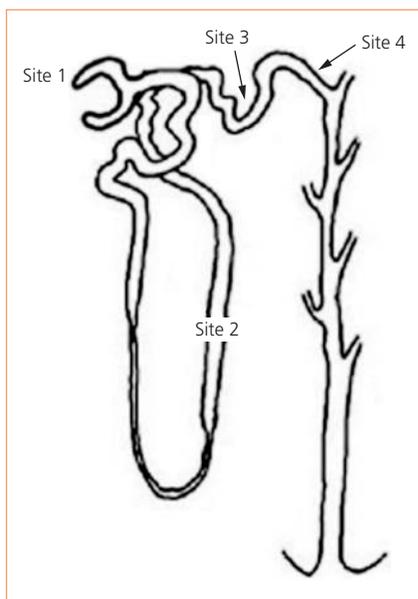


Figure 1 – Sites d’action des différentes classes de diurétiques au niveau du néphron.
 1. diurétiques osmotiques (tube proximal) ;
 2. diurétiques de l’anse (branche ascendante de l’anse de Henlé) ;
 3. diurétiques thiazidiques (tube contourné distal) ;
 4. diurétiques épargnant le potassium (tube contourné distal).

s’accompagne d’une augmentation proportionnelle de la kaliurèse, de la chlorurie et d’ions H^+ . Leurs effets diurétiques sont moindres que pour les diurétiques de l’anse de même que leur relation dose-effet. Ils sont **inefficaces en cas d’insuffisance rénale sévère**. L’hydrochlorothiazide est présent dans de nombreuses associations fixes de traitement anti-hypertenseurs (associé à l’amiloride, au triamtèrene, à des bêtabloquants ou aux inhibiteurs de l’enzyme de conversion) qu’il ne faudra pas méconnaître devant un effet indésirable notamment hydroélectrolytique.

2.3. Diurétiques épargnant le potassium (anti-aldostérone)

La **spironolactone** appartient à la classe des stéroïdes. C’est un antagoniste des récepteurs à l’aldostérone (dont l’action est de favoriser l’ouverture des canaux sodique du tube collecteur, favorisant la réabsorption du Na^+ de l’urine primitive en échange de K^+ ou d’ions H^+ , luttant ainsi contre la déshydratation et la perte de sel). L’effet diurétique s’opère en augmentant la fraction excrétée du sodium au niveau du tube contourné distal (**Figure 1**) et donc en corollaire en y diminuant l’excrétion de K^+ et H^+ . Alors que l’éplérone a un mode d’action similaire, **l’amiloride** et le **triamtèrene**, qui ne sont pas des stéroïdes, ont une action indépendante de l’aldostérone. L’effet diurétique est peu intense, différé (au bout d’une dizaine d’heures *per os*) et prolongé (2 jours).

2.4. Indications des diurétiques en urgence

À côté des nombreuses indications en traitement chronique (HTA essentiellement, insuffisance cardiaque chronique, cirrhose décompensée, insuffisance rénale

chronique) les diurétiques ont des indications restreintes en pratique de médecine d'urgence. La principale indication reste l'OAP cardiogénique où l'administration intraveineuse de furosémide associée aux dérivés nitrés reste à ce jour le traitement de référence. Seuls les diurétiques de l'anse ont cette indication, en raison d'une part de leur délai d'action très court (quelques minutes par voie IV) et, d'autre part, de leur action propre sur la diminution de la pré-charge (5).

Les diurétiques peuvent également être indiqués en urgence dans le traitement d'une hypercalcémie ou d'une hyperkaliémie (diurétiques de l'anse uniquement), dans les syndromes néphrotiques lorsque le syndrome œdémateux est majeur, dans les décompensations œdémato-ascitiques (diurétiques de l'anse associés à la spironolactone dont le délai d'action sera retardé) et enfin pour entretenir ou relancer une diurèse dans l'insuffisance rénale terminale (diurétiques de l'anse). Dans les urgences hypertensives et notamment l'HTA maligne, les diurétiques ne sont pas recommandés en 1^{re} intention en raison d'une hypovolémie relative qui risquerait de s'aggraver sous diurétiques avec un effet délétère sur la perfusion des organes.

3. Effets secondaires des diurétiques

3.1. Hypotension, hypovolémie

Le risque d'hypotension et notamment d'hypotension orthostatique est un des effets iatrogènes des diurétiques particulièrement fréquent notamment dans la population âgée chez laquelle il est fréquemment observé une altération de réponse des barorécepteurs. Cet effet indésirable est directement en lien avec l'hypovolémie induite par les diurétiques, aggravée par la perte de la sensation de soif chez le patient gériatrique (6). Il est fréquemment retrouvé un facteur précipitant qui peut être un défaut d'hydratation au cours d'une vague de chaleur ou à la faveur d'un épisode prolongé de troubles digestifs (diarrhée, vomissements). L'effet iatrogène va bien au-delà du simple malaise lipothymique et peut occasionner des chutes à répétition lors des changements de position, générant traumatismes crâniens, fractures (col du fémur notamment) et rhabdomyolyse en cas d'immobilisation prolongée. Cependant, l'imputabilité des diurétiques seuls chez les chuteurs n'est pas formelle par rapport au rôle joué par les psychotropes (7). Enfin, en cas d'hypovolémie prolongée une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle pourra se révéler comme la partie émergée de l'iceberg iatrogène. Ainsi, devant un patient gériatrique consultant aux urgences pour chutes à répétition ou insuffisance rénale aiguë, l'enquête étiologique devra traquer sur l'ordonnance la présence d'un ou plusieurs diurétiques (parfois « nichés » dans des associations fixes d'antihypertenseurs) et une recherche active d'hypotension orthostatique devra être pratiquée.

Lors d'une prescription en urgence notamment pour traiter un OAP, une baisse tensionnelle significative doit aussi être anticipée, dont le risque est majoré par l'utilisation conjointe des dérivés nitrés. Cette hypovolémie liée aux diurétiques de l'anse résulte de l'action combinée de l'effet salidiurétique et de l'effet hypotenseur par vasodilatation veineuse.

3.2. Hyponatrémie

L'hyponatrémie induite par les diurétiques est très fréquente et insidieuse dans ses modes de révélation. Elle survient préférentiellement avec les thiazidiques mais s'observe aussi au cours des traitements par les diurétiques de l'anse (3, 4, 8-10). Elle est souvent aggravée par un régime désodé trop strict ou non adapté aux conditions climatiques. Ainsi, au cours de la vague de chaleur de 2003 en France, nous avons observé des hyponatrémies profondes et extrêmes chez des patients sous diurétiques qui avaient suivi consciencieusement les recommandations des médias de boire abondamment de l'eau, sans la consigne d'arrêter leur traitement diurétique (11).

Le mécanisme de ces hyponatrémies peut être double : déplétion à l'origine (par l'effet salidiurétique) à laquelle peut se surajouter une part de dilution par sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) induite par l'hypovolémie générée par les diurétiques.

Le médecin urgentiste est essentiellement concerné par les conséquences de ces hyponatrémies qui peuvent conduire le patient aux urgences : ralentissement psychomoteur, troubles du comportement, asthénie, aggravation de troubles cognitifs préexistants, céphalées, nausées-vomissements. Le rôle d'alerte auprès du médecin généraliste n'est pas à négliger afin d'éviter les récurrences sur un certain nombre de ces traitements diurétiques parfois reconduits de manière trop systématique.

3.3. Dyskaliémies

En raison de leur mode d'action, les diurétiques de l'anse et les thiazidiques peuvent entraîner des hypokaliémies avec tous les risques conductifs et rythmiques qui peuvent en découler (3, 4, 6, 9, 10). Ce risque d'hypokaliémie existe aussi lors de la prescription des diurétiques en urgence, notamment si des doses importantes ou répétées de furosémide sont utilisées dans le traitement d'un OAP. L'hypokaliémie devra être anticipée et prise en compte avec une supplémentation potassique adaptée aux contrôles de l'ionogramme sanguin.

À l'inverse, l'hyperkaliémie est le principal effet iatrogène à risque des diurétiques épargnant le potassium puisque qu'il résulte directement de leur mode d'action. Elle est favorisée par l'administration conjointe d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II et par l'insuffisance rénale.

3.4. Dysfonction rénale

En raison de leur effet sur la volémie, les diurétiques ont été incriminés dans l'aggravation d'une insuffisance rénale préexistante lors du traitement d'une insuffisance cardiaque aiguë, et de manière plus générale dans le développement ou l'aggravation du syndrome cardio-rénal (9, 12). Cette dysfonction rénale pourrait être multifactorielle, faisant intervenir une baisse du débit de filtration

glomérulaire, une activation réflexe du système rénine-angiotensine et la sécrétion de vasopressine en réponse à la baisse de la volémie et de la natrémie, aboutissant à un effet vasoconstricteur au potentiel délétère. Les effets confondants sont cependant nombreux puisque les patients insuffisants rénaux chroniques sont ceux nécessitant de plus fortes doses de diurétiques de l'anse et sont également à plus haut risque de dégradation de leur fonction rénale. Parallèlement, les patients porteurs d'une insuffisance cardiaque chronique sévère ont très souvent une insuffisance rénale chronique associée et toute décompensation aiguë est susceptible d'aggraver la fonction rénale. À ce jour, il n'y a pas d'effet délétère fermement démontré de l'utilisation des diurétiques à la phase aiguë d'une décompensation cardiaque chez les patients insuffisants rénaux chroniques, mais leur utilisation doit répondre à des règles simples de précaution en termes de dose et de durée de traitement ainsi qu'à une surveillance rigoureuse tant hémodynamique que biologique (9, 12, 13).

3.5. Allergie

Bien qu'exceptionnelles, les réactions d'hypersensibilité aux diurétiques existent, tant cutanées (toxidermies) qu'hématologiques (cytopénies immuno-allergiques), en se rappelant que la majorité des diurétiques sont des sulfamides (classe pourvoyeuse de réactions d'hypersensibilité).

3.6. Autres effets iatrogènes

Les autres effets iatrogènes observés avec les diurétiques portent sur les autres déterminants de l'équilibre électrolytique et acido-basique : hypomagnésémie (dont la traduction clinique est rare), alcalose métabolique, hypercalcémie (thiazidiques), hyperglycémie, hyperuricémie, gynécomastie chez l'homme et troubles menstruels chez la femme (spironolactone), ototoxicité des diurétiques de l'anse à forte dose et lors de traitements prolongés, dyslipidémies (thiazidiques).

Références

1. Wile D. Diuretics: a review. *Ann Clin Biochem.* 2012 Sep ; 49(Pt 5) : 419-31.
2. Somberg J.C., Molnar J. Therapeutic approaches to the treatment of edema and ascites: the use of diuretics. *Am J Ther.* 2009 Feb ; 16(1) : 98-101.
3. Sarafidis P.A., Georgianos P.I., Lasaridis A.N. Diuretics in clinical practice. Part II: electrolyte and acid-base disorders complicating diuretic therapy. *Expert Opin Drug Saf.* 2010 Mar ; 9(2) : 259-73.
4. Sarafidis P.A., Georgianos P.I., Lasaridis A.N. Diuretics in clinical practice. Part I: mechanisms of action, pharmacological effects and clinical indications of diuretic compounds. *Expert Opinion on Drug Safety.* 2010 Mar ; 9(2) : 243-57.
5. Wu M.-Y., Chang N.-C., Su C.-L., Hsu Y.-H., Chen T.-W., Lin Y.-F., et al. Loop diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Critical Care.* 2014 Feb ; 29(1) : 2-9.

6. Khow K.S.F., Lau S.Y., Li J.Y., Yong T.Y. Diuretic-associated electrolyte disorders in the elderly: risk factors, impact, management and prevention. *Curr Drug Saf.* 2014 Mar ; 9(1) : 2-15.
7. Woolcott J.C., Richardson K.J., Wiens M.O., Patel B., Marin J., Khan K.M., *et al.* Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. *Arch Intern Med.* 2009 Nov 23 ; 169(21) : 1952-60.
8. Hix J.K., Silver S., Sterns R.H. Diuretic-associated hyponatremia. *Semin Nephrol.* 2011 Nov ; 31(6) : 553-66.
9. Aspromonte N., Cruz D.N., Valle R., Bonello M., Tubaro M., Gambaro G., *et al.* Metabolic and toxicological considerations for diuretic therapy in patients with acute heart failure. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2011 Sep ; 7(9) : 1049-63.
10. Palmer B.F. Metabolic complications associated with use of diuretics. *Semin Nephrol.* 2011 Nov ; 31(6) : 542-52.
11. Hausfater P., Mégarbane B., Fabricatore L., Dautheville S., Patzak A., Andronikof M., *et al.* Serum sodium abnormalities during nonexertional heatstroke: incidence and prognostic values. *Am J Emerg Med.* 2012 Jun ; 30(5) : 741-8.
12. Bagshaw S.M., Bellomo R., Kellum J.A. Oliguria, volume overload, and loop diuretics: *Critical Care Medicine.* 2008 Apr ; 36(Suppl) : S172-8.
13. Felker G.M., Lee K.L., Bull D.A., Redfield M.M., Stevenson L.W., Goldsmith S.R., *et al.* Diuretic Strategies in Patients with Acute Decompensated Heart Failure. *New England Journal of Medicine.* 2011 Mar 3 ; 364(9) : 797-805.