

## Le syndrome cardio-rénal

Thibault Michel<sup>1</sup>, Mathilde Prudhomme<sup>2</sup>, Etienne Gayat<sup>1,2,\*</sup>

<sup>1</sup> *Département d'anesthésie – réanimation et brûlés, Hôpitaux Universitaires Saint Louis – Lariboisière, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, 2 rue Ambroise Paré, 75010 Paris, France*

<sup>2</sup> *UMR-S 942 BioCANVAS (Biomarker in Cardio-Neuro-VAScular diseases), Inserm, Paris, France*

**\*Auteur correspondant:** Dr Etienne Gayat

Email : [etienne.gayat@aphp.fr](mailto:etienne.gayat@aphp.fr)

### Conflits d'intérêts :

Aucun conflit d'intérêts à déclarer dans le domaine.

## POINTS ESSENTIELS

- Interactions importantes entre le système cardio-vasculaire et rénal
- Fréquence élevée de l'association de la dysfonction cardiaque et rénale
- 5 sous-types de syndrome cardio-rénal (SCR)
- Distinguer les syndromes cardio-rénaux (SCR 1 et 2) et les syndromes réno-cardiaques (SCR 3 et 4)
- Existence de forme aiguë (SCR 1 et 3) et de forme chronique (SCR 2 et 4)
- En réanimation : SCR de type 1, 3 et 5
- Physiopathologie complexe
- Rôle majeur des biomarqueurs dans le diagnostic
- Importance du traitement étiologique de la cause de la défaillance rénale ou cardiaque
- Importance du traitement préventif des conséquences rénales ou cardiaques.

## **1. Introduction**

### *1.1 Définition et classification*

Les maladies cardiaques et rénales sont fréquentes chez les patients admis à l'hôpital et elles coexistent dans un nombre important de cas (1). Les interactions entre le système cardio-vasculaire et le rein sont connues et décrites depuis de nombreuses années et ont conduit à la description du syndrome cardio-rénal (SCR) (2). De nombreuses définitions ont été proposées aboutissant à une définition et classification consensuelle par l'ADQG (*Acute Dialysis Quality Group*) en 2008 (3). Ainsi, le terme de « syndrome cardio-rénal » est défini comme tout désordre cardiaque et rénal par lequel un dysfonctionnement aigu ou chronique dans un organe peut induire un dysfonctionnement aigu ou chronique dans l'autre. Cinq sous types ont été décrits (**Tableau 1**).

### *1.2 Épidémiologie*

L'association d'une dysfonction cardiaque et rénale impacte le pronostic des patients entraînant une augmentation de la morbi-mortalité.(4, 5) En effet, l'apparition ou l'aggravation d'une insuffisance rénale à l'admission de patients hospitalisés pour décompensation d'une insuffisance cardiaque est corrélée avec un pronostic péjoratif, une augmentation de la durée de séjour et une augmentation de la mortalité. Dans l'étude de la database ADHERE(5) de patients admis pour décompensation cardiaque, on constate que la durée de séjour est accrue pour les patients qui développent ou aggravent une insuffisance rénale (4,1 jours versus > 7 jours), on note également une mortalité majorée (4% versus 9.4% dans le groupe de patients avec une altération sévère de la fonction rénale).

## **2. Le SCR de type 1 ou syndrome cardio-rénal aigu**

Le syndrome cardio-rénal de type 1 est caractérisé par une altération aiguë de la fonction cardiaque entraînant une dysfonction rénale aiguë. Les étiologies classiquement retenues comme pouvant induire une altération aiguë de la fonction cardiaque dans le cadre d'un SCR de type 1 sont les suivantes : décompensation dans le cadre d'une insuffisance cardiaque sous-jacente, syndrome coronarien aigu, choc cardiogénique et chirurgie cardiaque

### *2.1 Épidémiologie*

Le syndrome cardio-rénal de type 1 est présent chez 25% des patients admis pour décompensation cardiaque dans le cadre d'une insuffisance cardiaque chronique (1, 6, 7) Cette incidence varie en fonction de l'étiologie responsable de la dysfonction cardiaque (1, 7), en effet chez les patients présentant un syndrome coronarien aigu avec altération de fonction, 13% présente un SCR. Chez les patients présentant un choc cardiogénique, ils sont 22 % à développer une dysfonction rénale définissant ainsi un SCR. Dans la population pédiatrique l'incidence est plus importante, avoisinant 50% (6). Il est à noter que cette incidence varie en fonction des critères diagnostiques d'insuffisance rénale aiguë retenus.

L'apparition de la dysfonction rénale semble être précoce (6). En effet, 47% des patients développent une altération de fonction rénale dans les 3 jours suivant l'admission à l'hôpital,

50% dans les quatre premiers jours et enfin 70 à 90% de patients ont une altération de leur fonction rénale qui intervient lors de la première semaine.

De nombreux facteurs ont été décrits comme pouvant être associés avec l'apparition d'une insuffisance rénale (6): sexe masculin, dysfonction rénale pré existante, tachyarythmies, HTA. L'association de la dysfonction rénale à la dysfonction cardiaque grève le pronostic des malades (6, 7), on constate : une majoration du risque à court et long terme de maladie cardiovasculaire, une augmentation de la durée de séjour, une majoration du taux de réadmission, un risque accru de développer une dysfonction rénale chronique dans les suites de l'agression aiguë et une augmentation de la mortalité, même pour des petites variations du taux de créatinine plasmatique.

Selon la méta analyse d'Eric A.J. Hoste (7), les patients présentent dans le cadre d'un SCR de type 1 un risque relatif pour la mortalité à 28 jours, 1 an et  $\geq 5$  ans respectivement de 4.90, 2.08 et 1.90. Cette majoration de la mortalité est corrélée à la sévérité de l'atteinte rénale et varie en fonction de l'étiologie de la dysfonction cardiaque.

## 2.2 Physiopathologie

Les mécanismes physiopathologiques par lesquels l'altération aiguë de la fonction cardiaque conduit à une altération de la fonction rénale sont complexes et multiples. On peut distinguer les mécanismes hémodynamiques des mécanismes non hémodynamiques (**Figure 1**).

Les mécanismes hémodynamiques jouent probablement un rôle important dans la pathogenèse du syndrome cardio-rénal de type 1. La réduction du débit cardiaque secondaire à l'agression cardiaque engendre une réduction de la perfusion rénale associée à une augmentation de la pression veineuse (congestion rénale), la délivrance en oxygène se trouve donc diminuée expliquant la souffrance et le *damage* rénal conduisant à la perte de fonction.

Parallèlement, des mécanismes non hémodynamiques sont mis en jeu, incluant : l'activation du système nerveux sympathique, l'activation du système RAA, une réponse hormonale (facteurs natriurétiques) et une réponse inflammatoire avec production de cytokines et de radicaux libres (ROS/NO).

Enfin, des mécanismes iatrogènes peuvent compléter la compréhension des voies physiopathologiques. Certains traitements pharmacologiques peuvent induire une toxicité rénale (antibiotiques, produit de contraste iodé, diurétiques) et/ou des modifications de la vasomotricité rénale (AINS, IEC, ARA II). La metformine largement utilisée pour le traitement du diabète de type 2 peut induire une acidose lactique en cas d'accumulation, pouvant être responsable d'un effet inotrope négatif.

## 2.3 Diagnostic

Dans le SCR de type 1, l'enjeu majeur est le diagnostic précoce de l'atteinte rénale, mais cela reste difficile. Les marqueurs classiques comme le taux plasmatique d'urée et la créatininémie augmentent quand l'agression rénale et l'insuffisance rénale est déjà établie (8). De nouveaux biomarqueurs ont donc été proposés afin de permettre un diagnostic précoce de l'agression rénale (**Tableau 2**) :

- La cystatine C semble être un marqueur utile dans le diagnostic précoce de l'insuffisance rénale aiguë chez les patients hospitalisés pour décompensation cardiaque elle est un meilleur prédicteur de la fonction glomérulaire que la créatininémie. Une altération de la fonction rénale détectée par la cystatine C au cours des 48 premières heures d'hospitalisation est corrélée à un mauvais pronostic (9).

- Le NGAL (*Neutrophil gelatinase-associated lipocalin*) plasmatique et urinaire apparaît comme un marqueur précoce de l'insuffisance rénale aiguë (10, 11). Il est corrélé avec le taux de mortalité chez les patients admis pour décompensation cardiaque [10] et il est un marqueur précoce de l'insuffisance rénale aiguë en période postopératoire de chirurgie cardiaque, précédant l'élévation de créatinine plasmatique de 48 à 72 heures [12].

- KIM 1 (*Kidney Injury Molecule 1*) est un marqueur de souffrance tubulaire proximal et semble être hautement spécifique de l'atteinte rénale ischémique.(12)

Concernant la dysfonction cardiaque, l'échocardiographie reste le gold standard permettant de mettre en évidence les anomalies conduisant à la perte de fonction (trouble de la cinétique segmentaire, HVG, valvulopathies,...) et de mesurer le débit cardiaque (13). De plus, les biomarqueurs cardiaques jouent un rôle majeur dans le diagnostic de l'atteinte cardiaque aiguë (**Tableau 2** d'après (14)).

#### 2.4 Traitement

L'administration de diurétiques doit être prudente et réévaluée régulièrement en fonction de la gravité de l'insuffisance rénale, du statut volémique, de la pression artérielle et de l'histoire pharmacologique du patient (historique de prise de diurétiques au long cours) d'autant plus qu'il existe dans le syndrome cardio-rénal de type 1 une diminution de la sensibilité aux diurétiques par phénomène de « *diuretic braking* » et « *post diuretic sodium retention* » (12). La mesure du débit cardiaque et de la pression veineuse centrale peut être une aide utile à la titration de la stratégie diurétique. Dans le cadre d'une résistance aux diurétiques associée à une inflation hydrosodée, une technique d'ultrafiltration extracorporelle peut être envisagée. L'utilisation d'IEC (Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion), d'ARA II (Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II) et/ou d'inhibiteurs d'aldostérone doit se faire en fonction de la balance bénéfice risque après monitoring de la gravité de l'insuffisance rénale et de l'hyperkaliémie potentiellement associée.

L'utilisation de  $\beta$ -bloquants à la phase aiguë du SCR de type 1 n'est pas recommandée. Le blocage de la réponse sympathique peut précipiter des patients pour qui l'adaptation du débit cardiaque est impossible, vers un état de choc cardiogénique.

Pour les patients en état de choc cardiogénique, un support par inotrope positif reste le traitement de référence afin de restaurer un débit de perfusion tissulaire plus ou moins associé à un soutien vasopresseur (15).

### 3. Le SCR de type 2 ou syndrome cardio-rénal chronique

Le syndrome cardio-rénal de type 2 est caractérisé par des anomalies chroniques de la fonction cardiaque qui entraînent une dysfonction rénale chronique. Les anomalies cardiaques retrouvées dans ce sous-type de syndrome cardio-rénal regroupent : l'insuffisance cardiaque chronique, la fibrillation atriale, les cardiopathies congénitales, les péricardites constrictives et les cardiomyopathies ischémiques.

#### 3.1 Épidémiologie

L'insuffisance rénale chronique est retrouvée chez 45% des patients présentant une insuffisance cardiaque chronique et elle est associée à un risque accru d'hospitalisation et de mortalité.(11) Ce risque est d'autant plus important que la sévérité de l'insuffisance rénale est importante, on peut parler ici d'un gradient de risque d'hospitalisation et de mortalité en fonction de l'altération du débit de filtration glomérulaire (DFG).

De plus, on note que chez les patients atteints d'athérosclérose, le déclin de la fonction rénale et l'apparition de l'insuffisance rénale chronique est attribuable au risque cardio-vasculaire (OR 1.75, IC95% 1.32-2.32).(11)

#### 3.2 Physiopathologie

Là encore, des mécanismes hémodynamiques et non hémodynamiques sont intriqués. L'un des mécanismes hémodynamiques le plus fréquemment décrit reste l'hypoperfusion rénale au long cours. Ces mécanismes semblent être accentués si une maladie vasculaire (micro et/ou macro-vasculaire) est associée. Cependant aucune étude dans la littérature n'a pu démontrer de lien entre l'altération de la FEVG (Fraction d'Ejection du ventricule Gauche) et le DFG (Débit de Filtration Glomérulaire).

Plusieurs études récentes, expérimentale (16) et clinique (17) ont mis en évidence que l'hypoperfusion rénale seule ne permet pas de comprendre l'apparition d'une dysfonction. Angelini et al(16), démontrent en 2015 dans un modèle animal (rat) d'insuffisance cardiaque droite, que la congestion rénale est responsable d'une altération des cellules tubulaires sans altérations glomérulaires. L'analyse de l'étude ESCAPE (*Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Catheterization Effectiveness*) (17), portant sur des données hémodynamiques et biologiques de patients, montre que le paramètre hémodynamique relié au taux plasmatique de créatinine est la pression de l'oreillette droite (POD). La congestion rénale semble donc être un des mécanismes hémodynamiques prédominant dans la pathogenèse de la dysfonction rénale.

Parallèlement, des mécanismes non hémodynamiques sont mis en jeu, incluant : la réponse neuro-hormonale avec une production de médiateurs vasoconstricteurs (adrénaline, angiotensine, endothéline) associée à un défaut de sécrétion et/ou une diminution de sensibilité des médiateurs vasodilatateurs (peptides natriurétiques, NO) ayant pour résultante une augmentation des résistances rénales ; une insuffisance relative ou absolue en EPO conduisant à une anémie : l'activation des récepteurs à l'EPO (Erythropoïétine) cardiaques entrainerait un effet protecteur cardiaque en diminuant l'apoptose, l'inflammation et la fibrose

(12); une réponse inflammatoire; une dysfonction endothéliale et des phénomènes d'athérosclérose.

Enfin, des mécanismes iatrogènes peuvent compléter la compréhension des voies physiopathologiques. Certains traitements pharmacologiques utilisés dans l'insuffisance cardiaque peuvent induire une toxicité rénale (antibiotiques, produit de contraste iodé, diurétiques) et/ou des modifications de la vasomotricité rénale (AINS (Anti Inflammatoire Non Stéroïdiens), IEC, ARA II).

### 3.3 Diagnostic

Comme dans le SCR de type 1, la problématique principale reste le diagnostic précoce de l'atteinte rénale. Les marqueurs classiques comme le taux plasmatique d'urée et la créatininémie augmentent quand l'agression rénale et l'insuffisance rénale est déjà établie.(8) De nouveaux biomarqueurs ont donc été proposés (cystatine C, NGAL, KIM-1 et NAG, **Tableau 2**) afin de permettre un diagnostic précoce de l'agression rénale et une prise en charge adaptée. Ces biomarqueurs ont été évalués chez des patients insuffisants cardiaques chroniques montrant que leurs taux plasmatiques ont une valeur pronostique en termes de devenir cardiovasculaire et non rénal (18). L'utilisation de l'écho-Doppler rénal reste controversée, mais peut être un élément complémentaire au diagnostic de l'atteinte rénale.

Concernant l'évaluation cardiaque, l'échographie transthoracique reste l'examen de référence, permettant l'évaluation de la FEVG, de la fonction cardiaque droite, de la congestion par la mesure de la veine cave inférieure. Les biomarqueurs cardiaques ont également une place dans le diagnostic de l'insuffisance cardiaque chronique (**Tableau 2**).

### 3.4 Traitement

L'objectif principal de la prise en charge du syndrome cardio-rénale de type 2 reste la prévention de l'apparition de l'insuffisance rénale. Dans un premier temps en limitant les agressions rénales secondaires (« ARSOS »), par conséquent l'utilisation des thérapeutiques classiquement utilisées dans l'insuffisance cardiaque devra se faire avec prudence (par exemple : diurétiques et hypovolémie, bloqueurs du SRAA et hypotension) afin de ne pas aggraver les processus physiopathologiques vus précédemment. Dans un second temps, en luttant contre la congestion rénale, l'utilisation des diurétiques joue alors un rôle central dans la stratégie thérapeutique, tout en rappelant les précautions d'emploi sus-citées.

Une des autres problématiques rencontrées dans le SCR de type 2 est la résistance aux diurétiques. Même si débattue, elle peut être suspectée lorsque la diurèse quotidienne est inférieure à 1000 ml sous traitement diurétique à dose optimale (Furosémide 250 mg/j) et lorsqu'il existe des signes cliniques de rétention hydrosodée. Les possibilités sont alors multiples : utilisation combinée d'un diurétique thiazidique (afin de bloquer la réabsorption distale de sodium), haute doses intraveineuses de furosémide (dans ce cas il est important de prévenir les complications : hypokaliémie, hypotension, alcalose métabolique,...).

Lorsque que la stratégie de déplétion par les diurétiques est dépassée, il est licite de se poser la question de l'utilisation de l'ultrafiltration isolée (SCUF : *Slow Continuous Ultra-*

*Filtration*) selon les recommandations de l'ESC (*European Society of Cardiology*), l'AHA (*American Heart Association*) et l'ACC (*American College of Cardiology*).

#### **4. Le SCR de type 3 ou syndrome réno-cardiaque aigu**

Le syndrome cardio-rénal de type 3 ou réno-cardiaque est caractérisé par une altération aiguë de la fonction rénale entraînant une dysfonction cardiaque aiguë. Les étiologies classiquement retenues comme pouvant induire une altération aiguë de la fonction rénale dans le cadre d'un SCR de type 3 sont représentées dans le **Tableau 3(14)**.

##### *4.1 Épidémiologie*

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est un problème fréquent et grevée d'une morbi-mortalité importante (19). L'apparition d'une dysfonction cardiaque secondaire à une IRA est favorisée par de nombreux facteurs (**Tableau 4**) (14).

##### *4.2 Physiopathologie*

Le rein est impliqué dans le maintien de l'équilibre du milieu intérieur (équilibre hydro-électrolytique, équilibre acido-basique), dans l'excrétion des métabolites azotés et il joue également un rôle endocrine (sécrétion d'EPO, formation de la 1.25OH vitD, SRAA).

Lorsque le rein est agressé, une partie ou l'intégralité de ses fonctions sont altérées :

- L'altération de la fonction rénale est responsable d'une diminution du DFG, d'une oligurie, d'une rétention hydrosodée aboutissant à une inflation hydrosodée pouvant conduire à une HTA, une surcharge cardiaque et un œdème pulmonaire.
- Les déséquilibres électrolytiques, au premier rang desquels l'hyperkaliémie, peuvent conduire à des arythmies, des troubles du rythme cardiaque et des morts subites.
- L'acidose métabolique/acidémie secondaire à l'insuffisance rénale, altère le métabolisme cellulaire, induit une vasoconstriction pulmonaire avec majoration de la post charge du ventricule droit et a un effet inotrope négatif.
- L'accumulation de déchets azotés, l'urémie, ont un effet direct sur la contractilité myocardique et sont pourvoyeurs d'épanchements péricardites (péricardite urémique).

Après agression rénale, particulièrement dans le cas de modèles animaux d'ischémie-reperfusion, il existe une réponse inflammatoire induisant la sécrétion de médiateurs pro et anti-inflammatoires. L'élévation des taux circulants de médiateurs tels que le TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6 et l'IFN $\alpha$  est responsable d'un effet cardio-dépresseur direct (14).

Toujours dans ces mêmes modèles animaux, il a récemment été décrit une dysfonction endothéliale dans le tissu cardiaque (élévation de molécules d'adhésion : ICAM-1) permettant une infiltration monocyttaire et une activation des macrophages. L'activation macrophagique est alors responsable d'une activation des fibroblastes médiée par le TGF $\beta$  et Galectin-3. Cette activation fibroblastique conduit via l'augmentation des collagènes de type 1 et 3 à une fibrose cardiaque responsable d'une diminution de la fraction de raccourcissement.

Au cours de l'insuffisance rénale aiguë, il a également été décrit une activation du système nerveux sympathique responsable d'une sécrétion accrue d'adrénaline conduisant à une

altération de de l'activité cellulaire myocardique (modification du métabolisme du Ca<sup>2+</sup>, augmentation de la VO<sub>2</sub> cardiaque, majoration de l'apoptose).

Parallèlement, la stimulation  $\beta$ -adrénergique sur l'appareil juxta glomérulaire entraîne une réduction du flux sanguin rénal responsable d'une sécrétion de rénine et de l'activation du SRAA. Cette dernière a un impact direct sur la vaso-réactivité coronaire et majore la susceptibilité à l'ischémie myocardique. Plus classiquement, la stimulation du SRAA induit une rétention de sodium, une vasoconstriction de l'artériole efférente aboutissant à un maintien de la pression de filtration glomérulaire, phénomène compensateur permettant un maintien transitoire de DFG alors que le rein est soumis à une agression. L'activation du SRAA induit également une vasoconstriction systémique médiée par l'angiotensine II, responsable d'une augmentation de la précharge et de la post-charge. Cette augmentation de l'angiotensine II est également responsable d'une activation de la NADPH oxydase aboutissant à la production de radicaux libres.

#### *4.3 Diagnostic*

Le diagnostic du SCR de type 3 repose, outre la clinique, sur l'évaluation de la fonction cardiaque via l'échographie transthoracique qui reste l'examen de référence (évaluation de la FEVG, de la fonction cardiaque droite, de la congestion par la mesure de la veine cave inférieure) et via les biomarqueurs cardiaques (**Tableau 2**).

Le diagnostic de l'atteinte rénale se fait comme dans les autres situations d'insuffisance rénale aiguë via les classifications de RIFLE, AKIN et les critères KDIGO (**Tableau 5**). Les marqueurs classiques comme le taux plasmatique d'urée et la créatininémie augmentent quand l'agression rénale et l'insuffisance rénale sont déjà établies (8). L'utilisation de nouveaux biomarqueurs est donc licite afin de permettre un diagnostic précoce de l'agression rénale (**Tableau 2**).

#### *4.4 Traitement*

La prise en charge du syndrome cardio-rénal de type 3 consiste en la prévention de l'apparition de l'insuffisance cardiaque secondaire via l'identification des patients à risque, via l'identification de la gravité de l'atteinte rénale et via le traitement de cette dernière.

Les patients à risque de développer une insuffisance rénale sont classiquement des patients âgés (> 75 ans), présentant une insuffisance rénale chronique (DFG < 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>), une maladie vasculaire athéromateuse, une maladie hépatique, un diabète de type 2, prenant des traitements néphrotoxiques, hypovolémique, septique. La stratégie de prévention consiste donc en l'éviction des facteurs de risques modifiables tels que : les traitements pharmacologiques néphrotoxiques (AINS, antibiotiques), les produits de contraste iodés, l'hypovolémie. Le traitement de référence de l'insuffisance rénale sévère terminale à ce jour reste l'épuration extrarénale.

La prise en charge de l'insuffisance cardiaque aiguë dans ce contexte ne présente pas de particularité.

## **5. Le SCR de type 4 ou syndrome réno-cardiaque chronique**

Le SCR de type 4 correspond à une insuffisance rénale chronique primitive responsable d'une dysfonction cardiaque chronique secondaire (remodelage cardiaque, dysfonction diastolique du VG, hypertrophie ventriculaire gauche) et/ou une augmentation du risque cardiovasculaire.

L'insuffisance rénale chronique est classiquement décrite en 5 stades selon l'altération du DFG (**Tableau 6**).

### *5.1 Épidémiologie*

Le risque accru de survenue d'événements cardio-vasculaires représente la première cause de décès chez les patients insuffisants rénaux chroniques. Une méta-analyse réalisée en 2006 a pu montrer qu'une population de patients ayant une insuffisance rénale chronique non dialysée présentait un risque majoré de décès lié à une pathologie cardiovasculaire (20).

Une étude plus ancienne prospective multicentrique, réalisée sur une population de patients en insuffisance rénale terminale, montrait qu'une dysfonction ventriculaire gauche était fréquente à l'initiation de la dialyse chronique. Parmi les pathologies retrouvées à l'échocardiographie initiale, 41 % d'entre eux présentaient une hypertrophie ventriculaire gauche, tandis que seulement 15 % des patients avaient une échocardiographie transthoracique normale. Les auteurs ont également mis en évidence une médiane de survie de 38 mois chez les patients présentant une dysfonction systolique, de 48 mois chez les patients présentant une hypertrophie ventriculaire gauche et de plus de 66 mois chez les patients ayant une échographie cardiaque normale à l'inclusion (20). Le lien entre le degré d'insuffisance rénale, la survenue d'événements cardiovasculaires, la durée d'hospitalisation et la mortalité a également été bien établi (20).

### *5.2 Physiopathologie*

Sur le plan physiopathologique, les mécanismes conduisant à cette atteinte cardiaque chronique correspondent à l'évolution prolongée du SCR de type 3. En effet, une surcharge hydrosodée constante, responsable d'une augmentation de la précharge ventriculaire gauche, va conduire à une dysfonction de type diastolique. En parallèle, une augmentation prolongée de la post-charge ventriculaire gauche va aboutir à une hypertrophie ventriculaire gauche. Ces deux phénomènes concourent vers un remodelage ventriculaire gauche responsable d'une diminution de la réserve coronarienne, mais aussi à l'origine de complications telles que la survenue de troubles du rythme ventriculaire.

D'autres facteurs comme la rigidité aortique accélérée ou l'augmentation du taux de FGF-23 (une protéine régulatrice de l'homéostasie du phosphore appartenant à la famille des protéines FGF régulatrices de la prolifération, de la migration et de la différenciation cellulaire) associée à l'insuffisance rénale chronique concourent également à cette hypertrophie ventriculaire gauche (20).

Par ailleurs, l'accumulation de toxines urémiques, les troubles du métabolisme phosphocalciques et l'état inflammatoire chronique conduisent à l'aggravation des lésions d'athérosclérose et à un possible inotropisme négatif.

### 5.3 Diagnostic

Le diagnostic du SCR de type 4 est avant tout anamnestique, ce qui justifie, chez les patients connus pour insuffisance rénale chronique, une recherche et un dépistage précoce des complications cardiovasculaires. Par ailleurs, des biomarqueurs spécifiques myocardiques sont à disposition comme décrit précédemment. Il a récemment été mis en évidence un lien entre l'augmentation du BNP et le stade de l'insuffisance rénale chronique chez le patient non diabétique (20).

### 5.4 Traitement

En ce qui concerne l'activation du SRAA chez les patients atteints de maladie rénale chronique, l'étude RENAAL était l'une des pierres angulaires dans ce domaine d'application. Elle visait à évaluer les effets reno-protecteurs du Losartan chez 1500 patients diabétiques de type 2 insuffisants rénaux chroniques sans insuffisance cardiaque à l'état initial base.

L'étude IDNT (*Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial*) a également été conçue pour évaluer les effets reno-protecteurs de l'Irbésartan par rapport à l'Amlodipine ou un placebo chez plus de 1 700 patients. Les résultats ont montré que le groupe Irbésartan avait une incidence plus faible d'insuffisance cardiaque par rapport aux groupes Amlodipine et placebo.

L'utilisation de  $\beta$ -bloquants associés avec des IEC ou des ARA II, est associée à un meilleur pronostic cardiovasculaire et rénal chez les personnes âgées et les patients CKD avancé.(20)

Dans l'étude EVOLVE (*Evaluation of Cinacalcet Hydrochloride Therapy to Lower Cardiovascular Events*), une réduction du nombre de premier épisode d'insuffisance cardiaque a été rapportée dans le groupe cinacalcet. Di Lullo et al, ont constaté que le traitement de patients en pré-dialyse avec du chlorhydrate de sevelamer (1600 mg / jour), permet à la fois une réduction des calcifications des valves cardiaques et de retarder le déclin de la fonction rénale.

La correction de la dyslipidémie représente un autre objectif fondamental à atteindre dans la gestion des maladies cardiovasculaires chez les patients insuffisants rénaux chroniques. L'étude SHARP portant sur l'utilisation des statines chez les patients insuffisants rénaux chroniques montre un bénéfice significatif de la combinaison simvastatine/ezetimibe sur l'athérosclérose, bien que la mortalité totale ne soit pas affectée.

## 6. Le SCR de type 5 ou syndrome cardio-rénal secondaire

Le SCR de type 5 est caractérisé par l'association d'une insuffisance rénale et d'une insuffisance cardiaque secondaires à une pathologie systémique aiguë ou chronique. La situation la plus fréquente d'atteinte systémique aiguë responsable d'un SCR de type 5 est le sepsis, concernant les atteintes secondaires on retrouve le diabète, l'amylose, les vascularites et autres (**Tableau 7**) (6).

### 6.1 Épidémiologie

Les données épidémiologiques concernant le SCR de type 5 sont rares et insuffisantes compte tenu du nombre importants d'étiologies pouvant être potentiellement responsables de ce

désordre. De plus les interactions bidirectionnelles entre dysfonction cardiaque et dysfonction rénale rendent difficile l'analyse des rares données existantes.

Le sepsis dans sa forme la plus grave est le plus grand pourvoyeur de SCR de type 5. Il est un problème fréquent avec une incidence croissante au cours des dernières années chez les patients de réanimation et on constate une mortalité stable, mais importante aux alentours de 25-30% (21, 22). Le sepsis est la première cause d'insuffisance rénale aiguë, environ 40% des cas (19). Il est clairement établi que chez les patients septiques, l'apparition et/ou l'aggravation d'une insuffisance rénale altèrent le pronostic et est un facteur de surmortalité indépendant (23).

On retrouve les mêmes caractéristiques concernant l'insuffisance cardiaque chez les patients septiques de réanimation (6).

### *6.2 Physiopathologie*

Les mécanismes physiopathologiques sont mal connus, mais impliquent l'action de médiateurs de l'inflammation tels que le TNF $\alpha$ . Le stress oxydatif secondaire à l'hypoxie tissulaire et l'hyperactivité sympathique sont également décrits comme étant des mécanismes physiopathologiques au centre des interactions cardio-rénales inhérentes au SCR de type 5. Par ailleurs, comme dans la SCR de type 1, une hypoperfusion régionale, que l'on retrouve dans le sepsis sévère, va entraîner une diminution des pressions de perfusion cardiaque et rénale avec une augmentation en parallèle des résistances vasculaires rénales, tout cela étant aggravé secondairement par des phénomènes d'ischémie-reperfusion.

L'ischémie rénale entraîne une atteinte myocardique secondaire, comme décrite dans les SCR de types 3 et 4. Cette atteinte cardiaque peut elle-même être à l'origine d'une atteinte rénale secondaire. Ces dysfonctions cardiaques et rénales secondaires entrent donc dans un phénomène d'interactions mutuelles dans lequel elles vont s'entretenir. La connaissance de ces pathologies systémiques permet un diagnostic d'autant plus précoce des atteintes cardiaques et rénales secondaires.

### *6.3 Diagnostic*

Le diagnostic de sepsis est fait grâce à l'association de biomarqueurs dont l'élévation est typique pendant le sepsis : LPS (Lipopolysaccharide), PCT (Procalcitonine), CRP (Protéine C Réactive), cytokines pro-inflammatoires (IL-6, TGF- $\beta$ ) et d'un examen clinique concordant. L'évaluation de la fonction cardiaque dans le SRC de type 5 est assez similaire aux autres situations cliniques dans lesquelles la dysfonction myocardique est présente. Les peptides natriurétiques et la troponine fournissent des informations sur la fonction cardiaque et le dommage des cellules myocardiques.

Le choc septique est caractérisé par une augmentation du débit cardiaque et une vasodilatation systémique. L'analyse échocardiographique confirme alors ce profil hémodynamique d'hyper-débit associé à une vasoplégie.

Le diagnostic de l'atteinte rénale dans le SCR de type 5 secondaire à un sepsis se fait comme dans les autres situations d'insuffisance rénale aiguë via les classifications de RIFLE, AKIN et les critères KDIGO (**Tableau 5**).

#### *6.4 Traitement*

La prise en charge du SCR de type 5 secondaire au sepsis est celle du sepsis. Nous rappelons ici les grands principes sans détailler :

- Optimisation hémodynamique pour assurer une perfusion tissulaire (remplissage vasculaire et catécholamines) avec comme objectif de limiter l'inflation hydrosodée qui est délétère.
- Le traitement étiologique du sepsis : antibiothérapie initialement probabiliste puis secondairement adaptée aux résultats microbiologiques.

Concernant la dysfonction rénale aiguë, le traitement de suppléance de référence reste l'épuration extrarénale dont la méthode et le timing d'initiation restent débattus à ce jour.

Les diurétiques ont une place dans la prise en charge du SCR de type 5 s'il existe une inflation hydrosodée.

Concernant la dysfonction cardiaque, si une dysfonction systolique marquée est présente, l'existence d'une dysfonction d'organe en l'occurrence l'insuffisance rénale aiguë peut faire discuter le recours aux inotropes. L'association à un vasoconstricteur est alors nécessaire pour lutter contre l'effet vasodilatateur des inotropes.(15)

### **7. Conclusion**

De nombreux travaux récents ont permis de mieux comprendre et de mieux décrire les interactions existant entre la défaillance cardiaque et la défaillance rénale, regroupées sous le terme « syndrome cardio-rénal ». La compréhension des mécanismes de ces syndromes cardio-rénaux est l'élément déterminant dans leur prise en charge qui doit comprendre à la fois le traitement de la cause (cardiaque ou rénale) et le traitement (idéalement préventif) des conséquences de cette défaillance sur le cœur ou sur le rein.

**Tableau 1.** Classification des syndromes cardio-rénaux

Type	Dénomination	Description
1	<b>Cardio-rénal aigu</b>	Insuffisance cardiaque aiguë entraînant une insuffisance rénale aiguë
2	<b>Cardio-rénal chronique</b>	Insuffisance cardiaque chronique entraînant une insuffisance rénale chronique
3	<b>Réno-cardiaque aigu</b>	Insuffisance rénale aiguë entraînant une insuffisance cardiaque aiguë
4	<b>Réno-cardiaque chronique</b>	Insuffisance rénale chronique entraînant une insuffisance cardiaque chronique
5	<b>Secondaire</b>	Atteinte systémique conduisant à une insuffisance cardiaque et rénale

**Tableau 2.** Biomarqueurs et syndromes cardio-rénaux

<b>Biomarqueurs pour la diagnostic précoce de l'IRA</b>
NGAL
KIM-1
Cystatin C
IL-18
NAG
L-FABP
Netrin-1
Khlooto
Midkine
<b>Biomarqueurs pour le diagnostic précoce de la dysfonction cardiaque</b>
BNP/NT-proBNP
cTnT, cTnI
Myoglobine
Myeloperoxydase
CRP
H-FABP

**Tableau 3.** Principales étiologies d'insuffisance rénale aiguë dans le cadre du syndrome réno-cardiaque aigu

Principales étiologies
Néphropathie au produit de contraste
Néphrotoxiques
Chirurgie majeure
Chirurgie cardiaque
Glomérulonéphrite post infectieuse
Rhabdomyolyse
Pyélonéphrite aiguë
Néphropathie obstructive

**Tableau 4.** Syndrome réno-cardiaque aigu : facteurs prédisposant

Facteurs de risque
Age
Sex
Cardiomyopathie ischémique
HTA
Dyslipidémie
DNID
Congestion
Pathologie respiratoire
Insuffisance rénale chronique
Maladie vasculaire systémique
Maladie immunitaire systémique
Sepsis

**Tableau 5.** Classification KDIGO

Stade	Créatininémie	Diurèse
1	1,5 – 1,9 <i>baseline</i> ou augmentation $\geq 0,3$ mg/dl ( $\geq 26,5$ $\mu\text{mol/l}$ )	< 0,5 ml/kg/h pour 6 – 12h
2	2,0 – 2,9 <i>baseline</i>	< 0,5 ml/kg/h pour $\geq 12$ h
3	3 <i>baseline</i> ou augmentation $\geq 4,0$ mg/dl ( $\geq 353,6$ $\mu\text{mol/l}$ ) ou initiation de l'EER (Eparation Extra Rénale) ou diminution du DFG < 35 ml/min/1,73m <sup>2</sup> chez les patients < 18 ans	< 0,3 ml/kg/h pour $\geq 24$ h ou anurie $\geq 12$ h

**Tableau 6.** Classification de l'insuffisance rénale chronique

Stade	Description	DFG (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )
1	Damage rénale avec DFG normal ou augmenté	$\geq 90$
2	Damage rénal avec altération du DFG	60-89
3	Altération modérée du DFG	30-59
4	Altération sévère du DFG	15-29
5	Insuffisance rénale terminale	< 15 (ou EER)

**Tableau 7.** Principales étiologies du syndrome cardio-rénal de type 5 (d'après (6))

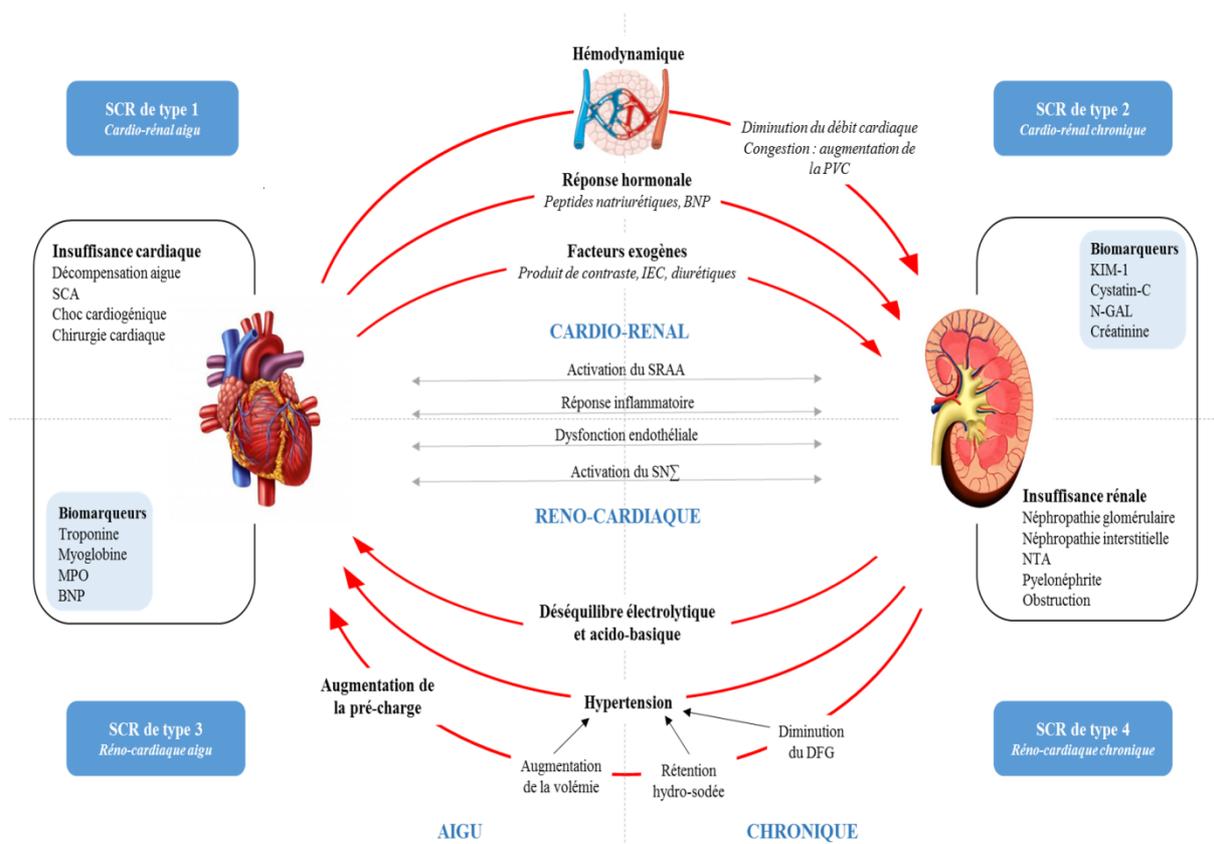
Maladie systémique aiguë	Maladie systémique chronique
Sepsis sévère / choc septique	Hypertension
Infections spécifiques <ul style="list-style-type: none"> <li>- VIH</li> <li>- Malaria</li> <li>- Leptospirose</li> <li>- Hépatite C</li> </ul>	Diabète
Causes toxiques <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cocaïne</li> <li>- Héroïne</li> <li>- Inhibiteur calcique</li> <li>- Chimiothérapie anticancéreuse</li> </ul>	Amylose primaire/secondaire
Maladies de système <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lupus érythémateux disséminé</li> <li>- Sclérodermie</li> <li>- Syndrome des antiphospholipides</li> <li>- Microangiopathie</li> <li>- PTT/SHU</li> </ul>	Myélome multiple
Grossesse	Sarcoïdose
Hypertension maligne	Cirrhose hépatique
Choc hémorragique	Hypertension artérielle pulmonaire primaire / secondaire
Vascularite	
Cancer (lymphome, leucémie ++)	

**Abréviations :** VIH, virus de l'immunodéficience humaine. PPT, purpura thrombotique thrombocytopenique. SHU, syndrome hémolytique et urémique

## Légende des figures

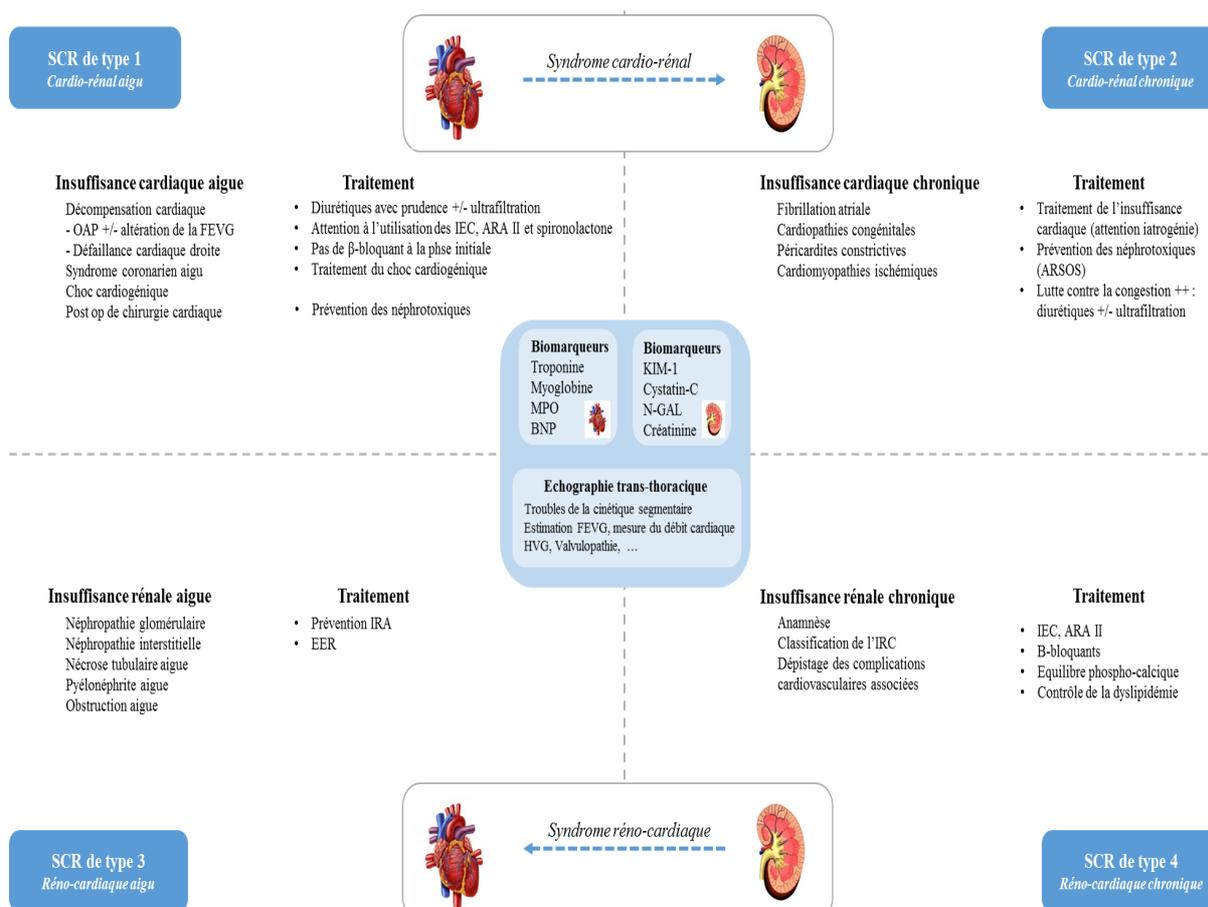
**Figure 1.** Physiopathologie des syndromes cardio-rénaux

Abréviations : Syndrome Cardio-Rénal, SCA : Syndrome Coronarien Aigu, MPO : Myelopéroxydase, BNP : Peptide Natriurétique B, PVC : Pression Veineuse Centrale, IEC : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion, SRAA : Système Rénine Angiotensine Aldostérone,  $SN\Sigma$  : Système Nerveux Sympathique, DFG : Débit de filtration glomérulaire, KIM-1 : *Kidney Injury Molecule* – 1, N-GAL : *Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin*, NTA : Nécrose Tubulaire Aigue.



**Figure 2.** Diagnostic et prise en charge des syndromes cardio-rénaux

**Abréviations :** OAP : Œdème Aigu Pulmonaire, FEVG : Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche, HVG : Hypertrophie Ventriculaire Gauche, IEC : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion, ARA II : Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine II, IRA : Insuffisance Rénale Aigue, EER : Epuration Extra Rénale, MPO : Myelopéroxydase, BNP : Peptide Natriurétique B, KIM-1 : *Kidney Injury Molecule* – 1, N-GAL : *Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin*, ARSOS : Agression Rénale Systémique d'Origine Secondaire, IRC : Insuffisance Rénale Chronique



## Références

1. Dar O, Cowie MR. Acute heart failure in the intensive care unit: epidemiology. *Crit Care Med.* 2008;36(1 Suppl):S3-8.
2. Ronco C, House AA, Haapio M. Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong. *Intensive Care Med.* 2008;34:957-62.
3. House AA, Anand I, Bellomo R, Cruz D, Bobek I, Anker SD, et al. Definition and classification of Cardio-Renal Syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:1416-20.
4. Forman DE, Butler J, Wang Y, Abraham WT, O'Connor CM, Gottlieb SS, et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:61-7.
5. Heywood JT. The cardiorenal syndrome: lessons from the ADHERE database and treatment options. *Heart Fail Rev.* 2004;9:195-201.
6. Bagshaw SM, Cruz DN, Aspromonte N, Daliento L, Ronco F, Sheinfeld G, et al. Epidemiology of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:1406-16.
7. Vandenberghe W, Gevaert S, Kellum JA, Bagshaw SM, Peperstraete H, Herck I, et al. Acute Kidney Injury in Cardiorenal Syndrome Type 1 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiorenal Med.* 2016;6:116-28.
8. Hoste EA, Damen J, Vanholder RC, Lameire NH, Delanghe JR, Van den Hauwe K, et al. Assessment of renal function in recently admitted critically ill patients with normal serum creatinine. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20:747-53.
9. Lassus JP, Nieminen MS, Peuhkurinen K, Pulkki K, Siirilä-Waris K, Sund R, et al. Markers of renal function and acute kidney injury in acute heart failure: definitions and impact on outcomes of the cardiorenal syndrome. *Eur Heart J.* 2010;31:2791-8.
10. Legrand M, Darmon M. Biomarkers for AKI improve clinical practice: yes. *Intensive Care Med.* 2015;41(4):615-7.
11. Ronco C, Di Lullo L. Cardiorenal Syndrome in Western Countries: Epidemiology, Diagnosis and Management Approaches. *Kidney Dis (Basel).* 2017;2:151-63.
12. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:1527-39.
13. Di Lullo L, Floccari F, Granata A, D'Amelio A, Rivera R, Fiorini F, et al. Ultrasonography: Ariadne's Thread in the Diagnosis of the Cardiorenal Syndrome. *Cardiorenal Med.* 2012;2:11-7.
14. Di Lullo L, Bellasi A, Russo D, Cozzolino M, Ronco C. Cardiorenal acute kidney injury: Epidemiology, presentation, causes, pathophysiology and treatment. *Int J Cardiol.* 2017;227:143-50.
15. Mebazaa A, Tolppanen H, Mueller C, Lassus J, DiSomma S, Baksyte G, et al. Acute heart failure and cardiogenic shock: a multidisciplinary practical guidance. *Intensive Care Med.* 2016;42:147-63.
16. Angelini A, Castellani C, Virzi GM, Fedrigo M, Thiene G, Valente M, et al. The Role of Congestion in Cardiorenal Syndrome Type 2: New Pathophysiological Insights into an Experimental Model of Heart Failure. *Cardiorenal Med.* 2015;6:61-72.
17. Nohria A, Hasselblad V, Stebbins A, Pauly DF, Fonarow GC, Shah M, et al. Cardiorenal interactions: insights from the ESCAPE trial. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:1268-74.
18. Cruz DN, Fard A, Clementi A, Ronco C, Maisel A. Role of biomarkers in the diagnosis and management of cardio-renal syndromes. *Semin Nephrol.* 2012;32:79-92.

19. Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med.* 2015;41:1411-23.
20. Goursaud S, du Cheyron D. Le syndrome cardiorénal : diagnostic, physiopathologie et prise en charge. *Réanimation.* 2014;23:585--94.
21. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA.* 2009;302:2323-9.
22. Walkey AJ, Wiener RS, Lindenauer PK. Utilization patterns and outcomes associated with central venous catheter in septic shock: a population-based study. *Crit Care Med.* 2013;41:1450-7.
23. Legrand M, Dupuis C, Simon C, Gayat E, Mateo J, Lukaszewicz AC, et al. Association between systemic hemodynamics and septic acute kidney injury in critically ill patients: a retrospective observational study. *Crit Care.* 2013;17:R278.