

Le syndrome cardiorénal : diagnostic, physiopathologie et prise en charge

Cardiorenal Syndrome: Diagnosis, Pathophysiology and Treatment

S. Goursaud · D. du Cheyron

Reçu le 4 mars 2014 ; accepté le 19 avril 2014
© SRLF et Lavoisier SAS 2014

Résumé Après le syndrome pneumorénal et le syndrome hépatorénal, un nouveau syndrome d'interaction étroite entre deux organes a été décrit récemment : le syndrome cardiorénal (SCR). Ce syndrome a été défini par Claudio Ronco comme : « une entité physiopathologique complexe touchant le cœur et les reins dans laquelle la dysfonction aiguë ou chronique d'un des organes peut induire une dysfonction aiguë ou chronique de l'autre organe ». Près d'un patient sur quatre des patients hospitalisés pour une décompensation cardiaque présente une insuffisance rénale. Cette insuffisance rénale est un facteur de risque d'augmentation de la durée d'hospitalisation pour l'insuffisance cardiaque, et un facteur de risque de l'échec thérapeutique ou de la récurrence des épisodes d'insuffisance cardiaque. Inversement, l'insuffisance cardiaque peut compliquer l'insuffisance rénale et l'insuffisance rénale chronique augmente le risque d'accidents cardiovasculaires. Dans cet article seront abordés successivement les cinq types de SCR de la nouvelle classification, avec leurs mécanismes physiopathologiques et leurs implications thérapeutiques potentielles fondées principalement sur la gestion des facteurs de risque cardiovasculaire et sur le contrôle volémique et des désordres métaboliques.

Mots clés Syndrome cardiorénal · Insuffisance cardiaque · Insuffisance rénale

Abstract Similar to pneumorenal and hepatorenal syndromes, a new syndrome of a close interaction between two organs has been recently described: the cardiorenal syn-

drome. This syndrome was defined by Claudio Ronco as a complex pathophysiological entity involving the heart and the kidneys in which the acute or chronic dysfunction of one organ can lead to an acute or chronic dysfunction of the other organ. About 25% of patients hospitalized for heart decompensation develop acute kidney injury (AKI). This renal insufficiency is a risk factor for therapeutic failure or recurrence of heart failure. Conversely, acute renal injury may lead to heart failure, and chronic kidney disease may increase the risk of cardiovascular events. This article summarizes the pathophysiological mechanisms of the five types of cardiorenal syndrome and their potential treatments, mainly based on the appropriate fluid management and the correction of cardiovascular risk factors, the underlying cause and metabolic disorders.

Keywords Cardio-renal syndrome · Heart failure · Renal insufficiency

Introduction

La prévalence de l'association d'une dysfonction cardiaque et d'une dysfonction rénale, qu'elles soient aiguës ou chroniques, est actuellement difficile à estimer, mais représente néanmoins une large proportion de patients hospitalisés. En effet, de nombreuses études épidémiologiques ont pu mettre en évidence, chez des patients présentant une insuffisance cardiaque aiguë ou chronique, l'apparition d'une insuffisance rénale secondaire et vice-versa. En 2006, Smith et al. ont rapporté sur une cohorte de plus de 80 000 patients porteurs d'insuffisance cardiaque et suivis en ambulatoire ou à l'hôpital des proportions de 60 % de patients ayant un débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à 90 ml/min et de 30 % de patients avec un DFG inférieur à 53 ml/min [1]. Ces interactions cœur-reins constituent le socle physiopathologique à l'origine du syndrome cardiorénal (SCR). Le SCR a été initialement défini comme étant l'apparition d'une

S. Goursaud
Département d'anesthésie-réanimation, CHU de Caen,
avenue de la Côte de Nacre, F-14000 Caen, France

D. du Cheyron (✉)
Service de réanimation médicale, CHU de Caen,
avenue de la Côte de Nacre, F-14000 Caen, France
e-mail : ducheyron-d@chu-caen.fr

insuffisance rénale secondaire à une insuffisance cardiaque préexistante, mais également comme étant l'apparition d'une insuffisance cardiaque secondaire à une insuffisance rénale [2]. Cependant, jusqu'en 2008, le terme de SCR restait une entité mal définie dans laquelle étaient intriqués de nombreux rationnels physiopathologiques différents. La mise au point de Ronco et al. en 2008 a permis de mieux définir ce syndrome en proposant une nouvelle classification divisée en cinq types de SCR [3]. Cette classification (Tableau 1) est fondée sur un rationnel physiopathologique et chronologique définissant chaque type de SCR. Celle-ci permet une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques responsables des interactions cœur-reins, améliorant ainsi le diagnostic et la prise en charge du SCR. Ronco et al. ont défini le SCR comme étant « un désordre physiopathologique complexe touchant le cœur ou les reins dans lequel une dysfonction d'un de ces organes, aiguë ou chronique, sera à l'origine d'une dysfonction aiguë ou chronique de l'autre » [4].

Physiopathologie

Syndrome cardiorénal de type 1 : SCR aigu

Le SCR de type 1 est caractérisé par une insuffisance cardiaque aiguë responsable d'une insuffisance rénale aiguë secondaire. Différentes étiologies peuvent être à l'origine d'une insuffisance cardiaque aiguë primitive : un œdème aigu du poumon à fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) conservée ou non, une défaillance cardiaque droite, un choc cardiogénique ou une décompensation d'une insuffisance cardiaque chronique. Le SCR de type 1 correspond à une complication de l'insuffisance cardiaque aiguë que l'on retrouve fréquemment dans les services de cardiologie, de

soins intensifs et de réanimation à la phase aiguë. La prévalence du SCR varie selon les études mais est toujours élevée. McAlister et al. ont rapporté que 56 % des 754 patients (âge médian : 69 ans) admis pour un tableau de défaillance cardiaque aiguë (dont 57 % des patients avec une FEVG < 35 %) avaient une clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/min, selon la formule de Cockcroft et Gault [5]. Dans cette même étude, les auteurs ont pu également conclure que la mortalité était associée de manière significative à une baisse de la valeur de la clairance de la créatinine, ainsi qu'à l'âge, au stade NYHA (New York Heart Association) de dyspnée et à la dysfonction systolique. L'apparition d'une insuffisance rénale aiguë secondaire à une défaillance cardiaque serait donc un facteur de risque indépendant de mortalité. Gottlieb et al. ont en effet pu montrer qu'une augmentation faible de créatinine (supérieure à 0,3 mg/dl), correspondant au stade 1 de la classification AKIN (*Acute Kidney Injury Network*) de l'insuffisance rénale aiguë, chez environ 30 % des patients hospitalisés pour décompensation cardiaque, était associée à une augmentation de la durée d'hospitalisation ainsi qu'à une augmentation significative de la mortalité [6]. L'atteinte rénale apparaît d'autant plus fréquente et sévère qu'il existe une défaillance ventriculaire gauche, atteignant une proportion de plus de 70 % d'insuffisance rénale aiguë chez des patients hospitalisés pour choc cardiogénique [7].

Plusieurs mécanismes physiopathologiques sont à l'origine du SCR de type 1 (Figs 1, 2) [8]. En premier lieu, la baisse de la pression de perfusion rénale, secondaire à la baisse du débit cardiaque, va entraîner une hypoperfusion rénale responsable d'une insuffisance rénale aiguë initialement fonctionnelle, évoluant secondairement vers une nécrose tubulaire aiguë. Cependant, cette seule hypothèse sur le rôle clé de la baisse du débit cardiaque est débattue. En effet, aucune corrélation n'a été mise en évidence entre l'index cardiaque et le DFG [9], ou entre la baisse du débit

Tableau 1 Classification du syndrome cardiorénal (d'après Ronco et al. [4])

Classification	Atteinte primitive	Atteinte secondaire
Type 1 : syndrome cardiorénal aigu	Insuffisance cardiaque aiguë (choc cardiogénique ; décompensation aiguë d'une insuffisance cardiaque congestive...)	Insuffisance rénale aiguë
Type 2 : syndrome cardiorénal chronique	Insuffisance cardiaque chronique (insuffisance cardiaque congestive)	Insuffisance rénale chronique progressive, voire permanente
Type 3 : syndrome rénocardiaque aigu	Insuffisance rénale aiguë (nécrose tubulaire aiguë toxique ou ischémique ; glomérulonéphrite)	Insuffisance cardiaque aiguë (ischémique, arythmique ou décompensation d'une insuffisance cardiaque congestive)
Type 4 : syndrome rénocardiaque chronique	Insuffisance rénale chronique (glomérulaire ou interstitielle chronique)	Insuffisance cardiaque chronique systolique et/ou diastolique (coronaropathie, cardiopathie hypertrophique, arythmie)
Type 5 : syndrome cardiorénal secondaire	Pathologie systémique aiguë ou chronique (sepsis, vascularite, diabète, amylose...)	Insuffisances cardiaque et rénale

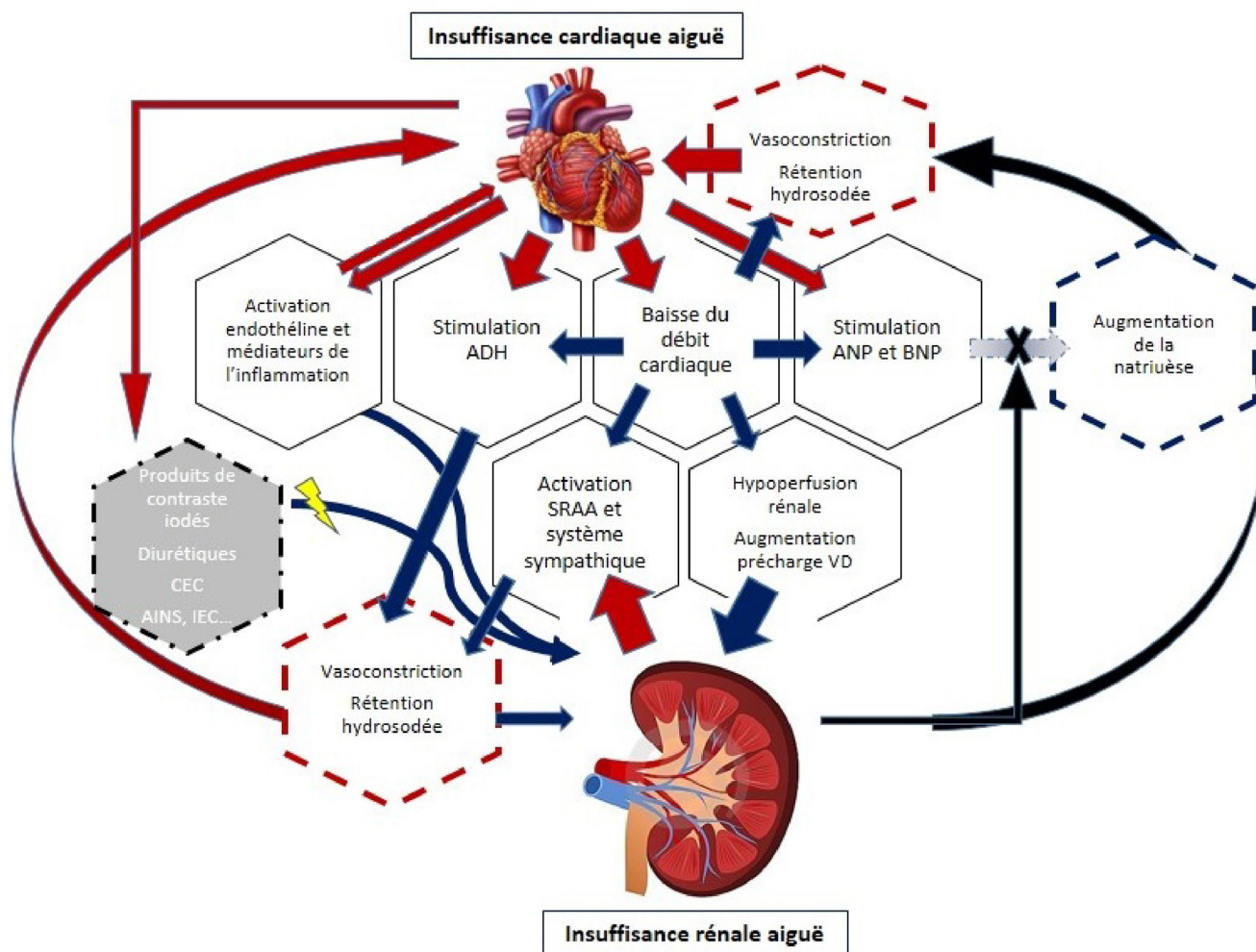


Fig. 1 Physiopathologie du syndrome cardiorénal de type 1 (SCR 1). ADH : hormone antidiurétique ; ANP : *atrial natriuretic peptide* ; BNP : *brain natriuretic peptide* ; SRAA : système rénine-angiotensine-aldostérone ; VD : ventricule droit ; CEC : circulation extracorporelle ; IEC : inhibiteurs de l’enzyme de conversion ; AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien

cardiaque et la gravité de l’insuffisance rénale [10]. Des phénomènes d’adaptation rénale à une baisse du débit cardiaque ont été largement rapportés [11,12] ; phénomènes qui peuvent bien sûr être perturbés par des agressions endogènes (sepsis) ou exogènes (anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS], inhibiteurs de l’enzyme de conversion [IEC]...). L’élévation de la pression veineuse centrale (PVC) joue également un rôle majeur dans la physiopathologie du SCR de type 1 en participant à la congestion veineuse rénale [13]. Une augmentation de la pression interstitielle parenchymateuse rénale secondaire à une défaillance cardiaque droite et/ou gauche va conduire à une baisse du débit sanguin rénal [14–16]. Il a été observé une relation de corrélation inverse entre la valeur de PVC et le DFG [17]. Mullens et al. ont pu montrer que la PVC était un meilleur marqueur prédictif d’insuffisance rénale que l’index cardiaque dans le cadre du SCR de type 1 [18]. Par ailleurs, le système rénine-angio-

tensine-aldostérone (SRAA) ainsi que l’hyperactivité sympathique jouent un rôle central dans les interactions cœur-reins. L’activation du SRAA secondaire à l’hypoperfusion rénale va majorer un phénomène de rétention hydrosodée préexistant. L’activation du SRAA va également être responsable d’une activation de médiateurs tels que :

- l’endothéline, puissant vasoconstricteur sécrété par l’endothélium vasculaire mais également médiateur pro-inflammatoire et profibrosant, qui est à l’origine d’atteinte cardiaque et rénale à type de microangiopathies [19] ;
- les macrophages qui peuvent stimuler le déclenchement de phénomènes apoptotiques aux niveaux cardiaque et rénal [20].

L’hyperactivité sympathique conduit à court et à long terme à une atteinte concomitante rénale et cardiaque. Le mécanisme reste mal connu : en effet, s’il a un temps été

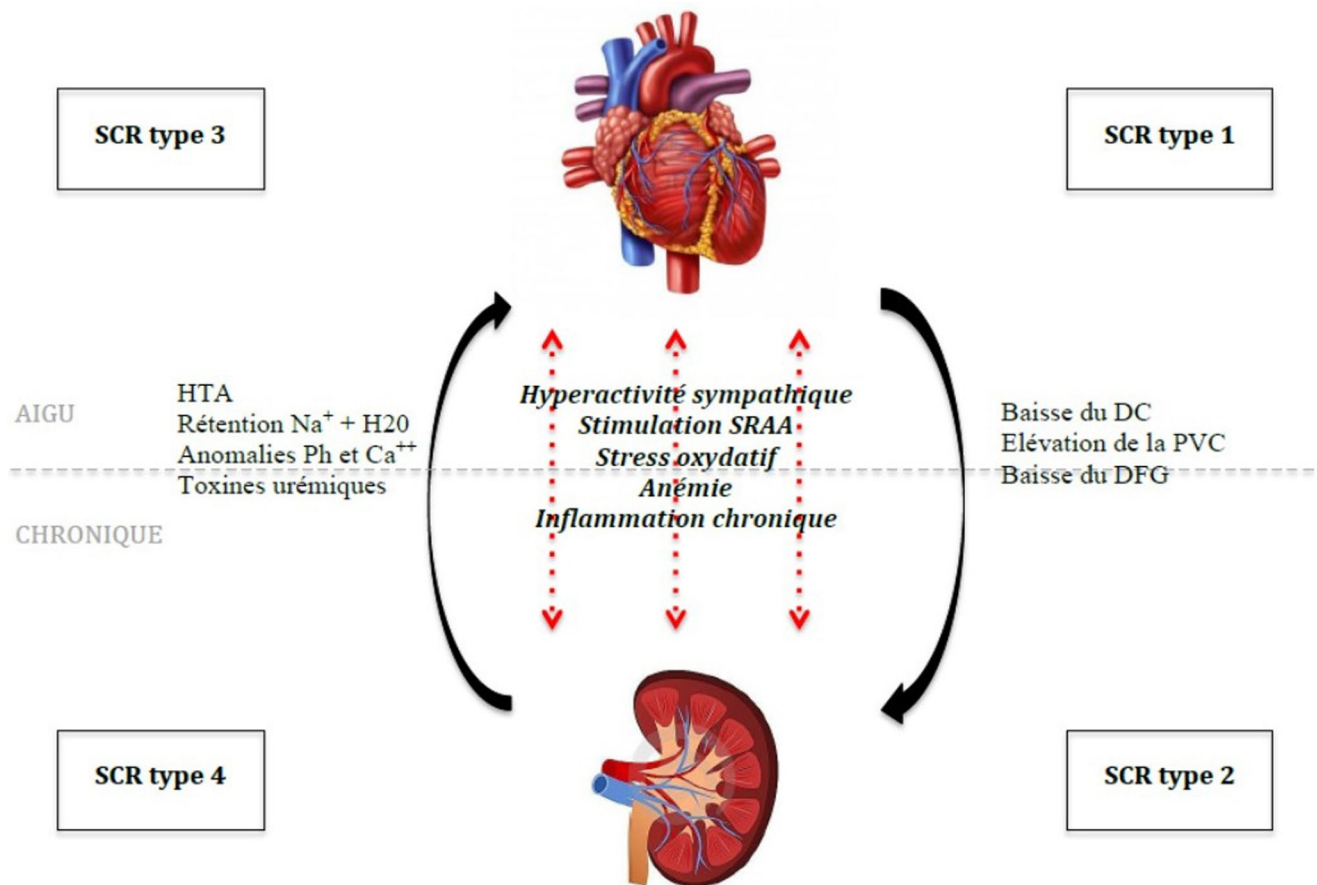


Fig. 2 Résumé des mécanismes physiopathologiques des différents syndromes cardiorénaux (SCR). HTA : hypertension artérielle ; SRAA : système rénine–angiotensine–aldostérone ; DC : débit cardiaque ; PVC : pression veineuse centrale ; DFG : débit de filtration glomérulaire

supposé un effet bénéfique de la dénervation rénale sympathique sur le contrôle de l'hypertension artérielle [21], cette hypothèse vient d'être clairement mise à mal par les résultats négatifs récents de l'étude randomisée en simple insu SYMPLICITY HTN-3 [22]. Cette étude ne montre pas à six mois de diminution significative de la pression artérielle systolique des patients ayant une hypertension artérielle sévère après dénervation de l'artère rénale par radiofréquence en comparaison avec des patients témoins sans dénervation de l'artère rénale. Par ailleurs, bien qu'il existe une stimulation de la natriurèse sous l'action du *brain natriuretic peptide* (BNP) et de l'*atrial natriuretic peptide* (ANP), cet effet est annihilé par la stimulation de l'hormone antidiurétique (ADH) et du SRAA, ce qui autoentretient le phénomène de rétention hydrosodée, aggrave la dysfonction rénale et favorise la rechute de l'insuffisance cardiaque aiguë [23,24]. Des facteurs aggravants exogènes peuvent également être impliqués dans la physiopathologie du SCR de type 1 comme l'administration de produits de contraste dans le cadre d'un bilan diagnostique et thérapeutique, la circulation extracorporelle en chirurgie cardiaque, l'utilisation de doses majeure

(parfois excessives) de diurétiques ou encore d'autres traitements néphrotoxiques tels que les AINS ou les IEC à la phase aiguë.

Le diagnostic du SCR de type 1 doit être précoce et s'appuie sur le contexte clinique en premier lieu. Un tableau de défaillance cardiaque fait rechercher une insuffisance rénale secondaire de façon systématique. Actuellement, le dosage de la créatinine sérique constitue la meilleure approche de la fonction rénale en pratique courante. Mais elle est malheureusement un marqueur tardif de l'insuffisance rénale aiguë et est dépendante de facteurs tels que l'âge, le sexe et l'état nutritionnel du patient. De nouveaux biomarqueurs plus précoces et plus spécifiques ont été identifiés récemment, tels que la *neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL) et la cystatine C. En effet, il a été montré dans une étude réalisée en secteur de chirurgie cardiaque et en unité de soins intensifs (USI) que le dosage plasmatique et urinaire de NGAL permet un diagnostic précoce de la nécrose tubulaire aiguë [25]. L'augmentation de la créatininémie était observée 48 à 72 heures après une élévation du NGAL. De plus, chez des patients sans aucune élévation de la créatininémie,

une élévation du NGAL plasmatique augmentait la proportion de diagnostics de dysfonction rénale de plus de 40 % comparé à un dosage de créatininémie seul. Ces mêmes patients avaient par ailleurs une augmentation de la durée de séjour en USI, du recours à l'épuration extrarénale (EER) ainsi que de la mortalité [26]. Comparée à la créatininémie, la cystatine C apparaît également comme un marqueur précoce de l'insuffisance rénale aiguë, indépendamment de l'âge, du sexe et de la masse musculaire [27]. D'autres biomarqueurs rénaux ont été récemment proposés tels que la N-acetyl- β -(D)glucosaminidase (NAG), l'interleukin-18 (IL-18) ou le *kidney injury molecule-1* (KIM-1) [28]. Le diagnostic précoce le plus sensible et spécifique d'insuffisance rénale aiguë semble s'orienter vers l'utilisation d'une combinaison de ces biomarqueurs, et notamment d'un test utilisant conjointement le BNP et la NGAL. Toutefois, l'impact de ces nouveaux biomarqueurs sur la morbidité du SCR de type 1 reste à démontrer.

Syndrome cardiorénal de type 2 : SCR chronique

Le SCR de type 2 est défini comme une atteinte cardiaque chronique primitive, responsable d'une insuffisance rénale chronique secondaire. La prévalence varie selon les données de la littérature entre 20 et 40 %, et est probablement sous-estimée [29]. Le degré d'insuffisance rénale secondaire apparaît, dans cette population de patients insuffisants cardiaques chroniques, comme étant un meilleur facteur pronostique que l'altération de la FEVG elle-même [30]. En effet, aucune corrélation n'a pu être montrée entre le degré d'insuffisance rénale et l'altération de la FEVG. En revanche, le retentissement clinique, évalué par le stade NYHA de dyspnée, semble être associé au degré d'altération du DFG. Au total, la gravité de l'insuffisance rénale chronique va être essentiellement le résultat d'une hypoperfusion rénale prolongée secondaire à une cardiopathie chronique préexistante. Comme dans le SCR de type 1, l'association d'une baisse du débit cardiaque à l'augmentation de la PVC va conduire à une réduction de la perfusion rénale, aboutissant à des lésions de microangiopathies par l'intermédiaire de l'activation du SRAA à plus long terme (Fig. 2). Le phénomène congestif semble être prédominant dans cette situation chronique [31]. De façon concomitante, il apparaît une production excessive de médiateurs neurohormonaux tels que l'épinéphrine, l'endothéline et l'angiotensine II qui en inhibant la production de médiateurs vasodilatateurs et la sensibilité à ces médiateurs concourent à un phénomène de vasoconstriction systémique. Ce phénomène neurohormonal, secondaire à une inflammation chronique, conduit à un stade de nécrose et de fibrose rénale, responsable d'une insuffisance rénale chronique évoluant vers un stade terminal. Le stress oxydatif, favorisé par l'hypoxémie rénale, va entraîner une dysfonction endothéliale vasculaire, majorer une inflammation

chronique préexistante et conduire à des phénomènes apoptotiques. Le stress oxydatif est donc au centre des interactions reins-cœur, conduisant de façon bidirectionnelle à une aggravation des dysfonctions d'organes [32]. L'anémie semble jouer, quant à elle, un rôle central dans le SCR de type 2. Chez les patients insuffisants cardiaques, une anémie associée augmente de façon significative la mortalité, la durée d'hospitalisation et le taux de réadmission [33]. L'anémie est fréquente dans l'insuffisance rénale chronique. Elle est favorisée par l'hémodilution, une malabsorption, un déficit en érythropoïétine (EPO) et une inhibition de l'hématopoïèse par les facteurs de l'inflammation. Dans l'insuffisance rénale chronique avancée, l'anémie est en majorité secondaire à un déficit en production d'EPO. En parallèle, l'insuffisance cardiaque est caractérisée par une diminution de la sensibilité à l'EPO secondaire à l'inflammation chronique. Le SCR est donc le siège d'un déficit accru en EPO, ce qui conduit à l'aggravation des insuffisances cardiaque et rénale. En effet, à l'échelle du myocarde, l'EPO pourrait prévenir des phénomènes d'apoptose, de fibrose et d'inflammation, et augmenter ainsi le nombre de cardiomyocytes [34]. Des propriétés identiques ont pu être observées à l'échelle rénale [35] par le biais notamment d'une diminution du stress oxydatif [36]. Toutefois, ces explications ne sont pas consensuelles, car il a été montré récemment, dans une grande étude multicentrique en double insu comparant un placebo à de l'EPO humaine recombinante (étude RED-HF), que l'utilisation de l'EPO ne diminuait pas la mortalité et le risque de décompensation cardiaque gauche chez les patients avec un SCR de type 2 [37].

Le diagnostic du SCR de type 2 repose essentiellement sur l'histoire clinique, la chronologie de l'apparition de l'insuffisance cardiaque et rénale. D'autres comorbidités apparaissent comme des facteurs de risque indépendants de mortalité associés à l'insuffisance rénale chez l'insuffisant cardiaque tels que le diabète de type 2, l'âge avancé, l'hypertension artérielle et la notion de coronaropathie associée [27].

Syndrome cardiorénal de type 3 : syndrome rénocardiaque aigu

Le SCR de type 3 se définit comme une défaillance rénale aiguë primitive conduisant à une défaillance cardiaque aiguë secondaire. Les étiologies de l'insuffisance rénale aiguë sont fonctionnelles ou organiques (ischémiques, glomérulonéphrites, sténoses des artères rénales, etc.). L'atteinte cardiaque aiguë secondaire résulte des complications de l'insuffisance rénale aiguë telles que l'œdème aigu du poumon sur une surcharge hydrosodée majeure ou encore l'augmentation brutale de la postcharge ventriculaire gauche sur une poussée d'hypertension artérielle. Des troubles du rythme (supra)ventriculaire compliquant des désordres hydroélectrolytiques tels que l'hyperkaliémie peuvent survenir, mais également

une souffrance ischémique secondaire à une vasoconstriction systémique par activation du SRAA ou à des phénomènes de calcifications vasculaires liés à des anomalies phosphocalciques [4,38]. Comme décrit dans le SCR de types 1 et 2, la libération accrue de cytokines pro-inflammatoires va être responsable de phénomènes apoptotiques ayant pour cibles, entre autres, les cardiomyocytes mais aussi les cellules endothéliales. L'insuffisance rénale aiguë peut également être responsable d'une acidose métabolique à l'origine d'un effet inotrope négatif [39], et de l'accumulation de facteurs dépressifs myocardiques [40].

La prévalence du SCR de type 3 est mal connue, cela résultant d'un défaut diagnostique, contrairement au SCR de types 1 et 2. Son diagnostic repose, outre la clinique, sur le dosage de plusieurs biomarqueurs de la fonction myocardique comme la troponine et le BNP. La troponine, dont l'interprétation de l'élévation doit être prudente chez l'insuffisant rénal, représente le chef de file des biomarqueurs de l'ischémie myocardique dans la population générale, mais aussi chez des patients insuffisants rénaux [41]. La sécrétion de BNP, elle, résulte d'une augmentation de la relaxation myocardique et joue un rôle central de régulation de la balance hydrique, en réponse à une dilatation ventriculaire secondaire à une rétention hydrosodée, ainsi qu'à l'action antidiurétique du SRAA. Plusieurs situations cliniques pathologiques sont responsables d'une augmentation du BNP plasmatique : la dilatation ventriculaire, la surcharge hydrosodée majeure (décompensation cardiaque, insuffisance rénale, hyperaldostéronisme primaire) ou la réduction de la clairance du BNP lors d'une insuffisance rénale qu'elle soit aiguë ou chronique [42]. En cas d'insuffisance cardiaque aiguë en réponse au stress myocardique, l'augmentation du BNP, malgré ses propriétés physiologiques vasodilatatrices stimulant la diurèse et la natriurèse, ne suffit plus à freiner l'évolution vers l'insuffisance rénale aiguë dans le cadre du SCR. Il a récemment été proposé deux hypothèses physiopathologiques (Fig. 2), comprenant un phénomène de résistance au BNP mais également un déficit en BNP actif dans l'insuffisance cardiaque [43,44]. Le dosage du BNP plasmatique permet donc d'étayer le diagnostic d'insuffisance cardiaque aiguë ou de décompensation d'insuffisance cardiaque chronique. Il conserve un intérêt en tant que facteur indépendant de survenue d'événements cardiovasculaires et de mortalité chez des patients insuffisants rénaux [45], bien que l'interprétation de ses variations doive être prudente chez le patient insuffisant rénal chronique car une élévation du BNP peut y être observée, même en dehors de toute surcharge hydrosodée [46]. Enfin, d'autres biomarqueurs spécifiques du stress oxydatif comme le *tumor necrosis factor- α* (TNF α), l'interleukine (IL)-1 et l'IL-6 semblent jouer un rôle prépondérant dans la physiopathologie du SCR et peuvent être recherchés de façon précoce, mais restent moins accessibles en pratique courante.

Syndrome cardiorénal de type 4 : syndrome rénocardiaque chronique

Le SCR de type 4 correspond à une insuffisance rénale chronique primitive responsable d'une cardiopathie chronique secondaire via une hypertrophie ventriculaire gauche, une cardiopathie diastolique et/ou un risque accru de survenue d'événements cardiovasculaires qui représentent la première cause de décès chez l'insuffisant rénal chronique. 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 [47]. 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 [48]. 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 [49].

Sur le plan physiopathologique (Fig. 2), 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 postcharge 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 coronaïenne, mais aussi à l'origine de complications telles que la survenue de troubles du rythme ventriculaire. D'autres facteurs comme la rigidité aortique accélérée associée à l'insuffisance rénale chronique [50] ou le 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) [51] concourent également à cette hypertrophie ventriculaire gauche. 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 [52].

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 [53].

Syndrome cardiorénal de type 5 : SCR 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. Les pathologies systémiques chroniques regroupent de façon non exhaustive le diabète, l'amylose et les vascularites, alors que le sepsis sévère est le chef de file des atteintes systémiques aiguës.

Les mécanismes physiopathologiques sont mal connus mais impliquent l'action de médiateurs de l'inflammation tels que le TNF α . Le stress oxydatif secondaire à l'hypoxie tissulaire et l'hyperactivité sympathique sont également décrits comme étant des mécanismes physiopathologiques au centre des interactions cardiorénales 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.

Prise en charge thérapeutique

La prévention associée à un diagnostic précoce sont au centre de la prise en charge du SCR. Brièvement, une maîtrise de toute exposition néphrotoxique dans un contexte diagnostique et/ou thérapeutique, comme la durée de circulation extracorporelle en chirurgie cardiaque ou l'administration de produits de contraste iodé (mais il faut noter que l'insuffisance rénale chronique n'est pas une contre-indication absolue à l'injection d'iode, et parfois un geste endovasculaire peut améliorer la survie au prix de l'injection de produits de contraste iodé...), apparaît indispensable dans la prévention du SCR. La prévention prend également en considération, dans le cadre du SCR de types 1 et 3, l'optimisation volémique, le maintien d'un équilibre hydroélec-

trolytique, ainsi que l'épuration des toxines urémiques. Dans le SCR de type 4, l'objectif va être de limiter l'évolution de l'insuffisance rénale chronique par l'utilisation d'inhibiteurs du SRAA, de chélateurs phosphocalciques, mais aussi de contrôler ses complications comme l'anémie ou la carence en vitamine D.

Les IEC constituent un des traitements de choix des SCR. Mais malgré leurs recommandations dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique, ils sont encore largement sous-utilisés, en particulier dans le cas du SCR de type 4 comme cela a été montré dans l'étude EVEREST [54]. De même, une étude récente prospective a pu montrer que, dans le cadre du SCR de type 2, la prescription d'IEC ou de bêta-bloquants était associée à une réduction de la mortalité de façon significative, quelles que soient les valeurs de créatininémie [5].

L'une des bases du traitement du SCR consiste à diminuer la PVC, source de congestion rénale, d'œdème interstitiel du parenchyme rénal et de baisse du DFG [14]. Les diurétiques de l'anse sont parmi les traitements de référence de l'insuffisance cardiaque, qu'elle soit aiguë ou chronique, pour obtenir une balance liquidienne négative et diminuer ainsi la congestion rénale. On constate néanmoins un phénomène de résistance aux diurétiques dans le cadre des SCR de types 1 et 2, et certains auteurs ont rapporté une altération importante de la fonction rénale, voire une augmentation de la mortalité avec les diurétiques de l'anse à hautes doses [55,56]. En effet, ce phénomène est plurifactoriel : hémodynamique par diminution du DFG et pharmacodynamique par contre-régulation hormonale liée à l'activation du SRAA. On observe secondairement un phénomène de tolérance par hypertrophie du néphron distal dans le cas du SCR de type 2 notamment. Ce mécanisme de résistance plus ou moins intense nécessite une augmentation des doses de diurétiques de l'anse administrées de façon titrée [57]. Les diurétiques thiazidiques et/ou inhibiteurs du SRAA trouvent donc également leur intérêt en association aux diurétiques de l'anse dans cette indication où une résistance réelle peut exister [58,59], avec introduction des différents traitements diurétiques par étapes successives en fonction de la réponse au traitement, pour au final bloquer tout le néphron sur le plan pharmacologique.

Le recours à l'ultrafiltration en urgence est de pratique courante dans les unités de soins intensifs, essentiellement dans le cadre de SCR de type 1 ou 3, après échec d'un traitement médical bien mené, notamment suite aux résultats encourageants de l'étude UNLOAD [60]. L'utilisation de l'ultrafiltration dans des situations aiguës a plus récemment été remise en cause. En effet, l'étude CARRESS-HF a comparé l'utilisation de l'ultrafiltration à un traitement médical par diurétiques de l'anse dans un contexte de SCR de type 1 avec persistance d'une surcharge hydrosodée malgré un traitement médical initial diurétique standard [61]. Aucun

bénéfice de l'ultrafiltration comparé au traitement médical déplétif « optimum » basé sur un algorithme d'augmentation progressive des doses de diurétiques n'a pu être mis en évidence quant à l'amélioration des valeurs de créatininémie ou la perte de poids à 96 heures. En revanche, les auteurs rapportaient davantage d'effets secondaires inhérents à l'utilisation de la technique d'épuration extracorporelle. Notons que les critères d'inclusions lors de la randomisation étaient, après traitement médical estimé bien conduit, la persistance de signes congestifs et une créatininémie supérieure à 3,5 mg/dl ; aucun agent inotrope n'était utilisé parallèlement. Ainsi, l'utilisation de l'ultrafiltration, associée ou non à des agents inotropes, reste applicable en pratique courante dans les SCR de types 1 et 3, seulement si un traitement médical maximaliste préalable a été instauré, comprenant par exemple :

- une augmentation drastique des doses de diurétiques de l'anse et une association aux diurétiques thiazidiques et/ou inhibiteurs du SRAA ;
- ou une dose initiale plutôt élevée des diurétiques de l'anse avant de la diminuer dès l'obtention d'une amélioration clinique significative, comme récemment étudiée dans l'étude DOSE [57].

L'intérêt de la dialyse péritonéale a été rapporté dans quelques séries de patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive réfractaire au traitement diurétique dans des SCR de type 2 ou 4 et s'améliorant sous dialyse péritonéale [62]. Dans ces situations d'insuffisance cardiaque ou rénale chronique, la dialyse péritonéale serait associée à une meilleure tolérance hémodynamique que l'hémodialyse (moins de chutes tensionnelles liées à une déplétion plus lente et quotidienne) et à un meilleur confort du patient (réalisation de la technique à domicile et diminution de la fréquence des hospitalisations) [63]. Toutefois, aucune donnée solide ne permet à ce jour de recommander ce traitement dans le SCR.

L'utilisation du nésiritide (BNP recombinant aux propriétés vasodilatatrices et natriurétiques) dans le cadre du SCR de type 1 a été initialement proposée mais est aujourd'hui controversée et ne peut être recommandée. En effet, une étude récente randomisée (étude ASCEND-HF), réalisée sur un effectif de plus de 7 000 patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque aiguë, a mis en avant l'absence de bénéfice à l'administration de nésiritide sur les critères de mortalité, de taux de réhospitalisation ou d'amélioration de la symptomatologie [64].

Dans les situations de défaillances cardiaques primitives, l'introduction d'agents inotropes répond à un rationnel physiopathologique ayant pour objectif l'amélioration du débit sanguin rénal secondaire à l'augmentation du débit cardiaque. Néanmoins, toutes les études réalisées incluant l'utilisation de dobutamine, de dopamine et de milrinone restent contradictoires. Ces études n'ont pas pu mettre en évidence

d'amélioration de la morbidité. Leur utilisation, associée à un traitement médical par diurétiques de l'anse, conserve néanmoins une place prépondérante dans la prise en charge du SCR de type 1 en pratique courante, faute d'alternative thérapeutique.

Bien qu'il n'y ait que peu de données spécifiques concernant la transplantation cardiaque seule (lorsque l'insuffisance rénale est fonctionnelle), rénale seule (dans le SCR de type 4) ou combinée « rein-cœur » (lorsque les deux organes sont défaillants), il a par exemple été rapporté une augmentation de la FEVG moyenne de 32 à 52 % (avec un taux de 70 % des patients transplantés rénaux qui présentaient une normalisation de la fonction cardiaque) après transplantation rénale de 103 patients hémodialysés chroniques [65]. Ainsi, la transplantation de l'organe défaillant (cœur ou rein) au stade d'insuffisance terminale peut permettre d'améliorer la fonction de l'autre organe (rein ou cœur) lorsque le patient présentant un SCR chronique de type 2 ou 4 est éligible à une greffe d'organe. De manière comparable, l'assistance circulatoire extracorporelle peut être envisagée comme solution temporaire en l'attente d'une amélioration de la fonction cardiaque (exemple : myocardite aiguë ou cardiopathie ischémique aiguë) ou comme *bridge-to-transplantation* dans les SCR avec dysfonction cardiaque majeure.

Le traitement du SCR de type 5 repose quant à lui essentiellement sur la correction de la cause : insulinothérapie, antibiothérapie ou immunosuppresseurs s'ajoutant par exemple à l'optimisation volémique et hémodynamique en fonction du contexte.

Conclusion

Le SCR définit plusieurs entités physiopathologiques différentes d'interactions cœur-reins fondées principalement sur une dérégulation neurohormonale et responsable de dysfonctions rénale et cardiaque associées, primitives ou secondaires, aiguës ou chroniques. Sa fréquence élevée et sa morbidité associée justifient le développement de moyens de prévention et de diagnostic précoce ainsi qu'un traitement adapté prenant en compte les mécanismes physiopathologiques mis en jeu. Outre le traitement de la cause, l'optimisation de la gestion d'une insuffisance cardiaque, des facteurs de risque cardiovasculaire et/ou des troubles métaboliques associés à une insuffisance rénale chronique, le traitement principal repose sur le contrôle volémique optimal au moyen principalement des diurétiques. La place du recours à l'ultrafiltration dans ce contexte reste à préciser par des études complémentaires.

Conflit d'intérêt : S. Goursaud et D. du Cheyron déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

- Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, et al (2006) Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 47:1987-96
- Liang KV, Williams AW, Greene EL, Redfield MM (2008) Acute decompensated heart failure and the cardiorenal syndrome. *Crit Care Med* 36:S75-S88
- Ronco C, House AA, Haapio M (2008) Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong. *Intensive Care Med* 34:957-62
- Ronco C, Haapio M, House AA, et al (2008) Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 52:1527-39
- McAlister FA, Ezekowitz J, Tonelli M, Armstrong PW (2004) Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. *Circulation* 109:1004-19
- Gottlieb SS, Abraham W, Butler J, et al (2002) The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure. *J Card Fail* 8:136-41
- Jose P, Skali H, Anavekar N, et al (2006) Increase in creatinine and cardiovascular risk in patients with systolic dysfunction after myocardial infarction. *J Am Soc Nephrol* 17:2886-91
- Ronco C, Ciccoira M, McCullough PA (2012) Cardiorenal syndrome type 1: pathophysiological crosstalk leading to combined heart and kidney dysfunction in the setting of acutely decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 60:1031-42
- Cody RJ, Ljungman S, Covit AB, et al (1988) Regulation of glomerular filtration rate in chronic congestive heart failure patients. *Kidney Int* 34:361-7
- Nohria A, Hasselblad V, Stebbins A, et al (2008) Cardiorenal interactions: insights from the ESCAPE trial. *J Am Coll Cardiol* 51:1268-74
- Ljungman S, Laragh JH, Cody RJ (1990) Role of the kidney in congestive heart failure. Relationship of cardiac index to kidney function. *Drugs* 39:10-21
- Abuelo JG (2007) Normotensive ischemic acute renal failure. *N Engl J Med* 357:797-805
- Maxwell MH, Breed ES, Schwartz IL (1950) Renal venous pressure in chronic congestive heart failure. *J Clin Invest* 29:342-8
- Firth JD, Raine AE, Ledingham JG (1988) Raised venous pressure: a direct cause of renal sodium retention in oedema? *Lancet* 1:1033-5
- Doty JM, Saggi BH, Blocher CR, et al (2000) Effects of increased renal parenchymal pressure on renal function. *J Trauma* 48:874-7
- Jessup M, Costanzo MR (2009) The cardiorenal syndrome: do we need a change of strategy or a change of tactics? *J Am Coll Cardiol* 53:597-9
- Damman K, van Deursen VM, Navis G, et al (2009) Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 53:582-8
- Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, et al (2009) Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 53:589-96
- Macedo E, Mehta RL (2009) Prerenal failure: from old concepts to new paradigms. *Curr Opin Crit Care* 15:467-73
- Milo O, Cotter G, Kaluski E, et al (2003) Comparison of inflammatory and neurohormonal activation in cardiogenic pulmonary edema secondary to ischemic versus nonischemic causes. *Am J Cardiol* 92:222-6
- Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, et al (2009) Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N Engl J Med* 361:932-4
- Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al (2014) A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med* 370:1393-401
- Schrier RW (2006) Role of diminished renal function in cardiovascular mortality: marker or pathogenetic factor? *J Am Coll Cardiol* 47:1-8
- Blankstein R, Bakris GL (2008) Renal hemodynamic changes in heart failure. *Heart Fail Clin* 4:411-23
- Wagener G, Jan M, Kim M, et al (2006) Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology* 105:485-91
- Haase M, Devarajan P, Haase-Fielitz A, et al (2011) The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury: a multicenter pooled analysis of prospective studies. *J Am Coll Cardiol* 57:1752-61
- Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA, et al (2006) Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation* 113:671-8
- Taub PR, Borden KC, Fard A, Maisel A (2012) Role of biomarkers in the diagnosis and prognosis of acute kidney injury in patients with cardiorenal syndrome. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 10:657-67
- Hillege HL, Girbes AR, de Kam PJ, et al (2000) Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation* 102:203-10
- Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, et al (2006) Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 355:260-9
- Nohria A (2011) The cardiorenal syndrome: should change make us uncomfortable? *J Card Fail* 17:1001-3
- Cruz DN, Schmidt-Ott KM, Vescovo G, et al (2013) Pathophysiology of cardiorenal syndrome type 2 in stable chronic heart failure: workgroup statements from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Contrib Nephrol* 182:117-36
- Young JB, Abraham WT, Albert NM, et al (2008) Relation of low hemoglobin and anemia to morbidity and mortality in patients hospitalized with heart failure (insight from the OPTIMIZE-HF registry). *Am J Cardiol* 101:223-30
- Calvillo L, Latini R, Kajstura J, et al (2003) Recombinant human erythropoietin protects the myocardium from ischemia-reperfusion injury and promotes beneficial remodeling. *Proc Natl Acad Sci USA* 100:4802-6
- Vesey DA, Cheung C, Pat B, et al (2004) Erythropoietin protects against ischaemic acute renal injury. *Nephrol Dial Transplant* 19:348-55
- Jie KE, Verhaar MC, Cramer MJ, et al (2006) Erythropoietin and the cardiorenal syndrome: cellular mechanisms on the cardiorenal connectors. *Am J Physiol Renal Physiol* 291:F932-F44
- Swedberg K, Young JB, Anand IS, et al (2013) Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med* 368:1210-9
- Bagshaw SM, Hoste EA, Braam B, et al (2013) Cardiorenal syndrome type 3: pathophysiologic and epidemiologic considerations. *Contrib Nephrol* 182:137-57
- Brady JP, Hasbargen JA (2000) A review of the effects of correction of acidosis on nutrition in dialysis patients. *Semin Dial* 13:252-5
- Blake P, Hasegawa Y, Khosla MC, et al (1996) Isolation of myocardial depressant factor(s) from the ultrafiltrate of heart failure patients with acute renal failure. *ASAIO J* 42:M911-M5
- Needham DM, Shufelt KA, Tomlinson G, et al (2004) Troponin I and T levels in renal failure patients without acute coronary syndrome: a systematic review of the literature. *Can J Cardiol* 20:1212-8

42. Cowie MR, Jourdain P, Maisel A, et al (2003) Clinical applications of B-type natriuretic peptide (BNP) testing. *Eur Heart J* 24:1710–8
43. Forfia PR, Lee M, Tunin RS, et al (2007) Acute phosphodiesterase 5 inhibition mimics hemodynamic effects of B-type natriuretic peptide and potentiates B-type natriuretic peptide effects in failing but not normal canine heart. *J Am Coll Cardiol* 49:1079–88
44. Liang F, O'Rear J, Schellenberger U, et al (2007) Evidence for functional heterogeneity of circulating B-type natriuretic peptide. *J Am Coll Cardiol* 49:1071–8
45. Austin WJ, Bhalla V, Hernandez-Arce I, et al (2006) Correlation and prognostic utility of B-type natriuretic peptide and its amino-terminal fragment in patients with chronic kidney disease. *Am J Clin Pathol* 126:506–12
46. KDIGO CKD Work Group (2013) KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 3:1–150
47. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, et al (2006) Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol* 17:2034–47
48. Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, et al (1996) Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 11:1277–85
49. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al (2004) Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 351:1296–305
50. Briet M, Boutouyrie P, Laurent S, London GM (2012) Arterial stiffness and pulse pressure in CKD and ESRD. *Kidney Int* 82:388–400
51. Faul C, Amaral AP, Oskouei B, et al (2011) FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest* 121:4393–408
52. Tumlin JA, Costanzo MR, Chawla LS, et al (2013) Cardiorenal syndrome type 4: insights on clinical presentation and pathophysiology from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Contrib Nephrol* 182:158–73
53. Spanaus KS, Kronenberg F, Ritz E, et al (2007) B-type natriuretic peptide concentrations predict the progression of nondiabetic chronic kidney disease: the Mild-to-Moderate Kidney Disease Study. *Clin Chem* 53:1264–72
54. Blair JE, Pang PS, Schrier RW, et al (2011) Changes in renal function during hospitalization and soon after discharge in patients admitted for worsening heart failure in the placebo group of the EVEREST trial. *Eur Heart J* 32:2563–72
55. Butler J, Forman DE, Abraham WT, et al (2004) Relationship between heart failure treatment and development of worsening renal function among hospitalized patients. *Am Heart J* 147:331–8
56. Cooper DJ (1999) Hypertonic saline resuscitation for head injured patients. *Crit Care Resusc* 1:161
57. Felker GM, Lee KL, Bull DA, et al (2011) Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 364:797–805
58. Oster JR, Epstein M, Smoller S (1983) Combined therapy with thiazide-type and loop diuretic agents for resistant sodium retention. *Ann Intern Med* 99:405–6
59. Knauf H, Mutschler E (1997) Sequential nephron blockade breaks resistance to diuretics in edematous states. *J Cardiovasc Pharmacol* 29:367–72
60. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, et al (2007) Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 49:675–83
61. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, et al (2012) Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med* 367:2296–304
62. Ryckelynck JP, Lobbedez T, Valette B, et al (1998) Peritoneal ultrafiltration and treatment-resistant heart failure. *Nephrol Dial Transplant* 13:56–9
63. Courivaud C, Kazory A, Crépin T, et al (2013) Peritoneal dialysis reduces the number of hospitalization days in heart failure patients refractory to diuretics. *Perit Dial Int* 34:100–8
64. O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, et al (2011) Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 365:32–43
65. Wali RK, Wang GS, Gottlieb SS, et al (2005) Effect of kidney transplantation on left ventricular systolic dysfunction and congestive heart failure in patients with end-stage renal disease. *J Am Coll Cardiol* 45:1051–60