

# Symposium BIWAC: 'Cardiologist meets nephrologist in acute cardiac care'

Antoine de Meester

Le groupe de travail de cardiologie aiguë (BIWAC) a organisé son symposium lors du congrès annuel de la Société Belge de Cardiologie en janvier 2010. Deux orateurs ont permis de mieux comprendre les interactions entre la dysfonction cardiaque et rénale: le Pr Dr Claudio Ronco (St. Bortolo Hospital, Vincenza, Italie), qui a récemment publié avec d'autres auteurs, le 'state-of-the-art paper' sur le syndrome cardiorénal et le Pr Dr Peter Sinnaeve (KULeuven), spécialiste en cardiologie aiguë.<sup>1</sup> Le symposium fut animé par le Président et le vice-Président du BIWAC, les professeurs Sofie Gevaert (UZ Gent) et Patrick Evrard (UCL Mont Godinne).

**Le Pr Dr Claudio Ronco** a présenté **une revue claire et documentée du 'syndrome cardiorénal'**. Autrefois la définition n'était pas précise, principalement dû à la complexité et à la multitudes de mécanismes responsables de la pathologie. Un consensus a pu être obtenu lors d'une réunion à Venise en septembre 2008 par le groupe ADQI7 (Acute Dialysis Quality Initiative Consensus Group); les thèmes suivant ont été abordés: définition, classification, épidémiologie, rôle des biomarqueurs et de l'imagerie dans le diagnostic, prévention et traitement du syndrome cardiorénal.<sup>1</sup>

Actuellement, le terme 'cardiorénal' inclut les interactions pathologiques entre le cœur et le rein: il décrit l'initiation et la progression de l'insuffisance rénale secondaires à la dysfonction cardiaque,

aussi bien que les effets néfastes de la détérioration de la fonction rénale sur le cœur (affection bidirectionnelle et dans un temps déterminé). Le terme comprend une variété de conditions aiguës et chroniques, où la dysfonction organique primaire peut être cardiaque ou rénale, et entraîner une multitude de mécanismes de feedback neurohormonaux. De ce fait, le syndrome cardiorénal a été divisé en cinq différents sous-types pour une approche plus concise et logique (tableau 1). Les biomarqueurs sont utiles pour un diagnostic rapide et un traitement adéquat.

**Le sous-type 1** (syndrome cardiorénal aigu) est caractérisé par une altération rapide de la fonction cardiaque, entraînant une insuffisance rénale aiguë (IRA). Différents mécanismes physiopathologiques sont associés à la dysfonction

---

#### A. de Meester

Hôpital de Jolimont Haine Saint Paul  
Service de Cardiologie

#### Correspondance

Dr A. de Meester  
Hôpital de Jolimont  
Service de Cardiologie  
Rue Ferrer, 159  
7100 Haine Saint Paul  
E-mail: antoine.demeester@skynet.be

cardiaque: la détérioration hémodynamique (congestion, ↓ débit cardiaque, ↓ perfusion myocardique), une atteinte du myocarde (↑ troponine), une dysfonction rénale et une activation neurohormonale et des cytokines. L'atteinte rénale comprend une hypoperfusion aiguë, avec ↓ oxygénation, nécrose/apoptose, atteinte fonctionnelle des néphrons (↓ clearance de la créatinine), et surtout ↓ des possibilités diurétiques (une résistance aux diurétiques ou des hauts dosages nécessaires dans l'insuffisance cardiaque chronique (IRC) avancée sont de mauvais pronostic); des biomarqueurs (créatinine, NGAL, Cystatine C, Interleukine 18) ainsi que des cytokines, responsables d'atteintes immunitaires ou de dysfonction endothéliale, sont observés dans le sang.

À ce stade, le Pr Dr Claudio Ronco insiste sur le fait que l'insuffisance rénale est typiquement diagnostiquée lors d'une ↑ de la créatinine sérique ... la créatinine n'est cependant pas un très bon marqueur lors d'atteintes aiguës du rein.

- La créatinine sérique n'est pas spécifique d'atteinte rénale, et les taux varient selon beaucoup de facteurs (âge, sexe, masse musculaire, hydratation ...);
- Du fait d'une réserve rénale importante, l'agression rénale peut être sévère (pex. atteinte de plus de 50 %) avant d'objectiver une augmentation de la créatinine sérique;
- La créatinine sérique (ni le statut clinique) ne décrit pas l'atteinte rénale au moment même ... elle est augmentée parfois après 2-3 jours ('the clinical clock is always late', ce qui veut dire que l'on observe d'abord une atteinte moléculaire, puis cellulaire, puis biologique avant les manifestations cliniques);
- Les taux de créatinine sérique peuvent être modifiés selon les types de traitement.

Il insiste également sur la nécessité de

trouver un biomarqueur idéal permettant un diagnostic plus précoce, plus précis d'une atteinte rénale aiguë, avec une stadification pronostique et initier un traitement rapide et approprié (pex. biomarqueur semblable à la troponine pour les syndromes coronaires aigus). Un biomarqueur prometteur est le NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin); il est détecté très précocement dans le sang et l'urine de patient avec IRA et est très spécifique de l'affection.<sup>2-3</sup>

**Le sous-type 3** (Syndrome rénocardiaque aigu) montre une détérioration rapide et primaire de la fonction rénale (ischémie rénale, glomérulonéphrite) entraînant une affection cardiaque aiguë (décompensation cardiaque, arythmies, ischémie myocardique). Moins fréquent que le sous-type 1, mais son incidence augmente dans les hôpitaux (9-10 %). Les conséquences pour le cœur sont les suivantes: la surcharge volémique (la rétention d'H<sub>2</sub>O-NA<sup>+</sup>, l'HTA) entraîne l'œdème pulmonaire, et l'hyperkaliémie ... des arythmies et une mort subite. De plus, il existe une stimulation orthosympathique, activation du système rénine-angiotensine-aldostérone avec vasoconstriction et différentes stimulations hormonales avec dysfonction endothéliale et autre sécrétion de cytokines délétères pour le cœur. Ceci se manifeste au niveau biologique par une ↑ des marqueurs cardiaques (BNP, MPO, troponine).

Les autres sous-types ne seront pas abordés extensivement. Le Pr Dr Claudio Ronco conclut par la définition actuellement admise du syndrome cardiorénal: **'C'est un désordre physiopathologique du cœur et du rein où une dysfonction aiguë ou chronique d'un des deux organes entraîne la dysfonction aiguë ou chronique de l'autre'**. C'est une entité neuve, dont on ne comprend pas encore bien tous les mécanismes, mais dont l'incidence augmente dans les hôpitaux ('Un Tsunami de patients est

Tableau 1. Sous-types de syndrome cardiorénal (CRS = cardiorenal syndrome)

Soustype		
CRS 1	Syndrome cardiorénal aigu	Décompensation cardiaque rapide (pex. choc cardiogénique) entraînant une dysfonction rénale aiguë
CRS2	Syndrome cardiorénal chronique	Dysfonction cardiaque chronique causant une insuffisance rénale progressive et permanente
CRS3	Syndrome rénocardiaque aigu	Détérioration rapide de la fonction rénale (ischémie rénale, glomérulonéphrite) entraînant une affection cardiaque aiguë (décompensation cardiaque, arythmies, ischémie myocardique)
CRS4	Syndrome rénocardiaque chronique	Atteinte chronique du rein contribuant à une dysfonction cardiaque, une hypertrophie ventriculaire, une dysfonction diastolique et/ou une augmentation du risque d'évènements cardiovasculaires défavorables
CRS5	Syndrome cardiorénal secondaire	Conditions systémiques (pex. diabète, sepsis, vasculites, amyloïdose) causant une dysfonction combinée rénale et cardiaque

Le syndrome cardiorénal: 'C'est un désordre physiopathologique du cœur et du rein où une dysfonction aiguë ou chronique d'un des deux organes entraîne la dysfonction aiguë ou chronique de l'autre'.

'ACS in CKD: caught between a rock and a hard place.'

attendu'). Les cinq sous-types comprennent la variété de conditions possibles, mais avec un diagnostic, et un traitement propre. Le sous-type 1 est le plus fréquent. L'étude de biomarqueurs va devenir capitale; ceux-ci peuvent représenter la pierre angulaire pour la détection d'un dommage précoce, permettant un traitement rapide et une possible prévention de la progression de la maladie.

**Le Pr Dr Peter Sinnaeve** nous a ensuite présenté les problèmes d'insuffisance rénale chez les patients souffrant d'un syndrome coronaire aigu. Le titre de sa présentation '**ACS in CKD: caught between a rock and a hard place**' fut à la hauteur de son brillant exposé. Il nous confirme certaines évidences:

**1 Les affections cardiovasculaires sont (très) fréquentes chez les patients souffrant d'IRC.** Le registre KEEP (31 417 patients, McCullough A. *Am Heart J*, 2008) montre, sur un suivi de

5 ans, des évènements d'infarctus du myocarde de 5,2 % et d'AVC de 4,7 % chez les patients en IRC, soit deux fois plus que sans affection rénale. L'étude de Framingham (98-01) confirme ces données. Selon le registre ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) (12 343 patients; Coresh J., *JACC*, 2006), la probabilité d'évènements cardiaques augmente non seulement chez les patients qui ont souffert d'un infarctus, mais aussi chez les insuffisants rénaux.

**2 L'IRC est fréquente chez les patients souffrant d'un syndrome coronaire aigu.** Les données de l'étude VALIANT montrent que 33,6 % des patients inclus ont une IRC avec filtration glomérulaire (eGFR (estimated Glomerular Filtration Rate) inférieure à 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.<sup>4</sup> L'importance de cette incidence est confirmée par le registre ACTION (NSTEMI = 19 029 patients

et STEMI = 30 462 patients); les auteurs retrouvent 42,9 % et 30,5 % d'insuffisants rénaux respectivement chez les patients avec infarctus STEMI ou NSTEMI.<sup>5</sup> L'incidence de l'IRC dépend, comme celle de la décompensation cardiaque, essentiellement de l'âge des patients.

**3 Le diabète: facteur de risque rapide de syndrome coronaire aigu et d'insuffisance rénale.**

Les diabétiques souffrent fréquemment d'IRC et vice versa. Le pronostic des deux affections combinées dans les études sur les syndromes coronaire aigus (TIMI 11AB, TIMI 12, OPUS et TACTICS, n = 13 126 patients) est très sombre.

**4 'Vous ne pouvez trouver une insuffisance rénale chronique si vous ne la recherchez pas'.**

Une estimation de la filtration glomérulaire peut se faire à l'aide des formules de Cockcroft-Gault (eGFR = (140-âge) x poids/72 x créatinine (mg%); résultat x 0,85 si femmes) ou MDRD (eGFR = (186 x Créatinine (mg%))<sup>-1,154</sup> x âge<sup>-0,203</sup>; x 0,742 si femmes). Ces deux formules sont approximatives, principalement pour les patients âgés et les femmes. La mesure de la clearance de la créatinine, ou plutôt de la cystatine C, par une récolte urinaire de 24 heures est plus précise, mais souvent difficile et sujette à de multiples erreurs.

**5 Le diagnostic de syndrome coronaire aigu est un challenge dans les cas d'IRC ('the troponin enigma').**

Les taux de troponine ↑ en cas d'atteinte rénale, et en l'absence d'atteinte myocardique. Dans l'IRC terminale, la troponine est même un marqueur de mauvais pronostic.

**6 L'IRC est de mauvais pronostic dans les syndromes coronaire aigus.**

Des résultats de l'étude GUSTO-III confirment que l'insuffisance rénale

↑ significativement le taux de décès (eGRF +/- 70 ml/min).<sup>6</sup> Plus la fonction rénale est altérée, plus la mortalité hospitalière est élevée en cas d'infarctus du myocarde (Registre ACTION).<sup>5</sup> Dans le registre GRACE, l'insuffisance rénale chronique est également un facteur indépendant de mauvais pronostic.<sup>7</sup>

**7 Dans les syndromes coronaire aigus, l'insuffisance rénale chronique est mauvaise en regard des complications hémorragiques.**

L'étude ACUI-TY montre que l'IRC est associée à une ↑ des end-points d'ischémie, mais aussi à une ↑ des saignements majeurs: 6 % si eGFR > 90 ml/min et 12 % si eGFR < 30 ml/min.<sup>8</sup> L'IRC est aussi un des facteurs de risque de saignements majeurs dans le registre GRACE (OR = 1,48).<sup>7</sup>

**8 Un dosage inapproprié des médicaments est aussi en partie responsable du risque de saignement.**

Un dosage excessif d'énoxaparine est associé à des saignements plus fréquents selon l'étude CRUSADE.<sup>9</sup> Le registre GRACE montre également la relation clearance de créatinine/saignements aussi bien que clearance de créatinine/décès.<sup>10</sup> Ceci est confirmé dans l'étude SYNERGY où la relation clearance de créatine, saignements et décès est objectivée.<sup>11</sup>

**9 Négliger le traitement chez l'insuffisant rénal est une autre partie du problème.**

Les patients en IRC sont souvent moins bien traités. Dans le registre ACTION, ils reçoivent moins d'aspirine, clopidogrel, bêtabloquants ou statine, et ceci est plus manifeste avec une ↓ de la fonction rénale; de même, ils ont moins de conseils avisés à leur sortie d'hospitalisation (arrêt du tabac, régime, exercice, revalidation).<sup>5</sup> Le registre GRACE montre qu'ils ont moins d'angiographies (et de PCI) ...

mais les raisons laissées à l'appréciation du cardiologue sont peu convaincantes. Le risque de majoration de l'IRC lié à l'injection de produit de contraste est non fondé (Étude BRAVO).

Enfin, le Pr Dr Peter Sinnaeve remarque que très peu de patients en IRC sont inclus dans les études cliniques. Certaines molécules sont préférées à d'autres (pex. Fondaparinux ou Bivalirudine dans les NSTEMI). Le management des patients en IRC avec un syndrome coronaire aigu est toujours difficile et complexe; le traitement anticoagulant doit, par exemple, faire la balance entre une efficacité sur les événements ischémiques et le risque hémorragique. Le patient en IRC est plus à risque, mais doit pouvoir obtenir un traitement optimal pour son affection cardiaque. Dans ce cas, le Pr Dr Peter Sinnaeve conclut par un 'don't be a renalist'. ■

### Références

- 1 Ronco C., Haapio M., House A.A., Anavekar N., Bellomo R. Cardiorenal Syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52, 1527-1539.
- 2 Mori K., Nakao K. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as the real-time indicator of active kidney damage. *Kidney Int*, 2007, 71, 967-970.
- 3 Ronco C. NGAL: an emerging biomarker of acute kidney injury. *Int J Artif Organs*, 2008, 31, 199-200.
- 4 Anavekar N.S., McMurray J.J.V., Velazquez E.J. et al. Relation between Renal Dysfunction and Cardiovascular Outcomes after Myocardial Infarction. *N Engl J Med*, 2004, 351, 1285-1295.
- 5 Fox S., Muntner P., Chen A.Y. et al. Use of Evidence-Based Therapies in Short-Term Outcomes of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in Patients With Chronic Kidney Disease. A Report From the National Cardiovascular Data Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry. *Circulation*, 2010, 121, 357-365.
- 6 Al Suwaidi J., Reddan D.N., Williams K., Pieper K.S., Harrington R.A., Califf R.M. et al. Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*, 2002, 106, 974-980.
- 7 Moscucci M., Fox K.A.A., Cannon C.P., Klein W., López-Sendón J., Montalescot G., White K., Goldberg R.J. for the GRACE Investigators. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J*, 2003, 24, 1815-1823.
- 8 Mehran R., Nikolsky E., Lansky A.J., Kirtane A.J., Kim Y.H., Feit F. et al. Impact of Chronic Kidney Disease on Early (30-Day) and Late (1-Year) Outcomes of Patients With Acute Coronary Syndromes Treated With Alternative Antithrombotic Treatment Strategies. An ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) Substudy. *J Am Coll Cardiol Intv*, 2009, 2, 748-757.
- 9 Allen LaPointe N.M., Chen A.Y., Alexander K.P. et al. Enoxaparin dosing and associated risk of in-hospital bleeding and death in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Arch Intern Med*, 2007, 167, 1539-1544.
- 10 Collet J.P., Montalescot G., Agnelli G., Van de Werf F., Gurfinkel E.P., Lopez-Sendon J., et al. for the GRACE Investigators. Non-ST-segment elevation acute coronary syndrome in patients with renal dysfunction: benefit of low-molecular-weight heparin alone or with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors on outcomes. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur Heart J*, 2005, 26, 2285-2293.
- 11 The SYNERGY Trial Investigators. Enoxaparin vs. unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA*, 2004, 292, 45-54.