

Le dossier – L'insuffisance cardiaque demain

Comorbidités et insuffisance cardiaque : rôle de l'insuffisance rénale et de l'hyperkaliémie

RÉSUMÉ : L'insuffisance rénale (IR) et son corollaire l'hyperkaliémie sont deux des principales comorbidités de l'insuffisance cardiaque (IC) générant un cercle vicieux auto-aggravant, en rendant difficile l'utilisation des bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA).

Au cours de l'IC chronique, une IR est ainsi retrouvée chez 63 % des patients, modérée à sévère chez 29 %, se compliquant d'hyperkaliémie chez 3 % des patients/an.

Au cours de l'IC aiguë, 25 à 40 % des patients hospitalisés développent une IR aiguë, compliquée d'hyperkaliémie dans 5,6 % des cas. Dans 40 % des cas, l'hyperkaliémie apparaît indépendante de l'altération de la fonction rénale, secondaire à l'utilisation des bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), notamment à l'usage des antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes. L'IR est classiquement considérée comme un marqueur de mauvais pronostic au cours de l'IC.



**M. GALINIER^{1,2,3}, A. GALINIER⁴,
P. FOURNIER¹, E. CARIOU¹,
C. DELMAS^{1,3}, C. BIENDEL-PICQUET¹,
O. LAIREZ^{1,2,3,5}, J. RONCALLI^{1,3}**

¹ Fédération de Cardiologie,
CHU Toulouse-Rangueil, TOULOUSE.

² UMR UT3 CNRS 5288 Evolutionary
Medicine, Obesity and heart failure : molecular
and clinical investigations. INI-CRCT F-CRIN,
GREAT Networks.

³ Université Paul Sabatier-Toulouse III ;
Faculté de Médecine, TOULOUSE.

⁴ Service de Néphrologie,
CHU Toulouse-Rangueil, TOULOUSE.

⁵ Service de Médecine Nucléaire,
CHU Toulouse-Rangueil, TOULOUSE.

L'insuffisance rénale est une complication très fréquente de l'insuffisance cardiaque, aiguë ou chronique, correspondant aux syndromes cardio-rénaux de type 1 et 2. Il s'agit d'une situation complexe, rendant difficile le traitement de l'insuffisance cardiaque, notamment l'utilisation des bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), générant ainsi un cercle vicieux auto-aggravant pouvant se compliquer d'une hyperkaliémie [1]. Celle-ci est à l'origine d'un double danger, l'un, direct, lié à ses propriétés arythmogènes faisant courir un risque de mort subite et l'autre, indirect, pouvant conduire par une non-utilisation des bloqueurs du SRAA à une perte de chance thérapeutique.

Longtemps cantonnée à une contre-indication ou à une précaution d'emploi des bloqueurs du SRAA, l'hyperkaliémie occupe depuis une dizaine d'années une place centrale dans le traitement de

l'insuffisance cardiaque [2]. D'une part, son risque, le plus souvent lié à celui de l'insuffisance rénale, a conduit à l'arrêt de l'utilisation du double blocage du SRAA par l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2), qui est contre-indiquée en cas de co-prescription d'un antagoniste des récepteurs minéralocorticoïdes (ARM), puis au retrait du seul anti-rénine développé, l'aliskiren. D'autre part, son caractère souvent dissocié du degré d'altération de la fonction rénale a conduit au développement de nouvelles résines utilisables en traitement chronique, permettant grâce à la correction au long cours de la kaliémie le maintien des traitements bloquant le SRAA.

Nosologie

Le diagnostic précoce et le suivi d'une insuffisance rénale chronique (IRC)

reposent sur l'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) obtenue par l'équation du CKD-EPI qui présente les meilleures performances en termes d'exactitude, bien que l'adaptation des posologies des médicaments ait été réalisée en fonction de la clairance de la créatinine estimée avec la formule de Cockcroft. Un DFG < 90 mL/min/1,73 m² définit l'IRC, que l'on classe en 4 stades : minime (60-89), modérée (30-59), sévère (15-29) et terminale (< 15). Cependant, dans l'insuffisance cardiaque évoluée, du fait de la diminution de la masse musculaire, ces formules majorent le DFG. Quant à une dégradation de la fonction rénale, qu'elle soit progressive ou aiguë, elle se définit par une augmentation de la créatininémie $\geq 26,5 \mu\text{mol/L}$ (3 mg/L) ou une diminution du DFG ≥ 20 ou 25 %.

L'insuffisance rénale peut se compliquer d'hyperkaliémie dont la définition est arbitraire car ses conséquences délétères dépendent de l'état myocardique sous-jacent ainsi que de la rapidité de son apparition. Néanmoins, des seuils consensuels existent. On parle ainsi d'hyperkaliémie pour des concentrations > 5 mmol/L. Le seuil de dangerosité pour la plupart des patients est de 6 mmol/L. Cependant, chez les patients insuffisants cardiaques, dont le myocarde altéré est plus sensible aux effets arythmogènes de l'hyperkaliémie, un seuil de dangerosité plus bas de 5,5 mmol/L peut être retenu. Ainsi, chez ces patients, le seuil d'intervention thérapeutique sera de 5,5 mmol/L et une action préventive sera développée pour une valeur supérieure à 5 mmol/L.

■ Épidémiologie

Au cours de l'insuffisance cardiaque chronique, une insuffisance rénale est retrouvée chez 63 % des patients, modérée à sévère chez 29 % des sujets, dans une méta-analyse de 11 études [3]. Sa fréquence est identique dans les différents types d'insuffisance cardiaque, elle est ainsi retrouvée chez 47 % des

patients en insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (ICFep) dans l'essai PARAGON-HF [4]. Au cours de l'insuffisance cardiaque aiguë, 25 à 40 % des patients hospitalisés développent une insuffisance rénale aiguë [5]. Dans le registre OFICA, une insuffisance rénale est retrouvée chez 88 % des patients, minime chez 21 %, modérée chez 45 %, sévère chez 19 % et terminale chez 3 % [6]. Quant à une dégradation de la fonction rénale, qu'elle soit progressive ou aiguë, elle survient chez 25 % des insuffisants cardiaques [7].

Les données épidémiologiques concernant la fréquence de l'hyperkaliémie sont rendues aléatoires par la variabilité de la kaliémie au cours de la vie d'un insuffisant cardiaque. Au cours de l'insuffisance cardiaque chronique, elle intéresse 3 % des patients par an [8, 9], valeur retrouvée dans notre base de données de 524 patients où 14 sujets ont une kaliémie $\geq 5 \text{ mmol/L}$. Au cours de l'insuffisance cardiaque aiguë, elle est deux fois plus fréquente, son incidence étant de 5,6 % [10]. Les patients ayant déjà présenté des épisodes d'hyperkaliémie sont à haut risque de récurrence surtout s'ils sont traités par des inhibiteurs du SRAA : ainsi, 50 % des patients développant une hyperkaliémie ont déjà présenté au moins deux épisodes d'hyperkaliémie l'année précédente.

■ Physiopathologie

L'altération de la fonction rénale au cours de l'insuffisance cardiaque aiguë ou chronique est liée à de nombreux mécanismes. Le cœur et le rein interagissant de manière complexe, bidirectionnelle, chacun accélérant le déclin de l'autre et possédant les mêmes facteurs de risque. Les mécanismes principaux sont hémodynamiques, faisant intervenir deux paramètres, la pression de perfusion rénale étant égale à la pression artérielle moyenne moins la pression veineuse rénale [11]. La baisse du débit cardiaque, si elle diminue la pression artérielle,

entraîne une baisse du débit sanguin rénal, du gradient de pression et donc du gradient de filtration, générant ainsi une altération de la fonction rénale. La congestion veineuse, source d'augmentation de la pression veineuse rénale, entraîne une diminution du gradient de perfusion artério-veineux et donc une baisse de la filtration glomérulaire. La part respective de ces deux mécanismes a été étudiée au cours de l'insuffisance cardiaque aiguë, notamment dans l'étude ESCAPE grâce à une exploration hémodynamique [12, 13]. La pression auriculaire droite est le seul paramètre hémodynamique corrélé à la fonction rénale de base et sa réduction active reliée à une stabilité de la fonction rénale.

Cependant, dans une analyse post-hoc, une diminution de la pression artérielle moyenne, mais non de l'index cardiaque [14], est associée à une aggravation de la fonction rénale et inversement, alors qu'aucune corrélation n'a été retrouvée entre les variations de la pression veineuse centrale et l'aggravation de la fonction rénale. Les causes non hémodynamiques d'altération de la fonction rénale sont dominées par les facteurs neuro-hormonaux, activation du SRAA et du système nerveux sympathique [15], l'inflammation systémique avec l'augmentation des taux plasmatiques de TNF alpha et d'interleukine, le stress oxydatif, les maladies rénales qui partagent les mêmes facteurs de risque que l'insuffisance cardiaque, notamment le diabète et l'HTA, et les causes iatrogènes comme les produits de contraste iodés [16-18].

La physiopathologie des hyperkaliémies est dominée par l'insuffisance rénale, bien que certaines apparaissent, en partie du moins, indépendantes de cette dernière, et les causes iatrogènes, représentées essentiellement par les inhibiteurs du SRAA. Le suivi parallèle de la kaliémie et de la créatininémie chez les 3 846 patients insuffisants cardiaques de l'étude HEAAL [9], traités par losartan, illustre parfaitement ces relations.

■ Le dossier – L'insuffisance cardiaque demain

En effet, si dans 60 % des cas l'hyperkaliémie est précédée ou associée à une altération de la fonction rénale, définie par une diminution > 20 % du DFG, dans 40 % des cas l'hyperkaliémie est isolée sans altération de la fonction rénale, due alors pour l'immense majorité des patients à l'utilisation des bloqueurs du SRAA. Par conséquent, si en l'absence d'inhibiteurs du SRAA le risque d'hyperkaliémie est exceptionnel tant que le DFG reste > 30 mL/min, le rein s'adaptant à la kaliémie, ce n'est plus vrai en présence de ces traitements.

Les causes iatrogènes d'hyperkaliémie sont dominées par les bloqueurs du SRAA qui induisent de façon inhérente à leur mode d'action un risque d'hyperkaliémie. Ainsi, dans une étude rétrospective s'intéressant aux cas d'hyperkaliémies iatrogènes graves mettant en jeu le pronostic vital, nous avons pu montrer que dans 90 % des cas il s'agissait de bloqueurs du SRAA parfois utilisés en association [19]. Le risque d'hyperkaliémie induit par les IEC/ARA2 est dose-dépendant, ainsi au cours de l'étude HEAAL, l'utilisation de fortes doses de losartan (150 vs 50 mg) entraîne une augmentation moyenne de 0,042 mmol/L/mois de la kaliémie [9].

Alors que dans l'étude PARADIGM-HF, l'association sacubitril/valsartan est associée à la survenue de moins d'hyperkaliémie que le traitement par énalapril [20], en vie réelle, l'hyperkaliémie représente 6,6 % des effets indésirables rapportés sous l'effet de cette association [21]. Les ARM restent cependant les plus grands pourvoyeurs d'hyperkaliémie, leur utilisation multipliant par 2 le risque d'hyperkaliémie au cours de l'insuffisance cardiaque, qu'elle soit à fraction d'éjection réduite ou préservée.

Les facteurs de risque d'apparition d'une hyperkaliémie sous ARM sont clairement identifiés : l'âge avancé (> 75 ans), le diabète, l'insuffisance rénale chronique (DFG < 50 mL/min) et la valeur de la kaliémie à l'état de base. Les ARM

sont ainsi la principale cause d'hyperkaliémie indépendante d'une altération de la fonction rénale, risque majoré par leur association aux IEC ou aux ARA2 qui semble cependant moindre en cas d'utilisation du sacubitril/valsartan.

D'autres médicaments à visée cardiovasculaire peuvent plus rarement être à l'origine d'une hyperkaliémie : les digitaliques et les bêtabloquants qui diminuent le transport cellulaire de potassium, l'héparine, les diurétiques distaux épargneurs de potassium, amiloride et triamtérène, qui réduisent l'excrétion rénale passive de potassium, les sels de potassium, qui augmentent les apports.

Enfin, d'autres traitements peuvent être en cause, comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens, certains immunosuppresseurs, cyclosporine et tacrolimus, certains agents anti-infectieux, comme le triméthoprime et le pentamidine, et le lithium.

■ Conséquences

Au cours de l'insuffisance cardiaque, qu'elle soit aiguë ou chronique, l'insuffisance rénale est classiquement considérée comme un marqueur de mauvais pronostic, associée à une augmentation du risque de mortalité. Ainsi, une dégradation de la fonction rénale multiplie par 2 le risque de décès [7]. Néanmoins, les circonstances de survenue des variations de la fonction rénale influencent sa valeur pronostique. Une aggravation associée à l'introduction ou à la titration des inhibiteurs du SRAA, si elle reste modérée, n'est pas grave et doit être tolérée. De même, au cours de l'insuffisance cardiaque aiguë, une aggravation de la fonction rénale n'est pas grave si elle est associée à une bonne réponse aux diurétiques et à une perte de poids.

Les conséquences délétères de l'hyperkaliémie sont doubles. De manière directe, elle favorise la survenue de com-

plications rythmiques, l'hyperkaliémie augmentant à la fois le risque d'hyperexcitabilité, tachycardie et fibrillation ventriculaire, et de dépression, bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire, troubles de la conduction intra-ventriculaire, asystolie. Ces complications rythmiques, pouvant être à l'origine de mort subite, sont plus à craindre chez l'insuffisant cardiaque où le myocarde pathologique est plus sensible aux effets arythmogènes de l'hyperkaliémie. Ainsi, dans l'étude HEAAL, l'hyperkaliémie dès le seuil de 5 mmol/L est associée de manière indépendante à une augmentation de 13,5 % du risque de décès ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque [9].

Les relations entre kaliémie et pronostic au cours de l'insuffisance cardiaque sont cependant complexes du fait de l'existence d'une courbe en U reliant le taux de potassium plasmatique et la mortalité [22]. Ainsi, dans une série de 2 164 patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque aiguë suivis 2,8 ans, la mortalité est plus élevée pour une kaliémie < 3,5 mmol/L ou > 5,5 mmol/L [10]. Par rapport aux patients ayant une kaliémie normale, le risque de décès est multiplié par 1,55 pour une kaliémie > 5,5 mmol/L et par 2,35 pour une kaliémie < 3,5 mmol/L, alors qu'une normalisation de la kaliémie est associée de manière indépendante à une diminution du risque de décès. De manière indirecte, elle induit une utilisation suboptimale des bloqueurs du SRAA, en particulier si l'hyperkaliémie est indépendante d'une altération de la fonction rénale, entraînant une perte de chance pour ces patients.

■ Conséquences thérapeutiques

Au cours de l'insuffisance cardiaque aiguë, plusieurs médicaments ont été testés sans succès pour améliorer la fonction rénale, comme le nésiritide, un analogue du BNP, une faible dose de dopamine au cours de l'essai ROSE [23], la rolofylline dans l'étude PROTECT [24],

le tolvaptan, un antagoniste du récepteur V2 de la vasopressine, dans l'essai EVEREST, la sérélaxine dans l'étude RELAX-AHF2 [25].

L'intensité et les méthodes d'obtention de la déplétion hydrosodée ont également été testées. Dans l'essai DOSE, les fortes doses de diurétiques, en comparaison des faibles posologies, sont associées à une diurèse plus importante mais à une altération de la fonction rénale [26]. Dans l'étude CARESS-HF, l'hémo-filtration, comparée aux diurétiques, a entraîné une perte de poids plus importante mais une aggravation de la fonction rénale plus fréquente [27]. Néanmoins, une congestion veineuse persistante étant plus grave qu'une dégradation de la fonction rénale, si cette dernière demeure modérée, il ne faut pas diminuer la dose de diurétiques et respecter cette "pseudo-insuffisance rénale", qui n'est que le reflet de l'hémoconcentration générée [28]. Au cours de l'insuffisance cardiaque chronique à fraction d'éjection préservée, la dégradation de la fonction rénale lors de l'introduction des bloqueurs du SRAA est par contre associée à un mauvais pronostic au cours d'une méta-analyse [29].

Au cours de l'insuffisance cardiaque chronique à fraction d'éjection réduite, l'insuffisance rénale et l'hyperkaliémie sont des facteurs de sous-prescription des traitements de fond, notamment des inhibiteurs du SRAA, ce qui participe à l'aggravation du pronostic. Lors de l'introduction ou de la titration des IEC ou des ARM, une altération de la fonction rénale précoce n'est pas associée à une aggravation du pronostic [30], pouvant même être considérée pour les IEC comme un marqueur d'efficacité sur l'hémodynamique intrarénale, lié à la levée de la vasoconstriction des artérioles efférentes glomérulaires, amenant alors à parler de "pseudo-aggravation de la fonction rénale". Ainsi, une aggravation de la fonction rénale pendant l'initiation des bloqueurs du SRAA est tolérable dans la mesure où l'augmen-

tation de la créatinine est $< 50\%$, sans dépasser $265\text{ }\mu\text{mol/L}$ (30 mg/L), et que la diminution du DFG est $< 25\text{ mL/min/m}^2$. Au-delà, il faut diminuer les doses ou arrêter le traitement.

■ Traitement de l'hyperkaliémie

Le traitement des hyperkaliémies est à la fois préventif et curatif. Pour les prévenir, des règles strictes d'utilisation des bloqueurs du SRAA doivent être appliquées. Les ARM ne doivent pas être initiés si la kaliémie de base est $> 5\text{ mmol/L}$ ou le DFG $< 30\text{ mL/min}$, et débutés à demi-dose si le DFG est compris entre 30 et 60 mL/min/m^2 . Les IEC ou les ARA2 doivent être introduits très progressivement si le DFG est $< 30\text{ mL/min}$ sous surveillance régulière de la kaliémie et la créatininémie, et ne doivent pas être utilisés sauf avis néphrologique contraire si le DFG est $< 15\text{ mL/min}$. Plus que ces valeurs théoriques, c'est l'évolution des paramètres biologiques dont la surveillance doit être rigoureuse qui guidera les prescriptions de bloqueurs du SRAA. De plus, ces patients fragiles doivent bénéficier d'une éducation thérapeutique qui leur permettra de ne pas utiliser de sels de régime contenant du potassium ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens et d'arrêter d'utiliser les ARM dans les situations à risque d'hypovolémie et donc d'insuffisance rénale fonctionnelle comme une diarrhée, des vomissements, un syndrome infectieux sévère, un épisode de canicule, en attendant l'avis du médecin.

Le traitement curatif, en dehors des hyperkaliémies sévères mettant en jeu le pronostic vital qui nécessitent l'utilisation de polystyrène sulfonate de sodium, le recours au furosémide intraveineux, à une perfusion d'insuline-glucose, à l'alcalinisation et si nécessaire à une épuration extrarénale, associés en cas de menace rythmique à une injection de gluconate de calcium, repose sur l'adaptation des posologies des inhibiteurs du SRAA et/ou l'utilisation de

résines. L'adaptation des posologies des bloqueurs du SRAA n'obéit pas à des recommandations précises mais, consensuellement, on peut admettre que, chez l'insuffisant cardiaque, pour une kaliémie comprise entre 5 et $5,5\text{ mmol/L}$, on diminue de moitié les doses des bloqueurs du SRAA avec un contrôle biologique à une semaine et qu'on arrête ces traitements pour une kaliémie $> 5,5\text{ mmol/L}$. Ces règles sont d'autant plus logiques que l'hyperkaliémie est liée à une insuffisance rénale et que le médicament en cause est d'élimination rénale comme les IEC.

Dans les autres cas, en dehors des hyperkaliémies dangereuses, le recours aux résines échangeuses d'ions pourrait être une alternative. Les résines actuellement à notre disposition, comme le polystyrène sulfonate de sodium, bien qu'efficaces en aigu, n'étant pas adaptées à un traitement au long cours du fait de leurs éventuels effets secondaires digestifs, rendant compte d'une mauvaise observance, de nouvelles résines adaptées au traitement chronique de l'hyperkaliémie ont été développées : le patiomer et le ZS-9.

>>> Le patiomer, une résine échangeuse d'ions à base de calcium, a été testé chez l'insuffisant cardiaque au cours de l'essai PEARL-HF [31] où il s'est révélé efficace et bien toléré, n'induisant pas d'hypokaliémie puisque, cause de l'élévation du potassium, le traitement par inhibiteur du SRAA était maintenu grâce à sa prescription. Commercialisé depuis 2 ans aux États-Unis, il n'a pas entraîné d'effets indésirables graves. Aucune donnée de morbi-mortalité n'est disponible, mais au cours de l'insuffisance cardiaque, la normalisation de la kaliémie a été associée à une amélioration du pronostic [10].

>>> Le ZS-9 est une résine échangeuse d'ions à base de zirconium qui contient du sodium et semble donc moins adapté au traitement des patients insuffisants cardiaques.

Le dossier – L'insuffisance cardiaque demain

Techniques d'épuration extrarénale

L'hémodiafiltration a donné des résultats contradictoires au cours des études UNLOAD et CARESS-HF [27, 32-34]. Il faut ainsi recourir à cette technique chez les patients présentant un syndrome cardio-rénal avec rétention hydrosodée résistante à un traitement diurétique bien conduit.

La dialyse péritonéale peut être proposée aux insuffisants cardiaques chroniques nécessitant des hospitalisations itératives pour rétention hydrosodée majeure et ayant développé une résistance progressive aux diurétiques afin de contrôler leur volémie, inéligibles, du fait souvent de leur caractère polypathologique, à un programme de greffe ou d'assistance circulatoire. Elle diminue les réhospitalisations et améliore la qualité de vie [35, 36].

Dans l'avenir, il faut développer des agents pharmacologiques possédant à la fois des actions favorables cardiaques et rénales, les inhibiteurs de SGLT-2, qui assurent une décongestion en bloquant l'absorption de sodium et de glucose au niveau du tubule proximal, tout en améliorant à long terme la fonction rénale, pourraient être intéressants [37]. De plus, il faut changer de paradigme dans la prise en charge des hyperkaliémies chroniques des patients insuffisants cardiaques, du moins ceux à fraction d'éjection réduite pour lesquels le traitement doit obéir à de solides recommandations, en privilégiant le long terme grâce à l'utilisation des nouvelles résines permettant de maintenir les traitements par inhibiteurs du SRAA. En effet, les bloqueurs du SRAA améliorent le pronostic, y compris en présence d'une hyperkaliémie au cours des essais HEAAL et EMPHASIS [9].

Ainsi, dans un avenir proche, devant la survenue d'une hyperkaliémie chez un insuffisant cardiaque, deux alternatives thérapeutiques seront possibles en fonction de l'existence ou non d'une altération de la fonction rénale associée :

– en sa présence, il faudra, comme actuellement, réduire les posologies des bloqueurs du SRAA ;

– en son absence, il faudra prescrire une résine au long cours en maintenant à dose optimale les bloqueurs du SRAA, dernière situation qui sera plus fréquente avec les ARM.

Conclusion

Si fonctions cardiaques et rénales évoluent le plus souvent parallèlement, une amélioration de l'état cardiaque étant suivie d'une amélioration de la fonction rénale, une aggravation de la fonction rénale n'est pas toujours grave si elle est associée à une bonne réponse aux diurétiques dans l'insuffisance cardiaque aiguë ou à l'introduction ou à la titration des bloqueurs du SRAA dans l'insuffisance cardiaque chronique à fraction d'éjection réduite, alors qu'une amélioration de la fonction rénale n'est pas forcément un critère de bon pronostic dans l'insuffisance cardiaque aiguë.

Une analyse de l'hémodynamique et de la volémie, à l'aide de tous les moyens disponibles, afin d'apprécier les mécanismes en cause, en distinguant le rôle de la diminution du débit cardiaque et de la congestion veineuse, est une étape essentielle afin d'apporter les bonnes réponses thérapeutiques. Le maintien de l'utilisation des bloqueurs du SRAA doit être privilégié pour ne pas entraîner par un excès de prudence une perte de chance liée à leur non-prescription, sous surveillance biologique stricte.

Dans les cas les plus sévères, une collaboration avec le néphrologue s'impose et le recours à l'hémodiafiltration en aigu et à la dialyse péritonéale en chronique doit être envisagé.

BIBLIOGRAPHIE

1. TUEGEL C, BANSAL N. Heart failure in patients with kidney disease. *Heart*, 2017;103:1848-1853.

2. LLUBANI R, VUKADINOVIC D, WERNER C *et al.* Hyperkalaemia in heart failure. Pathophysiology, implications and therapeutic perspectives. *Curr Heart Fail Rep*, 2018;15:390-397.
3. SMITH GL, LICHTMAN JH, BRACKMEN MB *et al.* Renal impairment and outcomes in heart failure: systemic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 47:1987-1996.
4. SOLOMON SD, PIZKALA AR, LEFKOWITZ MP *et al.* Baseline characteristics of patients with heart failure and preserved ejection fraction in the PARAGON-HF Trial. *Circ Heart Fail*, 2018;11:e004962.
5. DAMMAN K, NAVIS G, VOORS AA *et al.* Worsening renal function and prognosis in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Card Fail*, 2007;13:599-608.
6. LOGEART D, ISNARD R, RESHE-RIGON M *et al.* Current aspects of the spectrum of acute heart failure syndromes in a real-life setting: the OFICA study. *Eur J Heart Fail*, 2013;15:465-476.
7. DAMMAN K, VALENTE MA, VOORS AA *et al.* Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an update meta-analysis. *Eur Heart J*, 2014;35:455-469.
8. SARWAR CMS, PAPADIMITRIOU L, PITT B *et al.* Hyperkalemia in heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2016;68:1575-1589.
9. ROSSIGNOL P, DOBRE D, GREGORY D *et al.* Incident hyperkalemia may be an independent therapeutic target in low ejection fraction heart failure patients: insights from the HEAAL Study. *Int J Cardiol*, 2014;173:380-387.
10. NÚÑEZ J, BAYÉS-GENIS A, ZANNAD F *et al.* Long-term potassium monitoring and dynamics in heart failure and risk of mortality. *Circulation*, 2018;137:1320-1330.
11. DI NICOLÒ P. The dark side of the kidney in cardio-renal syndrome: renal venous hypertension and congestive kidney failure. *Heart Fail Rev*, 2018; 23:291-302.
12. BINANAY C, CALIFF RM, HASSELBLAD V *et al.* ESCAPE Investigators and ESCAPE Study Coordinators. Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: the ESCAPE trial. *JAMA*, 2005;294:1625-1633.
13. NORHIA A, HASSELBLAD V, STEBBINS A *et al.* Cardioresenal interactions: insights from the ESCAPE trial. *J Am Coll Cardiol*, 2008;51:1268-1274.
14. HANBERG JC, SURY K, WILSON FP *et al.* Reduced cardiac index is not the dominant driver of renal dysfunction in heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2016; 67:2199-2208.

15. DESPAS F, DETIS N, DUMONTEIL N *et al.* Excessive sympathetic activation in heart failure with chronic renal failure: role of chemoreflex activation. *J Hypertens*, 2009;27:1849-1854.
16. BAGSHAW SM, CRUZ DN, ASPROMONTE N *et al.* Epidemiology of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference. *Nephrol Dial Transplant*, 2010;25:1406-1416.
17. McCULLOUGH PA, KELLUM JA, HAASE M *et al.* Pathophysiology of the cardio-renal syndromes: executive summary from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Contrib Nephrol*, 2013;182:82-98.
18. COLOMBO PC, GANDA A, LIN J *et al.* Inflammatory activation: cardiac, renal and cardio-renal interactions in patients with the cardiorenal syndrome. *Heart Fail Rev*, 2012;17:177-190.
19. NOIZE P, BAGHERI H, DURRIEU G *et al.* Life-threatening drug-associated hyperkalemia: a retrospective study from laboratory signals. *Pharmacoevidemiol Drug Saf*, 2011;20:747-753.
20. McMURRAY JJ, PACKER M, DESAI A *et al.* Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*, 2014;371:993-1004.
21. MOULIS D, ROUSSEAU V, CHEBANE L *et al.* Serious adverse drug reactions with sacubitril/valsartan Entresto®: a French pharmacovigilance survey. *Eur J Clin Pharmacol*, 2018;74:983-984.
22. ALDAHL M, JENSEN ASC, DAVIDSEN L *et al.* Associations of serum potassium levels with mortality in chronic heart failure patients. *Eur Heart J*, 2017;38:2890-2896.
23. CHEN HH, ANSTROM KJ, GIVERTZ MM *et al.* Low-dose dopamine or low-dose nesiritide in acute heart failure with renal dysfunction: the ROSE acute heart failure randomized trial. *JAMA*, 2013;310:2533-2543.
24. MASSIE BM, O'CONNOR CM, METRA M *et al.* Rolofylline, an adenosine A1-receptor antagonist, in acute heart failure. *N Engl J Med*, 2010;363:1419-1428.
25. TEERLINK JR, VOORS AA, PONIKOWSKI P *et al.* Serelaxin in addition to standard therapy in acute heart failure: rationale and design of the RELAX-AHF-2 study. *Eur J Heart Fail*, 2017;19:800-809.
26. FELKER GM, LEE KL, BULL DA *et al.* Diuretics strategies in patients with acute decompensated heart failure. *En Engl J Med*, 2011;364:797-805.
27. BART BA, GOLDSMITH SR, LEE KL *et al.* Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med*, 2012;367:2296-2304.
28. METRA M, DAVISON B, BETTARI L *et al.* Is worsening renal function an ominous prognostic sign in patients with acute heart failure? The role of congestion and its interaction with renal function. *Circ Heart Fail*, 2012;5:54-62.
29. BELDHUIS IE, STRENG KW, TER MAATEN JM *et al.* Renin-angiotensin system inhibition, worsening renal function, and outcome in heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction: a meta-analysis of published study data. *Circ Heart Fail*, 2017;10:e003588.
30. VARDENY O, WU DH, DESAI A *et al.* Influence of the baseline and worsening renal function on efficacy of spironolactone in patients with severe heart failure: insights from RALES (Randomized ALdactone Evaluation Study). *J Am Coll Cardiol*, 2012;60:2082-2089.
31. PALAKA E, LEONARD S, BUCHANAN-HUGHES A *et al.* Evidence in support of hyperkalaemia management strategies: a systematic literature review. *Int J Clin Pract*, 2018;72. Doi: 10.1111/icjp.13052.
32. COSTANZO MR, GUGLIN ME, SALTZBERG MT *et al.* Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2007;49:675-683.
33. RONCO C, McCULLOUGH P, ANKER SD *et al.* Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J*, 2010;31:703-711.
34. GRODIN JL, CARTER S, BART SA *et al.* Direct comparison of ultrafiltration to pharmacological decongestion in heart failure: a per-protocol analysis of CARRESS-HF. *Eur J Heart Fail*, 2018;20:1148-1156.
35. COURIVAUD C, KAZORY A, CRÉPIN T *et al.* Peritoneal dialysis reduces the number of hospitalization days in heart failure patients refractory to diuretics. *Perit Dial Int*, 2014;34:100-108.
36. SANCHEZ JE, ORTEGA T, RODRIGUEZ C *et al.* Efficacy of peritoneal ultrafiltration in the treatment of refractory congestive heart failure. *Nephrol Dial Transplant*, 2010;25:605-610.
37. ZINMAN B, LACHIN JM, INZUCCHI SA *et al.* Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2016;374:1094.

Le Pr M. Galinier a déclaré les liens d'intérêts suivants: collaboration board avec le laboratoire Vifor (qui commercialisera le Patiromer). Les autres auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.