

Le dossier

Pourquoi le cardiologue doit-il s'intéresser au rein ?

Coordination : B. MOULIN



Quelle cible de pression artérielle viser en fonction du DFG ?

Comment gérer une hyperkaliémie chez l'insuffisant cardiaque ?

Les maladies cardiaques, rénales et métaboliques forment-elles un continuum thérapeutique ?

Quand et comment impliquer le néphrologue dans le suivi d'un patient en cardiologie ?



COMITÉ D'HONNEUR

Pr J. Acar, Pr M. Bertrand, Pr J.P. Bounhoure, Pr J.P. Bourdarias, Pr M. Brochier, Pr J.P. Broustet, Pr A. Casassoprana, Pr J. Deanfield, Pr J.M. Gilgenkrantz, Pr P. Godeau, Pr R. Gourgon, Pr R. Grolleau, Pr L. Guize, Pr P. Hugenholtz, Pr J. Kachaner, Pr H. Kulbertus, Pr J. Lanfranchi, Pr P. Lesbre, Pr S. Levy, Pr J.M. McKenna, Pr J.M. Mallion, Pr G. Motté, Pr A. Nitenberg, Pr J.Y. Neveux, Dr J.P. Ollivier, Pr J. Puel, Pr M. Safar, Pr K. Schwartz, Pr F.W. Serruys, Pr R. Slama, Pr B. Swynghedauw, Pr P. Touboul, Pr P. E. Valère

COMITÉ SCIENTIFIQUE

Pr J. Amar, Pr P. Amarengo, Pr M.C. Aumont, Pr J.P. Bassand, Pr J.P. Becquemin, Pr A. Benetos, Pr A. Berdeaux, Pr J. Blacher, Pr J.J. Blanc, Pr O. Blétry, Pr M.G. Bousser, Pr E. Bruckert, Pr B. Chamontin, Pr B. Charbonnel, Pr A. Cohen, Pr S. Consoli, Pr Y. Cottin, Pr J.C. Daubert, Pr J. de Leiris, Pr H. Douard, Pr J.L. Dubois-Randé, Pr H. Eltchaninoff, Pr J.L. Elghozi, Pr J. Ferrières, Pr M. Galinier, Pr J. Garot, Pr P. Gibelin, Pr T. Gillebert, Pr X. Girerd, Pr P. Guéret, Pr P.J. Guillausseau, Pr A. Hagège, Pr T. Hannedouche, Pr O. Hanon, Pr L. Hittinger, Pr B. Jung, Pr Y. Juillière, Pr E. Kieffer, Pr J.M. Lablanche, Pr A. Leenhardt, Pr J.Y. Le Heuzey, Pr D. Loisançe, Pr J. Machecourt, Pr J.L. Mas, Pr G. Meyer, Dr J.P. Monassier, Pr J.J. Mourad, Pr G. Montalescot, Pr A. Pavié, Pr R. Roudaut, Pr D. Sidi, Pr M. Slama, Pr G. Slama, Pr J.L. Schlienger, Pr G. Steg, Pr D. Thomas, Pr C. Tribouilloy, Pr P. Valensi, Pr E. Van Belle

COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

Dr B. Brembilla-Perrot, Dr J. Chapman, Dr B. Cormier, Dr X. Copie, Pr J.N. Dacher, Dr M. Dahan, Dr T. Denolle, Dr F. Diévert, Dr P. Dupouy, Dr F. Extramiana, Dr L. Fermont, Dr J.M. Foulit, Dr D. Himbert, Pr Ph. Hoang The Dan, Pr P. Jourdain, Dr J.M. Juliard, Dr D. Karila-Cohen, Pr J.P. Laissy, Dr S. Lafitte, Dr D. Logeart, Dr D. Marcadet, Dr P.L. Massoure, Pr J.L. Monin, Dr M.C. Morice, Pr A. Pathak, Dr J.F. Paul, Dr D. Payen, Dr O. Paziand, Dr F. Philippe, Dr G. Pochmalicki, Dr P. Réant, Dr Ph. Ritter, Pr J. Roncalli, Dr C. Scheublé, Dr L. Tafanelli, Dr B. Vaisse, Pr B. Verges

RÉDACTEUR EN CHEF

Dr M. Genest

DIRECTEUR DE LA RÉDACTION

Dr F. Diévert

DIRECTEUR DES PUBLICATIONS

T. Klein

DIRECTEUR DES RÉDACTIONS

Dr C. Reitz

DIRECTEUR DES RÉDACTIONS ASSOCIÉ

Dr M.-S. Dilhuydy

RÉALITÉS CARDIOLOGIQUES

est éditée par Performances Médicales
65 rue d'Aguesseau
92100 BOULOGNE-BILLANCOURT
Tél. : 01 47 00 67 14
E-mail : info@performances-medicales.com

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

A.-L. Languille, A. Oudry

PUBLICITÉ

D. Chargy

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

IMPRIMERIE

Imprimerie : L'Ormont
88100 Saint-Dié-des-Vosges
Commission paritaire : 0127 T 81117
ISSN : 1145-1955
Dépôt légal : 1^{er} trimestre 2025

Sommaire

Février/Mars 2025

n° 397



LE DOSSIER

Pourquoi le cardiologue doit-il s'intéresser au rein ?

- 3 **Éditorial**
Cœur et rein, un couple de plus en plus indissociable...
B. MOULIN
- 4 **Quelle cible de pression artérielle viser en fonction du DFG ?**
S. RUBIN
- 10 **Comment gérer une hyperkaliémie chez l'insuffisant cardiaque ?**
J. CAUTELA, B. MOULIN
- 16 **Les maladies cardiaques, rénales et métaboliques forment-elles un continuum thérapeutique ?**
F. DIÉVERT, J. CAUTELA, B. MOULIN
- 26 **Interprétation du bilan rénal**
S. RUBIN
- 30 **Quand et comment impliquer le néphrologue dans le suivi d'un patient en cardiologie ?**
B. MOULIN
- 34 **En pratique, on retiendra**

Un bulletin d'abonnement est en page 33.
Image de couverture :
©Marko Aliaksandr@shutterstock.com

Le dossier – Pourquoi le cardiologue doit-il s'intéresser au rein ?

Éditorial

Cœur et rein, un couple de plus en plus indissociable...



B. MOULIN
Service de néphrologie,
Hôpitaux universitaires, STRASBOURG.

L'interdépendance entre le système cardiovasculaire et les reins repose sur des mécanismes complexes, créant un véritable cercle vicieux communément appelé syndrome cardio-rénal. L'insuffisance cardiaque modifie la perfusion rénale soit de façon aiguë, soit sur un mode chronique favorisant dans les deux situations la survenue de lésions rénales liées, entre autres, à l'ischémie aiguë ou chronique. Inversement, une dysfonction rénale aggrave le pronostic cardiovasculaire en perturbant l'homéostasie volémique, électrolytique et métabolique, ce qui a conduit à considérer la maladie rénale chronique (MRC) aux stades modéré et sévère comme une situation à haut, voire très haut risque cardiovasculaire.

Au-delà de la simple approche "hémodynamique" du syndrome cardiorénal mise en avant dès les premières publications de C. Ronco en 2008, le concept plus récent de **syndrome cardio-rénal et métabolique** a été introduit. Il permet d'inclure les effets délétères induits par l'obésité, le diabète et un certain nombre de facteurs métaboliques et inflammatoires qui participent à des mécanismes pro-fibrosants communs aux deux organes. Dans ce contexte, la fréquence de l'association de pathologies cardiaques et rénales, et le fait que les stratégies de **néphroprotection** et de **cardioprotection** actuelles font appel aux mêmes classes thérapeutiques, justifient une prise en charge optimale et mutualisée cardio-néphrologique de bon nombre de patients coronariens et/ou insuffisants cardiaques.

Ce numéro spécial de *Réalités cardiologiques* a été conçu pour vous apporter des éléments de réflexion et d'information à la lumière des dernières avancées thérapeutiques. Dans un article original, le **Dr François Diévert** traite notamment de l'approche synergique de la protection cardiaque et rénale à travers les données récentes de la littérature. Il est intéressant d'y constater que les mêmes études explorant la progression de l'insuffisance rénale ont également fourni des informations contributives sur la réduction du risque cardio-vasculaire et inversement...

De même, la question des cibles de pression artérielle abordée par le **Pr Sébastien Rubin** chez le patient atteint de maladie rénale chronique, qui reste un sujet très débattu de chaque côté de l'océan Atlantique, est traitée de façon critique avec finalement une résistance aux injonctions émanant de l'étude SPRINT pour un consensus plus européen.

Dans le contexte de la mise à disposition de nouveaux chélateurs du potassium, nous vous proposons, avec le **Dr Jennifer Cautela**, un regard croisé cardionéphrologique sur le risque imputable à l'hyperkaliémie et sur sa prise en charge optimale pour éviter de priver nos patients des traitements par bloqueurs du système rénine angiotensine aldostérone. Pour finir, nous vous présentons avec le **Pr Sébastien Rubin** deux articles pratiques sur l'interprétation d'un bilan rénal ainsi qu'une synthèse sur les situations devant faire orienter un patient cardiologique vers une consultation de néphrologie.

Très bonne lecture à tous !

Le dossier – Pourquoi le cardiologue doit-il s'intéresser au rein ?

Quelle cible de pression artérielle viser en fonction du DFG ?

RÉSUMÉ : L'hypertension artérielle (HTA) est un facteur clé dans la progression de la maladie rénale chronique (MRC) et dans le risque cardiovasculaire. Les recommandations sur la cible tensionnelle en MRC ont évolué, passant de seuils différenciés selon la protéinurie (KDIGO 2012) à une cible unique < 120 mmHg (KDIGO 2021), basée principalement sur l'étude SPRINT.

Cependant, cette approche a été critiquée pour son manque de généralisation aux patients MRC avancés et diabétiques, ainsi que pour les biais liés à la méthode de mesure de la pression artérielle. En réponse, l'ESH (*European Society of Hypertension*) 2023 et l'ESC (*European Society of Cardiology*) 2024 recommandent une approche plus nuancée : un objectif entre 120 et 140 mmHg, ajusté en fonction du profil du patient, notamment l'âge, la protéinurie et la tolérance clinique.

En pratique, l'automesure est recommandée pour ajuster la prise en charge. Les objectifs clés sont un contrôle de la pression artérielle < 130/80 mmHg pour la majorité des patients MRC en automesure, et une PA < 140/90 mmHg pour tous nos patients (à l'exception des patients avec grande fragilité).



S. RUBIN
CHU, BORDEAUX.

L'hypertension artérielle (HTA) constitue le principal facteur de risque de morbidité et de mortalité cardiovasculaire, notamment chez les patients atteints de maladie rénale chronique (MRC). Le débit de filtration glomérulaire (DFG) et l'albuminurie sont bien reconnus comme étant chacun des marqueurs majeurs du risque cardiovasculaire [1]. Chez ces patients, l'HTA n'est pas uniquement un facteur de progression de la MRC, mais représente une cible thérapeutique essentielle pour prévenir les événements cardiovasculaires.

La détermination de la cible de pression artérielle (PA) optimale chez les patients MRC a été l'objet de nombreuses études et recommandations. Traditionnellement, les directives ont adapté les objectifs en fonction du niveau de protéinurie, imposant des seuils plus stricts aux patients avec une albuminurie significative. Les recommandations actuelles présentent des divergences notables : KDIGO 2021 (recommandation de la Société internationale de néphrologie) prône une cible de PAS < 120 mmHg, obtenue

selon un protocole strict de mesures standardisées, tandis que l'ESH 2023 et l'ESC 2024 suggèrent une cible entre 120 et 140 mmHg, en tenant compte du profil du patient, de sa tolérance au traitement et de sa pression artérielle diastolique.

Cet article analysera l'évolution des recommandations sur la cible de PA chez le patient MRC, examinera les données récentes soutenant ces recommandations et leurs implications cliniques. L'objectif est **d'apporter des éléments pratiques aux cliniciens** pour optimiser la prise en charge de la pression artérielle dans cette population à très haut risque.

Évolution des recommandations sur la cible tensionnelle en MRC : une histoire sans fin ?

>>> Recommandations avant 2021

Les recommandations initiales distinguaient les objectifs tensionnels selon le

niveau de protéinurie. Les recommandations KDIGO publiées en 2012 proposaient [2] :

- **une cible de PAS < 130/80 mmHg pour les patients avec une albuminurie significative (≥ 300 mg/j ou équivalent) ;**
- **une cible plus souple < 140/90 mmHg était retenue pour les autres patients.**

Ces recommandations s'appuyaient sur plusieurs essais cliniques qui ont analysé l'effet de la réduction de la PA sur la progression de la MRC et les complications cardiovasculaires.

- L'essai **MDRD** [3] (1994, 840 patients inclus) a comparé une cible tensionnelle plus stricte (PAM < 92 mmHg, soit ~125/75 mmHg) à une cible standard (PAM < 107 mmHg, soit ~140/90 mmHg). Chez les patients avec une protéinurie > 1 g/j, une pression artérielle plus basse a significativement ralenti le déclin du DFG, alors qu'aucun bénéfice n'a été observé chez ceux avec une protéinurie plus faible.

- L'essai **HOT** [4] (1998, 18 790 patients hypertendus inclus) a comparé trois cibles de pression diastolique (< 90 mmHg, < 85 mmHg, < 80 mmHg). Une baisse plus importante de la pression diastolique (≤ 80 mmHg) a montré un bénéfice cardiovasculaire chez les patients diabétiques, mais aucun effet clair sur la progression de la MRC. Cependant, une analyse *post hoc* a suggéré qu'un contrôle plus strict pourrait ralentir la progression rénale chez les patients avec albuminurie significative.

- L'essai **AASK** [5] (2002, 1 067 patients afro-américains atteints d'hypertension et de MRC inclus) a évalué une cible tensionnelle intensive (PAM < 92 mmHg) *versus* une cible standard (102-107 mmHg). Un bénéfice sur la progression de la MRC a été constaté uniquement chez les patients ayant une protéinurie > 300 mg/g, sans avantage notable pour ceux avec une protéinurie plus faible (KDIGO 2012, p. 360).

- Une analyse combinée des essais MDRD et AASK [6] (n = 1 907) a étudié l'effet du contrôle tensionnel strict sur les issues rénales et la mortalité, sur un suivi médian de 14,9 ans. Chez les patients ayant une protéinurie $\geq 0,44$ g/g, une réduction plus stricte de la pression artérielle a diminué significativement le risque d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale (HR = 0,77 ; IC95 % : 0,64-0,92). Un effet protecteur sur la mortalité a été observé chez ceux avec un DFG < 30 mL/min/1,73 m² (HR = 0,73 ; IC 95 % : 0,59-0,92), alors qu'aucun bénéfice n'a été constaté chez ceux avec un DFG ≥ 30 mL/min/1,73 m².

- L'essai **REIN-2** [7] (2005, 338 patients atteints de MRC non diabétique protéinurique, DFG moyen de 35 mL/min/1,73 m², protéinurie moyenne de 3 g/j) a évalué l'effet de l'ajout de félodipine à un traitement de base par ramipril. L'intensification du traitement antihypertenseur n'a pas permis d'améliorer significativement la progression de la MRC. La différence de pression artérielle atteinte entre les groupes étant limitée (réduction supplémentaire de 4 mmHg pour la PAS et de 2 mmHg pour la PAD), aucun bénéfice supplémentaire n'a été observé.

- Ces études ont conduit à une différenciation des objectifs tensionnels selon le degré de protéinurie dans les recommandations KDIGO 2012.

■ Puis tout a basculé...

>>> KDIGO 2021 : une cible universelle de PAS < 120 mmHg ?

Les nouvelles recommandations KDIGO 2021 préconisent une cible de PAS < 120 mmHg chez les patients atteints de maladie rénale chronique (MRC) diabétiques et non diététiques à l'exclusion des transplantés rénaux [8], en se basant principalement sur les résultats d'un seul essai clinique (SPRINT). Cette recommandation a été vivement criti-

quée par la communauté néphrologique et les recommandations qui suivront.

>>> Fondements scientifiques des recommandations KDIGO 2021

L'étude SPRINT [9] (*Systolic Blood Pressure Intervention Trial*), publiée en 2015, a inclus 9 361 patients **non diabétiques** âgés de plus de 50 ans, présentant une pression artérielle systolique comprise entre 130 et 180 mmHg. Les patients inclus devaient présenter un risque cardiovasculaire accru. Ce risque était défini par la présence d'une maladie cardiovasculaire clinique ou subclinique (hors AVC), une maladie rénale chronique avec un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) entre 20 et moins de 60 mL/min/1,73 m², un score de risque cardiovasculaire de Framingham ≥ 15 % à 10 ans ou un âge ≥ 75 ans. Les critères d'exclusion comprenaient la présence d'un diabète, une protéinurie supérieure à 1 g/j, une maladie rénale polykystique, un antécédent d'AVC récent, une insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite (< 35 %), ou encore les patients dialysés. Dans SPRINT, seulement 28 % des participants avaient un DFGe inférieur à 60 mL/min/1,73 m². L'albuminurie était de $42,6 \pm 165,8$ mg/g.

Les résultats de SPRINT ont montré que la réduction intensive de la PAS à moins de 120 mmHg entraînait une diminution relative de 25 % du critère composite cardiovasculaire, comprenant infarctus du myocarde, AVC, insuffisance cardiaque et décès cardiovasculaire (HR = 0,75 ; IC 95 % : 0,64-0,89 ; p < 0,001). De plus, la mortalité toutes causes confondues était réduite de 27 % dans le groupe traité de manière intensive (HR = 0,73 ; IC95 % : 0,60-0,90 ; p = 0,003). Toutefois, cette approche intensive s'est accompagnée d'une augmentation des effets indésirables, notamment une hypotension (2,4 % *versus* 1,4 %, p < 0,05), une syncope (2,3 % *versus* 1,7 %) et une insuffisance rénale aiguë (4,1 % *versus* 2,5 %, p < 0,001).

Le dossier – Pourquoi le cardiologue doit-il s'intéresser au rein ?

Et pour les diabétiques, comment les recommandations KDIGO 2021 justifient-elles cette cible de PAS < 120 mmHg ?

L'étude ACCORD [10] (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*), publiée en 2010, était un essai multicentrique qui évaluait l'impact de deux stratégies de prise en charge chez 10 251 patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire : un contrôle intensif de la glycémie (HbA1c < 6,0 %) contre un contrôle standard (HbA1c ≤ 8,0 %), et un contrôle intensif de la pression artérielle (PAS < 120 mmHg) contre un contrôle standard (PAS < 140 mmHg) dans un sous-groupe de 4 733 patients (ACCORD BP).

Les résultats d'ACCORD BP [11] ont montré qu'en analyse globale, la réduction intensive de la pression artérielle n'entraînait pas de réduction significative du critère composite cardiovasculaire par rapport au groupe contrôle (HR = 0,88 ; IC95 % : 0,73-1,06 ; p = 0,20). Cependant, une réduction significative du risque d'accident vasculaire cérébral de 41 % a été observée dans le groupe intensif (HR = 0,59 ; IC95 % : 0,39-0,89 ; p = 0,01). Aucun bénéfice significatif sur la mortalité totale n'a été rapporté (HR = 1,06 ; IC95 % : 0,85-1,33 ; p = 0,64).

L'analyse des sous-groupes a toutefois révélé que lorsque l'on excluait les patients soumis au contrôle glycémique strict (HbA1c < 6,0 %), l'effet bénéfique de la réduction tensionnelle intensive devenait plus évident. Dans le bras de contrôle glycémique standard (HbA1c ≤ 8,0 %), la réduction de la pression artérielle était associée à une diminution significative des événements cardiovasculaires, avec un effet similaire à celui observé dans SPRINT (HR combiné = 0,82 ; IC 95 % : 0,68-0,98). En revanche, dans le sous-groupe ayant une

cible glycémique stricte, une augmentation de la mortalité cardiovasculaire, de l'insuffisance cardiaque et des infarctus du myocarde a été constatée. Ces résultats indiquent que le bénéfice du contrôle de PA intensif dépendait fortement de la stratégie glycémique adoptée.

Quelles sont les principales critiques de ces recommandations ?

1. Mesure de la PA dans SPRINT

Un aspect fondamental de l'étude SPRINT réside dans la méthode de mesure de la PA : elle était évaluée de façon automatisée et standardisée, **sans présence du personnel médical, avec trois mesures consécutives après cinq minutes de repos**. L'analyse de Ghazi *et al.* (2019) [12] met également en évidence un écart significatif entre la PAS mesurée dans SPRINT 135,5 mmHg dans le groupe standard (HTA considérée comme contrôlée avec cette technique de mesure) *versus* 134 mmHg en MAPA en moyenne chez les mêmes patients (= HTA non contrôlée car PAS > 130 mmHg en MAPA), ce qui pose un problème de transposition des seuils de PA définis dans SPRINT aux mesures utilisées en pratique courante.

De plus, cette technique de SPRINT tend à sous-estimer les valeurs de PA de 7,9 mmHg en moyenne par rapport à la mesure ambulatoire de jour et de 12,7 mmHg par rapport à la mesure standard en consultation dans la MRC. Toutefois, les limites d'agrément particulièrement larges (-33,2 à +17,4 mmHg pour la mesure ambulatoire et -46,1 à +20,7 mmHg pour la mesure classique de consultation) illustrent une variabilité interindividuelle importante empêchant toute prédiction individuelle [13]. Cette hétérogénéité suggère que l'application des résultats de SPRINT en pratique clinique **est non transposable avec des méthodes de mesure différentes de**

celles utilisées dans l'essai. De plus, appliquer cette mesure standardisée spécifique n'est en pratique que difficilement réalisable car elle prend en moyenne 9 minutes avant même d'avoir parlé avec le patient (*fig. 1*) !

Enfin, les techniques de mesure ambulatoires sont aujourd'hui largement recommandées par toutes les sociétés savantes à travers le monde car elles ont montré une meilleure association au risque cardiovasculaire. Les recommandations KDIGO 2021 s'isolent en se reposant sur une méthodologie spécifique peu utilisée en routine.

2. Applicabilité aux patients avec MRC

Bien que SPRINT ait inclus des patients atteints de MRC (DFGe entre 20 et 60 mL/min/1,73 m²), **seulement 28 % des participants présentaient une insuffisance rénale chronique, et la protéinurie moyenne était faible (42,6 mg/g)**. Ainsi, la majorité des patients MRC inclus avaient une atteinte rénale modérée et une protéinurie peu marquée, ce qui limite l'extrapolation des résultats aux patients avec une MRC plus avancée ou une protéinurie plus élevée. De plus, seuls 15 *versus* 16 cas d'IRC terminale ont été rapportés dans les deux groupes, et l'étude n'avait ni la puissance ni la conception requise pour analyser spécifiquement les critères rénaux. En conséquence, beaucoup ont considéré que ces résultats ne permettaient pas de recommander une cible universelle < 120 mmHg en MRC.

3. Bénéfices cardiovasculaires et risques rénaux

SPRINT a démontré une réduction du risque cardiovasculaire, avec une baisse de 25 % du critère composite cardiovasculaire et une diminution de 27 % de la mortalité toutes causes confondues. Toutefois, ces bénéfices doivent être mis en balance avec une **augmentation significative des effets indésirables** (*cf. supra*).

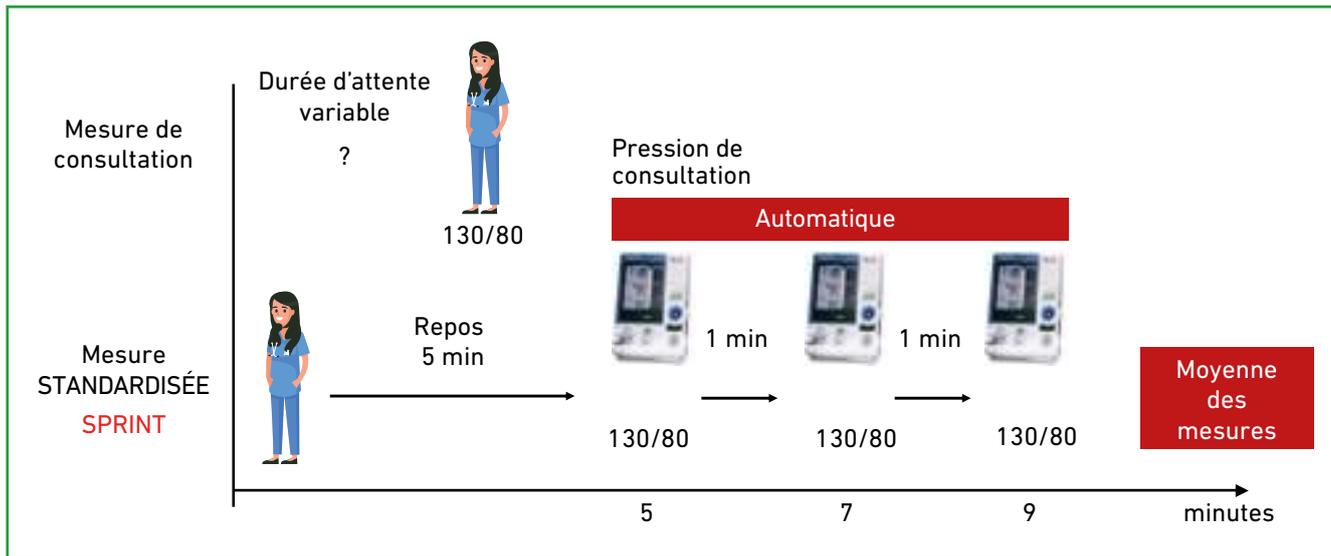


Fig. 1 : Illustration du temps nécessaire et de la méthode de la mesure standardisée de la PA selon l'étude SPRINT et les recommandations KDIGO 2021 en comparaison à une prise classique en consultation.

4. Importance de la pression artérielle diastolique

En ignorant la cible de PAD, les recommandations KDIGO 2021 peuvent omettre une donnée importante. Une analyse de **Kovesdy et al. (2013)** [14], réalisée sur une cohorte de **651 749 vétérans américains atteints de MRC**, a mis en évidence une augmentation du risque de mortalité lorsque la PAD était abaissée en dessous de 80 mmHg, avec un **HR ajusté de 1,42 (IC95 % : 1,41-1,43)** pour les patients avec une PAS < 120 mmHg et une PAD < 80 mmHg. En comparaison, les patients ayant une PAS entre 120-139 mmHg et une PAD de 80-89 mmHg présentaient le risque le plus faible de mortalité (référence).

5. Cibles tensionnelles en MRC diabétique : absence de données solides

Les données spécifiques aux patients atteints de MRC diabétique sont encore plus limitées. Les études historiques, comme UKPDS 38 [15] et HOT, ont principalement examiné les effets d'un contrôle strict de la pression diastolique. L'essai ACCORD-BP, qui a comparé une cible tensionnelle de PAS < 120 mmHg

à < 140 mmHg chez les diabétiques, n'a pas montré de bénéfice significatif sur les événements cardiovasculaires. De plus, l'exclusion des patients avec une créatinémie > 1,5 mg/dL limite la pertinence des résultats pour la MRC avancée.

D'autres analyses *post-hoc*, notamment de RENAAL [16] et IDNT [17], ont suggéré qu'une PAS > 140-149 mmHg était associée à une augmentation du risque d'IRC terminale et de mortalité, mais sans démontrer de bénéfice clair pour une PAS < 120 mmHg. Une méta-analyse récente incluant des patients en MRC stade 3-5 a suggéré une réduction de la mortalité avec une PAS moyenne autour de 132 mmHg, sans bénéfice significatif pour une PAS < 125 mmHg [18].

Objectifs de pression artérielle recommandés par l'ESH 2023 et l'ESC 2024 dans la MRC

Les recommandations ESH 2023 [19] et ESC 2024 [20] adoptent une approche plus nuancée dans la prise en charge de l'HTA chez les patients atteints de maladie rénale chronique, en contraste avec la cible unique < 120 mmHg préconisée par les recommandations KDIGO 2021.

>>> Recommandations ESH 2023

- Chez tous les patients atteints de MRC, **l'objectif principal est de réduire la pression artérielle en consultation à < 140/90 mmHg** (grade I, niveau A).
- Chez la majorité des patients atteints de MRC (jeunes, albuminurie ≥ 300 mg/g, haut risque cardiovasculaire), une réduction à < 130/80 mmHg peut être envisagée si bien tolérée (grade II, niveau B).
- Chez les patients transplantés rénaux hypertendus, une réduction de la pression artérielle à < 130/80 mmHg est suggérée (grade II, niveau B).
- Chez les patients atteints de MRC, un objectif tensionnel < 120/70 mmHg n'est pas recommandé (grade III, niveau C).

>>> Recommandations ESC 2024

L'ESC 2024 adopte une position similaire, recommandant :

- Une PAS cible entre 120 et 129 mmHg chez la majorité des patients atteints de MRC (classe I, niveau A), avec un objectif plus souple (130-139 mmHg) pour les

Le dossier – Pourquoi le cardiologue doit-il s'intéresser au rein ?

patients plus âgés ou fragiles (classe IIa, niveau B).

Quelle est la situation du contrôle de la pression artérielle chez le patient MRC en France ?

Le registre CKD-REIN précise la réalité de la pression artérielle dans la population de patient ayant une maladie rénale chronique : en France plus de 80 % des patients ont une PA > 130/90 mmHg et plus de 60 % ont une PA > 140/90 mmHg [21]. **Il semble donc illusoire de vouloir amener tous nos patients en dessous d'une cible très basse (PAS < 120 mmHg) alors que la très grande majorité d'entre eux ne sont pas à la cible consensuelle (PA < 130/80 mmHg).**

Quelle attitude pratique avoir ?

Si vous aimez particulièrement l'étude SPRINT, vous pouvez l'utiliser comme référence pour vos patients atteints de maladie rénale chronique en ciblant PAS < 120 mmHg si et uniquement si :

1. en sortant de la pièce de consultation, vous réalisez une mesure qui dure 9 minutes, avant d'avoir commencé à parler à votre patient et que votre patient était au repos depuis plusieurs dizaines de minutes avant votre consultation

ET

2. que votre patient n'est pas :

– diabétique

– protéinurique

– et n'a pas de MRC stade 4 ou 5

ET

3. qu'il n'a pas de symptomatologie d'hypotension orthostatique (ce qui était systématiquement vérifié dans SPRINT).

Dans tous les autres cas, il peut être plutôt conseillé de :

– cibler le contrôle de la PA sur une mesure ambulatoire, particulièrement l'automesure ;

– l'objectif d'amener tous les patients en dessous de 140/90 mmHg doit être

défendu sans relâche. Cette cible théorique de consultation équivaut **en automesure à une PA < 135/85 mmHg, cible qui doit donc être retenue pour tous ;**

– pour la très grande majorité des patients MRC, viser < 130/80 mmHg en automesure est un bon conseil, particulièrement chez le patient protéinurique ;

– **pour des patients sélectionnés** (les plus jeunes, et ceux dont l'évaluation ne retrouve pas de signe de fragilité), il peut être souhaitable d'abaisser ces patients à **une PAS < 120 mmHg en automesure ;**

– dans tous les cas, **la recherche d'une symptomatologie au domicile d'hypotension orthostatique et en consultation** par la prise de PA en position debout, tout particulièrement chez le diabétique, doit être systématique. Sa découverte doit faire revoir le traitement en limitant les médicaments favorisant (diurétiques) et se limiter à tout abaissement trop strict de la PA sans revenir pour autant sur la cible de PA en automesure < 135/85 mmHg.

Le débit de filtration glomérulaire n'est en somme jamais l'argument d'un objectif de PA : sauf chez le patient dialysé, le DFG est davantage un marqueur de risque cardiovasculaire qu'un indicateur de cible de PA. Ce qui compte est d'individualiser la cible de PA en fonction de son patient évalué dans sa globalité, plutôt que de l'adapter en fonction de son DFG.

BIBLIOGRAPHIE

1. GANSEVOORT RT, CORREA-ROTTER R, HEMMELGARN BR *et al.* Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet*, 2013;382:339-352.
2. Summary of Recommendation Statements. *Kidney Int Suppl*, 2012;2: 341-342.
3. KLAHR S, LEVEY AS, BECK GJ *et al.* The Effects of Dietary Protein Restriction and Blood-Pressure Control on the Progression of Chronic Renal Disease. *N Engl J Med*, 1994;330:877-884.
4. HANSSON L, ZANCHETTI A, CARRUTHERS SG *et al.* Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet*, 1998;351:1755-1762.
5. WRIGHT JJT, BAKRIS G, GREENE T *et al.* Effect of Blood Pressure Lowering and Antihypertensive Drug Class on Progression of Hypertensive Kidney Disease: Results From the AASK Trial. *JAMA*, 2002;288:2421-2431.
6. KU E, SARNAK MJ, TOTO R *et al.* Effect of Blood Pressure Control on Long-Term Risk of End-Stage Renal Disease and Death Among Subgroups of Patients With Chronic Kidney Disease. *J Am Hear Assoc*, 2019;8:e012749.
7. RUGGENENTI P, PERNA A, LORICA G *et al.* Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2005;365:939-946. Available from: <https://moscow.sci-hub.tw/1750/b4604da4c-ca03ad10c844722526778a7/ruggenenti2005.pdf>
8. Group KDIGO (KDIGO) BPW, CHEUNG AK, CHANG TI, CUSHMAN WC *et al.* KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*, 2021;99:S1-S87.
9. GROUP SR, WRIGHT JT, WILLIAMSON JD *et al.* A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*, 2015;373:2103-2116.
10. Group A to CCR in DS, GERSTEIN HC, MILLER ME, BYINGTON RP *et al.* Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2008;358: 2545-2559.
11. GROUP AS, CUSHMAN WC, EVANS GW *et al.* Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*, 2010;362:1575-1585.
12. GHAZI L, PAJEWSKI NM, RIFKIN DE *et al.* Effect of Intensive and Standard Clinic-Based Hypertension Management on the Concordance Between Clinic and Ambulatory Blood Pressure and Blood Pressure Variability in SPRINT. *J Am Hear Assoc*, 2019;8:e011706.
13. AGARWAL R. Implications of Blood Pressure Measurement Technique

- for Implementation of Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT). *J Am Hear Assoc*, 2017;6:e004536.
14. KOVESDY CP, BLEYER AJ, MOLNAR MZ *et al.* Blood Pressure and Mortality in U.S. Veterans With Chronic Kidney Disease: A Cohort Study. *Ann Intern Med*, 2013;159:233.
 15. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*, 1998;317:703-713.
 16. BRENNER BM, COOPER ME, ZEEUW D *et al.* Effects of Losartan on Renal and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*, 2001;345:861-869.
 17. LEWIS EJ, HUNSICKER LG, CLARKE WR *et al.* Renoprotective Effect of the Angiotensin-Receptor Antagonist Irbesartan in Patients with Nephropathy Due to Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2001;345:851-860.
 18. MALHOTRA R, NGUYEN HA, BENAVENTE O *et al.* Association Between More Intensive vs Less Intensive Blood Pressure Lowering and Risk of Mortality in Chronic Kidney Disease Stages 3 to 5: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med* [Internet], 2017;177:1498.
 19. MANGIA G, KREUTZ R, BRUNSTRÖM M *et al.* 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*, 2023; 41:1874-2071.
 20. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM *et al.* 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Hear J*, 2024;45: 3912-4018.
 21. PINHO NA DE, LEVIN A, FUKAGAWA M *et al.* Considerable international variation exists in blood pressure control and antihypertensive prescription patterns in chronic kidney disease. *Kidney Int*, 2019;96:983-994.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Votre avis compte !

Chers lecteurs,

Dans ce numéro, nous avons le plaisir d'accueillir le Pr Bruno Moulin du service de néphrologie des Hôpitaux universitaires de Strasbourg, qui a coordonné, aux côtés de notre rédacteur en chef, un dossier dédié au syndrome cardio-rénal.

À cette occasion, nous souhaitons recueillir votre avis ! En tant que cardiologues et lecteurs de *Réalités cardiologiques*, vos attentes sont au cœur de l'évolution de notre revue. Nous vous invitons à répondre à une courte enquête afin de mieux comprendre vos besoins et d'orienter nos prochains numéros.

Le code QR ci-contre vous permet d'accéder au questionnaire en ligne. Vous pourrez ainsi nous faire part de votre opinion sur ce numéro et nous indiquer vos thématiques d'intérêt.



Votre participation nous aidera à vous proposer une revue toujours plus pertinente et adaptée à vos attentes. Merci d'avance pour votre contribution et votre fidélité !

L'équipe de *Réalités cardiologiques*

Le dossier – Pourquoi le cardiologue doit-il s'intéresser au rein ?

Comment gérer une hyperkaliémie chez l'insuffisant cardiaque ?

RÉSUMÉ : L'hyperkaliémie est une complication fréquente mais contrôlable chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique. Il existe trois étapes clés dans la prise en charge de ce trouble ionique : 1. la correction des facteurs modifiables (revue des médicaments, apports en sel de potassium et ajustements diététiques) ; 2. l'utilisation des diurétiques, des bicarbonates et des chélateurs de potassium pour stabiliser les niveaux de potassium, et enfin, en dernier recours, 3. la réduction ou l'arrêt des inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (ISRAA).

Cependant, maintenir les quatre médicaments "fantastiques" (ISRAA, ISGLT2, ARM, bêtabloquants) à des doses optimales est capital, car leur réduction ou arrêt est associé à une aggravation du pronostic cardiaque et rénal au long cours. L'éducation des patients et la coordination entre les professionnels de santé sont les clés pour parvenir à cette gestion optimale.



J. CAUTELA¹

¹ AP-HM, service de cardiologie, hôpital Nord, MARSEILLE.

² Service de néphrologie, Hôpitaux universitaires, STRASBOURG.

B. MOULIN²

L'hyperkaliémie est une situation potentiellement dangereuse, qui peut être fréquente chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque (IC) chronique. Définie par une concentration plasmatique de potassium excédant 5 mmol/L, elle peut engendrer des complications cliniques graves si elle n'est pas rapidement identifiée et prise en charge.

Le seuil de normokaliémie est généralement situé entre 3,5 et 5,0 mmol/L. Il n'existe pas de définition universelle de la gravité de l'hyperkaliémie, mais les recommandations de la Société européenne de cardiologie (ESC) caractérisent une hyperkaliémie comme légère si > 5 mmol/L, modérée si > 5,5 mmol/L et sévère si > 6,0 mmol/L [1]. D'autres recommandations, comme celles des néphrologues, adoptent une définition plus tolérante, en considérant l'hyperkaliémie comme légère à partir de > 5,5 mmol/L, modérée si > 6,0 mmol/L, et sévère si > 6,5 mmol/L [2].

L'IC constitue un terrain particulièrement propice aux déséquilibres du

potassium. Ces patients ont une prédisposition à l'hyperkaliémie en raison des atteintes rénales souvent associées à l'IC, mais aussi en raison des traitements spécifiques de l'IC, dont les inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (ISRAA) et les antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes (ARM). Ainsi, parmi une large cohorte de 31 649 patients danois atteints d'IC, suivis sur une période moyenne de 2,2 ans, 39 % présentaient au moins un épisode d'hyperkaliémie. De plus, le risque de récurrence augmente avec chaque épisode : 43 % des patients connaissaient un deuxième épisode, 54 % un troisième, et 60 % un quatrième [3].

Ainsi, bien que les quatre "fantastiques" aient révolutionné la prise en charge de l'insuffisance cardiaque, leur impact sur le métabolisme du potassium impose une surveillance rigoureuse pour en prévenir les complications associées. La gestion de l'hyperkaliémie chez ces patients représente donc un enjeu clé, qui nécessite de maintenir un équilibre fragile entre la prévention des compli-

cations liées à cette anomalie électrolytique, et le maintien tant que possible des traitements essentiels de l'IC.

Physiopathologie de l'hyperkaliémie chez le patient IC

Le maintien de la normokaliémie résulte d'un équilibre entre les apports, la distribution intracellulaire et l'élimination du potassium. Ces trois paramètres peuvent être déstabilisés chez le patient IC (**fig. 1**).

Le potassium, principal cation intracellulaire, est régulé à court terme par des mécanismes de transfert et à moyen terme (au quotidien) par l'excrétion rénale, qui dépend de trois facteurs : la filtration glomérulaire, les apports en sodium au tube collecteur cortical et

l'activité de l'aldostérone à ce même site. Chez les patients souffrant d'IC chronique et présentant notamment un tableau de syndrome cardiorénal, l'hyperkaliémie est fréquente et liée à plusieurs facteurs associés que sont :

- la diminution du débit de filtration glomérulaire avec un profil d'insuffisance rénale fonctionnelle ;
- la réduction des apports en sodium au niveau du tube distal réduisant la sécrétion du potassium dépendante de la réabsorption du sodium ;
- l'effet de l'aldostérone dont la sécrétion peut être altérée en cas d'utilisation des ISRAA. Enfin, les ARM, qui bloquent directement l'action de l'aldostérone, exacerbent ce mécanisme [4].

Par ailleurs, un apport excessif en potassium peut survenir en cas de régime alimentaire riche en potassium, mais chez le

patient IC, il s'agit surtout de la consommation de substituts de sel contenant du chlorure de potassium. La redistribution cellulaire du potassium peut aussi contribuer à l'hyperkaliémie dans certains contextes cliniques, comme l'acidose métabolique, où l'excès d'ions hydrogène est échangé contre les cations potassium intracellulaires, augmentant ainsi les concentrations sériques en potassium.

Enfin, l'insuffisance rénale fonctionnelle ou chronique, qui accompagne souvent l'IC, limite la capacité d'élimination du potassium par les reins. L'association d'une insuffisance rénale chronique et d'une insuffisance cardiaque, qui nécessitent chacune le recours aux mêmes classes thérapeutiques pour la cardio- et la néphroprotection, constitue une situation particulièrement propice aux épisodes d'hyperkaliémie.

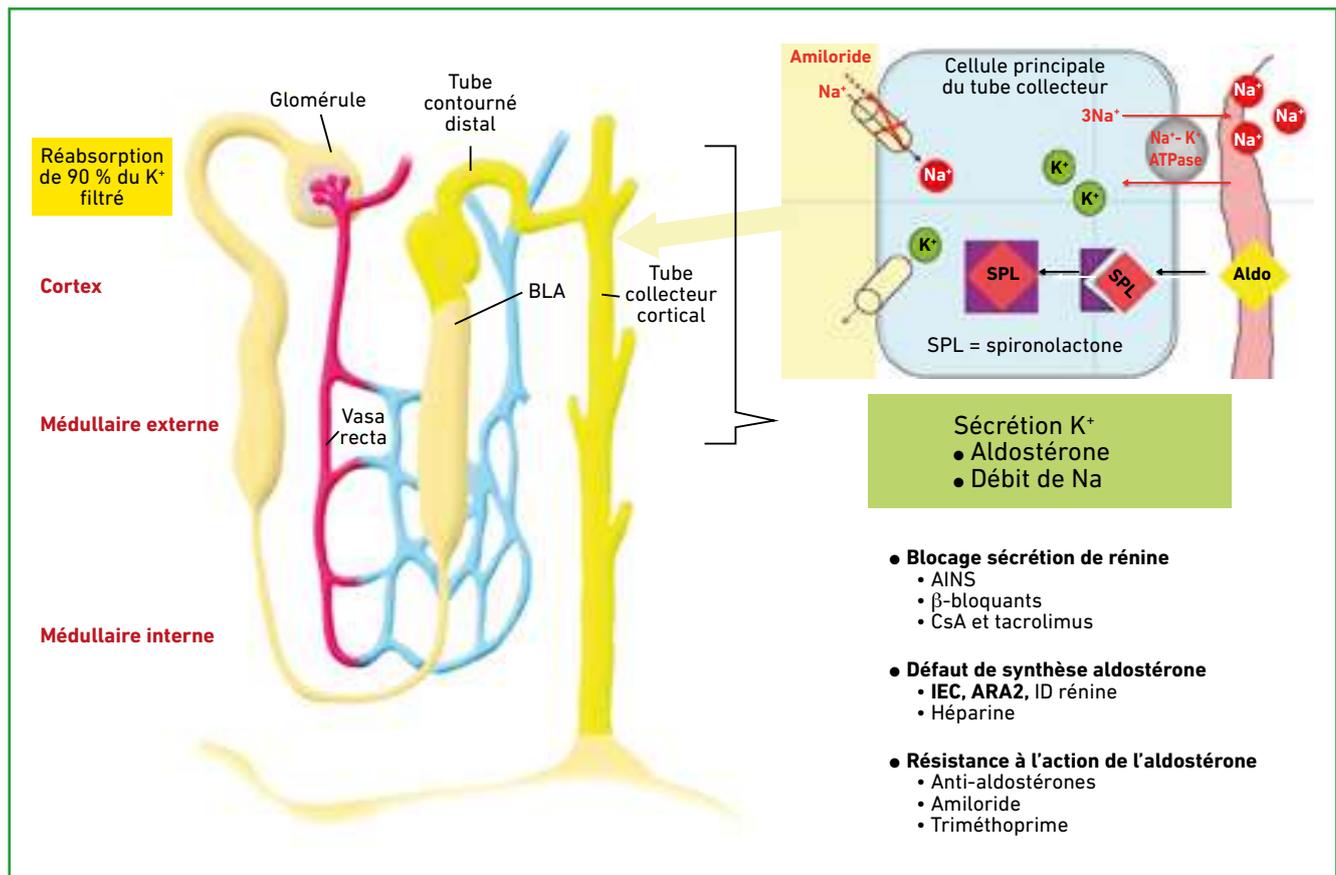


Fig. 1 : Hyperkaliémies par diminution de l'excrétion rénale de K⁺ : causes iatrogènes.

Le dossier – Pourquoi le cardiologue doit-il s'intéresser au rein ?

Signes cliniques et paracliniques

La plupart des patients présentant une hyperkaliémie, en particulier lorsqu'elle est légère, sont asymptomatiques. Toutefois, lorsqu'elle est sévère et non traitée, elle peut se manifester cliniquement par une faiblesse musculaire, des paresthésies, une fatigue, une paralysie flasque ascendante, des nausées, des vomissements, des palpitations, une syncope voire un arrêt cardiaque.

Les anomalies électrocardiographiques (ECG) liées à l'hyperkaliémie sont des indicateurs clés de gravité et doivent être recherchées systématiquement en cas d'hyperkaliémie modérée ou sévère. Les manifestations ECG évoluent en fonction du niveau de potassium plasmatique [5, 6] (**tableau I**).

● **Ondes T pointues et symétriques :** généralement observées à des niveaux de potassium > 5,5 mmol/L, elles apparaissent précocement, surtout dans les dérivations précordiales.

● **Ralentissement de la conduction auriculaire :** allongement de l'intervalle PR ou disparition de l'onde P à des taux de potassium plus élevés (> 6,5 mmol/L).

● **Élargissement des complexes QRS :** une hyperkaliémie sévère (> 7 mmol/L) peut entraîner un élargissement progressif des complexes QRS, traduisant un ralentissement de la conduction intraventriculaire.

● **Aspect de pseudosinusœdialité :** à des niveaux très élevés (> 8 mmol/L), les complexes QRS peuvent fusionner avec les ondes T, entraînant un aspect ECG de pseudosinusœdialité, considéré comme une urgence vitale.

● **Asystolie :** en l'absence de correction rapide, l'hyperkaliémie peut évoluer vers l'arrêt cardiaque dans un tableau d'asystolie (*sine wave pattern*).

● **Arythmies graves :** les arythmies ventriculaires (TV ou fibrillation ventriculaire) se voient essentiellement dans les contextes de cardiopathies ischémiques.

Impact de l'hyperkaliémie

L'hyperkaliémie est souvent perçue comme un facteur de risque direct de mortalité chez les patients IC. Cependant, des études récentes remettent en question ce lien direct, suggérant que son association avec la mortalité pourrait être en fait liée au terrain des patients traités par les bloqueurs du SRRA et/ou des ARM.

Une étude utilisant le registre ESC-HFA-EORP et incluant 9 222 patients IC a démontré une relation en U entre les concentrations de potassium à l'inclusion et le risque de mortalité toutes causes confondues. Une hyperkaliémie ≥ 5,5 mmol/L était significativement associée à un risque accru de mortalité (HR = 1,40 ; IC95 % : 1,02-1,92 ; p = 0,038), tout comme une hypokaliémie com-

prise entre 3 et 4 mmol/L (HR = 1,26 ; IC 95 % : 1,02-1,55 ; p = 0,031) [7].

Une autre étude observationnelle menée sur l'ensemble des habitants de Stockholm initiant une thérapie par ARM a montré qu'un épisode d'hyperkaliémie dans l'année suivant le début du traitement était associé à un risque de mortalité globale multiplié par quatre, avec des résultats cohérents dans la sous-population de patients atteints d'IC [8]. Ces associations confirmaient que des déséquilibres dans les concentrations de potassium, tant en excès qu'en déficit, sont des marqueurs de mauvais pronostic chez les patients IC. Cependant, l'analyse multivariée du registre ESC-HFA-EORP qui prenait notamment en compte l'arrêt ultérieur des ISRAA, a montré que l'hyperkaliémie n'était plus directement associée à la mortalité toutes causes confondues. En revanche, l'arrêt de n'importe quelle classe d'ISRAA (IEC, ARA2 ou ARM) restait fortement lié à un pronostic défavorable [7].

Cela suggère que l'hyperkaliémie agit davantage comme un marqueur de risque entraînant l'interruption des ISRAA, plutôt qu'un facteur causal direct de mortalité. En effet, après un épisode d'hyperkaliémie, 47 % des patients avaient arrêté le traitement par ARM, et 10 % avaient une dose réduite. Fait notable, parmi ceux ayant interrompu les ARM, 76 % n'avaient pas repris le traitement au cours de l'année suivante [8]. Enfin, la réintroduction des ISRAA devient de moins en moins probable à mesure que la durée de l'interruption s'allonge.

Au total, l'hyperkaliémie, malgré son potentiel arythmogène, ne serait pas directement un facteur de risque de mortalité mais bien le moteur d'une baisse du traitement de l'IC, elle-même à l'origine du pronostic défavorable. Ces résultats renforcent donc l'importance d'une gestion proactive de la kaliémie pour éviter la nécessité d'ajustements thérapeutiques délétères.

Manifestations ECG	+	Modérée	Sévère	Sévère
	-	Légère	Modérée	Sévère
		5,0-5,9	6,0-6,4	≥ 6,5
Concentration en potassium (mmol/L)				

Tableau I : Sévérité de l'hyperkaliémie aiguë: classification sur opinion d'experts. D'après *Kidney International*, 2020; 9742-9761.

Gestion de l'hyperkaliémie aiguë sévère

Selon les recommandations KDIGO des néphrologues, une hyperkaliémie aiguë nécessite une intervention immédiate dans les cas suivants :

- kaliémie $\geq 6,5$ mmol/L, même en l'absence de symptômes ;
- kaliémie entre 6 et 6,4 mmol/L mal tolérée cliniquement ou associée à une insuffisance rénale aiguë ;
- présence d'anomalies ECG ;
- symptômes graves incluant une faiblesse musculaire importante, une paralysie ou des arythmies menaçant le pronostic vital.

Ces critères justifient une prise en charge urgente à l'hôpital en milieu scapé. À l'inverse, en cas d'hyperkaliémie modérée (entre 6 et 6,4 mmol/L), bien tolérée cliniquement et sans insuffisance rénale aiguë, un contrôle biologique en ambulatoire peut être effectué à 24 heures d'intervalle, avec l'objectif de confirmer le diagnostic et d'éliminer les fréquentes fausses hyperkaliémies liées à des erreurs de prélèvement, tels que l'hémolyse du tube, un garrot trop serré ou un délai prolongé avant l'analyse [2].

Les modalités de prise en charge de l'hyperkaliémie aiguë incluent trois axes principaux :

- stabilisation myocardique ;
- transfert intracellulaire du potassium ;
- élimination du potassium.

Les sels de calcium (gluconate ou chlorure) sont utilisés en priorité pour stabiliser la membrane myocardique en cas d'anomalies ECG car ils agissent en 1 à 2 minutes, mais ils ne réduisent pas le taux de potassium. Par ailleurs, ils sont contre-indiqués en cas de traitement associé par digitaliques (dans ce cas, le recours à du chlorure de magnésium est recommandé). C'est pourquoi on y associe un traitement par administration intraveineuse d'insuline-glucose (500 mL de glucosé à 10 % avec 10 à 15 unités d'insuline rapide) per-

mettant le transfert intracellulaire du potassium.

Les bêta-mimétiques (salbutamol en aérosol) peuvent être utilisés en première intention voire en association avec la stratégie insuline-glucose. L'utilisation du soluté de bicarbonate de Na isotonique (14 ‰) ne s'envisage que chez un patient hypovolémique et en acidose métabolique.

À l'inverse, chez le patient en surcharge hydrosodée, l'utilisation des diurétiques est recommandée en attendant le recours éventuel à l'hémodialyse lorsqu'une insuffisance rénale sévère organique est associée. La place des résines échangeuses d'ions est discutable dans l'hyperkaliémie aiguë compte-tenu d'un délai d'action relativement long.

Gestion de l'hyperkaliémie modérée chez le patient IC chronique

La gestion de l'hyperkaliémie chez le patient IC est complexe car elle s'inscrit dans un cercle vicieux entre dysfonction cardiaque, atteinte rénale et traitements spécifiques de l'IC (*fig. 2*). La survenue d'une hyperkaliémie peut ainsi conduire à la diminution voire à l'arrêt d'un ou de plusieurs des 4 "fantastiques" et ainsi grever le pronostic vital au long cours. C'est pourquoi l'hyperkaliémie chez le patient IC doit être considérée comme un effet secondaire prévisible et surtout contrôlable [7].

Ainsi, elle doit être systématiquement recherchée, notamment dans les 15 jours suivant l'introduction ou l'augmentation de la dose d'un ISRAA, puis prévenue tant que possible. En cas de survenue d'une hyperkaliémie malgré les mesures préventives, la modification des ISRAA ne doit être envisagée qu'en dernier recours. Il est essentiel d'explorer et de mettre en œuvre toutes les autres solutions disponibles avant d'envisager cette option. Nous détaillerons ces solutions,

qui s'appuient sur les recommandations des néphrologues [2].

>>> Première étape

Elle consiste à identifier et à corriger les facteurs contribuant à l'excès de potassium. Cela inclut une revue approfondie des traitements médicamenteux, prescrits ou pris spontanément par le patient. Certains médicaments non liés aux ISRAA, tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou le triméthoprime, augmentent le risque d'hyperkaliémie en inhibant la sécrétion rénale de potassium. Leur remplacement ou leur arrêt doit donc être envisagé lorsque cela est possible. Les apports en chlorure de potassium sont également fréquents dans la pharmacopée des patients insuffisants cardiaques, et ils sont en particulier trop souvent coprescrits avec les diurétiques de l'anse. Dans cette indication, leur prescription est souvent très discutable et doit être limitée.

En parallèle, une évaluation des apports alimentaires en potassium est essentielle. Les aliments d'origine végétale présentent un taux d'absorption du potassium relativement bas (50-60 %) en comparaison aux protéines animales (70-90 %) et aux aliments transformés (90 %). Une consultation diététique peut être utile pour adapter le régime alimentaire, en limitant les denrées riches en potassium tout en préservant un équilibre nutritionnel. Il faut être particulièrement attentif aux sels de remplacement, souvent utilisés par les patients IC pour réduire leur consommation de sodium, mais contenant généralement une quantité significative de potassium. Ces produits peuvent aggraver l'hyperkaliémie et doivent être remplacés ou limités en fonction du profil biologique du patient. Cette approche, indispensable, peut être insuffisante, mais corriger ces facteurs modifiables permet souvent de prévenir ou de réduire l'hyperkaliémie, particulièrement dans ses formes légères à modérées.

Le dossier – Pourquoi le cardiologue doit-il s'intéresser au rein ?

>>> Deuxième étape

Lorsque la gestion diététique et la correction des facteurs modifiables ne suffisent pas, il est nécessaire de passer à la deuxième étape. Un traitement diurétique, notamment des diurétiques de l'anse comme le furosémide, adapté à la volémie du patient, doit être considéré pour augmenter l'excrétion urinaire de potassium. Mais cette stratégie est souvent d'un effet limité. Par ailleurs, du fait de la physiopathologie de l'hyperkaliémie, le niveau de bicarbonates sériques doit être contrôlé et optimisé, notamment

en cas d'acidose métabolique associée. Un apport en bicarbonate de sodium *per os* (qui n'augmentent pas la volémie contrairement au chlorure de sodium) peut corriger l'acidose, favorisant ainsi une redistribution du potassium vers le compartiment intracellulaire.

Une autre stratégie clé pour limiter l'hyperkaliémie chez le patient IC tout en améliorant le pronostic global est avant tout l'optimisation des quatre "fantastiques" (IEC ou ARA2 ou ARNI, iSGLT2, ARM et bêtabloquants). Les iSGLT2 ont en particulier démontré dans des

études cliniques leur capacité à réduire le risque d'hyperkaliémie, notamment chez les patients sous ISRAA. Leur introduction précoce dans la prise en charge des patients IC, en association avec les autres piliers thérapeutiques, contribue non seulement à stabiliser les niveaux de potassium mais aussi à optimiser les bénéfices cardiovasculaires et rénaux [9].

>>> Troisième étape

Enfin, si tout cela est insuffisant, les résines échangeuses d'ions peuvent être un outil efficace et jouent un rôle essentiel dans la prise en charge de l'hyperkaliémie chronique ou récurrente, en particulier chez les patients sous ISRAA (tableau II).

En France, trois résines sont autorisées, chacune ayant un mécanisme d'action spécifique: le polystyrène sulfonate de sodium, le polystyrène sulfonate de calcium et le sodium zirconium cyclosilicate, celui-ci devant être disponible dans le courant de l'année 2025. Les résines à base de polystyrène sulfonate (de sodium ou de calcium) échangent le potassium contre du sodium ou du calcium dans le côlon, permettant ainsi de réduire la kaliémie. Cependant, leur utilisation est limitée par un début d'action lent et des effets secondaires gastro-intestinaux fréquents, comme la constipation et la diarrhée. Leur AMM ne concerne en principe que la gestion aiguë et temporaire de l'hyperkaliémie. Le sodium zirconium cyclosilicate, qui n'est pas encore disponible en France mais qui a obtenu un avis favorable de la commission de transparence, a démontré un début d'action plus rapide (1 à 2 heures) et une bonne tolérance avec des effets secondaires gastro-intestinaux moindres. Il agit en capturant sélectivement le potassium dans le tractus gastro-intestinal et s'annonce comme une alternative prometteuse, plus efficace et mieux tolérée [10]. Enfin, le patiromer, qui n'est pas disponible en France, agit dans le tractus gastro-intestinal en échangeant le calcium contre le potassium. Son délai d'action



Fig. 2 : Les trois étapes de la gestion d'une hyperkaliémie chronique. D'après les recommandations KDIGO [2].

Chélateur	Mécanisme d'action	Indication	Vitesse d'action	Effets secondaires
Patiromer Veltassa	Lie le potassium dans le tractus gastro-intestinal	Hyperkaliémie	Retardé (7 heures)	Hypokaliémie, constipation
Sodium Polystyrène Sulfonate Kayexalate	Échange de potassium contre le sodium dans le côlon	Hyperkaliémie	Variable (heures)	Effets gastrointestinaux (constipation, diarrhée)
Sodium Zirconium Cyclosilicate Lokelma	Lie le potassium dans le tractus gastro-intestinal	Hyperkaliémie	Rapide (1-2 heures)	Hypokaliémie, œdèmes

Tableau II : Comparaison des différentes résines échangeuses d'ions.

retardé (environ 7 heures) le destine davantage aux situations non urgentes et à la gestion chronique de l'hyperkaliémie.

Conformément aux recommandations ESC 2021, les résines échangeuses d'ions sont indiquées dès que la kaliémie dépasse 5 mmol/L, chez les patients présentant une hyperkaliémie chronique ou récurrente sous traitement par ISRAA [1]. Elles doivent être utilisées dans le but de maintenir les quatre "fantastiques", en évitant des réductions de dose ou un arrêt, tout en réduisant efficacement la kaliémie. Dans l'attente de la disponibilité du cyclosilicate de zirconium sodique, le polystyrène sulfonate de sodium et le polystyrène sulfonate de calcium restent les seules formules disponibles en France, bien que moins bien tolérées.

Toutes ces étapes visent à gérer efficacement l'hyperkaliémie, mais aussi à la prévenir, afin d'éviter des ajustements préjudiciables des ISRAA, qui compromettent directement le pronostic des patients, qu'il s'agisse d'une réduction des doses d'ISRAA ou de leur arrêt complet. Une étude a montré qu'une réduction de plus de 25 % de la dose d'ISRAA entraîne un risque de progression vers une maladie rénale terminale ou d'hospitalisation liée à l'IC de 22 % à 182 jours, tandis que l'arrêt complet des ISRAA conduit à un risque similaire de 24 %. Ces deux approches, arrêt et réduction de l'ISRAA, se traduisent donc par une augmentation comparable du risque, nettement plus élevée que lorsque la dose optimale d'ISRAA est maintenue, soit un risque de seulement 12 % à 182 jours [11].

De plus, d'autres études ont montré que 74 % des patients ne reprennent pas leur traitement par ISRAA après une interruption, et ce, sur une durée moyenne de 2,4 ans pour les patients atteints de maladie rénale chronique et de 1,9 an pour ceux souffrant d'IC [12]. Ces données soulignent l'importance de stratégies proactives, telles que l'utilisation de chélateurs de potassium pour gérer l'hyperkaliémie récurrente et mainte-

nir les doses optimales d'ISRAA. Les ajustements de posologie des quatre "fantastiques", souvent perçus comme une solution temporaire ou protectrice, compromettent en réalité le bénéfice de ces traitements au long cours.

Au total, la réduction ou l'arrêt des ISRAA ou ARM ne devrait être envisagé qu'en dernier recours, et si cela est nécessaire, il faudra toujours tenter de réintroduire ces traitements dès que la situation clinique le permet.

■ Conclusion

La prise en charge de l'hyperkaliémie chez les patients IC chroniques reste un défi majeur nécessitant une approche multidisciplinaire et proactive. Les principaux points clés à retenir incluent la nécessité d'identifier et corriger les facteurs modifiables, l'optimisation des traitements de fond à l'aide de chélateurs de potassium, et l'importance de ne réduire ou stopper ces traitements qu'en dernier recours. Maintenir les quatre "fantastiques" à des doses optimales est essentiel pour garantir un pronostic cardiovasculaire et rénal favorable.

En fait, l'éducation des patients joue un rôle central dans cette prise en charge. Informer les patients de l'importance d'un suivi régulier, d'une gestion adaptée des apports alimentaires en potassium et de la reconnaissance des symptômes d'hyperkaliémie contribue à une meilleure observance et à une réduction des complications. Par ailleurs, une coordination étroite entre cardiologues, néphrologues et médecins généralistes est indispensable pour une gestion optimale et personnalisée.

BIBLIOGRAPHIE

1. McDONAGH TA, METRA M, ADAMO M *et al.* 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*, 2021; 42:3599-3726.

2. STEVENS PE, AHMED SB, CARRERO JJ *et al.* KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*, 2024;105:S117-S314.
3. THOMSEN RW, NICOLAISEN SK, HASVOLD P *et al.* Elevated Potassium Levels in Patients With Congestive Heart Failure: Occurrence, Risk Factors, and Clinical Outcomes: A Danish Population-Based Cohort Study. *J Am Heart Assoc*, 2018; 7:e008912.
4. PALMER BF, CARRERO JJ, CLEGG DJ *et al.* Clinical Management of Hyperkalemia. *Mayo Clin Proc*, 2021;96:744-762.
5. LITTMANN L, GIBBS MA. Electrocardiographic manifestations of severe hyperkalemia. *J Electrocardiol*, 2018; 51:814-817.
6. ROBERT T, ALGALARRONDO V, MESNARD L. Hyperkaliémie sévère ou menaçante: le diable est dans les détails. *Médecine Intensive Réanimation*, 2015;24:688-712.
7. ROSSIGNOL P, LAINSCAK M, CRESPO-LEIRO MG *et al.* Unravelling the interplay between hyperkalaemia, renin-angiotensin-aldosterone inhibitor use and clinical outcomes. Data from 9222 chronic heart failure patients of the ESC-HFA-EORP Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*, 2020;22:1378-1389.
8. TREVISAN M, DE DECO P, XU H *et al.* Incidence, predictors and clinical management of hyperkalaemia in new users of mineralocorticoid receptor antagonists. *Eur J Heart Fail*, 2018; 20:1217-1226.
9. NEUEN BL, OSHIMA M, AGARWAL R *et al.* Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Risk of Hyperkalemia in People With Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Individual Participant Data From Randomized, Controlled Trials. *Circulation*, 2022;145:1460-1470.
10. KOSIBOROD M, RASMUSSEN HS, LAVIN P *et al.* Effect of sodium zirconium cyclosilicate on potassium lowering for 28 days among outpatients with hyperkalemia: the HARMONIZE randomized clinical trial. *JAMA*, 2014;312:2223-2233.
11. KANDA E, RASTOGI A, MUROHARA T *et al.* Clinical impact of suboptimal RAASi therapy following an episode of hyperkalemia. *BMC Nephrol*, 2023;24:18.
12. LINDE C, BAKHAI A, FURULAND H *et al.* Real-World Associations of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitor Dose, Hyperkalemia, and Adverse Clinical Outcomes in a Cohort of Patients With New-Onset Chronic Kidney Disease or Heart Failure in the United Kingdom. *J Am Heart Assoc*, 2019;8:e012655.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

■ Le dossier – Pourquoi le cardiologue doit-il s'intéresser au rein ?

Les maladies cardiaques, rénales et métaboliques forment-elles un continuum thérapeutique ?

RÉSUMÉ : Concept nouveau, le syndrome cardiorénal et métabolique (ou *CKM syndrome* pour *cardiac kidney metabolic syndrome* des Anglo-Saxons) suppose qu'en cas d'anomalies métaboliques, notamment en cas d'adiposité dysfonctionnelle, il y a un risque de diabète de type 2 et d'événements cardiaques et rénaux qui peuvent être prévenus par une approche thérapeutique spécifique.

Cet article a comme objectif d'évaluer si des stratégies thérapeutiques unicistes peuvent prévenir un ensemble d'événements cardiaques et rénaux de façon similaire.

Avec ce mode d'analyse il est constaté que l'effet classe-thérapeutique dépend de la classe considérée et que l'effet-groupe thérapeutique dépend du critère intermédiaire considéré : l'effet groupe est valable pour le LDL-cholestérol, en grande partie, mais pas totalement, pour la pression artérielle, et non encore validé pour la glycémie.

Si certains traitements peuvent à la fois diminuer le risque d'apparition ou d'aggravation d'une maladie rénale chronique, et celui d'une maladie cardiaque ou cardiovasculaire, ce n'est pas le cas de nombreux traitements.

Ainsi, s'il n'est pas parfaitement validé à l'aune de l'évaluation disponible des traitements, le concept de syndrome cardiorénal et métabolique a un intérêt opérationnel majeur car, en modifiant la pratique vers la recherche la plus large possible d'un risque cardiovasculaire élevé, d'une maladie cardiovasculaire ou rénale chez l'ensemble des patients, il doit permettre de leur faire bénéficier de stratégies qui peuvent réduire de façon complémentaire les événements cardiaques et rénaux.



F. DIEVART¹, J. CAUTELA², B. MOULIN³

¹ Elsan clinique Villette, DUNKERQUE.

² AP-HM, service de cardiologie, hôpital Nord, MARSEILLE.

³ Service de néphrologie, Hôpitaux universitaires, STRASBOURG.

Maladie cardio-réno-métabolique ou continuum métabolico-réno-cardiovasculaire sont des termes apparus depuis peu et décrivant un nouveau concept, celui d'une continuité de risque rénal et cardiovasculaire (CV), dans un contexte de maladies métaboliques aux premiers rangs desquelles figurent l'adiposité abdominale, le diabète et l'obésité. Les Anglo-Saxons utilisent désormais régulièrement le terme de syndrome CKM (*cardiovascular kidney metabolic syndrome*) pour en rendre compte [1, 2] (*fig. 1*).

Partant des déterminants de ce nouveau concept, cet article a pour objectif de répondre à la question : est-il possible de prévenir les événements athérom-

botiques, l'insuffisance cardiaque (IC) et la maladie rénale chronique (MRC) avec une même stratégie thérapeutique ? Ou, en d'autres termes, les maladies cardiaques, rénales et métaboliques forment-elles un continuum thérapeutique ? Plusieurs articles volumineux et divers éditoriaux ont été publiés récemment sur le sujet [2-7] et ici, c'est sur le mode d'un abord historique et conceptuel avec ses implications que le sujet sera traité.

■ Preamble

Quelle qu'en soit la cause réelle, dans cet article, le terme de maladie rénale chronique fera référence uniquement à sa définition opérationnelle pratique [8] :

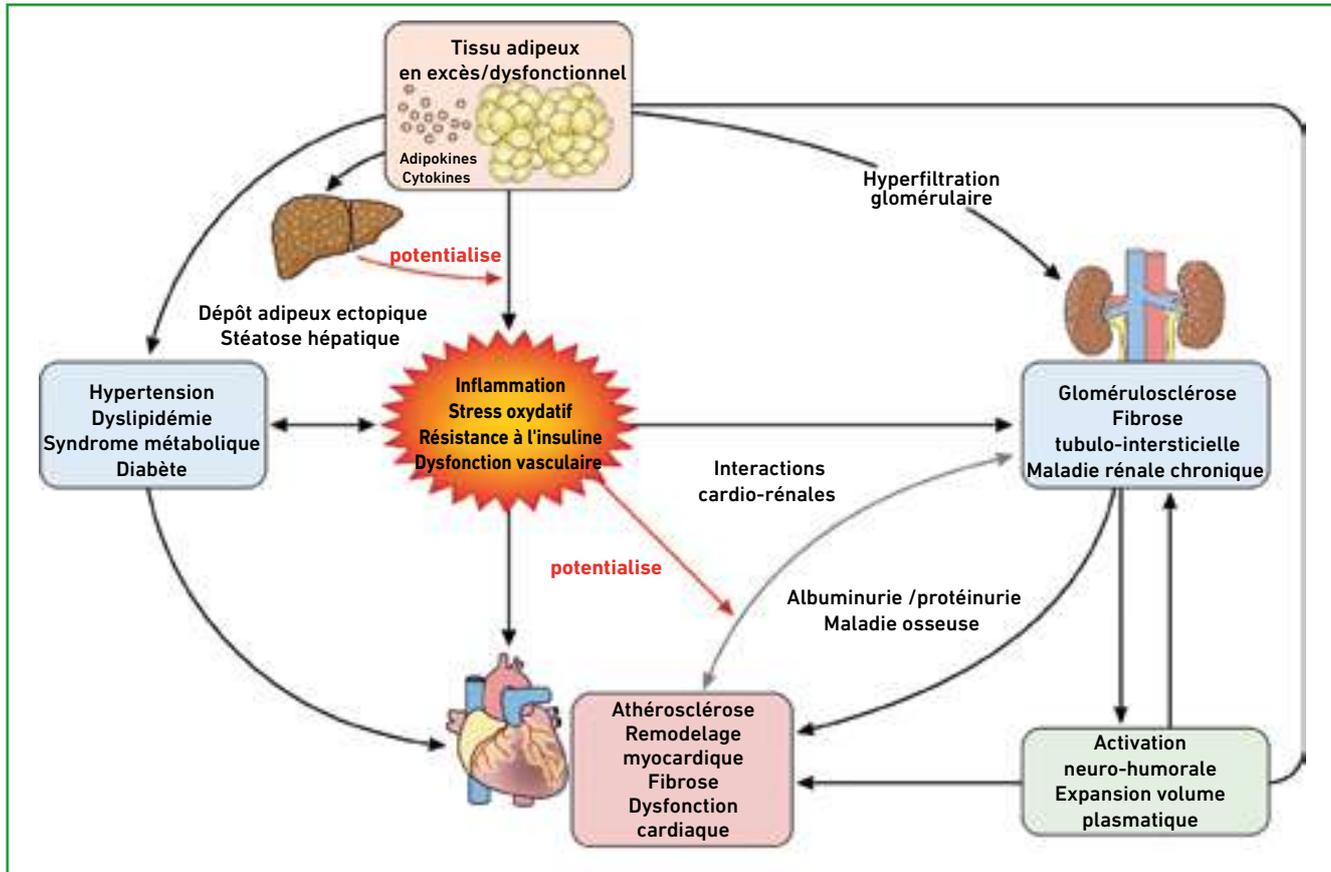


Fig. 1 : Le syndrome cardio-réno-métabolique. D'après *Circulation*, 2023;148:1636-1664.

– la constatation d’une diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG) depuis au moins 3 mois en-dessous de 60 mL/min/1,73 m² (estimé par les formules reconnues et adoptées par les sociétés savantes telles que : CKD-EPI en 2021, MDRD ou plus récemment EKFC selon un consortium européen);
– et/ou la constatation d’une élévation du rapport albuminurie sur créatininurie (RAC) supérieure à 30 mg/g depuis au moins 3 mois.

Les critères “rénaux” retenus et utilisés dans les essais thérapeutiques contrôlés (ETC) sont très variables d’un essai à l’autre, rendant parfois complexe la comparaison des résultats obtenus dans ces études. Ils correspondent le plus souvent à des critères composites comprenant des critères intermédiaires basés sur une évaluation de la perte de fonction rénale,

et de critères cliniques majeurs tels que le recours au traitement de suppléance, dialyse ou transplantation rénale, ou les décès de cause rénale.

En termes de perte de fonction rénale, les marqueurs retenus incluent le doublement de la créatininémie (correspondant à une perte d’environ 60 % du DFG), une diminution de 50 ou 40 % du DFG ou enfin une analyse de la pente de décroissance annuelle du DFG. Cette dernière approche a été récemment retenue comme intéressante pour construire des essais avec des populations de patients moins importantes, pour des résultats en termes de puissance comparables aux essais aux larges populations utilisant les précédents critères intermédiaires. Au-delà de l’analyse des modifications de la fonction rénale, la variation de l’albuminurie (en pratique, le RAC) fait

souvent partie des paramètres évalués dans les essais, compte tenu du bénéfice considéré comme néphroprotecteur de certaines molécules la réduisant.

Au-delà de la définition strictement opérationnelle, l’expression qui sera choisie dans cet article sera celle de “prévention de la MRC” quand il sera fait état de patients n’en ayant pas à l’inclusion dans un ETC, ou de “diminution de l’aggravation de la MRC” quand il sera fait état de patients ayant une MRC selon sa définition opérationnelle à l’inclusion dans un ETC.

Concernant le domaine du diabète, il ne sera question ici que du diabète de type 2 (DT2) et le terme choisi pour qualifier son traitement spécifique, sera celui d’**antihyperglycémiant**, l’objectif de ces traitements étant de diminuer le

Le dossier – Pourquoi le cardiologue doit-il s'intéresser au rein ?

risque d'avoir des glycémies élevées. Le terme d'hypoglycémiant est réservé aux classes thérapeutiques susceptibles d'augmenter le risque d'hypoglycémie et donc réservé aux sulfamides, aux glinides et à l'insuline. Le terme d'antidiabétiques ne sera pas utilisé car il est impropre: il suppose qu'un traitement ou un groupe thérapeutique soit dirigé contre la maladie diabétique, qui est une entité complexe, alors que le présupposé de la commercialisation des "antidiabétiques" repose, ou plutôt reposait, principalement sur leur effet antihyperglycémiant, ce qui revient à confondre un seul des éléments de la maladie diabétique, la glycémie, avec la maladie elle-même.

Les interrogations : effet-classe, effet-groupe et effet croisé

>>> Effet-classe

Déterminer s'il y a un effet-classe revient à se demander si toutes les molécules d'une même classe pharmacologique, lorsqu'elles sont appliquées à une même situation clinique, produisent les mêmes effets bénéfiques et les mêmes effets indésirables [10].

Les comparaisons directes en matière d'évaluation d'effets cliniques majeurs, sont relativement exceptionnelles, aussi, pour répondre à cette question on utilise diverses méthodes comme les comparaisons indirectes ou les comparaisons à un même comparateur, le plus souvent le placebo, comme dans des méta-analyses en réseau [11]. Toutes ces comparaisons ont des limites venant du fait que les patients inclus dans les divers ETC servant de support sont différents d'un ETC à l'autre et que la correspondance de doses n'est pas garantie.

En cardiologie, parmi les très rares comparaisons directes de deux molécules d'une même classe, quant à leurs effets sur des critères cliniques, citons l'étude COMET [12] qui a évalué comparative-

ment deux bêtabloquants, le métoprolol tartrate et le carvedilol dans l'IC, et qui a montré la supériorité du carvedilol.

>>> Effet-groupe

Déterminer s'il y a un effet groupe revient à se demander si un groupe thérapeutique, c'est-à-dire un ensemble de classes thérapeutiques agissant sur une même cible donnée ou critère intermédiaire [13], telle la pression artérielle (PA), le LDL-cholestérol (LDL-c) ou la glycémie, produit un bénéfice clinique proportionnel à l'action sur ce critère et indépendant du moyen utilisé.

Un groupe est par exemple "les antihypertenseurs" et le critère intermédiaire est la pression artérielle. Ce groupe comprend diverses classes dont l'effet principal mis en avant est qu'elles diminuent la PA : les diurétiques – pouvant comprendre ou non, selon qu'on les considère comme une classe à part, les antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes (ARM) –, les bêtabloquants, les antagonistes calciques (AC), les IEC, les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2 (ARA 2) et les antihypertenseurs centraux. À cela, pourrait potentiellement être ajoutée la dénervation rénale, bien qu'il ne s'agisse pas d'une classe pharmacologique, mais d'un moyen permettant aussi de diminuer la pression artérielle et revendiquant à ce titre un bénéfice clinique potentiel, celui attribué à la diminution de PA.

En matière d'effet-groupe, il existe plusieurs essais thérapeutiques contrôlés permettant de répondre à quelques questions, notamment des comparaisons directes de stratégies antiagrégantes plaquettaires, antihypertensives, de revascularisation coronaire... essais parfois construits pour évaluer une non-infériorité.

>>> Effet croisé

Envisager un effet croisé revient à se demander si, en traitant ou prévenant

une maladie, par exemple l'infarctus du myocarde (IDM), il serait possible de réduire le risque de survenue d'une autre, par exemple, un AVC, un cancer ou une MRC.

Cela suppose donc que diverses maladies puissent avoir des déterminismes communs ou sont suffisamment liées pour qu'en envisageant de traiter ou de prévenir l'une, on prévient l'autre. Ce concept est à l'origine de la formation de critères composites dans les essais cliniques évaluant des traitements agissant contre les maladies athérotrombotiques. Un critère composite a plusieurs avantages mais aussi des limites [14, 15], et partant d'un substratum commun, en cardiologie, il a permis d'assembler diversement les IDM, fatals ou non, les AVC, fatals ou non, les AIT, les hospitalisations pour angor instable, les revascularisations coronaires ou périphériques, les décès cardiovasculaires (CV) : tous ces événements sont supposés liés par un même substratum, celui de la maladie vasculaire par athérome et thrombose, et les décès CV sont inclus dans ce critère car supposés être principalement une conséquence de ces maladies athérotrombotiques.

Peut-on aller plus loin et associer des critères plus disparates incluant des événements athérotrombotiques, des événements en rapport avec l'IC et des événements en rapport avec la MRC? Plusieurs ETC récents ont franchi ce pas à la lumière de résultats d'analyses antérieures semblant parfois le permettre.

>>> En synthèse

Au terme de plusieurs décennies d'essais thérapeutiques contrôlés dans les domaines CV, rénaux et métaboliques, il a été possible d'envisager des consensus sur la réponse à plusieurs de ces questions relatives aux effet-classe, effet-groupe et effet-croisé. Les réponses concernant le thème de cet article seront résumées dans les lignes suivantes.

En matière de classe thérapeutique

Faute de comparaison directe, le domaine de l'effet-classe thérapeutique est celui où l'on possède le moins d'éléments. Les conclusions suivantes font appel à nos connaissances directes et à la recherche des données contributives sur PubMed.

Dans l'hypertension artérielle, il n'y a qu'une étude comparative de deux molécules d'une même classe, des diurétiques thiazidiques [16]. Elle a inclus 13 523 patients et a montré qu'à diminution équivalente de PA, il n'y a pas de différence de pronostic clinique CV selon que les patients reçoivent de l'hydrochlorothiazide ou de la chlortalidone, mais qu'il y a significativement plus d'hypokaliémies avec le deuxième traitement (6,0 %) qu'avec le premier (4,4 % ; $p < 001$ pour la différence ; dont notamment plus d'hypokaliémies inférieures à 3,1 mmol/L).

En matière lipidique, il n'y a pas de comparaison satisfaisante de molécules d'une même classe. Lorsqu'elles ont eu lieu (par exemple dans l'étude PROVE IT [17]), l'objectif était ouvertement non pas de comparer deux molécules, mais deux cibles lipidiques. L'analyse de l'ensemble des comparaisons disponibles indique qu'il n'est pas possible d'affirmer ou d'infirmier l'effet-classe des divers traitements abaissant le LDL-c car le bénéfice clinique dépend directement de l'ampleur de la diminution du LDL-c : sera donc supérieure à une autre, toute molécule qui diminue plus fortement le LDL-c [18]. Au-delà de leur capacité à diminuer le LDL-c, les différences entre les statines proviennent probablement de leurs effets indésirables, doses-dépendants pour les effets musculaires, plus souvent hépatiques pour l'atorvastatine et plus souvent rénaux pour la rosuvastatine et mal appréciés concernant la cérivastatine. Pour cette dernière, le concept probablement inadapte de statine micro-

dosée, a probablement conduit à utiliser des doses inappropriées et trop élevées, et à encourager une association avec les fibrates, ce qui a entraîné des taux élevés de rhabdomyolyses et l'arrêt de commercialisation de la molécule [19].

Concernant les antihyperglycémiant, par comparaison indirecte, dans les études de sécurité CV qui les évaluent contre placebo, il est apparu qu'il pourrait ne pas y avoir d'effet classe parmi les inhibiteurs de la DPP4 (iDPP4) ou gliptines puisque la saxagliptine augmente significativement le risque d'IC [20] mais pas les autres molécules de cette classe. Parmi les agonistes des récepteurs au GLP1 (ar-GLP1), les molécules du type xénatide n'apportent pas de bénéfice clinique alors que celles du type glutide apportent un bénéfice clinique net et majeur [21-24].

Plus encore, comme on le verra, si l'on considérait les incrétines comme une éventuelle classe thérapeutique, il y a une différence notable entre les gliptines (qui augmentent les taux plasmatiques physiologiques de GLP1 en diminuant sa dégradation) et n'apportent aucun bénéfice clinique, et les ar-GLP1, qui sont en fait un apport de GLP1 exogène, et qui procurent des bénéfices cliniques majeurs [25].

En matière de groupe thérapeutique

Pour envisager la réponse à la question d'un effet-groupe, il faut déterminer si à modification équivalente d'un critère intermédiaire (PA, LDL-c, glycémie...), deux molécules de deux classes différentes apportent le même bénéfice clinique [10].

Dans l'hypertension artérielle, la question fait encore débat, notamment du fait de résultats pas toujours concordants des méta-analyses et méta-régressions, mais il ressort de plusieurs méta-analyses [26, 27],

et il est globalement admis, qu'à diminution équivalente de pression artérielle :

- les bêtabloquants, et c'est essentiellement l'aténolol qui a été évalué, diminuent moins le risque d'AVC que les autres classes thérapeutiques ;
- les antagonistes calciques (AC), et c'est essentiellement l'amlodipine qui a été évalué, diminuent plus le risque d'AVC que les autres classes thérapeutiques ;
- il n'y a aucune différence entre les classes thérapeutiques concernant la prévention du risque d'IDM et notamment ni les IEC ne diminuent ce risque, ni les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2 (ARA2) ou autres ne l'augmentent ;
- les bloqueurs du système rénine-angiotensine, IEC et ARA 2 diminuent plus le risque d'évolution de la maladie rénale chronique que les autres classes thérapeutiques.

Concernant ce dernier élément, nous disposons d'une étude de référence, l'étude IDNT [28], ayant comparé un ARA 2 à un AC et au placebo. Les patients des trois groupes avaient des valeurs de PA similaires à l'inclusion (159/87 mmHg). L'étude a montré, alors que la valeur de la PA était équivalente durant l'essai sous l'ARA 2 (140/77 mmHg) et sous l'AC (141/71 mmHg), au terme de 2,6 ans de suivi, qu'il y avait significativement moins d'événements rénaux sous ARA 2 que sous AC.

Dans les dyslipidémies, comme écrit plus haut, à l'issue de plusieurs méta-analyses et méta-régressions, il a été montré que le bénéfice clinique est directement proportionnel à la diminution du LDL-c et à la durée de cette diminution [18]. Il y a donc bien ici un effet-groupe et la différence entre les classes thérapeutiques provient de leur puissance à diminuer le LDL-c et de leurs effets indésirables. Inversement, aucune corrélation n'a pu être établie entre l'élévation pharmacologique du HDL-c et la modification du pronostic athérotrombotique [29, 30].

Dans le diabète, plusieurs conclusions nouvelles sont maintenant permises

Le dossier – Pourquoi le cardiologue doit-il s'intéresser au rein ?

depuis les avancées majeures des 12 dernières années liées au fait que plusieurs traitements du DT2 ont enfin été évalués dans des ETC de grande taille et contre placebo [31, 32]. Ainsi :

– on ne connaît toujours pas le bénéfice clinique associé à la diminution de la glycémie en matière d'effets sur les événements cliniques, qu'ils soient micro- ou macrovasculaires : aucune méta-analyse ou méta-régression fiable n'a permis d'établir un lien entre diminution de la glycémie et amélioration du pronostic. Si quelques travaux indiquent un lien entre la diminution de l'HbA1c sous traitement et la diminution du risque d'événements CV [24, 32], plusieurs autres données font envisager, voire démontrent, que le bénéfice clinique des antihyperglycémiant est plus dépendant du traitement utilisé que de la diminution de la glycémie [31] ;

– il est apparu des différences majeures entre les classes thérapeutiques faisant donc envisager que le bénéfice clinique des traitements anti-hyperglycémiant proposés dans le diabète est indépendant de leur effet sur la glycémie. Ces constatations ont conduit à renforcer la notion selon laquelle l'effet sur la glycémie des traitements proposés dans le diabète n'est qu'un de leurs effets parmi de nombreux autres, le plus souvent méconnus, mais ne peut absolument pas et surtout ne doit pas résumer l'effet clinique global résultant de l'utilisation d'un antihyperglycémiant ;

– parmi les traitements du DT2, certains n'apportent aucun bénéfice clinique, d'autres apportent des bénéfices cliniques mais d'ampleur et de manière différentes. C'est ce qui sera principalement abordé dans les paragraphes suivants.

En matière de bénéfice clinique croisé

>>> Hypertension artérielle

En matière d'hypertension artérielle, il est démontré que la diminution de la pression artérielle permet de prévenir

ou diminuer le risque d'aggravation de diverses maladies : IDM, AVC, IC MRC et démence entre autres [26, 27, 33]. Une même cible thérapeutique, la PA, peut donc aboutir à une protection croisée contre plusieurs maladies. Du fait de la grande prévalence de l'HTA, son dépistage et son contrôle doivent être des cibles médicales prioritaires.

Il y a cependant plusieurs questions non encore résolues :

– il n'est pas parfaitement compris pourquoi, une action sur une même cible, la PA, peut apporter des bénéfices cliniques aussi divers : est-ce par une action purement "mécanique" de régulation de la pression, par une action sur l'athéromatose, par une action sur l'endothélium... ?

– les pressions artérielles cibles, c'est-à-dire celles à atteindre sous traitement, ne sont pas parfaitement déterminées [34-36]. Il se pourrait que l'effet protecteur vis-à-vis d'une maladie soit linéairement corrélée à la diminution de PA jusqu'à des valeurs très basses, comme pour l'AVC, alors qu'il pourrait y avoir une courbe en J dans la relation entre baisse de la PA et protection contre certaines maladies (IDM, MRC...);

– dans les situations aiguës directement associées à la maladie hypertensive (IDM, AVC, insuffisance rénale aiguë), la conduite à tenir vis-à-vis des chiffres tensionnels n'est pas parfaitement précisée en matière de rapport bénéfice/risque [34].

>>> Lipides, essentiellement LDL-c

Ici, il est possible de conclure que le LDL-c est essentiellement un facteur de risque d'athérome vasculaire et de ses complications, et qu'ainsi toute diminution du LDL-c permet de diminuer le risque d'événements coronaires athéromateux, le risque d'AVC ischémique d'origine athéromateuse et le risque d'évolution d'une artérite [18]. L'abaissement du LDL-c ne prévient pas l'apparition ou l'aggravation d'une MRC [37], ni celles d'une IC [38]. Il n'y

a donc pas de bénéfice clinique croisé au-delà de celui lié aux maladies athéromatose.

Plus encore, malgré la supposition d'effets pléiotropes des statines, c'est-à-dire d'effets cliniques allant au-delà de leur effet de diminution du LDL-c, il n'a pas été possible de prouver que ces molécules préviennent d'autres maladies que celles liées à l'athéromatose. La seule piste est celle d'une potentielle prévention de la cardiotoxicité des anthracyclines [39] mais les résultats actuellement disponibles demandent à être confirmés.

>>> Diabète de type 2, essentiellement glycémie

L'histoire de l'évaluation des traitements du DT2 est une des plus enrichissantes qui soit sur le plan intellectuel et pratique. Elle peut être résumée comme il va suivre.

Dans la décennie 2000, il est apparu que certains traitements qui diminuent la glycémie, comme le muraglitazar [40] qui n'a pas été commercialisé, et comme la rosiglitazone [41] qui était déjà commercialisée, pouvaient augmenter le risque d'événements coronaires et la mortalité CV. De ce fait, en 2008, l'agence d'enregistrement des médicaments aux États-Unis, la FDA, a demandé à ce que tout nouveau traitement du DT2 fasse l'objet d'ETC contre placebo afin de démontrer leur sécurité CV, en d'autres termes, non pas afin de démontrer qu'un traitement est bénéfique, mais seulement qu'il n'est pas nocif en matière de risque CV : il s'agit de ce que l'on appelle les CVOT (*cardiovascular outcomes trials*).

Dans la décennie suivante, nous avons donc disposé des résultats d'une vingtaine d'ETC ayant enrôlé près de 200 000 patients et ayant évalué contre placebo quatre classes thérapeutiques différentes. Le critère principal évalué dans ces essais était un critère composite constitué le plus souvent des décès CV, des IDM et des AVC, ce qui a été

dénoté “le MACE 3 points ou 3P” (*major adverse cardiac events*), car il était supposé que ces trois événements avaient le même substrat physiopathologique. Les survenues d’une IC ou d’une hospitalisation pour angor instable ou d’une revascularisation coronaire pouvaient parfois être ajoutées à ce critère faisant alors parler de MACE 4 ou 5 points. Les événements microvasculaires étaient parfois évalués, parfois prospectivement, parfois rétrospectivement, parfois pas du tout. Ce qu’il est important de comprendre, c’est que tous les traitements évalués l’ont été parce que leurs promoteurs souhaitaient ou avaient déjà obtenu une commercialisation dans le traitement du DT2 au prétexte que ces traitements diminuent la glycémie et donc l’HbA1c, et que ce critère était antérieurement considéré comme un critère suffisant, en sus de la bonne tolérance du traitement, pour permettre une commercialisation. En 2008, un autre critère avait donc été ajouté par la FDA : la sécurité cardiovasculaire du traitement devait être démontrée.

Donc, pour faire simple, hormis certains critères comme le risque d’hypoglycémie, les formes galéniques et la posologie, certains effets indésirables le plus souvent mineurs, certains effets associés sur le poids, les paramètres lipidiques, la PA, leur puissance à diminuer l’HbA1c et des présupposés physiopathologiques pouvant en théorie faire envisager un effet spécifique et meilleur que pour d’autres, tous ces traitements pouvaient prétendre avoir une même utilité dans la prise en charge du DT2 puisqu’ils diminuaient l’HbA1c de façon significative. La série de CVOT publiée dans les années 2010-2020 allait cependant profondément modifier la façon d’envisager le diabète et son traitement, notamment en décorrélant les effets cliniques des traitements de leurs effets sur la glycémie. Les conclusions de ces essais sont synthétisées dans les lignes qui suivent en prenant en compte que tous les résultats indiqués proviennent d’une évaluation contre placebo.

L’aleglitazar, un PPAR alpha/gamma agoniste équilibré, réduit significativement l’HbA1c de 0,6 point (il diminue également les triglycérides et augmente le HDL cholestérol) : cependant il n’apporte aucun bénéfice clinique sur les critères CV évalués et augmente significativement le risque d’hémorragies gastro-intestinales et la créatininémie [42]. Ici, baisser la glycémie avec cette molécule n’apporte pas de bénéfice et comporte des risques.

Les gliptines qui ont été évaluées dans plusieurs ETC, diminuent l’HbA1c en moyenne de 0,4 à 0,6 points : cependant, elles n’apportent aucun bénéfice clinique mais elles satisfont aux critères de sécurité en ce sens qu’elles ne sont pas nocives par rapport au placebo. Toutefois, au sein de la classe, la saxagliptine augmente significativement le risque d’IC de 27 % en moyenne.

Les gliflozines diminuent l’HbA1c en moyenne de 0,4 à 0,6 point. Et, pour ces valeurs de diminution de l’HbA1c, équivalentes à celles enregistrées sous alectazar ou gliptines, elles diminuent significativement la mortalité totale, la mortalité CV, le risque de mort subite, le risque d’hospitalisation pour insuffisance cardiaque (HIC), en moyenne de 30 %, et le risque d’apparition d’une MRC ou d’aggravation d’une MRC, en moyenne de 40 %. Elles ne modifient pas significativement le risque d’IDM ni celui d’AVC.

Il y a ici plusieurs éléments intéressants à retenir :

– l’ensemble des données laisse envisager un effet classe des gliflozines sur les divers critères évalués, effet complètement indépendant de la diminution de la glycémie comme l’ont montré les ETC conduits chez des non-diabétiques ;

– l’ampleur de la diminution du risque d’HIC et de MRC a été telle qu’elle a fait penser à des effets spécifiques de cette classe. Ceci a conduit à l’évaluer dans l’IC et dans la MRC et les mêmes résultats ont alors été constatés, indé-

pendamment de l’existence ou non d’un DT2 : que les patients aient une IC ou qu’ils aient une MRC, les gliflozines réduisent leur risque d’HIC et d’évolution de la MRC. **Il y a bien ici un bénéfice clinique croisé ;**

– on ne connaît toujours pas le mécanisme réel du bénéfice clinique apporté par cette classe thérapeutique mais les résultats obtenus soulignent qu’il y a bien certains déterminismes communs à la survenue d’une IC et d’une MRC et qu’il est donc possible en traitant l’une de prévenir l’autre ;

– si la mortalité CV a significativement diminué dans les ETC, ce n’est pas par une diminution du risque d’IDM et d’AVC fatals, mais par celle du risque de décès par IC et par mort subite. Ainsi, si la population enrôlée dans ces ETC n’avaient pas été à haut risque d’IC, la supériorité sur le critère primaire dit MACE 3 points dans les études conduites chez les patients ayant un DT2, n’aurait pas été démontrée.

Les ar-GLP1 du type gliptide, diminuent l’HbA1c en moyenne de 1 à 1,5 points. Ils diminuent significativement la mortalité totale, la mortalité CV, le risque d’IDM, le risque d’AVC le risque d’IC, en moyenne de 10 à 14 %, et le risque d’apparition d’une MRC ou d’aggravation d’une MRC, en moyenne de 10 à 14 %. De même, ces effets particuliers ont conduit à évaluer l’effet des ar-GLP1 en cas de MRC chez les patients diabétiques et les mêmes bénéfices cliniques ont été constatés [43]. De plus, un essai a été conduit chez des patients obèses, sans DT2, et les mêmes effets cliniques ont été constatés [44]. Ici aussi, il y a tout à la fois un bénéfice clinique qui paraît indépendant de l’effet obtenu sur la glycémie et **il y a bien ici un bénéfice clinique croisé.**

Enfin, il convient de signaler le programme de développement clinique de **la finérone**, un antagoniste non stéroïdien des récepteurs aux minéralocorticoïdes. Cette molécule a été évaluée dans deux ETC conduits chez des patients

Le dossier – Pourquoi le cardiologue doit-il s'intéresser au rein ?

ayant un DT2 et la molécule n'avait pas pour cible la glycémie, mais d'emblée, un objectif de prévention CV et rénale [45, 46]. Dans ces deux études, FIGARO DKD et FIDELIO DKD, conduites chez des patients diabétiques de type 2 ayant des MRC d'amplieurs différentes en matière de DFG et de RAC, la finérénone diminue significativement à la fois le risque d'événements CV majeurs (MACE 3 points) et celui d'évolution de la MRC. Il y a donc ici aussi un effet croisé. Il est à noter que ce traitement a été évalué contre placebo chez des patients ayant une IC à fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) préservée et il diminue le risque d'HIC sans modifier le risque de MRC [47].

>>> De quelques autres effets croisés ou non...

L'évaluation de diverses classes thérapeutiques dans diverses situations cliniques a permis d'envisager que certaines d'entre elles exercent aussi des effets cliniques croisés.

Les IEC et les ARA2 : à diminution équivalente de PA, ils n'apportent pas de bénéfice supplémentaire dans l'HTA, mais ils peuvent diminuer l'évolution de la MRC lorsqu'ils sont proposés à des patients ayant une MRC protéinurique, et améliorent le pronostic de l'IC lorsqu'ils sont proposés à des patients ayant une IC à FEVG réduite.

Les antagonistes calciques : à diminution équivalente de PA, ils diminuent plus le risque d'AVC que les autres classes thérapeutiques antihypertensives, mais s'ils sont proposés dans l'IC à FEVG réduite ou la MRC, ils n'en modifient pas le pronostic.

Les bêtabloquants : à diminution équivalente de PA, ils diminuent moins le risque d'AVC que les autres classes thérapeutiques antihypertensives, mais s'ils sont proposés dans l'IC à FEVG réduite, ils en améliorent le pronostic. À noter qu'il est ici possible qu'il n'y ait pas d'effet classe.

■ Analyse

Il y a des interactions et des zones de chevauchement entre divers mécanismes physiopathologiques, divers facteurs de risque cardiovasculaires et plusieurs maladies artérielles, cardiaques ou rénales.

Par exemple, la prévalence d'une HTA est plus élevée chez les patients ayant un diabète de type 2 que chez ceux n'en ayant pas, et l'association de ces deux facteurs de risque majeure le risque de maladie athérotrombotique, d'IC ou de MRC [48, 49]. Une maladie rénale quant à elle augmente le risque d'HTA et est associée à une augmentation du risque d'IC, cette dernière étant associée à une augmentation du risque d'insuffisance rénale.

Ceci a pu faire parler de continuum des maladies CV voire de continuum des maladies cardio-rénales et plus récemment encore, de continuum cardio-réno-métabolique [1-3]. Ce concept nouveau, se substituant à celui de syndrome métabolique, a semblé particulièrement illustré par le fait que divers traitements proposés pour améliorer le pronostic d'une de ces conditions peuvent prévenir la survenue d'une autre condition. Et on peut supposer que ce concept de continuum a été principalement étayé par les résultats obtenus dans l'évaluation clinique des gliflozines.

Cependant, comme cet article le montre, ce concept de continuum a des limites car il n'a pas été démontré pour tous les traitements, pour tous les événements cliniques et pour toutes les cibles considérées comme critère intermédiaire. Ainsi, les effets des divers traitements agissant sur un élément de ce continuum théorique sont disparates selon le critère de jugement pris en compte : événement athérotrombotique, IC, MRC.

Pour que ce continuum soit réellement validé, il faudrait démontrer que l'action,

quel que soit le moyen, sur ses divers constituants (poids, PA, lipides, glycémie), permet de prévenir à la fois les événements athérotrombotiques, l'IC et l'apparition ou l'aggravation d'une MRC. Force est de constater que ce n'est pas le cas. Et ce, même si l'utilisation de certains traitements comme les gliflozines et les ar-GLP1 ont pu le faire envisager. Mais, si les ar-GLP1 diminuent le risque d'événement athérotrombotiques, ce n'est pas le cas des gliflozines, et à diminution d'HbA1c nettement moindre, les gliflozines diminuent le risque d'IC et de MRC de façon 3 à 4 fois plus ample que les ar-GLP1.

De même, rien n'indique que l'importance des effets favorables constatés avec ces deux classes thérapeutiques passe par leurs effets sur la glycémie, sur la PA, sur les paramètres lipidiques, sur le poids, sur l'hémodynamique rénale... Chacun de ces effets peut potentiellement contribuer à l'effet clinique global, mais dans quelle proportion ? Et ce, de façon exclusive ou non ? Il n'est pas possible de le savoir. Notons juste que dans un ETC, l'étude HARMONY [50], ayant évalué un ar-GLP1, l'albiglutide, le bénéfice clinique a été le même que celui constaté avec les ar-GLP1 du type glutide, mais qu'il n'y a pas eu, sous traitement et par rapport au placebo, de diminution du poids ou de la PA.

En pratique : raisonner en termes de bénéfices cliniques croisés dans certaines circonstances plutôt qu'en termes de continuum cardio-réno-métabolique

>>> Considérations générales : évaluer, découvrir et réfléchir

L'histoire récente de l'évaluation des traitements proposés dans le DT2 est exemplaire en démontrant qu'il est impératif pour obtenir des progrès substantiels, d'évaluer les traitements dans des ETC de puissance suffisante.

C'est par ce seul moyen que l'on connaît et mesure l'effet réel d'un médicament et que l'on peut apprécier la valeur à accorder à un critère intermédiaire.

En la matière, les années récentes ont permis :

- de reconsidérer complètement la place du HDL-c : il n'est pas un critère de substitution ;
- de connaître la relation entre diminution du LDL-c et risque athérotrombotique et le LDL-c est donc un critère de substitution dès lors que le moyen de le diminuer ne comporte pas de risque majeur ;
- de juger des stratégies thérapeutiques prioritaires dans l'HTA en fonction des comorbidités. La PA reste un critère de substitution mais avec des effets cliniques des traitements qui peuvent différer selon l'événement à prévenir, la situation clinique et le traitement utilisé. À cet égard, il paraît justifié d'évaluer la dénervation rénale quant aux effets cliniques qu'elle est susceptible d'avoir ;

– à faire envisager l'utilisation de certains antihyperglycémiant dans le DT2 au-delà de leur effet sur la glycémie. La valeur de la glycémie ou de l'HbA1c comme critère de substitution ne peut plus être admise actuellement.

Le fait que certaines molécules ou classes thérapeutiques procurent des bénéfices cliniques croisés peu attendus, comme le bénéfice obtenu avec les gliflozines dans la MRC et l'IC, doit conduire à comprendre le mécanisme à l'origine de ce bénéfice croisé pour mieux comprendre la physiopathologie des maladies cardiaques, rénales et métaboliques et ouvrir de nouvelles voies thérapeutiques.

>>> Considérations pratiques : agir

Comme le montre cet article, le concept de continuum cardio-réno-métabolique est imparfaitement soutenu par les faits. Il a cependant plusieurs avantages pra-

tiques à la lumière de sa formulation : le principal est de savoir, dans sa pratique, identifier les patients qui relèvent de traitements pouvant apporter des bénéfices croisés, tels que les ETC et leurs méta-analyses l'ont démontré.

Ainsi, chez un patient ayant un diabète de type 2, il est indispensable de savoir s'il est en prévention CV secondaire, s'il a une IC, s'il a une MRC (selon sa définition opérationnelle rappelée en préambule) ou s'il est à risque CV élevé (nécessitant l'utilisation d'une grille d'évaluation du risque) [52]. Dès lors qu'il répond à l'une de ces conditions, son traitement doit comprendre prioritairement au moins une gliflozine et/ou un ar-GLP1 en fonction de la situation clinique. Ainsi, en cas d'antécédent d'AVC, un ar-GLP1 sera prioritaire, en cas de MRC, une gliflozine sera prioritaire. L'association des deux étant toujours possible, voire souhaitable dans diverses situations cliniques (**fig. 2**).

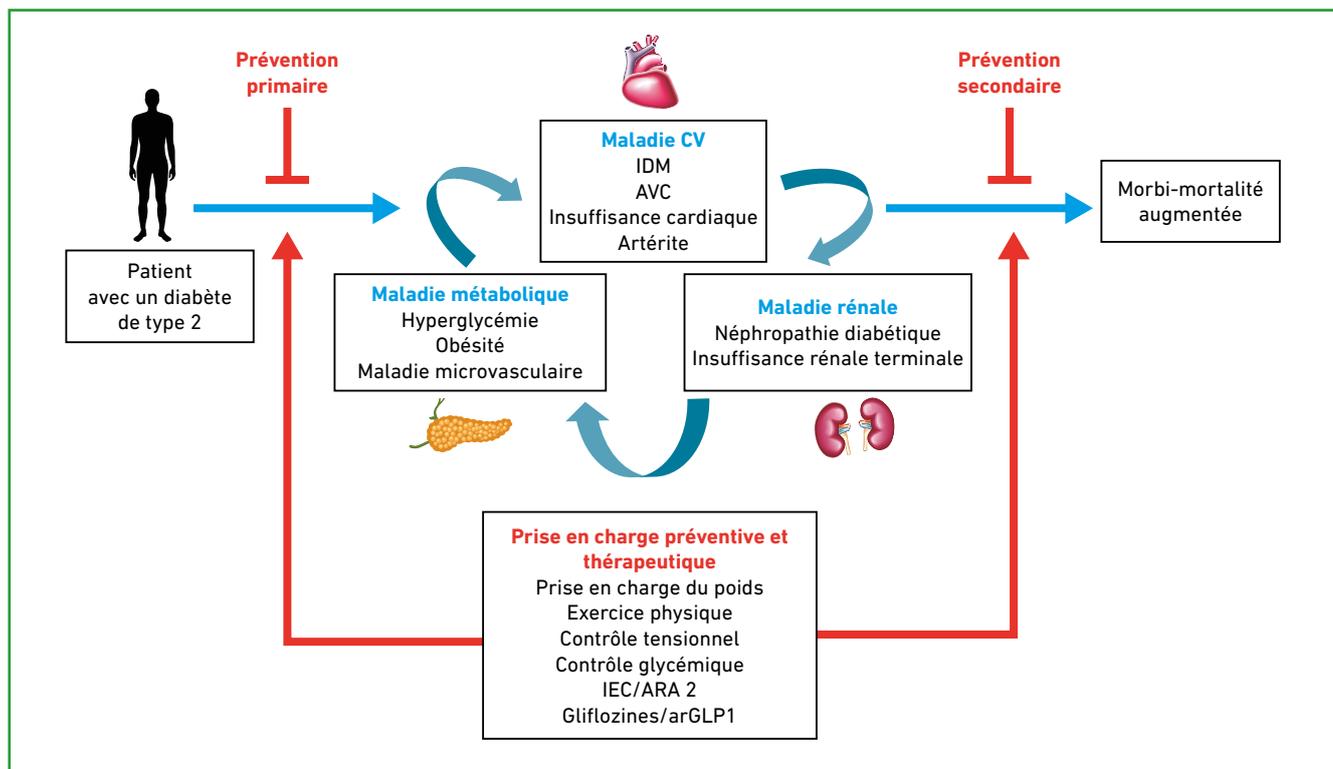


Fig. 2 : Prévention cardio-rénale chez le patient ayant un diabète de type 2. D'après *The American Journal of Medicine*, 2021;134:1076-1084.

Le dossier – Pourquoi le cardiologue doit-il s'intéresser au rein ?

En l'absence de DT2, là aussi, il est possible d'obtenir des bénéfices cliniques croisés :

- en cas de MRC, alors définie ici par un DFG inférieur à 45 mL/min/1,73 m² ou un RAC supérieur à 200 mg/g ou en cas d'IC, quelle que soit la valeur de la FEVG, prescrire une gliflozine, en sus d'un IEC ou un ARA2, préviendra la MRC et l'IC et diminuera leur risque d'évolution ;
- en cas d'obésité, en prévention CV secondaire, un ar-GLP1 à forte dose diminuera le risque d'événements athéromatoseux, de MRC et d'IC.

Ainsi, si l'on a raisonné pendant des années sur des critères intermédiaires (PA, glycémie, LDLc...), l'histoire récente de la prévention, primaire ou secondaire, justifie de raisonner en fonction de situations cliniques et des effets connus des traitements disponibles.

Lors d'une consultation, le cardiologue qui fait de la prévention doit donc disposer de divers éléments pour pouvoir agir :

- bien que non abordés ici, des éléments comme la consommation sodée, l'utilisation de divers traitements comme les AINS... doivent être connus ;
- les éléments permettant une évaluation du risque CV (âge, sexe, PA, non-HDL-c, tabagisme) ;
- le statut glycémique ;
- l'indice de masse corporelle ;
- la connaissance des antécédents CV ;
- l'appréciation de l'existence d'une IC. À cet égard, des recommandations récentes sont en faveur d'un recours large aux dosages des peptides natriurétiques [51]. Il semble qu'il faut nuancer cet avis en proposant une périodicité (annuelle ?) et un terrain clinique chez lequel le dosage sera préférentiellement envisagé (âge supérieur à 50 ans ?) ;
- la valeur du DFG et du RAC.

Une consultation cardiologique de prévention cardiovasculaire et rénale ne semble pas pouvoir être faite sans disposer de ces éléments.

Conclusion

L'évolution des connaissances sur le continuum cardio-réno-métabolique invite à repenser nos pratiques cliniques en termes de bénéfices cliniques croisés, c'est-à-dire à aller au-delà des critères intermédiaires isolés. Les récentes avancées démontrent l'importance d'évaluer les traitements dans des essais contrôlés de grande envergure pour apprécier leur impact réel sur le pronostic des patients.

En intégrant cette approche dans la pratique quotidienne, les cliniciens pourront adapter les traitements en fonction des situations cliniques spécifiques, majorant ainsi le bénéfice global pour chaque patient. Cela implique de repenser les choix thérapeutiques en tenant compte des bénéfices croisés démontrés par les essais cliniques, comme l'utilisation des gliflozines dans la MRC et l'IC ou des ar-GLP1 en cas de risque cardiovasculaire élevé. Cette démarche permettra non seulement d'améliorer les résultats cliniques, mais aussi de simplifier les stratégies de prévention en ciblant les mécanismes communs aux maladies cardiaques, rénales et métaboliques, même s'ils sont encore méconnus.

BIBLIOGRAPHIE

1. BRAUNWALD E. From cardiorenal to cardiovascular-kidney-metabolic syndromes. *Eur Heart J*, 2025;46:682-684.
2. NDUMELE CE *et al.* Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation*, 2023;148:1606-1635.
3. NDUMELE CE *et al.* A Synopsis of the Evidence for the Science and Clinical Management of Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) Syndrome: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 2023;148:1636-1664.
4. CLAUDEL SE, VERMA A. Cardiovascular-kidney-metabolic syndrome: A step toward multidisciplinary and inclusive care. *Cell Metab*, 2023;35:2104-2106.
5. International Cardiometabolic Working Group. Rising to the challenge of car-

dio-renal-metabolic disease in the 21st century: Translating evidence into best clinical practice to prevent and manage atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 2024; 396:118528.

6. SATTAR N *et al.* Cardiovascular and Kidney Risks in Individuals With Type 2 Diabetes: Contemporary Understanding With Greater Emphasis on Excess Adiposity. *Diabetes Care*, 2024;47:531-543.
7. ZIAD A MASSY ZA, DRUEKE TB. Combination of Cardiovascular, Kidney, and Metabolic Diseases in a Syndrome Named Cardiovascular-Kidney-Metabolic, With New Risk Prediction Equations. *Kidney Int Rep*, 2024;9:2608-2618.
8. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*, 2024;105:S117-S314.
9. KHAN MS *et al.* Kidney function assessment and endpoint ascertainment in clinical trials. *Eur Heart J*, 2022;43: 1379-1400.
10. FURBERG CD. Class effects and evidence-based medicine. *Clin Cardiol*, 2000;23:IV15-9.
11. KIM H *et al.* Overview of methods for comparing the efficacies of drugs in the absence of head-to-head clinical trial data. *Br J Clin Pharmacol*, 2014;77:116-121.
12. POOLE-WILSON PA *et al.* Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet*, 2003;362(9377):7-13.
13. KASSAI B *et al.* Critères intermédiaires et critères de substitution. *MT*, 2007;13:279-286.
14. BARACALDO-SANTAMARÍA D *et al.* Making Sense of Composite Endpoints in Clinical Research. *J Clin Med*, 2023; 12:4371.
15. KRISTENSEN AMD *et al.* Unstable Angina as a Component of Primary Composite Endpoints in Clinical Cardiovascular Trials: Pros and Cons. *Cardiology*, 2022;147:235-247.
16. ISHANI A *et al.* Chlorthalidone vs. Hydrochlorothiazide for Hypertension-Cardiovascular Events. *N Engl J Med*, 2022;387:2401-2410.
17. CANNON CP *et al.* Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2004;350:1495-504.

18. FERENC BA *et al.* Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*, 2017;38:2459-2472.
19. DAVIDSON MH. Controversy surrounding the safety of cerivastatin. *Expert Opin Drug Saf*, 2002;1:207-212.
20. SCIRICA BM *et al.* Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 2013;369:1317-26.
21. MARSICO F *et al.* Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on major cardiovascular events in patients with Type 2 diabetes mellitus with or without established cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J*, 2020;41, 3346-3358.
22. GENTILELLA R *et al.* Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes treatment: are they all the same? *Diabetes Metab Res Rev*, 2019;35:e3070.
23. RYDEN L *et al.* Is cardioprotection with GLP-1 receptor agonists a class effect? *Eur J Prev Cardiol*, 2021, 28;18-21.
24. NAUCK MA *et al.* GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art. *Mol Metab*, 2021;46:101102.
25. ZHENG SI *et al.* Association Between Use of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, Glucagon-like Peptide 1 Agonists, and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors With All-Cause Mortality in Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*, 2018;319:1580-1591.
26. LAW MR *et al.* Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*, 2009;338:b1665.
27. ETTEHAD D *et al.* Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2016; 387: 957-967.
28. LEWIS EJ *et al.* Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2001;345:851-860.
29. HARI RIAZ H *et al.* Effects of high-density lipoprotein targeting treatments on cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*, 2019;26:533-543.
30. KAUR N *et al.* Effect of HDL-Raising Drugs on Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Regression. *PLoS One*, 2014; 9: e94585.
31. FEI Y *et al.* Cardiovascular outcomes in trials of new antidiabetic drug classes: a network meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*, 2019; 18:112.
32. GIUGLIANO D *et al.* Glycemic Control, Preexisting Cardiovascular Disease, and Risk of Major Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Systematic Review With Meta-Analysis of Cardiovascular Outcome Trials and Intensive Glucose Control Trials. *J Am Heart Assoc*, 2019;8:e012356.
33. PETERS R *et al.* Blood pressure lowering and prevention of dementia: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J*, 2022;43,4980-4990.
34. MANOLIS AJ *et al.* How low should blood pressure be in patients with chronic coronary and cerebrovascular diseases. *Eur J Intern Med*, 2023;109:22-29.
35. LUCAS B, TAAL MW. Blood pressure targets in chronic kidney disease: still no consensus. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2023;32:497-501.
36. ROEHM B, WEINER DE. Blood pressure targets and kidney and cardiovascular disease: same data but discordant guidelines. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2019;28:245-250.
37. SU X *et al.* Effect of Statins on Kidney Disease Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis*, 2016;67:881-892.
38. AL-GOBARI M *et al.* No benefits of statins for sudden cardiac death prevention in patients with heart failure and reduced ejection fraction: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*, 2017;12:e0171168.
39. TITUS A. *et al.* Statins for Attenuating Cardiotoxicity in Patients Receiving Anthracyclines: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Probl Cardiol*, 2023;48:101885.
40. NISSEN SE *et al.* Effect of muraglitazar on death and major adverse cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*, 2005;294:2581-2586.
41. NISSEN SE, WOLSKI K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*, 2007;356:2457-2471.
42. LINCOFF AM *et al.* Effect of aleglitazar on cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus: the AleCardio randomized clinical trial. *JAMA*, 2014;311:1515-25.
43. PERKOVIC V. *et al.* Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2024;391:109-121.
44. LINCOFF AM *et al.* Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med*, 2023;389:2221-2232.
45. BAKRIS GL *et al.* Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2020;383:2219-2229.
46. PITT B *et al.* Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2021;385:2252-2263.
47. SOLOMON SD *et al.* Finerenone in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*, 2024;391:1475-1485.
48. ZANINOTTO P *et al.* CVD incidence and mortality among people with diabetes and/or hypertension: Results from the English longitudinal study of ageing. *PLoS One*, 2024;19:e0303306.
49. GBD 2019 diseases and injuries collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*, 2020; 396:19.
50. HERNANDEZ AF *et al.* Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2018;392:1519-1529.
51. MARX N *et al.* 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J*, 2023;44:4043-4140.
52. ZANNAD F *et al.* Treatment strategies to reduce cardiovascular risk in persons with chronic kidney disease and Type 2 diabetes. *J Intern Med*, 2025;0:1-19.

F. Diévert a déclaré les liens d'intérêts suivants: honoraires pour conférences ou conseils ou défraiements pour congrès pour et par les laboratoires Alliance BMS-Pfizer, Amgen, Astra-Zeneca, Bayer, BMS, Boehringer-Ingelheim, Menarini, Novartis, Novo-Nordisk, Pfizer, Sanofi France, Servier.
J. Cautela et B. Moulin ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Le dossier – Pourquoi le cardiologue doit-il s'intéresser au rein ?

Interprétation du bilan rénal

RÉSUMÉ : L'évaluation du bilan rénal est une étape clé dans la prise en charge des patients, notamment en cardiologie, où une atteinte rénale sous-jacente peut avoir des implications pronostiques majeures. L'analyse des marqueurs rénaux permet non seulement de stratifier le risque cardiovasculaire, mais aussi de détecter une néphropathie spécifique nécessitant une prise en charge adaptée. Le débit de filtration glomérulaire (DFG) et l'albuminurie sont les deux piliers de la classification de la maladie rénale chronique (MRC). Ils permettent d'évaluer la sévérité de l'atteinte rénale, d'anticiper son évolution et d'orienter la prise en charge thérapeutique. Toutefois, d'autres anomalies urinaires, comme la protéinurie non albuminurique, l'hématurie ou la leucocyturie, peuvent également révéler une pathologie rénale sous-jacente, qu'elle soit glomérulaire, tubulo-interstitielle ou urologique.



S. RUBIN
CHU, BORDEAUX.

Débit de filtration glomérulaire (DFG)

Le DFG est un indicateur clé de la fonction rénale. Il est estimé (DFGe) à l'aide des formules CKD-EPI (ou antérieurement MDRD), qui se basent sur la créatininémie, l'âge, le sexe et l'origine ethnique [1].

La formule MDRD a été développée à partir d'une cohorte de patients atteints de maladie rénale chronique et tend à sous-estimer la fonction rénale chez les sujets jeunes et en bonne santé. Elle est plus adaptée aux patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère.

La formule CKD-EPI, plus récente, repose sur un modèle mathématique amélioré qui permet une meilleure estimation du DFG, en particulier pour les valeurs supérieures à 60 mL/min/1,73 m², et est plus fiable chez les individus en bonne santé.

Cependant, ces formules restent des estimations indirectes et nécessitent une interprétation prudente, notamment en cas de variations aiguës de la créatininémie ou d'altération de la génération de créatinine. Cette dernière dépend de la

masse musculaire, mais aussi d'autres facteurs comme l'âge, l'état inflammatoire et certaines différences interethniques. Ainsi, ces formules peuvent être inadaptées chez les sujets âgés, les patients dénutris, inflammatoires chroniques, ou ceux ayant des caractéristiques physiologiques particulières (par exemple, la population afro-américaine). Dans ces situations, l'évaluation du DFG est complexe et les formules de calcul sont souvent inadaptées en raison des modifications de la perfusion rénale et de la composition corporelle. Une approche alternative, comme la mesure directe de la clairance rénale avec des traceurs tels que le Iohexol ou le 99mTc-DTPA en médecine nucléaire, peut être nécessaire.

Une vigilance toute particulière doit être formulée pour les patients insuffisants cardiaques. Chez ces patients, les variations du volume extra-cellulaire (présence d'œdèmes augmentant l'espace de distribution de la créatinine), et la faible masse musculaire peuvent rendre les équations d'estimation du DFG inadéquates [1].

Le DFG permet de classer la maladie rénale chronique (MRC) selon plusieurs stades (**tableau I**).

Stade	DFG (mL/min/1,73 m ²)
G1	≥ 90 (normal)
G2	60-89 (légère diminution)
G3a	45-59 (modérée)
G3b	30-44 (modérée-sévère)
G4	15-29 (sévère)
G5	< 15 (insuffisance rénale terminale)

Tableau I : Les différents stades de la MRC.

La maladie rénale chronique (MRC) désigne toute atteinte rénale persistante, indépendamment du niveau de fonction rénale. L'insuffisance rénale chronique (IRC) correspond spécifiquement à un DFG < 60 mL/min/1,73 m², marquant une altération significative de la fonction rénale. Cette distinction est essentielle, car la MRC inclut des atteintes précoces sans retentissement fonctionnel majeur, tandis que l'IRC implique une réduction notable du DFG, avec un risque accru de complications métaboliques et cardiovasculaires.

■ Protéinurie et albuminurie

La protéinurie est un marqueur central de dysfonction rénale et de risque cardiovasculaire. L'albuminurie est la principale composante pathologique de la protéinurie, et sa quantification est essentielle pour évaluer la sévérité de l'atteinte rénale.

On distingue plusieurs types de protéinuries, en fonction de l'origine et de la nature des protéines retrouvées dans les urines. En plus de l'albumine, d'autres protéines peuvent être détectées, telles que des **immunoglobulines et chaînes légères kappa et lambda**: observées dans le myélome multiple (protéinurie de Bence-Jones), **β₂-microglobuline** (marqueur d'une atteinte tubulaire, retrouvée dans certaines néphropathies tubulointerstitielles).

La quantification se fait par le rapport protéinurie/créatininurie (RPC) ou

albuminurie/créatininurie (RAC) sur un échantillon d'urine idéalement recueilli le matin à jeun, au moment du bilan biologique au laboratoire.

● Protéinurie totale :

- normale : < 150 mg/j
- pathologique : > 150 mg/j

● **Albuminurie (RAC en mg/g) :** probablement le marqueur le plus pertinent pour évaluer le risque rénal et cardiovasculaire. Il est donc recommandé de prescrire systématiquement le ratio albuminurie/créatininurie (RAC) pour une évaluation précise.

- A1 : < 30 mg/g (normal)
- A2 : 30-300 mg/g (modérée, ancienne-microalbuminurie)
- A3 : > 300 mg/g (sévère, anciennement macroalbuminurie)

L'albuminurie est un marqueur pronostique clé de la progression de la maladie rénale chronique et du risque cardiovasculaire. Elle est étroitement associée à des altérations endothéliales, au stress oxydatif et à un état inflammatoire contribuant à l'athérogenèse. Son rôle dans la stratification du risque est bien établi, indépendamment du DFG [2]. Il est recommandé d'abandonner les termes "microalbuminurie" et "macroalbuminurie", au profit de "albuminurie modérément augmentée" et "albuminurie sévèrement augmentée" pour harmoniser la classification des atteintes rénales.

Un dépistage annuel du RAC est recommandé pour les populations à risque (diabète, HTA, obésité, maladies auto-immunes, antécédents familiaux de MRC...), indépendamment du DFG.

Syndrome néphrotique : ce syndrome se caractérise par une fuite importante d'albumine dans les urines (> 3 g/j ou 3 g/g de créatinine urinaire en moyenne et par une hypoalbuminémie). Au premier rang de ses complications, on retient le syndrome œdémateux qui peut être très marqué et peut, chez les patients

insuffisants cardiaques, orienter à tort vers une décompensation cardiaque. La recherche de protéinurie/albuminurie est donc essentielle chez les patients œdémateux pour lesquels les signes de décompensation cardiaque ne sont pas au premier plan. De plus, rappelons que les patients ayant un débit de protéinurie élevé présentent souvent une dyslipidémie qui impacte également leur risque cardiovasculaire.

Enfin, chez tout patient présentant un syndrome urinaire (albuminurie ± hématurie), il est indispensable de rechercher des signes dits extra-rénaux, orientant vers une maladie de système ou des pathologies métaboliques (au premier rang desquels le diabète) qui sont à l'origine de néphropathies glomérulaires.

■ La matrice KDIGO

La matrice KDIGO (*kidney disease : improving global outcomes*) est un outil essentiel permettant d'évaluer le risque rénal chez les patients présentant une maladie rénale chronique (MRC) [3]. Elle repose sur deux paramètres clés :

- **le débit de filtration glomérulaire (DFG)**, qui évalue la fonction rénale ;
- **l'albuminurie**, qui reflète l'atteinte glomérulaire.

La combinaison de ces deux paramètres permet d'identifier le niveau de risque de progression vers la dialyse ou la transplantation rénale, et les complications cardiovasculaires associées.

>>> Structure de la matrice KDIGO

La matrice est organisée sous forme d'un tableau croisant (**tableau II**).

Chaque croisement entre ces catégories permet de stratifier le patient en risque faible, modéré, élevé ou très élevé, symbolisé par un code couleur :

- **vert** : faible risque, suivi standard ;
- **jaune** : risque modéré, surveillance accrue ;

Le dossier – Pourquoi le cardiologue doit-il s'intéresser au rein ?

Risque de progression de la maladie rénale chronique en fonction du DFG et de l'albuminurie				Catégories d'albuminurie persistante (description et valeurs)		
				A1	A2	A3
				Normale-légère	Modérée	Sévère
				< 30 mg/g < 3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	> 300 mg/g 30 mg/mmol
Catégories de débit de filtration glomérulaire (DFG) (description et valeurs)	Stade	Description	DFG (mL/min/1,73m ²)			
	G1	Normal ou haut	≥ 90	Vert	Jaune	Orange
	G2	Légèrement diminué	60-89	Jaune	Orange	Rouge
	G3a	Insuffisance rénale légère à modérée	45-59	Orange	Rouge	Rouge
	G3b	Insuffisance rénale modérée à sévère	30-44	Rouge	Rouge	Rouge
	G4	Insuffisance rénale sévère	15-29	Rouge	Rouge	Rouge
	G5	Insuffisance rénale terminale	< 15	Rouge	Rouge	Rouge

Tableau II : Matrice KDIGO. Vert : faible risque (en l'absence d'autres marqueurs de maladie rénale). Jaune : risque modéré. Orange : Haut risque. Rouge : Très haut risque.

– orange : risque élevé, intervention nécessaire ;

– rouge : très haut risque, prise en charge spécialisée requise.

On entend par risque, celui de développer une MRC stade 5 nécessitant la dialyse ou la transplantation rénale, le risque de mortalité toutes causes et d'évènements cardiovasculaires.

>>> Interprétation et implications cliniques

1. Faible risque : pas de pathologie rénale significative, mais suivi recommandé en cas de facteurs de risque (HTA, diabète).

2. Risque modéré : surveillance renforcée et gestion des comorbidités cardiovasculaires.

3. Risque élevé : nécessité d'un suivi néphrologique régulier, optimisation thérapeutique.

4. Très haut risque : prise en charge spécialisée obligatoire, anticipation des modalités de suppléance rénale.

>>> Pourquoi est-ce un outil clé ?

● **Stratification personnalisée :** permet d'adapter la fréquence du suivi et les mesures thérapeutiques.

● **Prédiction du risque cardiovasculaire :** la MRC étant un facteur de risque majeur d'évènements cardiovasculaires, cette matrice oriente aussi la prévention secondaire.

● **Prise en charge précoce :** aide à prévenir la progression vers l'insuffisance rénale terminale.

● **Identifie les patients les plus à risque :** ces derniers doivent être orientés vers un néphrologue.

>>> Application en pratique

● Tout patient avec une MRC doit être classé selon la matrice KDIGO.

● Une progression vers une case de risque supérieur doit être confirmée sur une durée minimale de trois mois avant d'être interprétée comme une aggravation stable de la maladie rénale chronique, afin d'exclure des fluctuations transitoires.

● L'objectif principal est d'optimiser le contrôle de la pression artérielle, du diabète et de limiter les expositions néphrotoxiques.

La matrice KDIGO est donc un outil fondamental pour la prise en charge néphrologique et la coordination entre les différents acteurs de santé dans la prévention des complications rénales et cardiovasculaires.

■ Hématurie

L'hématurie correspond à la présence anormale de globules rouges dans les urines. Sa découverte est toujours délicate car elle peut être un signe évocateur de pathologie rénale mais aussi urologique en particulier de cancer urothélial [4]. Elle peut être classée en deux types :

– **hématurie macroscopique :** présence visible de sang dans les urines, leur conférant une coloration rouge, brune ou noirâtre ;

– **hématurie microscopique** : détectée uniquement par un examen microscopique des urines (> 10 hématies/mL).

>>> Différenciation avec d'autres anomalies urinaires

Une réaction positive à la bandelette urinaire ne signifie pas toujours une hématurie vraie. La bandelette détecte la présence de l'activité peroxydasique de l'hémoglobine et de la myoglobine, ce qui peut donner des résultats faussement positifs en cas d'hémoglobinurie ou de myoglobinurie. L'analyse du sédiment urinaire sur un ECBU est donc essentielle.

>>> Origine de l'hématurie : faut-il l'adresser à l'urologue ?

La principale question lors de la découverte de l'hématurie est d'identifier le bon interlocuteur pour l'exploration de celle-ci. Une hématurie sans protéinurie en particulier chez le patient fumeur doit faire éliminer un cancer de vessie et adresser le patient à l'urologue [5]. Une hématurie accompagnée d'une protéinurie doit être adressée à un néphrologue.

Interprétation de la leucocyturie

>>> Définition et physiopathologie

La leucocyturie correspond à la présence anormalement élevée de leucocytes dans les urines. Elle est un marqueur d'inflammation ou d'infection des voies urinaires et peut être associée à diverses étiologies, infectieuses ou non.

En pratique, la leucocyturie est définie par :

– **bandelette urinaire positive aux estérases leucocytaires** : marqueur indirect de la présence de leucocytes ;

– **examen cytologique urinaire (ECBU) confirmant > 10 leucocytes/mm³ ou > 10 000 leucocytes/mL.**

>>> Différenciation entre les types de leucocyturie

La leucocyturie peut être classée en différentes catégories selon la présence ou l'absence de bactéries et d'autres anomalies urinaires.

● **Leucocyturie associée à une bactériurie** : présence concomitante de leucocytes et de bactéries à l'ECBU, fortement évocatrice d'une infection urinaire.

● **Leucocyturie stérile** : forme de leucocyturie isolée où l'ECBU ne retrouve aucun germe malgré la présence de leucocytes. Elle peut être liée à :

- une néphrite interstitielle ;
- une infection à germes intracellulaires non cultivables (Chlamydia, Mycoplasma, Ureaplasma), mais aussi une infection fongique urinaire (par exemple, candidurie), notamment chez les patients immunodéprimés ;
- une tuberculose urinaire (nécessitant un examen spécifique des mycobactéries) ;
- une cause médicamenteuse (AINS, antibiotiques, IPP) ;
- une maladie granulomateuse systémique, notamment la sarcoïdose, qui peut provoquer une néphrite interstitielle granulomateuse associée à une leucocyturie stérile et une dysfonction tubulaire ;
- une cystite interstitielle ;
- une maladie auto-immune (par exemple, lupus, vascularites).

>>> Conduite à tenir

1. Confirmation de la leucocyturie

● **Bandelette urinaire (estérases leucocytaires) ≥ confirmation par ECBU.**

● **Si leucocyturie ≥ 10 000/mL : recherche de cause.**

2. Différenciation infectieuse vs non infectieuse

● **Présence de bactéries** → diagnostic d'infection urinaire.

● **Absence de bactéries (leucocyturie stérile)** → recherche d'autres causes (examen mycobactériologique, recherche d'une cause médicamenteuse, pathologie auto-immune).

3. Examens complémentaires selon le contexte

● **Échographie rénale et vésicale** si suspicion de lithiase ou d'anomalie urologique.

● **Recherche de BK urinaire** si suspicion de tuberculose urinaire.

● **Parfois biopsie rénale** en cas de suspicion de néphropathie interstitielle.

BIBLIOGRAPHIE

1. DELANAYE P, CAVALIER E, POTTEL H *et al.* New and old GFR equations: a European perspective. *Clin Kidney J*, 2023;16:1375-1383.
2. GANSEVOORT RT, CORREA-ROTTER R, HEMMELGARN BR *et al.* Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet*, 2013;382:339-352.
3. GROUP KDIGO CW, STEVENS PE, AHMED SB, CARRERO JJ *et al.* KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*, 2024;105:S117-S314.
4. INGELFINGER JR. Hematuria in Adults. *N Engl J Med*, 2021;385:153-163.
5. BAROCAS DA, BOORJIAN SA, ALVAREZ RD *et al.* Microhematuria: AUA/SUFU Guideline. *J Urol*, 2020;204:778-786.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Le dossier – Pourquoi le cardiologue doit-il s'intéresser au rein ?

Quand et comment impliquer le néphrologue dans le suivi d'un patient en cardiologie ?

Prévention de l'insuffisance rénale aiguë et des troubles électrolytiques

RÉSUMÉ : La coopération cardiologue-néphrologue est essentielle dans la prise en charge de patients chez lesquels des mécanismes physiopathologiques communs aboutissent à la prescription de médicaments ayant une double action de cardio-néphroprotection.

Cet article propose de revoir de façon synthétique et pratique les situations dans lesquelles l'avis néphrologique peut être requis par le cardiologue, notamment les épisodes d'insuffisance rénale aiguë ou de troubles hydro-électrolytiques volontiers associés à la prescription des diurétiques et/ou des bloqueurs du système rénine angiotensine dans des contextes d'insuffisance cardiaque sévère. Les différentes indications d'adressage sont revues en détail, ainsi que le bilan minimal à envisager pour permettre d'optimiser la consultation néphrologique.



B. MOULIN

Service de néphrologie, Hôpitaux universitaires, STRASBOURG.

Les maladies cardiovasculaires et rénales sont intimement liées, créant une interaction complexe qui nécessite une approche multidisciplinaire. De ce fait, l'implication d'un néphrologue dans le suivi d'un patient en cardiologie peut permettre dans certaines situations d'optimiser la prise en charge, notamment en prévenant l'insuffisance rénale aiguë (IRA) et les troubles électrolytiques, ou d'effectuer le bilan et le suivi d'une maladie rénale aiguë ou chronique non encore diagnostiquée. Voyons d'un peu plus près les indications et les modalités de cette collaboration.

Contexte physiopathologique : indications pour l'implication du néphrologue

1. Quelques situations peuvent être évoquées :

- **Insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite**, impliquant fréquem-

ment un certain degré d'**insuffisance rénale fonctionnelle** par hypoperfusion rénale.

- Hypertension artérielle réfractaire.

- Utilisation de médicaments **modificateurs de l'hémodynamique rénale** (IEC, AINS, diurétiques), responsables dans certaines situations (traitements diurétiques "intenses", insuffisance cardiaque sévère avec hypotension) d'une insuffisance rénale fonctionnelle, voire de son aggravation.

- **Antécédents d'insuffisance rénale aiguë** dont le mécanisme et l'évolution méritent d'être évalués.

- Troubles hydro-électrolytiques (THE) récurrents notamment d'**hyponatrémie**, liés à l'utilisation des thiazidiques ou à la sévérité de l'insuffisance cardiaque ou de **dyskaliémies** (diurétiques, bloqueurs du SRA, antagonistes du récepteur des minéralocorticoïdes).

- Prise en charge concomitante d'une maladie rénale chronique (MRC) et notamment dans un contexte de **diabète**, où l'évaluation et le suivi en parallèle par les deux spécialistes est particulièrement indiqué en relation avec le généraliste.

- Tous les cas de patients présentant un DFGe inférieur à 45 mL/min relevant d'une évaluation voire d'un suivi néphrologique.

- Chez le patient atteint d'une MRC : évaluation des désordres imputables à l'insuffisance rénale sévère (anémie, perturbations du bilan phospho-calcique, acidose métabolique), correction d'une carence martiale.

2. Quels signes cliniques et/ou biologiques justifient une consultation néphrologique ?¹

- **Hausse rapide de la créatininémie** (+ 20 %) et diminution du DFG estimé.

- **Troubles hydroélectrolytiques réfractaires** ou récurrents (hyperkaliémie, hypokaliémie, hyponatrémie sévère, acidose métabolique).

- **Résistance** aux traitements diurétiques.

- **Augmentation du rapport albuminurie/créatininurie (RAC)**, indicateur précoce de dysfonction rénale et de risque cardiovasculaire accru : RAC > 30 mg/g → albuminurie modérée (A2), RAC > 300 mg/g → albuminurie importante (A3).

- **Hématurie.**

Stratégies pour prévenir l'insuffisance rénale aiguë chez le patient cardiologique

1. Optimisation des traitements médicamenteux

- **Surveillance régulière** de la fonction rénale (créatinine plasmatique,

voire cystatine C) sous IEC/ARA II et diurétiques.

- **Ajustement posologique** des médicaments en fonction du DFGe.

- **Éviction des médicaments néphrotoxiques** (AINS ++).

- **Prévention** du risque de néphrotoxicité des produits de contraste iodés chez les sujets à risque (DFGe < 30 mL/min dans un contexte de diabète, d'âge élevé, d'insuffisance cardiaque sévère, de cirrhose...).

>>> Traitements par bloqueurs du système rénine-angiotensine (IEC/ARA II)

- **Indication** : insuffisance cardiaque, hypertension artérielle, néphroprotection.

- **Surveillance** : créatininémie, DFGe, potassium (risque d'hyperkaliémie), pression artérielle.

- **Précautions** : à prescrire et mesurer avant instauration et à contrôler 2 à 3 semaines après initiation ou changement de posologie.

>>> Traitements par gliflozines (inhibiteurs SGLT2)

- **Effets antidiabétique, cardio et néphroprotecteur.**

- **Indication** : insuffisance cardiaque, diabète de type 2 et maladies rénales chroniques, protéinuriques ou non (si DFGe > 20 mL/min) ou protéinuriques (si DFGe > 45 mL/min).

- **Surveillance** : fonction rénale (risque de baisse initiale du DFGe de 5 à 10 mL/min), état d'hydratation, risque d'acidocétose euglycémique, infections urinaires ou génitales.

- **Surveillance accrue** chez les patients déjà traités par diurétiques (poids).

- **Précautions** : à éviter en cas d'IR aiguë.

2. Gestion de la volémie

- **Surveillance** étroite de l'état d'hydratation et de la pression artérielle.

- **Utilisation prudente des diurétiques** pour éviter une hypovolémie. Utiliser les diurétiques de l'anse en cas de syndrome œdémateux. Association possible avec les thiazidiques notamment en cas de résistance aux diurétiques de l'anse.

- **Ajustement de l'apport sodé** (régime modérément restreint en sel soit 3-4 g de NaCl/j) et hydrique en fonction des situations.

3. Surveillance biologique

- **Suivi régulier** de la créatininémie et du DFGe.

- **Dosage des électrolytes** (potassium, sodium, Cl) et des bicarbonates de manière systématique.

- **Évaluation du rapport albuminurie/créatininurie (RAC)** pour détecter précocement une atteinte rénale.

- **Attention** : le DFGe n'a plus de valeur en cas de syndrome œdémateux (risque de surestimation de la fonction rénale).

Prévention des troubles électrolytiques

1. Hyperkaliémie

- **Surveillance** rapprochée de la kaliémie chez les patients sous IEC, spironolactone ou bêtabloquants.

- Un **régime alimentaire** adapté doit être envisagé.

- **Utilisation de chélateurs de potassium**, ponctuelle ou prolongée si nécessaire (hyperkaliémie persistante > 5,5 mmol/L).

¹ Lire aussi l'article *Interprétation du bilan rénal*.

Le dossier – Pourquoi le cardiologue doit-il s'intéresser au rein ?

2. Hyponatrémie

- Identification des causes sous-jacentes (le plus souvent hyponatrémie liée à une hypovolémie efficace dans un contexte d'insuffisance cardiaque, rôle aggravant des **diurétiques thiazidiques**).
- Restriction hydrique modérée à envisager (1 L/j).

3. Hypomagnésémie

- **Surveillance** sous diurétiques de l'anse.
- **Supplémentation** orale ou IV en cas de déficit important.

Quel bilan initial prescrire avant de demander une consultation ou un avis néphrologique ?

Le **tableau I** présente les différents bilans à prescrire avant la consultation chez un néphrologue.

Exemples de cas cliniques

1. Patient insuffisant cardiaque avec hyperkaliémie

Un patient de 65 ans, insuffisant cardiaque avec fraction d'éjection réduite, sous IEC et spironolactone, ayant un DFG à 38 mL/min. Il présente une hyperkaliémie sévère (6,2 mmol/L). Après discussion avec le néphrologue, l'arrêt temporaire de la spironolactone, l'introduction d'un chélateur du potassium parallèlement à l'adjonction d'un diurétique de l'anse (furosémide 40 mg x 2/j) a permis de reprendre et maintenir son traitement par bloqueur du SRA incluant le MRA.

2. Hyponatrémie sévère chez un patient hypertendu

Un patient hypertendu de 72 ans ayant une insuffisance cardiaque à FEVG préservée, traité par un combo associant un IEC et un diurétique thiazidique (hydrochlorothiazide 25 mg/j), développe une hyponatrémie sévère (Na⁺ : 118 mmol/L) avec confusion. Il est admis en néphrologie, bénéficie de l'adminis-

tration de 125 mL de soluté salé hypertonique, puis d'une restriction hydrique modérée (1L/j), parallèlement à un remplissage par soluté salé isotonique du volume extracellulaire (hyponatrémie à mécanisme hypovolémique). La correction lente et progressive de la natrémie à 132 mmol/L est obtenue en 48 h, le patient ressort avec un rendez-vous chez son cardiologue et des consignes d'utilisation de son traitement.

Recommandations spécifiques

- Intégrer un suivi néphrologique précoce pour les patients cardiaques à risque de complications rénales.
- Surveiller systématiquement la fonction rénale et les électrolytes chez les patients sous IEC, diurétiques et autres médicaments cardiotropes.
- Évaluer régulièrement le rapport albuminurie/créatininurie (RAC) pour détecter précocement une atteinte rénale et ajuster le traitement cardiovasculaire en conséquence, notamment

Bilan sanguin	Bilan urinaire	Imagerie (minimale)
<ul style="list-style-type: none"> ● Créatininémie (avec DFG estimé par formule CKD-EPI) ● Urée ● Ionogramme : – Na, K, Cl + HCO₃⁻ – calcémie/phosphatémie/magnésémie ● Électrophorèse des protéides ● NFS ● ± glycémie, HbA1C (si diabète) ● EAL (bilan lipidique si non fait) ● Bilan martial : CST, ferritine 	<p>Sur échantillon d'urines fraîches, bandelettes urinaires : recherche semi-quantitative d'albumine ou de sang et si + (ou d'emblée) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – albuminurie, créatininurie avec rapport albumine/créatinine (RAC) – sédiment urinaire (hématies et leucocytes/mm³) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Échographie rénale : pour éliminer un obstacle sur les voies excrétrices et évaluer la taille des reins (insuffisance rénale aiguë ou chronique ?) ● Si contexte évocateur : doppler des artères rénales

Tableau I : Bilans à prescrire avant la consultation chez un néphrologue.

■ Le dossier – Pourquoi le cardiologue doit-il s'intéresser au rein ?

EN PRATIQUE, ON RETIENDRA

Quelle cible de pression artérielle viser en fonction du DFG ?

- **Approche différenciée versus cible unique chez le malade rénal chronique :** contrairement à KDIGO 2021 qui fixe une cible universelle < 120 mmHg, l'ESH 2023 et l'ESC 2024 recommandent une adaptation selon le profil du patient (âge, protéinurie, fragilité).
- **Critiques des KDIGO 2021 :** l'étude SPRINT, base principale de KDIGO 2021, excluait les diabétiques et les patients avec protéinurie > 1 g/j, et utilisait une mesure spécifique de la PA non applicable en routine clinique.
- **Réalité du terrain :** en France, plus de 80 % des patients avec MRC ont une PA > 130/90 mmHg, rendant irréaliste un objectif systématique < 120 mmHg en pratique courante.
- **Stratégie pragmatique :** l'automesure est la méthode la plus fiable pour ajuster le traitement. Une PAS < 130 mmHg en automesure est l'objectif clé pour la majorité des patients.

Comment gérer une hyperkaliémie chez l'insuffisant cardiaque ?

- **Définition :** une hyperkaliémie modérée est définie par une kaliémie entre 6 et 6,4 mmol/L, tandis qu'une hyperkaliémie sévère dépasse 6,5 mmol/L et nécessite une prise en charge urgente.
- **Signes ECG :** l'apparition d'ondes T pointues et symétriques, suivie d'un élargissement du QRS, peut annoncer un risque d'asystolie nécessitant une intervention rapide.
- **Gestion en 3 étapes :** corriger les facteurs modifiables, stabiliser la kaliémie avec des diurétiques, bicarbonates et chélateurs, et réserver la réduction des ISRAA uniquement en dernier recours.
- **Utilisation des résines :** introduire au long cours des chélateurs de potassium pour limiter les ajustements préjudiciables des ISRAA en cas d'hyperkaliémie récidivante.
- **Maintenir les ISRAA :** la réduction ou l'arrêt des ISRAA, même temporaire, altère le pronostic. Toujours tenter de réintroduire ou de réaugmenter les doses dès que possible.

Les maladies cardiaques, rénales et métaboliques forment-elles un continuum thérapeutique ?

- Des essais thérapeutiques contrôlés ont démontré que certaines classes thérapeutiques peuvent à la fois diminuer le risque de maladie cardiaque et de développement ou d'aggravation d'une maladie rénale chronique.
- Les deux classes principales permettant un tel effet sont les inhibiteurs de la SGLT2 ou gliflozines et les agonistes des récepteurs au GLP1 ou ar-GLP1.
- Ces effets sont observés essentiellement lorsque ces classes sont prescrites dans certaines situations cliniques et notamment chez le diabétique de type 2 (pour les deux classes) ou chez l'obèse sans diabète de type 2 (pour les ar-GLP1), ce qui, parmi d'autres éléments, est à l'origine du concept de continuum ou syndrome cardio-réno-métabolique.

■ Le dossier – Pourquoi le cardiologue doit-il s'intéresser au rein ?

Les maladies cardiaques, rénales et métaboliques forment-elles un continuum thérapeutique ? (suite)

- Ces effets sont aussi observés avec les gliflozines en dehors du diabète de type 2 lorsqu'elles sont prescrites dans l'insuffisance cardiaque, quelle que soit la valeur de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, et dans la maladie rénale chronique.
- Il y a plusieurs éléments mal expliqués comme le fait que ces traitements semblent exercer des effets bénéfiques indépendamment de leur effet sur la glycémie, comme le fait que les gliflozines réduisent très fortement le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et le risque de maladie rénale chronique sans réduire le risque d'événements athérothrombotiques, alors que les ar-GLP1 qui diminuent 3 fois plus l'HbA1c que les gliflozines réduisent les événements athérothrombotiques mais aussi, et dans une plus faible ampleur, le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et le risque de maladie rénale chronique.
- Au-delà de ces interrogations, des données incitent à proposer ces classes thérapeutiques dans diverses situations cliniques, sans prendre en compte certains critères intermédiaires tels que la glycémie, le LDL et la pression artérielle (dès lors qu'elle n'est pas trop basse).

Interprétation du bilan rénal

- Le DFG estimé (CKD-EPI de préférence) est un indicateur clé de la fonction rénale, mais son interprétation doit être prudente chez les insuffisants cardiaques en raison des variations volémiques et de la masse musculaire.
- L'albuminurie est un marqueur pronostique clé du risque rénal et cardiovasculaire, nécessitant un dépistage systématique chez les patients à risque.
- La matrice KDIGO combine DFG et albuminurie pour stratifier le risque et guider la prise en charge néphrologique et cardiovasculaire.
- Un patient avec un DFG < 45 mL/min/1,73m², une albuminurie sévère persistante ou une HTA non contrôlée malgré un traitement optimisé doit être adressé au néphrologue.
- Une hématurie isolée oriente vers une pathologie urologique, tandis qu'une hématurie associée à une protéinurie doit faire suspecter une atteinte glomérulaire.

Quand et comment impliquer le néphrologue dans le suivi d'un patient en cardiologie

- Coopération cardiologue-néphrologue à instaurer précocement dans le parcours des patients atteints de syndrome cardio-rénal et métabolique.
- Critères d'adressage des patients en néphrologie : DFGe < 45 mL/min, THE réfractaires, albuminurie significative, maladie métabolique (diabète) ou systémique.
- Thérapeutiques utilisées à visée cardio et néphroprotectrice (BSRA, diurétiques, MRA, gliflozines), potentiellement à l'origine de troubles hydro-électrolytiques et d'épisodes d'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle.
- Bilan néphrologique minimal à prescrire par le cardiologue pour dépister une atteinte rénale ou un THE : créatininémie (DFGe), ionogramme sanguin et recherche d'albuminurie (RAC).



La prévention cardiovasculaire,

ça peut être simple !

Retrouvez nos cas cliniques et autoévaluez-vous
en HTA et lipidologie

sur le site www.realites-cardiologiques.com

