Insuffisance cardiaque et insuffisance rénale : un problème croissant !

J.P. BOUNHOURE
TOULOUSE.

Une insuffisance rénale est détectée chez plus d'un tiers des patients atteints d'insuffisance cardiaque. L'association de ces deux pathologies a un pronostic médiocre parce qu'elle modifie souvent la stratégie thérapeutique conseillée chez les insuffisants cardiaques et qu'elle augmente la défaillance progressive des deux atteintes viscérales.

Le rein joue un rôle majeur dans la physiopathologie de l'insuffisance cardiaque et il subit les conséquences de l'évolutivité de la dysfonction ventriculaire, de l'athérosclérose, de l'hypertension artérielle, du diabète, causes les plus fréquentes de l'insuffisance cardiaque. Ces patients avec dysfonction rénale et insuffisance cardiaque étant en général exclus des essais contrôlés, on connaît mal leur traitement optimal et les médicaments recommandés.

Le syndrome cardiorénal, aujourd'hui bien individualisé, a des conséquences défavorables parce qu'il exacerbe le retentissement structural, myocardique, vasculaire et rénal de la stimulation neurohormonale, de l'inflammation, du stress oydatif et de la dysfonction endothéliale. Il justifie une étroite collaboration entre les cardiologues et les néphrologues et incite à des études prospectives.

Le rein joue un rôle clé dans la physiopathologie et l'évolution de l'insuffisance cardiaque (IC). Une dysfonction ventriculaire et une insuffisance rénale (IR) sont fréquemment associées et se potentialisent, entraînant une surmortalité. L'IR est un facteur essentiel dans la progression, le pronostic et le traitement de l'IC, et elle s'aggrave inexorablement avec l'altération évolutive de la fonction ventriculaire [1]. Avec le vieillissement de la population et la fréquence des pathologies associées, la détection d'une dysfonction rénale au cours d'une IC est un problème quotidien qui intervient dans la stratégie du traitement de l'IC.

La constatation d'une dysfonction rénale est un facteur très péjoratif : elle augmente la fréquence des effets délétères ou la toxicité de certains médicaments, elle réduit la prescription et les effets bénéfiques d'autres, entraînant, même en l'absence de pathologie rénale autonome antérieure, des perturbations biologiques et électrolytiques qui accroissent la morbimortalité et diminuent le bénéfice des traitements prescrits. Le syndrome "cardiorénal" est un thème d'actualité, diverses études ayant souligné sa fréquence croissante et les implications thérapeutiques qu'il justifie [2, 3].

RAPPEL PHYSIOPATHOLOGIQUE SUR LE REIN CARDIAQUE *(tableau I)*

Le débit rénal représente normalement 20 % du débit cardiaque et il est soumis à une autorégulation des pressions de perfusion destinée à préserver la filtration glomérulaire quand la pression artérielle et le débit cardiaque diminuent. Dans l'IC, avec la baisse du débit cardiaque, le rein s'efforce de maintenir une volémie efficace, terme bien imprécis, non mesurable et utilisé depuis plus de 50 ans ! La diminution de la volémie et de la perfusion rénale, toute menace de chute de pression artérielle entraînent une stimulation des barorécepteurs et mettent en jeu les systèmes vasoconstricteurs neurohormonaux, sympathique, rénine-angiotensine-aldostérone, vasopressine et endothéline.

Les effets intrarénaux de l'hypersécrétion d'angiotensine 2 interviennent au niveau du néphron et aboutissent à une diminution de l'excrétion sodée. La dimi-

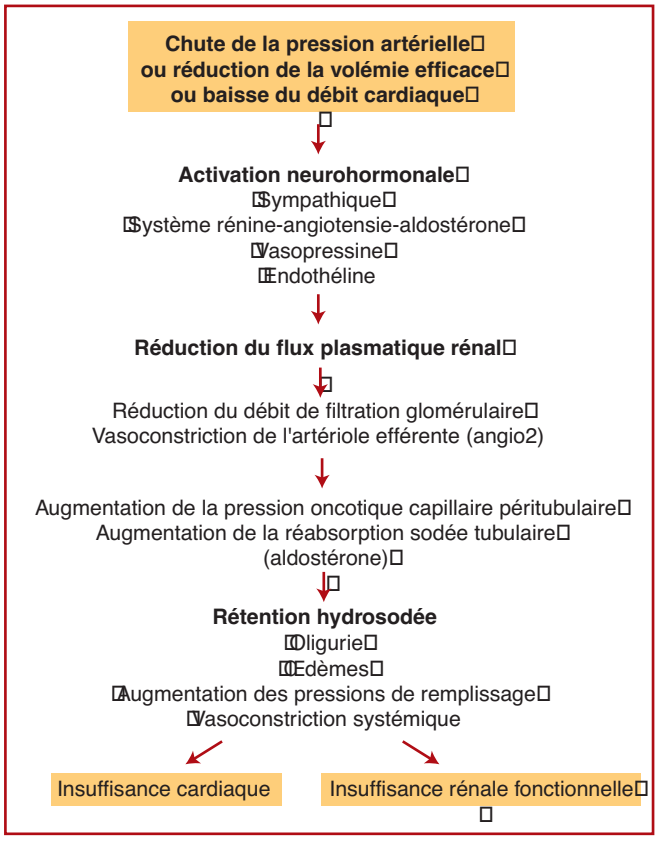

Tableau I : *Rappel de la physiopathologie. Rein cardiaque.*

nution des résistances des artérioles afférentes et l'augmentation des résistances artériolaires efférentes concourent au maintien de la filtration glomérulaire. L'artériole afférente s'adapte rapidement à toute variation de pression. Toute baisse de celle-ci s'accompagne d'une sécrétion de prostaglandines vasodilatatrices qui s'oppose aux effets vasoconstricteurs hormonaux.

Par contre, l'angiotensine 2 provoque la vasoconstriction des artérioles efférentes, une diminution de la surface capillaire glomérulaire. La filtration glomérulaire est alors préservée quand le débit sanguin rénal diminue : on observe une augmentation de la fraction de filtration, c'est-à-dire du rapport filtration glomérulaire/flux plasmatique rénal. Au niveau de la circulation péritubulaire proximale, la vasoconstriction des artères efférentes et l'augmentation de la fraction filtrée élèvent la pression oncotique à l'intérieur du capillaire péritubulaire et augmentent la réabsorption sodée.

Les concentrations élevées d'angiotensine 2 induisent la sécrétion d'aldostérone, augmentant la réabsorption sodée aldostérone-dépendante dans le tube contourné distal, avec finalement une augmentation du volume extracellulaire. Parallèlement, les réflexes neurohormonaux, activés par la baisse du débit cardiaque et le sous-remplissage artériel, stimulent l'ensemble des vasoconstricteurs – noradrénaline, vasopressine, endothéline – dépassant la contre-régulation bénéfique exercée par les systèmes vasodilatateurs.

En conséquence, le débit de la filtration glomérulaire est étroitement dépendant des effets artériolaires de l'angiotensine 2, ce qui explique les élévations transitoires de la créatinine après l'introduction des IEC. Il y a dans toute insuffisance cardiaque un rein cardiaque rendant compte d'une oligurie, des œdèmes périphériques avec une natriurèse basse, une protéinurie plus ou moins importante, une élévation de l'urée plus marquée que celle de la créatinine, anomalies réversibles avec l'amélioration de la fonction ventriculaire.

La détérioration de la fonction rénale au cours de l'évolution de l'IC est favorisée par l'âge, une comorbidité courante actuellement, quelquefois une pathologie rénale autonome antérieure. Le diabète, une néphroangiosclérose au cours d'une hypertension rebelle, des sténoses rénales artérielles méconnues, des thérapeutiques par les AINS diminuant l'effet des prostaglandines vasodilatatrices, une néphropathie interstitielle ou glomérulaire sous-jacente ne font qu'augmenter les risques d'IR.

DIAGNOSTIC DE L'INSUFFISANCE RENALE

La détection de l'IR est fondée sur la constatation d'une élévation de la créatinine dont la concentration est > 132 micromol/dL ou à 15 mg/L chez l'homme, 123 micromol/dL ou 14 mg/L chez la femme. En fait, créatinine plasmatique et clairance de la créatinine sont étroitement liées et l'interprétation d'un chiffre de créatinine plasmatique doit tenir compte du débit de filtration gomérulaire, de l'âge, du poids et de la masse musculaire.

Les valeurs normales de clairance à la créatinine sont de 110 ± 20 mL/mn pour les femmes, 130 ± 20 mL/mn pour les hommes pour une surface corporelle de 1,73 m^2. Il est nécessaire d'apprécier la créatininémie en fonction du poids du patient et du débit de filtration glomérulaire.

La formule de Cockroft et Gault permet d'évaluer la clairance à la créatinine par un calcul simple. Pour une créatininémie exprimée en micromol/L la clairance est calculée par la formule :

$$C\ (mL/mn) = \frac{140 - \text{âge (en années)} \times \text{poids (en kg)}}{\text{créatininémie} \times 0{,}814\ (0{,}85 \text{ pour la femme})}$$

POINTS FORTS

- **L'insuffisance rénale et l'insuffisance cardiaque sont intimement liées : la conjonction des deux atteintes viscérales aggrave l'évolutivité de l'une et de l'autre.**
- **25 à 45 % des insuffisants cardiaques ont une atteinte de la filtration glomérulaire, ce pourcentage s'élève avec le stade NYHA de l'IC, l'âge, la comorbidité.**
- **Le calcul de la clairance glomérulaire s'impose : l'insuffisance rénale est modérée pour une clairance entre 60 et 30 mL/mn, sévère pour une clairance de 15 à 30 mL/mn.**
- **L'anémie, conséquence de l'insuffisance rénale, des troubles métaboliques, de l'inflammation chronique, aggrave la dysfonction et la dilatation ventriculaire.**

On parle d'IR quand la filtration glomérulaire est < 60 mL/mn, ce qui correspond grossièrement à une créatinine sérique supérieure à 15 mg/L. L'IR est modérée pour une clairance de 30 à 60 mL/mn, sévère pour une clairance de 15 à 30 mL/mn, très sévère pour une clairance < 15 mL/mn (***tableau II***).

Dans l'IC où il y a une réduction de la perfusion rénale, la filtration glomérulaire est sous la dépendance de la vasoconstriction de l'artère efférente et des effets de l'angiotensine 2. S'il est évident qu'une pathologie rénale ancienne et préexistante aggrave le pronostic de l'IC, des travaux récents ont montré qu'une atteinte modérée de la fonction rénale alourdit également de façon très nette la mortalité. On peut rechercher aussi une protéinurie, une microalbuminurie de 30 à 300 mg/j surtout chez les diabétiques. Enfin, une hyperuricémie, avec un taux d'acide urique > 7 mg/dL, est fréquente dans les cardiopathies hypertensives et bien corrélée à la présence d'une néphroangiosclérose. Chez un patient athéromateux, une élévation brutale de la créatininémie après introduction des IEC justifie un bilan rénal, un écho-Doppler des artères rénales à la recherche de sténoses artérielles rénales latentes.

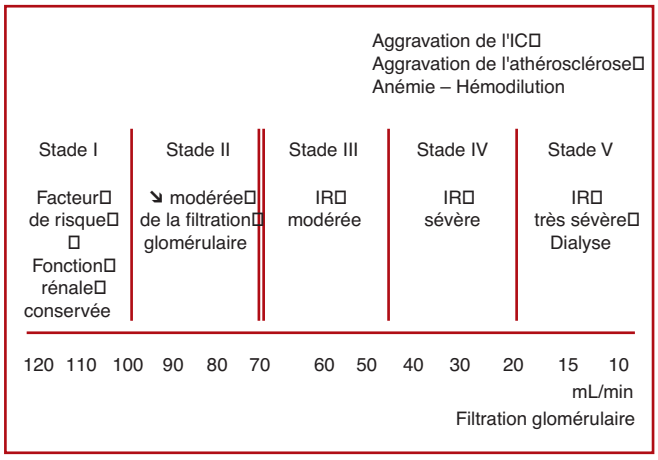

Tableau II : *Evolution de l'insuffisance rénale et de la réduction de la filtration glomérulaire.*

FREQUENCE DE L'INSUFFISANCE RENALE AU COURS DE L'IC

Il est difficile de donner des chiffres précis, car actuellement, dans la majorité des grands essais cliniques, une insuffisance rénale est un facteur d'exclusion de l'étude. Néanmoins, la prévalence de l'IR peut atteindre entre 25 et 40 % chez les insuffisants cardiaques, ces taux pouvant être encore plus élevés chez les patients âgés de plus de 75 ans et atteints de comorbidités, diabète, hypertension ancienne et mal équilibrée par exemple. Une IR fonctionnelle survient chez 30 à 50 % des patients en classe III-IV et 15 à 20 % des patients en classe II [4].

Dans SOLVD, 33 % des patients avaient une IR modérée avec un débit de filtration glomérulaire < 60 mL/mn pour une surface corporelle de 1,73 m^2, et 22 % avaient une clairance de la créatinine < 40 mL/mn [5]. Dans l'étude Prime II réalisée chez des insuffisants cardiaques sévères, 50 % des patients avaient une créatininémie > 15 mg/L et une filtration glomérulaire < 60 mL/mn [6]. De même, l'IC est fréquente chez les insuffisants rénaux. Dans l'étude EPESE, étude épidémiologique chez des patients âgés de plus de 70 ans, une clairance de la créatinine < 40 mL/mn est associée à une augmentation du risque d'IC. Une insuffisance rénale modérée est un fort facteur prédictif d'IC dans les 3 années qui suivent sa découverte [7]. Dans une étude du régistre de l'IC en cardiologie libérale, le pourcentage de patients ayant une IR modérée avec une créatinine > 15 mg/L est de 14 % [8]. Dans l'étude de Mc Allister évaluant la valeur pronostique de l'IR dans une cohorte de 754 patients, 76 % étant en classe NYHA II-III (57 % avaient une FE < 35 %), seulement 17 % avaient une clairance de la créatinine > 90 mL/mn et 38 % avaient une clairance < 50 mL/mn, témoignant d'une IR modérée [9].

QUELLE EST L'INFLUENCE DE L'IR SUR LE PRONOSTIC?

La prévalence de l'IR chez les insuffisants cardiaques s'élève avec l'âge, la gravité de l'IC, la présence d'une HTA dans les antécédents, les comorbidités, diabète en particulier, ce qui rend l'évaluation de son seul impact difficile. L'IR paraît augmenter la morbimortalité par l'intrication de plusieurs facteurs. En premier, la gravité de la dysfonction ventriculaire est un facteur favorisant, le pourcentage d'IR sévères augmente

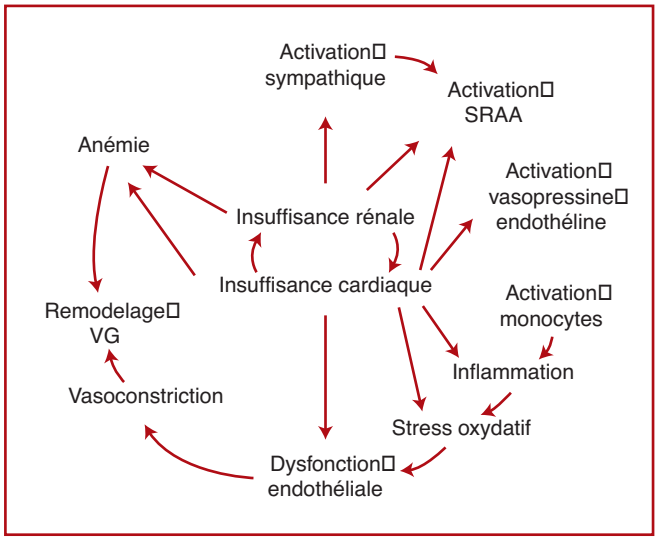

Fig. 1 : *Le syndrome cardiorénal.*

avec la classe NYHA. Mais les interrelations entre l'IC et l'IR sont encore mal expliquées et on évoque de plus en plus le potentiel évolutif du syndrome "cardiorénal", entraînant une accélération et une aggravation de l'atteinte des deux organes, supérieures à celles survenant quand un seul organe est atteint.

Le syndrome cardiorénal (***fig. 1***) entraîne des altérations biologiques et structurelles aggravant le pronostic, anémie, anomalies de la coagulation, modifications de la fibrinolyse, hyperhomocystéinémie, élévation de la CRP, dysfonction endothéliale, anomalies de l'équilibre acidobasique, perturbations électrolytiques favorisant les arythmies. Sur le plan anatomique, on évoque le retentissement cardiaque spécifique de l'IR avec une aggravation des lésions vasculaires, une microangiopathie avec réduction de la lumière artériolaire, une accélération de l'athérosclérose coronaire et de l'hypertrophie ventriculaire gauche.

Ces phénomènes résultent d'une stimulation excessive et inappropriée du système rénine-angiotensine-aldostérone, de l'exacerbation du stress oxydatif, et de la dysfonction endothéliale. Chez ces insuffisants cardiaques et rénaux, on constate une élévation du taux de la CRP témoignant de la pérennisation d'un état inflammatoire avec augmentation du TNF-alpha et des cytokines. Cette inflammation chronique et modérée favorise le stress oxydatif et l'activation prolongée des systèmes rénine-angiotensine-aldostérone et sympathique.

On souligne actuellement l'importance de l'anémie qui aggrave l'insuffisance cardiaque et augmente les risques ischémiques. La prévalence de l'anémie varie d'une étude à l'autre en fonction des critères de diagnostic retenus. Si on se réfère à la définition de l'OMS en retenant comme critère d'anémie chez l'homme et la femme ménopausée une hémoglobine < 13 g/dL et 12 g/dL chez la femme non ménopausée, le pourcentage de patients anémiques varie de 18 à 55 % et est bien corrélé à la sévérité de l'IR. Le pourcentage d'anémies chez les patients insuffisants cardiaques sans IR et avec IR modérée varie de 22 à 66 %. Les principales causes de l'anémie sont l'ancienneté de l'IR chronique, produite par la vasoconstriction rénale prolongée, une ischémie rénale et un état cachectique. Mais d'autres facteurs interviennent, on évoque une déficience en fer par malabsorption intestinale, une réduction de la production d'érythropoïétine par le rein et des effets délétères de certaines thérapeutiques au long cours, l'aspirine ou des IEC. L'anémie est aussi dans l'IC sévère favorisée par l'hémodilution ; contribuant à l'aggravation de l'IC, elle est associée à une surmortalité.

Dans l'étude DIG, la mortalité globale à 3 ans est inversement proportionnelle au niveau de la filtration glomérulaire. Pour une clairance < 30 mL/mn, la mortalité est de 62 % ($p < 0,001$), pour une clairance de 30 à 60 %, elle est de 46 % et pour une clairance > 60 mL/mn, elle est de 31 % [10]. Les analyses statistiques montrent qu'une filtration glomérulaire égale à 50 mL/mn est un seuil et, pour une clairance > 50 mL/mn, il n'y a plus de relation avec la mortalité. L'étude de Cohen a évalué l'impact d'une créatininémie > 15 mg/L sur le pronostic des insuffisants cardiaques. Sur 398 patients, 163 (40,9 %) avaient une créatinine > 15 mg/L. Ces patients étaient les plus âgés (75,5 vs 70,8 ans) et avaient une FE plus basse ($p = 0,003$), une anémie ($p = 0,009$), un diabète de type 1 et une prescription moins fréquente d'IEC ($p = 0,006$). Au cours d'un suivi moyen de 43 mois, la mortalité fut de 55 % chez les insuffisants rénaux vs 31 % dans l'autre groupe ($p < 0,001$). Il faut souligner le taux supérieur de morts subites, 8,6 % vs 3 % chez les insuffisants cardiaques dont la créatininémie était < 15 mg/L [11].

Hillege *et al*. ont évalué les facteurs de risque hémodynamiques et biologiques chez les patients en IC stable atteints d'IR sévère et ils ont constaté que la réduction de la fonction rénale était le meilleur facteur prédictif de mortalité : plus basse était la clairance à la créatinine, plus élevée était la mortalité [12]. L'étude rétrospective des patientes incluses dans HERS a permis d'évaluer, chez 702 patientes en IC, l'impact sur le pronostic d'une IR après avoir scindé les patientes en 3 groupes en fonction des clairances : > 60 mL/mn, entre 40-60 mL/mn et < 40 mL/mn. Au cours d'un suivi de 5,8 ans, 32 % des patients décédèrent. L'IR est fortement associée à la mortalité, même après correction statistique faisant intervenir les comorbidités. Le hazard ratio est de 2,40 (IC 95 % : 1,60-

3,82) quand la clairance est < 40 mL/mn et de 1,53 (IC 95 % : 1,09-2,1) pour les clairances entre 40-60 mL/mn.

La conservation d'une fonction systolique supérieure à 45 % ne modifie pas cette association entre IR et mortalité, ce risque est atténué par la prescription d'IEC [13]. Une étude prospective a analysé l'impact de l'IR chez des patients atteints d'IC ischémique. Dans une cohorte de plus de 6000 patients, âgés en moyenne de 69 ans, 39 % avaient une créatinine clairance < 60 mL/mn et une IC modérée d'origine ischémique. Ces patients avec atteinte rénale avaient les lésions coronaires les plus étendues. Dans cette étude également, une relation entre la mortalité et l'IR fut mise en évidence : le taux de décès est de 5 % quand la clairance glomérulaire est > 60 mL/mn, de 15 % quand elle se situe entre 30 à 59 mL/mn, de 28 % lorsqu'elle est < 30 mL/min [14]. Les facteurs prédictifs de mortalité, après étude multivariée, sont l'âge, la clairance à la créatinine, la présence de diabète, l'extension des lésions coronaires et la non utilisation de l'aspirine.

CONCLUSION

L'incidence de l'insuffisance rénale au cours de l'IC s'élève avec le vieillissement des patients, les pathologies associées et le cumul de thérapeutiques altérant la fonction rénale. La réduction de la mortalité aiguë arythmique et ischémique laissant évoluer plus longtemps les dysfonctions ventriculaires sévères facilite son apparition.

La coexistence des deux atteintes viscérales à un pronostic médiocre, amplifie la progression de la défaillance des deux organes. Il se produit une exacerbation de la stimulation neurohormonale, une accélération des anomalies structurales myocardiques, artérielles et rénales, une inflammation chronique délétère, une augmentation du stress oxydatif, l'apparition d'une anémie marquant un tournant de mauvais pronostic. Surtout, cette association incite à une sous-utilisation, ou à la contre-indication de médicaments dont l'efficacité est démontrée par les essais contrôlés : IEC, ARA2, bêtabloquants. Elle contre-indique l'utilisation d'antialdostérones.

Mais, l'insuffisance rénale étant un critère d'exclusion dans les grands essais thérapeutiques au cours de l'IC, on ne connaît pas bien finalement l'impact de nombreuses classes thérapeutiques chez les insuffisants rénaux insuffisants cardiaques. Peut-être faut-il souhaiter une collaboration plus étroite des néphrologues et des cardiologues pour des études prospectives et la mise au point de stratégies thérapeutiques mieux codifiées. ■

Bibliographie

1. Dries D *et al*. The prognosis implications of renal insuffisiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*, 2000 ; 35 : 685-9.

2. Mc Cullough PA. Cardiorenal risk : an important clinical intersection. *Rev Cardiovasc Med*, 2002 ; 3 : 71-6.

3. Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA *et al*. The severe cardiorenal syndrome : "Guyton revisited". *Eur Heart J*, 2005 ; 26 : 11-8.

4. Ruilope F. Renal function the cidarella of cardio vascular risk profile. *J Am Coll Cardiol*, 2001 ; 38 : 1 782-7.

5. SOLVD investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*, 1991 ; 325 : 293-302.

6. Randomised study of effect of ibopamine on survival in patients with advanced severe heart failure. Second Prospective Randomised study of Ibopamine on Mortality and Efficacy (PRIME II) investigators. *Lancet*, 1997 ; 349 : 971-7.

7. EPESE study. Mild renal insufficiency, and risk of heart failure in men and women older 70 years. *Am J Cardiol*, 2003 ; 92 : 682-6.

8. Julien G *et al*. Registre de l'insuffisance cardiaque en cardiologie libérale. *Arch Mal Cœur*, 2001 ; 94 : 1 351-6.

9. Mac Alister F *et al*. Renal insufficiency and heart failure : a prospective cohort study. *Circulation*, 2004 ; 104 : 1 004-9.

10. Shlipak MG *et al*. Renal dysfunction, digoxin therapy and heart failure outcomes. *J Am Soc Nephrol*, 2004 ; 8 : 2 195-30.

11. Cohen D *et al*. Renal dysfunction in congestive heart failure. *Clinical Nephrol*, 2004 ; 61 : 177-84.

12. Hillege HL *et al*. Renal function, neuro hormonal activation and survival in patients with heart failure. *Circulation*, 2000 ; 102 ; 203-10.

13. Bibins-Domingo R. Renal dysfunction, predictor of mortality in women with heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2004 ; 44 : 1 593-8.

14. Ezekowitz J *et al*. Association of renal insufficiency, pharmacotherapy and outcomes in 6 427 patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2004 ; 44 : 1 587-91.