

# SYNDROME CARDIO-RENAL

DESC Réanimation Médicale

GOURSAUD Suzanne

12/12/2013

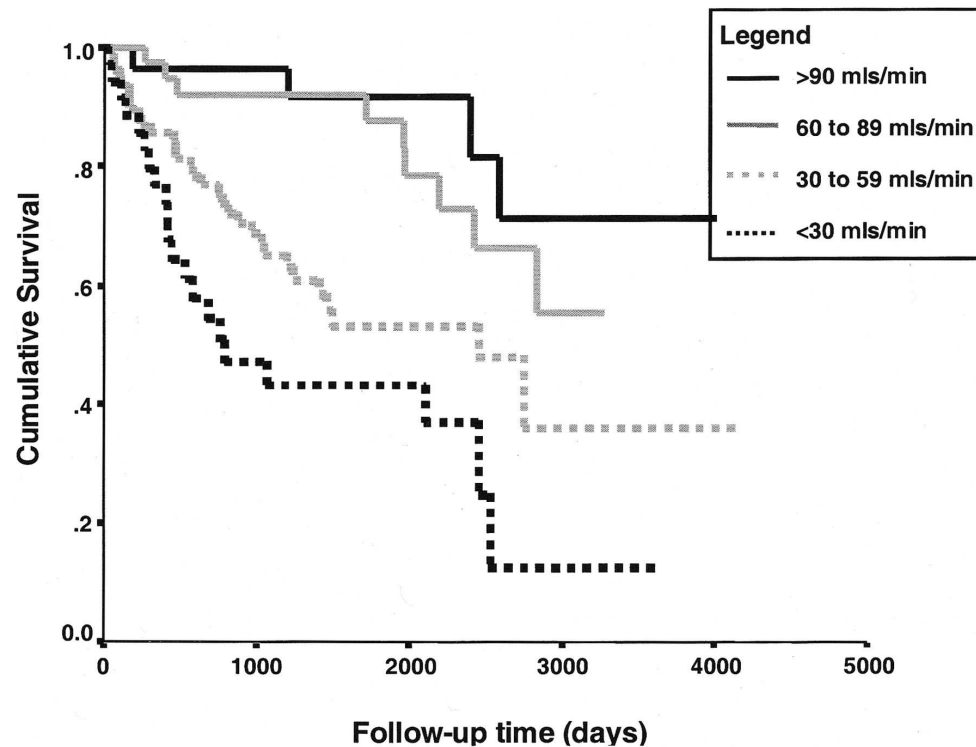
# SOMMAIRE

- Epidémiologie
- Classification  $\alpha$  Physiopathologie
- Traitement
- Conclusion

# SOMMAIRE

- Epidémiologie
- Classification  $\alpha$  Physiopathologie
- Traitement
- Conclusion

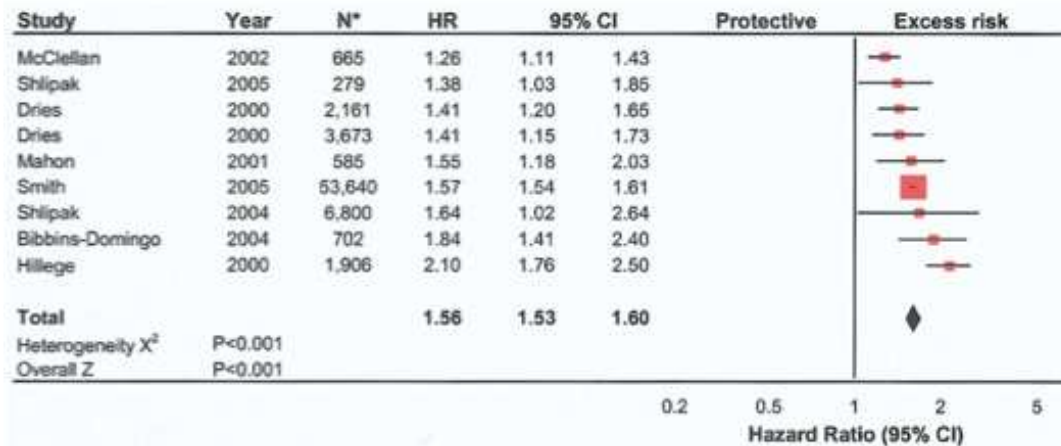
# Renal Disease in Patients with Heart Failure



- Etude observationnelle
- 754 patients IC
- 17% patients  $Cl > 90$  ml/min
- Survie associée à la Clairance créatinine de façon significative

LogRank = 27,98  $P < 0,0001$

# Défaillance rénale fréquente en cas d'IC et responsable d'une augmentation de la mortalité.



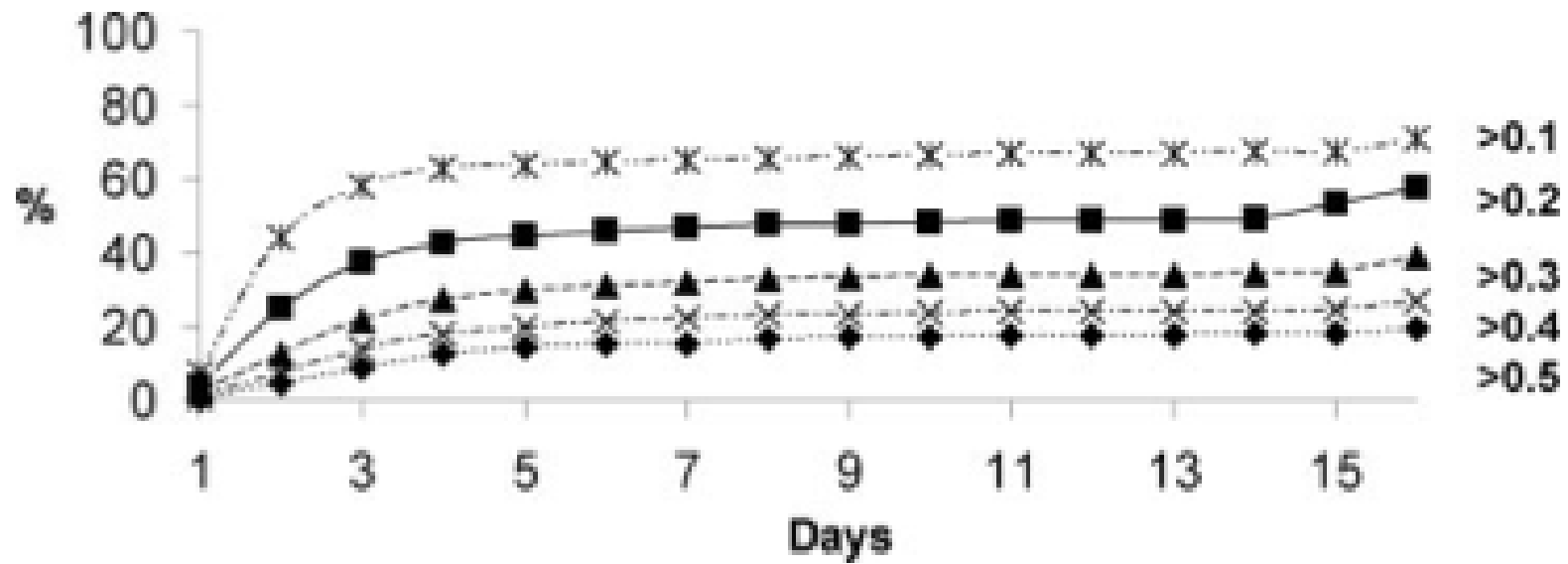
- Patients IC
- DFG<90 ml/min chez 63% patients (29% < 53 ml/min)
- Mortalité à 1 an = 38%
- HR 1.56, 95% CI 1.53 to 1.60, p< 0.001
- IR modérée à sévère : OR 2,31 95%CI 2,18 to 2,44, p<0,001

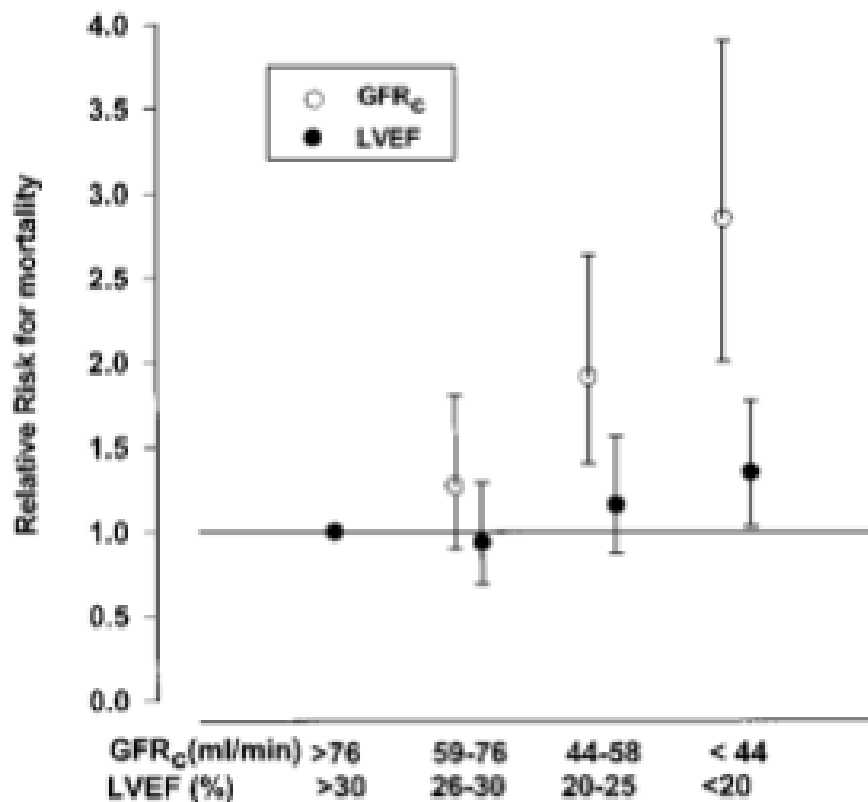
Smith. *J Am Coll Cardiol.* 2006.

# PREVALENCE

Prevalence in patients with HF

Changes in serum creatinine (mg/dL)

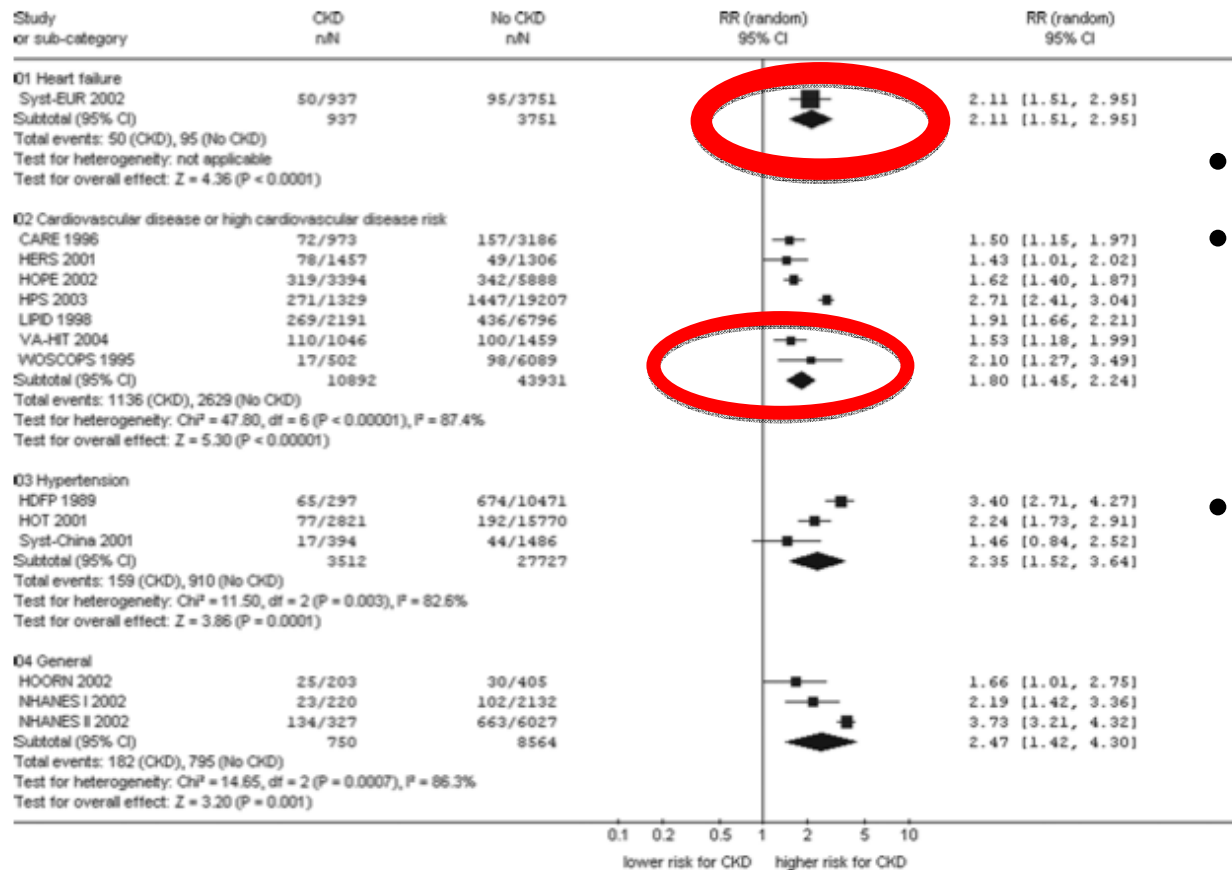




- 1906 patients IC chroniques
- DFG <44 ml/min : RR 2,85  
p<0,001 comparé aux patients avec DFG>76 ml/min
- FEVG RR (p=0,053)

→ DFG est un meilleur facteur prédictif de mortalité que la FEVG chez l'IC Chronique

# Heart Failure in Patients with Renal Disease



- >100000 patients
- Population étudiée : IRC non dialysés avec Cl<60 ml/min ou Créat>120 µmol/l
- Hétérogénéité de la population étudiée

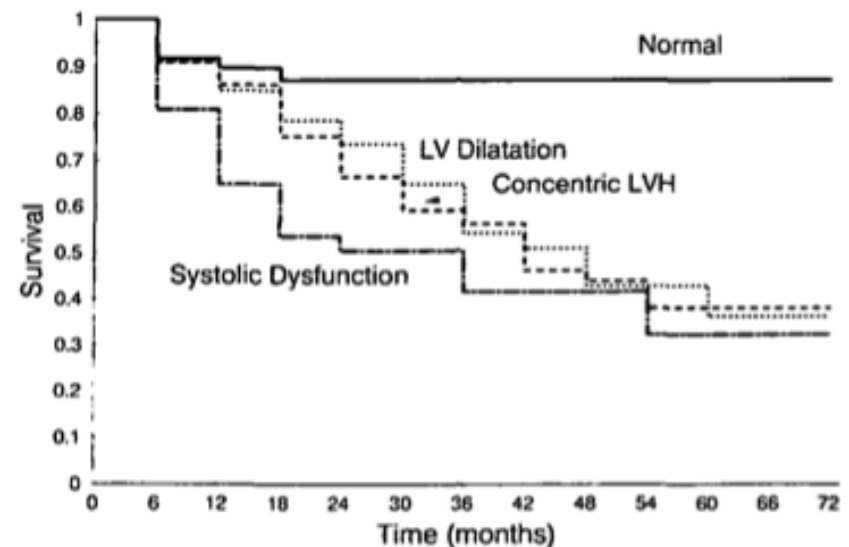
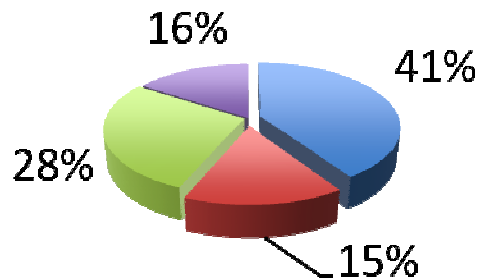


# Heart Failure in Patients with Renal Disease

- Etude prospective observationnelle
- 432 patients dialyse chronique
- Dysfonction ventriculaire gauche fréquente ++
- RR d'IC et décès augmenté 2.74 (P = 0.002).
- Autres FDR : anémie, hypoalbuminémie, cardiopathie ischémique

## Prevalence of leftventricular disorders, identified by echocardiography

- Concentric LVH
- Normal
- LV Dilatation
- Systolic dysfunction



Parfrey PS *Nephrol Dial Transplant*. 1996.

# SOMMAIRE

- Epidémiologie
- Classification  $\alpha$  Physiopathologie
- Traitement
- Conclusion

- Différentes interactions possibles entre insuffisance cardiaque et insuffisance rénale aiguë et/ou chronique
- **Rationnels physiopathologiques différents**
- Objectifs:
  - Approche physiopathologique
  - Orientation thérapeutique
  - Evaluation pronostique

## Cardiorenal Syndrome

Claudio Ronco, MD,\* Mikko Haapio, MD,† Andrew A. House, MSc, MD,‡ Nagesh Anavekar, MD,\$  
Rinaldo Bellomo, MD¶

*Vicenza, Italy; Helsinki, Finland; London, Ontario, Canada; and Melbourne, Australia*



# SCR type 1 : SCR aigu

- **Défaillance cardiaque aiguë** :
  - Choc cardiogénique
  - OAP à FEVG conservée
  - Acutisation d'une IC chronique
  - Défaillance cardiaque droite
- **Défaillance rénale secondaire**, d'autant plus sévère qu'il existe une défaillance cardiaque gauche.
  - Incidence >70% choc cardiogénique
- IRA : facteur de risque indépendant de mortalité à 1 an dans le SCR type 1

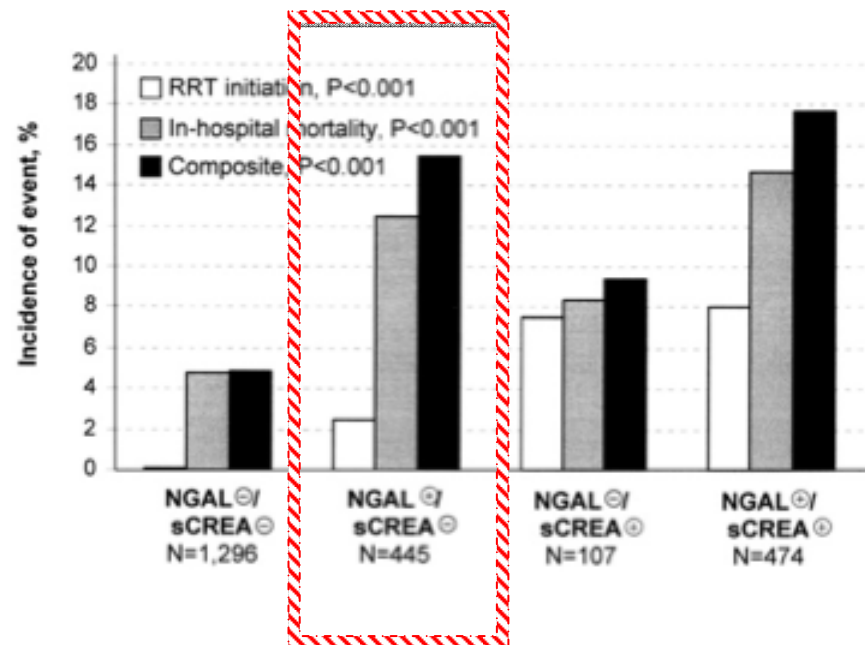
# SCR type 2 : SCR chronique

- Terrain : insuffisance cardiaque chronique
- Insuffisance rénale chronique secondaire
- Prévalence  $\approx$  36 %
  - Hillege HL.. *Circulation* 2006
- Facteur associé : stade NYHA
- Pas de corrélation avec altération FEVG
  - Bhatia RS. *NEJM* 2006

# SCR type 1 et 2

## Diagnostic

- Créatininémie → Marqueur tardif ...
- BNP et NT-proBNP
- Cystatin C
- **NGAL** et KIM-1



M Haase. *JACC* 2011

# SCR type 1 et 2

## Insuffisance rénale secondaire à une IC

- Fonctionnelle

- Hypoperfusion rénale par baisse du DC
- Facteurs favorisants iatrogènes : diurétiques, PDC, bloqueurs SRAA, AINS...

- Organique (NTA)

- Hypotension prolongée (baisse du DC, hypovolémie..)
- Néphropathie vasculaire connue (terrain)
- Facteurs favorisants : AINS, PCI...
- Embolie de cristaux de cholestérol

# Physiopathologie

(SCR Type 1  $\alpha$  2)

- **Baisse du débit cardiaque**

- Baisse du Débit Sanguin Rénale

- Activation du SRAA

- Stimule la libération rénale d'endothéline I =  
action pro-inflammatoire et profibrosante

- Hypothèse débattue

- Absence de corrélation entre fonction rénale et Index cardiaque

Nohria A. *J Am Coll Cardiol* 2008



# Physiopathologie

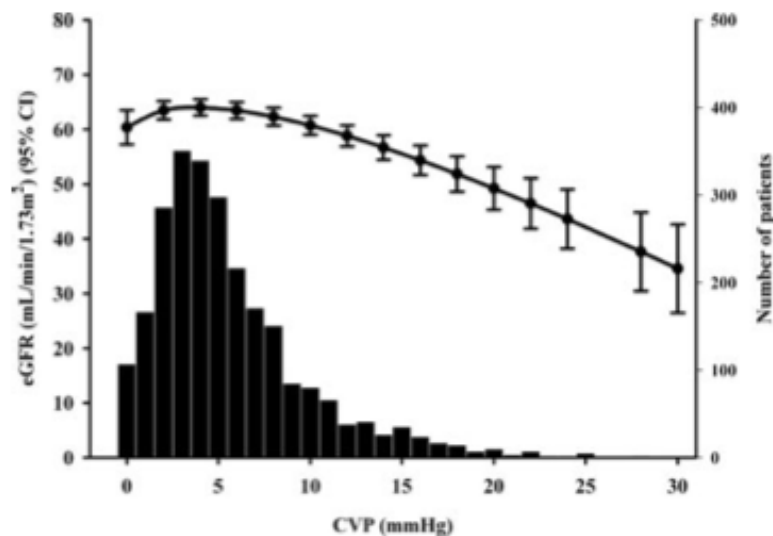
(SCR Type 1 α 2)

- **Élévation de la Pression Veineuse Centrale**

- Loi de Poiseuille : Débit =  $\Delta P/R$

- ↗ P interstitielle = Stase rénale

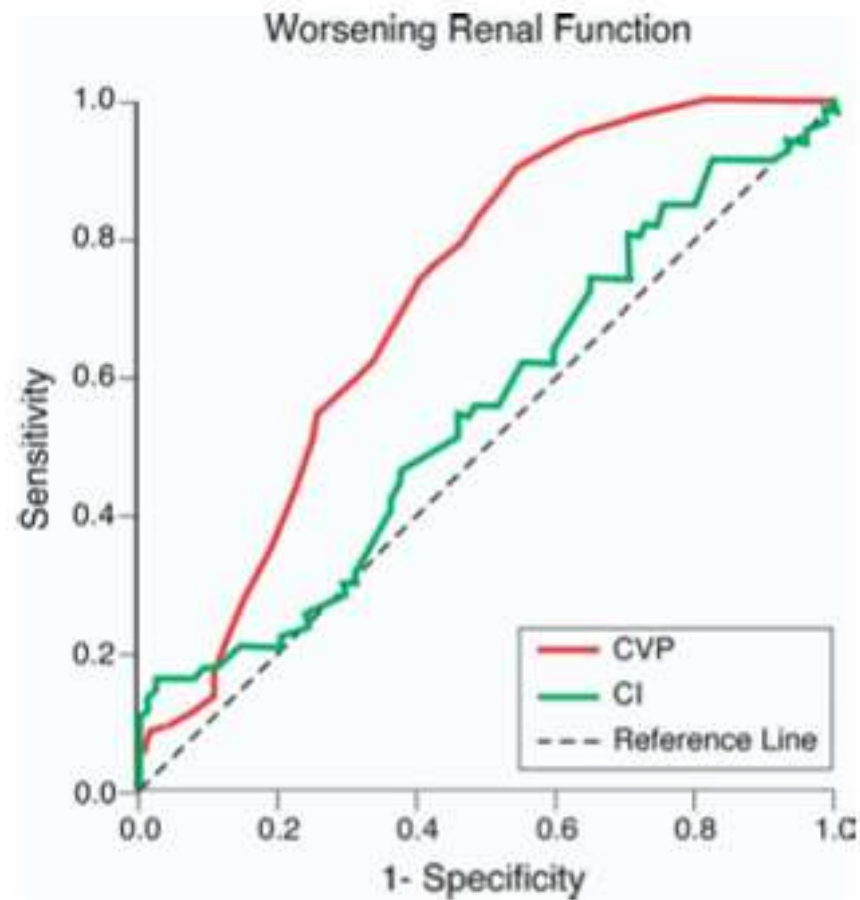
- Baisse du Débit sanguin rénale



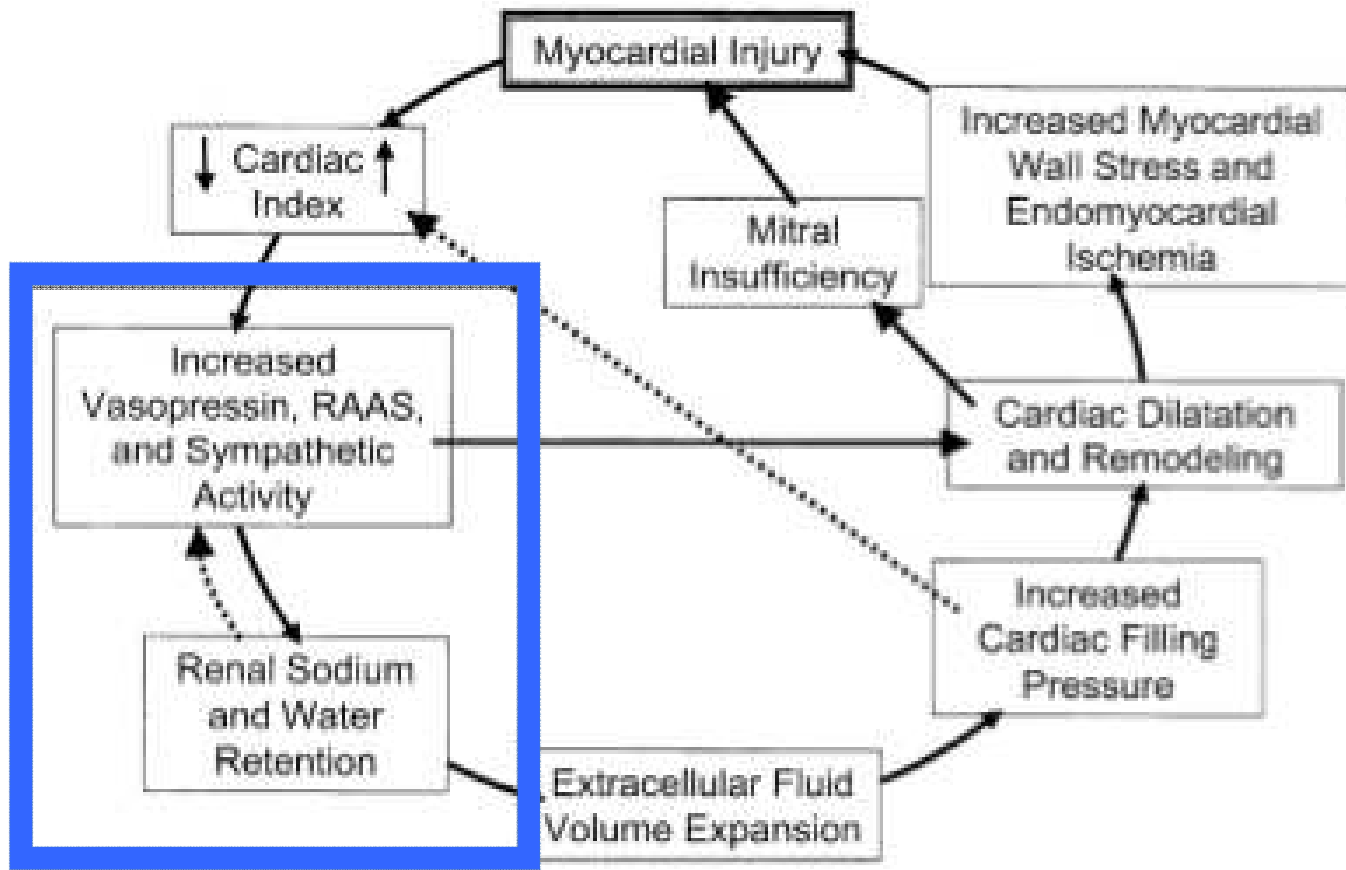
Corrélation inverse entre la PVC et le DFG

Damman K. *J Am Coll Cardiol.* 2009

# Rôle hémodynamique de la PVC dans la survenue de l'insuffisance rénale



PVC (0.734,  $p < 0.0001$ )  
CI (0.552,  $p < 0.6$ )



# Physiopathologie

(SCR Type 1 α 2)

- **Activation du Système RAA**
  - **Rétention hydro-sodée**
  - Vasoconstriction artériolaire et veineuse
  - Activation du système sympathique
  - Hypertrophie ventriculaire gauche
  - Activation de médiateurs inflammatoires et profibrosants (endothéline)
  - Micro/macro-angiopathie cardiaque et rénale

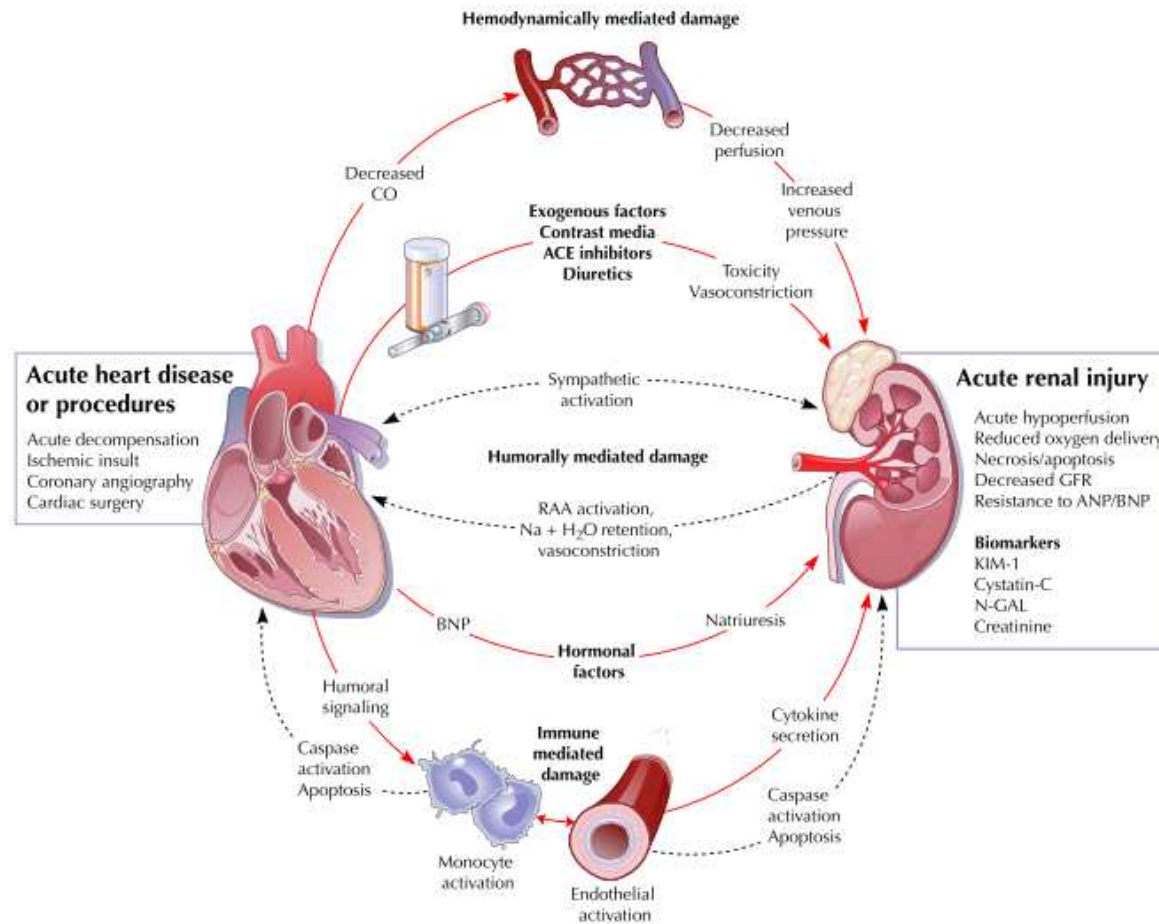
# Physiopathologie

(SCR Type 1 α 2)

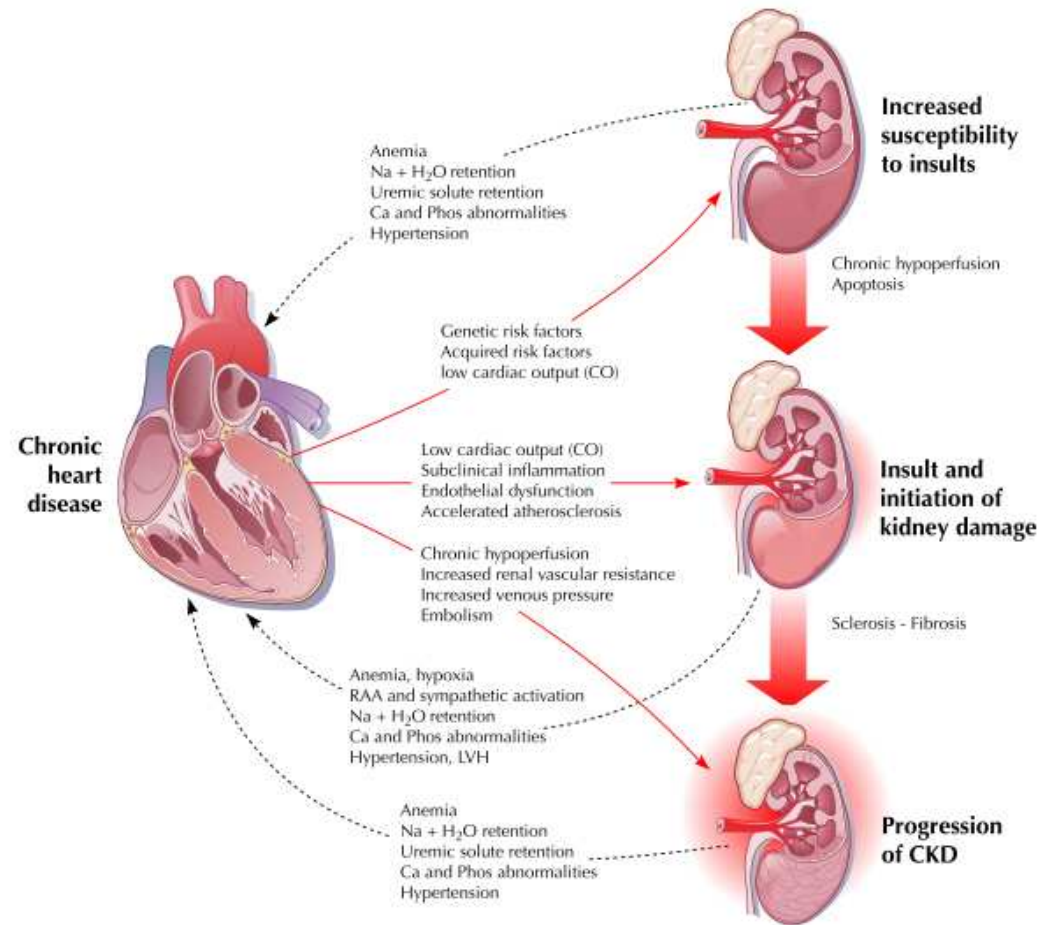
## Hyperactivité sympathique

- Augmentation de la NAD plasmatique chez l'IC
- Mécanisme mal connu
- Effet bénéfique de la dénervation rénale sympathique sur le contrôle tensionnel Schlaich MP. *N Engl J Med.* 2009.
- Diminution des récepteurs  $\beta$  adrénergiques ( $\beta_1$  ++)
- Effet délétère à long terme
  - Effet cardiotoxique
  - Hyperactivité rénale afférente
  - Hyperactivité rénale efférente sympathique : activation SRAA, baisse du DSR

# SCR type 1 : SCR aigu



# SCR type 2 : SCR chronique



# SCR type 3 :

## Syndrome réno-cardiaque aigu

- Insuffisance rénale aiguë
  - Ischémique
  - Glomérulonéphrite
  - Sténose des artères rénales ...
- Défaillance cardiaque aiguë secondaire
  - Insuffisance cardiaque aiguë
  - Troubles du rythme (supra) ventriculaires
  - Cardiopathie ischémique ...



# SCR type 3 :

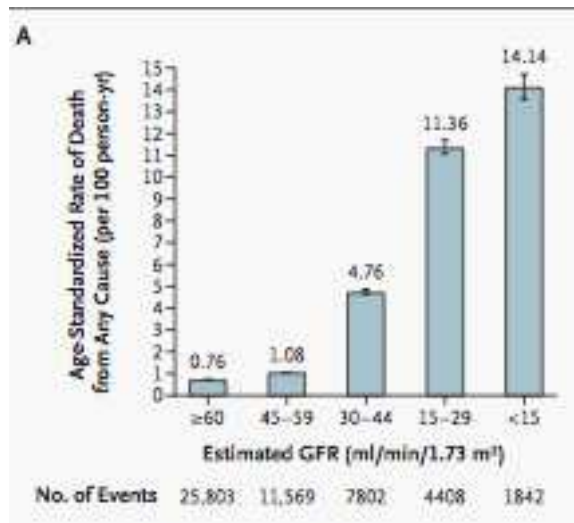
## Syndrome réno-cardiaque aigu

- Diagnostic clinique / échographique
- Biomarqueurs myocardiques
  - Troponines
  - BNP/ pro-BNP
  - Myelopéroxydase
  - Cytokines : TNF, IL-1 et IL-6

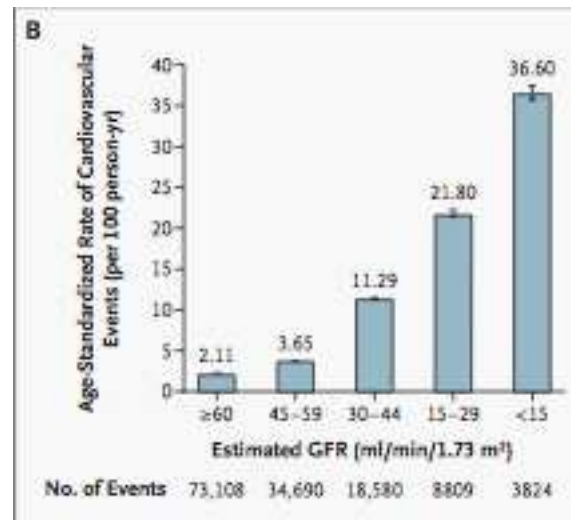
## SCR type 4 : syndrome réno-cardiaque chronique

- **Terrain insuffisance rénale chronique**
- **Cardiopathie secondaire**
  - HVG
  - Dysfonction diastolique
- Et/ou augmentation du risque de survenue d'événement cardiaque
- Lien établi entre degré d'insuffisance rénale et morbi-mortalité cardiovasculaire

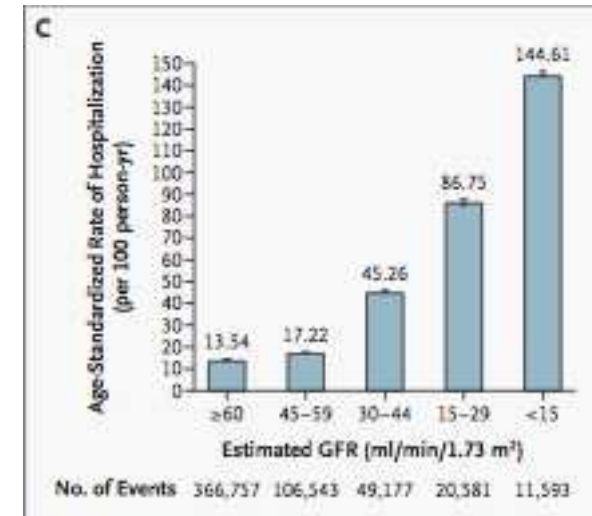
## Mortalité



## Événements cardio-vasculaires



## Hospitalisation



Go AS. *N Engl J Med* 2004.

# Physiopathologie

- **Rôle du stress oxydatif** favorisé par l'hypoxémie rénale
  - Dysfonction endothéliale
  - Inflammation chronique
  - Apoptose
- Rôle central de l'**anémie**
  - Facteurs favorisants : hémodilution, malabsorption, déficit en EPO, inhibition de l'hématopoïèse par les médiateurs de l'inflammation
    - ischémie rénale
    - Activation du SRAA et endothéline

# Physiopathologie SCR Type 3 et 4

## TYPE 3 : AIGU

- **Surcharge hydro-sodée**
  - OAP
- **HTA** → élévation de la post-charge
  - défaillance cardiaque par augmentation du travail cardiaque
- **Désordres hydro-électrolytiques**
  - troubles du rythmes (supra)ventriculaires
- **Vasoconstriction systémique par activation du SRAA**
  - souffrance coronaire
- **Libération de cytokines pro-inflammatoires**
  - apoptose (endothélium et myocytes)

# Physiopathologie SCR Type 3 et 4

## TYPE 4 : CHRONIQUE

- Mécanismes prolongés du SCR type 3 +++

- Surcharge hydrosodée

  - augmentation de pré-charge

  - dilatation VG et HVG excentrique

    - = dysfonction diastolique ++

- Augmentation de la post-charge

  - (HTA, sténose Ao, athérosclérose)

  - = HVG concentrique

- Accumulation de toxines urémiques

- **Troubles du métabolisme phosphocalcique** → Athérosclérose

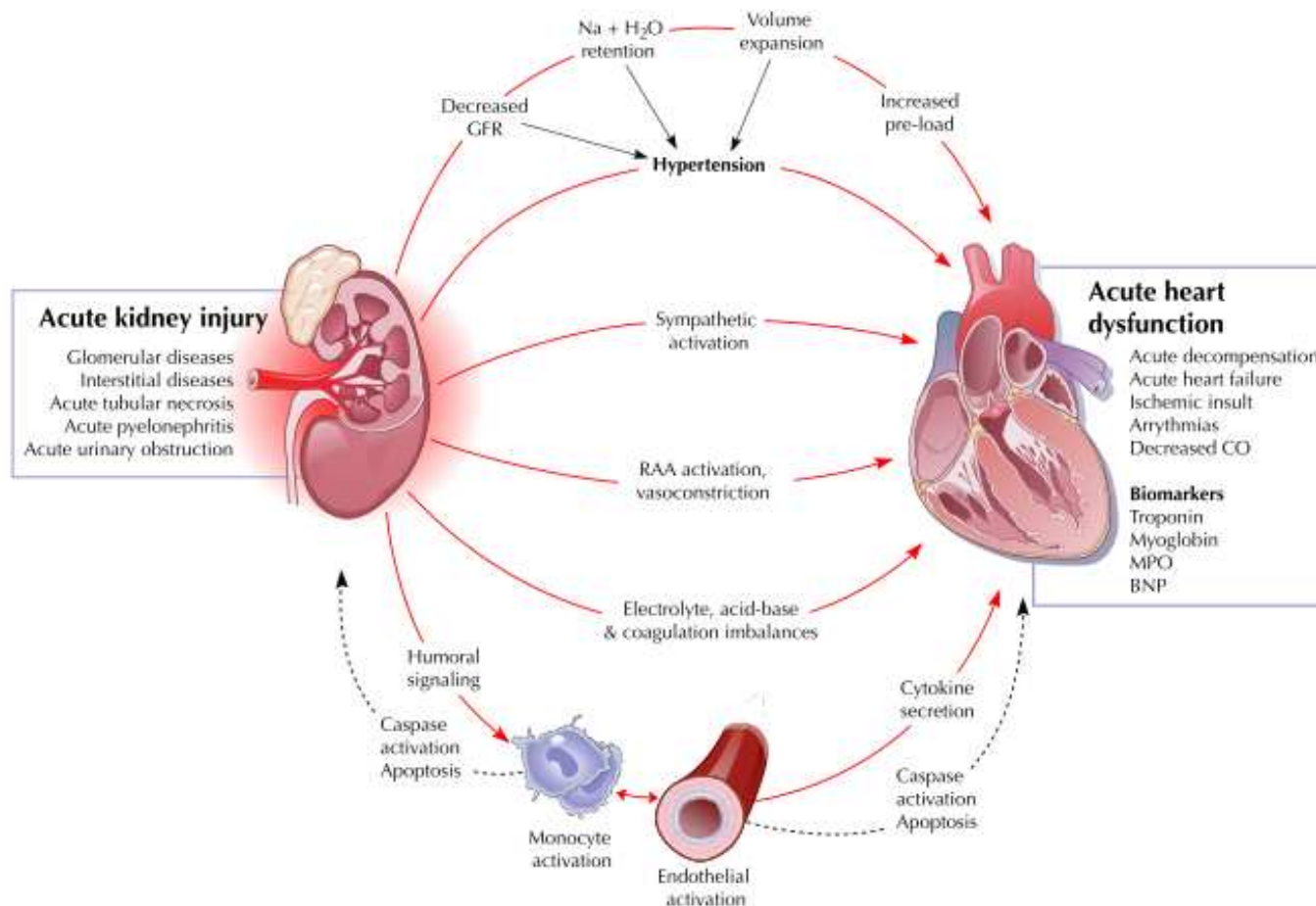
- Etat inflammatoire chronique → **stress oxydatif** favorisant l'athérome

### Remodelage du VG

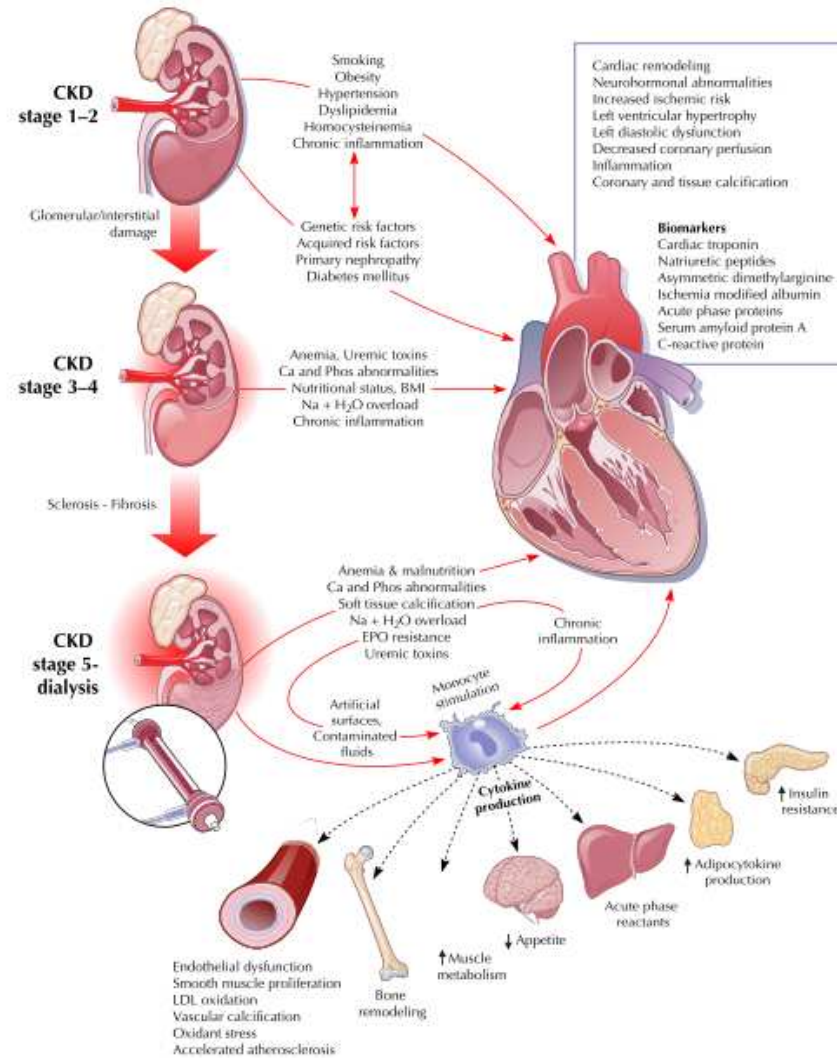
- Baisse de la réserve  
coronaire

- Troubles du rythme

# SCR type 3 : Syndrome rénocardiaque aigu



# SCR type 4 : syndrome réno-cardiaque chronique





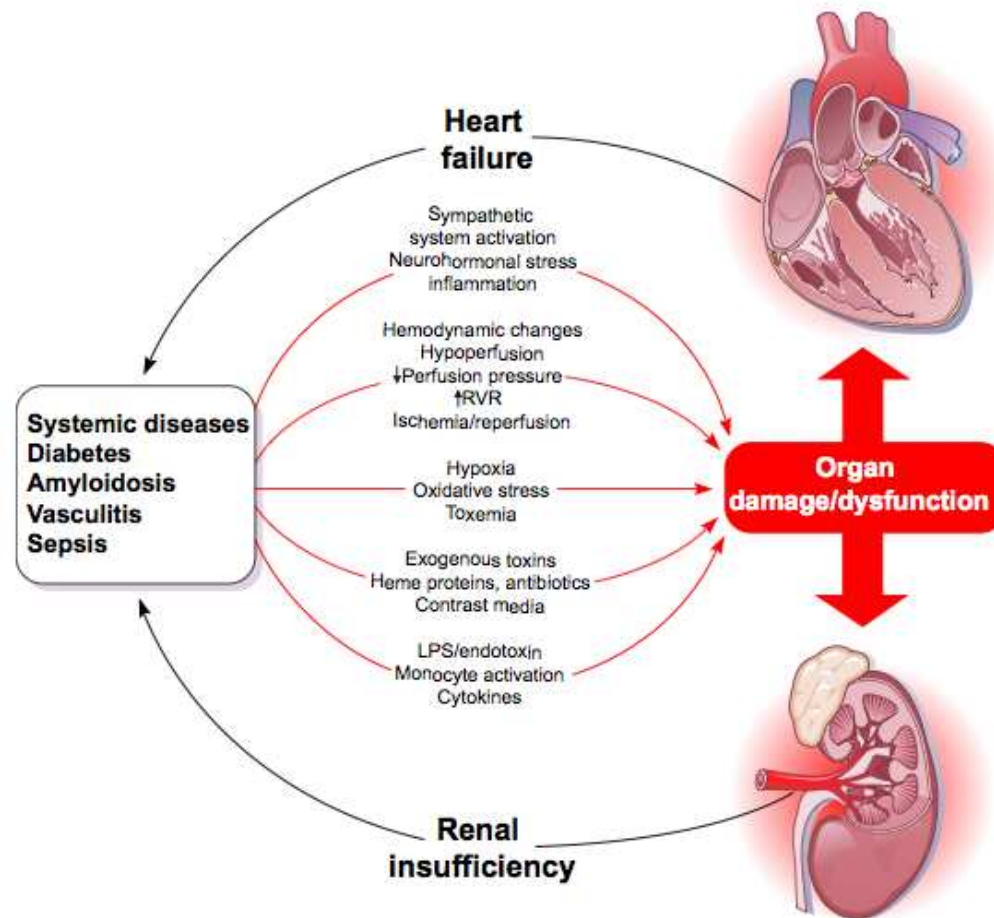
# SCR type 5

## SCR secondaire

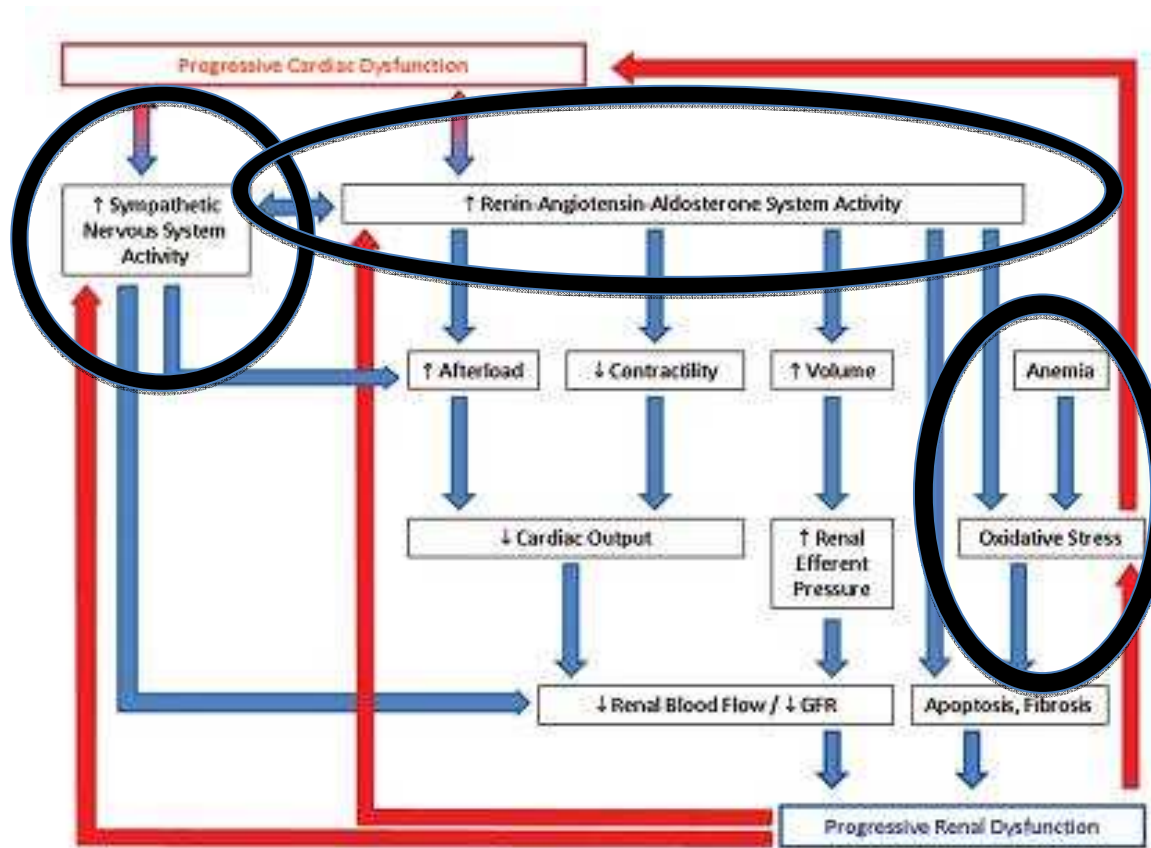
- Association dysfonction cardiaque et rénale secondaire à une pathologie systémique, aiguë ou chronique.
- Etiologies
  - Sepsis
  - Vascularites
  - LES, sarcoïdose
  - Amylose
  - Diabète

# SCR type 5

## SCR secondaire



### 3 mécanismes au centre de l'interaction CŒUR ↔ REIN



S. Bock. *Circulation* 2010

<b>CLASSIFICATION</b>	<b>PREDISPOSING FACTOR</b>
<b>TYPE 1 : Acute Cardio-renal syndrome</b>	Acute cardiac dysfunction
<b>TYPE 2 : Chronic Cardio-renal syndrome</b>	Chronic congestive heart failure
<b>TYPE 3 : Acute Reno-cardiac syndrome</b>	Acute Kidney Injury
<b>TYPE 4 : Chronic Reno-cardiac syndrome</b>	Chronic Kidney disease
<b>TYPE 5 : Secondary Cardio-renal syndrome</b>	Sepsis

<b>CLASSIFICATION</b>	<b>PREDISPOSING FACTOR</b>
<b>TYPE 1 : Acute Cardio-renal syndrome</b>	Acute cardiac dysfunction
<b>TYPE 2 : Chronic Cardio-renal syndrome</b>	Chronic congestive heart failure
<b>TYPE 3 : Acute Reno-cardiac syndrome</b>	Acute Kidney Injury
<b>TYPE 4 : Chronic Reno-cardiac syndrome</b>	Chronic Kidney disease
<b>TYPE 5 : Secondary Cardio-renal syndrome</b>	Sepsis

<b>CLASSIFICATION</b>	<b>PREDISPOSING FACTOR</b>
<b>TYPE 1 : Acute Cardio-renal syndrome</b>	Acute cardiac dysfunction
<b>TYPE 2 : Chronic Cardio-renal syndrome</b>	Chronic congestive heart failure
<b>TYPE 3 : Acute Reno-cardiac syndrome</b>	Acute Kidney Injury
<b>TYPE 4 : Chronic Reno-cardiac syndrome</b>	Chronic Kidney disease
<b>TYPE 5 : Secondary Cardio-renal syndrome</b>	Sepsis

# SOMMAIRE

- Epidémiologie
- Classification  $\alpha$  Physiopathologie
- Traitement
- Conclusion

# PREVENTION +++

- Type 3 :
  - Exposition aux PDC iodés
  - Prise en charge : optimisation volémique, équilibre hydro-électrolytique, épuration des toxines urémiques
- Type 4 : lutte contre l'évolution de l'IRC
  - BB- et inhibiteurs du SRA : sous utilisés
  - Chélateurs du Ph et Ca<sup>++</sup>
  - Correction de l'anémie



# Diurétiques de l'Anse

- Traitement de référence de l'IC aigue et chronique
- Phénomène de résistance aux diurétiques de l'anse
  - Facteurs hémodynamiques
  - Facteurs pharmacocinétiques : capacité de sécrétion rénale
  - Facteurs pharmacodynamiques
    - Contre régulation rénale par activation du SRAA
    - Développement d'une tolérance par hypertrophie du néphron distal dans l'IRC
- Intérêt d'une association aux diurétiques thiazidiques et / ou aux inhibiteurs du système RAA

# IEC

- Indication formelle dans le tt de l'IC chronique
- **Défaut de prescription** dans les SCR type 4
- Tolérer une élévation de la créatininémie

- Pas de valeur de créatininémie contre indiquant leur utilisation
- Seule CI : sténose bilatérale des artères rénales

**Table 2 Medications at randomization and at discharge**

eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	Group 1 ≥90.0	Group 2 60.0–89.9	Group 3 30.0–59.9	Group 4 <30	P-value
<b>At randomization</b>					
ACE-I/ARBs	136 (79.1)	707 (89.0)	743 (82.8)	113 (71.5)	<0.001
Beta-blocking agents	114 (86.3)	556 (70.3)	627 (69.7)	42 (26.7)	0.003
Spirolactone	103 (59.9)	446 (56.2)	483 (53.9)	59 (37.3)	<0.001
Digoxin	100 (58.1)	399 (50.3)	420 (46.8)	58 (36.7)	0.001
Diuretics	168 (97.7)	764 (96.2)	872 (97.2)	152 (96.2)	0.6
Lipid-lowering agents	52 (30.2)	259 (32.6)	346 (38.6)	62 (39.2)	0.02
Nitroglycerin	26 (15.1)	133 (16.8)	158 (17.6)	24 (15.2)	0.8
Amiodarone	14 (8.1)	87 (11.0)	200 (22.3)	47 (29.8)	<0.001
Inotropic agents	5 (2.9)	23 (2.9)	46 (5.1)	13 (8.2)	0.007
IV nitroglycerin	11 (6.4)	53 (6.7)	41 (4.6)	4 (2.5)	0.09
Nesiritide	6 (3.5)	26 (3.3)	53 (5.9)	18 (11.4)	<0.001
<b>At discharge</b>					
ACE-I/ARBs	146 (86.4)	700 (89.9)	724 (83.1)	95 (64.2)	<0.001
Beta-blocking agents	130 (78.7)	576 (73.8)	627 (72.2)	41 (28.2)	0.003
Spirolactone	106 (62.7)	501 (64.3)	516 (59.2)	57 (38.5)	<0.001
Digoxin	100 (59.2)	381 (48.9)	403 (46.3)	53 (35.8)	<0.001
Diuretics	157 (92.9)	739 (94.9)	834 (95.8)	136 (91.9)	0.1
Lipid-lowering agents	55 (32.5)	272 (34.9)	351 (40.3)	60 (40.5)	0.06
Nitroglycerin	11 (6.5)	74 (9.5)	96 (11.0)	19 (12.8)	0.2
Amiodarone	12 (7.1)	90 (11.6)	198 (22.7)	45 (30.4)	<0.001
Inotropic agents	2 (1.2)	11 (1.4)	16 (1.8)	4 (2.7)	0.6
IV nitroglycerin	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	0.8
Nesiritide	5 (3.0)	10 (1.3)	24 (2.8)	3 (2.0)	0.2

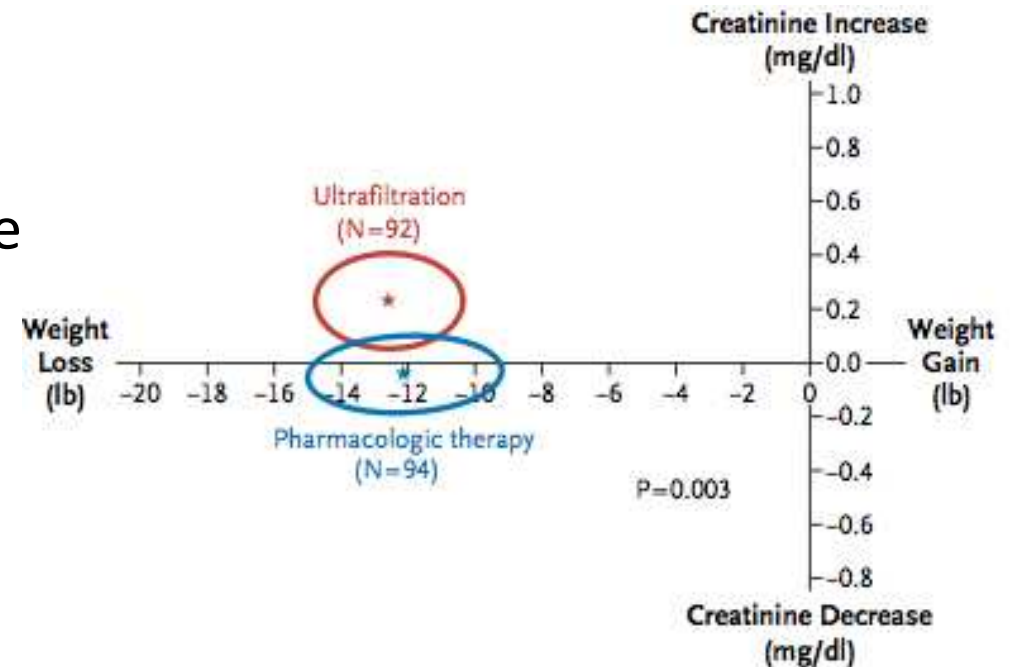
- B Bloquants et IEC sont associés à une réduction de la mortalité chez les patients IC Chroniques avec ou sans IRC

**TABLE 2. Multivariate Predictors of All-Cause Mortality During Median 2.5-Year Follow-Up, by Cox Proportional Hazards Model**

Variable	<i>P</i>	Hazard Ratio	95% CI
Serum creatinine (per 1- $\mu$ mol/L increase)	0.002	1.002	1.001–1.003
Age (per 1-year increase)	<0.001	1.03	1.02–1.04
Female	<0.001	0.63	0.49–0.80
NYHA class III/IV	<0.001	1.92	1.52–2.43
$\beta$ -Blockers	<0.001	0.57	0.45–0.72
Spirolactone	0.001	0.13	0.04–0.42
Other vasodilators	0.001	0.41	0.24–0.69
Systolic dysfunction	0.002	1.54	1.18–2.02
ACE inhibitor	0.001	0.60	0.45–0.81

# Epuration Extra Rénale

- IC aigue et augmentation créatininémie 26,5  $\mu\text{mol/l}$  + persistance congestion veineuse
- UF vs traitement médical
- Objectif principal : variation de créatininémie et poids à 96h



# Epuration Extra Rénale

Table 3. Serious Adverse Events.

Event	Pharmacologic Therapy (N = 94)	Ultrafiltration (N = 94)
	<i>no. of patients (%)</i>	
Any	54 (57)	68 (72)
Heart failure	28 (30)	31 (33)
Other cardiovascular disorder	5 (5)	6 (6)
Renal failure	14 (15)	17 (18)
Anemia or thrombocytopenia	5 (5)	8 (9)
Catheter-site hemorrhage	0	2 (2)
Electrolyte disorder*	3 (3)	0
Gastrointestinal hemorrhage	3 (3)	7 (7)
Pneumonia or other respiratory disorder	6 (6)	10 (11)
Sepsis, bacteremia, or cellulitis	4 (4)	8 (9)
Other	19 (20)	17 (18)

- Pas d'avantage de l'ultrafiltration sur les diurétiques
- Effets secondaires  
→ UF > Diurétiques

# Inotropes

- Thérapeutique fréquemment utilisée dans l'IC
- Rationnel physiopathologique:
  - Augmentation du DC
    - augmentation du Débit Sanguin Rénal
- Etudes contradictoires : absence de bénéfice sur la morbi-mortalité
  - Dopamine      Kellum . *Crit Care Med.* 2001.
  - Dobutamine
  - Milrinone      Cuffe MS. *JAMA.* 2002.

# Nouvelles thérapeutiques

- **Nesiritide** controversé
  - *B-type natriuretic peptide* (BNP) recombinant
  - Propriétés vasodilatatrices

Table 2. Primary and Secondary Clinical End Points and Safety End Points through Day 30.\*

End Point	Nesiritide (N=3496)	Placebo (N=3511)	Percentage-Point Difference or Odds Ratio (95% CI)†‡	P Value
<b>Primary clinical end points</b>				
Death from any cause or rehospitalization for heart failure — no./total no. (%)	321/3423 (9.4)	345/3413 (10.1)	-0.7 (-2.1 to 0.7)	0.31
Death from any cause	126/3490 (3.6)	141/3499 (4.0)	-0.4 (-1.3 to 0.5)	
Rehospitalization for heart failure	204/3422 (6.0)	208/3411 (6.1)	-0.1 (-1.2 to 1.0)	
<b>Secondary clinical end points</b>				
Persistent or worsening heart failure or death from any cause through hospital discharge — no./total no. (%)	147/3459 (4.2)	165/3462 (4.8)	-0.6 (-1.5 to 0.5)	0.30
Days alive and out of hospital through day 30	20.9±6.9	20.7±7.1	0.2 (-0.13 to 0.53)	0.16
Rehospitalization or death from cardiovascular causes — no./total no. (%)	372/3423 (10.9)	402/3415 (11.8)	-0.9 (-2.4 to 0.6)	0.24
<b>Safety end points</b>				
Death from cardiovascular causes — no./total no. (%)	112/3498 (3.2)	124/3509 (3.5)	-0.3 (-1.2 to 0.5)	0.44
Sudden death from cardiac causes — no./total no. (%)	19/3324 (0.6)	16/3327 (0.5)	0.1 (-0.3 to 0.4)	0.61
Hypotension — no./total no. (%)	930/3498 (26.6)	538/3509 (15.3)	11.3 (9.4 to 13.1)	<0.001
Asymptomatic	748/3498 (21.4)	436/3509 (12.4)	9.0 (7.2 to 10.7)	<0.001
Symptomatic	182/3498 (5.2)	102/3509 (2.9)	2.3 (1.7 to 2.9)	<0.001
>25% decrease in estimated GFR from study-drug initiation — no./total no. (%)	1032/3289 (31.4)	968/3278 (29.5)	1.09 (0.98 to 1.21)	0.11
Baseline estimated GFR <60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	484/1714 (28.2)	449/1717 (26.2)	1.11 (0.96 to 1.3)	0.16
Baseline estimated GFR ≥60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	548/1575 (34.8)	519/1561 (33.2)	1.07 (0.92 to 1.24)	0.38

O'Connor. *NEJM* 2011.


# SOMMAIRE

- Epidémiologie
- Classification  $\alpha$  Physiopathologie
- Traitement
- Conclusion



“We defined the broad term ‘cardio-renal syndromes’ as disorders of the heart and kidneys whereby acute or chronic dysfunction in one organ may induce acute or chronic dysfunction of the other.”

C Ronco. *European Heart Journal* 2010

- Pathologie fréquente
- 5 types de syndromes cardio-rénaux selon la classification de Ronco
- Entités physiopathologiques
  - Complexes
  - Différentes
  - Mécanismes intriqués
- Interactions perpétuelles **CŒUR**  **REIN**
- Intérêt d'un diagnostic précoce +++
- PEC multidisciplinaire nécessaire

## The bidirectional strategy in Cardio-renal

**Syndrome**  
LV Dysfunction

