

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE
UNIVERSITÉ DE BLIDA 1



FACULTÉ DE MÉDECINE
DÉPARTEMENT DE PHARMACIE

INCIDENCE ET FACTEURS DE RISQUE DU SYNDROME CARDIO-RENAL CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'UN SYNDROME CORONARIEN AIGU

Thèse d'exercice de fin d'études

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie

Session JUILLET 2019

Soutenue par :

- BOUZIDI Fatma Zohra
- MEROUANE Siham

Membres du jury :

- Président : **Dr. BENHELAL A**, DEMS en biologie clinique.
- Examineur : **Dr. MIHOUB N**, Maitre assistante en réanimation-anesthésie, Hôpital Frantz Fanon CHU Blida.
- Examineur : **Dr. CHATER F**, Maitre assistant en réanimation-anesthésie, EHS de Transplantation d'organes et de tissus.
- Examineur : **Dr. CHAOUCHI N**, Maitre assistante en néphrologie, EHS de Transplantation d'organes et de tissus.
- Encadreur : **Dr. BENNOUAR S**, Maitre assistante en biochimie, hôpital Frantz Fanon CHU Blida.

Remerciements

Louange et remerciements à Allah, le tout puissant qui nous a donné la volonté, l'aide, la patience et le courage pour accomplir ce modeste travail.

*Nos sincères remerciements à notre Encadreur de mémoire, **Dr. BENNOUAR S** d'avoir accepté de diriger ce travail. Nous vous remercions tout particulièrement pour votre patience, votre disponibilité, et votre confiance.*

Nous tiendrons à remercier chaleureusement les Membres du jury :

***Dr. BENHELAL A** qui nous a fait l'honneur de présider ce jury. Veuillez trouver ici l'expression de nos remerciements et notre profond respect.*

***Dr. CHATER F, Dr. MIHOUB N, et Dr. CHAOUCHI N** vous nous faites l'honneur de juger ce travail. Veuillez trouvez ici l'expression de nos sincères remerciements et de notre profond respect.*

A tout le personnel du service des urgences de Cardiologie, CHU Blida. Veuillez trouver ici le témoignage de notre gratitude et nos sincères remerciements.

Et enfin, nos sincères remerciements à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.

Dédicaces

A mes très **CHERS PARENTS**, Aucune phrase, aucun mot ne saurait exprimer à sa juste valeur le respect et l'amour que je vous porte.

Vous m'avez entouré d'une grande affection, et vous avez été toujours pour moi un grand support dans mes moments les plus difficiles. Sans vos précieux conseils, vos prières, votre générosité, je n'aurai pu surmonter le stress de ces longues années d'études. Vous êtes pour moi l'exemple de droiture, de lucidité et de persévérance.

Spéciale dédicace à mon **mari, DAYAA DINE HADDOUCH** pour son soutien, ses conseils, sa tolérance, sa patience et sa confiance envers moi. à mon bébé **ISLAM.**

A mes chers frères, **MOHAMED** et **ANOUER** et ma Chère sœur **RANDA** pour leur appui et leur encouragement.

A ma **BELLE FAMILLE**, mes belle sœurs **KAOUTHER** et **FATMA ZOHRA** et mon beau frère **YACINE**. Je vous remercie tout particulièrement pour votre soutien et affection. Puissiez-vous trouver dans ce travail le témoin de mon affection et estime.

A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à ma formation.

Fatma Zohra ..

Dédicaces

A mes très chers parents **Mohamed** et **Zohra** :

A qui je dois tout,

Et pour qui aucune dédicace ne saurait exprimer mon profond amour, ma gratitude, ni mon infinie reconnaissance pour l'ampleur des sacrifices et des souffrances que vous avez enduré pour pouvoir m'éduquer, pour mon bien être, vous n'avez jamais cessé de lutter. Vos prières ont été pour moi un grand soutien moral tout au long de mes études.

Vous êtes la source de mes joies, le secret de ma force.

Vous serez toujours le modèle.

Papa, dans ta détermination, ta force, et ton honnêteté.

Maman, dans ta bonté, ta patience, et ton dévouement pour nous.

Puisse Dieu tout puissant vous protéger, vous procurer vie longue, santé, et bonheur afin que je puisse vous rendre un minimum de ce que je vous dois.

A mon adorable sœur **Amel** :

J'ai reconnu en toi une sincérité et un amour fraternel authentique.

Aucun mot ne saurait décrire à quel point je suis fière de toi.

Que Dieu te garde mon intime, et t'accorde tout le bonheur du monde.

A mes chers frères **Azeddine**, **Sofiane** et **Mohamed Lamine**, ainsi qu'à mon beau-frère **Djelloul**,

A mes belles sœurs **Fatima** et **Assia**.

A mes chères nièces **Rania**, **Lina** et **Rama**, et mon neveu **Mohamed islem**.

A ma promotrice **Dr. S BENNOUAR**, pour ses conseils, son soutien et ses dirigés du début jusqu'à la fin de ce travail.

A mon Binôme **Fatma Zohra**, pour sa entente et sa sympathie.

Et enfin, à mes cousines **Yasmine** et **Houria**, ainsi qu'à mes amies **Sihem** et **Asma**.

Siham ..

TABLE DES MATIERES :

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES FIGURES

LISTE DES ABREVIATIONS

Introduction 1

PARTIE THEORIQUE :

<i>Chapitre I : Le syndrome coronarien aigu</i>	4
1. Définition.....	5
2. Classification.....	6
2.1. SCA avec sus-décalage du segment ST (SCA ST+).....	6
2.2. SCA sans sus-décalage du segment ST (SCA non ST+).....	6
3. Physiopathologie.....	8
4. Les facteurs de risque cardiovasculaire.....	9
4.1. Facteurs non modifiables.....	9
4.1.1. Age.....	9
4.1.2. Sexe.....	10
4.1.3. Antécédents familiaux.....	10
4.2. Principaux facteurs modifiables.....	10
4.2.1. Hypertension artérielle.....	10
4.2.2. Diabète.....	10
4.2.3. Tabac.....	11
4.2.4. Dyslipidémie.....	11
4.2.5. Sédentarité.....	12
4.2.6. Obésité.....	12
5. Diagnostic.....	13
5.1. L'électrocardiogramme.....	13
5.2. Les marqueurs biologiques.....	14
5.2.1. Myoglobine.....	14
5.2.2. CK-MB.....	15
5.2.3. Troponines.....	15
<i>Chapitre II : Le syndrome cardio-rénal</i>	17
1. Historique.....	18
2. Définition.....	18
3. Classification.....	19
3.1. Le SCR de type 1 ou syndrome cardio-rénal aigu.....	19
3.1.1. Epidémiologie.....	19
3.1.2. Physiopathologie.....	19
3.2. Le SCR de type 2 ou syndrome cardio-rénal chronique.....	22
3.2.1. Epidémiologie.....	23
3.2.2. Physiopathologie.....	23
3.3. Le SCR de type 3 ou syndrome réno-cardiaque aigu.....	24
3.3.1. Epidémiologie.....	24
3.3.2. Physiopathologie.....	24
3.4. Le SCR de type 4 ou syndrome réno-cardiaque chronique.....	24

3.4.1. Epidémiologie	25
3.4.2. Physiopathologie.....	25
3.5. Le SCR de type 5 ou syndrome cardio-rénal secondaire.....	26
3.5.1. Epidémiologie.....	26
3.5.2. Physiopathologie.....	26
4. Les biomarqueurs du syndrome cardio-rénal.....	28
4.1. Les marqueurs cardiaques.....	28
4.1.1. Les marqueurs de lésions.....	28
4.1.2. Les marqueurs de fonction.....	29
4.2. Les marqueurs rénaux.....	30
4.2.1. Les marqueurs de fonction.....	30
4.2.2. Les marqueurs de lésions.....	31
4.3. Les marqueurs systémiques.....	33
4.3.1. Les marqueurs fonctionnels.....	33
4.3.2. Les marqueurs de lésions systemiques.....	34
<i>Chapitre III : Evaluation de la fonction rénale.....</i>	<i>35</i>
1. L'insuffisance rénale.....	36
1.1. L'insuffisance rénale aiguë.....	36
1.2. L'insuffisance rénale chronique.....	37
2. Méthodes d'évaluation de la fonction rénale.....	38
2.1. Mesures directes du DFG utilisant un traceur exogène.....	39
2.2. Evaluation de la fonction rénale utilisant le dosage plasmatique des marqueurs endogènes de filtration glomérulaire.....	40
2.2.1. L'urée.....	40
2.2.2. La créatinine.....	41
2.2.3. La cystatine C.....	43
3. Formules d'estimation du DFG dérivées de la créatininémie.....	44
3.1. La formule de Cockroft et Gault.....	44
3.2. MDRD (Modified Diet in Renal Disease).....	45
3.3. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).....	45
4. Comparaison entre DFG mesuré et DFG estimé par les tris équations principales: CG, MDRD, CKD-EPI.....	46

PARTIE PRATIQUE:

1. Objectifs.....	49
1.1. Objectif principal.....	49
1.2. Objectifs secondaires.....	49
2. Méthodologie.....	50
2.1. Type et cadre de l'étude.....	50
2.2. Population.....	50
2.3. Méthode de travail.....	50
2.3.1. Recueil des données.....	50
2.3.2. Analyse statistique.....	52
3. Résultats.....	54
3.1. Analyse descriptive.....	54
3.1.1. Population.....	54

3.1.2. Données démographiques.....	55
3.1.2.1. Répartition des patients en fonction de sexe.....	55
3.1.2.2. Répartition des patients en fonction de l'âge.....	55
3.1.3. Données cliniques.....	55
3.1.3.1. Les syndromes coronariens aigus (diagnostic).....	55
3.1.3.2. Les facteurs de risque cardiovasculaire.....	56
3.1.3.3. Les antécédents médicaux personnels.....	56
3.1.3.4. Prévalence du syndrome cardio-rénal.....	56
3.1.4. Evolution et pronostic.....	57
3.2. Etude analytique.....	57
3.2.1. SCR et facteurs de risque prédictifs de sa survenue.....	57
3.2.1.1. Comparaison des caractéristiques générales des patients avec et sans SCR.....	57
3.2.1.2. Recherche des facteurs de risque prédictifs du SCR.....	60
3.2.2. SCR et mortalité.....	61
3.2.2.1. Comparaison des caractéristiques générales des survivants et des décédés.....	61
3.2.2.2. Marqueurs de la fonction rénale et prédiction de la mortalité en milieu hospitalier.....	63
3.2.2.3. Le risque de mortalité.....	67
4. Discussion.....	69
5. Conclusion.....	72
6. Force et limites.....	73

BIBLIOGRAPHIE
ANNEXES

LISTE DES TABLEAUX :

Partie théorique :

Tableau 01 : Tableau récapitulatif des différents types des IRA.....	37
Tableau 02 : Classification internationale de la maladie rénale chronique.....	38

Partie pratique :

Tableau 01 : Répartition des patients selon le sexe.....	55
Tableau 02 : Répartition des patients selon les tranches d'âge.....	55
Tableau 03 : Répartition des patients selon les types de SCA.....	55
Tableau 04 : Répartition des facteurs de risque dans notre série.....	56
Tableau 05 : Répartition des antécédents médicaux dans notre série.....	56
Tableau 06 : Répartition de la population selon la présence ou non du SCR.....	57
Tableau 07 : l'évolution des patients de notre série.....	57
Tableau 08 : Caractéristiques générales des patients avec et sans SCR.....	58
Tableau 09 : Caractéristiques bioclinique des patients avec et sans SCR.....	59
Tableau 10 : Facteurs prédictif de l'SCR chez les patients avec SCA et leurs OR respectifs	60
Tableau 11 : Caractéristiques bioclinique des patients survivants et des décédés.....	61
Tableau 12 : Caractéristiques générales des patients survivants et des décédés.....	62
Tableau 13 : AUC des marqueurs de la fonction rénale dans la prédiction de la mortalité.....	64
Tableau 14 : Cut-off et performance diagnostiques des bio-marqueurs de la fonction rénale dans la prédiction de la mortalité.....	64
Tableau 15 : Facteurs prédictifs de la mortalité.....	68

LISTE DES FIGURES:

Partie théorique :

Figure 01 : Classification des syndromes coronaires aigus.....	07
Figure 02 : Evolution de l'athérosclérose.....	09
Figure 03 : ECG normal et ECG avec sus-décalage du segment ST	13
Figure 04 : Cinétique des marqueurs cardiaques.....	16
Figure 05 : Physiopathologie du syndrome cardio-rénal de type 1.....	22
Figure 06 : Physiopathologie des syndromes cardio-rénaux.....	28
Figure 07 : Relation entre créatininémie et DFG.....	42

Partie pratique :

Figure 01 : Constitution de la population étudiée.....	54
Figure 02 : Courbe ROC illustrant les sensibilités et spécificités des différentes valeurs de la créatininémie.....	63
Figure 03 : Courbe de survie des patients avec et sans SCR.....	65
Figure 04 : Courbe de survie des patients avec des DFG supérieurs et inférieurs à 35ml /min/1,73m ²	66
Figure 05 : Courbe de survie des patients avec créatininémie supérieure et inférieure à 15,7mg /l	67

LISTE DES ABREVIATIONS:

ACC : American College of Cardiology.

ADH : Hormone antidiurétique.

ADQI : Acute Dialysis Quality Initiative.

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdiens.

ANP : Atrial natriuretic peptide.

APO A : Apolipoprotéine A.

APO B : Apolipoprotéine B.

ARA II : Antagoniste des récepteurs d'angiotensine II.

AUC : Area Under Curve.

AVC : Accident vasculaire cérébral.

BNP : Brain natriuric peptide.

cFABP : Cardiac fatty acid binding protein.

CK : Créatine-kinase.

CKD-EPI : Chronic kidney disease epidemiology collaboration.

CK-MB : Créatine-kinase myocardique.

CK-MM : Créatine-kinase musculaire.

CLCr : Clairance de la créatinine.

CRP : Protéine C réactive.

CTnI : Cardiac troponine I.

CTnT : Cardiac troponine T.

CV : Coefficient de variation.

DFG : Débit de filtration glomérulaire.

DFGm : Débit de filtration glomérulaire mesuré.

DNID : Diabète non insulino-dépendant.

DT1 : Diabète type I.

DT2 : Diabète type II.

DTPA : Acide diéthylène triamine penta-acétique.

ECG : Electrocardiogramme.

EDTA : Ethylène diamine tétra acétique.

EPO : Erythropoïétine.

ESC :European Society of Cardiology.

FEVG : Fraction d'éjection ventriculaire gauche.

FGF-23 : Fibroblast growth factor 23.

HAS : Haute autorité de santé.

HDL : High density lipoprotein.

HR : Hazad Ratio.

HTA : hypertension artérielle.

IC : Intervalle de confiance.

IDM non ST+ : Infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST.

IDM ST+ : Infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST.

IDM : Infarctus du myocarde.

IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion.

IL-18 : Interleukine 18.

IL-6 : Interleukine 6.

IMA : Ischemia modified albumin.

IRA : Insuffisance rénale aigue.

IRC : Insuffisance rénale chronique.

IY : Indice de Youden.

k/DOQI : Kidney disease outcome quality initiative.

K⁺ : Kaliémie.

KDIGO : Kidney disease improving global outcome.

KIM-1 : kidney injury molecule-1.

LDH : Lactate déshydrogénase.

LDL : Low density lipoprotein.

MDRD : Modification of diet in renal disease.

MPO : Myéloperoxydase.

MRC : Maladie rénal chronique.

Na⁺ : Natrémie.

NADPH : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate.

NAG : N-acétyl-B-D-glucosaminidase.

NGAL :Neutrophil gelatinase-associated lipocalin.

NKDEP : National kidney disease education program.

NSTEMI : Non ST-Elevation Myocardial Infarction.

OMS : Organisation mondiale de santé.

OR : Odds Ratio.

PAD : Pression artérielle diastolique.

PAS : Pression artérielle systolique.

SCA non ST+ : Syndrome Coronarien Aigu sans sus-décalage du segment ST.

SCA ST+ : Syndrome Coronarien Aigu avec sus-décalage du segment ST.

SCA : Syndrome Coronarien Aigu.

SCR : syndrome cardio-rénal.

STEMI : ST-Segment Elevation Myocardial Infarction.

TNF- : Tumor necrosis factor.

TnI: Troponine I.

TnT: Troponine T.

INTRODUCTION

Introduction:

Les maladies cardiovasculaires constituent actuellement la première cause de mortalité [1]. Parmi celles-ci, la maladie coronaire, dont la présentation clinique la plus grave est représentée par le syndrome coronarien aigu, constitue la manifestation la plus fréquente et est associée à une forte morbidité et mortalité. Les connexions entre les maladies cardiovasculaires particulièrement le syndrome coronarien aigu et les dysfonctions rénales sont nombreuses et complexes. Pour tenir compte de la diversité de ces désordres et mettre en relief la nature bidirectionnelle des interactions cœur-reins décrites et connues depuis des années sous le nom de syndrome cardio-rénal « SCR », une classification en cinq types des SCR a été établie [2].

Une classification qui va aider les cliniciens à mieux caractériser les groupes de patients et fournir un rationnel pour des stratégies thérapeutiques spécifiques.

Les biomarqueurs cardiaques et rénaux représentent une nouvelle dimension de l'algorithme diagnostique dans l'évaluation de l'atteinte cardiaque avec insuffisance rénale et offrent une valeur pronostique pour le SCR [3].

Parmi les marqueurs rénaux figure la créatinine qui a été depuis longtemps la référence pour évaluer la fonction rénale avec toutes les limites inhérentes liées à ce marqueur. Alors que le débit de filtration glomérulaire « DFG » n'est que rarement estimé en pratique cardiologique quotidienne.

A la lumière des données précédentes, il nous a paru pertinent de réaliser une étude rétrospective sur les patients admis pour un SCA avec ou sans sus-décalage du segment ST, afin d'estimer l'incidence du SCR dans une population algérienne avec SCA en utilisant des équations validées d'estimation du DFG (MDRD et CKD-EPI), de rechercher les facteurs prédictifs de l'apparition du SCR, d'évaluer l'impact pronostique du SCR sur la mortalité et de comparer entre les DFG estimés par les formules MDRD et CKD-EPI dans la prédiction de la mortalité chez les sujets avec SCA.

PARTIE THEORIQUE :

CHAPITRE I :

LE SYNDROME CORONARIEN

AIGU

1. Définition :

La définition de la maladie coronarienne a considérablement évolué ces dernières années. Avant 1999, deux entités ont été individualisées, l'infarctus du myocarde (IDM) et l'angor instable, sans frontière très nette entre elles [4,5].

L'IDM est alors défini par l'OMS comme l'association d'au moins deux des trois critères suivants : une douleur thoracique d'allure angineuse de plus de vingt minutes, des modifications sur l'ECG et l'élévation des marqueurs cardiaques (critères de l'OMS) [6].

Alors qu'on parle d'angor instable dans trois situations : lorsque la douleur est présente au repos, en cas d'apparition d'une symptomatologie angineuse nouvelle, ou intensification soudaine d'un angor préexistant telle que la survenue pour des efforts de moins en moins importants. Sa durée est toujours brève et inférieure à 30 minutes. Il est soulagé en moins d'une minute par les dérivés nitrés. L'angor n'est jamais accompagné de sus-décalage du segment ST à l'ECG et la troponine est en dessous du seuil décrit comme marqueur de l'infarctus.

Le concept de SCA est apparu, plus adapté à la médecine d'urgence, avec une dichotomie entre SCA sans élévation du segment ST (SCA non ST+) et avec élévation du segment ST (SCA ST+). Son diagnostic repose essentiellement sur l'identification de modifications de l'ECG [7]. La définition des SCA proposée en 2000 et améliorée en 2007 par les sociétés savantes de cardiologie : américaines ACC (American College of Cardiology) et européennes ESC (European Society of Cardiology) repose sur des données cliniques, des altérations caractéristiques de l'ECG et sur la détection dans le sang de marqueurs biologiques de lésion et de nécrose du myocarde [8,9].

Les SCA sont actuellement subdivisés en infarctus de myocarde (IDM) avec sus-décalage persistant du segment ST (IDM ST+) et en SCA sans sus-décalage du segment ST (IDM non ST+) incluant l'angor instable et les infarctus du segment ST (SCA non ST+) identifiés par un marqueur biochimique de nécrose myocardique : la troponine [10]. Dans le SCA sans sus-décalage du segment ST, le plus souvent l'artère coronaire n'est que partiellement occluse mais menace à tout instant d'évoluer vers une occlusion complète avec les conséquences dramatiques qui lui sont liées [11].

L'IDM est défini comme la lyse des cellules myocardiques, secondaire à une ischémie prolongée. Le diagnostic repose sur l'élévation même minimale de la troponine associée à une clinique ou à des modifications sur l'ECG compatibles avec une ischémie [8]. Cette nouvelle définition, plus précise et plus sensible, a considérablement augmenté le nombre d'IDM diagnostiqués car des patients étiquetés angors instables dans la définition de l'OMS ont été catégorisés IDM avec la nouvelle définition [12].

2. Classification :

On distingue deux types de SCA (figure 1):

2.1. SCA avec sus-décalage du segment ST (SCA ST+) :

Souvent appelé STEMI (ST-Segment Elevation Myocardial Infarction) correspond à l'occlusion brutale et totale d'au moins une artère coronaire. Le plus souvent, cette occlusion fait suite à une rupture d'une plaque d'athérome. Le segment myocardique normalement vascularisé par l'artère coronaire occluse n'est pas d'emblée totalement détruit, on constate initialement une anoxie cellulaire. La nécrose myocardique s'étend progressivement à l'ensemble du myocarde concerné. Le délai de constitution de la nécrose amenant à terme à l'apparition d'une akinésie myocardique dépend de différents facteurs (circulation collatérale, phénomènes sub-occlusifs répétés) mais reste dans tous les cas inférieur à 12h [13]. Le pronostic vital et fonctionnel du patient étant engagé, une stratégie de reperfusion doit être initiée le plus rapidement possible.

Le SCA ST+ se traduit par :

- Une douleur thoracique angineuse persistante, supérieure à 20 minutes, résistante aux dérivés nitrés, pouvant irradier au bras gauche, le cou ou la mâchoire.
- L'apparition d'un sus-décalage persistant du segment ST sur l'ECG.

2.2. SCA sans sus-décalage du segment ST (SCA non ST+) : [14]

Il est secondaire à l'oblitération plus ou moins partielle d'au moins une artère coronaire ou de l'une de ses branches. Il regroupe plusieurs formes de présentations cliniques :

- Douleur thoracique angineuse prolongée (supérieure à 20 min) au repos.
- Apparition d'un premier épisode de douleur thoracique angineuse.
- Apparition d'une douleur thoracique angineuse pour des efforts minimes chez des patients connus pour un angor stable (angor crescendo).
- Récidive de douleur angineuse chez un patient ayant présenté un SCA.

L'étude des biomarqueurs cardiaques permet de stratifier le risque et de différencier deux entités diagnostiques :

- Le SCA ST- ou NSTEMI (Non ST-Elevation Myocardial Infarction), lorsqu'il existe une positivité du taux de biomarqueurs cardiaques (troponine).
- L'angor instable, si le taux de biomarqueurs cardiaques reste négatif.

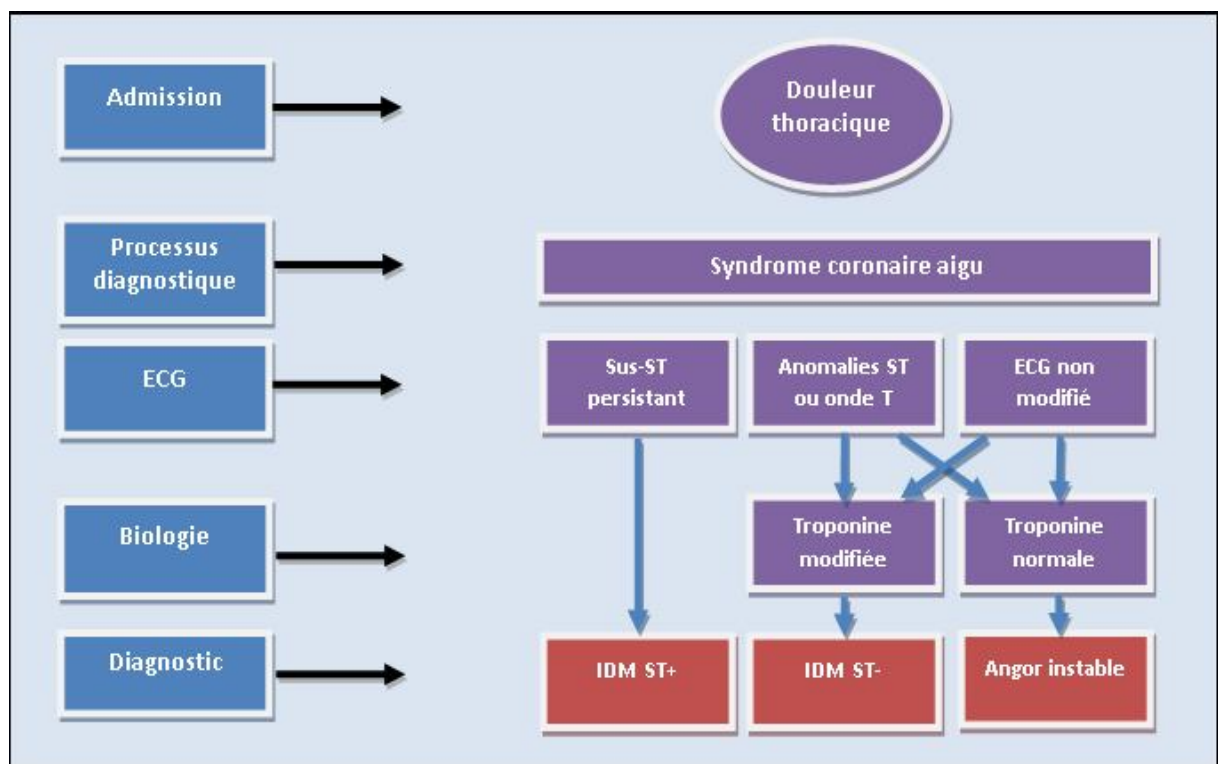


Figure 1: Classification des syndromes coronaires aigus.

Adapté d'après Hamm CW et al. [15]

3. Physiopathologie :

De la plaque d'athérosclérose à l'infarctus du myocarde :

L'athérosclérose est une pathologie inflammatoire chronique focalisée (plaques) de la paroi artérielle [16].

Au niveau de l'intima se produit une accumulation progressive de lipides, de glucides complexes, de produits sanguins, de tissu fibreux et de dépôts calciques.

Les plaques d'athérosclérose peuvent naturellement :

- Soit se stabiliser par fibrose mais entraîner une sténose artérielle. La progression de cette dernière induit une ischémie (diminution de la perfusion d'aval) qui se traduit notamment par des douleurs angineuses (artères coronariennes) ou de claudication (artères des membres inférieurs).
- Soit se compliquer par fissure, hémorragie ou thrombose.

Différents travaux ont permis de mettre en évidence des caractéristiques histomorphologiques communes aux plaques d'athéromes vulnérables à la rupture [17,18] :

- Un noyau lipidique large (>40% de la plaque), composé principalement de lipides.
- Une chape fibreuse fine et pauvre en collagène et en cellules musculaires lisses.
- Une inflammation localisée avec infiltration par des cellules inflammatoires (macrophages et lymphocytes T activés) et néo-vascularisation adventitielle et intimale.

La rupture d'une plaque provoque la mise en contact du centre lipidique avec la circulation sanguine, provoquant l'activation de la coagulation et la constitution d'un thrombus. Ce dernier peut s'étendre localement entraînant une thrombose ou emboliser en aval.

Sur le plan cardiaque, la thrombose provoque une chute du débit coronaire avec réduction plus ou moins importante de l'apport d'oxygène aux cellules myocardiques.

Schématiquement, on distingue l'occlusion subtotale (SCA non ST+) et l'occlusion totale (SCA ST+) [19].

Dans le cas d'une occlusion complète du flux coronaire, une hypokinésie de la zone atteinte apparaît en quelques minutes, précédant l'apparition des signes électriques. Si le territoire atteint est important, la baisse de la contractilité myocardique peut être à l'origine d'un choc cardiogénique.

En absence de levée de l'obstruction, une nécrose myocardique irréversible apparaît en 30 minutes environ, progressant de l'endocarde vers l'épicarde. Au bout de quatre heures, la nécrose de la zone est pratiquement complète. Ce délai peut cependant être supérieur en cas d'occlusion intermittente, de collatéralité artérielle ou de protection médicamenteuse préexistante.

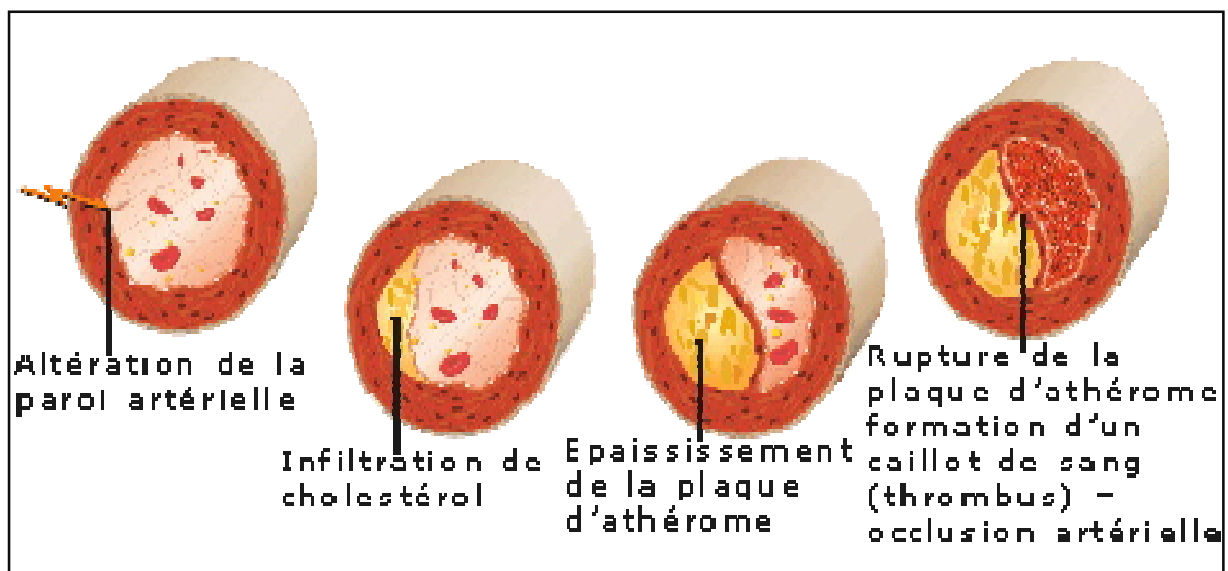


Figure 2: Evolution de l'athérosclérose [20].

4. Les facteurs de risque cardiovasculaire :

4.1. Facteurs non modifiables :

4.1.1. Age :

L'âge est un facteur augmentant de manière continue le risque d'un événement coronarien, carotidien et d'insuffisance cardiaque. Le risque de cardiopathie ischémique est significatif à partir de 50 ans chez l'homme et 60 ans chez la femme.

4.1.2. Sexe :

L'incidence de l'infarctus du myocarde est 2 fois plus élevée chez l'homme que chez la femme [21]. Cette différence tend toutefois à s'amenuiser avec l'âge, la ménopause constituant un facteur de risque à elle-seule, ce d'autant plus qu'elle survient tôt [22].

4.1.3. Antécédents familiaux :

Les événements cardiovasculaires et morts subites chez les parents proches, en particulier du premier degré, et à un âge jeune (avant 55 ans chez le père, avant 65 ans chez la mère) sont reconnus comme un facteur de risque cardiovasculaire [23].

4.2. Principaux facteurs modifiables :

4.2.1. Hypertension artérielle :

L'hypertension artérielle (HTA) se définit par une pression artérielle systolique (PAS) habituellement ≥ 140 mmHg et/ou une pression artérielle diastolique (PAD) ≥ 90 mmHg. La prévalence de l'HTA augmente avec l'âge, le poids et le sexe masculin pour atteindre un plateau après 60 ans [24]. Son impact cardiovasculaire peut-être cérébral (AVC), cardiaque (coronaropathie, fibrillation auriculaire et insuffisance cardiaque) ou rénal [25,26]. L'HTA est la première cause mondiale de décès prématuré.

Une méta-analyse portant sur plus d'un million de personnes a montré que les décès par coronaropathie et d'AVC augmentaient progressivement et linéairement en fonction de la pression artérielle même à des niveaux aussi bas de pression que 115/75 mmHg [27]. Le risque d'événement coronaire fatal double pour chaque augmentation de 20 mmHg de la pression artérielle [24].

4.2.2. Diabète :

Le diabète est actuellement défini par une glycémie à jeun ≥ 7 mmol/l (1,26g/l) à 2 reprises. Le diabète est associé à une augmentation importante du risque cardiovasculaire. Pour le diabète de type I, le risque cardiovasculaire apparaît dès l'âge de 30 ans et est d'autant plus important que le contrôle glycémique est

mauvais et qu'il y a une néphropathie diabétique associée (micro ou macro-albuminurie et/ou insuffisance rénale) [24]. Le diabète de type II et l'intolérance au glucose sont associés à un risque cardiovasculaire majeur [24].

4.2.3. Tabac :

Le tabac est une des causes majeures de décès, avec 12% des décès attribuables dans le monde, responsable de plus de 5 millions de morts [28].

C'est un facteur de risque majeur, que le tabagisme soit actif ou passif. Les effets délétères du tabac sont liés à la quantité de tabac consommée par jour [29], à l'âge de début et à la durée d'exposition. Le risque lié au tabac augmente linéairement avec l'augmentation du nombre de paquets/années. Et ce risque reste élevé même pour de faible consommation de tabac (1 à 5 cigarettes par jour) [30]. Plusieurs études ont montré que le risque d'infarctus du myocarde lié au tabagisme est proportionnellement plus élevé chez les femmes OR 2.24 (1.85-2.71) que chez les hommes OR 1.43 (1.26-1.62) [31].

Une méta-analyse réalisée en 2006 sur la morbidité et la mortalité liée au tabac montrait également un risque plus élevé chez les femmes [32]. Plus généralement, quel que soit le sexe, le tabac augmente le risque individuel de mourir d'une maladie cardiovasculaire d'un facteur 2 à 3. Dans le monde, environ 10 à 30% des décès cardiovasculaires sont attribuables au tabac [33].

4.2.4. Dyslipidémies :

Des études génétiques et pathologiques, ainsi que des études d'observation et d'intervention, ont établi le rôle crucial de la dyslipidémie, en particulier l'hypercholestérolémie, dans le développement des maladies cardiovasculaires.

L'association forte entre le cholestérol total, LDL-cholestérol et le risque de maladies cardiovasculaires a été démontré depuis longtemps avec une relation dose-dépendante [34]. L'apolipoprotéine B (ApoB) est un marqueur de risque similaire au cholestérol LDL et un meilleur indicateur de la baisse du LDL au cours d'un traitement hypolipémiant [35]. La lipoprotéine a (Lp a) est également associée à un risque accru de maladie coronarienne et d'AVC ischémique [36]. L'HDL-cholestérol a au contraire des propriétés anti-athérogènes.

L'apolipoprotéine A1 (apoA1) est la principale apoprotéine de l'HDL et le rapport ApoB/ApoA1 est l'un des marqueurs les plus forts du risque cardiovasculaire.

L'hypertriglycéridémie est un facteur de risque indépendant de maladie cardiovasculaire, mais son association directe avec les événements cardiovasculaires n'a pas été démontrée. La dyslipidémie athérogène, caractérisée par une hypertriglycéridémie, une baisse d'HDLc et une élévation d'ApoB est fréquemment observée chez les patients atteints de diabète de type 2, de syndrome métabolique, ou de maladie cardiovasculaire [37, 38, 39].

4.2.5. Sédentarité :

Le manque d'activité physique régulière est associé à une augmentation du risque de mortalité cardiovasculaire dans la plupart des études épidémiologiques [40]. L'activité physique régulière est définie par une activité physique modérée < 5 fois 30 minutes par semaine ou 3 fois 20 minutes en cas d'activité intense. Chez les sujets sains, les niveaux croissants de l'activité physique et la condition cardiorespiratoire sont associés à une réduction significative du risque de toutes causes et de mortalité cardiovasculaire [41-46]. L'activité physique modifie certains facteurs de risque (maintien d'un poids normal, diminution de la consommation de tabac et modification du régime alimentaire). Par ailleurs, l'activité physique peut diminuer le cholestérol total (-5%), triglycérides (-15%), LDL (-2%), LDL-C/HDL-C (-5%) et augmenter le cholestérol HDL (+6%). Elle peut également réduire le syndrome métabolique (-37%) et l'inflammation (CRPus -40%) [47]. En outre, chez les patients hypertendus, l'exercice physique peut diminuer la pression artérielle de 5 à 7 mmHg [48].

4.2.6. Obésité :

L'obésité est fortement liée au risque cardiovasculaire [49]. Son effet peut être dépendant d'autres facteurs de risque cardiovasculaire comme l'hypertension artérielle, les dyslipidémies ou le diabète de type II, mais également indépendant, par le biais d'une augmentation de l'inflammation systémique (production d'IL-6 par les adipocytes), d'une augmentation du volume total de

sang (engendrant des cardiomyopathies chroniques), et en favorisant le dépôt de graisse sur le cœur.

5. **Diagnostic :**

Le diagnostic du syndrome coronarien aigu se fait essentiellement par :

- L'ECG.
- Des marqueurs biologiques.

5.1. L'électrocardiogramme:

L'ECG est l'outil diagnostique de première intention dans l'évaluation des patients présentant une suspicion d'infarctus du myocarde. C'est un examen à la fois rapide, peu onéreux et très contributif.

Il doit être réalisé au repos, avec 12 dérivations, dans les 10 minutes après le premier contact médical et interprété immédiatement par un médecin.

Un monitoring ECG doit être instauré dès que possible chez tout patient suspect de SCA ST+.

Dans le SCA non ST+, un enregistrement est répété à chaque nouvel épisode douloureux, à H+6, H+24 et avant la sortie de l'hôpital.

La comparaison avec un ECG de référence est intéressante si un ancien tracé est disponible.

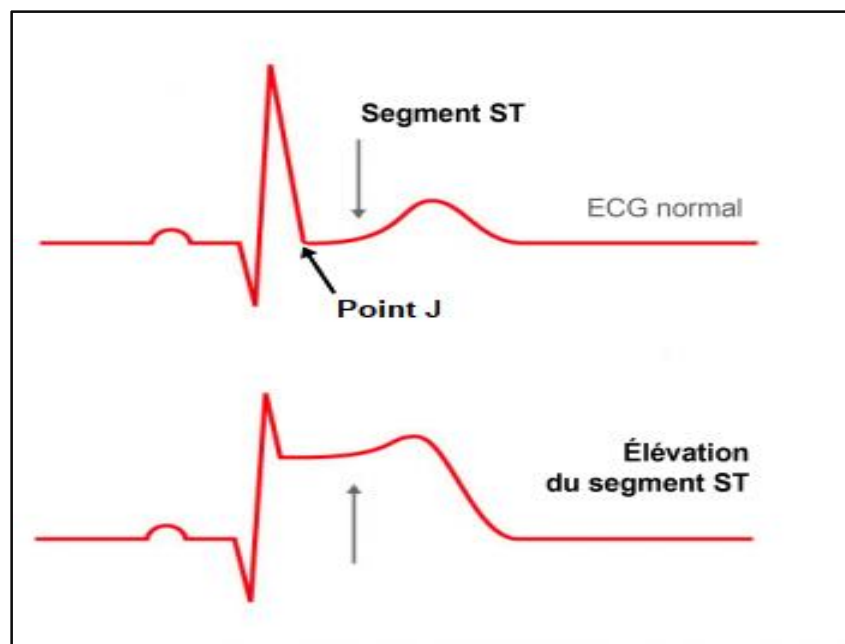


Figure 3 : ECG normal et ECG avec sus-décalage du segment ST [50]

5.2. Les marqueurs biologiques :

5.2.1. Myoglobine :

La myoglobine est une hémoprotéine qui se trouve essentiellement dans les cellules des muscles striés (muscles squelettiques et cardiaque).

Elle se combine à l'oxygène de façon réversible, en augmentant son transport dans les mitochondries et joue un rôle important dans le métabolisme cellulaire aérobie. En cas de lésion du muscle cardiaque (durant un infarctus aigu du myocarde, par exemple), la myoglobine est libérée dans le système vasculaire du fait de la rupture de la membrane cellulaire.

La myoglobine est actuellement le marqueur biologique le plus précoce de la nécrose myocardique [51,52,53,54]. Son poids moléculaire plus faible (17 800 Da) lui assure une diffusion dans le sang circulant plus rapide que les enzymes telles que la CK (PM = 80 000 Da) ou la LDH (PM = 130 000 Da).

- Cinétique :

La demi-vie de la myoglobine est courte : 1 à 3 heures lorsque la filtration glomérulaire est normale, elle augmente dès la deuxième heure, atteint son maximum à la quatrième heure et redevient normale à la huitième heure [55].

En raison d'une élimination rénale rapide, la forte augmentation de la concentration de la myoglobine sérique est suivie d'une chute rapide si bien que des valeurs normales peuvent être observées environ 24 heures après l'infarctus en l'absence de complications. Ce retour à la normale permettra la mise en évidence d'une récurrence ou d'une extension de l'infarctus du myocarde [52,56].

Cependant, la myoglobine n'est pas spécifique du myocarde ; des augmentations sont observées dans les cas suivants : embolies pulmonaires, effort physique intense, souffrance des muscles squelettiques (traumatismes, rhabdomyolyses, myopathies), insuffisance rénale sévère, intoxication grave, maladies infectieuses aiguës, choc sévère.

5.2.2. CK-MB :

La CK-MB est l'une des trois isoformes tissulaires (avec la CK-BB et la CK-MM) de la créatine-kinase (CK). La CK-MB est constituée de deux sous-unités (PM = 40 000 chacune) : la sous-unité M, exprimée dans le muscle et la sous-unité B, exprimée dans le cerveau (anglais : Brain) [57]. L'isoenzyme CK-MB est surtout localisée dans le myocarde où elle représente 20% de l'activité de la CK totale [58,59]. Des taux supérieurs à 5% peuvent se trouver dans la prostate, la rate ou les muscles squelettiques, où les quantités de CK-MB peuvent varier en fonction de la nature du muscle [60,61].

- Cinétique :

Après un infarctus aigu du myocarde, la CK-MB apparaît dans la circulation, reflétant ainsi le dommage subi par le myocarde. Sa concentration devient détectable par les techniques massiques (méthode immuno-métrique pondérale) dans les 3 à 12 heures suivant un infarctus du myocarde, avec un pic vers la 24^e heure et un retour à la normale dans les 72 heures. L'intérêt du dosage de la CK-MB massique réside dans son augmentation plus précoce et sa plus grande sensibilité par rapport à la mesure de l'activité de la CK-MB par immuno-inhibition [62].

5.2.3. Troponines : Marqueurs de référence

Le complexe des troponines est un ensemble de protéines non enzymatiques appartenant à l'appareil contractile et qui régule l'activité du muscle en fonction du calcium intracellulaire. Il est formé de 3 sous-unités, la troponine T (TnT : 37 kDa), la troponine I (TnI : 22.5 kDa) et la troponine C (TnC : 18 kDa) [63].

La troponine T comporte deux isoformes distinctes, de localisation tissulaire spécifique : un pour les muscles striés et un pour le myocarde (cTnT). Trois isoformes tissu-spécifiques de la troponine I ont été identifiées dans le myocarde [62].

Les troponines sont retrouvées dans tous les types de cellules musculaires striées mais sont absentes dans les muscles lisses. Les troponines retrouvées dans le sang post-nécrose cardiaque sont très hétérogènes. Cela est dû d'une part à

l'existence de deux pools, l'un cytoplasmique composé de TnT ou de TnI libre, l'autre intra-myofibrillaire composé de complexes de troponine [64].

D'autre part, au cours de l'ischémie, les modifications métaboliques cellulaires et l'activation des protéases vont entraîner une libération précoce des TnT et TnI cytoplasmiques et la coupure enzymatique des troponines myofibrillaires. Les troponines portent également des modifications post traductionnelles comme la phosphorylation, l'oxydation et la réduction. La sortie des troponines en dehors des cellules myocardiques commence dans les premières heures après la douleur. L'ensemble de ces phénomènes explique la grande hétérogénéité des formes circulantes des troponines [63].

- Cinétique :

Après un infarctus du myocarde, les taux de cTnT et cTnI s'élèvent après deux à quatre heures, avec un pic plasmatique aux alentours de la 14e heure et restent élevés pendant 75 à 140 heures pour la troponine I et plus de dix jours pour la troponine T. La cinétique de la cTnT est biphasique, avec un second pic quatre jours environ après l'infarctus du myocarde. Celui-ci est moins élevé, mais plus durable que le premier. Celle de la cTnI est plus brève, monophasique dans deux tiers des cas [62].

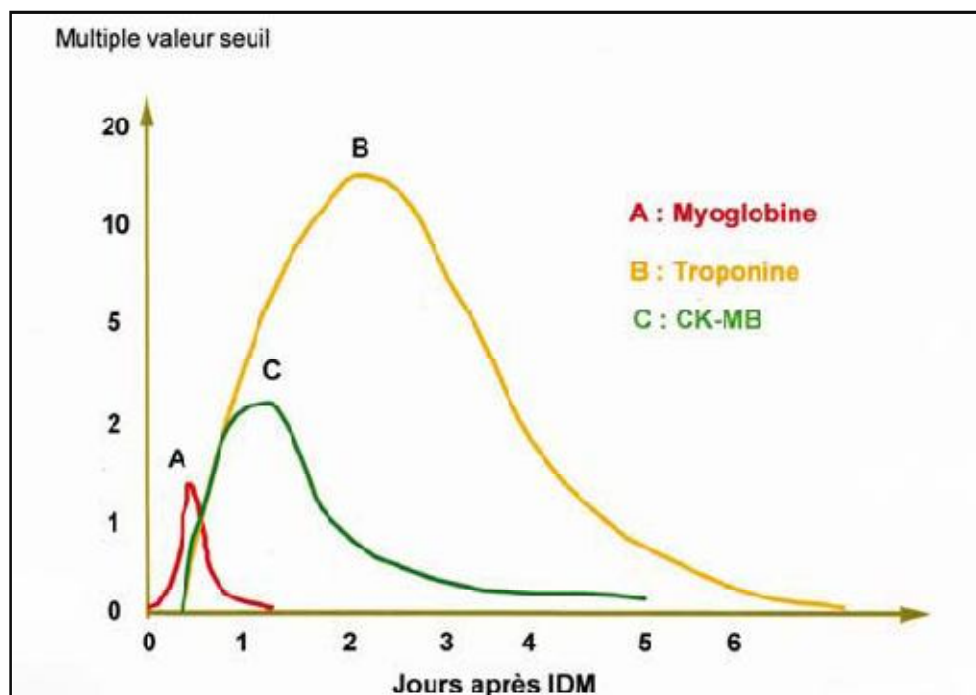


Figure 4 : Cinétique des marqueurs cardiaques [65].

CHAPITRE II: LE SYNDROME CARDIO-RENAL

1. Historique :

La première description du syndrome cardio-rénal (SCR) a été faite par Ledoux [66] en 1951. Depuis l'année 1997, nous retrouvons les descriptions de Schrier [67,68,69] qui développe l'implication de la rétention hydro-sodée et l'activation neuro-hormonale dans la physiopathologie du SCR. En 2003 Brammah [70] démontrait que le traitement des sténoses des artères rénales bilatérales améliorait la fonction cardiaque.

En 2005, Braam [71] a suggéré que l'amélioration d'un organe a des effets bénéfiques sur le second et vice et versa.

Mais, il faudra attendre jusqu'en 2008 pour que Ronco [72] propose, pour la première fois, une classification du SCR ; détaillant les différentes formes d'expression clinique de ce syndrome, permettant une meilleure caractérisation de cette entité clinique nébuleuse et facilitant la réalisation d'études sur ce sujet. Finalement c'est en 2010 que c'est tenu la conférence de consensus de l'« Acute Dialysis Quality Initiative » ADQI [73] qui a regroupé les opinions des principaux experts du sujet rassemblant des néphrologues, cardiologues, chirurgiens et réanimateurs, ces spécialistes ont opté pour la désignation de « syndromes cardio-rénaux », sous entendant que plusieurs formes existent au sein d'un même cadre nosologique regroupant l'ensemble des défaillances rénales ou cardiaques, aiguës ou chroniques, induisant une défaillance de l'autre organe. Cinq formes ont été alors décrites.

2. Définition :

La mise au point de Ronco et al. en 2008 a permis de mieux définir ce syndrome en proposant une nouvelle classification divisée en cinq types de SCR [74]. Cette classification est fondée sur un rationnel physiopathologique et chronologique définissant chaque type de SCR. Celle-ci permet une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques responsables des interactions cœur-reins, améliorant ainsi le diagnostic et la prise en charge du SCR. Ronco et al. ont défini le SCR comme étant « un désordre physiopathologique complexe touchant le cœur ou les reins dans lequel une dysfonction d'un de ces organes, aiguë ou chronique, sera à l'origine d'une dysfonction aiguë ou chronique de l'autre » [75].

3. Classification :

3.1. Le SCR de type 1 ou syndrome cardio-rénal aigu :

Le syndrome cardio-rénal de type 1 est caractérisé par une altération aiguë de la fonction cardiaque entraînant une dysfonction rénale aiguë. Les étiologies classiquement retenues comme pouvant induire une altération aiguë de la fonction cardiaque dans le cadre d'un SCR de type 1 sont les suivantes [76] :

- Décompensation dans le cadre d'une insuffisance cardiaque sous-jacente.
- Syndrome coronarien aigu.
- Choc cardiogénique.
- Chirurgie cardiaque.

3.1.1. Epidémiologie :

Le syndrome cardio-rénal de type 1 est présent chez 25% des patients admis pour décompensation cardiaque dans le cadre d'une insuffisance cardiaque chronique [77,78,79]. Cette incidence varie en fonction de l'étiologie responsable de la dysfonction cardiaque [77,79]. En effet, chez les patients présentant un syndrome coronarien aigu avec altération de la fonction cardiaque, 13% présentent un SCR. Chez les patients présentant un choc cardiogénique, ils sont 22 % à développer une dysfonction rénale définissant ainsi un SCR.

L'apparition de la dysfonction rénale semble être précoce [78]. En effet, 47% des patients développent une altération de la fonction rénale dans les 3 jours suivants l'admission à l'hôpital, 50% dans les quatre premiers jours et enfin 70 à 90% des patients ont une altération de leur fonction rénale qui intervient lors de la première semaine.

3.1.2. Physiopathologie :

Les mécanismes physiopathologiques par lesquels l'altération aiguë de la fonction cardiaque conduit à une altération de la fonction rénale sont complexes et multiples. On peut distinguer les mécanismes hémodynamiques des mécanismes non hémodynamiques (**Figure 5**).

- Mécanismes hémodynamiques :

Les mécanismes hémodynamiques jouent probablement un rôle important dans la pathogenèse du syndrome cardio-rénal de type 1. La réduction du débit cardiaque secondaire à l'agression cardiaque engendre une réduction de la perfusion rénale associée à une augmentation de la pression veineuse (congestion rénale), la délivrance en oxygène se trouve donc diminuée expliquant la souffrance et l'atteinte rénale conduisant à la perte de fonction.

La congestion veineuse systémique modifie le flux glomérulaire efférent et se répercute en aval jusqu'au réseau cave. Plusieurs études ont montré que la congestion veineuse rénale est un facteur prédictif important du risque de développer une altération de la fonction de filtration rénale [79]. Les mécanismes physiopathologiques proposés comprennent : la chute de la pression intra-glomérulaire, une pression interstitielle rénale élevée, une stimulation des réflexes myogéniques, neuronaux et des barorécepteurs, l'activation du système nerveux sympathique et du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), une libération non-osmotique de l'hormone antidiurétique (ADH), la production locale de l'endothéline, et une activation des filières de pro-inflammatoires.

- Mécanismes non hémodynamiques :

Parallèlement, des mécanismes non hémodynamiques sont mis en jeu, incluant : l'activation du système nerveux sympathique, l'activation du système RAA, une réponse hormonale (facteurs natriurétiques) et une réponse inflammatoire avec production de cytokines et de radicaux libres (ROS/NO).

- Une activation du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) et du système sympathique :

Conduisent à une augmentation des résistances vasculaires périphériques (angiotensine), mais également à une rétention hydro-sodée par augmentation de la réabsorption tubulaire de sodium (aldostérone). Chez les sujets sains, la persistance d'une stimulation du SRAA mène, après quelques jours, à un échappement à l'aldostérone, permettant d'éviter la formation d'œdèmes. Ce mécanisme de sauvegarde n'intervient pas chez les patients insuffisants

cardiaques, qui se retrouvent dès lors dans une situation de surcharge hydro-sodée [80].

➤ Une élévation paradoxale de l'hormone antidiurétique (ADH) :

Chez l'insuffisant cardiaque chronique la dilatation de l'oreillette conduit habituellement à une diminution des taux circulants d'hormone antidiurétique ou vasopressine (ADH), et donc à une excrétion accrue d'eau libre [81]. Dans le SCR de type 1, comme dans toutes les situations cliniques résultant en une élévation des hormones dites «de stress», on assiste à une stimulation importante de l'ADH, résultant en une augmentation des résistances vasculaires périphériques et en une rétention excessive d'eau libre, conduisant à la surcharge volumique et à l'hyponatrémie. L'atrial natriuretic peptide (ANP) semble également être impliqué dans les mécanismes de régulation. Chez le sujet sain, sous l'effet de la dilatation de l'oreillette, cette hormone est relâchée dans la circulation sanguine. Elle augmente le débit de filtration glomérulaire (DFG) par une action opposée sur les artérioles afférentes et efférentes, stimule l'excrétion de sel et d'eau et atténue l'effet des systèmes rénine-angiotensine-aldostérone et sympathique. Tous ces phénomènes sont altérés dans l'insuffisance cardiaque, probablement en raison de la diminution de l'apport en sodium au niveau du tube distal, lieu d'action de l'ANP.

➤ Une activation inflammatoire :

Qui comme dans de nombreuses situations aiguës, se traduit par une augmentation des taux de cytokines pro-inflammatoires, est présente dans les tableaux d'insuffisance cardiaque aiguë [82]. Cette activation cytokinique peut d'une part augmenter la perméabilité capillaire et participer à l'œdème interstitiel et d'autre part, résulter en une toxicité directe sur le cardiomyocyte. Cette cascade pathologique mène à une surcharge hydro-sodée et à une diminution de la perfusion rénale liée à la fois à la vasoconstriction artériolaire et la congestion veineuse ayant pour conséquence une baisse de la filtration glomérulaire.

o Mécanismes iatrogènes :

Enfin, des mécanismes iatrogènes peuvent compléter la compréhension des voies physiopathologiques. Certains traitements pharmacologiques peuvent induire une toxicité rénale (antibiotiques, produit de contraste iodé, diurétiques) et/ou des modifications de la vasomotricité rénale (AINS, IEC, ARA II). La metformine largement utilisée pour le traitement du diabète de type 2 peut induire une acidose lactique en cas d'accumulation, pouvant être responsable d'un effet inotrope négatif.

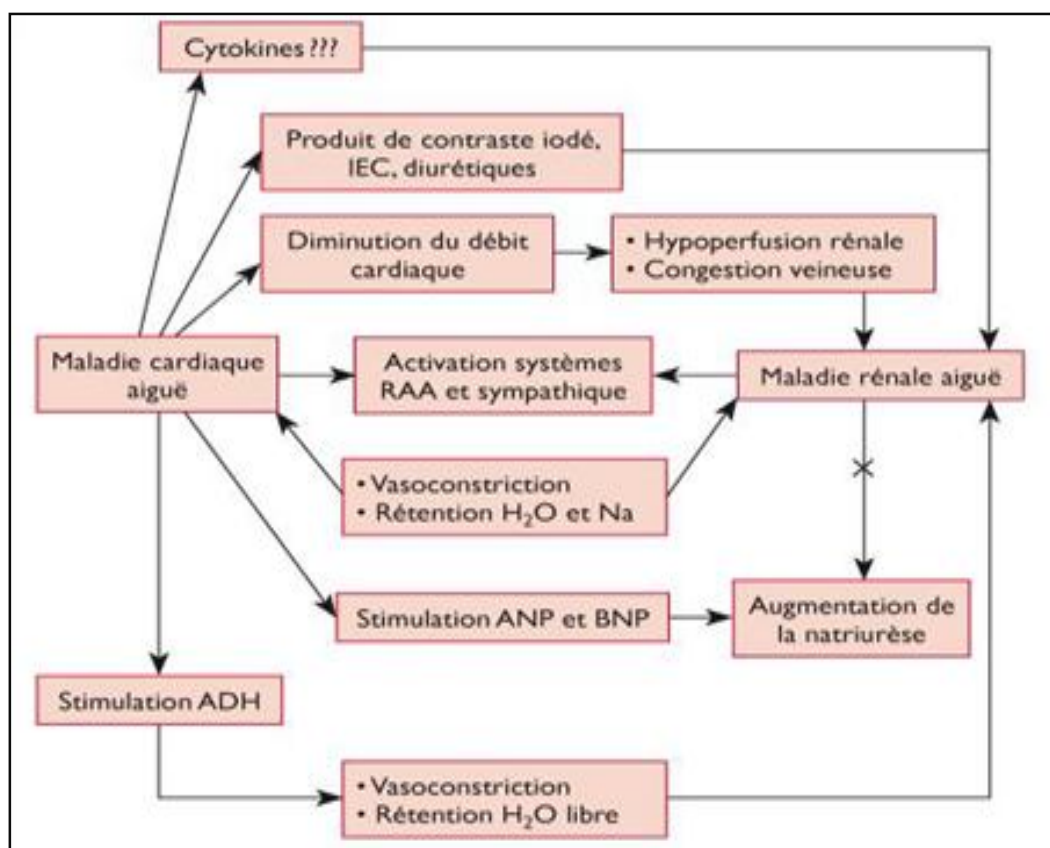


Figure 5: Physiopathologie du syndrome cardio-rénal de type 1 [83].

3.2. Le SCR de type 2 ou syndrome cardio-rénal chronique :

Le syndrome cardio-rénal de type 2 est caractérisé par des anomalies chroniques de la fonction cardiaque qui entraînent une dysfonction rénale chronique. Les anomalies cardiaques retrouvées dans ce sous-type de syndrome cardio-rénal regroupent : l'insuffisance cardiaque chronique, la fibrillation atriale, les

cardiopathies congénitales, les péricardites constrictives et les cardiomyopathies ischémiques [76].

3.2.1. Epidémiologie :

L'insuffisance rénale chronique est retrouvée chez 45% des patients présentant une insuffisance cardiaque chronique et elle est associée à un risque accru d'hospitalisation et de mortalité [84]. Ce risque est d'autant plus important que la sévérité de l'insuffisance rénale, on peut parler ici d'un gradient de risque d'hospitalisation et de mortalité en fonction de l'altération du débit de filtration glomérulaire (DFG).

3.2.2. Physiopathologie :

Là encore, des mécanismes hémodynamiques et non hémodynamiques sont intriqués. L'un des mécanismes hémodynamiques le plus fréquemment décrit reste l'hypo-perfusion rénale au long cours. Ces mécanismes semblent être accentués si une maladie vasculaire (micro et/ou macro-vasculaire) est associée. Cependant, aucune étude n'a pu démontrer de lien entre l'altération de la FEVG (Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche) et le DFG.

Parallèlement, des mécanismes non hémodynamiques sont mis en jeu, incluant : la réponse neuro-hormonale avec une production de médiateurs vasoconstricteurs (adrénaline, angiotensine, endothéline) associée à un défaut de sécrétion et/ou une diminution de sensibilité des médiateurs vasodilatateurs (peptides natriurétiques, NO) ayant pour résultante une augmentation des résistances rénales, une insuffisance relative ou absolue en EPO (Erythropoïétine) conduisant à une anémie : l'activation des récepteurs à l'EPO cardiaques entrainerait un effet protecteur cardiaque en diminuant l'apoptose, l'inflammation et la fibrose [85], une réponse inflammatoire, une dysfonction endothéliale et des phénomènes d'athérosclérose.

Enfin, des mécanismes iatrogènes peuvent compléter la compréhension des voies physiopathologiques. Certains traitements pharmacologiques utilisés dans l'insuffisance cardiaque peuvent induire une toxicité rénale (antibiotiques, produit de contraste iodé, diurétiques) et/ou des modifications de la vasomotricité rénale (AINS, IEC, ARA II).

3.3. Le SCR de type 3 ou syndrome réno-cardiaque aigu :

Le syndrome cardio-rénal de type 3 ou réno-cardiaque est caractérisé par une altération aiguë de la fonction rénale entraînant une dysfonction cardiaque aiguë. Les étiologies classiquement retenues comme pouvant induire une altération aiguë de la fonction rénale dans le cadre d'un SCR de type 3 sont : néphropathie au produit de contraste, néphrotoxiques, chirurgie majeure, chirurgie cardiaque, glomérulonéphrite post-infectieuse, rhabdomyolyse, pyélonéphrite aiguë, et néphropathie obstructive [76].

3.3.1. Epidémiologie :

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est un problème fréquent et grevée d'une morbi-mortalité importante [86]. L'apparition d'une dysfonction cardiaque secondaire à une IRA est favorisée par de nombreux facteurs notamment : âge, sexe, cardiomyopathie ischémique, HTA, dyslipidémie, DNID, congestion, pathologie respiratoire, IRC, maladie vasculaire systémique, maladie immune systémique et sepsis.

3.3.2. Physiopathologie :

L'insuffisance rénale aiguë est l'évènement initial, plusieurs facteurs vont progressivement affecter le système cardio-vasculaire : la surcharge liquidienne dans les insuffisances rénales avancées, les troubles du rythme liés à l'hyperkaliémie, les calcifications vasculaires secondaires aux anomalies du métabolisme phosphocalcique, ainsi que la vasoconstriction pulmonaire et l'effet inotrope négatif secondaire à l'acidémie [73]. Les toxines urémiques ont également un effet inotrope négatif et peuvent conduire à une péricardite. Dans une étude espagnole multicentrique sur 748 patients avec une insuffisance rénale aiguë, l'insuffisance cardiaque était la cause du décès chez 15 % des patients après l'infection et la défaillance pulmonaire [87].

3.4. Le SCR de type 4 ou syndrome réno-cardiaque chronique :

Le SCR de type 4 correspond à une insuffisance rénale chronique primitive responsable d'une dysfonction cardiaque chronique secondaire (remodelage

cardiaque, dysfonction diastolique du VG, hypertrophie ventriculaire gauche) et/ou une augmentation du risque cardiovasculaire).

L'insuffisance rénale chronique est classiquement décrite en 5 stades selon l'altération du DFG [76].

3.4.1. Epidémiologie :

Le risque accru de survenue d'événements cardio-vasculaires représente la première cause de décès chez les patients insuffisants rénaux chroniques. Une méta-analyse réalisée en 2006 a pu montrer qu'une population de patients ayant une insuffisance rénale chronique non dialysée présentait un risque majoré de décès lié à une pathologie cardiovasculaire [88].

Une étude plus ancienne prospective multicentrique, réalisée sur une population de patients en insuffisance rénale terminale, montrait qu'une dysfonction ventriculaire gauche était fréquente à l'initiation de la dialyse chronique. Parmi les pathologies retrouvées à l'échocardiographie initiale, 41 % d'entre eux présentaient une hypertrophie ventriculaire gauche, tandis que seulement 15 % des patients avaient une échocardiographie trans-thoracique normale. Les auteurs ont également mis en évidence une médiane de survie de 38 mois chez les patients présentant une dysfonction systolique, de 48 mois chez les patients présentant une hypertrophie ventriculaire gauche et de plus de 66 mois chez les patients ayant une échographie cardiaque normale à l'inclusion [88].

3.4.2. Physiopathologie :

Sur le plan physiopathologique, les mécanismes conduisant à cette atteinte cardiaque chronique correspondent à l'évolution prolongée du SCR de type 3. En effet, une surcharge hydro-sodée constante, responsable d'une augmentation de la pré-charge ventriculaire gauche, va conduire à une dysfonction de type diastolique. En parallèle, une augmentation prolongée de la post-charge ventriculaire gauche va aboutir à une hypertrophie ventriculaire gauche. Ces deux phénomènes concourent vers un remodelage ventriculaire gauche responsable d'une diminution de la réserve coronarienne, mais aussi à l'origine de complications telles que la survenue de troubles du rythme ventriculaire.

D'autres facteurs comme la rigidité aortique accélérée ou l'augmentation du taux de FGF-23 (une protéine régulatrice de l'homéostasie du phosphore appartenant à la famille des protéines FGF régulatrices de la prolifération, de la migration et de la différenciation cellulaire) associée à l'insuffisance rénale chronique concourent également à cette hypertrophie ventriculaire gauche [88].

Par ailleurs, l'accumulation de toxines urémiques, les troubles du métabolisme phosphocalcique et l'état inflammatoire chronique conduisent à l'aggravation des lésions d'athérosclérose et à un possible inotropisme négatif.

3.5. Le SCR de type 5 ou syndrome cardio-rénal secondaire :

Le SCR de type 5 est caractérisé par l'association d'une insuffisance rénale et d'une insuffisance cardiaque secondaires à une pathologie systémique aigue ou chronique. La situation la plus fréquente d'atteinte systémique aigue responsable d'un SCR de type 5 est le sepsis, concernant les atteintes secondaires on retrouve le diabète, l'amylose, les vascularites et autres [76].

3.5.1. Epidémiologie :

Les données épidémiologiques concernant le SCR de type 5 sont rares et insuffisantes compte tenu du nombre importants d'étiologies pouvant être potentiellement responsables de ce désordre. De plus les interactions bidirectionnelles entre dysfonction cardiaque et dysfonction rénale rendent difficile l'analyse des rares données existantes.

Le sepsis dans sa forme la plus grave est le plus grand pourvoyeur de SCR de type 5. Il est un problème fréquent avec une incidence croissante au cours des dernières années chez les patients de réanimation et on constate une mortalité stable, mais importante aux alentours de 25-30% [89,90]. Le sepsis est la première cause d'insuffisance rénale aigue, environ 40% des cas [86]. Il est clairement établi que chez les patients septiques, l'apparition et/ou l'aggravation d'une insuffisance rénale altèrent le pronostic et est un facteur de surmortalité indépendant [91].

On retrouve les mêmes caractéristiques concernant l'insuffisance cardiaque chez les patients septiques de réanimation [72].

3.5.2. Physiopathologie :

Les mécanismes physiopathologiques sont mal connus, mais impliquent l'action de médiateurs de l'inflammation tels que le $\text{TNF}\alpha$. Le stress oxydant secondaire à l'hypoxie tissulaire et l'hyperactivité sympathique sont également décrits comme étant des mécanismes physiopathologiques au centre des interactions cardio-rénales inhérentes au SCR de type 5.

Par ailleurs, comme dans le SCR de type 1, une hypo-perfusion régionale, que l'on retrouve dans le sepsis sévère, va entraîner une diminution des pressions de perfusion cardiaque et rénale avec une augmentation en parallèle des résistances vasculaires rénales, tout cela étant aggravé secondairement par des phénomènes d'ischémie-reperfusion.

L'ischémie rénale entraîne une atteinte myocardique secondaire, comme décrite dans les SCR de types 3 et 4. Cette atteinte cardiaque peut elle-même être à l'origine d'une atteinte rénale secondaire. Ces dysfonctions cardiaques et rénales secondaires entrent donc dans un phénomène d'interactions mutuelles dans lequel elles vont s'entretenir. La connaissance de ces pathologies systémiques permet un diagnostic d'autant plus précoce des atteintes cardiaques et rénales secondaires.

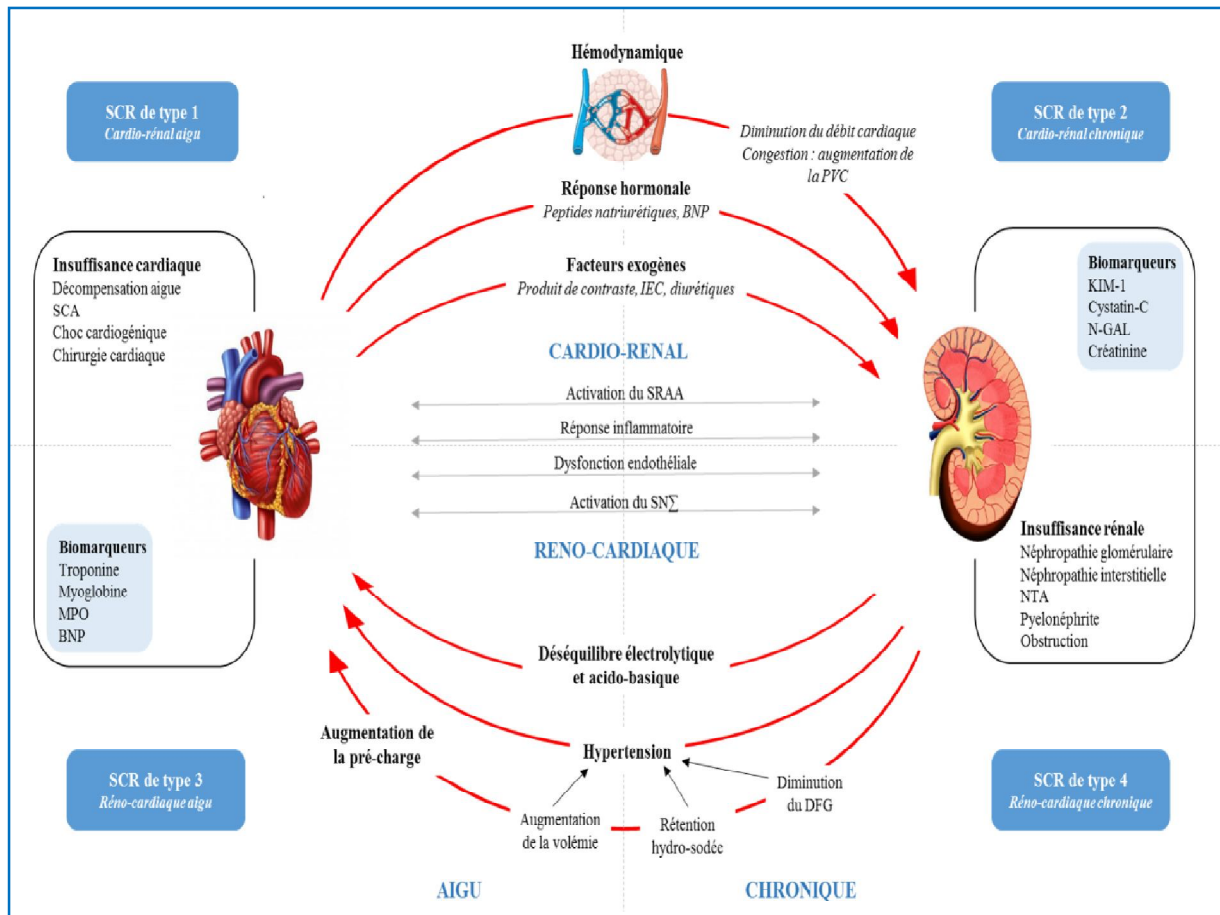


Figure 6 : Physiopathologie des syndromes cardio-rénaux [76].

4. Les biomarqueurs du syndrome cardio-rénal :

4.1. Les marqueurs cardiaques :

La biologie des marqueurs cardiaques a considérablement progressé au cours des dernières années avec l'émergence de marqueurs de lésion ischémique (troponines hyper ou ultrasensibles, cardiac fatty acid binding protein [cFABP], ischemia modified albumin (IMA), myéloperoxydase (MPO)...), alors que les peptides natriurétiques restent les marqueurs de choix de dysfonction myocardique.

4.1.1. Les marqueurs de lésions :

➤ Troponines :

Le groupe de consensus [92] ne reconnaît un rôle pour les marqueurs de lésion que dans le syndrome cardio-rénal de type 1 où la dysfonction cardiaque aigüe

(insuffisance cardiaque aiguë, syndrome coronarien aigu, choc cardiogénique) est l'évènement initiateur. Dans ce contexte les marqueurs de lésion permettent de classer un syndrome coronarien aigu et les auteurs proposent d'appliquer les recommandations européennes récemment actualisées [93].

Ces recommandations préconisent l'usage des troponines dites hypersensibles qui répondent à des critères analytiques stricts : CV (coefficient de variation) <10 %.

Le groupe de consensus ne reconnaît d'intérêt aux troponines ni dans le syndrome cardio-rénal de type 2 ni dans le syndrome réno-cardiaque de type 4.

Pourtant, plusieurs études ont rapporté l'existence de troponines I ou T (cTnI ou cTnT) circulantes chez le patient insuffisant rénal chronique en dehors de tout syndrome coronarien aigu.

La présence de troponine circulante peut refléter une diminution de son excrétion rénale puisque sa masse moléculaire varie de 22,5 kDa pour la cTnI à 31 kDa pour la cTnT, mais aussi une atteinte ischémique infra-clinique, un remodelage cardiaque, une péricardite ou une myocardite urémique [94,95].

4.1.2. Les marqueurs de fonction :

➤ Les peptides natriurétiques :

A côté des marqueurs lésionnels, les marqueurs de fonction comme le peptide natriurétique BNP (brain natriuretic peptide) et le produit de clivage de son précurseur le Nt-Pro-BNP ont depuis longtemps démontré leur rôle diagnostique dans l'insuffisance cardiaque [96,97,98], ils ont également une valeur pronostique [99], et s'avèrent de bons outils pour optimiser la prise en charge [100]. Ils sont donc recommandés pour évaluer la fonction cardiaque dans tous les types de syndrome cardio-rénaux. Quelques limites sont néanmoins à prendre en compte, principalement pour le NT-Pro-BNP dont l'élimination est rénale, car si les seuils d'exclusion de l'insuffisance cardiaque aiguë (100pg/ml) et de diagnostique (500pg/ml) ne sont pas modifiés pour le BNP, ceux du Nt-Pro-BNP doivent s'interpréter en fonction de l'âge et de l'estimation du débit de filtration glomérulaire, les seuils diagnostiques obtenus à partir des données de l'étude PRIDE sont de 450 pg/ml pour un âge inférieur à 50 ans et de 900 pg/ml pour un âge supérieur à 50 ans [101] et celles issues de l'étude ICON suggèrent un seuil

de 1800 pg/ml pour les patients de plus de 75 ans [102]. En cas de débit de filtration glomérulaire inférieur à 60 ml/min/1,73 m², un seuil diagnostique unique de 1200 pg/ml est proposé [101].

Une avancée prometteuse a été réalisée dans le diagnostic de la fibrose myocardique, la découverte d'un marqueur spécifique du remodelage et de fibrose cardiaque « la galectine-3 » [103] (leptine liant les β -galactosides secrétée par les macrophages activés, elle joue un rôle actif dans l'altération de la matrice extracellulaire myocardique) permettant de faire le lien entre inflammation et fibrose. Elle apporte de précieuses informations sur le pronostic et complète les informations apportées par la mesure des peptides natriurétiques [104].

4.2. Les marqueurs rénaux :

4.2.1. Les marqueurs de fonction :

➤ Créatinine et Cystatine-C :

Les marqueurs de fonction sont indispensables pour affirmer l'atteinte rénale aiguë dans les types 1 (atteinte rénale secondaire) ou 3 (atteinte rénale initiale). La conférence de consensus recommande de se référer aux critères *Risk-injury-failure-loss-endstage renal disease* (RIFLE) ou *Acute kidney-injury network* (AKIN) [105,106] basés uniquement sur la créatinine ou la diurèse.

Dans le syndrome cardio-rénal de type 2 ou dans le syndrome réno-cardiaque de type 4, l'insuffisance rénale est chronique et doit être évaluée selon les recommandations internationales (Kidney disease improving global outcome [KDIGO], Kidney disease outcome quality initiative [K/DOQI]), toutes basées sur les équations : Modification of diet in renal disease [MDRD] ou plus récemment Chronic kidney disease epidemiology collaboration [CKD-EPI]. Ces critères diagnostiques (RIFLE, AKIN, MDRD, CKD-EPI) font tous appel à la créatinine qui doit donc répondre aux recommandations analytiques du National kidney Disease Education Program [NKDEP], qui toutes préconisent ou recommandent un dosage enzymatique standardisé de la créatinine.

À côté de la créatinine, la cystatine-C plasmatique (n'étant pas modifiée par l'âge, le sexe, la masse musculaire ou l'alimentation) a été proposée comme marqueur

de la fonction rénale [107], en particulier dans l'insuffisance rénale aiguë (IRA). L'élévation de la cystatine-C est plus précoce que celle de la créatinine dans les IRA [108] et pourrait constituer un marqueur précoce d'insuffisance rénale au cours des dysfonctions cardiaques aiguës [109]. Son principal inconvénient est son coût relativement élevé.

4.2.2. Les marqueurs de lésions :

➤ Albuminurie :

Important et historique comme marqueur d'atteinte glomérulaire et tubulaire, l'albuminurie n'est pas un outil très discriminant dans le SCR du fait de facteurs confondants nombreux, en effet la présence d'une micro ou d'une macro-albuminurie est retrouvée respectivement chez 20 à 30 % des patients insuffisants cardiaques [110,111], ceci est dû aux caractéristiques basales des temps (HTA, diabète) mais aussi dans le cas du patient transplanté le témoin d'un rejet aigu ou chronique [112].

Au cours de la dernière décennie, de nouveaux marqueurs d'IRA ont été identifiés, comme le Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) le Kidney injury molecule-1 (KIM-1), l'interleukine 18 (IL-18) et la cystatine-C urinaire [113,114]. Parmi ceux-ci, le NGAL est le plus étudié et le plus prometteur dans le cadre des syndromes cardio-rénaux.

➤ NGAL (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin):

Le plus étudié et le plus prometteur dans le cadre des syndromes cardio-rénaux. Le NGAL est une protéine de 25 kDa, de 178 acides aminés, exprimé et sécrété après une lésion ischémique ou toxique tubulaire (réabsorbé grâce à sa liaison à la mégaline), sa présence dans l'urine est le témoin de la lésion tubulaire, elle est détectable dans le plasma et l'urine 10 à 20 min après une agression rénale aiguë. De nombreuses études ont identifié le NGAL comme un marqueur précoce de l'insuffisance rénale aiguë. Dosable dans le plasma ; le niveau sérique du NGAL, mesuré à l'admission, peut prédire la survenue d'une insuffisance rénale aiguë, c'est également un marqueur pronostic chez les patients insuffisant cardiaque [115] mais aussi dans les situations cardiaques aiguës comme le

syndrome coronarien, cela en fait un excellent candidat pour le diagnostic précoce du syndrome cardio-rénal, surtout pour le type 1 [116]. Le NGAL est également élevé lors d'une atteinte myocardique [117], sa présence dans l'urine lors d'un SCR peut donc refléter cette double atteinte.

➤ Cystatine-C urinaire :

La cystatine C est totalement réabsorbée et totalement dégradée par les cellules tubulaires sa présence dans l'urine témoigne d'une atteinte rénale tubulaire. La concentration basale de cystatine C urinaire a été retrouvée comme facteur prédictif indépendant de mortalité ou de réadmission dans une cohorte de patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque aigue (68). Les études simultanées de NGAL et cystatine C urinaires ne permettent pas à ce jour de privilégier de façon claire un de ces deux marqueurs [119].

➤ KIM-1 (Kidney injury molecule-1) :

Le KIM-1 est une glycoprotéine transmembranaire, exprimée par le tube contourné proximal après ischémie-reperfusion, sa partie extracellulaire peut être relarguée dans les urines. L'efficacité de KIM-1 dans le diagnostic précoce de l'IRA en post-chirurgie cardiaque a été bien démontrée [120].

➤ NAG (N-acétyl-β-D-glucosaminidase) :

La NAG (N-acétyl-β-D-glucosaminidase) est une enzyme lysosomiale de la bordure en brosse du tube contourné proximal. Son excrétion urinaire traduit aussi une lésion tubulaire. Le dosage urinaire de cette enzyme a également pu être utilisé pour prédire le risque d'IRA post-opératoire, en association avec le NGAL et KIM-1 [121].

➤ IL-18 (Interleukine-18) :

L'IL-18 est une cytokine pro-inflammatoire dont l'expression est induite 6 à 12 h après une ischémie dans le tubule proximal. Elle est clivée et exprimée dans les urines [122]. L'intérêt relatif de chacune de ces molécules reste difficile à établir [123,124].

4.3. Les marqueurs systémiques :

Le dernier groupe de marqueurs à considérer dans les syndromes cardio-rénaux est constitué par les marqueurs systémiques représentant, soit des éléments de dialogue entre le rein et le cœur, soit des témoins d'une atteinte systémique.

4.3.1. Les marqueurs fonctionnels :

➤ Les neuro-hormones du dialogue cœur-rein :

Les principaux médiateurs impliqués dans le syndrome cardio-rénal sont les cathécholamines, le système rénine-angiotensine-aldostérone et l'arginine vasopressine [125].

Le système rénine-angiotensine-aldostérone ne joue pas seulement sur la rétention volémique mais induit aussi une dysfonction endothéliale, une inflammation et un stress oxydant [126] via une activation de la NADPH oxydase [127] et peut être impliqué dans l'atteinte rénale [128,129] ou dans l'altération du débit cardiaque [130,131]. Les études interventionnelles ont montré que l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone entraîne une réduction du remodelage et du *turn over* du collagène [132,133]. Devant ces résultats, les concentrations d'aldostérone ont pu être proposées comme marqueurs pronostiques de l'insuffisance cardiaque [134] ou des syndromes coronariens aigus [135]. Toutefois, les concentrations d'aldostérone sont de peu d'utilité dans le suivi thérapeutique des patients puisque celles-ci peuvent échapper en présence d'inhibiteur de l'enzyme de conversion, d'antagonistes de l'angiotensine II ou d'antagoniste de l'aldostérone [134]. Dans ce cas, l'élévation de l'aldostérone plasmatique n'est pas associée à une aggravation du pronostic [136].

Les études interventionnelles ont pu aussi montrer l'efficacité des antagonistes du récepteur V2 de l'angiotensine sur les signes fonctionnels et l'hyponatrémie observés au cours du syndrome cardio-rénal [137]. Dans cette étude, les patients qui décèdent précocement (< 3 mois) ont des concentrations d'aldostérone et d'arginine vasopressine plus élevées que les patients ayant un bon pronostic à 3 mois [138]. Toutefois, les résultats en termes de pronostic semblent pour l'instant conflictuels, l'efficacité n'étant démontrée que dans un sous-groupe de patients

hypotendus et avec une altération des fonctions rénales dans laquelle l'élévation de l'urée est prédominante [139,140]. L'exploration du système vasopressine reste difficile en routine clinique, du fait d'une faible demi-vie et d'une forte liaison aux plaquettes [141].

La copeptine est le peptide C-terminal du précurseur de la vasopressine ; co-synthétisée de façon stœchiométrique avec l'hormone active, la copeptine présente une meilleure stabilité et une meilleure immunogénicité ce qui a permis récemment le développement de trousse de dosage automatisées [142,143]. Ce marqueur a jusqu'à présent été particulièrement étudié comme marqueur de stress vasculaire dans le cadre des syndromes coronariens aigus mais aussi d'exploration des perturbations hydro-sodées [144].

4.3.2. Les marqueurs de lésions systémiques :

À côté des neurohormones qui assurent le dialogue entre le rein et le cœur, il existe des biomarqueurs et/ou des acteurs impliqués dans la constitution des lésions entraînant ou amplifiant les dysfonctions d'organes. Les marqueurs inflammatoires (protéine c-réactive [CRP], tumor necrosis factor [TNF- α], IL-6 et 18), les marqueurs du stress oxydant (LDL oxydées), les marqueurs de remodelage extracellulaire (métalloprotéases, propeptide du procollagène I, procollagène III. . .) ont pu être impliqués dans les syndromes cardio-rénaux [134]. Les marqueurs inflammatoires ont été les plus étudiés. Ainsi, la CRP est augmentée à la fois dans l'insuffisance cardiaque et rénale, et de façon proportionnelle aux stades de gravité [145]. Les médiateurs inflammatoires pourraient être stimulés différemment par l'insuffisance cardiaque et l'insuffisance rénale. Ainsi, il semblerait que le TNF- α soit plus influencé par les fonctions rénales. À l'inverse, l'IL-6 serait plus sensible aux fonctions cardiaques [146]. Malgré ces différences, les patients présentant une altération sévère à la fois des fonctions rénales et cardiaques ont les niveaux de TNF- α et d'IL-6 les plus importants, suggérant une synergie entre ces médiateurs.

Enfin, le TNF- α et l'IL-6 sont des facteurs pronostiques [146].

CHAPITRE III: EVALUATION DE LA FONCTION RENALE

1. L'insuffisance rénale :

L'insuffisance rénale correspond à l'altération des deux reins qui ne filtrent plus correctement le sang. La maladie est dite aigue si le dysfonctionnement est transitoire et réversible et chronique si la destruction est irréversible, sans possibilité de guérison [147].

1.1. L'insuffisance rénale aigue :

L'insuffisance rénale aigue est un syndrome qui résulte d'une détérioration rapide (en quelques heures ou jours) de la fonction excrétrice des reins le plus souvent avec oligurie (diminution du volume des urines). L'incapacité d'élimination, conséquence de la diminution brutale du DFG, se traduit par un syndrome de rétention azotée (augmentation de la créatinémie et azotémie) et des troubles liés à un déséquilibre du bilan hydro-électrolytique (hyperkaliémie, hyperhydratation, acidose métabolique).

L'IRA est potentiellement réversible soit spontanément soit par traitement de la cause. La rapidité de récupération est en fonction de l'origine de l'IRA.

Il existe 3 types d'IRA :

- IRA pré-rénales ou fonctionnelles (40 à 80% des cas) secondaires à :
 - Une baisse du flux sanguin rénal :
 - Hypo-volémie : perte hémorragique, déshydratation cellulaire par perte rénale (diurétiques...) ou extra-rénales (brûlures étendues, diarrhées...).
 - Baisse rapide du débit cardiaque (infarctus du myocarde, embolie pulmonaire, troubles du rythme...).
 - Vasodilatation périphérique (choc septique, antihypertenseurs...).
 - Vasoconstriction de l'artériole afférente (infections, cirrhose, anti inflammatoires non stéroïdiens (AINS), immunosuppresseurs...).
 - Une baisse de la pression de filtration glomérulaire :
 Secondaire à une rupture d'équilibre des facteurs vasoconstricteurs et vasodilatateurs des artères rénales afférentes ou efférentes, ou à une action

pharmacologique (inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes des récepteurs à l'angiotensine de type II (ARA II), inhibiteurs de la rénine).

➤ IRA post rénales ou par obstruction des voies excrétrices (<10% des cas) : Secondaires à un obstacle des voies excrétrices (hypertrophie prostatique, tumeur vésicale, cancer pelvien...).

➤ IRA organiques par lésion du parenchyme rénal (10 à 15% des cas) : Le plus souvent d'origine tubulaire.

Les IRA ayant une origine iatrogène sont en forte augmentation et impliquent, entre autre, les antibiotiques aminoglycosides, les AINS, les IEC, les ARA II, les diurétiques, les dérivés de la flécaïnide, les produits de contraste iodés ou à base de gadolinium, les dérivés du platine, la ciclosporine, ou encore l'amphotéricine B.

Tableau 01 : Tableau récapitulatif des différents types des IRA.

IRA	Causes
Pré-rénales ou fonctionnels	Hypo perfusion
Rénales ou organiques	Lésion touchant le tissu rénal
Post-rénales ou obstructives	Obstacle au niveau des voies urinaires

1.2. L'insuffisance rénale chronique :

Elle se manifeste par une diminution progressive du DFG. Elle résulte d'une destruction anatomique irréversible des néphrons, ce qui se traduit par une altération des différentes fonctions rénales (fonctions d'épuration, d'excrétion, de régulation et fonctions endocrines). Par définition, l'IRC ne régresse pas.

Dans 80% des cas, l'IRC est la conséquence de néphropathies primitives relatives à des lésions glomérulaires (glomérulonéphrites primitives), interstitielles (néphrites interstitielles) ou vasculaires (néphropathies vasculaires) [148].

L'IRC est aussi induite par d'autres facteurs comme le diabète et l'HTA. Les fréquences des néphropathies diabétiques et vasculaires sont en progression. Les néphropathies héréditaires comme la polykystose rénale ou les séquelles d'une IRA peuvent expliquer l'apparition d'une IRC. Dans le cas où l'IRC est installée plus de 3 mois consécutifs, on parle de maladie rénale chronique.

➤ Les stades de L'insuffisance rénale chronique :

Il existe une classification internationale de la MRC (5 stades), décrite dans le tableau 2, qui permet de préciser le stade évolutif de la maladie en fonction du débit de filtration glomérulaire.

Tableau 2 : Classification internationale de la maladie rénale chronique. [148]

Stade	DFG	Définition
1	≥ 90	Maladie rénale chronique avec DFG normal ou augmenté
2	60-89	Maladie rénale chronique avec DFG légèrement diminué
3 A	45-59	Insuffisance rénale chronique modérée
3 B	30-44	Insuffisance rénale chronique modérée
4	15-29	Insuffisance rénale chronique sévère
5	< 15	Insuffisance rénale chronique terminale

2. Méthodes d'évaluation de la fonction rénale :

L'évaluation de la fonction rénale est un élément fondamental de la prise en charge des malades, quelle que soit la spécialité médicale dont ils relèvent. Le diagnostic d'une insuffisance rénale est en effet important car il apparaît de plus en plus certain qu'il s'agit d'un facteur de risque indépendant de mortalité et de morbidité cardiovasculaire [149,150,151,152]. Mais avant tout, en pratique quotidienne, une estimation précise de la fonction rénale est indispensable pour adapter les posologies des médicaments éliminés par voie rénale afin de limiter le risque d'accidents iatrogènes.

- Le débit de filtration glomérulaire « DFG » :

Le débit de filtration glomérulaire (DFG) est considéré comme le meilleur marqueur quantitatif de fonction rénale globale, incluant les fonctions d'épuration, d'homéostasie et endocrines du rein [153]. Il correspond au volume de plasma épuré de ses déchets azotés par les reins chaque minute. La baisse du DFG témoigne d'une diminution du nombre de néphrons fonctionnels. Ses valeurs normales, qui varient en fonction de l'âge, du sexe et de la surface corporelle, sont approximativement de 130 ml/mn/1,73 m² chez l'homme jeune et de 120 ml/mn/1,73 m² chez la femme jeune. Au-delà de 40 ans, il existe une diminution du DFG de l'ordre de 0,5 à 1 ml/mn par an [154].

2.1. Mesures directes du DFG utilisant un traceur exogène :

Ce sont les méthodes de référence de mesure du DFG. Elles font appel à des marqueurs exogènes de filtration glomérulaire.

Plusieurs traceurs sont utilisés:

- L'inuline.
- Des radio-isotopes tels que l'iothalamate marqué à l'iode 125.
- L'EDTA marqué au chrome 51.
- Le DTPA marqué au technétium 99.
- L'iohexol (produit de contraste iodé utilisé à faibles doses, non néphrotoxique).

Le marqueur idéal est l'inuline car cette substance métaboliquement inactive est librement filtrée par le glomérule puis n'est pas secrétée ni réabsorbée par les tubules rénaux. La mesure du DFG par l'inuline est invasive puisqu'elle nécessite une perfusion intraveineuse prolongée et la mise en place d'une sonde urinaire. La mesure du DFG se fait alors par le calcul de la clairance urinaire selon la formule :

$$\frac{[\text{Concentration urinaire du traceur}] \times [\text{débit urinaire}]}{[\text{Concentration plasmatique du traceur}]}$$

À partir de recueils urinaires fractionnés (5 ou 6 périodes de recueil de 30 minutes).

Les autres marqueurs sont soumis à une très faible sécrétion tubulaire. L'avantage est que l'on mesure leur clairance plasmatique, ce qui évite la perfusion prolongée et le recueil urinaire; le DFG est approché par modélisation mathématique de la décroissance plasmatique de ces traceurs.

Quel que soit le traceur utilisé, ces clairances sont coûteuses et difficiles à mettre en œuvre. De plus, ces examens sont entachés par des erreurs de mesure en particulier dans les laboratoires peu entraînés. [155,156,157,158].

2.2. Evaluation de la fonction rénale utilisant le dosage plasmatique des marqueurs endogènes de filtration glomérulaire :

2.2.1. L'urée :

L'urée sanguine est soumise à d'importantes fluctuations qui ne dépendent pas de la filtration glomérulaire.

Les facteurs pouvant influencer l'urée sanguine sont :

- Le contenu du régime en protéines : un régime riche en protéines entraîne une élévation de l'urée sanguine.
- Le métabolisme musculaire :
 - Les situations d'anabolisme (renutrition, musculation) sont associées à une baisse de l'urée sanguine ;
 - Les situations de catabolisme (chirurgie, infections, cancers, corticothérapie...) entraînent une élévation de l'urée sanguine.
- le volume de la diurèse : la réabsorption tubulaire d'urée dépend de la réabsorption d'eau. Ainsi, dans les situations d'antidiurèse (déshydratation par exemple), l'urée est réabsorbée en même temps que l'eau. A l'inverse, en cas de réabsorption tubulaire d'eau faible, la réabsorption de l'urée diminue [159].

L'urée est un très mauvais marqueur de la fonction rénale et ne doit plus être utilisée. Elle est parfois demandée par le néphrologue chez l'insuffisant rénal chronique au stade terminal pour évaluer son intoxication azotée [159].

2.2.2. La créatinine :

- Source de créatinine :

La créatinine sérique a été longtemps la référence pour évaluer la fonction rénale. Il s'agit d'une petite molécule (PM113 Da) issue du métabolisme de la créatine musculaire qui circule librement dans le sérum et qui est librement filtrée par le glomérule. Cela en fait à première vue une substance intéressante pour évaluer le DFG. En fait, la créatinine n'est pas seulement filtrée mais est également sécrétée par le tube contourné proximal du néphron et dans le tube digestif. Cela l'empêche d'être un marqueur idéal de la fonction rénale [160].

En plus de cette sécrétion, la créatinine est soumise à des fluctuations de son taux sérique qui ne dépendent pas de la filtration glomérulaire mais qui sont en rapport avec des variations de sa production et/ou de son élimination.

La génération de la créatinine est principalement dépendante de la masse musculaire et du régime alimentaire [Annexe I]. Ces deux facteurs interviennent probablement dans les variations du niveau sérique de la créatinine observées avec l'âge, les sexes, les régions géographiques et l'ethnie [160,161,162].

L'élimination de la créatinine est également influencée par certains facteurs incluant les médicaments comme la cimétidine ou le triméthoprim qui inhibent la sécrétion tubulaire de créatinine augmentant ainsi son taux sérique [160,163].

- Clairance urinaire de la créatinine :

La créatinine plasmatique est liée au DFG selon une relation hyperbolique. Ceci est bien illustré par la figure 7, représentant en abscisses le DFG mesuré par une méthode de référence isotopique, et en ordonnées la créatinine sérique [164].

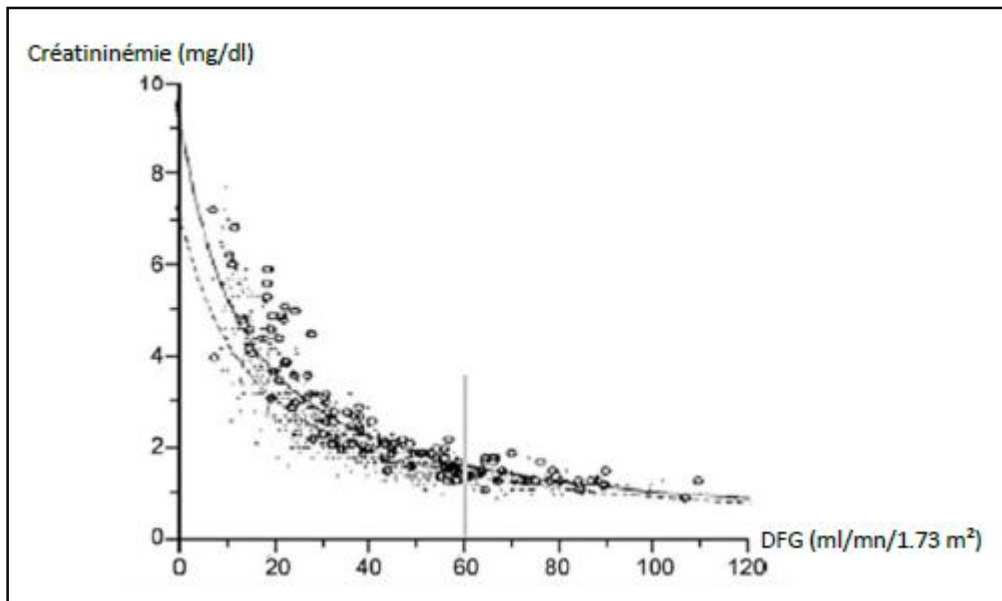


Figure 07 : Relation entre créatininémie et DFG [165].

Cette relation hyperbolique explique que la créatininémie est un marqueur peu sensible de l'insuffisance rénale débutante mais en revanche un marqueur très sensible en cas d'insuffisance rénale avancée. Ainsi, lorsque le DFG passe de 120 à 60 ml/mn/1,73 m², la créatinine sérique n'augmente pratiquement pas. En revanche, en dessous de 60 ml/mn/1,73 m², la corrélation entre créatinine sérique et DFG est meilleure.

La créatininémie utilisée seule peut malgré tout être considérée comme un bon marqueur de dépistage de l'IRA. En effet, les variations de la créatininémie sur une courte période et pour un même individu ne peuvent être que la conséquence d'une variation parallèle du DFG. En revanche, le DFG n'étant pas le seul déterminant biologique de la valeur de créatininémie, celle-ci constitue à l'état stable un mauvais marqueur de la fonction rénale, et son utilisation pour le dépistage de la MRC doit être abandonnée.

- Dosage biologique de la créatinine :

Ces dernières années les techniques de dosage de la créatinine ont connu des évolutions importantes, spécialement depuis la promotion de la maladie rénale au rang de problème majeur de santé publique. Les méthodes peuvent être regroupées en trois groupes :

- Méthodes colorimétriques basées sur la réaction de Jaffé.
- Méthodes enzymatiques.
- Méthodes chromatographiques couplées à la spectrométrie de masse.

2.2.3. La cystatine C :

La cystatine C est une petite protéine sérique de 13 kDa, de la famille des inhibiteurs des cystéines protéases, produite de façon constante par toutes les cellules nucléées de l'organisme. Elle est librement filtrée par le glomérule puis réabsorbée et dégradée par la cellule tubulaire proximale [166]. Elle n'est en conséquence pas ou peu excrétée et sa clairance urinaire ne peut être utilisée comme méthode d'estimation du DFG. En revanche, tout comme la créatinine, sa concentration plasmatique est déterminée par le DFG. L'avantage de la cystatine C sur la créatinine est que sa production est constante dans le temps et est beaucoup moins influencée par la masse musculaire, le régime alimentaire, l'âge, le sexe, ou l'ethnie [154,167,169]. De nombreuses études ont montré que le taux sérique de cystatine C était un meilleur indice de DFG que ne l'était la créatininémie, en particulier chez les sujets ayant une masse musculaire réduite [154]. De plus, il a été suggéré que la cystatine C était un meilleur marqueur que la créatinine pour prédire les risques de mortalité, d'événements cardiovasculaires ou d'insuffisance rénale terminale avec une relation de prédiction du risque plus forte et plus linéaire [170-175].

En réalité, il est apparu que le taux sérique de cystatine C pouvait être influencé, bien que de façon quantitativement modeste, par d'autres types de facteurs indépendants de la filtration glomérulaire tels que l'obésité, l'inflammation (taux de CRP élevés), et le diabète qui augmentent la cystatinémie C [176,177] ou encore par un tabagisme actif, une dysthyroïdie ou un traitement par stéroïdes [178]. De plus, il semble exister une élimination extrarénale de cystatine C qui augmente en cas de DFG abaissé [154].

Au total, la place de la cystatine C dans l'évaluation de la fonction rénale reste à définir et ne doit pas être utilisée au quotidien, d'autant que le coût du dosage est nettement supérieur à celui de la créatinine. Le dosage de la cystatinémie C serait particulièrement utile dans les situations où la production de créatinine est

variable ou imprédictible (masse musculaire anormalement faible ou importante).

3. Formules d'estimation du DFG dérivées de la créatininémie :

La connaissance des déterminants de la production musculaire de la créatinine a permis de proposer des formules d'estimation du DFG à partir de la seule créatinine plasmatique. Le groupe de travail « K/DOQI » propose l'utilisation des formules établies par technique de régression logistique et dérivées du dosage de la créatinine plasmatique et de données anthropométriques, pour estimer le DFG et identifier les stades évolutifs des patients souffrant de MRC.

3.1. La formule de Cockroft et Gault :

Mise au point en 1976 par Cockroft et Gault, elle repose sur une étude incluant 249 personnes, dont 10 femmes de 18 à 92 ans, et 17 personnes âgées de plus de 80 ans [179].

- **Avantages :**

Cette équation est plus précise que la créatinine sérique seule car prend en compte les variables poids, âge et sexe des patients.

Elle a été utilisée pour décider des adaptations posologiques avant la mise sur le marché des médicaments.

- **Limites :**

Elle ne peut pas être utilisée chez la femme enceinte, l'enfant et la personne âgée, ou en cas d'altération de la masse musculaire, d'oedème et d'obésité morbide.

- **Résultat :**

Le résultat est exprimé en ml/min et doit être rapporté à la surface corporelle afin d'être comparable.

L'équation obtenue est la suivante :

$$ClCr_{\text{estimé}} = K \times (140 - \text{Age}_{\text{(ans)}}) \times \text{Poids}_{\text{(kg)}} / Cr_{\text{plasmatique}}_{\text{(}\mu\text{mol/l)}}$$

$$K=1,04 \text{ chez la femme et } K=1,23 \text{ chez l'homme}$$

Le facteur K sert à prendre en compte les 15% en moins de masse musculaire de la femme par rapport à l'homme.

3.2. MDRD (Modified Diet in Renal Disease):

Cette équation date de 1999, et a été réajustée ensuite afin de déterminer les variables biologiques (urée plasmatique, créatinine sérique, albumine) et clinique (sexe, âge) à intégrer [180]. Elle résulte d'un essai concernant 1628 insuffisants rénaux chroniques âgés de 18 à 70 ans. Le but étant d'évaluer l'impact d'un régime contrôlé en protéine sur le DFG. La population a été divisée en deux parties, l'une pour développer l'équation, l'autre pour la valider.

L'âge moyen est d'environ 50 ans, le DFGm d'environ 40ml/min/1,73m² et la CICr d'environ 49ml/min/1,73m². Le DFGm servant de référence a été mesuré avec le Iothalamate marqué et la créatinine plasmatique avec une méthode de Jaffé cinétique.

En 2000, Levey simplifie l'équation à quatre variables, et en 2007, elle est adaptée aux nouvelles techniques de dosage de la créatininémie [179].

- Avantages :

Le MDRD est plus performant si on la compare avec le CG qui a tendance à surestimer le DFG [181].

- Limites :

La population étudiée n'est pas diversifiée, il y a peu de données concernant les afro-américains.

Le MDRD n'a été testé ni chez la personne âgée de plus de 70 ans ni chez l'adulte sain. Il n'est pas fiable en cas d'albuminémie aux valeurs extrêmes ou en cas d'utilisation de certains médicaments (cimétidine, céphalosporines...).

Un des problèmes de l'équation MDRD finale à quatre variables est une importante diminution de la précision avec une tendance à surévaluer les valeurs de DFG > 60ml/min/1,73m² [181].

$$\text{DFG}_{\text{estimé}} = 170 \times \text{SCr}^{-0,999} \times \text{Age}^{-0,176} \times \text{Urée}_{\text{plasmatique}}^{-0,170} \times \text{Albuminémie}^{0,318}$$

×0,762 chez la femme ; ×1,180 chez l'afro-américain

$$\text{DFG}_{\text{estimé}} = 175 \times (\text{SCr}(\text{mg/dl}))^{-1,154} \times \text{Age}(\text{an})^{-0,203} \times 0,742 \text{ chez la femme} \times k$$

$k=1,212$ pour les Afro-Américains et les Asiatiques.

3.3. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration):

L'équation porte le nom d'un groupe de chercheurs dont Levey fait partie [182]. Le but de cette nouvelle équation est qu'elle soit plus performante que le MDRD pour les DFG > 60ml/min/1,73m². Cette équation a été développée et testée grâce au regroupement de 10 études comprenant au total 8254 individus chez lesquels le DFG est mesuré par la clairance urinaire du iothalamate. L'âge moyen de cette population est de 47 ans, 69 personnes sont âgées de 76 ans ou plus. Leur indice de masse corporelle moyen est à 28kg/m² et le DFGm à 68ml/min/1,73m².

- Avantages :

L'équation CKD-EPI est efficace pour les DFG < 60ml/min/1,73m², elle a également moins de biais pour les DFG > 60ml/min/1,73m², et réduit le taux de faux positif diagnostiqué chez la femme au stade 3 de la MRC. La taille de l'échantillon est un atout ainsi que la diversité de la population étudiée.

- Limites :

Tout comme le MDRD, en cas de variation anormale de masse musculaire, la formule ne fonctionne plus car elle inclut les variables âge, sexe et ethnité, qui toutes trois sont associés à la masse musculaire. De plus, peu de personnes âgées se trouvaient dans l'échantillon étudié.

L'équation est la suivante :

Race / Sexe	Créatinine sérique dosage IDMS obligatoire $\mu\text{mol/l}$ (mg/dL)	Equation
Noir		
Femme	$\leq 62 \mu\text{mol/l}$ ($\leq 0,7$)	$\text{DFG} = 166 \times (\text{S}_{\text{Cr}}/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{age}}$
	$> 62 \mu\text{mol/l}$ ($> 0,7$)	$\text{DFG} = 166 \times (\text{S}_{\text{Cr}}/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{age}}$
Homme	$\leq 80 \mu\text{mol/l}$ ($\leq 0,9$)	$\text{DFG} = 163 \times (\text{S}_{\text{Cr}}/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{age}}$
	$> 80 \mu\text{mol/l}$ ($> 0,9$)	$\text{DFG} = 163 \times (\text{S}_{\text{Cr}}/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{age}}$
Blanc ou autre		
Femme	$\leq 62 \mu\text{mol/l}$ ($\leq 0,7$)	$\text{DFG} = 144 \times (\text{S}_{\text{Cr}}/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{age}}$
	$> 62 \mu\text{mol/l}$ ($> 0,7$)	$\text{DFG} = 144 \times (\text{S}_{\text{Cr}}/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{age}}$
Homme	$\leq 80 \mu\text{mol/l}$ ($\leq 0,9$)	$\text{DFG} = 141 \times (\text{S}_{\text{Cr}}/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{age}}$
	$> 80 \mu\text{mol/l}$ ($> 0,9$)	$\text{DFG} = 141 \times (\text{S}_{\text{Cr}}/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{age}}$

SCr en mg/dL ; Age en années

4. Comparaison entre DFG mesuré et DFG estimé par les trois équations principales : CG, MDRD, CKD-EPI

En 2011, la HAS établit ses recommandations concernant les formules à utiliser. Tout d'abord le CG est considéré comme obsolète [183,184,185]. De plus, une étude menée par l'équipe GIL de 2003 à 2007 sur une population âgée montre un défaut de la formule. En effet, il y a une majoration du biais de -5,2ml/min à 11,2 ml/min lorsqu'on passe d'un dosage non standardisé à un dosage standardisé de la créatinine sérique [186,187].

Ensuite, l'équation MDRD, elle est intéressante car elle inclut quatre variables selon les conclusions du NICE anglais de 2008. Il est préconisé cependant d'inclure un facteur de correction concernant les origines ethniques (1,23 pour les afro-caribéens). De plus, les DFG normaux ont tendance à être sous-estimés avec cette formule ce qui est un frein majeur à l'utilisation de cette équation [188,189]. La HAS recommande l'utilisation de l'équation CKD-EPI pour le diagnostic précoce et le suivi de la MRC. Elle présente les meilleures performances en termes d'exactitude [181]. A noter que la HAS ne peut se prononcer sur la validation de cette équation chez les patients :

- Agés de plus de 75 ans.
- Présentant un poids extrême ou des variations de la masse musculaire.
- Recevant une alimentation pauvre en protéines animales ou dénutris.

PARTIE PRATIQUE :

1. **Objectifs :**

1.1. Objectif principal :

Estimer l'incidence du syndrome cardio-rénal chez une population de patients avec un syndrome coronarien aigu.

1.2. Objectifs secondaires :

- 1) Rechercher les facteurs prédictifs de la survenue du SCR.
- 2) Evaluer l'impact pronostique de la dysfonction rénale sur la mortalité en milieu hospitalier chez des patients admis pour SCA.
- 3) Comparer entre le DFG estimé par les formules MDRD et CKD-EPI dans la prédiction de la mortalité chez les patients admis pour un SCA.

2. Méthodologie :

2.1. Type et cadre de l'étude :

Il s'agit d'une étude cohorte rétrospective menée entre Décembre 2018 et Mai 2019, au niveau des urgences de cardiologie du centre hospitalo-universitaire Blida, unité Frantz Fanon.

2.2. Population :

Dans cette étude rétrospective, tous les patients admis au niveau des urgences de cardiologie dont le diagnostic de syndrome coronarien aigu a été établi entre le 1^{er} Janvier 2017 et le 31 Mars 2019 ont été inclus.

➤ Critère d'inclusion :

- Tous les patients avec un syndrome coronarien aigu.

➤ Critères d'exclusion :

- Les patients insuffisants rénaux chroniques hémodialysés ou non.
- Les patients avec néphropathies.
- Les patients avec rein unique.

2.3. Méthode de travail :

2.3.1. Recueil des données :

Une fiche d'exploitation (Annexe II) péétablie, soigneusement élaborée, rassemblant les données suivantes :

➤ Caractéristiques sociodémographiques :

- Age.
- Sexe.
- Ménopause : définie par une aménorrhée de plus de 12 mois.

➤ Diagnostic à l'admission :

- SCA avec sus-décalage du segment ST.
- SCA sans sus-décalage du segment ST.

Défini sur la base des résultats de l'EKG, et du dosage de la troponine.

- Facteurs de risque du SCA :
 - Hypertension artérielle.
 - Diabète type I.
 - Diabète type II.
 - Intoxication tabagique.

- Antécédents personnels :
 - Accident vasculaire cérébral.
 - SCA avec sus-décalage du segment ST.
 - SCA sans sus-décalage du segment ST.
 - Angor d'effort.
 - Cardiopathies ischémiques.

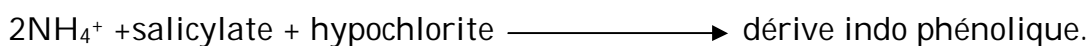
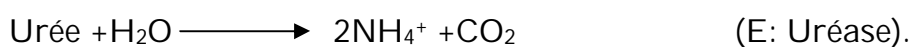
- Médicaments pris par le patient :
 - Les antihypertenseurs.
 - L'insuline.
 - Les antidiabétiques oraux.

- Cliniques :
 - La mesure de : la pression artérielle systolique (PAS).
la pression artérielle diastolique (PAD).

- Paramètres biologiques : (les dosages ont été effectués au niveau du laboratoire des urgences médico-chirurgicales)
 - Urée :

Principe : Méthode Berthelot.

L'hydrolyse de l'urée présente dans l'échantillon est catalysée par l'uréase, en présence de nitroprussiate, les ions ammonium formés réagissent avec le salicylate pour donner un dérivé indo phénolique vert. L'intensité de la couleur est proportionnelle à la concentration de l'urée dans l'échantillon.



Longueur d'onde : $\lambda = 580 \text{ nm}$.

Valeurs de référence : 0.15-0.45 g/l.

- Créatinine :

Principe : Méthode de Jaffé non compensée ; cinétique colorimétrique sans déprotéinisation.

La créatinine forme en milieu alcalin un complexe coloré avec l'acide picrique. La vitesse de formation de ce complexe est proportionnelle à la concentration de la créatinine dans l'échantillon.

Longueur d'onde: $\lambda = 492$ nm (490-510).

Valeurs de référence : Homme : 7-14 mg/l.

Femme : 6-11 mg/l.

- Glycémie.
- Globules blancs.
- Hémoglobine.
- Plaquettes.
- Ionogramme sanguin : Na^+ , K^+ .
- Protéine C réactive.

➤ Evolution :

- Sortant.
- Décédé.
- Ces renseignements ont été obtenus à partir des dossiers médicaux des malades, à la base recueillis par les médecins du service lors de l'interrogatoire et l'examen clinique.
- Tous les examens biologiques ont été réalisés au niveau du laboratoire des urgences médico-chirurgicales.

2.3.2. Analyse statistique :

Les variables qualitatives sont présentées sous forme de nombres de cas ou de pourcentages, les variables quantitatives continues sont résumées par leurs moyennes et écarts-types.

Pour comparer entre les deux groupes prédéfinis (avec et sans SCR), nous avons utilisé selon les cas :

- Le test de Chi² (χ^2) ou le test exact de Fischer pour comparer des variables qualitatives.
- Le test t de student pour comparer les variables quantitatives.

Pour déterminer les variables qui sont associées de façon significative à la survenue d'un SCR, nous avons procédé à une analyse multi-variée en utilisant la regression logistique. Les variables candidates pour l'inclusion dans le modèle logistique sont celles liées significativement, en analyse bi-variée à la survenue d'un SCR. L'association entre les variables et la survenue d'un SCR est exprimée par l'Odds ratio (OR) accompagné de son intervalle de confiance à 95%.

Pour estimer les cut-offs de créatininémie et du DFG selon MDRD et CKD-EPI permettant de prédire la mortalité à l'admission dans notre population avec la meilleure sensibilité et spécificité, nous avons utilisé les courbes ROC.

En ce qui concerne l'impact pronostique du SCR sur la mortalité, nous avons estimé et tracé les courbes de survie (Kaplan-Meier) pour les deux groupes (avec et sans SCR). Les courbes de survie entre les deux groupes sont comparées en utilisant le test du Logrank.

Pour tenir compte de l'effet d'autres variables pronostiques sur les taux de mortalité, nous avons utilisé un modèle d'analyse semi-paramétrique : le modèle de Cox-regression, qui est une extension de la comparaison des courbes de survie. L'association entre le SCR et la mortalité a été exprimée par le Hazard ratio (HR), accompagné de son intervalle de confiance à 95%.

Une valeur $p < 0.05$ a été retenue comme statistiquement significative.

L'analyse statistique a été effectuée en utilisant le logiciel SPSS, la version 23.

3. Résultats :

3.1. Analyse descriptive :

3.1.1. Population :

Durant notre période d'étude nous avons colligé au total 306 patients avec SCA qui ont été admis au niveau des urgences du centre hospitalo-universitaire Blida, unité Frantz Fanon, entre le 1^{er} Janvier 2017 et le 31 Mars 2019.

Dans le but de respecter les critères d'inclusion et les objectifs que nous nous somme assignés, ont été exclus de l'étude analytique les cas suivants :

- 1) 23 patients : par manque de renseignements cliniques et biologiques.
- 2) 30 patients : atteints d'insuffisance rénale chronique.
- 3) 2 patients : avec néphropathies.
- 4) 1 patient : avec rein unique.

Au final, ont été inclus dans cette étude une population de 250 patients avec SCA.

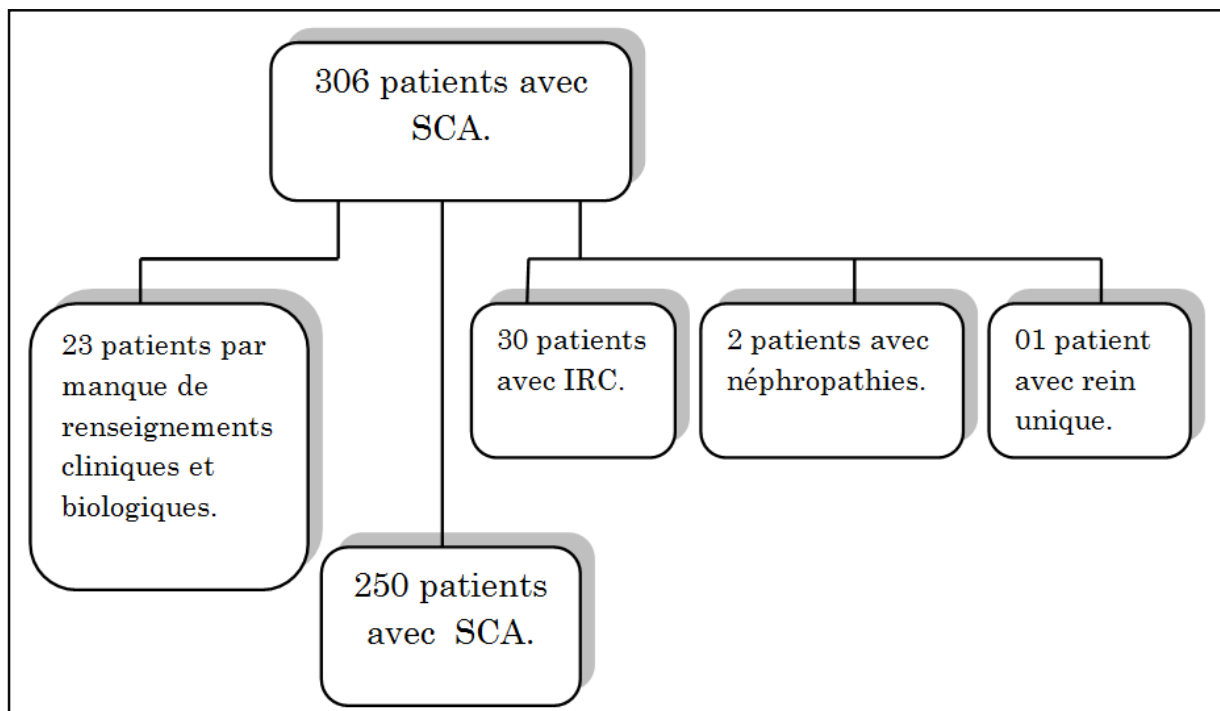


Figure 01 : Constitution de la population étudiée.

3.1.2. Données démographiques :

3.1.2.1. Répartition des patients en fonction du sexe :

La répartition de la population selon le sexe (Tableau 01) montre une nette prédominance masculine avec un sex-ratio = 1.38 (H/F).

Tableau 01 : Répartition des patients selon le sexe.

	Hommes	Femmes	Total
N	145	105	250
%	58	42	100

3.1.2.2. Répartition des patients en fonction de l'âge :

Dans notre série, l'âge des patients est compris entre 28 et 96 ans.

Le tableau 02 présente la répartition de notre population par tranches d'âge. On note que plus que la moitié de notre échantillon (soit 53,6%) a un âge compris entre 70-89 ans.

Tableau 02 : Répartition des patients selon les tranches d'âge (n=250).

	28-29	30-49	50-69	70-89	>90
N	4	15	91	134	6
%	1.6	6	36.4	53.6	2.4

3.1.3. Données cliniques :

3.1.3.1. Les syndromes coronariens aigus (diagnostic) :

La majorité de nos patients sont atteints d'un SCA ST+ (soit 53.6 %), alors que 46.4 % présentent un SCA ST- .

Tableau 03 : Répartition des patients selon les types de SCA (n=211).

	SCA ST+	SCA ST-	Total
N	113	98	211
%	53.6	46.4	100

3.1.3.2. Les facteurs de risque cardiovasculaires :

Les principaux facteurs de risque cardiovasculaires sont : (Tableau 04)

- HTA : 149 patients soit 59.6 %.
- Diabète : 125 patients soit 50 %, dont 17 ont un diabète type 1 (DT1) soit 6.8%, et 108 un diabète type 2 (DT2) soit 43.2 %.

Tableau 04 : Répartition des facteurs de risque dans notre série (n=250).

	HTA	DT1	DT2
N	149	17	108
%	59.6	6.8	43.2

3.1.3.3. Les antécédents médicaux personnels :

Les principaux antécédents médicaux personnels relevés sont : (Tableau 05)

- Cardiopathie ischémique : 17 patients soit 8.1 %.
- ST- : 10 patients soit 4.7 %.
- ST+ : 7 patients soit 3.3 %.
- AVC : 7 patients soit 3.3 %.
- Angor d'effort : 5 patients soit 2.4 %.

Tableau 05 : Répartition des antécédents médicaux dans notre série (n=211).

	AVC	Cardiopathie ischémique	Angor d'effort	ST-	ST+
N	7	17	5	10	7
%	3.3	8.1	2.4	4.7	3.3

3.1.3.4. Prévalence du syndrome cardio-rénal :

Le tableau 06 montre que l'incidence du SCR est de 54.8 % dans notre population générale et il est plus fréquent chez les patients de sexe féminin (sex-ratio à 1.14).

Tableau 06 : Répartition de la population selon la présence ou non du SCR (n=250).

SCR		Hommes	Femmes	Total
+	n	64	73	137
	%	25.6	29.2	54.8
-	n	81	32	113
	%	32.4	12.8	45.2

3.1.4. Evolution et pronostic :

Nous avons pu suivre l'évolution de 211 patients au cours de leurs hospitalisation (soit 84.4 %) :

- 17 patients (soit 8.1 %) sont décédés au cours de leurs hospitalisation entre le 1^{er} et le 12^{ème} jour.

Tableau 07 : L'évolution des patients de notre série (n=211).

	Survivants	Décédés
N	194	17
%	91.9	8.1

3.2. Etude analytique :3.2.1. SCR et facteurs de risque prédictifs de sa survenue :3.2.1.1. Comparaison des caractéristiques générales des patients avec et sans SCR :

Une analyse bi-variée présentée dans les tableaux 08 et 09, a été réalisée à fin de comparer les caractéristiques des patients avec et sans SCR.

Tableau 08 : Caractéristiques générales des patients avec et sans SCR :

Paramètres		SCR (-) n= 113	SCR (+) n= 137	P
SCA (Dc)	ST-	35	63	0.031
	ST+	57	56	
Sexe	F	32	73	<0.0001
	H	81	64	
HTA	Non	55	46	0.015
	Oui	58	91	
DT1	Non	111	122	0.004
	Oui	02	15	
DT2	Non	76	66	0.002
	Oui	37	71	
Tabac (H)	Non	48	49	0.028
	Oui	33	15	
Ménopause (F)	Non	14	27	0.37
	Oui	12	35	
AVC (ATCD)	Non	88	116	0.7
	Oui	4	3	
Card-isc (ATCD)	Non	87	107	0.21
	Oui	05	12	
Ang-d'eff (ATCD)	Non	89	117	0.45*
	Oui	03	02	
St - (ATCD)	Non	90	110	0.12*
	Oui	02	08	
St + (ATCD)	Non	91	113	0.11*
	Oui	01	06	
TRT HTA (HTA)	Non	05	01	0.018*
	Oui	45	79	
Ins (D1+D2)	Non	29	58	0.43
	Oui	06	18	
ADO (D1+D2)	Non	09	15	0.47
	Oui	26	61	
Mortalité	Non	92	102	<0.0001
	Oui	0	17	

SCA: syndrome coronarien aigu, ST- : SCA sans sus-décalage, ST+ : SCA avec sus-décalage, F: femme, H: homme, HTA: hypertension artérielle, DT1: diabète type 1, DT2: diabète type 2, ATCD : antécédents, AVC : accident vasculaire cérébral, Card-isc : cardiopathie ischémique, Ang-d'eff : angor d'effort, Ins : insuline, ADO : anti-diabétiques oraux, p : Test χ^2 , p* : Test de Fisher Exact.

Tableau 09 : Caractéristiques biocliniques des patients avec et sans SCR :

Paramètres	SCR - (n=113)	SCR + n=137	P
Age (année)	66 ± 15.9	73.3 ± 12.4	<0.0001
PAS (mmHg)	127.9 ± 22.5	118.6 ± 23.1	0.032
PAD (mmHg)	75.6 ± 15.9	68.6 ± 12.4	0.009
Urée (g/l)	0.31 ± 0.15	0.6 ± 0.37	<0.0001
Creat (mg/l)	9.5 ± 1.7	20 ± 11.6	<0.0001
Glycémie (g/l)	1.64 ± 0.8	2.1 ± 1.1	0.002
GB (10 ⁹ /l)	10.4 ± 3.8	10.3 ± 5.1	0.938
Hb (g/dl)	12 ± 2.1	11.3 ± 2.1	0.011
PLQ (10 ⁹ /l)	252 ± 108	240 ± 135	0.509
Na ⁺ (mmol/l)	137.5 ± 4.8	135.4 ± 4.4	0.004
K ⁺ (mmol/l)	4.2 ± 0.6	4.5 ± 0.9	0.023
MDRD (ml/min/1,73m ²)	82 ± 20.1	37.6 ± 14.3	<0.0001
Creat modf (mg/l)	8.9 ± 1.6	18.9 ± 11	<0.0001
MDRD std (ml/min/1,73m ²)	83.5 ± 21.7	38.2 ± 14.6	<0.0001
CKD-EPI (ml/min/1,73m ²)	82.3 ± 16.2	37.6 ± 14.9	<0.0001
CRP (mg/l)	4.8 ± 8.2	34.2 ± 50.4	0.012

PAS : pression artérielle systolique, PAD : pression artérielle diastolique, Creat : créatinine, GB : globules blancs, Hb : hémoglobine, PLQ : plaquettes, Na⁺ : natrémie, K⁺ : kaliémie, MDRD : Modification of Diet in Renal Disease, Creat modf : créatinine modifiée, MDRD std : Modification of Diet in Renal Disease standardisée, CKD-EPI : Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, CRP : protéine C réactive, SCR : syndrome cardiorenal, P : test t de student.

L'analyse des données permet de constater que :

- Le SCR est plus fréquent chez les femmes, chez les sujets diagnostiqués pour un SCA ST-, ainsi que les patients très âgés (p<0.0001, p=0.031, p<0.0001) respectivement.
- Les proportions d'hypertendus et de diabétiques sont significativement plus élevées dans le groupe des patients avec SCR (p=0.015, p=0.002) respectivement.
- Les antécédents de cardiopathies ischémiques, SCA ST+ et SCA ST- sont plus fréquents chez les patients avec SCR [Tableau 08].
- Certaines variables quantitatives connues pour avoir une valeur pronostique sont significativement différentes entre les deux groupes des patients [Tableau 09]. C'est ainsi que les taux de créatinine, urée, glycémie, CRP, et la kaliémie à l'admission sont en moyenne significativement plus élevés chez les patients avec SCR.

- La PAS, PAD, la natrémie et les DFG estimés par les formules MDRD et CKD-EPI sont significativement plus bas dans le groupe de patients avec SCR.

3.2.1.2. Recherche des facteurs de risque prédictifs du SCR:

Une analyse multi-variée utilisant la régression logistique permet de calculer les OR et leurs intervalles de confiance. Ces derniers représentent une mesure de dépendance entre les différentes variables.

Le tableau 10 représente le résultat final de la régression logistique.

		OR (IC 95%)	P
SCA (Dc)	ST +	1	0.004
	ST -	3.326 [1.461-7.568]	
Sexe	H	1	0.02
	F	2.609 [1.159-5.873]	
Glycémie		1.668 [1.094-2.544]	0.018
Na⁺		0.908 [0.828-0.996]	0.042

SCA (Dc) : syndrome coronarien aigu (diagnostic), ST+ : SCA avec sus-décalage), ST- : SCA sans sus-décalage, H : homme, F : femme, Na : sodium, OR : Odds Ratio, IC : intervalle de confiance, P : test de Chi².

À travers ces résultats, on note que:

- Les patients avec SCA ST- ont un risque 3.3 fois plus élevé de développer un SCR que les patients avec SCA ST+.
- Les femmes ont un risque 2.6 fois plus élevé d'avoir un SCR que les hommes.
- Le risque d'avoir un SCR chez les patients avec une glycémie élevée est multiplié par un facteur de 1.67 (1.09-2.54).

Tous ces paramètres (SCA ST-, sexe féminin, hyperglycémie et hyponatrémie) sont donc des facteurs de risque indépendants de la survenue d'un SCR chez les patients admis pour un SCA.

3.2.2. SCR et mortalité :3.2.2.1. Comparaison des caractéristiques générales des survivants et des décédés:

Dans les tableaux 11 et 12, une analyse bi-variée a été réalisée à fin de comparer les caractéristiques des survivants et des décédés.

Tableau 11 : Caractéristiques générales des patients survivants et décédés :

Paramètres		Survivants n=194	Décédés n=17	P
SCA (Dc)	ST-	91	7	0.65
	ST+	103	10	
Sexe	F	79	9	0.32
	H	115	8	
HTA	Non	78	6	0.69
	Oui	116	7	
DT1	Non	183	16	0.97*
	Oui	11	1	
DT2	Non	106	06	0.12
	Oui	88	11	
Tabac (H)	Non	76	7	0.21*
	Oui	39	1	
Ménopause (F)	Non	38	3	0.4*
	Oui	41	6	
AVC (ATCD)	Non	187	17	0.42*
	Oui	7	0	
Card-isc (ATCD)	Non	183	13	0.015
	Oui	13	4	
Ang-d'eff (ATCD)	Non	189	17	0.5*
	Oui	5	0	
St - (ATCD)	Non	188	16	0.53*
	Oui	6	1	
St + (ATCD)	Non	184	16	0.82*
	Oui	9	1	
SCR (MDRD)	Non	95	0	<0.0001
	Oui	99	17	
Classes d'IR	1	21	0	<0.0001
	2	70	0	
	3A	47	1	
	3B	28	4	
	4	21	8	
	5	7	4	

SCA (Dc) : syndrome coronarien aigu (Diagnostic), ST- : SCA sans sus-décalage, ST+ : SCA avec sus-décalage, F: femme, H: homme, HTA: hypertension artérielle, DT1: diabète type 1, DT2: diabète type 2, ATCD : antécédents, AVC : accident vasculaire cérébral, Card-isc : cardiopathie ischémique, Ang-d'eff : angor d'effort, SCR (MDRD) : syndrome cardiorénal (Modification of diet in renal disease), IR : insuffisance rénale, p : Test χ^2 , p* : Test de Fisher Exact.

Tableau 12 : Caractéristiques biocliniques des patients survivants et des décédés :

Paramètres	Survivants (n=194)	Décédés (n=17)	P
Age (année)	71.7 ± 13	73.2 ± 13.1	0.663
PAS (mmHg)	124.1 ± 22.5	110.9 ± 27.7	0.074
PAD (mmHg)	72.4 ± 14.4	65.4 ± 14.4	0.129
Urée (g/l)	0.46 ± 0.28	0.93 ± 0.49	<0.0001
Creat (mg/l)	14.4 ± 9.2	28.3 ± 13	<0.0001
Glycémie (g/l)	1.8 ± 0.9	2.8 ± 1.2	0.001
GB (10 ⁹ /l)	10.3 ± 4.7	10.8 ± 3.3	0.594
Hb (g/dl)	11.7 ± 2.1	10.7 ± 2	0.056
PLQ (10 ⁹ /l)	246 ± 124.3	238.4 ± 115.6	0.810
Na ⁺ (mmol/l)	136.7 ± 4.5	132.8 ± 4.8	0.002
K ⁺ (mmol/l)	4.3 ± 0.8	4.8 ± 1.1	0.062
MDRD (ml/min/1,73 m ²)	59.3 ± 26.7	24.6 ± 11	<0.0001
Creat modf (mg/l)	13.6 ± 8.7	26.8 ± 12.4	<0.0001
MDRD std (ml/min/1,73m ²)	60.3 ± 27.4	25 ± 11.2	<0.0001
CKD-EPI (ml/min/1,73m ²)	58.9 ± 25	24.1 ± 10.7	<0.0001

PAS : pression artérielle systolique, PAD : pression artérielle diastolique, Creat : créatinine, GB : globules blancs, Hb : hémoglobine, PLQ : plaquettes, Na⁺ : natrémie, K⁺ : kaliémie, MDRD : modification of diet in renal disease, Creat modf : créatinine modifiée, MDRD std : modification of diet in renal disease standardisée, CKD-EPI : Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, P : test t de student.

À travers ces résultats, on note que:

- Tous les patients décédés avaient déjà développé un SCR [tableau 11].
- Tous les patients décédés présentaient des taux élevés d'urée, de créatinine et de glycémie.
- Tous les patients décédés présentent une hyponatrémie.
- Le DFG estimé par les formules MDRD et CKD-EPI était significativement plus bas chez les patients décédés [tableau 12].

3.2.2.2. Marqueurs de la fonction rénale et prédiction de la mortalité en milieu hospitalier:

❖ *Rôle des marqueurs de la fonction rénale dans la prédiction de la mortalité en milieu hospitalier: Courbe ROC*

Une courbe ROC avec un seuil de sensibilité et de spécificité variant entre 0 et 1, a été conçue afin de définir les cut-offs de la créatininémie et du DFG estimé par les formules MDRD et CKD-EPI permettant de prédire la mortalité en milieu hospitalier des patients diagnostiqués pour un SCA (Fig.02).

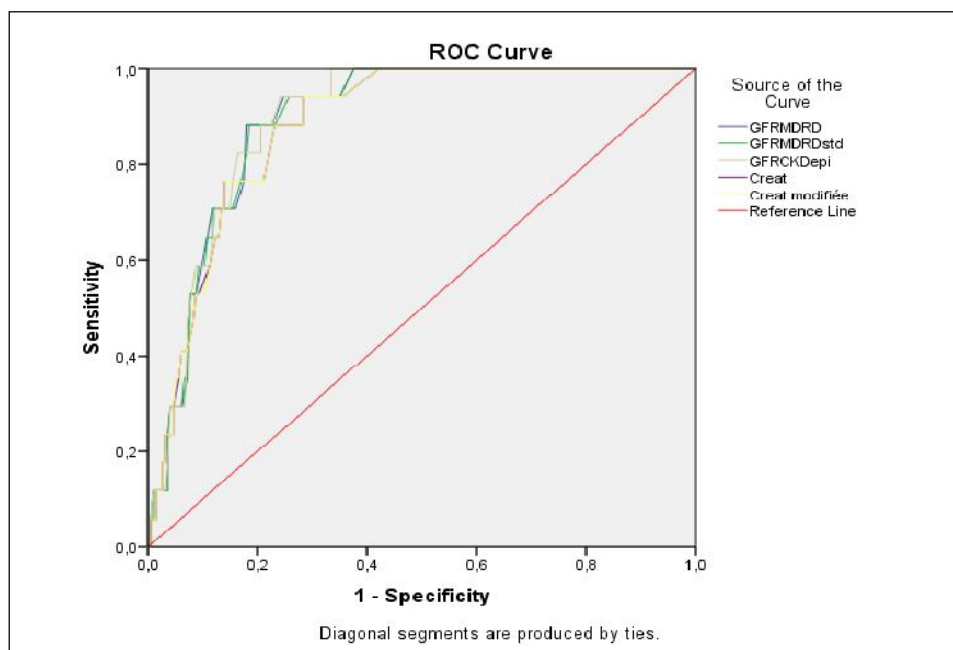


Figure 02 : Courbe ROC illustrant les sensibilités et spécificités des différentes valeurs de la créatininémie et du DFG.

À partir de la courbe ROC, on a pu déduire :

- Les AUC : qui permettent de confirmer que les marqueurs de la fonction rénale sont prédictifs de la mortalité [tableau 13].
- Les cut-offs : qui représentent les valeurs seuils prédictives de la mortalité [tableau 14].
- Les indices de youden (IY) : permettant la mesure de la précision des méthodes de diagnostic dans la prédiction de la mortalité [tableau 14].

Tableau 13 : AUC des marqueurs de la fonction rénale dans la prédiction de la mortalité :

Paramètre	AUC	IC95%	P
Creat (mg/l)	0.88	[0.82-0.94]	<0.0001
Creat std (mg/l)	0.88	[0.82-0.94]	<0.0001
MDRD (ml/mn/1.73 cm ²)	0.89	[0.83-0.94]	<0.0001
MDRD std (ml/mn/1.73 cm ²)	0.89	[0.83-0.94]	<0.0001
CKD-EPI (ml/mn/1.73 cm ²)	0.89	[0.83-0.94]	<0.0001

Creat : créatinine, Creat std : Créatinine standardisée, MDRD: Modification of Diet in Renal Disease, MDRD std: Modification of Diet in Renal Disease standardisée, CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, AUC: area under the curve (surface sous la courbe), IC: intervalle de confiance, P: test de Chi².

La créatininémie et le DFG estimé quelque soit la formule utilisée MDRD ou CKD-EPI sont des marqueurs prédictifs de la mortalité en milieu hospitalier, puisque les AUC trouvées sont similaires.

Tableau 14: Cut-offs et performances diagnostiques des bio-marqueurs de la fonction rénale dans la prédiction de la mortalité :

Paramètres	Cut-off	Se (%)	Sp (%)	IY
Creat (mg/l)	15.7	88	76	0.66
Creat std (mg/l)	14.8	88	76	0.65
MDRD (ml/mn/1.73 cm ²)	34.5	88	82	0.70
MDRD std(ml/mn/1.73 cm ²)	35.5	88	81	0.69
CKD-EPI (ml/mn/1.73 cm ²)	40.5	94	75	0.70

Creat : créatinine, Creat std : Créatinine standardisée, MDRD: Modification of Diet in Renal Disease, MDRD std: Modification of Diet in Renal Disease standardisée, CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, Se: sensibilité, Sp: spécificité, IY: Indice de youden.

Le cut-off de créatininémie permettant de prédire la mortalité est de 15.7 mg/l, avec une sensibilité de 88% et une spécificité de 76%.

Les cut-offs des DFG estimés par les formules MDRD et CKD-EPI sont 34.5ml/min/1.73m², 40.5 ml/min/1.73m² respectivement.

Les formules MDRD et CKD-EPI présentent des performances similaires concernant l'estimation du DFG (IY 0.70).

❖ *L'impact pronostique du SCR sur la mortalité:*

En ce qui concerne l'impact pronostique du SCR sur la mortalité, les courbes de survie ont été tracées en utilisant la méthode de Kaplan-Meier (figures 03, 04, et 05 ci-dessous).

La survie entre les deux groupes avec et sans SCR a été comparée par le test logrank.

- Comparaison de la survie selon la présence du SCR :

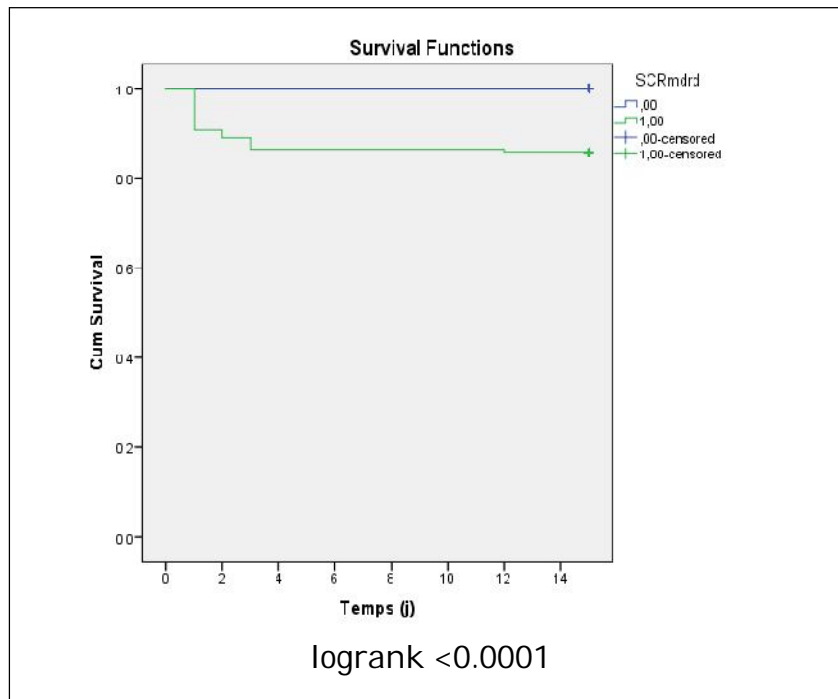


Figure 03 : courbes de survie des patients avec et sans SCR.

Les taux cumulés de survie estimés par la méthode de Kaplan-Meier sont significativement différents entre les deux groupes, et ils sont d'autant plus bas chez les patients avec SCR (p de logrank <0.0001).

- Comparaison de la survie selon le Cut-off de MDRD :

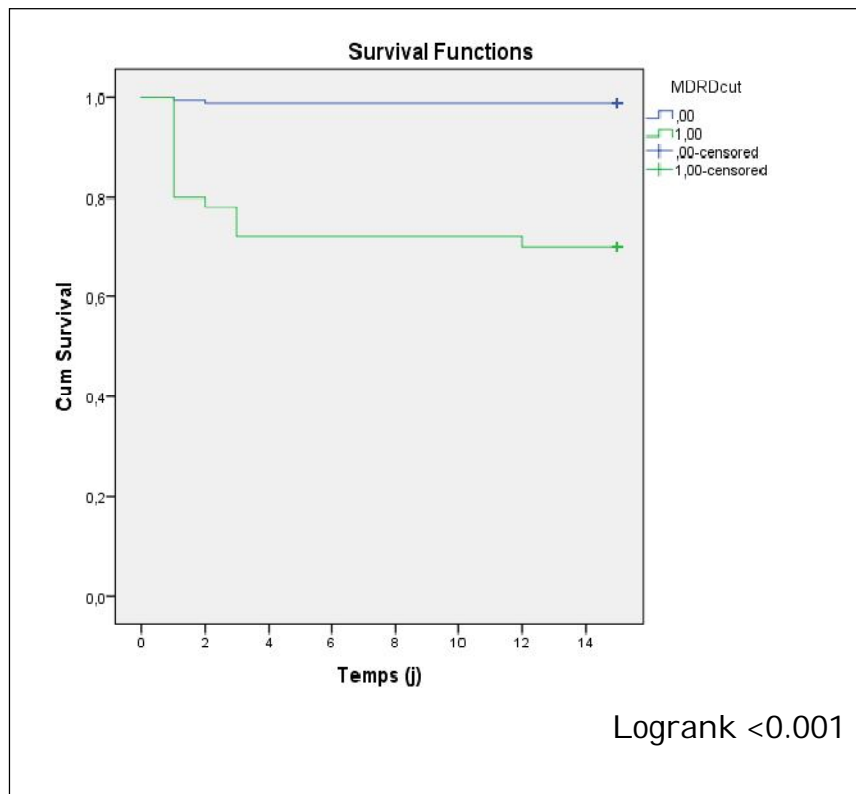


Figure 04 : courbes de survie des patients avec des DFG supérieurs et inférieurs à 35 ml/min/1.73m².

Les taux cumulés de survie estimés par la méthode de Kaplan-Meier sont significativement différents entre les deux groupes, et ils sont d'autant plus bas que le DFG est bas (DFG < 35 ml/min/1.73m²).

- Comparaison de la survie selon le Cut-off de la créatininémie :

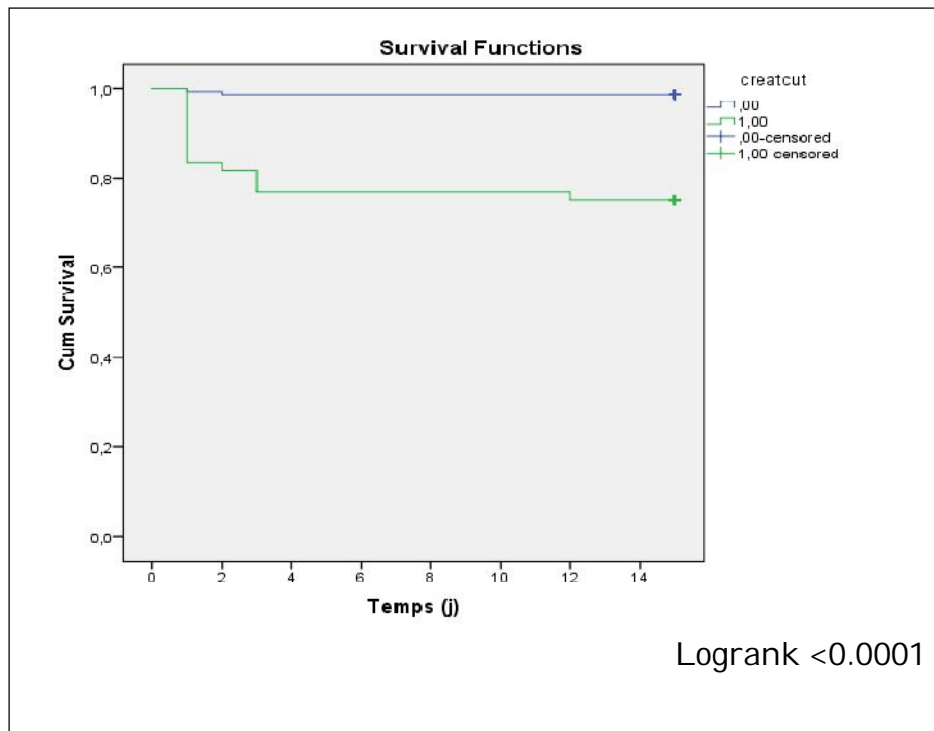


Figure 05 : courbes de survie des patients avec créatininémie supérieure et inférieure à 15.7 mg/l.

Les taux cumulés de survie estimés par la méthode de Kaplan-Meier sont significativement différents entre les deux groupes, et ils sont d'autant plus élevés que la créatinine est basse (creat < 15.7 mg/l).

3.2.2.3. Le risque de mortalité :

Pour tenir compte de l'effet des variables pronostiques sur les taux de mortalité, nous avons utilisé le modèle de Cox (Cox regression).

Tableau 15 : Facteurs prédictifs de la mortalité

	HR (IC 95%)	P
MDRD cut	24.311 [5.520-107.069]	<0.0001
Classe CKD	2.692 [1.764-4.109]	<0.0001

MDRD cut: cut-off de MDRD, Classe CKD: classe d'IR selon CKD-EPI, HR: Hazard Ratio, IC: intervalle de confiance, P: test de Chi².

- Le HR du DFG estimé par la formule MDRD $<34.5 \text{ ml/min/1.73m}^2$ concernant la mortalité est de 24.31 (IC 95% [5.520-107.069]). Cela signifie que les patients avec un DFG inférieur à $34.5 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ont une incidence instantanée de mortalité multipliée par un facteur de 24.31 comparativement aux patients avec un DFG supérieur à $34.5 \text{ ml/min/1.73m}^2$.
- L'incidence de mortalité en passant d'une classe d'insuffisance rénale à une autre est de 2.69 (1.76-4.11).

4. **Discussion:**

Les maladies cardiaques et rénales sont fréquentes chez les patients admis à l'hôpital et elles coexistent dans un nombre important de cas. Les interactions entre le système cardiovasculaire et le rein sont connues et décrites depuis de nombreuses années et ont conduit à la description du syndrome cardio-rénal « SCR ». Le SCR est un trouble physiopathologique du cœur et des reins dans lequel une dysfonction aiguë ou chronique de l'un peut induire une dysfonction aiguë ou chronique de l'autre.

Notre étude a révélé que la dysfonction rénale définie par un DFG estimé par la formule MDRD inférieur à 60 ml/min/1.73m² est fréquente chez les patients hospitalisés pour un SCA. L'incidence du syndrome cardio-rénal de type 1 est de 54.8% avec une prédominance féminine (sex-ratio à 1.14).

Cette incidence n'est pas trop éloignée de celles retrouvées dans la littérature. Une incidence de 71.5% a été rapportée par Schiele et al. [190] dans une étude ayant inclus 754 patients admis pour SCA en France. Dans l'étude d'Anavekar et al. [191] ayant porté sur 14527 patients de l'essai clinique VALIANT souffrant d'infarctus myocardique aigu, la fréquence du SCR de type 1 était de 32.4%. Et enfin, Mohamed Fawzy et al. [192] ont trouvé sur une population de 210 patients consécutifs victimes d'un SCA en Egypte une incidence du SCR aigu de l'ordre de 41.9%.

Notre étude a permis d'identifier, après ajustement aux facteurs confondants, le SCA ST-, le sexe féminin, l'hyperglycémie et l'hyponatrémie comme facteurs de risque agissant de façon indépendante sur la survenue d'un SCR. Selon une étude expérimentale [193], il a été démontré que le SCA, en particulier le SCA ST- s'accompagne d'une inflammation excessive dans tout l'organisme et surtout au niveau rénal. Cela peut expliquer pourquoi les patients atteints d'un SCA ST-, dans la même étude, avaient un risque trois fois plus élevé de développer un SCR.

L'hyperglycémie, est un facteur de risque cardio-rénal largement documenté, de nombreuses études ont décrits l'association entre l'hyperglycémie et la dysfonction rénale chez les patients avec un SCA comme l'étude de Moriyama N et al. [194], en montrant que l'hyperglycémie a un effet néfaste direct sur l'ischémie

myocardique par plusieurs mécanismes comme le stress oxydant, l'inflammation, l'apoptose, la dysfonction endothéliale, l'hypercoagulation et l'agrégation plaquettaire. En plus, l'hyperglycémie contribue à la diminution de la production et la biodisponibilité de l'oxyde d'azote dérivé de l'endothélium, ainsi qu'à l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone, ce qui induit une vasoconstriction, une rétention hydrosaline et une hypertrophie du muscle lisse vasculaire.

L'hyponatrémie est un marqueur prédictif de la détérioration de la fonction rénale chez les patients présentant un SCA. Puisque lors d'un SCR particulièrement de type 1, on assiste à une stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) et du système sympathique conduisant à une augmentation des résistances vasculaires périphériques (angiotensine), mais également à une rétention hydrosodée par une augmentation de la réabsorption tubulaire de sodium (aldostérone). Chez les sujets sains, la persistance d'une stimulation du SRAA mène, après quelques jours, à un échappement à l'aldostérone, permettant d'éviter la formation d'œdèmes. Ce mécanisme de sauvegarde n'intervient pas chez les patients avec une atteinte cardiaque, qui se retrouvent dès lors dans une situation de surcharge hydrosodée. Aussi, la dilatation de l'oreillette conduit habituellement à une diminution des taux circulants d'hormone antidiurétique ou vasopressine (ADH), et donc à une excrétion accrue d'eau libre. Dans le SCR de type 1, comme dans toutes les situations cliniques résultant en une élévation des hormones dites «de stress», on assiste paradoxalement à une stimulation importante de l'ADH, résultant d'une part en une augmentation des résistances vasculaires périphériques et, d'autre part, en une rétention excessive d'eau libre, conduisant à la surcharge volémique et à l'hyponatrémie. L'atrial natriuretic peptide (ANP) semble également être impliqué dans les mécanismes de régulation. Chez le sujet sain, sous l'effet de la dilatation de l'oreillette, cette hormone est relâchée dans la circulation. Elle augmente la filtration glomérulaire (DFG) par une action opposée sur les artérioles afférentes et efférentes, l'excrétion de sel et d'eau et atténue l'effet des systèmes RAA et sympathique. Tous ces phénomènes sont altérés en cas de syndrome coronarien aigu, probablement en raison de la diminution de l'apport

en sodium au niveau du tube distal, lieu d'action de l'ANP. Et c'est ce qui a été démontré dans l'étude de D Aronson et al. [195]. Une étude ayant inclus 2576 patients avec infarctus du myocarde parmi lesquels 461 présentaient une hyponatrémie. Cette étude a montré aussi que les patients avec hyponatrémie ont un risque de développer un SCR qui est multiplié par un facteur 1.56 (OR 1.56, IC 95% [1.13-2.16]).

Notre analyse montre que le syndrome cardio-rénal de type 1 augmente le risque de mortalité chez les patients admis pour un SCA, vu que la totalité des patients décédés avaient développé un SCR. Ce résultat est concordant avec l'étude de R Pimienta Gonzalez et al. [196] ayant inclus 1912 patients avec un SCA.

Fait important à souligner aussi, est que la créatininémie et le DFG estimé soit par la formule MDRD ou CKD-EPI sont des marqueurs prédictifs de la mortalité en milieu hospitalier chez les patients présentant un SCA. L'étude de F Fabbian et al. [197] a donné des résultats similaires, confirmant ainsi que le DFG estimé constitue un marqueur prédictif de la mortalité en milieu hospitalier quelque soit la formule utilisée.

Et enfin, notre étude montre que plus bas est le DFG estimé, plus élevé est le risque de mortalité (HR 24.31 [IC 95% : 5.52-107.07]).

5. Conclusion :

Le syndrome cardio-rénal est une situation fréquente chez les patients présentant un SCA. Une situation caractérisée par la coexistence d'une détérioration cardiaque et une dysfonction rénale.

Cette dysfonction rénale est détectée au mieux par l'estimation du DFG par les formules MDRD et CKD-EPI, qui devraient se faire en pratique clinique quotidienne dans les services hospitaliers de cardiologie ou être reporté automatiquement par les laboratoires d'analyses médicales dont dépendent ces services.

Le SCA ST-, le sexe féminin et l'hyperglycémie constituent des facteurs prédictifs indépendants de la survenue d'un SCR chez les patients admis pour un SCA. Ces facteurs prédictifs augmentent de façon significative l'incidence du SCR, ce qui impose des investigations thérapeutiques urgentes pour prévenir la survenue du SCR.

Il a été constaté que l'hyponatrémie constitue aussi un facteur prédictif important de la survenue du SCR de type 1 chez les patients avec un SCA. Ce facteur est associé à la détérioration rénale dans 2 cas : congestion veineuse et activation neuro-hormonale. Donc, une prise en charge adéquate et précoce est indispensable pour les patients avec un SCA chez qui une hyponatrémie a été identifiée afin de prévenir la survenue d'un SCR aigu.

Le SCR est un marqueur pronostique majeur de la mortalité chez les patients admis pour un SCA. En effet, l'altération de la fonction rénale est associée indépendamment des autres facteurs à la mortalité.

La diminution du DFG estimé (quelque soit la formule utilisée MDRD ou CKD-EPI) a des répercussions sur le pronostic et la prédiction de la mortalité.

6. **Force et limites :**

- *Force :*

Cette étude permet l'identification de facteurs de risque liés au développement d'SCR, et offre donc une meilleure possibilité d'appliquer les mesures préventives appropriées.

- *Limites :*

Notre étude présente plusieurs limites :

- Il s'agissait d'une étude rétrospective à centre unique.
- Il n'y a pas eu de suivi prolongé, vu que les patients sont évacués par la suite vers le service de cardiologie.
- Le manque de données anthropométriques (taille, poids...), ce qui a empêché l'utilisation de la formule de Cockcroft et Gault.
- Le dosage de la créatinine au niveau de notre laboratoire utilise une méthode non standardisée ce qui a imposé le recours à une formule de standardisation.

BIBLIOGRAPHIE :

1. Stengel B, Billon S, Van Dijk PCW, Jager KJ, Dekker FW, Simpson K, et al. Trends in the incidence of renal replacement therapy for end-stage renal disease in Europe, 1990-1999. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1824-33.
2. US Renal Data System: USRDS, 2003 Annual Data Report. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2003.
3. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/ten-points-to-remember/2019/03/22/11/21/cardiorenal-syndrome-classification>
4. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, Arveiler D, Rajakangas AM, Pajak A. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation* 1994, 9(1): 583-612.
5. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, and al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2000, 36(3): 970-1062.
6. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization task force on standardization of clinical nomenclature. *Circulation* 1979, 59(3): 607-609.
7. Albert Charpentier. Évaluation des Tests Biologiques pour le Diagnostic d'Évènements Coronariens Aigus en Médecine d'Urgence. Thèse de doctorat d'université. Toulouse : université Toulouse 3 Paul Sabatier, 2010: 208
8. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined-a consensus document of The Joint Europe Society of Cardiology/American College of Cardiology Committed for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000: 959-969.
9. Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, Newby LK, Ravkilde J, and al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Clin Chem* 2000, 53: 552-574.
10. Beaudeau JL, Durand G. Marqueurs de dysfonctionnement cardiaque. *Biochimie médicale, marqueurs actuels et perspectives*, 2^e édition, 2006:194206.
11. Besma T. Rôle du médecin urgentiste face à un SCA avec sus décalage ST. *AHU cardiologie*.2010: 58.
12. Saenger AK, Jaffe AS. The use of biomarkers for the evaluation and treatment of patients with acute coronary syndromes. *Med Clin North Am* 2007, 91(4): 657-681.

13. . Référentiel national de cardiologie pour les DCEM, <http://www.sfcardio.fr/enseignement/cardiologues-enformation/documents/detravail/cardiologie/>
14. Hamm CW et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2011 Dec; 32(23):2999-3054.
15. Authors/Task Force Members, Hamm CW, Bassand J-P, Agewall S, Bax J, Boersma E, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal.* 26 août 2011;32(23):2999-3054.
16. Bonnet J. Athérosclérose. EMC – Cardiologie-Angéiologie. nov 2005;2(4):436-58.
17. Benamer H, Boudjelal S, Chachoua K, Akoudad H. Physiopathologie et étiopathogénie de l'infarctus du myocarde. *Traité EMC - Cardiologie-Angéiologie.* 2011;030 - P - 05.
18. Shah PK. Mechanisms of plaque vulnerability and rupture. *J Am Coll Cardiol.* 19 févr 2003;41(4 Suppl S):15S - 22S
19. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart.* mars 2000;83(3):361-6.
20. Jonasson L., Holm J., Skalli O., Bondjers G., Hansson G.- Regional accumulations of T cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque. *Atherosclerosis,* 1986 : 6 : 131-138.
21. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Beiser A, Levy D. Lifetime risk of developing coronary heart disease. *Lancet Lond Engl.* 9 janv 1999;353(9147):89-92.
22. Van der Schouw YT, van der Graaf Y, Steyerberg EW, Eijkemans JC, Banga JD. Age at menopause as a risk factor for cardiovascular mortality. *Lancet Lond Engl.* 16 mars 1996;347(9003):714-8.
23. Lloyd-Jones DM, Nam B-H, D'Agostino RB, Levy D, Murabito JM, Wang TJ, et al. Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults: a prospective study of parents and offspring. *JAMA.* 12 mai 2004;291(18):2204-11.
24. Reusch JE, Draznin BB. Atherosclerosis in diabetes and insulin resistance. *Diabetes Obes Metab* 2007;9(4):455-63.
25. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990;335(8692):765- 74.
26. Wattigney WA, Mensah GA, Croft JB. Increasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 1985 through 1999: implications for primary prevention. *Circulation* 2003;108(6):711-6.

27. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360(9349):1903-13. subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339(4):229-34.
28. Prescott E, Scharling H, Osler M, Schnohr P. Importance of light smoking and inhalation habits on risk of myocardial infarction and all cause mortality. A 22 year follow up of 12 149 men and women in The Copenhagen City Heart Study. *J Epidemiol Community Health* 2002;56(9):702-6.
29. Teo KK, Ounpuu S, Hawken S, Pandey MR, Valentin V, Hunt D, et al. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study. *Lancet* 2006;368(9536):647-58.
30. Prescott E, Hippe M, Schnohr P, Hein HO, Vestbo J. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *Bmj* 1998;316(7137):1043-7.
31. Mucha L, Stephenson J, Morandi N, Dirani R. Meta-analysis of disease risk associated with smoking, by gender and intensity of smoking. *Gen Med* 2006;3(4):279-91.
32. Jha P, Ramasundarahettige C, Landsman V, Rostron B, Thun M, Anderson RN, et al. 21st-century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States. *N Engl J Med* 2013;368(4):341-50.
33. Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, Kuller L, Lee DJ, Sherwin R, et al. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med* 1992;152(7):1490-500.
34. McQueen MJ, Hawken S, Wang X, Ounpuu S, Sniderman A, Probstfield J, et al. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study. *Lancet* 2008;372(9634):224-33.
35. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Boren J, Andreotti F, Watts GF, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010;31(23):2844-53.
36. Austin MA, King MC, Vranizan KM, Krauss RM. Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation* 1990;82(2):495-506.
37. Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP, Assmann G, Brown WV, Ceska R, et al.
38. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2008;102(10 Suppl):1K-34K.
39. Ninomiya JK, L'Italien G, Criqui MH, Whyte JL, Gamst A, Chen RS. Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2004;109(1):42-6.

40. Warren TY, Barry V, Hooker SP, Sui X, Church TS, Blair SN. Sedentary behaviors increase risk of cardiovascular disease mortality in men. *Med Sci Sports Exerc* 2010;42(5):879-85.
41. Lollgen H, Bockenhoff A, Knapp G. Physical activity and all-cause mortality: an updated meta-analysis with different intensity categories. *Int J Sports Med* 2009;30(3):213-24.
42. Nocon M, Hiemann T, Muller-Riemenschneider F, Thalau F, Roll S, Willich SN. Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008;15(3):239-46.
43. Schnohr P, Scharling H, Jensen JS. Intensity versus duration of walking, impact on mortality: the Copenhagen City Heart Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14(1):72-8.
44. US Department of Health and Human Services. Physical Activity Guidelines Advisory. 2008. Available at: <http://www.health.gov/PAGuidelines/Report/pdf/>; accessed May, 08 2016.
45. Talbot LA, Morrell CH, Fleg JL, Metter EJ. Changes in leisure time physical activity and risk of all-cause mortality in men and women: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Prev Med* 2007;45(2-3):169-76.
46. Williams PT. Physical fitness and activity as separate heart disease risk factors: a meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33(5):754-61.
47. Swift DL, Lavie CJ, Johannsen NM, Arena R, Earnest CP, O'Keefe JH, et al. Physical activity, cardiorespiratory fitness, and exercise training in primary and secondary coronary prevention. *Circ J* 2013;77(2):281-92.
48. Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, Farquhar WB, Kelley GA, Ray CA. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. *Med Sci Sports Exerc* 2004;36(3):533-53.
49. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 14 févr 2006;113(6):898-918.
50. <https://www.journal-anesthesie.com/comment-apprendre-facilement-les-causes-dun-sus-decalage-du-segment-st/>
51. Drexler H, Dworzak E, Kirchmair W, Milz HH, Puschendorf B, Dienstl F. Myoglobinemia in the early phase of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1983, 105: 642-651.
52. Grand A, Glaizal S, Caudie C, Schrive I, Matas O, Fichter P, Shibli S. Intérêt du dosage de la myoglobine sérique au cours de l'infarctus myocardique récent. *Ann Cardiol Angéiol* 1990, 39: 137-142.
53. Kagen L, Scheidt S, Roberts L, Porter A, Paul H. Myoglobinemia following myocardial infarction. *Am J Med* 1975, 58: 177-182.
54. Gibler B, Gibler C, Weinschenker E, Abottsmith C, and al. Myoglobin as an early indicator of acute myocardial infarction. *Ann Emerg Med* 1987, 16: 851-856.
55. Guide des analyses spécialisées. Laboratoire pasteur CERBA. 5 édition. 2007: 329-949.

56. Mair J, Artner-Dworzak E, Leichleitner P, Morass B, Smidt J, and al. Early diagnosis of acute myocardial infarction by a newly developed rapid immunoturbidimetric assay for myoglobin. *Br Heart J* 1992, 68: 462-468.
57. Fiche technique Bekman Coulter CK-MB 2013.
58. Tsung SH. Creatine kinase isoenzyme patterns in human tissue obtained at surgery. *Clin Chem* 1976, 22: 173-174.
59. Urdal P, Urdal K, Stromme JH. Cytoplasmic creatine kinase isoenzymes quantitated in tissue specimens obtained at surgery. *Clin Chem* 1983, 29: 310313.
60. Goulle JP, Mechard D, Laine G, Jeanmet A, Cramer J, Maitrot B, et al. Répartition isozymique de la créatine kinase dans différents organes humains. Intérêt en pathologie humaine. *Ann Biol Clin* 1979, 37: 303-307.
61. El Allaf M, Chapelle JP, El Allaf D, Adam A, Faymonville ME, et al. Differentiating muscle damage from myocardial injury by means of the serum creatine kinase (CK) isoenzyme MB mass measurement/total CK activity ratio. *Clin Chem* 1986, 32: 291-295.
62. Haute autorité de santé. Les marqueurs cardiaques dans la maladie coronarienne et l'insuffisance cardiaque en médecine ambulatoire. Rapport d'évaluation technique. HAS 2010.
63. Lefèvre G, Lapercheb T. Marqueurs biochimiques du syndrome coronarien aigu. *Revue francophone des laboratoires* .2009, 409: 51-58.
64. Gaze DC, Collinson PO. Multiple molecular forms of circulating cardiac troponin: analytical and clinical significance. *Ann Clin Biochem* 2008, 45: 34955.
65. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1773035X0970200X>
66. Ledoux P: Cardiorenal syndrome (in French). *Avenir Med* 1951; 48: 149–153
67. Blair JE, Manuchehry A, Chana A, Rossi J, Schrier RW, Burnett JC, Gheorghide M: Prognostic markers in heart failure-congestion, neurohormones, and the cardiorenal syndrome. *Acute Card Care* 2007;9:207-213.
68. Sarraf M, Masoumi A, Schrier RW: Cardiorenal syndrome in acute decompensated heart failure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:2013-2026.
69. Sarraf M, Schrier RW: Cardiorenal syndrome in acute heart failure syndromes. *Int J Nephrol* 2011;2011:293938.
70. Brammah A, Robertson S, Tait G, Isles C: Bilateral renovascular disease causing cardiorenal failure. *BMJ* 2003;326:489-491.
71. Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA, Joles JA, Braam B: The severe cardiorenal syndrome: 'Guyton revisited'. *Eur Heart J* 2005;26:11-17.
72. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R: Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1527-1539.
73. Ronco C, McCullough P, Anker SD, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM, et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. *Eur Heart J* 2010 ; 31 : 703-711
74. Ronco C, House AA, Haapio M (2008) Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong. *Intensive Care Med* 34:957–62

75. Ronco C, Haapio M, House AA, et al (2008) Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 52:1527–39
76. Thibault Michel et al. Le syndrome cardio-rénal 2017, Paris.
77. Dar O, Cowie MR. Acute heart failure in the intensive care unit: epidemiology. *Crit Care Med*.2008;36(1 Suppl):S3-8.
78. Bagshaw SM, Cruz DN, Aspromonte N, Daliento L, Ronco F, Sheinfeld G, et al. Epidemiology of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:1406-16.
79. Vandenberghe W, Gevaert S, Kellum JA, Bagshaw SM, Peperstraete H, Herck I, et al. Acute Kidney Injury in Cardiorenal Syndrome Type 1 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiorenal Med*. 2016;6:116-28.
80. Blankstein R, Bakris GL. Renal hemodynamic changes in heart failure. *Heart Fail Clin* 2008;4:411-23
81. Schrier RW. Role of diminished renal function in cardiovascular mortality : Marker or pathogenetic factor ? *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1-8.
82. Milo O, Cotter G, Kaluski E, et al. Comparison of inflammatory and neurohormonal activation in cardiogenic pulmonary edema secondary to ischemic versus nonischemic causes. *Am J Cardiol* 2003;92:222-6.
83. <https://www.revmed.ch/RMS/2013/RMS-375/Le-syndrome-cardio-renal-en-2013-definition-physiopathologie-et-options-therapeutiques>
84. Ronco C, Di Lullo L. Cardiorenal Syndrome in Western Countries: Epidemiology, Diagnosis and Management Approaches. *Kidney Dis (Basel)*. 2017;2:151-63.
85. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1527-39.
86. Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med*.2015;41:1411-23.
87. Liano F, Pascual J. Epidemiology of acute renal failure: A prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int*. 1996; 50: 811-818.
88. Goursaud S, du Cheyron D. Le syndrome cardiorénal : diagnostic, physiopathologie et prise en charge. *Réanimation*. 2014;23:585--94.
89. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009;302:2323-9.
90. Walkey AJ, Wiener RS, Lindenauer PK. Utilization patterns and outcomes associated with central venous catheter in septic shock: a population-based study. *Crit Care Med*. 2013;41:1450-7.
91. Legrand M, Dupuis C, Simon C, Gayat E, Mateo J, Lukaszewicz AC, et al. Association between systemic hemodynamics and septic acute kidney injury in critically ill patients: a retrospective observational study. *Crit Care*. 2013;17:R278.
92. Ronco C, McCullough P, Anker SD, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM, et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. *Eur Heart J* 2010 ; 31 : 703-11.

93. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, *et al.* ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011 ; 32 : 2999-3054.
94. Kelley WE, Januzzi JL, Christenson RH. Increases of cardiac troponin in conditions other than acute coronary syndrome and heart failure. *Clin Chem* 2009 ; 55 : 2098-112.
95. Hojs R. Cardiac troponin T in patients with kidney disease. *Ther Apher Dial* 2005 ; 9 : 205-7.
96. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, *et al.* Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002 ; 347 : 161-167.
97. Januzzi JL, Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG, *et al.* The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005 ; 95 : 948-954.
98. Cruz DN, Fard A, Clementi A, Ronco C, Maisel A. Role of biomarkers in the diagnosis and management of cardio-renal syndromes. *Semin Nephrol* 2012 ; 32 : 79-92.
99. Kubánek M, Goode KM, Lánská V, Clark AL, Cleland J.G.F. The prognostic value of repeated measurement of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with chronic heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2009 ; 11 : 367-377.
100. Felker GM, Hasselblad V, Hernandez AF, O'Connor C.M. Biomarker-guided therapy in chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J* 2009 ; 158 : 422-430.
101. Anwaruddin S, Lloyd-Jones DM, Baggish A, Chen A, Krauser D, Tung R, *et al.* Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement: results from the ProBNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *J Am Coll Cardiol* 2006 ; 47 : 91-97.
102. Januzzi JL, Kimmenade R, van Lainchbury J, Bayes-Genis A, Ordonez-Llanos J, Santalo-Bel M, *et al.* NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients The international collaborative of NT-proBNP study. *Eur Heart J* 2006 ; 27 : 330-337.
103. Boer RA, Yu L, van Veldhuisen D.J. Galectin-3 in cardiac remodeling and heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2010 ; 7 : 1-8
104. De Boer RA, Lok DJA, Jaarsma T, van der Meer P, Voors AA, Hillege HL, *et al.* Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Ann Med* 2011 ; 43 : 60-68.
105. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the second international consensus conference of the Acute dialysis quality initiative (ADQI) group. *Crit Care* 2004 ; 8 : R204-12.

106. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, *et al.* Acute kidney injury network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007 ; 11 : R31.
107. Séronie-Vivien S, Delanaye P, Piéroni L, Mariat C, Froissart M, Cristol JP. Cystatin C: current position and future prospects. *Clin Chem Lab Med* 2008 ; 46 : 1664-86.
108. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Hüsing J, Göring F, Pietruck F, Janssen O, *et al.* Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int* 2004 ; 66 : 1115-22.
109. Alvelos M, Pimentel R, Pinho E, Gomes A, Lourenc_o P, Teles MJ, *et al.* Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in the diagnosis of type 1 cardio-renal syndrome in the general ward. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 476-81.
110. Jackson CE, Solomon SD, Gerstein HC, Zetterstrand S, Olofsson B, Michelson EL, Granger CB, Swedberg K, Pfeffer MA, Yusuf S, McMurray JJ; CHARM Investigators and Committees. Albuminuria in chronic heart failure: prevalence and prognostic importance. *Lancet* 2009;374:543-550.
111. Masson S, Latini R, Milani V, Moretti L, Rossi MG, Carbonieri E, Frisinghelli A, Minneci C, Valisi M, Maggioni AP, Marchioli R, Tognoni G, Tavazzi L; GISSI-HF Investigators. Prevalence and prognostic value of elevated urinary albumin excretion in patients with chronic heart failure: data from the GISSI-Heart Failure trial. *Circ Heart Fail* 2010;3:65-72.
112. Halimi JM, Buchler M, Al Najjar A *et al.* Urinary albumin excretion and the risk of graft loss and death in proteinuric and non-proteinuric renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2007; 7: 618–625.
113. Devarajan P. Proteomics for biomarker discovery in acute kidney injury. *Semin Nephrol* 2007 ; 27 : 637-51.
114. Soni SS, Ronco C, Katz N, Cruz DN. Early diagnosis of acute kidney injury: the promise of novel biomarkers. *Blood Purif* 2009 ; 28 : 165-74.
115. Yndestad A, Landro L, Ueland T, Dahl CP, Flo TH, Vinge LE, *et al.* Increased systemic and myocardial expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in clinical and experimental heart failure. *Eur Heart J* 2009; 30: 1229-1236.
116. Zografos T, Haliassos A, Korovesis S, Giazitzoglou E, Vouridis E, Katritsis D. Association of neutrophil gelatinase-associated lipocalin with the severity of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2009; 104: 917-920.
117. Ding L, Hanawa H, Ota Y, Hasegawa G, Hao K, Asami F, *et al.* Lipocalin-2/neutrophil gelatinase-B associated lipocalin is strongly induced in hearts of rats with autoimmune myocarditis and in human myocarditis. *Circulation J* 2010; 74: 523-530
118. Carrasco-Sánchez FJ, Galisteo-Almeda L, Páez-Rubio I, Martínez-Marcos FJ, Camacho-Vázquez C, Ruiz-Frutos C, *et al.* Prognostic value of cystatin c on admission in heart failure with preserved ejection fraction. *J Cardiac Fail* 2011 ; 17 : 31-38.
119. Vaidya VS, Waikar SS, Ferguson MA, Collings FB, Sunderland K, Gioules C, *et al.* Urinary biomarkers for sensitive and specific detection of acute kidney injury in humans. *Clin Translat Sci* 2008 ; 1 : 200-208

120. Han WK, Wagener G, Zhu Y, Wang S, Lee H.T. Urinary biomarkers in the early detection of acute kidney injury after cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4 : 873-882.
121. Han WK, Waikar SS, Johnson A, Betensky RA, Dent CL, Devarajan P, et al. Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury. *Kidney Int* 2008 ; 73 : 863-869.
122. Parikh CR, Jani A, Melnikov VY, Faubel S, Edelstein CL. Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis. *Am J Kidney Dis* 2004 ; 43 : 405-14.
123. Liangos O, Tighiouart H, Perianayagam MC, Kolyada A, Han WK, Wald R, et al. Comparative analysis of urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass. *Biomarkers* 2009 ; 14 : 423-31.
124. Vaidya VS, Waikar SS, Ferguson MA, Collings FB, Sunderland K, Gioules C, et al. Urinary biomarkers for sensitive and specific detection of acute kidney injury in humans. *Clin Translat Sci* 2008; 1: 200-8.
125. Blair JEA, Manuchehry A, Chana A, Rossi J, Schrier RW, Burnett JC, et al. Prognostic markers in heart failure—congestion, neurohormones, and the cardiorenal syndrome. *Acute Cardiac Care* 2007 ; 9 : 207-13.
126. Bongartz LG, Cramer MJM, Braam B. The cardiorenal connection. *Hypertension* 2004 ; 43 : e14.
127. Rugale C, Delbosc S, Cristol JP, Mimran A, Jover B. Sodium restriction prevents cardiac hypertrophy and oxidative stress in angiotensin II hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003 ; 284 : H1744-50.
128. Liang KV, Williams AW, Greene EL, Redfield MM. Acute decompensated heart failure and the cardiorenal syndrome. *Crit Care Med* 2008 ; 36 : S75-88.
129. Dohadwala MM, Givertz MM. Role of adenosine antagonism in the cardiorenal syndrome. *Cardiovasc Ther* 2008 ; 26 : 276-86.
130. Wehling M, Spes CH, Win N, Janson CP, Schmidt BM, Theisen K, et al. Rapid cardiovascular action of aldosterone in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 ; 83 : 3517-22.
131. Rocha R, Stier CT Jr, Kifor I, Ochoa-Maya MR, Rennke HG, Williams GH, et al. Aldosterone: a mediator of myocardial necrosis and renal arteriopathy. *Endocrinology* 2000 ; 141 : 3871-8.
132. Zannad F, Alla F, Dousset B, Perez A, Pitt B. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the randomized aldactone evaluation study (RALES). Rales investigators. *Circulation* 2000 ; 102 : 2700-6.
133. Iraqi W, Rossignol P, Angioi M, Fay R, Nuée J, Ketelslegers JM, et al. Extracellular cardiac matrix biomarkers in patients with acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction and heart failure insights from the Eplerenone post-acute myocardial infarction heart failure efficacy and survival study (EPHESUS) study. *Circulation* 2009 ; 119 : 2471-9.

134. Böhm M, Voors A, Ketelslegers JM, Schirmer S, Turgonyi E, Bramlage P, *et al.* Biomarkers: optimizing treatment guidance in heart failure. *Clin Res Cardiol* 2011 ; 100 : 973-81.
135. Palmer BR, Pilbrow AP, Frampton CM, Yandle TG, Skelton L, Nicholls MG, *et al.* Plasma aldosterone levels during hospitalization are predictive of survival post-myocardial infarction. *Eur Heart J* 2008 ; 29 : 2489-96.
136. Rousseau MF, Gurné O, Duprez D, Van Mieghem W, Robert A, Ahn S, *et al.* Beneficial neurohormonal profile of spironolactone in severe congestive heart failure: results from the RALES neurohormonal substudy. *J Am Coll Cardiol* 2002 ; 40 : 1596-601.
137. Pang PS, Gheorghiade M, DiHu J, Swedberg K, Khan S, Maggioni AP, *et al.* Effects of tolvaptan on physician-assessed symptoms and signs in patients hospitalized with acute heart failure syndromes: analysis from the efficacy of vasopressin antagonism in heart failure outcome study with tolvaptan (EVEREST) trials. *Am Heart J* 2011 ; 161 : 1067-72.
138. Gheorghiade M, Pang P, Ambrosy A, Lan G, Schmidt P, Filippatos G, *et al.* A comprehensive, longitudinal description of the in-hospital and post-discharge clinical, laboratory, and neurohormonal course of patients with heart failure who die or are re-hospitalized within 90 days: analysis from the EVEREST trial. *Heart Failure Rev* 2012 ; 17 : 485-509.
139. Vaduganathan M, Gheorghiade M, Pang PS, Konstam MA, Zannad F, Swedberg K, *et al.* Efficacy of oral tolvaptan in acute heart failure patients with hypotension and renal impairment. *J Cardiovasc Med* 2012; 13: 415- 22.
140. Pitt B, Gheorghiade M. Vasopressin V1 receptor-mediated aldosterone production as a result of selective V2 receptor antagonism: a potential explanation for the failure of tolvaptan to reduce cardiovascular outcomes in the EVEREST trial. *Eur J Heart Fail* 2011 ; 13 : 1261-3.
141. Struck J, Morgenthaler NG, Bergmann A. Copeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, is elevated in serum of sepsis patients. *Peptides* 2005 ; 26 : 2500-4.
142. Morgenthaler NG. Copeptin: a biomarker of cardiovascular and renal function. *Congest Heart Fail* 2010 ; 16 (Suppl. 1) : S37-44.
143. Dupuy AM, Chastang E, Cristol JP, Jreige R, Lefebvre S, Sebbane M. Analytical performances of the newly developed, fully automated Kryptor copeptin assay: which impact factor for myocardial infarction rules out in the emergency department ? *Clin Lab* 2012 ; 58 : 635-44.
144. Fenske W, Störk S, Blechschmidt A, Maier SGK, Morgenthaler NG, Allolio B. Copeptin in the differential diagnosis of hyponatremia. *J Clin Endoc Metab* 2009 ; 94 : 123-9.
145. Colombo PC, Ganda A, Lin J, Onat D, Harxhi A, Iyasere JE, *et al.* Inflammatory activation: cardiac, renal, and cardio-renal interactions in patients with the cardiorenal syndrome. *Heart Fail Rev* 2012 ; 17 : 177-90.
146. Lassus JPE, Harjola VP, Peuhkurinen K, Sund R, Mebazaa A, Siirilä-Waris K, *et al.* Cystatin C, NT-proBNP, and inflammatory markers in acute heart failure: insights into the cardiorenal syndrome. *Biomarkers* 2011 ; 16 : 302-10.

147. INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE INSERM, (18 mai 2012).- *Insuffisancerénale*, [en ligne].- <http://www.inserm.fr/thematiques/circulation-metabolismenutrition/dossiers-d-information/insuffisance-renale>
IRA file:///C:/Users/user/Contacts/Desktop/chapitre%203/DEF.pdf
148. LEGENDRE Christophe.- Maladie rénale chronique.- La revue du praticien, 2012, 62 (1), p. 27-75
149. Fesler P, Ribstein J. Altération modérée de la fonction rénale et risqué cardiovasculaire. Rev Med Interne 2009;30:585-91.
150. Go A, Chertow G, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med 2004;351:1296-305.
151. Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG, et al. Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all cause mortality: a pooled analysis of community-based studies. J Am Soc Nephrol 2004;15:1307-15.
152. Coresh J, Astor B, Sarnak M. Evidence for increased cardiovascular disease risk in patients with chronic kidney disease. Curr Opin Nephrol Hypertens 2004;13:73-81.
153. Flamant M, Boulanger H, Azar H, Vrtovsnik F. Mesure et estimation du débit de filtration glomérulaire: quels outils pour la prise en charge de la maladie rénale chronique? Presse Médicale. 2010;39:303-311.
154. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing Kidney Function- Measured and Estimated Glomerular Filtration Rate. N Engl J Med 2006;354:2473-83.
155. Levey AS, Greene T, Schluchter MD, et al. Glomerular Filtration rate measurements in clinical trails: Modification of Diet in Renal Disease Study group and the Diabetes Control and Complications Trial Research Group. J Am Soc Nephrol 1993;4:1159-71.
156. Coresh J, Toto RD, Kirk KA, et al. Creatinine clearance as a mesure of GFR in screenees for the African-American Study of Kidney Disease and Hypertension pilot study. Am J Kidney Dis 1998;32:32-42.
157. Perrone RD, Steinman TI, Beck GJ, et al. Utility of radioisotopic filtration markers in chronic renal insufficiency: simultaneous comparison of 125I-iothalamate, 169Yb-DTPA, 99mTcDTPA, and inulin. Am J Kidney Dis 1990;16:224-35.
158. Gaspari F, Perico N, Matalone M, et al. Precision of plasma clearance of iothexol for estimation of GFR in patients with renal disease. J Am Soc Nephrol 1998;9:310-3.
159. Dussol, N. Jourde-Chiche. Fonction rénale : comment la mesurer ? Comment interpréter les mesures ? Encyc. Méd. Chir. (Elsevier Masson SAS, Paris). Traité de Médecine AKOS. 2009 ; 1-1224 : 6 p.
160. Levey AS. Measurement of renal function in chronic renal disease. Kidney Int 1990;38:167-84
161. Jones CA, McQuillan GM, Kusek JW, et al. Serum creatinine levels in the US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. Am J Kidney Dis 1998;32:992-9.

162. Jafar TH, Chaturvedi N, Gul A, Khan AQ, Schmid CH, Levey AS. Ethnic differences and determinants of proteinuria among South Asian subgroups in Pakistan. *Kidney Int* 2003;64:1437-44.
163. Berglund F, Killander J, Pompeius R. Effect of trimethoprim-sulfamethoxazole on the renal excretion of creatinine in man. *J Urol* 1975;114:802-8.
164. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D, A more accurate method to estimate glomerular filtration rate serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999;130:461-70.
165. https://oraprdnt.uqtr.quebec.ca/pls/public/docs/GSC4849/F_1698561942_Pharmacoth_rapie_et_patients___risque_v_20160612.pdf
166. Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem* 2002;48:699-707.
167. Tangri N, Stevens LA, Schmid CH, et al. Changes in dietary protein intake has no effect on serum cystatin C levels independent of the glomerular filtration rate. *Kidney Int* 2011;79:471-4.
168. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, et al. Factors other than glomerular filtration rate affect serum cystatin C levels. *Kidney Int* 2009;75:652-60.
169. Vinge E, Lindergard B, Nilsson-Ehle P, Grubb A. Relationships among serum cystatin C, serum creatinine, lean tissue mass and glomerular filtration rate in healthy adults. *Scand J Clin Lab Invest* 1999;59:587-92.
170. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med* 2005;352:2049-60.
171. Astor BC, Levey AS, Stevens LA, Van Lente F, Selvin E, Coresh J. Method of glomerular filtration rate estimation affects prediction of mortality risk. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:2214-22.
172. Waheed S, Matsushita K, Sang Y, et al. Combined association of albuminuria and cystatin C based estimated GFR with mortality, coronary heart disease, and heart failure outcomes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Kidney Dis* 2012;60:207-16.
173. Shlipak MG, Praught ML, Sarnak MJ. Update on cystatin C: new insights into the importance of mild kidney dysfunction. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006;15:270-5.
174. Peralta CA, Shlipak MG, Judd S, et al. Detection of chronic kidney disease with creatinine, cystatin C, and urin albumin-to-creatinine ratio and association with progression to end-stage renal disease and mortality. *JAMA* 2001;305:1545-52.
175. Peralta CA, Katz R, Sarnak MJ, et al. Cystatin C identifies chronic kidney disease patients at higher risk for complications. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:147-55.
176. Mathisen UD, Melsom T, Ingebretsen OC, et al. Estimated GFR associates with cardiovascular risk factors independently of measured GFR. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:927-37.
177. Anderson AH, Yang W, Hsu CY, et al. Estimating GFR among participants in the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis* 2012;60:250-61.

178. Curhan G. Cystatin C: a marker of renal function or something more? *Clin Chem* 2005;51:293-4.
179. Colas Simona. Evaluation de la fonction rénale chez la personne âgée selon les formules CG, MDRD, CKD-EPI et son impact sur les prescription médicamenteuses. Thèse de Medecine Générale. 2015
180. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med.* 1999;130(6):461–470.
181. HAS. Evaluation du débit de filtration glomérulaire, et du dosage de la créatininémie dans le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte. HAS. 2011
182. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604–612.
183. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int.* 2011;80(1):17–28.
184. Flamant M, Boulanger H, Azar H, Vrtovsnik F. [Plasma creatinine, Cockcroft and MDRD: validity and limitations for evaluation of renal function in chronic kidney disease]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 2010;39(3):303–311.
185. Froissart M, Rossert J, Jacquot C, Paillard M, Houillier P. Predictive performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(3):763–773.
186. Lamb EJ, Webb MC, Simpson DE, Coakley AJ, Newman DJ, O’Riordan SE. Estimation of glomerular filtration rate in older patients with chronic renal insufficiency: is the modification of diet in renal disease formula an improvement? *J Am Geriatr Soc.* 2003;51(7):1012–1017.
187. Lamb EJ, Webb MC, O’Riordan SE. Using the modification of diet in renal disease (MDRD) and Cockcroft and Gault equations to estimate glomerular filtration rate (GFR) in older people. *Age Ageing.* 2007;36(6):689–692.
188. Rule AD, Amer H, Cornell LD, Taler SJ, Cosio FG, Kremers WK, et al. The association between age and nephrosclerosis on renal biopsy among healthy adults. *Ann Intern Med.* 2010;152(9):561–567.
189. Poggio ED, Rule AD, Tanchanco R, Arrigain S, Butler RS, Srinivas T, et al. Demographic and clinical characteristics associated with glomerular filtration rates in living kidney donors. *Kidney Int.* 2009;75(10):1079–1087.
190. Schiele F, Legalery P, Didier K, Meneveau N, et al. Impact of renal dysfunction on 1-year mortality after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2006 ;151:661-7.
191. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351:1285-95.

192. Mohamed Fawzy et al. Incidence and impact of Acute Cardiorenal Syndrome on Acute Coronary Syndromes, 2017.
193. Betul Kocas, Okay Abaci, Gokhan Cetinkal et al. Contrast-induced acute kidney injury in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction undergoing early versus delayed invasive strategy, 2015.
194. Moriyama N et al. Admission Hyperglycemia is an independent predictor of acute kidney injury in patients with acute myocardial infarction, 2014.
195. D Aronson et al. Hyponatremia predicts the acute (type1) cardiorenal syndrome. European Journal of Heart Failure, 2014.
196. R Pimienta Gonzalez et al. Incidence, Mortality and Positive predictive value of type 1 cardiorenal syndrome in acute coronary syndrome, 2016.
197. F Fabbian et al. Renal dysfunction and all-cause mortality in cardio-renal syndrome: calculation of glomerular filtration rate is crucial, independent of the equation. International Journal of Cardiology, 2013.

ANNEXES:**Annexe I:***Principaux facteurs influençant la production de créatinine :*

Facteur	Effet sur la créatinine sérique
Age	Diminution
Sexe féminin	Diminution
Ethnie : (référence: race blanche) <ul style="list-style-type: none"> • Noire • Hispanique • Asiatique 	Augmentation Diminution Diminution
Morphotype : <ul style="list-style-type: none"> • Musclé • Amputation • Obésité 	<ul style="list-style-type: none"> • Augmentation • Diminution • Pas de modification
Affections chroniques : <ul style="list-style-type: none"> • Malnutrition, inflammation, déconditionnement (cancers, maladies cardiovasculaires sévères, patients hospitalisés) • Maladies neuromusculaires 	<ul style="list-style-type: none"> • Diminution • Diminution
Régime alimentaire : <ul style="list-style-type: none"> • Type végétarien • Type carné 	<ul style="list-style-type: none"> • Diminution • Augmentation

Annexe II:

La fiche de renseignement utilisée pour le recueil des données:

- Nom :
- Prénom :
- Age :
- Ménopause (Femme) :
- Type de SCA : ST+ ST-
- Facteurs de risque:

 - HTA Oui Non
 - Diabète Oui Non
 - Type de diabète I II
 - Tabac Oui Non

- Antécédents personnels:

 - AVC Oui Non
 - SCA ST+ Oui Non
 - SCA ST- Oui Non
 - Angor d'effort Oui Non
 - Cardiopathies ischémiques Oui Non

- Médicaments pris par le malade:

 - Antihypertenseurs
 - Insuline
 - Antidiabétiques oraux

- Cliniques :

 - La pression artérielle systolique (PAS).
 - La pression artérielle diastolique (PAD).

- Paramètres biologiques :

 - Urée.
 - Créatinine.

- Glycémie.
- Globules blancs.
- Hb.
- Plaquettes.
- Ionogramme sanguin : Na⁺, K⁺.
- CRP.

➤ Evolution :

- Décès Oui (date / heure) Non

Résumé :

Objectifs : Estimer l'incidence du syndrome cardio-rénal (SCR) chez une population de patients avec syndrome coronarien aigu (SCA), rechercher les facteurs prédictifs de la survenue d'un SCR, évaluer l'impact pronostique de la dysfonction rénale sur la mortalité au milieu hospitalier chez les patients admis pour SCA, comparer entre le DFG estimé par les formules MDRD et CKD-EPI dans la prédiction de la mortalité chez les patients admis pour SCA.

Méthodologie : il s'agit d'une étude cohorte rétrospective, portant sur 250 patients avec SCA entre Décembre 2018 et Mai 2019. Une fiche de renseignement a été établie pour le recueil des données. Le DFG a été estimé chez tous les patients avec les formules MDRD et CKD-EPI. La régression logistique a été utilisée pour déterminer les facteurs prédictifs de la survenue du SCR, la courbe ROC a été utilisée pour définir les cut-offs permettant de prédire la mortalité, les taux cumulés de survie ont été obtenus par la méthode de Kaplan Meier, les courbes de survie ont été comparées par le test de Logrank, le modèle de Cox a été utilisé pour déterminer l'effet des variables pronostiques sur les taux de mortalité.

Résultats : L'incidence du syndrome cardio-rénal est de 54.8% avec prédominance féminine (sex-ratio à 1.14). Les facteurs prédictifs de la survenue du SCR sont le SCA ST-, le sexe féminin, l'hyperglycémie et l'hyponatrémie (OR 3.3 ; 2.6 ; 1.6 ; 0.9 respectivement). La créatininémie et le DFG estimé par les formules MDRD et CKD-EPI sont des marqueurs prédictifs de la mortalité en milieu hospitalier. Les cut-offs de la créatininémie et le DFG estimé par MDRD et CKD-EPI permettant de prédire la mortalité sont 15.7 mg/l ; 34.5 ml/min/1.73m² ; 40.5 ml/min/1.73m². Les taux cumulés de survie sont plus bas dans le groupe de patients avec SCR. Le HR du DFG < 34.5 ml/min/1.73m² estimé par MDRD est de 24.31 (IC 95% [5.52-107.07]).

Conclusions : Le SCR est fréquent chez les patients avec SCA, il est détecté au mieux par le DFG estimé par les formules MDRD et CKD-EPI. Le SCR est un marqueur pronostique majeur de la mortalité.

Mots clés : syndrome coronarien aigu, insuffisance rénale aiguë, syndrome cardiorénal, débit de filtration glomérulaire, mortalité.

Abstract :

Objectives: To estimate the incidence of cardiorenal syndrome (CRS) in a population of patients with acute coronary syndrome (ACS), to investigate factors predicting the occurrence of CRS, to evaluate the prognostic impact of renal dysfunction on hospital mortality in patients admitted with ACS, to compare the GFR estimated by the MDRD and CKD-EPI formulas in predicting mortality in patients admitted with ACS.

Methodology: This is a retrospective cohort study, involving 250 patients with ACS between December 2018 and May 2019. An information sheet has been prepared for data collection. GFR was estimated in all patients with the MDRD and CKD-EPI formulas. Logistic regression was used to determine the factors predicting the occurrence of CRS, the ROC curve was used to define cut-offs to predict mortality, cumulative survival rates were obtained by the Kaplan Meier method, survival curves were compared by the Logrank test, the Cox model was used to determine the effect of prognostic variables on mortality rates.

Results: The incidence of cardio-renal syndrome is 54.8% with female predominance (sex-ratio at 1.14). The predictors of the occurrence of CRS are ACS ST-, female, hyperglycemia and hyponatremia (OR 3.3; 2.6; 1.6; 0.9 respectively). Creatininemia and GFR estimated by the formulas MDRD and CKD-EPI are predictors of in hospital mortality. The cut-offs of creatinine and GFR estimated by MDRD and CKD-EPI to predict mortality are 15.7 mg/l; 34.5 ml/min/1.73m²; 40.5 ml/min/1.73m². Cumulative survival rates are lower in the group of patients with CRS. The HR of GFR < 34.5 ml/min/1.73m² estimated by MDRD is 24.31 (95% CI [5.52-107.07]).

Conclusions: CRS is common in patients with ACS, it is best detected by the GFR estimated by the MDRD and CKD-EPI formulas. CRS is a major prognostic marker of mortality.

Keywords: acute coronary syndrome, acute kidney injury, cardiorenal syndrome, glomerular filtration rate, mortality.