



HAL
open science

Iatrogénie des diurétiques dans l'insuffisance cardiaque : étude de 50 cas

Claire Tubeuf

► **To cite this version:**

Claire Tubeuf. Iatrogénie des diurétiques dans l'insuffisance cardiaque : étude de 50 cas. Sciences pharmaceutiques. 2013. dumas-00845240

HAL Id: dumas-00845240

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00845240v1>

Submitted on 16 Jul 2013

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**U.F.R DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
DE ROUEN**

Année 2012/2013

N°

**THESE POUR LE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE**

TUBEUF Claire

Née le 21 août 1989 À GRUCHET LE VALASSE (76)

Présentée et soutenue publiquement le jeudi 4 JUILLET 2013

**Intégration des diurétiques dans l'insuffisance cardiaque :
étude de 50 cas.**

Président du jury :	Pr MULDER Paul	Sciences du médicament
Membres du jury :	Pr BAUER Fabrice	PH de cardiologie
	Dr GARGALA Gilles	MCU-PH de parasitologie
	Dr HERLAKIAN Grégory	Pharmacien

**U.F.R DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
DE ROUEN**

Année 2012/2013

N°

**THESE POUR LE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE**

TUBEUF Claire

Née le 21 août 1989 À GRUCHET LE VALASSE (76)

Présentée et soutenue publiquement le jeudi 4 JUILLET 2013

**Intérogation des diurétiques dans l'insuffisance cardiaque :
étude de 50 cas.**

Président du jury :	Pr MULDER Paul	Sciences du médicament
Membres du jury :	Pr BAUER Fabrice	PH de cardiologie
	Dr GARGALA Gilles	MCU-PH de parasitologie
	Dr HERLAKIAN Grégory	Pharmacien

ANNEE UNIVERSITAIRE 2012 - 2013
U.F.R. DE MEDECINE-PHARMACIE DE ROUEN

- - - - -

DOYEN: Professeur Pierre FREGER

ASSESSEURS : Professeur Michel GUERBET
 Professeur Benoit VEBER
 Professeur Pascal JOLY
 Professeur Bernard PROUST

DOYENS HONORAIRES : Professeurs J. BORDE - Ph. LAURET - H. PIGUET — C. THUILLEZ

PROFESSEURS HONORAIRES : MM. M-P AUGUSTIN - J.ANDRIEU-GUITRANCOURT M.BENOZIO-
 J.BORDE - Ph. BRASSEUR - R. COLIN - E. COMOY - J. DALION DESHAYES - C.
 FESSARD — J.P FILLASTRE P.FRIGOT -J. GARNIER - J. HEMET - B.
 HILLEMAND - G. HUMBERT - J.M. JOUANY - R. LAUMONIER — Ph. LAURET -
 M. LE FUR — J.P. LEMERCIER J.P LEMOINE - Mie MAGARD - MM. B. MAITROT
 - M. MAISONNET - F. MATRAY - P.MITROFAN.OFF Mme A. M. ORECCHIONI - P.
 PASQUIS - H.PIGUET M.SAMSON Mme SAMSON-DOLLFUS J.C. SCHRUB -
 R.SOYER - B.TARDIF -.TESTART J.M. THOMINE — C. THUILLEZ - P.TRON -
 C.WINCKLER L.M.WOLF

I MEDECINE

PROFESSEURS

M. Frederic ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie Plastique
M. Bruno BACHY	HCN	Chirurgie pédiatrique
M. Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. Jacques BENICHOU	HCN	Biostatistiques et informatique médicale
M. Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Guy BONMARCHAND	HCN	Réanimation médicale
M. Olivier BOYER	UFR	Immunologie
M. Jean-François CAILLARD (<i>Surnombre</i>)	HCN	Médecine et santé au Travail
M. François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Philippe CHASSAGNE	FIB	Médecine interne (Gériatrie)
M. Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réa chirurgicale
M. Alain CRIBIER (<i>Surnombre</i>)	HCN	Cardiologie
M. Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
M. Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la sante
M. Jean - Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et Imagerie Médicale

M. Stefan DARMONI	HCN	Informatique Medicale/Techniques de communication
M. Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN	HCN	Oto-Rhino-Laryngologie
M. Jean DOUCET	HB	Thérapeutique/Médecine — Interne - Gériatrie.
M. Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
M. Philippe DUCROTTE	HCN	Hépatologie — Gastro - Entérologie
M. Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie Orthopédique - Traumatologique
M. Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mlle Helene ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
M. Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
M. Pierre FREGER	HCN	Anatomie/Neurochirurgie
M. Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et Sante au Travail
M. Emmanuel GERARDIN	HCN	imagerie Médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Michel GODIN	HB	Néphrologie
M. Philippe GRISE	HCN	Urologie
M. Didier HANNEQUIN	HCN	Nécrologie
M. Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
M. Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
M. Pascal JOLY	HCN	Dermato - vénérologie
M. Jean-Marc KUHN	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie cytologie pathologiques
M Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
M. Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
M. Herve LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
M. Thierry LEQUERRE	FIB	Rhumatologie
M. Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mlle Anne-Marie LEROY	HCN	Physiologie
M. Nerve LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD ZMUDA	HON	Chirurgie Infantile
M. Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie Cardiaque
M. Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. Eric MALLET (Surnombre)	HCN	Pédiatrie
M. Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mlle Isabelle MARIE	HB	Médecine Interne
M. Jean-Paul MARIE	HCN	ORL
M. Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - obstétrique
M. Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
M. Pierre MICHEL	HCN	Hépatologie - Gastro - Entérologie
M. Francis MICHOT	HCN	Chirurgie digestive

M. Bruno MIHOUT (<i>Surnombre</i>)	HCN	Neurologie
M. Pierre-Yves MILLIEZ	HCN	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
M. Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
M. Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
M. Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
M. Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
M. Jean-Marc PERON	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
M. Christian PFISTER	HCN	Urologie
M. Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
M. Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
M. Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
M. François PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie et med du develop et de la reprod.
M. Jean-Christophe RICHARD (<i>Mise en dispo</i>)	HCN	Réanimation Médicale, Médecine d'urgence
M. Horace ROMAN	HCN	Gynécologie Obstétrique
M. Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie — Pathologie
M. Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastro
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie Médicale
M. Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mlle Florence THIBAUT	HCN	Psychiatrie d'adultes
M. Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
M. Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
M. Hervé TILLY	GB	Hématologie et transfusion
M. François TRON (<i>Surnombre</i>)	UFR	Immunologie
M. Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
M. Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
M. Benoist VEBER	HCN	Anesthésiologie Réanimation chirurgicale
M. Pierre VERA	C.B	Biophysique et traitement de l'image
M. Eric VERIN	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Eric VERSPYCK	HCN.	Gynécologie obstétrique
M. Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
M. Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie
M. Jeremy BELLIEN	HCN	Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Pharmacologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Biochimie Pédiatrique
M. Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie

Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
M. Moise COEFFIER	HCN	Nutrition
M. Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mme Catherine HAAS-HUBSCHER	HCN	Anesthésie - Réanimation chirurgicale
M. Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
M. Joel LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la sante
M. Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie Cellulaire
Mme Lucie MARECHAL-GUYANT	HCN	Neurologie
M. Thomas MOUREZ	HCN	Bactériologie
M. Jean-François MENARD	HCN	Biophysique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et Biologie moléculaire
M. Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
M. Francis ROUSSEL	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie

PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mme Cristina BADULESCU	UFR	Communication

II- PHARMACIE

PROFESSEURS

M. Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
M. Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
M. Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
M. Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
M. Jean Pierre GOULLE	Toxicologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mle Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
M. Frederic BOUNOURE	Pharmacie Galénique
M. Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
M. Jean CHASTANG	Biomathématiques
Mme Marie Catherine CONCE-CIEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la sante
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mle Cécile CORBIERE	Biochimie
M. Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mle Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Roseline DUCLOS	Pharmacie Galénique
M. Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
M. François ESTOUR	Chimie Organique
M. Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mle Marie-Laure GROULT	Botanique
M. Herve HUE	Biophysique et Mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie Immunologie
Mme Hong LU	Biologie

Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Christelle MONTER_	Toxicologie
M. Paul MULDER	Sciences du médicament
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
M. Rémi VARIN (MCU-PH)	Pharmacie Hospitalière
M. Frederic ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEUR ASSOCIE

Mme Sandrine PANCHOU	Pharmacie Officinale
-----------------------------	----------------------

PROFESSEUR CONTRACTUEL

Mme Elizabeth DE PAOLIS	Anglais
--------------------------------	---------

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Mazim MEKAOUI	Chimie Analytique
Mlle Virginie OXARAN	Microbiologie

III — MEDECINE GENERALE

PROFESSEURS

M. Jean-Loup HERMIL	UFR	Médecine générale
----------------------------	-----	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS:

M. Pierre FAINSILBER	UFR	Médecine générale
-----------------------------	-----	-------------------

M. Alain MERCIER	UFR	Médecine générale
-------------------------	-----	-------------------

M. Philippe NGUYEN THANH	UFR	Médecine générale
---------------------------------	-----	-------------------

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS:

M Emmanuel LEFEBVRE	UFR	Médecine générale
----------------------------	-----	-------------------

Mme Elisabeth MAUVIARD	UFR	Médecine générale
-------------------------------	-----	-------------------

Mme Marie Thérèse THUEUX	UFR	Médecine générale
---------------------------------	-----	-------------------

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN Hôpital Charles Nicolle

CB - Centre HENRI BECQUEREL

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

HB Hôpital de BOIS GUILLAUME

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

LISTE DES RESPONSABLES DE DISCIPLINE

Melle Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
NI. Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
NI. Roland CAPRON	Biophysique
M Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation, Economie de la Sante
Mle Elisabeth CHOSSON	Botanique
NI. Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC	Parasitologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mrme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

Enseignants MONO-APPARTENANTS

MAITRE DE CONFERENCES

M. Sahil ADRIOUCH	Biochimie et biologie moléculaire (Unité INSERM 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine Cleren	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline GAILDRAT	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
M Antoine OUVRARD-PASCAUD	Physiologie (Unité INSERM 1076)
Mme Isabelle TOURNIER	Biochimie (UMR 1079)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M Serguei FESTISSOV	Physiologie (Groupe ADEN)
Mme Su RUAN	Génie informatique

Par délibération en date du 03 Mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Remerciements

Je tiens à remercier, avant tout mon directeur de thèse, le professeur Bauer sans qui l'idée et la réalisation de ce travail n'aurait pu se faire ainsi que pour sa patience, sa disponibilité et la pertinence de ses conseils.

Je souhaite présenter mes remerciements à monsieur Mulder qui me fait l'honneur de présider mon jury.

Je souhaite présenter toute ma gratitude à monsieur Gargala qui a accepté de juger mon travail ainsi que pour sa gentillesse.

Je tiens à exprimer ma reconnaissance à monsieur Herlakian qui a accepté de juger mon travail de thèse mais aussi pour son soutien tout au long de mon stage.

Je tiens à remercier mes parents, ma sœur Hélène ainsi que le reste de ma précieuse famille pour leur soutien moral, leurs encouragements et leurs sacrifices.

Je remercie Manuela pour ses conseils et sa lecture critique pertinente.

Un grand merci aussi à mes amis pharmaciens pour leurs conseils et leur patience mais aussi mes amis d'enfance pour leur soutien et leur présence aujourd'hui.

Et enfin, une pensée particulière pour mon Matthieu.

Sommaire

Introduction.	5
1. La iatrogénie dans l'insuffisance cardiaque.	5
1.1. L'insuffisance cardiaque.	5
1.1.1. Définition et quelques chiffres.	5
1.1.1.1. Définition de l'insuffisance cardiaque.	5
1.1.2. Formes cliniques de l'insuffisance cardiaque.	6
1.1.2.1. Insuffisance cardiaque chronique ou aiguë.	7
1.1.2.1.1. Insuffisance cardiaque chronique.	7
1.1.2.1.2. Insuffisance cardiaque aiguë.	8
1.1.2.2. Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée ou conservée.	8
1.1.2.2.1. Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée.	8
1.1.2.2.2. Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection conservée.	8
1.1.2.3. Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée droite ou gauche.	9
1.1.2.3.1. Insuffisance cardiaque gauche.	9
1.1.2.3.2. Insuffisance cardiaque droite.	10
1.1.3. Mécanismes compensatoires et décompensation.	10
1.1.3.1. Les mécanismes compensateurs vasoconstricteurs.	10
1.1.3.1.1. Le système sympathique.	10
1.1.3.1.2. Le système rénine-angiotensine-aldostérone : SRAA.	11
1.1.3.1.3 Le système arginine-vasopressine.	12
1.1.3.1.4. L'endothéline de type 1.	13
1.1.3.1.5. Les cytokines pro-inflammatoires.	13
1.1.3.2. Les mécanismes compensateurs vasodilatateurs.	13
1.1.3.2.1. Le facteur atrial natriurétique (FAN).	13
1.1.3.2.2. Le peptide natriurétique B ou Brain Natriuretic Peptide (BNP).	14
1.1.3.2.3. Les prostaglandines PGF, PGE2 et PGI2.	14
1.1.3.2.4. L'oxyde nitrique ou NO.	15
1.1.3.2.5. Les bradykinines.	15
1.1.3.3. Le remodelage cardiaque.	15
1.1.3.4. La décompensation cardiaque.	16
1.1.3.4.1. La décompensation cardiaque droite.	16
1.1.3.4.2. La décompensation cardiaque gauche.	17

1.1.3.4.3. Les facteurs de décompensation cardiaque.....	18
1.1.4. Les cardiopathies les plus rencontrées.....	18
1.1.5. Les examens de diagnostic et d'évaluation.	18
1.1.5.1. Le diagnostic.	18
1.1.5.2. Les examens.	20
1.1.5.2.1. L'Electrocardiogramme (ECG).....	20
1.1.5.2.2. L'Echocardiographie trans thoracique (ETT).....	20
1.1.5.2.3. La biologie.	20
1.1.5.2.4. La radio du thorax.....	21
1.1.5.2.5. L'examen clinique.	21
1.1.6. Le traitement de l'insuffisance cardiaque.....	21
1.1.6.1. Le traitement médicamenteux de l'insuffisance cardiaque chronique.	21
1.1.6.1.1. Le régime sans sel, la surveillance du poids et l'activité physique.	21
1.1.6.1.2. Le traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée.....	22
1.1.6.1.2.1. Les diurétiques.	22
1.1.6.1.2.1.1. Les diurétiques de l'anse.	22
1.1.6.1.2.1.2. Les diurétiques thiazidiques.....	24
1.1.6.1.2.1.3. Les antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes : ARM.	26
1.1.6.1.2.2. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion : IEC.....	29
1.1.6.1.2.3. Les sartans ou ARA II.....	32
1.1.6.1.2.4. Les bêta bloquants.	34
1.1.6.1.2.5. Les autres molécules.....	37
1.1.6.2. Les autres traitements.	42
1.1.6.3. Le traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection conservée. ...	42
1.1.6.4. Le traitement de l'insuffisance cardiaque aiguë.	43
1.1.6.4.1. Le traitement des signes gauches.	43
1.1.6.4.1.1. L'oxygène.	43
1.1.6.4.1.2. Les diurétiques en intra veineux.	43
1.1.6.4.1.3. Les opioïdes.	43
1.1.6.4.1.4. Les vasodilatateurs.....	44
1.1.6.4.2. Le traitement des signes droits.	44
1.1.6.5. Education thérapeutique du patient insuffisant cardiaque.....	44
1.2. La iatrogénie médicamenteuse.....	45

1.2.1. Définition.	45
1.2.2. La iatrogénie des diurétiques.....	45
1.2.2.1. Rappels hydro électrolytiques et œdèmes.....	46
1.2.2.1.1. Physiologie électrolytique.	46
1.2.2.1.2. Formation d'œdèmes.	46
1.2.2.2. Action des diurétiques sur les œdèmes.	48
1.2.2.2.1. Synthèse d'urine.....	48
1.2.2.2.2. Régulation hormonale et nerveuse.	50
1.2.2.2.3. Action des diurétiques.	51
1.2.2.3. Insuffisance rénale aiguë et anomalie du bilan électrolytique.	53
1.2.2.3.1. Définition de l'insuffisance rénale aiguë.....	53
1.2.2.3.2. Mécanisme de l'insuffisance rénale aiguë : déshydratation.	55
1.2.2.3.3. Bilan électrolytique et diurétiques.	56
1.2.2.3.4. Prise en charge de l'insuffisance rénale aiguë.....	56
1.2.2.4. Impact des autres traitements néphrotoxiques de l'insuffisance cardiaque. .	57
2. Etude : Décompensation cardiaque globale et facteurs prédictifs d'une insuffisance rénale aiguë.	58
2.1. Méthode.	58
2.1.1. Population.	58
2.1.2. Définition de l'insuffisance rénale aiguë.....	59
2.1.3. Paramètres recueillis.....	60
2.2. Résultats.	61
2.2.1. Population à l'admission.....	61
2.2.2. Les antécédents.....	61
2.2.3. Etiologie et facteur de décompensation de de l'insuffisance cardiaque.	62
2.3. Présentation clinique.	65
2.4. Biologie d'entrée.....	65
2.5. Traitements.	65
2.6. L'insuffisance rénale aiguë.	67
2.6.1. Prévalence de l'insuffisance rénale aiguë.....	67
2.6.2. Facteurs prédictifs d'une insuffisance rénale.	69
2.6.3. Biologie à la sortie de l'hôpital :	72
2.7. Suivi.	73
2.7.1. Suivi sur les ajustements thérapeutiques.....	73

2.7.2. Suivi sur le pronostic.	74
2.7.3. Kaplan Meier.	74
Conclusion.	75
3. Discussion.	76
3.1. Facteurs prédictifs de la littérature.	76
3.2. Pronostic et insuffisance rénale aiguë.	78

Introduction.

L'insuffisance cardiaque est une pathologie encore mal définie et dont les traitements sont en constante évolution. Elle est à l'origine d'un grand nombre d'hospitalisation chaque année et est souvent traitée par administration de diurétiques. L'utilisation des diurétiques a un impact rénal et financier. L'objectif de ce travail est d'évaluer la iatrogénie des diurétiques et d'identifier d'éventuels facteurs prédictifs dans cette pathologie.

1. La iatrogénie dans l'insuffisance cardiaque.

1.1. L'insuffisance cardiaque.

1.1.1. Définition et quelques chiffres.

1.1.1.1. Définition de l'insuffisance cardiaque.

L'insuffisance cardiaque est définie comme un syndrome : c'est l'incapacité du cœur à assurer à l'effort puis au repos un débit sanguin suffisant afin de répondre aux besoins métaboliques et fonctionnels de l'organisme.¹ Elle est la conséquence finale de plusieurs évènements auto-aggravants, issus d'une lésion cardiaque, ce qui aboutit à des modifications structurales, biologiques et fonctionnelles du myocarde. Elle est donc issue d'une cardiopathie sous-jacente.²

1.1.1.2. Quelques chiffres.

- **La fréquence** : nombre de personnes atteintes.

Elle est en 2012 évaluée à 1 à 2% de la population dans les pays développés (500 000 personnes) et $\geq 10\%$ chez les plus de 70 ans (guidelines européens 2012). Dans l'étude de Framingham, il a été démontré une fréquence, pour les hommes de 50 à 59 ans, de 8 pour 1 000 et de 91 pour 1 000 s'ils sont âgés de 80 à 89 ans (aux USA, 1993).^{3, 10} Pour les femmes, les chiffres sont de 8 et 79 pour 1 000. Elle augmente donc avec l'âge (et le vieillissement de la population). Elle serait de 25% plus élevée chez les afro-américains.

Il y a 5.8 millions de personnes touchées aux Etats-Unis en 2010 et 23 millions dans le monde selon l'American Heart Association. (Mais les chiffres varient selon les études).

En 2004 en France, 500 000 personnes avec un âge moyen de 73 ans étaient atteintes d'insuffisance cardiaque.¹⁰

- **L'incidence** : nombre de nouveau cas tous les ans.

Selon l'étude de Framingham, l'incidence annuelle moyenne est de 3 pour 1000 chez les hommes de 35-64 ans et 10 pour 1 000 chez les 65-80 ans, respectivement 2 et 8 pour 1 000 pour le sexe féminin.^{1, 2} L'incidence double tous les 10 ans et a une prédominance masculine.¹⁰ Actuellement, l'âge moyen des insuffisants cardiaques est de 73 ans contre 50 il y a 30 ans.

- **La morbidité** :

L'impact sur la qualité de vie est important du fait de l'augmentation de la durée et du nombre d'hospitalisations. C'est la cause la plus fréquente des séjours hospitaliers chez les plus de 65 ans selon l'étude SOLVD.⁴ Aujourd'hui, on constate une diminution des hospitalisations de 25 à 30%.

- **La mortalité** :

Le nombre de décès est 2 à 3 fois plus élevé pour les insuffisants cardiaques que pour les sujets témoins et est comparable à celle du SIDA ou du cancer du poumon. (Souvent par mort subite : 35% des insuffisants cardiaques)¹⁰ Avant les années 1990, 57% des hommes et 70% des femmes insuffisants cardiaques mourraient dans les 5 ans suivants l'annonce du diagnostic. Aujourd'hui, elle est de 25% chez les hommes et 38% chez les femmes à 5 ans (59-45% en 1999). En 2011, on en dénombre 35 000 morts.⁵

1.1.2. Formes cliniques de l'insuffisance cardiaque.

Dans la littérature deux modèles sont en compétition:²

- Le modèle cardio-rénal : marqué par une rétention hydrosodée majeure et qui a pour cause principale la chute du débit rénal.

- Le modèle hémodynamique qui est plus basé sur la dysfonction de la pompe cœur et donc sur une diminution du débit cardiaque, associée à une vasoconstriction périphérique.¹⁰

Des études ont montré une limite à ces modèles en mettant en évidence la dégradation persistante du ventricule gauche malgré l'instauration de diurétiques. La dysfonction ventriculaire est nécessaire mais non suffisante d'après Mann.²

1.1.2.1. Insuffisance cardiaque chronique ou aiguë.

1.1.2.1.1. Insuffisance cardiaque chronique.

L'insuffisance cardiaque est silencieuse à son installation. Les manifestations apparaissent initialement à l'effort puis au repos pour des stades avancés de celle-ci. Il existe des échelles de classification pour évaluer les stades de la maladie. (Échelle de la New York Heart Association : NYHA pour la dyspnée).

Elle est la conséquence plus ou moins importante des altérations de la fonction pompe du cœur.

Au début, le cœur et les systèmes périphériques développent des mécanismes de compensation pour lutter contre la diminution du débit cardiaque et systémique mais ceux-ci deviennent au fur et à mesure insuffisants voire néfastes. Les deux principales voies neuro-hormonales de compensation sont le système sympathique et le système rénine-angiotensine-aldostérone.

Il est important de préciser que l'insuffisance cardiaque est la conséquence d'une cardiopathie (ischémique, hypertensive, rythmique...). Au début de la découverte de l'insuffisance cardiaque, les cardiopathies étaient surtout valvulaires mais avec une meilleure prise en charge des infections rhumatismales (streptocoques pyogènes), celles-ci ont laissé leur place aux cardiopathies ischémiques et hypertensives actuellement.²

Certains terrains favorisent le développement d'une insuffisance cardiaque comme le diabète (celui-ci favorise les syndromes coronariens aigus et/ou les neuropathies diabétiques qui sont eux-mêmes des facteurs prédictifs de l'insuffisance cardiaque), l'âge (remodelage du cœur sénescence), l'obésité (hypercholestérolémie et hypertension artérielle) et certains terrains génétiques.^{1, 10}

1.1.2.1.2. Insuffisance cardiaque aiguë.

Elle est dite état de « décompensation cardiaque ». Elle se manifeste lorsque les mécanismes de compensation ne sont plus suffisants pour lutter contre la diminution du débit circulatoire et la rétention hydrosodée. Celle-ci apparaît à la faveur d'un facteur déclenchant, systématiquement recherché, ou de l'évolution de la maladie, cela peut être brutal comme pour l'œdème aigu du poumon (OAP) ou évolutif comme les œdèmes des membres inférieurs ou le reflux hépatojugulaire. Le patient est hospitalisé pour ces décompensations cardiaques. C'est donc un état transitoire normalement résolutif en quelques jours si le problème est pris à temps mais dont le pronostic a cours et moyen terme est mauvais en dehors de l'administration de serelaxine selon les données récentes de l'étude relax-HF.⁷

1.1.2.2. Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée ou conservée.

Selon les séries, la répartition est soit égale pour chacune d'elle, soit en plus faible proportion pour la fraction d'éjection conservée.

1.1.2.2.1. Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée.

On appelle insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée, les cas où l'on observe un défaut d'éjection du sang par le ventricule concerné, visualisé par l'échographie cardiaque. Le cœur se remplit plus ou moins correctement mais a perdu de sa contractilité et donc de sa force d'éjection.¹

La fraction d'éjection est le pourcentage de sang contenu dans le cœur à la fin de la diastole et qui sera éjecté au moment de la systole. Elle est normalement supérieure à 60%. On parlera d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée si celle-ci est inférieure à 35%. Le cœur éjecte une petite fraction d'un plus grand volume.

La cause la plus fréquente en est la maladie des coronaires non loin talonnée par l'hypertension artérielle et le diabète.

1.1.2.2.2. Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection conservée.

Ce type d'insuffisance cardiaque est investiguée actuellement au sein de l'unité INSERM U1096 et du service de cardiologie du CHU de Rouen (Pr Mulder, Pr Bauer, Dr Richard, étude COLLAG4).⁸

La fraction d'éjection mesurée à l'échographie est supérieure à 60%. Dans ce cas, on observe un problème de remplissage du cœur.¹⁰ Celui-ci ne se relâche pas suffisamment, de ce fait la cavité ventriculaire se trouve diminuée (problème de volume) ou on observe un allongement voire une absence de la période de relaxation à cause d'une trop grande rigidité par fibrose. Le cœur ne se relâche pas suffisamment pour faire tomber la pression intraventriculaire en dessous de la pression auriculaire, et faciliter ainsi l'entrée du flux sanguin dans la cavité ventriculaire et aboutissant à une augmentation des pressions en amont.⁹

Ceci est dû à la sénescence cardiaque mais aussi aux anomalies de recapture du calcium par le réticulum sarcoplasmique afin de réduire l'élongation du sarcomère. Elle est plus fréquente chez les hypertendus, les femmes et avec l'âge mais elle est moins rencontrée chez les coronariens et, de manière générale, chez les patients possédant des facteurs de risques cardio-vasculaires.

Le pronostic y est tout aussi sombre. Elle est difficile à identifier et à diagnostiquer : orthopnée, fraction d'éjection préservée ou légèrement altérée, anomalie de la diastole ventriculaire constituent la bonne combinaison, selon l'ESC6.

1.1.2.3. Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée droite ou gauche.

1.1.2.3.1. Insuffisance cardiaque gauche.

L'insuffisance cardiaque gauche est marquée par une dysfonction du ventricule gauche ce qui a pour conséquence une augmentation des pressions en amont du ventricule gauche puis au niveau des poumons. Ceci est à l'origine d'une exsudation de liquide dans les poumons provoquant la dyspnée.

On observe aussi une diminution des pressions périphériques à la suite du cœur, diminuant le débit au niveau des organes périphériques tels que la rate ou les reins (et les conséquences qui y sont associées). C'est aussi la plus fréquente. Elle est la conséquence des grandes pathologies cardiovasculaires (hypertension, rétrécissement et insuffisance valvulaires...).²

1.1.2.3.2. Insuffisance cardiaque droite.

L'insuffisance cardiaque droite est caractérisée par une dysfonction du ventricule droit. On observe les mêmes mécanismes que pour l'insuffisance ventriculaire gauche donc en amont une augmentation des pressions portales et en aval une diminution de l'éjection vers la circulation pulmonaire.^{1,2} Elle est dans la plupart des situations la conséquence d'une insuffisance ventriculaire gauche à cause de l'augmentation de la postcharge ou d'une pathologie pulmonaire (fibrose pulmonaire, BPCO...).

L'insuffisance cardiaque globale est une combinaison des deux.

1.1.3. Mécanismes compensatoires et décompensation.

1.1.3.1. Les mécanismes compensateurs vasoconstricteurs.

Ils ont pour but de contrecarrer la diminution du débit sanguin vasculaire.

Ils sont favorables au début pour lutter contre la diminution du débit cardiaque mais deviennent à leurs tours destructeurs au fil du temps.

1.1.3.1.1. Le système sympathique.

C'est le premier à être activé dans les mécanismes d'insuffisance cardiaque. La chute du débit cardiaque, caractéristique de l'insuffisance cardiaque, est perçue par les barorécepteurs des oreillettes et du sinus carotidien, cela induit une augmentation de la libération de noradrénaline ainsi que de sa concentration. Celle-ci agit via :

- les récepteurs β_1 cardiaques qui ont pour conséquence une tachycardie, un effet inotrope (force de contraction) et lusinotrope (activateur de la relaxation) positifs s'ils sont stimulés.
- les récepteurs β_1 de l'appareil juxta glomérulaire qui provoquent une augmentation de la réabsorption hydrosodée et de la sécrétion de rénine afin de restaurer le débit.
- les récepteurs α_1 périphériques qui induisent une vasoconstriction artériolaire surtout rénale, ceci diminuant le débit de filtration glomérulaire (DFG) et

participant à la rétention hydrosodée (action du système rénine-angiotensine-aldostérone).

La noradrénaline a des effets néfastes qui sont :

- d'augmenter la consommation d'oxygène pouvant déclencher une ischémie ou des troubles du rythme (paradoxalement induisant des décompensations cardiaques),
- de réduire la perfusion périphérique (hypertension par vasoconstriction) et notamment rénale (rétention hydrosodée)
- d'agir sur le remodelage ventriculaire,
- de précipiter la mort cellulaire par augmentation du taux d'AMPc et donc de calcium intracellulaire.

Ce système a ses limites en raison de la down-regulation ou rétrocontrôle négatif qui existe. L'excès de stimulation des récepteurs noradrénergiques par la noradrénaline induit une désensibilisation de ceux-ci et donc une inefficacité de ce système à plus ou moins long terme.

On remarque des taux élevés de noradrénaline chez les insuffisants cardiaques et ceux-ci sont souvent proportionnels à la sévérité de la maladie.

1.1.3.1.2. Le système rénine-angiotensine-aldostérone : SRAA.

C'est après la stimulation des récepteurs β de l'appareil juxta-glomérulaire que la libération de rénine, au niveau plasmatique, s'effectue. On constate aussi une augmentation de la libération de celle-ci par diminution de la pression de filtration au niveau rénal (diminution du débit cardiaque), pendant un traitement par diurétiques ou par diminution de la concentration sodique au niveau de la macula densa. Les sécrétions, au contraire du système sympathique, sont ici pulsatiles.

La rénine est une enzyme transformant l'angiotensinogène (hépatique) en angiotensine de type I (10 acides aminés), elle-même transformée en angiotensine de type II (8 acides aminés) par l'enzyme de conversion de l'angiotensine (pulmonaire).

L'angiotensine de type II possède deux effets majeurs via les récepteurs AT1, c'est :

- un vasoconstricteur général puissant notamment au niveau des artérioles rénales efférentes, cela augmentant la fraction de filtration rénale,
- un libérateur d'aldostérone, hormone minéralocorticoïde, qui induit la réabsorption de l'eau et du sodium au détriment du potassium, au niveau de la partie terminale du tube contourné distal rénal et du tube collecteur. Ceci induit une augmentation de la volémie générale ainsi que des pressions télédiastolique et systolique contribuant au remodelage cardiaque et favorise la formation de fibrose au niveau cardiaque et vasculaire.¹

Une perte trop importante de potassium peut induire la survenue de troubles rythmiques et déclencher, paradoxalement une insuffisance cardiaque aiguë.

- une substance induisant de l'hypertrophie myocytaire et de la fibrose par prolifération de collagène notamment au niveau cardiaque,
- une substance favorisant l'apoptose (par augmentation des concentrations intracellulaire en calcium) et l'athérogénèse.
- Elle possède un effet inotrope et lusinotrope (accélère la relaxation) positifs.

Les effets rénaux de l'angiotensine de type II sont obtenus pour des concentrations beaucoup plus faibles que les effets vasculaires de vasoconstriction.

L'activation de ce système est plus important lors des poussées d'insuffisance cardiaque et au stade terminal de la maladie.

Le système sympathique et l'angiotensine de type II sont responsables d'une augmentation des résistances périphériques et de la mauvaise réponse de l'organisme à l'effort puis au repos en raison de l'hypoperfusion engendrée par ces mécanismes de vasoconstriction.

Leurs effets sont au départ contrecarrés par les systèmes vasodilatateurs.

1.1.3.1.3 Le système arginine-vasopressine.

Ce système possède un rôle moins important que les autres. Il entraîne des rétentions hydrosodées importantes et provoque surtout les hyponatrémies des insuffisances cardiaques sévères. L'origine de sa sécrétion est hypothalamique par le biais de l'angiotensine de type II. Sa libération sera aussi conditionnée par des stimuli osmotiques ou non.

Elle agit via les récepteurs V1 et V2 responsables de la clairance de l'eau et de la vasoconstriction artériolaire (augmentation des résistances périphériques).

Au niveau rénal, on observe un effet antidiurétique et hyponatrémiant par modification de l'aquaporine 2.

Dans l'essai SOLVD, il a été démontré que son taux était corrélé à la sévérité de la maladie.⁴

Des études sont en cours pour montrer l'efficacité des antagonistes de ce système dans l'insuffisance cardiaque (lixivaptan et tolvaptan).⁵⁷

1.1.3.1.4. L'endothéline de type 1.

L'endothéline est un peptide sécrété par les cellules endothéliales, à fonction vasoconstrictive très puissante, surtout au niveau de la microcirculation artérielle et veineuse et intervient donc dans la redistribution du débit sanguin. Sa concentration se trouve anormalement élevée (multipliée par 2 à 3) chez les insuffisants cardiaques surtout chroniques et sa valeur est corrélée positivement avec la mortalité de la maladie.⁵

Sa libération est stimulée par l'angiotensine de type II, le système arginine-vasopressine ou les médiateurs de l'inflammation, en revanche sa synthèse est inhibée par le NO et le facteur atrial natriurétique.

1.1.3.1.5. Les cytokines pro-inflammatoires.

Les cytokines comme les interleukines 1, 2, 6 et le TNF α contribuent à la dysfonction du ventricule gauche, à la vasoconstriction et interviennent dans l'apoptose cellulaire probablement. Leur taux est corrélé positivement avec la gravité de la maladie.¹⁰

1.1.3.2. Les mécanismes compensateurs vasodilatateurs.

Ils se déclenchent lorsque la rétention hydrosodée devient trop importante.

1.1.3.2.1. Le facteur atrial natriurétique (FAN).

Sa sécrétion dépend de l'importance de la dilatation des oreillettes et des ventricules. Sa concentration permet de prédire aussi la mortalité de la maladie.

Il augmente la filtration glomérulaire et comme son nom l'indique, il diminue la réabsorption de sodium. Il permet aussi la réduction des pressions pulmonaires et périphériques et lutte contre la libération de la noradrénaline, de l'aldostérone et de la rénine, diminuant ainsi la concentration d'angiotensine de type II.¹⁰

1.1.3.2.2. Le peptide natriurétique B ou Brain Natriuretic Peptide (BNP).

Il possède une valeur diagnostique en cas d'insuffisance systolique aigue notamment en mesurant son peptide inactif le NT-pro BNP, sécrété par les cellules musculaires ventriculaires surtout gauches. Les cellules se distendant lors de l'insuffisance cardiaque, la concentration en devient proportionnelle.

Il est diurétique et vasodilatateur, il lutte aussi contre le Système rénine-angiotensine-aldostérone et le système sympathique. Le FAN et le BNP inhibent la synthèse hypothalamique de vasopressine.

Son taux est moins fiable en cas d'insuffisance rénale et de cardiomyopathie dilatée.¹⁰

Ces deux peptides voient leurs activités diminuer au cours du temps sûrement par désensibilisation des récepteurs après une trop forte stimulation. Des inhibiteurs de l'endopeptidase de dégradation sont actuellement en cours d'exploration.

1.1.3.2.3. Les prostaglandines PGF, PGE2 et PGI2.

Elles sont produites en réaction à la stimulation du système sympathique et de l'angiotensine de type II. Elles induisent localement une vasodilatation au niveau des artérioles rénales afférentes, pour favoriser l'excrétion hydrosodée.¹⁰

Leur taux est plus élevé chez les insuffisants cardiaques sévères en hyponatrémie afin de lutter surtout contre l'angiotensine de type II.¹⁰

1.1.3.2.4. L'oxyde nitrique ou NO.

Son rôle est encore mal défini. Sa libération se fait en continu par l'endothélium vasculaire afin de lutter contre les systèmes vasoconstricteurs.

Le NO est un vasodilatateur artériel et veineux puissant mais intervient aussi dans la relaxation des fibres musculaires myocardiques. Il permet de lutter, au départ, contre le SRAA.¹⁰

1.1.3.2.5. Les bradykinines.

Les bradykinines sont des substances vasodilatatrices surtout au niveau rénal¹⁰ et favorise aussi la production d'oxyde nitrique.

La dégradation des bradykinines se fait par l'intermédiaire de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

D'autres systèmes ont été mis en évidence (leptine, stéroïdes, hormone de croissance) mais sont encore mal compris et mal exploités.

1.1.3.3. Le remodelage cardiaque.

Après les systèmes neuro-hormonaux, il s'agit d'un mécanisme d'adaptation à la diminution du débit cardiaque, qui intervient dans un second temps.

Il consiste en une modification de la structure (en grossissant) du cœur pour s'adapter aux nouvelles conditions de pression et de volume qui s'imposent à lui.

On observe d'abord une dilatation ventriculaire et une hypertrophie des myocytes du myocarde sain, avec hyperplasie des cellules musculaires et développement de fibrose interstitielle. Ceci s'effectue de manière hétérogène et est aussi à l'origine de troubles du rythme.

Dans les cas de surcharges volumiques (insuffisance aortique et mitrale et cardiopathie ischémique), c'est la loi de Franck-Starling qui est observée : l'augmentation du volume dans la cavité ventriculaire induit un étirement des fibres myocardiques qui gagnent en force d'étirement, ceci s'appelle la dilatation ventriculaire. On observe ici, une diminution de l'épaisseur de la paroi. Ceci ne peut plus s'effectuer au-delà d'un certain stade, d'où la limite de ces mécanismes d'adaptation.

Dans les cas où l'on observe une augmentation de la pression (rétrécissement aortique et hypertension artérielle), pour s'adapter, le cœur répond à la loi de Laplace. Elle dit que : la force qui tend à séparer l'une de l'autre les deux moitiés d'une paroi constituant une sphère (le ventricule cardiaque) est proportionnelle à la pression et au rayon de la sphère et inversement proportionnelle à l'épaisseur de la paroi. Le cœur doit donc s'épaissir pour garder ses capacités de résistance aux forces qui s'appliquent sur sa paroi. Une fibrose interstitielle est souvent notée dans ce cas, ce qui réduit les capacités contractiles. Ceci s'appelle l'hypertrophie cardiaque et elle précède, le plus souvent, la dilatation ventriculaire.^{1, 10, 57}

Ces deux types d'adaptation permettent au cœur d'éjecter le sang de manière à obtenir toujours le même débit sanguin en répondant à des contraintes beaucoup plus importantes. On peut constater ainsi une modification structurelle de la forme du cœur avec un élargissement des cavités, ce qui pourra aboutir à des insuffisances valvulaires auto-aggravantes.

Ceci concerne surtout l'insuffisance cardiaque systolique. Les mécanismes de l'insuffisance cardiaque diastolique sont encore méconnus.

1.1.3.4. La décompensation cardiaque.

Lorsque les mécanismes d'adaptation, mécaniques et neuro-hormonaux, ne sont plus satisfaisants pour assurer un débit cardiaque convenable de manière chronique, les mécanismes neuro-hormonaux s'emballent et on observe des phénomènes de rétentions hydrosodées. Ceci est induit le plus généralement par un facteur déclenchant.

1.1.3.4.1. La décompensation cardiaque droite.

La décompensation cardiaque droite est due à une dysfonction du ventricule droit. Celui-ci ne peut pas recevoir le sang issu des organes périphériques et le transmettre vers la circulation pulmonaire, de ce fait, on observe une stase hydrosodée en amont du cœur. On observera alors :

- des œdèmes des membres inférieurs pouvant remonter jusqu'aux lombes voire une ascite. Les œdèmes seront blancs, mous, indolores et prenant le godet.
- Une hépatomégalie, une hépatalgie d'effort et une hypertension portale.

- Une fatigue plus importante que d'habitude.
- Une nycturie accrue voire oligurie dans les stades avancés.
- Une turgescence jugulaire voire un reflux hépatojugulaire.

Les cas les plus graves de décompensation cardiaque globale sont marqués par des tableaux de bas débit cardiaque : inefficacité des contractions cardiaques et vasoconstriction importante qui sont responsables d'une diminution intense du débit cardiaque. On pourra constater une oligurie voire une anurie, un teint jaune (pas d'élimination de la bilirubine), une froideur des extrémités, une sensation de fatigue et des problèmes cérébraux (ischémie possible).¹⁰

1.1.3.4.2. La décompensation cardiaque gauche.

La décompensation cardiaque gauche est due à une dysfonction ventriculaire gauche. Le sang stagne en amont du ventricule gauche comme dans les poumons, ce qui est responsable de dyspnée.⁴⁴

La dyspnée est d'apparition progressive le plus souvent, le patient limite ses efforts physiques et a du mal à supporter la position allongée (orthopnée), elle est parfois accompagnée d'une toux non productive à l'effort ou en décubitus. Cette situation le poussera à consulter son médecin.

Elle peut être brutale et provoque alors un œdème aigu du poumon : lorsque la pression de l'oreillette gauche devient > 25mm de Hg et de manière trop brutale, l'excès de fluide trans-capillaire ne peut plus être drainé par le circuit lymphatique et s'accumule au niveau des alvéoles pulmonaires. On observe alors une polypnée, une sensation d'oppression respiratoire, des sueurs abondantes et une toux douloureuse accompagnée de crachats mousseux saumonés.¹⁰

La dyspnée est évaluée selon une échelle de la New York Heart Association (NYHA)¹⁰:

- Stade I : pas de symptôme.
- Stade II : symptômes observés pour des efforts importants.
- Stade III : symptômes observés pour de petits efforts.
- Stade IV : symptômes observés au moindre effort.

Ceci permet d'avoir une référence internationale.

1.1.3.4.3. Les facteurs de décompensation cardiaque.

Les facteurs les plus retrouvés comme déclenchant une insuffisance cardiaque aigue sont^{1, 48} :

- Le passage en arythmie telle que la fibrillation auriculaire ou le flutter.
- Une infection urinaire, pulmonaire...
- Une mauvaise observance du traitement médical.
- Une mauvaise observance du régime sans sel.
- Une hyperthyroïdie.
- Une anémie importante.
- Un stress intense et occasionnel.
- Une poussée hypertensive.
- L'évolution de la maladie.
- Un syndrome coronarien aigu.
- Une pose de matériel étranger.
- Une embolie pulmonaire.
- Une insuffisance rénale aiguë.
- ...

La prise en charge de la décompensation cardiaque inclura aussi celle du facteur déclenchant.

1.1.4. Les cardiopathies les plus rencontrées.

Ce sont les cardiopathies ischémiques, hypertensives, rythmiques, dilatées (alcooliques, génétiques, infectieuses (sida) ou toxiques), valvulaires (plus rares avec l'avènement des antibiotiques pour le RAA), hypertrophiques ou en cas d'hypertension artérielle pulmonaire...

1.1.5. Les examens de diagnostic et d'évaluation.

1.1.5.1. Le diagnostic.

Le diagnostic d'insuffisance cardiaque congestive est posé lorsque deux critères majeurs ou un critère majeur et deux critères mineurs sont présents en même temps.

Les critères mineurs ne sont acceptables que s'ils ne peuvent pas être attribués à une autre cause médicale.

Ces critères sont définis d'après les résultats de l'étude de Framingham.³

Les critères majeurs :

- Dyspnée paroxystique nocturne ou orthopnée.
- Distension veineuse.
- Râles crépitants à l'auscultation.
- Cardiomégalie à la radiographie aux rayons X.
- Œdème aigu du poumon (OAP).
- Bruit B3 ou galop à l'auscultation.
- Augmentation de la pression veineuse centrale (> 16 cm d'eau à droite).
- Temps de recoloration cutanée > 2.5s.
- Reflux hépatojugulaire.
- Œdème pulmonaire, congestion viscérale, ou cardiomégalie à l'autopsie.

Les critères mineurs :

- Œdème des deux chevilles.
- Toux nocturne.
- Dyspnée à l'effort commun.
- Hépatomégalie.
- Un épanchement pleural à la radiographie.
- Capacité vitale réduite à 30%.
- Tachycardie (rythme > 120 btts/min).

Critères majeurs ou mineurs :

- Une perte de poids > 4.5 kg en 5 jours en réponse à un traitement par diurétiques.

Il sera aussi nécessaire de rechercher la cardiopathie sous-jacente.

1.1.5.2. Les examens.

1.1.5.2.1. L'Electrocardiogramme (ECG).

L'électrocardiogramme est le premier examen réalisé afin de déterminer s'il y a des signes d'arythmie (fibrillation auriculaire), de dilatation ventriculaire ou de séquelles ischémiques. Une tachycardie est souvent constatée en cas d'insuffisance cardiaque gauche.^{1, 10}

1.1.5.2.2. L'Echocardiographie trans thoracique (ETT).

Elle est réalisée pour chaque patient souffrant d'insuffisance cardiaque afin de déterminer si celle-ci est à fraction d'éjection (FE) altérée (<35%) ou conservée (>35%).

Le cœur éjecte normalement plus de 60% (FE normale) du volume contenu dans la cavité ventriculaire à chaque systole. La FE est le volume systolique (qui est le volume en fin de diastole moins le volume en fin de systole) divisé par le volume en fin de diastole. Elle permet aussi une bonne évaluation pronostique.

Elle participe à la recherche des cardiopathies possibles à l'origine de l'insuffisance cardiaque comme les insuffisances ou rétrécissements valvulaires.

1.1.5.2.3. La biologie.

Elle est utilisée pour faciliter le diagnostic en mesurant le taux de NT-pro BNP.

Celui-ci possède une bonne valeur prédictive négative (96%) et une demi-vie longue (environ 2h) :

- Si < 300 pg/mL : pas d'insuffisance cardiaque.
- Si âge < 50 ans et NT-proBNP > 450 pg/mL : insuffisance cardiaque.
- Si âge entre 50 et 75 ans et NT-pro-BNP > 900 pg/mL : insuffisance cardiaque.
- Si âge > 75 ans et NT-proBNP > 1800 pg/mL : insuffisance cardiaque.

Il permet aussi l'évaluation de la sévérité de la maladie et sa vitesse de décroissance est aussi un signe d'efficacité ou non des traitements engagés.

Celui-ci pourra être combiné aux marqueurs de l'inflammation CRP, interleukine 1 et 2 qui seront positifs mais non spécifiques.

On effectue aussi un ionogramme sanguin avec la natrémie, la chlorémie et la kaliémie ainsi que la créatininémie et l'uricémie pour adapter le traitement médicamenteux. Des signes de cytolyse hépatique pourront être constatés en cas d'insuffisance cardiaque droite ainsi que des élévations de troponine, marqueur de prédilection de la souffrance cardiaque, surtout lors des épisodes de décompensation cardiaque.

1.1.5.2.4. La radio du thorax.

Elle est utilisée afin de vérifier la présence de surcharge pulmonaire ou de cardiomégalie (rapport cardio-thoracique).

1.1.5.2.5. L'examen clinique.

Il est le premier acte à effectuer. En cas d'insuffisance cardiaque, il faudra porter attention à la partie pulmonaire pour chercher la présence de râles crépitants de la base pour une petite décompensation cardiaque ou dans tout le champ pulmonaire en cas d'OAP. Au niveau cardiaque, les souffles, signes de valvulopathie, et les bruits de galop seront recherchés.

1.1.6. Le traitement de l'insuffisance cardiaque.

Il est important que le patient connaisse sa pathologie afin qu'il comprenne l'enjeu de l'observance du traitement afin d'assurer une thérapeutique optimum.

Les objectifs du traitement sont d'éliminer les manifestations symptomatiques de la maladie, d'éviter les hospitalisations et d'améliorer la survie du patient.

Ce traitement a été réactualisé en 2012 dans les guidelines européens. ²

1.1.6.1. Le traitement médicamenteux de l'insuffisance cardiaque chronique.

1.1.6.1.1. Le régime sans sel, la surveillance du poids et l'activité physique.

Le régime sans sel est la première mesure à instaurer dans l'alimentation de l'insuffisant cardiaque afin de limiter les apports pour les mécanismes de

réabsorption rénale du sodium et donc la rétention hydrosodée et quel que soit le mécanisme de l'insuffisance cardiaque.

Le médecin prescrira un régime sans sel strict (1-2g/jour) lors des phases aiguës, il sera large (4-5g/jour) en chronique afin de limiter l'exclusion sociale.¹

Une surveillance régulière du poids est conseillée au patient insuffisant cardiaque afin de détecter les prises de poids rapides, signes de décompensation cardiaque. Si celle-ci est prise assez tôt, elle peut être régularisée par le médecin traitant à l'aide de diurétique évitant ainsi une hospitalisation du patient.

La pratique d'exercice physique permettra d'entraîner le cœur et de remuscler celui-ci. Il faut aussi passer par l'arrêt du tabac et de l'alcool.^{10, 48}

1.1.6.1.2. Le traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée.

1.1.6.1.2.1. Les diurétiques.

Les diurétiques sont utilisés pour éliminer les manifestations de rétentions hydrosodées pulmonaires et périphériques en limitant la réabsorption sodique au niveau rénal. Il s'agit d'une thérapeutique symptomatique. C'est aussi le traitement le moins coûteux.

1.1.6.1.2.1.1. Les diurétiques de l'anse.

Ce sont des molécules qui agissent au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé en inhibant de façon réversible le co-transporteur actif Na^+ , K^+ et 2Cl^- (urine → cellule tubulaire) permettant leur réabsorption ; ils réduisent ainsi le gradient osmotique cortico-papillaire : diminution de la réabsorption de l'eau dans la suite du néphron.

Ils inhibent 25 à 30% de la réabsorption rénale totale du sodium et sont aussi calciurants. Ils ont une action puissante, rapide (effet max au bout de 1 à 2h), brève (6 à 8h) et conservée en cas d'insuffisance rénale.

Ils permettent une natriurèse et une diurèse importante induisant une diminution des résistances périphériques veineuses.

L'effet peut être spectaculaire en cas d'œdème aigu du poumon, le patient se trouve libéré de son asphyxie en quelques minutes.

Molécules	Nom commercial	Doses disponibles
Furosémide	Lasilix®	20 et 40mg
	Lasilix® buvable	10mg/mL
	Lasilix® retard	60mg LP
	Lasilix® injectable	20mg/2mL, 250mg/25mL
	Lasilix® spécial	500mg
Bumétamide	Burinex®	1 et 5mg
	(injectable)	2mg/4mL

Figure 1 : tableau des diurétiques de l'anse.

Les doses utilisées seront choisies en fonction de la symptomatologie du patient. Aucun essai n'a été effectué sur la mortalité ou la morbidité des patients insuffisants cardiaques avec cette thérapeutique. Ils sont donc indiqués pour une prise en charge uniquement symptomatique lors des manifestations de rétentions hydrosodées. Leur association avec un régime sans sel, un IEC et un bêta bloquant est nécessaire pour une prise en charge optimum. La prise de diurétiques sera conseillée le matin pour le confort des patients. Le bumétamide est plus puissant que le furosémide mais est utilisé à des doses moins importantes.

*Leurs effets secondaires*⁵⁸ :

- Des hyponatrémies, déshydratations (insuffisance rénale fonctionnelle), hypovolémie et hypotension orthostatique.
- Des risques d'hypokaliémie souvent accompagnée d'alcalose métabolique et de crampes.
- Des troubles digestifs.
- Une élévation de l'uricémie et de la glycémie.
- Une asthénie.
- De la photosensibilisation.

Leurs contre-indications sont ⁵⁸ :

- L'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle.
- La déshydratation et l'hypovolémie.
- L'encéphalopathie hépatique risquée en cas de cirrhose.
- Des obstacles sur les voies urinaires.
- L'allergie aux sulfamides.

Pendant le traitement, il faudra surveiller :

- La natrémie, pour éviter tout risque d'hyponatrémie et les signes de déshydratation.
- La kaliémie, pour éviter toute hypo ou hyperkaliémie pouvant provoquer des troubles du rythme cardiaque (risque augmenté d'arythmie grave et de décès d'origine rythmique d'après les études SOLVD⁵ et PRAISE I⁹).
- La glycémie chez les diabétiques.
- Les douleurs aux extrémités chez le sujet goutteux.
- La quantité d'urine éliminée pour détecter une oligurie et l'efficacité du traitement.

Il faudra faire attention aux associations médicamenteuses avec le lithium (réabsorption en compétition avec le sodium), les AINS (agissant sur le débit rénal), les neuroleptiques et imipraminiques allongeant l'espace QT ainsi que ceux diminuant la kaliémie (aminosides, amphotéricine B...)

1.1.6.1.2.1.2. Les diurétiques thiazidiques.

Ce sont des dérivés sulfamidés agissant en inhibant la réabsorption du co-transport Na^+/Cl^- (urine→cellule tubulaire) au niveau de la partie initiale du tube contourné distal. Ils sont aussi hypercalcémiant.

Cet effet est moins important que les diurétiques de l'anse : excrétion de 5 à 10% du sodium filtré mais ils possèdent une synergie entre eux intéressante en cas de résistance au traitement diurétique. Ils ne sont pas utilisables en cas d'insuffisance rénale ($\text{DFG} < 30 \text{ mL/min}$) et nécessite le suivi d'un régime sans sel.

Ils permettent l'élimination de l'eau et du sodium. Ils inhibent aussi l'anhydrase carbonique, ceci ayant pour conséquence d'alcaliniser les urines.^{10, 48}

Aucune étude n'a démontré leur efficacité en matière de mortalité ou de morbidité dans l'insuffisance cardiaque. Leur utilisation est donc purement symptomatique pour des insuffisances cardiaques modérées.

Molécules	Nom commercial	Doses utilisées	Doses recommandées maximales/jour
Hydrochlorothiazide	Esidrex®	25mg	50 -75mg En 1 à 4 prise(s)
Indapamide	Fludex®	1.5 (LP) et 2.5mg	5mg En 1 prise

Figure 2 : tableau des diurétiques thiazidiques.

Les doses sont choisies en fonction de la symptomatologie et ils sont utilisés plus ponctuellement que les autres diurétiques.

Les effets secondaires ⁵⁸ :

- Des hyponatrémies, hypercalcémie, déshydratation (insuffisance rénale aiguë fonctionnelle), hypovolémie et hypotension orthostatique.
- Des hypokaliémies souvent associées à une alcalose métabolique.
- D'augmenter la glycémie, l'uricémie, le LDL cholestérol et les triglycérides.
- Des troubles digestifs.
- Des encéphalopathies hépatiques en cas d'insuffisance hépatique.

Les contre-indications ⁵⁸ :

- Une hypokaliémie.
- L'hypersensibilité aux sulfamides.
- L'encéphalopathie hépatique.
- L'insuffisance rénale aiguë et sévère (DFG<30mL/min).

Il faudra surveiller au début du traitement puis régulièrement la créatininémie, l'uricémie et la diurèse afin de détecter les insuffisances rénales aiguës, la natrémie et la kaliémie pour éviter tout risque de troubles du rythme (risque augmenté d'arythmie grave et de décès d'origine rythmique d'après les études SOLVD⁵ et

PRAISE l⁹) ainsi que la calcémie. Les mesures de glycémie plus fréquentes sont nécessaires chez les diabétiques. Les douleurs aux extrémités chez le sujet goutteux devront alerter les médecins. Des précautions particulières seront à prendre chez le sujet insuffisant hépatique.

Les interactions médicamenteuses sont les mêmes que celles des diurétiques de l'anse.

1.1.6.1.2.1.3. Les antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes : ARM.

On distingue: les antialdostérones vrais et les pseudos antialdostérones. Ils agissent au niveau de la portion terminale du tube distal et du tube collecteur

- Les antialdostérones vrais sont des antagonistes compétitifs de l'aldostérone via ses récepteurs intracellulaires, empêchant ainsi la synthèse des canaux sodiques apicaux au niveau du tube collecteur. Cela a pour conséquence la diminution de la réabsorption de sodium, empêchant ainsi l'échange avec un ion K⁺.

Leur activité dépend de la concentration en aldostérone. Ce sont les seuls utilisés dans le traitement chronique de l'insuffisance cardiaque systolique.

Molécules	Nom commercial	Doses disponibles	Doses max recommandées/jour	
			+IEC/ ARA2	-IEC/ ARA2
Spironolactone	Aldactone® Flumach® - Practon® - Spiroctan® - Spironone®	25, 50 et 75mg 50 et 75mg	50mg	100 à 200mg
Canrénoate de potassium*	Soludactone® (IV uniquement)	100 et 200mg	bolus	
Eplérénone	Inspra®	25 et 50mg	50mg	100 à 200mg

*utilisation ponctuelle pour les situations graves en fonction de l'état du patient.

Figure 3 : tableau des diurétiques antagonistes spécifiques des récepteurs aux minéralocorticoïdes.

- Les pseudos antialdostérones : ils bloquent directement les canaux sodiques apicaux du tube collecteur, empêchant l'échange Na^+ (entrant)/ K^+ (sortant). Ils ont une action indépendante de la concentration en aldostérone. Ceux-ci, moins facile à manipuler, sont utilisés surtout dans l'hypertension artérielle car ils sont peu adaptables à la symptomatologie de l'insuffisance cardiaque aigue (ici, ils sont intéressants pour leur côté hyperkaliémiant)

Molécules	Nom commercial	Doses disponibles	Doses max recommandées/jour	
			+IEC/ARA2	-IEC/ARA2
Amiloride + furosémide + hydrochlorothiazide	Modamide®	5mg	5 à 10mg	10 à 20mg
	Logirène®	5 + 40mg	x	x
	Modurétic®	5 + 50mg	x	x
Triamtérène* + hydrochlorothiazide	Prestole®	5 + 50mg	x	x

*existe uniquement en association.

Figure 4 : tableau des pseudos anti-aldostérones.

Spironolactone et Eplérénone ont des effets natriurétiques et donc antihypertenseurs. Ils bloquent aussi les récepteurs aux minéralocorticoïdes vasculaires ce qui permet d'améliorer la sensibilité des barorécepteurs et de diminuer le remodelage cardiaque (réduction de la fibrose par diminution de la synthèse de collagène).

On a constaté aussi avec la spironolactone des effets antiarythmiques.³⁴

Dans l'étude RALES (spironolactone vs placebo),¹¹ il a été démontré que l'utilisation de spironolactone réduisait la mortalité de 30% et les hospitalisations de 35%. Dans l'étude EPHEBUS de l'insuffisance cardiaque post infarctus, l'éplérénone diminue la mortalité de 15% en plus s'ils sont associés à un IEC et un bêtabloquant.¹² Les résultats sont tout aussi éloquentes chez les patients peu symptomatiques et ce quel que soit le type d'insuffisance cardiaque.¹³

Les nouvelles recommandations de l'agence européenne de cardiologie 2012 conseillent l'utilisation d'un diurétique épargneur de potassium si l'association

diurétique de l'anse + bêtabloquant + IEC chez un patient insuffisant cardiaque avec une fraction d'éjection <35%, n'est pas suffisante pour améliorer ses symptômes.

Les antialdostérones sont aussi intéressants pour contrecarrer le phénomène « d'échappement de l'aldostérone » qui est observé après instauration du traitement par IEC/sartan, ceux-ci diminuant au départ la concentration d'aldostérone mais elle redevient normale par la suite, démontrant bien que la sécrétion d'aldostérone n'est pas uniquement dépendante de l'angiotensine de type II. Leur addition au traitement post-infarctus est aussi précieuse pour réduire la morbi-mortalité.

Les effets secondaires des anti-aldostérones vrais ⁵⁸:

- Des hyperkaliémies pouvant être à l'origine de troubles cardiaques, digestifs et musculaires.
- Des gynécomasties (rares avec l'éplérénone),
- Des impuissances chez l'homme,
- Des troubles des règles chez la femme,
- Des troubles digestifs et des éruptions cutanées.
- D'être inducteur enzymatique donc source d'interaction médicamenteuse.

Les autres sont pourvoyeurs de troubles digestifs, de réactions cutanées allergiques et d'encéphalopathies chez le cirrhotique.

Des nouvelles molécules possédant moins d'effets secondaires sont actuellement en étude.

Leurs contre-indications ⁵⁸:

- Une insuffisance rénale aiguë ou chronique,
- Une hyperkaliémie,
- Un stade terminal d'insuffisance hépatique ou encéphalopathie,
- Des troubles graves de la conduction cardiaque pour le canrénoate de potassium.

Il sera nécessaire de surveiller la kaliémie et la créatininémie régulièrement, avant et après l'augmentation des doses et à l'instauration pour éviter tout risque de troubles du rythme et insuffisance rénale aiguë. Une attention particulière sera portée aux enzymes hépatiques et au sujet diabétique (une hyperglycémie favorise une hyperkaliémie).

Les associations contre-indiquées avec ces médicaments sont ⁵⁸:

- Leur triple association avec IEC+ARA 2.
- Les sels de substitution à base de potassium.

Les associations déconseillées sont avec :

- Le lithium pour la compétition de sa réabsorption avec le sodium.
- Les IEC ou ARA 2 sauf si hypokaliémie.
- La ciclosporine et le tacrolimus car il y a de gros risques d'hyperkaliémie.

La prescription des diurétiques s'accompagne toujours d'une activation du SRAA provoquant une augmentation de l'angiotensine de type II plasmatique induisant la formation de fibrose et la libération d'aldostérone. La déplétion volumique induit l'activation du système sympathique et l'augmentation de la rénine plasmatique. Il est donc nécessaire d'associer un IEC à la prescription de diurétiques.

1.1.6.1.2.2. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion : IEC.

Ils sont prescrits pour tous les stades d'insuffisance cardiaque systolique et sont essentiels au traitement de cette pathologie quelques soient l'étiologie.

Ils empêchent la transformation de l'angiotensine de type I en angiotensine de type II en bloquant l'enzyme de conversion. Ils ont pour propriétés de :

- De diminuer la sécrétion d'aldostérone, d'angiotensine de type II et des catécholamines.
- De diminuer la tension artérielle en baissant les résistances périphériques.
- De limiter le remodelage cardiaque en diminuant les pré et post-charges.
- D'augmenter les bradykinines vasodilatatrices en empêchant leur destruction.
- D'augmenter le débit musculaire au repos puis à l'effort en améliorant le débit cardiaque (par augmentation de la fraction d'éjection).
- D'augmenter le débit sanguin et diminuent la filtration glomérulaire par vasodilatation des artéioles rénales efférentes.
- D'augmenter le rendement cardiaque en réduisant les besoins énergétiques du cœur, d'où leur utilisation en post-infarctus (essai HOPE¹⁴)
- De réduire la dilatation ventriculaire gauche
- D'augmenter la qualité de vie des patients.

Dans l'insuffisance cardiaque, ils diminuent la mortalité et réduisent la durée de l'hospitalisation d'après les études SOLVD (-16% sur la mortalité, les résultats sont d'autant meilleurs que le patient est dans un état grave), ⁴ CONSENSUS avec l'énalapril (-27% sur la mortalité à 6 mois), ¹⁵ TRACE avec le trandolapril, ¹⁶ SAVE avec le captopril (-19% sur la mortalité globale et -21% sur la mortalité cardiovasculaire). ¹⁷ Ils permettent aussi une amélioration de la tolérance à l'effort, la qualité de vie et une diminution des hospitalisations (SOLVD : - 26%).⁴

Molécule	Nom commercial	Doses disponibles	Doses max recommandées/jour*
Captopril	Lopril®	12.5, 25 et 50mg	100 à 150mg En 2 ou 3 prises
Cilazapril	Justor®	0.5, 1 et 2.5mg	2.5mg En 1 prise
Enalapril	Renitec®	5 et 20mg	20mg En 1 ou 2 prise(s)
Fosinopril	Fozitec®	10 et 20mg	20mg En 1 prise
Lisinopril	Prinivil® et Zestril®	5 et 20mg	20mg En 1 prise
Perindopril	Coversyl®	2, 4 et 8mg	4 à 8mg En 1 prise
Quinapril	Acuitel® et Korec®	5 et 20mg	20mg En 2 prises
Ramipril	Triatec®	1.25, 2.5, 5 et 10mg	10mg En 2 prises
Trandolapril	Gopten® et Odrik®	0.5, 2 et 4mg	4mg En 1 prise

*46

Figure 5 : tableau des IEC utilisés dans l'insuffisance cardiaque.

L'étude ATLAS a démontré que les effets du lisinopril étaient d'autant meilleurs que la posologie était la plus forte possible, il n'y a pas de données pour les autres IEC mais tout laisse à penser que ce principe serait général à la classe. ¹⁸

Le traitement devra être prescrit en première intention dans toutes les classes d'insuffisance cardiaque et subir une titration : instauration d'une dose faible puis augmentation par palier en fonction de la tolérance du patient (pression artérielle et fonction rénale).

Leurs effets secondaires ⁵⁸ :

- Une toux due à la non dégradation des bradykinines.
- Une hypotension artérielle ou orthostatique.
- Une augmentation des enzymes hépatiques.
- Une hyperkaliémie.
- Une insuffisance rénale aiguë.
- Une modification du goût.
- Un angioœdème.
- Des troubles digestifs.
- Un prurit, rash, œdème de Quincke...

Leurs contre-indications ⁵⁸ :

- Sténose bilatérale des artères rénales
- Insuffisance rénale aiguë.
- Hypotension artérielle.
- Hyperkaliémie.
- Grossesse (à partir du 4^{ème} mois)
- Sténose aortique.

Certaines interactions médicamenteuses comme l'association avec le lithium ont été démontrées ainsi que les médicaments hyperkaliémisants et les AINS (agissant sur le débit de filtration glomérulaire). Il faudra faire attention aux sels de potassium utilisés pour la substitution alimentaire ainsi qu'à réduire la dose de diurétiques pour éviter les déplétions hydrosodées trop importantes responsables des insuffisances rénales aiguës (iatrogénie).

Il est nécessaire de surveiller la kaliémie et la créatininémie régulièrement pendant et avant le traitement surtout s'ils sont associés avec d'autres médicaments hyperkaliémisants (spironolactone et phénomène « d'échappement de l'aldostérone ») et après chaque augmentation de doses. On effectuera une titration du traitement afin d'atteindre la dose maximale recommandée ou tolérée par le patient.

Des études ont démontré que l'instauration de l'IEC avant le bêta bloquant serait préférable (CIBIS III⁷).

1.1.6.1.2.3. Les sartans ou ARA II.

Ce sont des antagonistes compétitifs et spécifiques des récepteurs de type 1 de l'angiotensine de type II (AT1R). Ces récepteurs sont les messagers de l'angiotensine de type II qui induit la libération d'aldostérone, limite la vasoconstriction et la fibrose cardiaque. Il est important de préciser que l'angiotensine de type II est aussi synthétisée par d'autres voies que celle de l'enzyme de conversion de l'angiotensine comme celle des chymases et cathepsines.¹⁹ Ils pourraient optimiser le traitement par IEC.

Les antagonistes de l'angiotensine de type II diminuent la sécrétion d'aldostérone et par conséquent, la rétention hydrosodée. Ils sont également vasodilatateurs par réduction des résistances périphériques et diminution de la pression artérielle.

Des études (ELITE II avec le losartan, ValHeFT avec le valsartan et CHARM avec le candésartan) ont montré qu'il n'y avait pas d'amélioration de la mortalité totale avec les ARA II par rapport aux IEC.²⁰⁻²² Ils seraient apparemment mieux tolérés au niveau de la toux, amélioreraient les symptômes et la qualité de vie.

Pour les patients ne pouvant pas recevoir d'IEC, l'étude CHARM-Alternative a montré que le candésartan réduisait l'hospitalisation et les décès de causes cardiovasculaires.²³

Les études s'intéressant en post infarctus n'ont pas montré de différence entre IEC et sartan.

Les sartans ne jouissent pas de l'avantage des IEC avec les bradykinines vasodilatatrices mais ils ont pour avantage de développer moins d'effets secondaires et d'être vasodilatateurs via les récepteurs de type 2 (AT2R). Il faut aussi relativiser

leur bénéfice car il y a encore des études en cours et on ne connaît pas les conséquences d'un taux d'angiotensine de type II conséquant et circulant qui pourrait agir sur les récepteurs de type 2 de l'angiotensine encore mal connu.

Molécules	Noms commerciaux	Doses disponibles	Doses maximales recommandées/jour
Candésartan	Atacand®-Kenzen®	4, 8, 16 et 32mg	32mg En 1 prise.
Losartan	Cozaar®	50 et 100mg	150 mg En 1prise.
Valsartan	Tareg®- Nisis®	40, 80 et 160mg	160 mg En 2 prises.

Figure 6 : Tableau des sartans ayant l'AMM et utilisés dans l'insuffisance cardiaque.

Les sartans sont prescrits en titrant le traitement et en effectuant la même surveillance que pour les IEC.

Les effets secondaires ⁵⁸:

- Hypotension artérielle et orthostatique.
- Insuffisance rénale aiguë.
- Asthénie.
- Troubles digestifs.
- Hyperkaliémie.
- Angiooedèmes.
- Réactions cutanées allergiques.
- Troubles musculaires.
- Troubles de la vision.

Les contre-indications ⁵⁸:

- Hypersensibilité
- Sténose des artères rénales bilatérales.
- Insuffisance hépatique sévère.

- Cirrhose biliaire et cholestase.
- Grossesse (à partir du 4^{ème} mois)

Certaines associations médicamenteuses sont contre-indiquées comme avec les sels désodés de substitution, le potassium, le lithium et les AINS.

Des précautions sont à prendre avec les IEC et l'aldostérone/éplérénone, les antihypertenseurs, les molécules allongeant l'espace QT...

La surveillance biologique sera la même que pour les IEC.

1.1.6.1.2.4. Les bêta bloquants.

Ils ont été longtemps contre-indiqués dans l'insuffisance cardiaque pour leur côté inotrope négatif. Elles sont aujourd'hui quatre molécules clés dans le traitement de l'insuffisance cardiaque systolique : bisoprolol, carvedilol, métoprolol et nébivolol, les autres molécules sont toujours contre-indiquées.

Ce sont des antagonistes spécifiques et compétitifs des récepteurs adrénergiques β :

- Le bisoprolol, le nébivolol et le métoprolol sont des antagonistes β_1 cardiaques (cardiosélectifs) et rénaux (ils diminuent la libération de rénine).
- Le carvedilol est antagoniste des récepteurs β_1 cardiaques et rénaux (diminuent la libération de rénine) ainsi que des récepteurs β_2 périphériques (il induit une vasoconstriction et une bronchoconstriction). Il est aussi antagoniste des récepteurs α_1 ce qui lui confère des propriétés vasodilatatrices.

Ils luttent contre le système vasoconstricteur sympathique et le SRAA et donc en général contre les mécanismes neuro-hormonaux vasoconstricteurs.

Les plus cardiosélectifs n'agiront que sur les récepteurs cardiaques et limiteront l'impact périphérique, c'est-à-dire qu'ils ne seront pas bronchoconstricteurs et ne masqueront pas les signes d'hypoglycémie.

Dans l'insuffisance cardiaque, ils sont intéressants car

- au niveau cardiaque, ils induisent un effet chronotrope (fréquence cardiaque), bathmotrope, dromotrope et inotrope (force de contraction) négatifs, ils réduisent donc le travail du cœur et à fortiori sa consommation d'oxygène.

Ils améliorent ainsi la phase de relaxation et donc son remplissage ventriculaire. Le cœur regagne en force de contraction et les résistances périphériques diminuent ce qui augmente le débit cardiaque.

Ils s'opposent aussi à la toxicité des catécholamines et à leurs effets arythmogènes.

On constate un ralentissement du remodelage cardiaque par réduction du volume ventriculaire et par conséquent augmentation de sa fonction (étude sur le métoprolol).

- au niveau rénal, ils diminuent la libération de rénine, pièce maitresse du SRAA.
- Au niveau de la mortalité, on constate une diminution de la mortalité totale : -32% pour l'étude CIBIS II avec le bisoprolol et -35% pour MERIT-HF, par mort subite : -41% pour l'étude MERIT-HF avec le métoprolol, par aggravation de l'insuffisance cardiaque : -49% pour MERIT-HF et cardiovasculaire. ^{24, 25}
- On constate une augmentation de l'aptitude à l'effort.
- Au niveau des hospitalisations, on constate une nette diminution : de 15 à 33% dans l'étude CIBIS II avec le bisoprolol. ²⁴

Molécules	Noms commerciaux	Doses disponibles	Doses maximales recommandées/jour
bisoprolol	Cardensiel®	1.25, 2.5, 3.75, 5, 7.5 et 10mg	10mg En 1 prise
Carvédilol	Kredex®	6.25, 12.5 et 25mg	50mg En 2 prises
Tartrate de Métoprolol	Selozok® LP	23.75, 95 et 190mg	190mg En 1 prise
Nebivolol	Nebilox® Temerit®	5 mg quadri sécable	10mg En 1 prise

Figure 7 : tableau des bêtabloquants utilisé dans l'insuffisance cardiaque.

Ils sont donc recommandés pour tous les patients insuffisants cardiaques à fraction d'éjection altérée pour tous les stades de la NYHA en association avec un IEC et un diurétique (sauf contre-indication ou que le patient est bien équilibré sous un autre béta-bloquant).

Ils seront administrés sous forme de titration en commençant par la plus faible dose disponible et en augmentant les doses par paliers jusqu'à atteindre la dose maximale recommandée ou tolérée par le patient. Ces doses seront choisies en fonction de la tension artérielle, de l'ECG et de la fréquence cardiaque. Seuls les médecins cardiologues ou internistes sont autorisés à les déterminer.

D'après l'étude CIBIS III et CARMEN leur administration doit être effectuée après l'introduction des IEC.^{26, 27} Cette association est primordiale pour réduire le remodelage cardiaque, la mortalité de l'insuffisance cardiaque ainsi qu'en post-infarctus.

Dans l'étude SENIOR, seul le nébivolol a démontré son activité chez les personnes de plus de 70 ans et quelle que soit la FE.²⁸

*Leurs effets secondaires*⁵⁸:

- Une asthénie.
- Une bradycardie modérée à sévère nécessitant l'arrêt du traitement.
- Une hypotension artérielle ou orthostatique.
- Des Insomnies ou cauchemars pour les liposolubles.
- Une Impuissance.
- Une aggravation des chocs anaphylactiques.
- Des troubles digestifs.
- Une sécheresse lacrymale.

Le carvédilol de par son activité α_1 bloquant est particulièrement susceptible de majorer les hypotensions.

*Leurs contre-indications*⁵⁸:

- Bradycardie (<50 b.p.m)
- Hypotension artérielle sévère (<85 mm de Hg).
- Angor de Prinzmetal sans calcium bloqueur.
- Phéochromocytome sans calcium bloqueur ou α bloquant.
- Asthme et Broncho pneumopathie chronique obstructive sévères.

- Insuffisance cardiaque décompensée sans contrôle médical.
- Bloc auriculo ventriculaire du 2^{ème} ou 3^{ème} degré ou maladie du sinus non appareillé.
- Phénomène de Reynaud.
- Choc cardiogénique.
- Hypersensibilité.
- Dysfonction hépatique pour le carvédilol.

Il ne faut jamais arrêter le traitement brutalement mais progressivement. Les surveillances des glycémies se feront régulièrement (ils masquent les signes d'hypoglycémie) surtout si le bêtabloquant est non cardiosélectif.

Si le patient est insuffisant hépatique, il faudra préférer le bisoprolol à élimination urinaire prédominante, le carvédilol est totalement contre-indiqué. A l'inverse les autres seront plus indiqués en cas d'insuffisance rénale ou il faudra réduire la posologie de 50% du bisoprolol. Un arrêt 48h avant une anesthésie générale est préconisée.

Les bêtabloquants sont contre-indiqués avec l'Idarac® car il est particulièrement pourvoyeur de chocs anaphylactiques masqués par ces molécules. Ils sont peu recommandés avec les molécules allongeant l'espace QT (sultopride, anti-arythmiques...), les AINS, les dérivés de l'ergot de seigle...

1.1.6.1.2.5. Les autres molécules.

- *La digoxine*® : inhibiteurs de l'ATPase de Skou (Na^+ contre K^+) au niveau des membranes cellulaires qui augmente la concentration intra cellulaire de Na^+ ainsi que la concentration extracellulaire de K^+ , ce qui a pour effet de réduire la fréquence et la conduction cardiaque mais sans être inotrope et bathmotrope négatifs (car l'augmentation de la concentration sodique intracellulaire permet d'augmenter celle du calcium). Ceci n'accroît pas la consommation de l'oxygène.

On observe aussi une action bulbaire : inhibition sympathique et activation parasympathique accroissant l'effet chronotrope négatif.

Elle possède aussi un effet diurétique en bloquant cette ATPase.

D'après l'étude DIG, la digoxine® (de 0.25 jusqu'à 0.375mg/jr) permet l'amélioration du tableau clinique et réduit les risques d'hospitalisation pour aggravation de l'insuffisance cardiaque de 28% après un délai moyen de 3 ans de traitement. ²⁹

Il faudra surveiller particulièrement la kaliémie et les ECG pour éviter tout risque de torsade de pointe surtout s'il y a des associations avec des médicaments agissant sur le potassium (IEC, diurétique...).

Elle est intéressante en cas de contre-indication aux bêtabloquants et de fibrillation auriculaire associée à l'insuffisance cardiaque surtout dans les stades III et IV d'insuffisance cardiaque avec haute fréquence cardiaque.

Mais attention, elle constitue un médicament à marge thérapeutique étroite donc un surdosage peut vite arriver. Les signes sont diplopie, vision flou et jaune, palpitations, anorexie et troubles psychologiques. Ils nécessitent l'arrêt du traitement immédiat.

- La *dobutamine* - *Dubutrex*® ³⁴: agoniste des récepteurs bêta 1 et 2 adrénergiques qui s'administre sous forme de cure de petites doses afin de restaurer une pression artérielle ainsi qu'un débit sanguin corrects dans les tableaux de bas débit cardiaques assez graves. On constate une diminution de la consommation en oxygène mais en contrepartie des effets proarythmogènes.

La diurèse se trouve restaurée. Elle est souvent associée à des diurétiques. On observe un effet rapide et prolongé mais devant s'adapter à la diminution de la sensibilité à la dobutamine par down-régulation.

- *L'ivadrabine* - *Procoralan*®: ce médicament inhibe les canaux If du nœud sinusal (courant pacemaker), ceci permet la réduction de la fréquence cardiaque par allongement de la diastole et permet la diminution de la consommation d'oxygène par le cœur. ^{30, 31} Il n'y a pas d'impact sur l'effet inotrope, sur la conduction intra cardiaque et sur la pression artérielle.

La dose optimale est de 7.5mg deux fois par jour en association avec les autres traitements de l'insuffisance cardiaque, elle pourra être réduite à 5 ou 2.5mg deux fois par jour en fonction de la tolérance. Il a été démontré dans l'étude SHIFT qu'elle permettait la réduction du risque d'hospitalisation pour

insuffisance cardiaque de 26% (avec IEC, bêtabloquant et anti aldostérone), elle augmente la fonction ventriculaire gauche et la qualité de vie des patients.

32

Les effets indésirables les plus fréquents sont des phosphènes (par inhibition du canal ih oculaire possible), bradycardies, visions troubles...

- *Les vasodilatateurs* : l'hydralazine et l'isosorbate dinitrate - Risordan®. D'après quelques essais, V-HeFT et A-HEFT, cette association permettrait de réduire la mortalité, les hospitalisations et d'améliorer la qualité de vie des patients mais la fréquence des effets indésirables ne font pas de cette classe un choix primordial. ^{33, 34} Ils peuvent être utilisés comme traitement adjuvant surtout si des douleurs thoraciques sont constatées. Ils sont plutôt utilisés à la phase aiguë.
- *Les inhibiteurs des récepteurs de l'endothéline* : comme le Bonsentan-Tracleer® qui est hypotenseur et vasodilatateur. L'étude REACH-1 a montré une réduction de la durée des hospitalisations mais au prix d'une toxicité importante. ³⁵ Les recherches ont pour la plupart été abandonnées.
- *Les statines* : deux études ont montré leur inutilité dans le traitement de l'insuffisance cardiaque (CORONA et GISSI-HF). ³⁶
- *L'aliskirene - Rasilez®*, inhibiteur de la rénine n'est pas indiqué dans l'insuffisance cardiaque, l'étude ASTRONAUT est négative.
- *Les anticoagulants oraux* sont nécessaires uniquement en cas de troubles du rythme à risque de thrombose (fibrillation auriculaire par exemple) souvent rencontrés dans les pathologies avancées mais ils sont à adapter au patient. Ils auraient un impact sur la mortalité (étude SOLVD a posteriori). ⁴
- *Les anti-arythmiques* sont peu indiqués du fait de leurs effets proarythmogènes.

D'autres molécules sont aussi à l'essai ou peu répandues en France telles que la milrinone (inhibitrice des phosphodiesterase et augmentant la force contractile : étude Optime), le levosimendan (calcium sensibilisateur : essai Lido) ou la vesnarinone avec ses effets inotropes.

Le traitement médical devra aussi comprendre celui des facteurs déclenchants de décompensation cardiaque mais aussi celui des facteurs de risque cardiovasculaires.

1.1.6.2. Les autres traitements.

L'implantation d'un défibrillateur cardiaque est parfois nécessaire, lors des situations avec gros risques de troubles du rythme. La Société Européenne de Cardiologie recommande sa mise en place après un traitement médicamenteux optimal de plus de 3 mois et une FE <35%,² pour les patients qui ont une espérance de vie supérieure à 1 an et en bonne condition pour éviter les morts subites. L'étude MADIT-II démontre bien une réduction de la mortalité de 31% après implantation d'un défibrillateur en plus du traitement pharmacologique.

Si l'étiologie est une valvulopathie, Il pourra être proposé au patient une chirurgie valvulaire.

Une resynchronisation cardiaque est nécessaire en cas de troubles conductifs symptomatiques du rythme cardiaque, on pourra même proposer une ablation des foyers arythmogènes.

Lors des cas d'une extrême gravité, s'il répond aux critères, le patient pourra être placé sur les listes de transplantation cardiaque et en attendant la greffe, les chirurgiens cardiaques pourront lui installer un Heart-mate ou cœur artificiel. Le manque de greffons cardiaques par rapport à la demande entraîne un surcoût en matière d'hospitalisations et de soins médicaux.

1.1.6.3. Le traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection conservée.

Il n'y a pas encore de traitement de référence dans cette affection. Le traitement est alors uniquement symptomatique avec l'utilisation de diurétique et inclut celui des comorbidités du patient comme le diabète ou l'hypertension. Des études comme CHARM-preserve avec le candésartan, I-preserve avec l'irbésartan (vs placebo) et PEP-CHF³² avec le périndopril ne démontrent pas l'utilité de ces classes thérapeutiques au niveau morbimortalité dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée.³⁷⁻³⁹ Il en est de même pour l'étude SENIOR avec le nébivolol (vs placebo), la durée de l'hospitalisation en était simplement réduite. D'autres pistes

sont à l'étude surtout en matière de fibrose, mais les thérapeutiques n'évolueront positivement qu'avec une meilleure connaissance des mécanismes de la maladie. ²⁸

1.1.6.4. Le traitement de l'insuffisance cardiaque aiguë.

1.1.6.4.1. Le traitement des signes gauches.

Les patients venant à l'hôpital pour décompensation cardiaque gauche souffrent de signes respiratoires : dyspnée voire orthopnée marquées surtout par un essoufflement.

La forme la plus grave est l'œdème aigu du poumon, le patient se noie de l'intérieur, sensation très anxiogène.

Pour les autres formes, les dyspnées les plus invalidantes (orthopnée) pousseront les patients à consulter (classification de la NYHA).

1.1.6.4.1.1. L'oxygène.

Il sera administré avec le masque à haute concentration voire à la C-PAP en cas d'OAP ou aux lunettes à oxygène pour les simples dyspnées jusqu'à obtenir des saturations en oxygène acceptables.

1.1.6.4.1.2. Les diurétiques en intra veineux.

Les diurétiques seront administrés par voie intra veineuse pour augmenter la biodisponibilité et leur rapidité d'action jusqu'à amélioration de l'état du patient comprenant le sevrage en oxygène. Un bolus de furosémide sera administré au patient pour le décongestionner au plus vite en cas d'OAP.

La diurèse sera à surveiller, elle devra être abondante et supérieure à la normale.

1.1.6.4.1.3. Les opioïdes.

La sensation angoissante de noyade « par l'intérieur » pousse le médecin à faire une injection sous-cutanée de morphine qui est en plus vasodilatatrice et sédatrice en cas d'œdème aigu du poumon. Pour les autres cas, elle ne sera pas nécessaire.

1.1.6.4.1.4. Les vasodilatateurs.

Ils sont intéressants pour décongestionner au plus vite les patients mais aussi pour les formes moins brutales.

1.1.6.4.2. Le traitement des signes droits.

Les signes droits sont marqués par une rétention hydrosodée : œdèmes des membres inférieurs, turgescence et reflux hépatojugulaire.

Au traitement chronique de l'insuffisance cardiaque, sera ajouté des doses plus importantes de diurétiques parfois même en association jusqu'à « assèchement » convenable du patient.¹⁰

On pourra aussi conseiller au patient de porter des orthèses de contention pour faciliter le retour sanguin veineux vers le cœur.

1.1.6.5. Education thérapeutique du patient insuffisant cardiaque.

En France, elle débute réellement dans les années 2000 avec le programme I-Care (Insuffisance cardiaque : éducation thérapeutique). Elle a pour premier objectif de faire comprendre et connaître au patient les différents buts et enjeux de son traitement, puis d'apprendre à reconnaître les premiers signes de décompensation cardiaque afin de réagir immédiatement et de ne pas laisser empirer la situation.

Au niveau global, elle consiste à expliquer la nécessité de :

- limiter les apports de sels à 4g :
 - avec des nouvelles techniques de cuisine,
 - la cuillère à sel,
 - à l'aide d'une diététicienne,
- de contrôler son poids très régulièrement :
 - 2 fois par semaine au minimum,
 - +2Kg entre deux pesées invitent à une consultation ou à une augmentation de la dose de diurétique.
- d'arrêter le tabac et de pratiquer une activité physique régulière (le cœur est un muscle) : 30min 3 fois par semaine.

Au niveau thérapeutique, elle sert à expliquer que :

- Une augmentation de dosage ne rime pas forcément avec aggravation de la maladie,
- l'importance d'une prise quotidienne et régulière des traitements (diurétiques le matin par exemple),
- de ne pas doubler les doses si oublié.
- de consulter régulièrement son médecin et son cardiologue afin d'optimiser les traitements.

1.2. La iatrogénie médicamenteuse.

1.2.1. Définition.

Le Haut conseil de la santé publique considère comme iatrogène « les conséquences indésirables ou négatives sur l'état de santé individuel ou collectif de tout acte ou mesure pratiqués ou prescrits par un professionnel habilité et qui vise à préserver, améliorer ou rétablir la santé ». La notion est donc très générale, qualifiant un trouble ou un effet non souhaitable consécutif :

- à l'intervention d'un médecin ou autre professionnel de la santé, qu'il y ait ou non erreur de traitement,
- ou à l'utilisation d'un médicament, qu'elle corresponde ou non à son indication habituelle.

1.2.2. La iatrogénie des diurétiques.

D'un point de vue des diurétiques, la iatrogénie (ou effets secondaires/interactions médicamenteuses) est marquée par de l'insuffisance rénale aiguë ou des anomalies du bilan électrolytique. On note aussi des problèmes d'hypotension orthostatique, d'encéphalopathie hépatique en cas de cirrhose avancée ou encore d'augmentation de glycémie, uricémie et problèmes sanguins qui ne seront pas traités ici.

Dans l'insuffisance cardiaque, les diurétiques sont utilisés pour éliminer les signes de surcharge hydrosodée : dyspnée, œdèmes.... Nous allons donc étudier la formation

de ces signes, l'action des diurétiques sur eux et leurs conséquences en matière de iatrogénie particulièrement au niveau rénal.

1.2.2.1. Rappels hydro électrolytiques et œdèmes.

1.2.2.1.1. Physiologie électrolytique.

L'eau représente 60% du poids pour l'homme et 50% pour la femme. Celle-ci se répartie en deux compartiments : intra (60% de l'eau totale) et extracellulaire (milieu interstitiel et vasculaire) séparés par la membrane cellulaire. Elle est répartie en fonction de la pression osmotique du milieu. Les différents ions sont répartis dans chaque milieu par plusieurs mécanismes et les reins se chargent de conserver cette homéostasie.

Secteur	intracellulaire	Extracellulaire
Protéines	40 g/L	72 g/L
Na+	15m Eq/L	140 mEq/L
K+	130 mEq/L	5 mEq/L
Cl-		100 mEq/L
HCO3-	10 mEq/L	27 mEq/L
Ca2+		5.5 mEq/L

*en moyenne, ³⁹

Figure 8 : tableau des concentrations en électrolytes.

1.2.2.1.2. Formation d'œdèmes.

La création d'œdèmes d'insuffisance cardiaque est due à l'expansion du volume interstitiel par fuite du fluide vasculaire vers ce compartiment. Cette fuite est provoquée par une rétention hydrosodée installée pour essayer de lutter contre la baisse du débit circulatoire principalement médiée par l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone. Ils seront apparents lorsqu'ils atteignent 2.5 à 3 litres de plus que le volume interstitiel normal.

Il est important de faire quelques rappels sur les forces qui régissent les mouvements d'eau au sein du compartiment extracellulaire : les forces de Starling pour expliquer leur formation.

A l'intérieur du vaisseau le fluide circulant exerce une force hydrostatique sur sa paroi qui tend à faire sortir le liquide vers l'interstitium. Les protéines circulantes (surtout l'albumine) quant à elles agissent sur la pression oncotique qui tend à retenir le fluide dans les vaisseaux.

La loi de Starling résume la filtration nette de fluide qui est donc la combinaison des deux pressions : ⁴⁰

$$F=PSx(\Delta \text{ pression hydrostatique} - \Delta \text{ pression oncotique}).$$

F : filtration nette, P : perméabilité, S : surface.

C'est une altération de cet équilibre qui induit la formation d'œdèmes par augmentation de la filtration nette. Dans l'insuffisance cardiaque, la diminution du débit circulatoire induit une augmentation du volume circulant, par diminution de son élimination en mettant en jeu le SRAA pour compenser cette diminution, cela provoque une augmentation de la pression hydrostatique et une diminution de la pression oncotique donc une fuite de liquide vers l'interstitium.

Les phénomènes de rétention hydrosodée mis en place pour lutter contre la diminution du débit cardiaque auto-aggravent le phénomène.

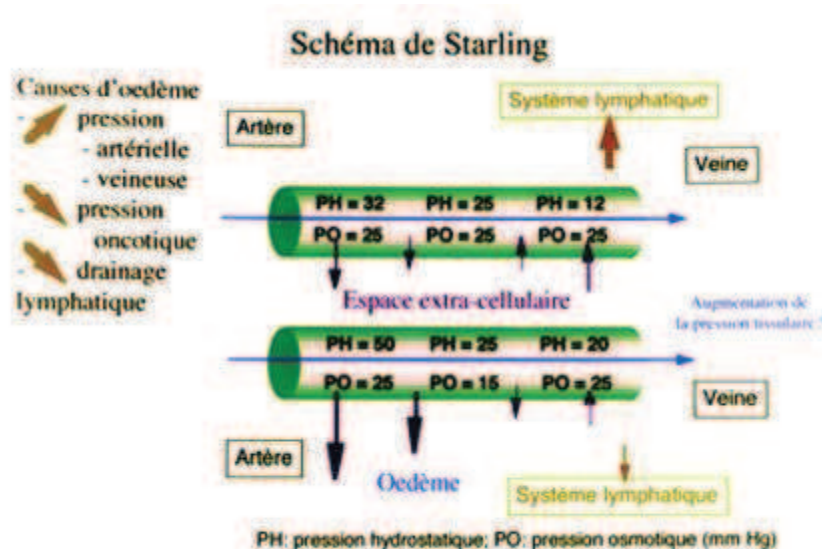


Figure 9 : Schéma des mécanismes de formation des œdèmes.

www.chups.jussieu.fr

1.2.2.2. Action des diurétiques sur les œdèmes.

Les diurétiques sont des substances qui permettent de réduire la concentration extracellulaire d'une substance en augmentant son excrétion urinaire et ainsi diminuent la pression hydrostatique. Comme nous l'avons vu précédemment, la majorité des diurétiques utilisés dans l'insuffisance cardiaque contribuent à l'élimination du sodium (salidiurétiques) en agissant plus ou moins favorablement sur le potassium. Par un effet osmotique, l'élimination des ions sodium entraîne l'eau.⁴⁰

1.2.2.2.1. Synthèse d'urine.

Les reins permettent le maintien de l'homéostasie et l'élimination des déchets dans les urines à l'aide de processus de filtration et de réabsorption.

- L'élaboration de l'urine commence par la filtration glomérulaire évaluée par le débit de filtration glomérulaire ou DFG. Les glomérules laissent passer 90 à 100mL/min de filtrat (eau et électrolytes).
- Ensuite, les tubules rénaux et l'anse de Henlé interviennent pour permettre la réabsorption. La majorité de l'eau et des solutés retournent dans la circulation sanguine.

Au niveau du tubule proximal, 50 à 55% du sodium est réabsorbé dans la circulation générale ainsi que la quasi-totalité du glucose, des phosphates, des acides aminés et organiques (en cotransport avec le sodium au niveau apical des cellules tubulaires). Le sodium réintègre la circulation sanguine à l'aide d'une pompe Na^+/K^+ ou bien Na^+/H^+ ATPase (essentielle dans l'homéostasie acide-base) située au pôle basolatéral de ces cellules. Ces pompes fournissent l'énergie nécessaire à l'entrée des substances au niveau apical.

Le gradient osmotique des substances provoque finalement la réabsorption de l'eau via des pompes à eau.

Au niveau du tube contourné de Henlé, dans sa partie descendante, seule l'eau est réabsorbée. Dans la partie ascendante, on constate l'existence d'un cotransport $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ qui permet la réabsorption du sodium et du chlore à la hauteur de 35 à 40%, le K^+ sera ré excrété au pôle urinaire. Un contre-transport $3\text{Na}^+/\text{2K}^+$ permettra la sortie du sodium au niveau basolatéral pour qu'il puisse rejoindre la circulation générale. En revanche, il est important de noter que cette partie de l'anse est imperméable à l'eau.

Le tubule distal permet la réabsorption de 5 à 8% du chlorure de sodium filtré à l'aide d'un cotransport Na^+/Cl^- au niveau apical et par la même ATPase $3\text{Na}^+/\text{2K}^+$, au niveau basolatéral, que pour la branche ascendante du tube de Henlé. Ce tube est aussi imperméable à l'eau.

Dans le tube collecteur, on constate la présence de canaux sélectifs du sodium au niveau apical qui seront sensibles à l'action de l'aldostérone et du facteur atrial natriurétique (action contradictoire des deux hormones). Le chlore circulera entre les cellules pour un souci d'électro-neutralité. Le potassium sera quant à lui excrété de ces cellules pour rejoindre le filtrat urinaire. L'eau suivra les flux de manière osmotique.

Ceci aboutit à la réabsorption de plus de 99% du sodium dans des conditions normales.⁴¹

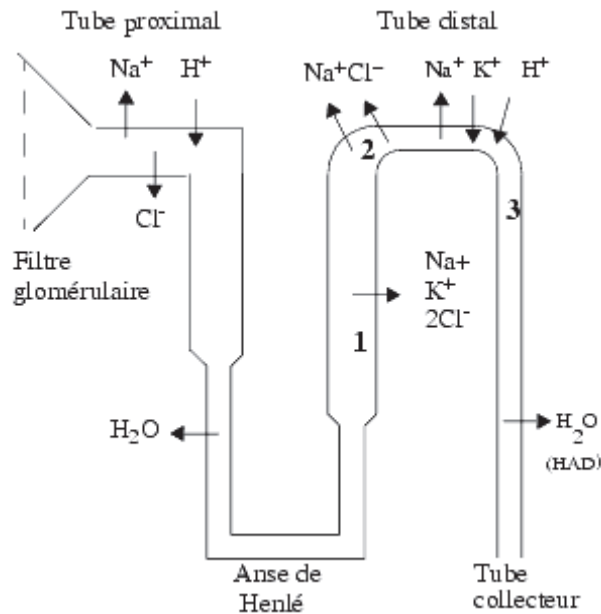


Figure 10 : Schéma des principaux sites de réabsorption des différents ions.

www.pharmacorama.com

1.2.2.2.2. Régulation hormonale et nerveuse.

La régulation hormonale et nerveuse permet de maintenir le DFG constant en luttant contre les variations de pressions ou de natrémie.

Tous les mécanismes agissent de manière à induire une vasoconstriction ou vasodilatation des artérioles rénales efférentes et/ou afférentes.

La première étape est l'autorégulation pour maintenir le DFG lors d'une augmentation de la pression, on constate un étirement des parois artériolaires afférentes qui par réflexe se contractent afin de réduire la pression dans le glomérule et le débit sanguin rénal. Celle-ci n'est possible que dans des limites de pressions : 85 à 180mm Hg. Tout cela est déterminé par les concentrations des ions Na^+ et Cl^- filtrés.

L'hormone anti diurétique (ADH) ou vasopressine est synthétisée au niveau de l'hypothalamus. Elle agit sur le tube collecteur en augmentant leur perméabilité à l'eau (qui se trouve réabsorbée indépendamment du sodium) par création de canaux à eau au niveau apical puis elle circulera librement au niveau basal. Sa sécrétion est induite en cas d'hyper-osmolarité, détectée par les osmorécepteurs du sinus carotidien, et d'hypovolémie.

La libération de rénine induite après stimulation des récepteurs β_1 , entraîne une diminution de la concentration de NaCl tubulaire ou diminution de l'étirement des parois artériolaires. Celle-ci permet d'augmenter la concentration d'angiotensine de type II (vu précédemment). Elle induit une vasoconstriction de l'artéριοle rénale efférente permettant une augmentation du DFG et d'augmenter les sécrétions d'aldostérone qui, elle, permet la réabsorption hydrosodée intense.

La noradrénaline, libérée au niveau rénal, agit sur les récepteurs α adrénergiques pour entraîner une vasoconstriction des artéριοles afférentes afin de diminuer le DFG⁴¹.

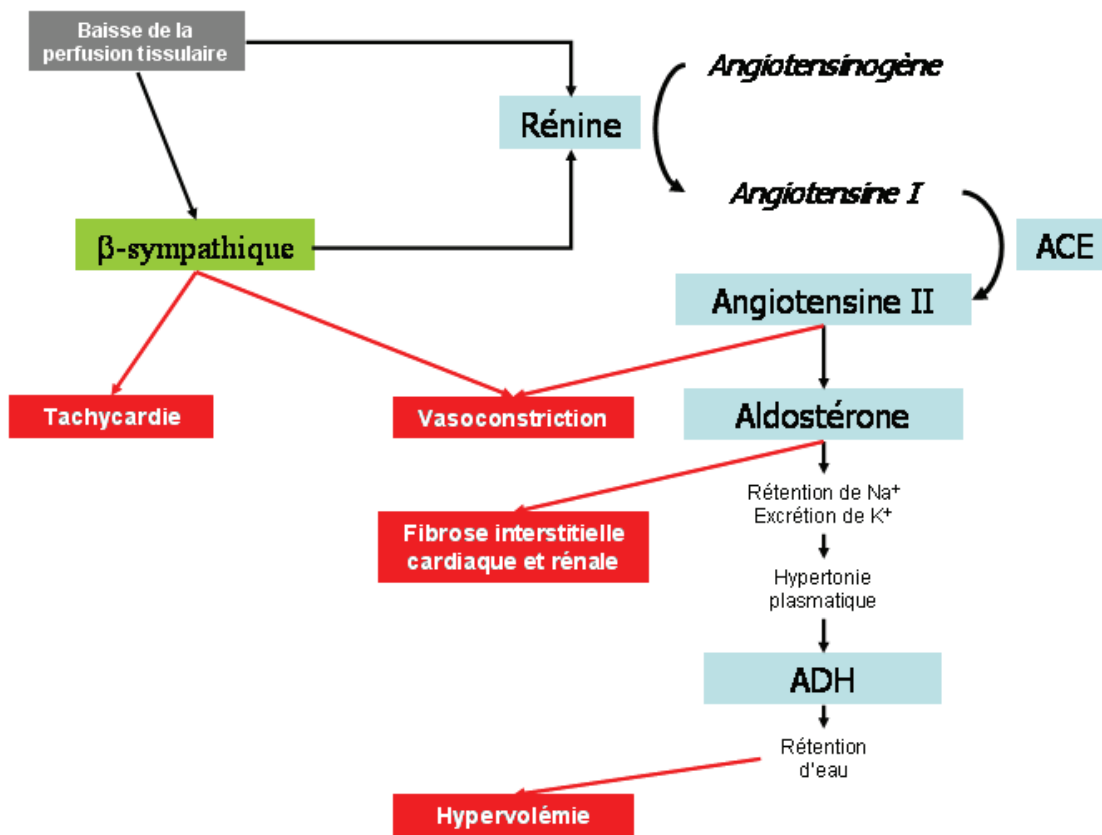


Figure 11 : Schéma de la régulation hormonale sur la formation d'urine

fr.wikipedia.org

1.2.2.2.3. Action des diurétiques.

Les diurétiques agissent, après filtration rénale, chacun au niveau de leur cible d'action : ⁴⁰

- Diurétiques de l'anse : inhibition du cotransport $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ de la branche ascendante de l'anse de Henlé.
- Diurétiques thiazidiques : inhibition du cotransport Na^+/Cl^- du tube distal.
- Diurétiques d'épargne potassique : inhibition des canaux sodiques du tube collecteur.

Ils ont tous une action dépendante de leur dose d'administration (notion de seuil) et de leur site d'action, ainsi un diurétique de l'anse permettra une action plus importante (puisque 30% du sodium est possiblement réabsorbé sur ce site) qu'un diurétique thiazidique (5%) et qu'un épargneur potassique (4%).

Les diurétiques permettent l'élimination des œdèmes en diminuant le volume de fluide circulant ce qui a pour conséquence une diminution des pressions hydrostatiques et une restauration de la pression oncotique. Ainsi nous pouvons constater le retour d'une partie du liquide interstitiel vers la circulation sanguine et donc la fonte des œdèmes et la restauration du volume circulatoire.

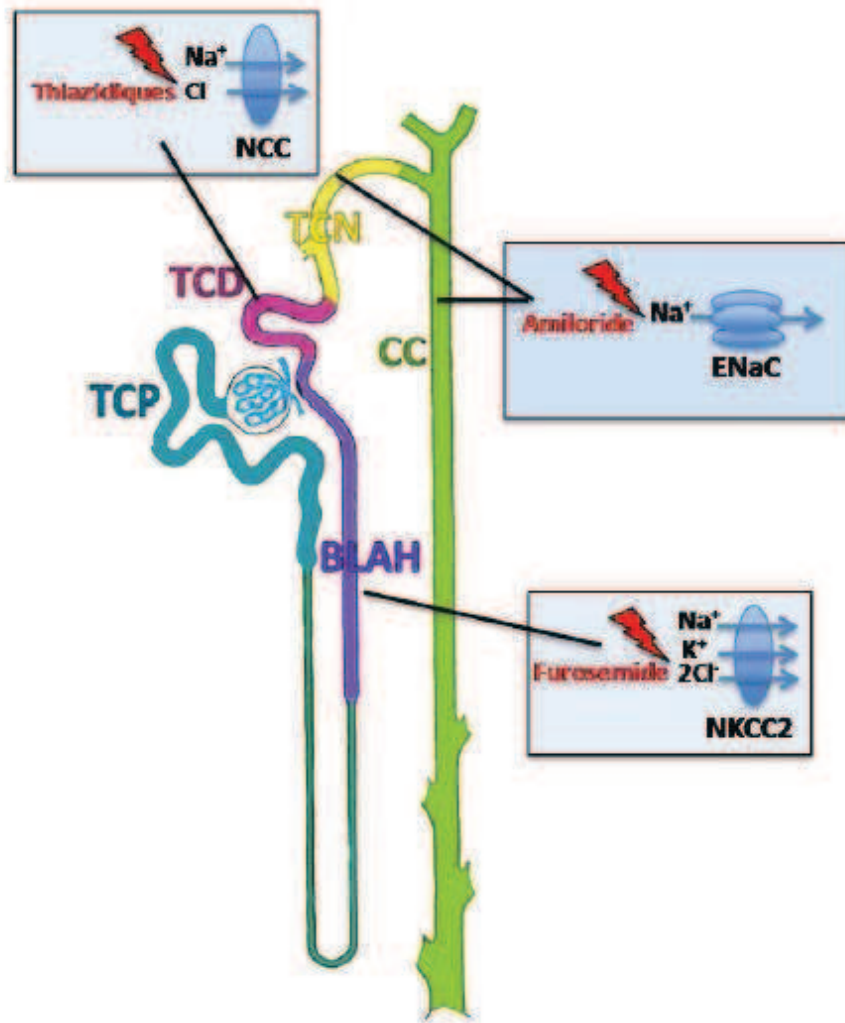


Figure 12 : Schéma des principaux sites d'action des diurétiques.

www.inserm.fr

1.2.2.3. Insuffisance rénale aiguë et anomalie du bilan électrolytique.

1.2.2.3.1. Définition de l'insuffisance rénale aiguë.

Le statut d'insuffisance rénale est déterminé par la mesure de la créatininémie et de la diurèse ainsi que par la connaissance d'un état rénal dit " normal " antérieurement. La créatinine est filtrée et sécrétée par les néphrons mais n'est pas réabsorbée puis elle est éliminée dans les urines. Son degré d'élimination dépend uniquement de sa concentration plasmatique (fixée par le catabolisme musculaire) et du débit de filtration glomérulaire (niveau de la fonction rénale), ce qui en fait un très bon marqueur des capacités de filtration des reins.

Pour les diurétiques, l'insuffisance rénale est dite « aiguë et fonctionnelle », aiguë car elle est normalement transitoire et fonctionnelle car les « organes » reins sont sains mais ce sont les conditions de fonctionnement qui posent problème.

L'insuffisance rénale fonctionnelle correspond à une dégradation brutale en quelques jours de la fonction rénale ; elle est définie par une augmentation rapidement progressive de la créatininémie et de l'urée (de manière beaucoup plus importante) au-delà du niveau de base qu'il soit normal ou non et dans certaines proportions. On en observe plusieurs stades. L'insuffisance rénale aiguë peut aussi se surajouter à une insuffisance rénale chronique déjà existante et c'est un des événements les plus graves que l'on puisse rencontrer en matière de iatrogénie et de diurétique.

Il existe plusieurs classifications pour les critères d'insuffisance rénale aiguë : RIFLE (risk, injury, failure, loss and end stage) affinée en classification AKIN (Acute kidney injury network, complétant la classification RIFLE).⁴¹⁻⁴⁴

Stade	Créatinine sérique	Débit urinaire
1	élévation : - de 1.5 à 1.9 fois de la valeur basale. - Du Δ de créatininémie ≥ 26.5 $\mu\text{mol/L}$ (0.3 mg/dL).	<0.5mL/Kg/h pour 6 à 12h.
2	Elévation de 2 à 2.9 fois de la valeur basale.	<0.5mL/Kg/h pendant plus de 12h.
3	élévation : - de 3 fois de la valeur basale. - ou créatinine sérique ≥ 353.6 $\mu\text{mol/L}$ (4mg/dL).	<0.3mL/Kg/h pendant plus de 24h ou anurie pendant plus de 12h.

Figure 13 : tableau de la classification AKIN des stades d'insuffisance rénale,

1.2.2.3.2. Mécanisme de l'insuffisance rénale aiguë : déshydratation.

Les diurétiques réduisent donc les pressions hydrostatiques par réduction de fluide circulant afin d'attirer dans le secteur vasculaire celui stocké dans l'interstitium sous forme d'œdème (pompe à vide).

Si une trop grande quantité de fluide est éliminée, le débit cardiaque, le volume circulant et les perfusions tissulaires notamment rénales vont chuter. On constatera alors une diminution du débit de filtration glomérulaire par l'augmentation de l'urée et de la créatinine et donc possiblement une situation d'insuffisance rénale.

Tout est une question de vitesse et de durée de traitement : si je fais éliminer rapidement et abondamment le fluide présent dans la circulation sanguine en faisant uriner intensément mon patient, les flux de liquide qui vont de l'interstitium vers la circulation générale n'ont pas le temps de compenser les pertes du secteur vasculaire et de maintenir le volume circulant, même situation si je continue à utiliser des diurétiques et qu'il n'y a plus rien à éliminer. ⁴⁵

On observera aussi, dans ces situations, une sécrétion excessive d'hormone antidiurétique et une activation du système rénine-angiotensine avec des signes de déshydratation cutanée (si utilisation trop longue), associés à une sensation de soif permanente ainsi que des facteurs biologiques d'hémoconcentration (augmentation de l'hématocrite et des protides sanguins). Théoriquement, elles sont réversibles à la restauration de la perfusion, c'est donc une insuffisance rénale fonctionnelle. ⁴⁶

Plus précisément au niveau du rein, cette perte intense de fluide a pour conséquence une vasoconstriction de l'artériole efférente du glomérule, par synthèse accrue de rénine, pour essayer de maintenir une pression de filtration correcte malgré la chute du débit sanguin rénal. Ce mécanisme se poursuit jusqu'à ce qu'il atteigne ses limites et après nous pourrons observer l'insuffisance rénale. Elle sera marquée par une réabsorption majeure du sodium et de l'eau par sécrétion accrue d'aldostérone pour restaurer un débit systémique convenable. On pourra aussi observer une oligurie dans les cas extrêmes.

Celle-ci est favorisée par l'utilisation prolongée et à des doses importantes de diurétiques surtout s'ils sont combinés à un régime sans sel plus ou moins strict, c'est pour cela qu'il est important de réaliser des prises de sang régulières afin de surveiller l'état rénal et d'être vigilant aux signes de déshydratation tels que l'asthénie, la soif, la sensation de goût métallique, la sécheresse cutanée et buccale.^{40, 45, 46}

1.2.2.3.3. Bilan électrolytique et diurétiques.

Une hyperkaliémie est souvent constatée par diminution de la sécrétion d'aldostérone surtout en cas d'insuffisance rénale et avec l'utilisation des diurétiques de l'anse.

Quant à eux les diurétiques d'épargne potassique peuvent être à l'origine d'une hyperkaliémie en bloquant les échanges sodium/potassium pour la réabsorption du premier au niveau du tube collecteur.

Une hyponatrémie sous diurétiques peut être retrouvée sous traitement prolongé et souvent associée à une déshydratation extra cellulaire et une hypochlorémie voire une hypocalcémie (pour les diurétiques de l'anse).

Une alcalose métabolique peut être parfois constatée sous diurétiques de l'anse pour cause d'une trop grande concentration d'ion sodium au niveau du tube distal car ils seront échangés avec des ions H⁺.

1.2.2.3.4. Prise en charge de l'insuffisance rénale aiguë.

Ici, l'impact des diurétiques implique une cause pré-rénale ce qui est plutôt de bon pronostic en terme de guérison.

Pour pallier l'insuffisance rénale fonctionnelle, il sera judicieux d'arrêter l'administration de l'ensemble des molécules néphrotoxiques (diurétiques, IEC, sartans...) et de réhydrater de manière prudente avec du sérum physiologique isotonique ou du glucose à 5% en fonction de la gravité et de faire boire le patient afin de restaurer une volémie efficace.

La réhydratation doit se faire de manière assez rapide pour éviter tout risque de nécrose tubulaire.

1.2.2.4. Impact des autres traitements néphrotoxiques de l'insuffisance cardiaque.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion empêchent la transformation de l'angiotensine de type I en type II. Ils permettent ainsi, au niveau rénal, de ne pas induire de vasoconstriction de l'artériole efférente et donc de diminuer la filtration rénale pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale en cas de trop grande variation de la tension. Ils réduisent aussi la sécrétion d'aldostérone afin de diminuer les mécanismes de rétentions hydrosodées et en contrepartie, ils provoquent une hyperkaliémie majorée en cas d'addition à d'autres traitements hyperkaliémiant. Quelques cas d'hyponatrémie sous IEC ont été constatés.

Les sartans agissent sur le même principe : ils inhibent l'action de l'angiotensine de type II donc la libération d'aldostérone d'où une hyperkaliémie (majorée surtout si d'autre traitement hyperkaliémiant), ainsi que la vasoconstriction de l'artère rénale efférente et donc l'insuffisance rénale par trop grande réduction du débit de filtration glomérulaire. Ce risque est surtout majoré en cas de sténose de l'artère rénale afférente.

Les anti-aldostérones favorisent les hyperkaliémies en inhibant les échanges Na^+/K^+ par inhibition de la réabsorption du sodium c'est pour cela qu'une association avec un diurétique hypokaliémiant peut être intéressante.

Il faudra faire la part des choses entre l'insuffisance rénale aiguë induite par diurétiques et/ou par les autres traitements néphrotoxiques.

2. Etude : Décompensation cardiaque globale et facteurs prédictifs d'une insuffisance rénale aiguë.

La prévalence et les conséquences de l'insuffisance rénale aiguë sont peu rapportées dans la littérature dans les suites immédiates d'une décompensation cardiaque globale.

L'objectif de cette étude est de mesurer la prévalence de l'insuffisance rénale aiguë, d'identifier des critères prédictifs, d'évaluer l'impact des traitements de l'insuffisance cardiaque sur le plan rénal et biologique et d'en tirer les conséquences.

Les données ont été recueillies dans un tableau Excel. Les statistiques ont été déterminées avec l'aide du logiciel SPP.

2.1. Méthode.

2.1.1. Population.

Nous avons inclus 50 patients consécutifs entre le 25 janvier et le 29 Mai 2012, issue de l'unité Lenègre du service de cardiologie du CHU de Rouen, admis pour décompensation cardiaque selon les critères de Framingham (2 critères majeurs ou un critère majeur et 2 critères mineurs), qu'elle soit à fraction d'éjection altérée ou conservée, droite ou gauche.

Les critères de Framingham sont les suivants : ³

Les critères majeurs :

- *Dyspnée paroxystique nocturne ou orthopnée.*
- *Distension veineuse.*
- *Râles crépitants à l'auscultation.*
- *Cardiomégalie à la radiographie aux rayons X.*
- *Œdème aigu du poumon (OAP).*
- *Bruit B3 ou galop à l'auscultation.*
- *Augmentation de la pression veineuse centrale (>16 cm d'eau à droite).*
- *Temps de recoloration cutané >2.5s.*
- *Reflux hépatojugulaire.*
- *Œdème pulmonaire, une congestion viscérale, ou cardiomégalie à l'autopsie.*

Les critères mineurs :

- Œdème des deux chevilles.
- Toux nocturne.
- Dyspnée à l'effort commun.
- Hépatomégalie.
- Un épanchement pleural à la radiographie.
- Capacité vitale réduite à 30%.
- Tachycardie (rythme > 120/min).

Critères majeurs ou mineurs :

- Une perte de poids >4.5 kg en 5 jours en réponse à un traitement par diurétiques.

2.1.2. Définition de l'insuffisance rénale aiguë.

La population a été divisée en 2 groupes en fonction des résultats du Δ de créatinine, mesuré par rapport au pic de créatinine et à la mesure de la créatinine du patient à l'entrée de celui-ci, afin de répondre à la définition proposée par la société de néphrologie: ⁴¹⁻⁴⁴

- Un groupe ayant développée d'insuffisance rénale aiguë : IRA+
- Un groupe n'ayant pas développé d'insuffisance rénale aiguë : IRA-

Stade de l'IR*	Créatinine sérique	Débit urinaire
1	Elévation : <ul style="list-style-type: none"> - de 1.5 à 1.9 fois de la valeur basale. - Du Δ de créatininémie \geq 26.5 μmol/L (0.3 mg/dL). 	<0.5mL/Kg/h pour 6 à 12h.
2	Elévation de 2 à 2.9 fois de la valeur basale.	<0.5mL/Kg/h pendant plus de 12h.
3	Elévation : <ul style="list-style-type: none"> - de 3 fois de la valeur basale. - créatinine sérique \geq 353.6μmol/L (4mg/dL). 	<0.3mL/Kg/h pendant plus de 24h ou anurie pendant plus de 12h.

*IR = insuffisance rénale.

Figure 13 : tableau de définition AKIN des stades d'insuffisance rénale.

2.1.3. Paramètres recueillis.

Nous avons recueilli, pour chaque patient les données correspondantes aux paramètres suivants :

- La démographie : âge, sexe et date d'entrée.
- Les facteurs de risques cardiovasculaires : diabète, hypertension, insuffisance rénale chronique ou hypercholestérolémie.
- La cardiopathie : le type, la FE et les facteurs déclenchants de la décompensation cardiaque.
- Les signes vitaux : tension artérielle, fréquence cardiaque et saturation en oxygène à l'entrée.
- Les signes physiques : présence de signes d'insuffisance cardiaque droite et/ou gauche.
- Le traitement à visée cardiologique à l'entrée, pendant l'hospitalisation et à la sortie : IEC ou ARA II ; diurétiques de l'anse ou thiazidiques ; antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes.

- La créatinine, l'urée, la natrémie, la kaliémie et la chlorémie à l'entrée, au pic et à la sortie ainsi que les délais des pics par rapport au premier jour d'hospitalisation.
- L'hémoglobine et le NT-ProBNP à l'entrée.
- Les mesures correctives adoptées en cas d'élévation de la créatininémie.
- Et enfin la date de sortie ainsi que la durée totale d'hospitalisation.

2.2. Résultats.

2.2.1. Population à l'admission.

Il y avait 23 femmes (46%) et 27 hommes (54%) d'un âge moyen de 79.3 ± 10.6 ans (extrêmes de 43 à 95 ans). Ils sont un peu plus âgés que pour les autres études (73 ans).

2.2.2. Les antécédents.

Nous avons considéré l'insuffisance rénale comme facteur de risque cardiovasculaire. Comme le montre la figure 14, La population se compose essentiellement de patients exposés à l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie. Le diabète est le 4^{ème} facteur de risque cardiovasculaire après l'insuffisance rénale.

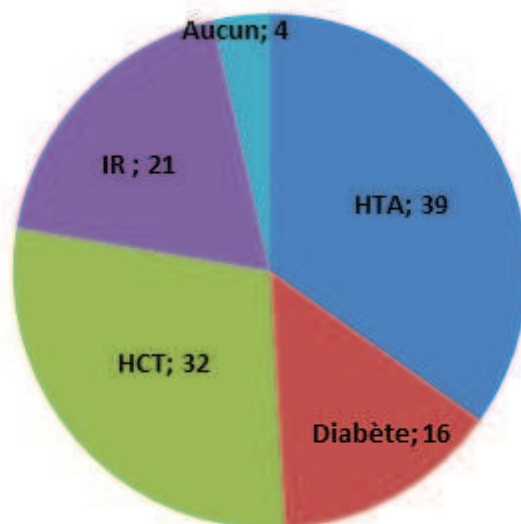


Figure 14 : Nombre de patients recensés pour chaque paramètre étudié : hypertension (HTA), diabète, hypercholestérolémie (HCT) et insuffisance rénale (IR).

La figure 15 montre que les patients sont principalement exposés à 1 ou 2 facteurs de risque cardiovasculaire.

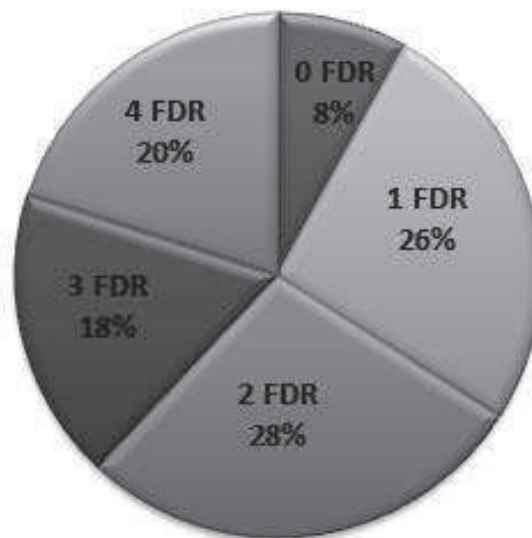


Figure 15: camembert illustrant le nombre cumulé de facteurs de risque cardiovasculaire (FDR).

2.2.3. Etiologie et facteur de décompensation de de l'insuffisance cardiaque.

Comme le montre la figure 16, la cardiopathie ischémique est la première cause de d'insuffisance cardiaque suivie des valvulopathies et de la cardiopathie hypertensive. Les autres causes sont plus exceptionnelles. L'hypertension pulmonaire a été retrouvée dans moins de 10% des cas.

La fraction d'éjection cardiaque est moyennée à $45.9 \pm 18.1\%$. Si nous considérons qu'une fraction d'éjection inférieure ou égale à 40% permet de définir l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée alors nous constatons qu'il y a 20 personnes qui en souffrent (dont 6 femmes et 14 hommes) et 29 personnes qui souffrent d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection conservée (dont 16 femmes et 13 hommes, comme le montre les études). Cette mesure de la fraction d'éjection a été impossible chez une personne obèse.

Les facteurs déclenchants de la décompensation d'insuffisance cardiaque sont les écarts de régime, l'infection et les troubles du rythme. L'évolution naturelle de la maladie est la 4^{ème} cause de décompensation.

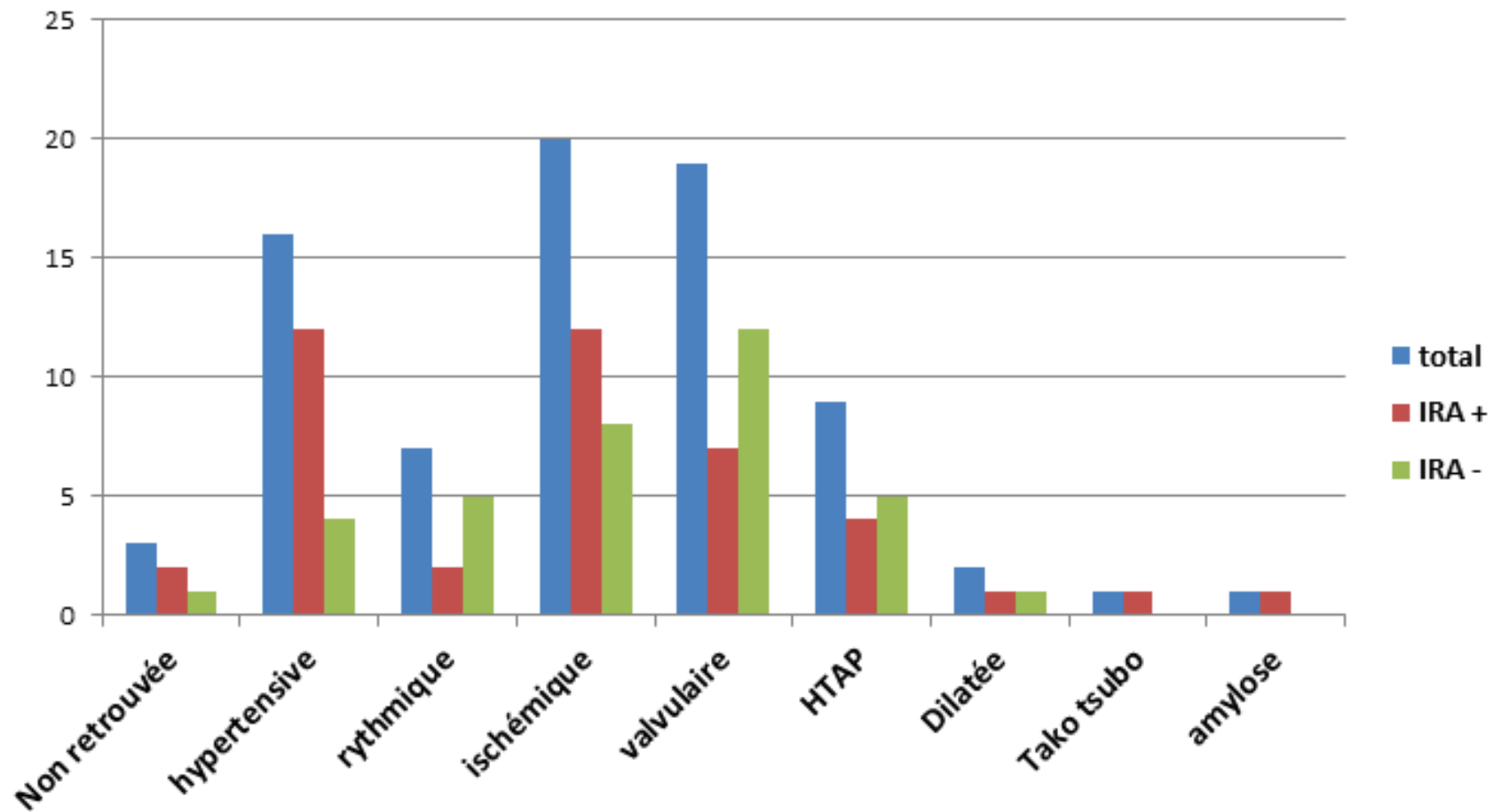


Figure 16 : Etiologie des décompensations cardiaques

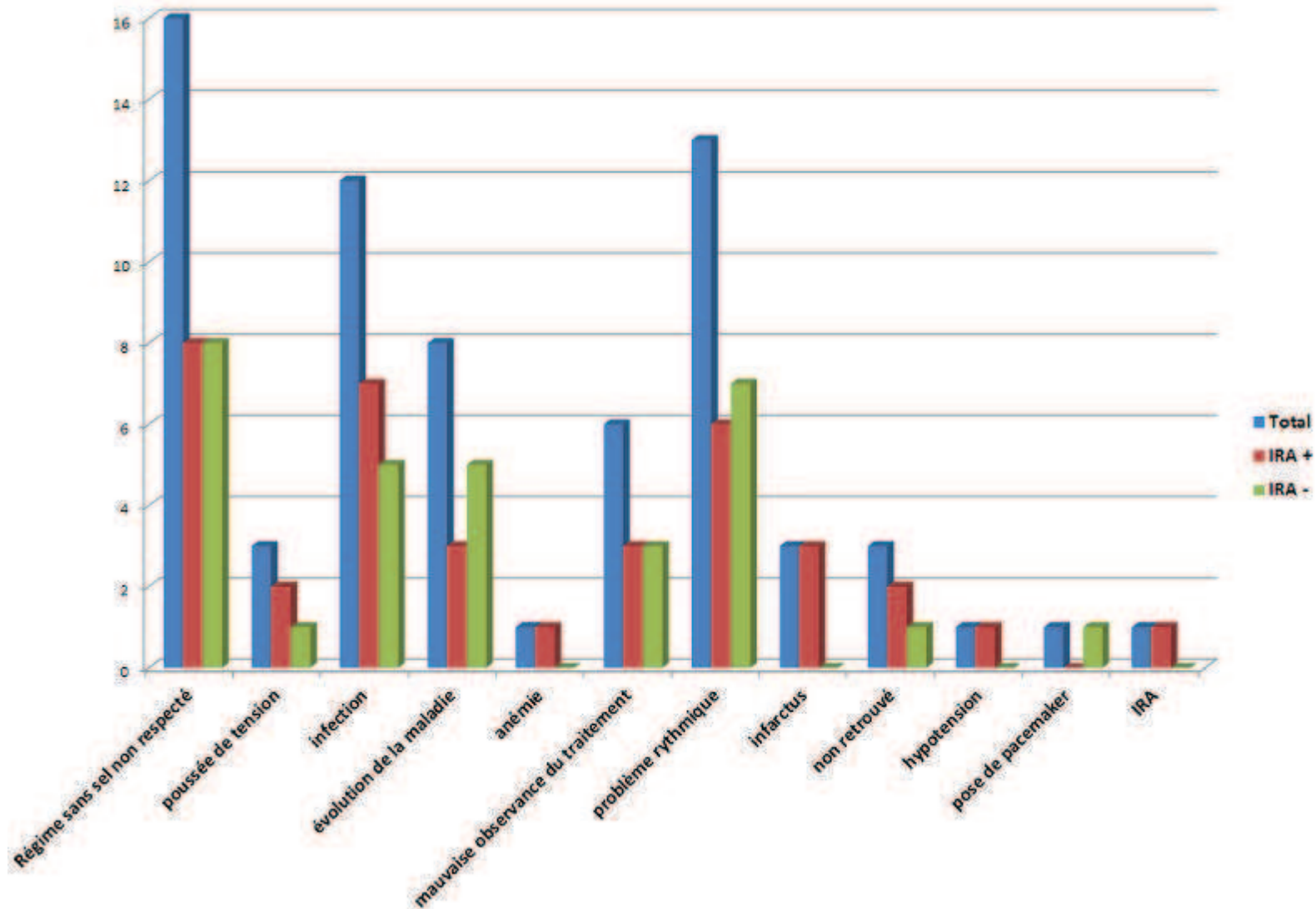


Figure 17 : Graphique des facteurs déclenchants de la décompensation cardiaque.

2.3. Présentation clinique.

43 d'entre eux avaient des signes d'insuffisance cardiaque gauche, 38 avaient des signes d'insuffisance cardiaque droite et 32 avaient les 2 simultanément.

La pression artérielle est de 136 ± 27 mm Hg, La fréquence cardiaque est de 90 ± 23 bpm. La saturation en oxygène est en moyenne de 95.7% le jour de l'entrée.

2.4. Biologie d'entrée.

Les paramètres moyens mesurés à l'entrée et qui nous intéressent, concernent la biologie du rein afin de suivre l'insuffisance rénale : l'urée 14.2 ± 7.74 mmol/L ainsi que la créatinine 144.76 ± 61.41 µmol/L.

Nous avons aussi surveillé la biologie standard comme la natrémie 139 ± 4.48 mmol/L, la kaliémie 3.99 ± 0.64 mmol/L, la chlorémie 100.22 ± 5.41 mmol/L ainsi que l'hémoglobininémie 12.41 ± 1.98 g/dL.

Et enfin le NT-proBNP moyen pour quantifier et valider le diagnostic l'insuffisance cardiaque : 10601 ± 11684.5 pg/mL.

2.5. Traitements.

26 personnes sont placées sous oxygène avec 3.62 L en moyenne.

Comme le montre le tableau 18, l'utilisation des IEC ou des ARA 2 décline au cours de l'hospitalisation du fait de l'augmentation des taux de créatinine fréquemment observée. Nous pouvons remarquer que ceux-ci sont peu utilisés malgré qu'ils soient les premières molécules à instaurer dans les recommandations en cas de diagnostic d'insuffisance cardiaque.

Le recours aux diurétiques de l'anse chez l'ensemble des patients est nécessaire pour diminuer les signes congestifs mais leur utilisation abusive ou prolongée est source d'insuffisance rénale aiguë. Lors de l'hospitalisation les doses de diurétiques sont continuellement remaniées en fonction de la biologie quotidienne. Les autres diurétiques sont utilisés dans le but de renforcer les effets des diurétiques de l'anse.

Les antagonistes des récepteurs au minéralocorticoïdes (ARM) contribuent aux mécanismes d'insuffisances rénales. On peut aussi voir que malgré être un traitement recommandé dans l'insuffisance cardiaque leur utilisation reste limitée.

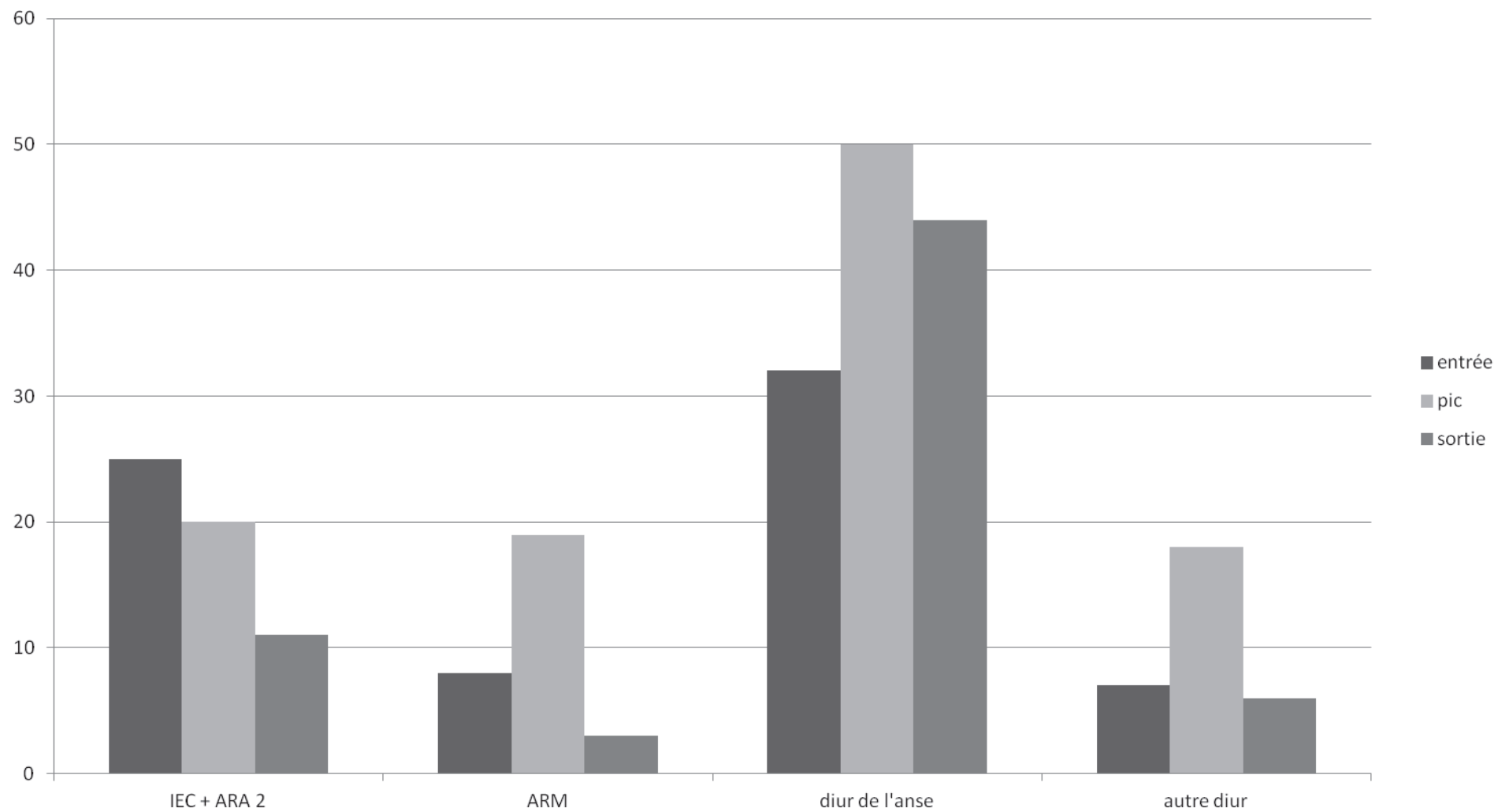


Figure 18 : utilisation des traitements ayant un impact rénal.

2.6. L'insuffisance rénale aiguë.

2.6.1. Prévalence de l'insuffisance rénale aiguë.

Nous obtenons un groupe de 26 personnes qui a développé une insuffisance rénale aiguë (IRA+) et un second groupe de 24 personnes n'ayant pas développé d'insuffisance rénale aiguë (IRA-).

Comme le montre le tableau 19, le pic d'insuffisance rénale aiguë survient au 10^{ème} jour. La créatinine culmine à 239 µmol/L avec une augmentation de 65% par rapport à l'état de base. On remarque un délai d'apparition du pic beaucoup plus long pour les patients IRA +, 10.4 jours en moyenne contre 3.4 jours pour les IRA -. Cette insuffisance rénale ne s'accompagne pas d'hyperkaliémie. Nous pouvons remarquer que le délai d'apparition du pic d'hyponatrémie est corrélé à celui d'apparition du pic de créatinine dans les 2 groupes (10.4 contre 9.27 jours et 3.4 contre 6.2 jours). Cela est bien en relation avec l'utilisation prolongée de salidiurétique.

La chlorémie reste non significative.

Toutefois, l'insuffisance rénale s'accompagne d'une élévation significative de l'urée.

Paramètres au pic de créatinine	IRA -	IRA +	p
Créatinine			
Pic Créatinine (μmol/L)	145 ± 61	239 ± 107	0.0005
Δ Créatinine (μmol/L)	6 ± 7	89 ± 76	3.2 10 ⁻⁶
Δ Créatinine (%)	5.1 ± 6.7	65.4 ± 55.5	3.1 10 ⁻⁶
Délai pic depuis entrée (jours)	3.4 ± 3.1	10.4 ± 9.6	0.0001
Urée			
Urée (mmol/L)	14.5 ± 6.8	24.7 ± 11.7	0.0005
Δ urée	0.9 ± 3.1	10.0 ± 8.9	2.1 10 ⁻⁵
% Δ urée	11.9 ± 16.9	93.7 ± 95.2	0.0001
Natrémie			
Na+ (mmol/L)	138 ± 5	136 ± 7	0.239
Δ Na+	-0 ± 3	-3 ± 7	0.074
% Δ Na+	-0.3 ± 2.0	-2.2 ± 5.0	0.084
Pic hypoNa+ (mmol/L)	135 ± 5	131 ± 5	0,0014
Délai pic hypoNa+ (jours)	4,625 ± 3,24	9,27 ± 7,66	0,0083
Kaliémie			
K+ (mmol/L)	4.0 ± 0.7	4.3 ± 0.8	0.195
Δ K+	0.2 ± 0.5	0.1 ± 0.9	0.570
% Δ K+	6.4 ± 15.6	3.4 ± 23.6	0.603
Chlorémie			
Cl- (mmol/L)	96 ± 6	95 ± 6	0.485
Δ Cl-	-23 ± 42	-28 ± 41	0.662
% Δ Cl-	-22.1 ± 40.9	-27.4 ± 41.0	0.650

Tableau 19 : biologie au pic de créatinine.

2.6.2. Facteurs prédictifs d'une insuffisance rénale.

- *En fonction du terrain*

Paramètres	IRA- N = 24	IRA + N = 26	p
Age (ans)	75.9 ± 12.4	82.5 ± 6.9	0.037
Sexe (Femme, %)	57.7	50.0	0.777
FRCV			
HTA (%)	75.0	80.8	0.738
Diabète (%)	20.8	42.3	0.09
Hypercholestérolémie(%)	59.9	69.2	0.557
Cardiopathie			
Ischémique	8	12	0.35
Valvulaire	12	7	0.09
Hypertensive	12	4	0.026
FE VG	45.5 ± 17.5	46.2 ± 19.0	0.97

Tableau 20 : tableau des facteurs prédictifs en fonction du terrain.

- En fonction du traitement à l'entrée :

Paramètres	IRA - N = 24	IRA + N = 26	p
IEC/ARA2 (%)	45.8	53.8	0.77
Diurétiques de l'anse (%)	65.2	65.4	1.00
Diurétiques autres (%)	15.2	15.4	1.00
ARM (%)	25.0	7.7	0.13
Insulinothérapie (%)	20.8	34.6	0.35
Anti Diabétique Oral (%)	8.3	11.5	1.00

Tableau 21 : tableau des facteurs prédictifs en fonction du traitement.

- En fonction de la présentation clinique d'entrée :

Paramètres	IRA - N = 24	IRA + N = 26	p
SaO2 (%)	96.77 ± 2.92	96.1 ± 1.81	0.88
PAS (mmHg)	135.6 ± 31.8	137.1 ± 23.1	0.54
PAD (mmHg)	74.5 ± 20.0	75.3 ± 16.9	0.58
FC (bpm)	96.3 ± 24.9	83.5 ± 19.5	0.053
IVG (%)	79.2	96.2	0.093
IVD (%)	45.8	53.8	0.514
Diurèse pendant hospitalisation (L)*	7.8 ± 11.78	15.96 ± 16.14	0.048

* la diurèse n'a pas été correctement relevée tous les jours.

Tableau 22 : tableau des facteurs prédictifs en fonction de la présentation clinique.

- En fonction des données paracliniques à l'entrée

Paramètres	IRA - N = 24	IRA + N = 26	p
Urée (mmol/L)	13.6 ± 8.3	14.7 ± 7.3	0.41
Créatinine (µmol/L)	139.1 ± 60.9	150.0 ± 62.6	0.46
Na ⁺ (mmol/L)	138.4 ± 4.2	139.2 ± 4.8	0.46
K ⁺ (mmol/L)	3.8 ± 0.6	4.9 ± 0.6	0.03
Cl ⁻ (mmol/L)	99.2 ± 6.0	101.2 ± 4.7	0.20
Hémoglobine (g/dL)	12.8 ± 1.7	12.0 ± 2.2	0.19
NT-proBNP (pg/mL)	9554 ± 8090	11567 ± 14330	0.88

Tableau 23 : Tableau des facteurs prédictifs en fonction des données paracliniques.

2.6.3. Biologie à la sortie de l'hôpital :

Paramètres	IRA -	IRA +	p
Urée			
Urée (mmol/L)	14.43 ± 7.1	23.32 ± 12.77	0.004
Δ urée	1.35 ± 4.14	8.43 ± 10.1	0.002
% Δ urée	20.97 ± 44.39	74.03 ± 83.73	0.008
Créatinine			
Créatinine (μmol/L)	118.67 ± 40.84	191.23 ± 99.9	0.002
Δ Créatinine	-17.67 ± 30.52	40.81 ± 78.2	0.0013
% Δ créat	-9.19 ± 15.81	30.13 ± 52.31	0.0009
Sodium			
Na+ (mmol/L)	137.8 ± 4.83	135.65 ± 6.85	0.203
Δ Na+	-0.541 ± 3	-3.58 ± 7.33	0.065
% Δ Na+	-0.38 ± 2.19	-2.49 ± 5.34	0.078
Kaliémie			
K+ (mmol/L)	4.2 ± 0.51	4.24 ± 0.68	0.804
Δ K+	0.42 ± 0.74	0.06 ± 0.8	0.102
% Δ K+	13.88 ± 21.9	2.95 ± 18.88	0.064
Chlorémie			
Cl- (mmol/L)	98.86 ± 5.49	94.36 ± 6.18	0.016
Δ Cl-	-12.67 ± 35.45	-21.35 ± 36.11	0.0641
% Δ Cl-	XXX	XXX	0.593
Durée d'hospitalisation (jours)	9.36 ± 5.61	17.73 ± 13.36	0,001

Tableau 25 : tableau de la biologie à la sortie de l'hôpital.

La durée moyenne d'hospitalisation est de $13,9 \pm 11,26$ jours ce qui correspond aux données recueillies par l'étude EFICA de 2004 (15 jours) ³⁵.

Les patients ressortent avec en moyenne une créatinine réduite par rapport au pic. Le reste du bilan s'est normalisé.

2.7. Suivi.

2.7.1. Suivi sur les ajustements thérapeutiques.

Dans le groupe IRA +, le traitement par IEC ou ARA 2 est arrêté au moment de l'insuffisance rénale aiguë sauf chez une personne où ils sont poursuivis. Chez les IRA-, les IEC et ARA2 se trouvent arrêtés dans 40% des cas lors d'augmentation de la créatinine, pour le reste ils sont maintenus voir même titrés de manière à atteindre une dose optimale avant la sortie de l'hôpital.

En ce qui concerne les ARM, leur administration a souvent été effectuée sous forme ponctuelle de Soludactone® pour stimuler la diurèse. Les rares patients déjà sous ARM se sont vu réduire voire arrêté leur administration sauf chez une personne du groupe IRA -.

Pour les diurétiques de l'anse, leur utilisation se trouve généralisée et maximale afin de réduire les signes de congestions. On remarque un schéma de charge maximale au début puis une réduction (voire un arrêt) des doses avec une réduction des signes ou apparition d'insuffisance rénale. Les patients ressortent, en théorie, de l'hôpital avec une dose de diurétique légèrement supérieure que celle qu'ils avaient à l'entrée.

Dans quelques cas d'insuffisance rénale important une réhydratation avec du G5® ou du sérum physiologique s'est trouvée nécessaire. Dans les cas extrême de choc cardiogénique des cures de dobutamine ont été instaurées afin de retrouver une diurèse.

On a observé une ponction d'ascite.

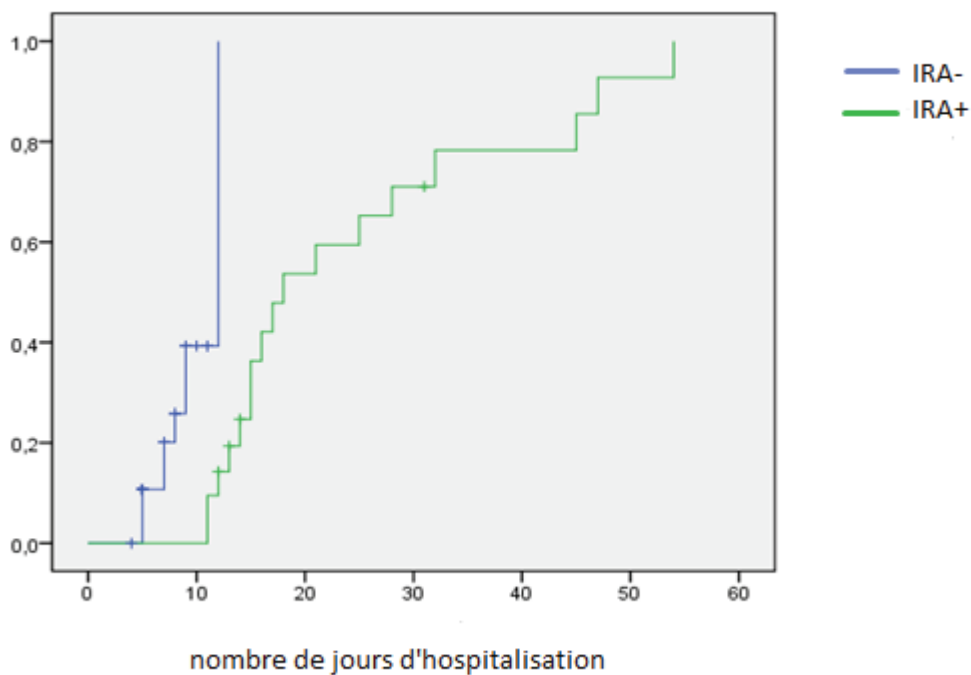
2.7.2. Suivi sur le pronostic.

Au terme de ce travail, 4 personnes sont décédées et ont développé une insuffisance rénale plutôt sévère, soit 8% de la population ce qui est important mais dans l'ordre des autres études.³⁵ nous pouvons donc comprendre qu'une insuffisance rénale aiguë favorise, dans cette situation la mortalité.

La durée d'hospitalisation a été prolongée chez 9 patients officiellement d'environ 5.67 jours en moyenne (9.36 ± 5.61 vs. 7.73 ± 13.36 j, $p = 0.0001$).

2.7.3. Kaplan Meier.

Le graphe de Kaplan Meier montre une réduction significative de la durée d'hospitalisation en l'absence d'insuffisance rénale aiguë (log Rank, $p = 0.0001$)



Graphique 26 : représentation de Kaplan Meyer des jours d'hospitalisation.

2.7.4. Analyse univariée et multivariée des facteurs prédictifs.

Les p significatifs obtenus avec l'aide de l'endpoint pour l'analyse univariée sont :

- L'âge : $p = 0.02$,
- L'insuffisance Ventriculaire Gauche : $p = 0.05$,
- La fréquence Cardiaque : $p = 0.05$,
- La kaliémie à l'entrée : $p = 0.02$,

En revanche, pour les facteurs « Sexe et Diabète » le p obtenu est non significatif.

Malheureusement en analyse multivariée, aucun facteur prédictif ne peut être défini.

Conclusion.

Chez les patients admis pour insuffisance cardiaque aiguë congestive de cette étude, l'insuffisance rénale aiguë :

1. Concerne 52% des admissions,
2. Est de type fonctionnelle
3. N'a pas de facteur prédictifs à l'admission,
4. Pendant l'hospitalisation, la polyurie est un facteur associé,
5. Entraîne un allongement de la durée d'hospitalisation.

3. Discussion.

Une dysfonction rénale est fréquente chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque et est associée à une morbidité et une mortalité élevées. Les dysfonctions cardiaque et rénale peuvent s'aggraver mutuellement par de multiples mécanismes tels que la surcharge liquidienne et la pression veineuse accrue, l'hypoperfusion, l'activation neuro-hormonale et inflammatoires, et un traitement concomitant. L'interaction entre la dysfonction cardiaque et rénale peut être critique pour la progression de la maladie et le pronostic de survie. C'est ce que l'on appelle le syndrome cardio-rénal.

Ainsi, l'évaluation de la fonction rénale chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque est importante car elle peut refléter leur statut hémodynamique et fournir une meilleure évaluation pronostique.

Les peptides natriurétiques sont la référence des biomarqueurs en matière d'insuffisance cardiaque et ont fixé la norme pour la façon dont un biomarqueur, bien validé, peut être utile pour le diagnostic / pronostic de la maladie et le suivi de la réponse au traitement ainsi que la gestion des maladies chroniques. Pour les patients avec une insuffisance rénale aiguë dans le cadre d'une maladie cardiaque, de nouveaux biomarqueurs tels que la gélatinase neutrophile associée à lipocaline, la cystatine C, la lésions rénales molécule-1 et l'IL-18 sont en train de devenir les premiers signaux de dysfonctionnement rénal avant toute élévation de la créatinine sérique.

Plus de recherche avec tous ces nouveaux biomarqueurs est nécessaire, mais les premiers résultats sont très prometteurs. La prévention de l'insuffisance rénale avec de nouvelles thérapies pourraient aussi améliorer les résultats, bien que des preuves solides fassent encore défaut.⁴⁷

3.1. Facteurs prédictifs de la littérature.

Une méta-analyse sur 504535 dossiers de 31 études a été réalisée, par des examinateurs indépendants, pour déterminer les facteurs prédictifs de l'insuffisance rénale aiguë chez les personnes gravement malades, dans les unités de soins intensifs, mais pas forcément atteint d'insuffisance cardiaque au départ.⁴⁹ Il en

ressort que l'âge, le diabète, l'hypertension, de la créatinine de base plus élevé, l'insuffisance cardiaque, septicémie/syndrome de réponse inflammatoire systémique, l'utilisation de médicaments néphrotoxiques, seraient ces facteurs prédictifs en général.

Or, cette méta-analyse regroupe 31 études qui se sont vu utilisées un total de 26 définitions différentes de l'insuffisance rénale aiguë. On peut se donc se demander s'il y a une véritable harmonie des résultats. Elle inclut des patients chirurgicaux et/ou médicaux, avec des sévérités à l'admission variables. . Des différences entre les pratiques et les observations dans chaque unité de soins peuvent, peut-être, aussi expliquer la différence avec nos résultats.

Une étude brésilienne a été réalisée de mars 2010 à février 2011 dans le service de soins intensifs de cardiologie.⁵⁰ Les patients insuffisants cardiaques étaient sélectionnés selon les critères de Boston (échelle de diagnostic nécessitant d'obtenir un score supérieur à 8 pour être diagnostiqué, basée sur l'anamnèse des critères cliniques et radiologiques) et l'insuffisance rénale est basée selon les critères AKIN. Nous avons donc une même définition de l'insuffisance rénale aiguë mais une méthode diagnostic différente par rapport à notre étude. Elle a inclut 85 patients et comporte 55% d'hommes. Dans celle-ci, la cardiopathie valvulaire et un traitement non adapté étaient la cardiopathie et le facteur déclenchant majoritaires. L'insuffisance rénale est retrouvée chez 76.5% des patients dont l'ensemble des insuffisants rénaux chroniques, ils avaient plus de 60 ans et étaient plus anémiés. La durée d'hospitalisation et la mortalité étaient également plus important chez les insuffisants rénaux. Nous avons retrouvé des résultats similaires dans notre étude. Ils en tirent la conclusion que l'insuffisance rénale aiguë est fréquente dans la décompensation d'insuffisance cardiaque, en particulier à un stade avancé, chez les personnes âgées et les patients atteints de maladie rénale chronique, et elle est associée à plus d'hospitalisation et une mortalité plus élevée. La durée d'hospitalisation est un facteur prédictif indépendant.

Une étude brésilienne a été réalisée sur l'incidence de l'insuffisance rénale aiguë et s'il existe une association entre l'utilisation de furosémide et le développement de l'insuffisance rénale aiguë chez les patients gravement malades en unité de soins intensifs.⁵¹ Elle porte sur 132 patients de janvier 2010 à janvier 2011. Ils en

concluent que l'incidence de l'insuffisance rénale aiguë est de 55% et que l'âge, l'utilisation du furosémide, et le choc septique sont des facteurs prédictifs de l'insuffisance rénale aiguë chez ces patients. Bien sûr, les patients inclus n'étaient pas forcément en décompensation cardiaque mais elle démontre bien l'influence du furosémide dans l'apparition de l'insuffisance rénale aiguë. On notera une incidence du même ordre que pour notre étude (52% vs 55%).

Une autre étude a été réalisée par des chercheurs chinois, *Elderly patients with acute kidney injury (aki): Clinical features and risk factors for mortality..* C'est une étude prospective sur les patients âgés atteints d'insuffisance rénale aiguë (âge \geq 65 ans) qui a été réalisée. Un échantillon consécutif de 99 patients âgés atteints d'insuffisance rénale aiguë a été évalué. Ces patients ont été divisés en groupe de survivant et le groupe non-survivant selon leurs résultats. Des facteurs tels que les caractéristiques cliniques et les caractéristiques de laboratoire ont été comparés entre les deux groupes.

Les principales causes des patients âgés atteints d'insuffisance rénale aiguë étaient l'ischémie (53,34%), la chirurgie (33,33%), la septicémie / infection (10,10%) et les médicaments néphrotoxiques (3,03%). Le taux de mortalité des patients âgés atteints d'insuffisance rénale aiguë était de 42%. Des différences significatives ont été observées entre le groupe de survie et le groupe non-survie des patients âgés atteints de maladies concomitantes, compliquées avec un syndrome multiple d'organes de dysfonctionnement. La maladie concomitante et ce syndrome se sont avérés des facteurs de risque indépendants de la mort des patients âgés atteints d'insuffisance rénale aiguë après ajustement pour l'âge, le sexe, la pré-albumine, la septicémie / infection, et de la créatinine sérique (SCR).⁵²

On retrouve aussi un taux de mortalité plus élevée pour les patients développant une insuffisance rénale aiguë. En revanche, dans notre étude nous n'avons pas évalué s'il y avait plus précisément prédisposition avec de l'insuffisance rénale chronique.

3.2. Pronostic et insuffisance rénale aiguë.

Une étude américaine de 2006, *Acute kidney injury (aki) and risk of readmissions in patients with heart failure*, portant sur 6535 patients avec un diagnostic primaire d'insuffisance cardiaque ont été examinés. L'association entre insuffisance rénale

aiguë, avec ou sans insuffisance rénale chronique, et le risque de réadmission dans les 30 jours avec un diagnostic d'insuffisance cardiaque ont été évaluées. L'âge moyen était de $73,8 \pm 14,6$ ans dont 51% des patients étaient des femmes.

L'insuffisance rénale aiguë est survenue chez 6,5% des patients au cours de l'hospitalisation initiale, alors que 16% avaient une insuffisance rénale chronique. Neuf cent soixante-sept patients (15%) ont eu besoin de réadmission dans les 30 jours pour insuffisance cardiaque. La mortalité hospitalière était de 1,7% chez ceux sans insuffisance rénale aiguë ou chronique comparativement à 11% et 13% chez ceux avec insuffisance rénale aiguë avec et sans insuffisance rénale chronique, respectivement ($p < 0,0001$). Les patients atteints d'insuffisance rénale aiguë avaient un taux de réadmission dans les 30 jours de 21%, comparativement à 14% chez ceux sans insuffisance rénale aiguë ($p < 0,0001$). En analyse multivariée, l'insuffisance rénale aiguë sans insuffisance rénale chronique a été associée avec le plus grand risque de réadmission, comparativement à ceux qui n'ont pas les 2 diagnostics.

En conclusion, les patients souffrant d'insuffisance cardiaque qui ont développés une insuffisance rénale aiguë connaîtront un taux plus élevé de réadmission dans les 30 jours pour les épisodes répétés de décompensation cardiaque et une mortalité plus importante, comme le montre nos résultats. Réduire le risque d'insuffisance rénale aiguë, augmenter la surveillance du suivi après l'IRA, peut améliorer les soins et réduire les coûts des soins de santé chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque.⁴⁸ En revanche par rapport à notre étude, celle-ci porte sur une série de patient recrutée dans un service de réanimation. On peut donc imaginer un état beaucoup plus grave pour ces patients et ils ne déterminent pas la cause de cette insuffisance rénale, si elle est iatrogène ou non.

L'insuffisance rénale aiguë est fréquemment rencontrée de nos jours dans la pratique médicale, tout particulièrement chez les patients hospitalisés. L'insuffisance rénale contribue à un taux élevé d'hospitalisations. Elle est une urgence diagnostique et thérapeutique. La régression ou l'atténuation d'une insuffisance rénale aiguë nécessite une identification et un traitement rapides de l'affection sous-jacente. Les formes modérées d'insuffisance rénale aiguë sont souvent réversibles et plusieurs études ont montré une relation directe entre l'amplitude de l'augmentation de la concentration de créatinine de base et la mortalité de l'insuffisance rénale aiguë.

Le niveau le plus élevé de filtration glomérulaire résiduelle observé chez les patients non oliguriques est associé à une moindre sévérité de l'insuffisance rénale et une plus faible mortalité que dans l'insuffisance rénale aiguë oligurique, ce que nous n'avons pas pu quantifier du fait du mauvais relevé des quantités d'urines émises par jour pour chaque patient.

Plusieurs petites études ont montré une plus faible mortalité cardiaque et toutes causes confondues avec un traitement diurétique boucle continue a diminué la durée du séjour

Les patients atteints de lésions rénales chroniques, d'âge avancé, de diabète sucré ou d'insuffisance cardiaque courent un risque accru d'insuffisance rénale aiguë car on observera la sénescence normale du rein pour le patient âgé, l'impact du diabète avec une protéinurie souvent observée et l'impact de la rétention hydrosodée pour l'insuffisance cardiaque. À court terme, l'insuffisance rénale aiguë conduit à un risque nettement accru de décès, l'effet à long terme de l'insuffisance rénale aiguë est une perte permanente de la microcirculation rénale pouvant entraîner une insuffisance rénale chronique.

Nos résultats, affirmant qu'une insuffisance rénale aiguë lors d'une décompensation d'insuffisance cardiaque augmente la mortalité, sont confirmés par une étude japonaise : ⁵³"L'impact pronostique de l'atteinte rénale aiguë chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque aiguë décompensée ". Elle conclut aussi au fait que la présence d'une insuffisance rénale aiguë lors de l'admission, l'aggravation de l'insuffisance rénale aiguë ou une insuffisance rénale aiguë sévère (classe I ou classe F de la classification de RIFLE) sont associés à un moins bon pronostic pour les patients en décompensation d'insuffisance cardiaque.

En revanche, dans une autre étude, réalisée par les mêmes chercheurs, relatant le pronostic à long terme, on remarque que la présence d'insuffisances rénales aiguës graves (classe I et F) étaient indépendamment associées à la mortalité à long terme pour une insuffisance cardiaque aiguë.⁵⁵

Il a été démontré par une étude chinoise que les patients déjà insuffisants rénaux chroniques sont plus susceptibles de développer une phase aiguë en plus lors du traitement par les diurétiques lors de la décompensation d'insuffisance cardiaque.⁵⁶

Ils sont aussi plus sujets à des complications et ils se remettent moins vite de cet épisode qu'un sujet ayant un bon débit de filtration à l'entrée.

Un quart des patients hospitalisés aux Etats-Unis pour le traitement de l'insuffisance cardiaque décompensée va connaître une aggravation significative de la fonction rénale, ce qui est associée à de moins bons résultats. Il reste à savoir si l'aggravation de la fonction rénale contribue spécifiquement à des résultats médiocres ou s'il s'agit simplement d'un marqueur de dysfonction cardiaque et rénal avancé.

L'insuffisance rénale aiguë se produit généralement pendant le traitement de l'insuffisance cardiaque décompensée aiguë et est associé à un mauvais pronostic clinique. La physiopathologie de l'insuffisance rénale aiguë implique une interaction complexe entre les altérations hémodynamiques, y compris la perfusion rénale réduite, la pression veineuse accrue et l'activation de plusieurs systèmes neuro-hormonaux. Les tentatives visant à traiter efficacement la congestion tout en préservant la fonction rénale chez les patients avec une décompensation cardiaque sont souvent remplies par un succès clinique limité et nécessitent souvent des décisions thérapeutiques qui reflètent un compromis entre les avantages potentiels et les risques du traitement par diurétiques

De nouveaux traitements sont à l'étude pour limiter la fréquence des insuffisances rénales aiguës, les résultats apparaissent plus ou moins prometteurs.

Une étude canadienne, *Fluid management and use of diuretics in acute kidney injury*, a montré que des patients gravement malades à risque ou ayant une insuffisance rénale aiguë (IRA) nécessitent une attention particulière de leur état hémodynamique, car une hypotension et une hypovolémie peuvent contribuer ou aggraver des lésions rénales. En plus des preuves suggèrent que les cristalloïdes isotoniques doivent être utilisés à la place des colloïdes dans l'expansion initiale du volume intravasculaire chez les patients à risque d'insuffisance rénale aiguë, tels que ceux avec septicémie, choc septique, ou d'un traumatisme. Le moment et le montant du volume à administrer pour éviter l'IRA et d'autres dommages d'organes est encore débattu, mais une réplétion liquidienne énergique dans le cadre précoce est probablement bénéfique. Toutefois, la surcharge liquidienne a également été associée à une mortalité accrue et réduction du taux de récupération du rein dans les

études observationnelles chez les patients gravement malades atteints d'IRA. Les diurétiques peuvent prévenir ou traiter la surcharge liquidienne et peuvent également affecter la fonction rénale. L'efficacité de ces procédures chez les patients atteints d'IRA gravement malades doit être confirmée par des essais contrôlés randomisés..

Bibliographie

1. Cohen-Solal A. Guide pratique de l'insuffisance cardiaque. *Elsevier Masson S.A.S*, 2006
2. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Kober L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Ronnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A, Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Bonet LA, Avraamides P, Ben Lamin HA, Brignole M, Coca A, Cowburn P, Dargie H, Elliott P, Flachskampf FA, Guida GF, Hardman S, Iung B, Merkely B, Mueller C, Nanas JN, Nielsen OW, Orn S, Parissis JT, Ponikowski P. Esc guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the european society of cardiology. Developed in collaboration with the heart failure association (hfa) of the esc. *Eur J Heart Fail.* 2012;14:803-869
3. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: The framingham study. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22:6A-13A
4. SOLVD t. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The solvd investigators. *N Engl J Med.* 1991;325:293-302
5. Bounhoure J, Isnard R. Insuffisance cardiaque : De la physiopathologie au traitement, phase 5. *Paris.* 2000
6. Brunet E. Evaluation du traitement de l'insuffisance cardiaque chez le sujet âgé. *THP.* 2011;08.11
7. Teerlink JR, Cotter G, Davison BA, Felker GM, Filippatos G, Greenberg BH, Ponikowski P, Unemori E, Voors AA, Adams KF, Jr., Dorobantu MI, Grinfeld LR, Jondeau G, Marmor A, Masip J, Pang PS, Werdan K, Teichman SL, Trapani A, Bush CA, Saini R, Schumacher C, Severin TM, Metra M. Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (relax-ahf): A randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2013;381:29-39
8. Perez-Calvo JI, Montero-Perez-Barquero M, Formiga F. Diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction: Still a challenge. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:1748-1749
9. Penicka M, Vanderheyden M, Bartunek J. Diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction: Role of clinical doppler echocardiography. *Heart.* 2013
10. Swynghedauw B. L'insuffisance cardiaque chronique de l'adulte, 2ème édition. *Ellipses edition marketing, Paris,* . 2004
11. RALES. Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure (the randomized aldactone evaluation study [rales]). *Am J Cardiol.* 1996;78:902-907
12. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003;348:1309-1321
13. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med.* 2011;364:11-21
14. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The heart outcomes prevention evaluation study investigators. *N Engl J Med.* 2000;342:145-153

15. CONSENSUS. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the cooperative north scandinavian enalapril survival study (consensus). The consensus trial study group. *N Engl J Med*. 1987;316:1429-1435
16. TRACE. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the cooperative north scandinavian enalapril survival study (consensus). The consensus trial study group. *N Engl J Med*. 1987;316:1429-1435
17. Vantrimpont P, Rouleau JL, Wun CC, Ciampi A, Klein M, Sussex B, Arnold JM, Moyer L, Pfeffer M. Additive beneficial effects of beta-blockers to angiotensin-converting enzyme inhibitors in the survival and ventricular enlargement (save) study. Save investigators. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:229-236
18. Schwartz JS, Wang YR, Cleland JG, Gao L, Weiner M, Poole-Wilson PA. High-versus low-dose angiotensin converting enzyme inhibitor therapy in the treatment of heart failure: An economic analysis of the assessment of treatment with lisinopril and survival (atlas) trial. *Am J Manag Care*. 2003;9:417-424
19. Richard V, Hurel-Merle S, Scalbert E, Ferry G, Lallemand F, Bessou JP, Thuillez C. Functional evidence for a role of vascular chymase in the production of angiotensin ii in isolated human arteries. *Circulation*. 2001;104:750-752
20. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, Konstam MA, Riegger G, Klinger GH, Neaton J, Sharma D, Thiyagarajan B. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: Randomised trial--the losartan heart failure survival study elite ii. *Lancet*. 2000;355:1582-1587
21. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345:1667-1675
22. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Yusuf S, Pocock S. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: The charm-overall programme. *Lancet*. 2003;362:759-766
23. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Pfeffer MA, Swedberg K. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: The charm-alternative trial. *Lancet*. 2003;362:772-776
24. CIBIS. The cardiac insufficiency bisoprolol study ii (cibis-ii): A randomised trial. *Lancet*. 1999;353:9-13
25. MERIT-HF. Effect of metoprolol cr/xl in chronic heart failure: Metoprolol cr/xl randomised intervention trial in congestive heart failure (merit-hf). *Lancet*. 1999;353:2001-2007
26. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, Erdmann E, Follath F, Krum H, Ponikowski P, Skene A, van de Ven L, Verkenne P, Lechat P. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: Results of the randomized cardiac insufficiency bisoprolol study (cibis) iii. *Circulation*. 2005;112:2426-2435
27. Komajda M, Lutiger B, Madeira H, Thygesen K, Bobbio M, Hildebrandt P, Jaarsma W, Riegger G, Ryden L, Scherhag A, Soler-Soler J, Remme WJ. Tolerability of carvedilol and ace-inhibition in mild heart failure. Results of carmen (carvedilol ace-inhibitor remodelling mild chf evaluation). *Eur J Heart Fail*. 2004;6:467-475
28. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P, Soler-Soler J, Tavazzi L, Spinarova L, Toman J, Bohm M, Anker SD, Thompson SG, Poole-Wilson PA. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (seniors). *Eur Heart J*. 2005;26:215-225
29. DIG. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The digitalis investigation group. *N Engl J Med*. 1997;336:525-533

30. Fang Y, DeBunne M, Vercauteren M, Brakenhielm E, Richard V, Lallemand F, Henry JP, Mulder P, Thuillez C. Heart rate reduction induced by the if current inhibitor ivabradine improves diastolic function and attenuates cardiac tissue hypoxia. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2012;59:260-267
31. Mulder P, Barbier S, Chagraoui A, Richard V, Henry JP, Lallemand F, Renet S, Lerebours G, Mahlberg-Gaudin F, Thuillez C. Long-term heart rate reduction induced by the selective i(f) current inhibitor ivabradine improves left ventricular function and intrinsic myocardial structure in congestive heart failure. *Circulation*. 2004;109:1674-1679
32. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (shift): A randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010;376:875-885
33. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani FE, Dunkman WB, Jacobs W, Francis GS, Flohr KH, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a veterans administration cooperative study. *N Engl J Med*. 1986;314:1547-1552
34. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R, Jr., Ferdinand K, Taylor M, Adams K, Sabolinski M, Worcel M, Cohn JN. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med*. 2004;351:2049-2057
35. Packer M. Multicentre, double-blind, placebo-controlled study of long-term endothelin blockade with bosentan in chronic heart failure — results of the reach-1 trial (abstract) *Circulation*. 1998;17:1-3
36. Kjekshus J, Dunselman P, Blideskog M, Eskilson C, Hjalmarson A, McMurray JV, Waagstein F, Wedel H, Wessman P, Wikstrand J. A statin in the treatment of heart failure? Controlled rosuvastatin multinational study in heart failure (corona): Study design and baseline characteristics. *Eur J Heart Fail*. 2005;7:1059-1069
37. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: The charm-preserved trial. *Lancet*. 2003;362:777-781
38. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, Anderson S, Donovan M, Iverson E, Staiger C, Ptaszynska A. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2008;359:2456-2467
39. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (pep-chf) study. *Eur Heart J*. 2006;27:2338-2345
40. Kanfer A, Kourilsky O, Peraldy H. Néphrologie et troubles hydroélectrolytiques, 2ème édition, masson. 2001
41. Mehta RL, Chertow GM. Acute renal failure definitions and classification: Time for change? *J Am Soc Nephrol*. 2003;14:2178-2187
42. Singbartl K, Kellum JA. Aki in the icu: Definition, epidemiology, risk stratification, and outcomes. *Kidney Int*. 2012;81:819-825
43. Mann DL, Bristow MR. Mechanisms and models in heart failure: The biomechanical model and beyond. *Circulation*. 2005;111:2837-2849
44. Kellum JA, Bellomo R, Ronco C. Classification of acute kidney injury using rifle: What's the purpose? *Crit Care Med*. 2007;35:1983-1984
45. Simon P. L'insuffisance rénale, prévention et traitement, masson, issy-les-moulineaux. 2007
46. Burton D, R H, G R, C. Physiopathologie des affections rénales et désordres hydroélectrolytiques-l'essentiel. *Pradel, Paris*. 1995
47. Taub PR, Borden KC, Fard A, Maisel A. Role of biomarkers in the diagnosis and prognosis of acute kidney injury in patients with cardiorenal syndrome. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2012;10:657-667
48. Thakar CV, Parikh PJ, Liu Y. Acute kidney injury (aki) and risk of readmissions in patients with heart failure. *Am J Cardiol*. 2012;109:1482-1486

49. Cartin-Ceba R, Kashiouris M, Plataki M, Kor DJ, Gajic O, Casey ET. Risk factors for development of acute kidney injury in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Crit Care Res Pract.* 2012;2012:691013
50. Barros LC, Silveira FS, Silveira MS, Morais TC, Nunes MA, Bastos Kde A. [acute kidney injury in hospitalized patients with decompensated heart failure]. *J Bras Nefrol.* 2012;34:122-129
51. Levi TM, Rocha MS, Almeida DN, Martins RT, Silva MG, Santana NC, Sanjuan IT, Cruz CM. Furosemide is associated with acute kidney injury in critically ill patients. *Braz J Med Biol Res.* 2012;45:827-833
52. Gong Y, Zhang F, Ding F, Gu Y. Elderly patients with acute kidney injury (aki): Clinical features and risk factors for mortality. *Arch Gerontol Geriatr.* 2012;54:e47-51
53. Shirakabe A, Hata N, Kobayashi N, Shinada T, Tomita K, Tsurumi M, Matsushita M, Okazaki H, Yamamoto Y, Yokoyama S, Asai K, Mizuno K. Prognostic impact of acute kidney injury in patients with acute decompensated heart failure. *Circ J.* 2013;77:687-696
54. To relax, neurosurgeon seletz becomes a sculptor. *Bull Am Coll Surg.* 1957;42:206-207
55. Shirakabe A, Hata N, Kobayashi N, Shinada T, Tomita K, Tsurumi M, Matsushita M, Okazaki H, Yamamoto Y, Yokoyama S, Asai K, Mizuno K. Long-term prognostic impact after acute kidney injury in patients with acute heart failure. *Int Heart J.* 2012;53:313-319
56. Zhou Q, Zhao C, Xie D, Xu D, Bin J, Chen P, Liang M, Zhang X, Hou F. Acute and acute-on-chronic kidney injury of patients with decompensated heart failure: Impact on outcomes. *BMC Nephrol.* 2012;13:51
57. Mebazza, A, Payen, D, L'insuffisance cardiaque aiguë, Springer, Paris, 2006.
58. Vidal S. A., Le dictionnaire Vidal, 87^{ème} édition 2011, ISSY LES MOULINEAUX.

RESUME

Cette thèse consiste dans un premier temps, en une description des différentes formes d'insuffisance cardiaque et quelques données épidémiologiques, des manières de diagnostiquer la pathologie ainsi que les différents traitements adaptés à chaque type de formes décrites.

Dans un second temps, elle consiste plus particulièrement en un exposé de la iatrogénie des diurétiques, des mécanismes mis en place par l'organisme lors de l'installation d'une insuffisance rénale aiguë.

Dans un dernier temps, les résultats d'une étude incluant 50 patients insuffisants cardiaques sont publiés. La recherche des facteurs prédictifs d'insuffisance rénale chez ces patients et donc de prolongation de l'hospitalisation ou l'augmentation de la mortalité ont été déterminés. Une discussion sur cette étude a ensuite été entreprise.

MOTS CLES

- Insuffisance cardiaque
- Diurétique
- Iatrogénie
- Insuffisance rénale aiguë
- Etude

Nom – Prénom de l'étudiant :.....

Nom du Président du jury :.....

Date de soutenance de la thèse :.....

Mention :.....

VU, le Président du jury,

VU, le Directeur de la Section Pharmacie
De l'U.F.R. Médecine – Pharmacie de ROUEN

RESUME

Cette thèse consiste dans un premier temps, en une description des différentes formes d'insuffisance cardiaque et quelques données épidémiologiques, des manières de diagnostiquer la pathologie ainsi que les différents traitements adaptés à chaque type de formes décrites.

Dans un second temps, elle consiste plus particulièrement en un exposé de la iatrogénie des diurétiques, des mécanismes mis en place par l'organisme lors de l'installation d'une insuffisance rénale aiguë.

Dans un dernier temps, les résultats d'une étude incluant 50 patients insuffisants cardiaques sont publiés. La recherche des facteurs prédictifs d'insuffisance rénale chez ces patients et donc de prolongation de l'hospitalisation ou l'augmentation de la mortalité ont été déterminés. Une discussion sur cette étude a ensuite été entreprise.

MOTS CLES

- Insuffisance cardiaque
- Diurétique
- Iatrogénie
- Insuffisance rénale aiguë
- Etude