



**HAL**  
open science

# Optimisation des diurétiques dans la décompensation d'insuffisance cardiaque chronique : rationnel et description de l'étude ProDUCT-HF

Clément Riocreux

► **To cite this version:**

Clément Riocreux. Optimisation des diurétiques dans la décompensation d'insuffisance cardiaque chronique : rationnel et description de l'étude ProDUCT-HF. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02191320

**HAL Id: dumas-02191320**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02191320v1>**

Submitted on 23 Jul 2019

**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.



UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE  
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE  
pour le  
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE  
par

RIOCREUX, Clément André Marie

Présentée et soutenue publiquement le Lundi 27 Mai 2019

**Optimisation des diurétiques dans la décompensation d'insuffisance cardiaque chronique : rationnel et description de l'étude ProDUCT-HF**

**Directeur de thèse :** Monsieur CLERFOND Guillaume, Docteur, CHU Clermont-Ferrand, Pôle de Cardiologie et Maladies Vasculaires

**Président du jury :** Monsieur CITRON Bernard, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

**Membres du jury :**

Monsieur MOTREFF Pascal, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Monsieur ESCHALIER Romain, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Madame FLORK Laurence, Docteur, CH Guy Thomas, Riom, Service de Cardiologie





UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE  
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE  
pour le  
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE  
par

RIOCREUX, Clément André Marie

Présentée et soutenue publiquement le Lundi 27 Mai 2019

**Optimisation des diurétiques dans la décompensation d'insuffisance cardiaque chronique : rationnel et description de l'étude ProDUCT-HF**

**Directeur de thèse :** Monsieur CLERFOND Guillaume, Docteur, CHU Clermont-Ferrand, Pôle de Cardiologie et Maladies Vasculaires

**Président du jury :** Monsieur CITRON Bernard, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

**Membres du jury :**

Monsieur MOTREFF Pascal, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Monsieur ESCHALIER Romain, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Madame FLORK Laurence, Docteur, CH Guy Thomas, Riom, Service de Cardiologie



## **UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE**

---

**PRESIDENTS HONORAIRES  
UNIVERSITE D'AUVERGNE**

: **JOYON Louis**  
: **DOLY Michel**  
: **TURPIN Dominique**  
: **VEYRE Annie**  
: **DULBECCO Philippe**  
: **ESCHALIER Alain**

**PRESIDENTS HONORAIRES  
UNIVERSITE BLAISE PASCAL**

: **CABANES Pierre**  
: **FONTAINE Jacques**  
: **BOUTIN Christian**  
: **MONTEIL Jean-Marc**  
: **ODOUARD Albert**  
: **LAVIGNOTTE Nadine**

**PRESIDENT DE L'UNIVERSITE et  
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE PLENIER  
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE RESTREINT  
VICE-PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION  
VICE-PRESIDENT DE LA COMMISSION DE LA RECHERCHE  
VICE PRESIDENTE DE LA COMMISSION DE LA  
FORMATION ET DE LA VIE UNIVERSITAIRE  
DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES**

: **BERNARD Mathias**  
: **DEQUIEDT Vianney**  
: **WILLIAMS Benjamin**  
: **HENRARD Pierre**  
  
: **PEYRARD Françoise**  
: **PAQUIS François**



## **UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES**

**DOYENS HONORAIRES**

: **DETEIX Patrice**  
: **HAZAL Jean**

**DOYEN  
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE**

: **CLAVELOU Pierre**  
: **ROBERT Gaëlle**

## LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

### PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BOUCHER Daniel - BOURGES Michel - BUSSIERE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques - CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude - GLANDDIER Gérard - Mmes GLANDDIER Phyllis - LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MALPUECH Georges - MARCHEIX Jean-Claude - MICHEL Jean-Luc - MOLINA Claude - MONDIE Jean-Michel - PERI Georges - PETIT Georges - PHILIPPE Pierre - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - RAYNAUD Elie - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mlle VEYRE Annie

### PROFESSEURS EMERITES :

MM. - BEYTOUT Jean - BOITEUX Jean-Paul - BOMMELAER Gilles - CHAMOIX Alain - DAUPLAT Jacques - DETEIX Patrice - ESCHALIER Alain - IRTHUM Bernard - JACQUETIN Bernard - KEMENY Jean-Louis - Mme LAFEUILLE Hélène - MM. LEMERY Didier - LESOURD Bruno - LUSSON Jean-René - RIBAL Jean-Pierre

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

### *PROFESSEURS DE CLASSE EXCEPTIONNELLE*

|                              |  |
|------------------------------|--|
| M. VAGO Philippe             | Histologie-Embryologie Cytogénétique                                       |
| M. AUMAITRE Olivier          | Médecine Interne   |
| M. LABBE André               | Pédiatrie  |
| M. AVAN Paul                 | Biophysique et Traitement de l'Image                                       |
| M. DURIF Franck              | Neurologie   |
| M. BOIRE Jean-Yves           | Biostatistiques, Informatique Médicale<br>et Technologies de Communication |
| M. BOYER Louis               | Radiologie et Imagerie Médicale<br>option Clinique                         |
| M. POULY Jean-Luc            | Gynécologie et Obstétrique   |
| M. CANIS Michel              | Gynécologie-Obstétrique  |
| Mme PENAUT-LLORCA Frédérique | Anatomie et Cytologie Pathologiques  |
| M. BAZIN Jean-Etienne        | Anesthésiologie et Réanimation<br>Chirurgicale                             |
| M. BIGNON Yves Jean          | Cancérologie option Biologique   |
| M. BOIRIE Yves               | Nutrition Humaine  |
| M. CLAVELOU Pierre           | Neurologie   |
| M. DUBRAY Claude             | Pharmacologie Clinique   |
| M. GILAIN Laurent            | O.R.L.   |

|     |                        |   |
|-----|------------------------|---|
| M.  | LEMAIRE Jean-Jacques   | Neurochirurgie                              |
| M.  | CAMILLERI Lionel       | Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire   |
| M.  | DAPOIGNY Michel        | Gastro-Entérologie                          |
| M.  | LLORCA Pierre-Michel   | Psychiatrie d'Adultes                       |
| M.  | PEZET Denis            | Chirurgie Digestive                         |
| M.  | SOUWEINE Bertrand      | Réanimation Médicale                        |
| M.  | BOISGARD Stéphane      | Chirurgie Orthopédique et Traumatologie     |
| M.  | CONSTANTIN Jean-Michel | Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale |
| Mme | DUCLOS Martine         | Physiologie                                 |
| M.  | SCHMIDT Jeannot        | Thérapeutique                               |

**PROFESSEURS DE**  
**1ère CLASSE**

|      |                       |   |
|------|-----------------------|---|
| M.   | DECHELOTTE Pierre     | Anatomie et Cytologie Pathologique                      |
| M.   | CAILLAUD Denis        | Pneumo-phtisiologie                                     |
| M.   | VERRELLE Pierre       | Radiothérapie option Clinique                           |
| M.   | CITRON Bernard        | Cardiologie et Maladies Vasculaires                     |
| M.   | D'INCAN Michel        | Dermatologie -Vénérologie                               |
| Mme  | JALENQUES Isabelle    | Psychiatrie d'Adultes                                   |
| Mlle | BARTHELEMY Isabelle   | Chirurgie Maxillo-Faciale                               |
| M.   | GARCIER Jean-Marc     | Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale                |
| M.   | GERBAUD Laurent       | Epidémiologie, Economie de la Santé<br>et Prévention    |
| M.   | SOUBRIER Martin       | Rhumatologie  |
| M.   | TAUVERON Igor         | Endocrinologie et Maladies Métaboliques                 |
| M.   | MOM Thierry           | Oto-Rhino-Laryngologie                                  |
| M.   | RICHARD Ruddy         | Physiologie   |
| M.   | RUIVARD Marc          | Médecine Interne  |
| M.   | SAPIN Vincent         | Biochimie et Biologie Moléculaire                       |
| M.   | BAY Jacques-Olivier   | Cancérologie  |
| M.   | BERGER Marc           | Hématologie   |
| M.   | COUDEYRE Emmanuel     | Médecine Physique et de Réadaptation                    |
| Mme  | GODFRAIND Catherine   | Anatomie et Cytologie Pathologiques                     |
| M.   | ROSSET Eugénio        | Chirurgie Vasculaire                                    |
| M.   | ABERGEL Armando       | Hépatologie   |
| M.   | LAURICHESSE Henri     | Maladies Infectieuses et Tropicales                     |
| M.   | TOURNILHAC Olivier    | Hématologie   |
| M.   | CHIAMBARETTA Frédéric | Ophthalmologie  |
| M.   | FILAIRE Marc          | Anatomie – Chirurgie Thoracique et<br>Cardio-Vasculaire |
| M.   | GALLOT Denis          | Gynécologie-Obstétrique                                 |
| M.   | GUY Laurent           | Urologie  |
| M.   | TRAORE Ousmane        | Hygiène Hospitalière                                    |
| M.   | ANDRE Marc            | Médecine Interne  |
| M.   | BONNET Richard        | Bactériologie, Virologie                                |
| M.   | CACHIN Florent        | Biophysique et Médecine Nucléaire                       |
| M.   | COSTES Frédéric       | Physiologie   |
| M.   | FUTIER Emmanuel       | Anesthésiologie-Réanimation                             |
| Mme  | HENG Anne-Elisabeth   | Néphrologie   |
| M.   | MOTREFF Pascal        | Cardiologie   |
| Mme  | PICKERING Gisèle      | Pharmacologie Clinique                                  |

**PROFESSEURS DE**

## 2ème CLASSE

|                                |   |
|--------------------------------|---|
| Mme CREVEAUX Isabelle          | Biochimie et Biologie Moléculaire                           |
| M. FAICT Thierry               | Médecine Légale et Droit de la Santé                        |
| Mme KANOLD LASTAWIECKA Justyna | Pédiatrie   |
| M. TCHIRKOV Andréï             | Cytologie et Histologie                                     |
| M. CORNELIS François           | Génétique   |
| M. DESCAMPS Stéphane           | Chirurgie Orthopédique et Traumatologique                   |
| M. POMEL Christophe            | Cancérologie – Chirurgie Générale                           |
| M. CANAVESE Federico           | Chirurgie Infantile   |
| M. LESENS Olivier              | Maladies Infectieuses et Tropicales                         |
| M. RABISCHONG Benoît           | Gynécologie Obstétrique                                     |
| M. AUTHIER Nicolas             | Pharmacologie Médicale                                      |
| M. BROUSSE Georges             | Psychiatrie Adultes/Addictologie                            |
| M. BUC Emmanuel                | Chirurgie Digestive   |
| M. CHABROT Pascal              | Radiologie et Imagerie Médicale                             |
| M. LAUTRETTE Alexandre         | Néphrologie Réanimation Médicale                            |
| M. AZARNOUSH Kasra             | Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire                    |
| Mme BRUGNON Florence           | Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction |
| Mme HENQUELL Cécile            | Bactériologie Virologie                                     |
| M. ESCHALIER Romain            | Cardiologie   |
| M. MERLIN Etienne              | Pédiatrie   |
| Mme TOURNADRE Anne             | Rhumatologie  |
| M. DURANDO Xavier              | Cancérologie  |
| M. DUTHEIL Frédéric            | Médecine et Santé au Travail                                |
| Mme FANTINI Maria Livia        | Neurologie  |
| M. SAKKA Laurent               | Anatomie – Neurochirurgie                                   |
| M. BOURDEL Nicolas             | Gynécologie-Obstétrique                                     |
| M. GUIEZE Romain               | Hématologie   |
| M. POINCLOUX Laurent           | Gastroentérologie   |
| M. SOUTEYRAND Géraud           | Cardiologie   |

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES

|                              |                   |
|------------------------------|-------------------|
| M. CLEMENT Gilles            | Médecine Générale |
| Mme MALPUECH-BRUGERE Corinne | Nutrition Humaine |
| M. VORILHON Philippe         | Médecine Générale |

## PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES

|                            |                   |
|----------------------------|-------------------|
| Mme BOTTET-MAULOUBIER Anne | Médecine Générale |
| M. CAMBON Benoît           | Médecine Générale |

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES -  
PRATICIENS HOSPITALIERS**

*MAITRES DE CONFERENCES  
HORS CLASSE*

|                       |                         |
|-----------------------|-------------------------|
| Mme CHAMBON Martine   | Bactériologie Virologie |
| Mme BOUTELOUP Corinne | Nutrition               |

*MAITRES DE CONFERENCES DE  
1ère CLASSE*

|                          |  |
|--------------------------|--|
| M. MORVAN Daniel         | Biophysique et Traitement de l'Image                                       |
| Mlle GOUMY Carole        | Cytologie et Histologie, Cytogénétique                                     |
| Mme FOGLI Anne           | Biochimie Biologie Moléculaire   |
| Mlle GOUAS Laetitia      | Cytologie et Histologie, Cytogénétique                                     |
| M. MARCEAU Geoffroy      | Biochimie Biologie Moléculaire   |
| Mme MINET-QUINARD Régine | Biochimie Biologie Moléculaire   |
| M. ROBIN Frédéric        | Bactériologie  |
| Mlle VERONESE Lauren     | Cytologie et Histologie, Cytogénétique                                     |
| M. DELMAS Julien         | Bactériologie  |
| Mlle MIRAND Andrey       | Bactériologie Virologie  |
| M. OUCHCHANE Lemlih      | Biostatistiques, Informatique Médicale<br>et Technologies de Communication |
| M. LIBERT Frédéric       | Pharmacologie Médicale   |
| Mlle COSTE Karen         | Pédiatrie  |
| M. EVRARD Bertrand       | Immunologie  |
| Mlle AUMERAN Claire      | Hygiène Hospitalière   |
| M. POIRIER Philippe      | Parasitologie et Mycologie   |
| Mme CASSAGNES Lucie      | Radiologie et Imagerie Médicale  |
| M. LEBRETON Aurélien     | Hématologie  |

*MAITRES DE CONFERENCES DE  
2ème CLASSE*

|                             |  |
|-----------------------------|--|
| Mme PONS Hanaë              | Biologie et Médecine du Développement<br>et de la Reproduction |
| M. JABAUDON-GANDET Matthieu | Anesthésiologie – Réanimation Chirurgicale                     |
| M. BOUVIER Damien           | Biochimie et Biologie Moléculaire                              |
| M. BUISSON Anthony          | Gastroentérologie  |
| M. COLL Guillaume           | Neurochirurgie   |
| Mme SARRET Catherine        | Pédiatrie  |
| M. MAQDASY Salwan           | Endocrinologie, Diabète et Maladies<br>Métaboliques            |
| Mme NOURRISSON Céline       | Parasitologie - Mycologie                                      |

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

|                              |                                      |
|------------------------------|--------------------------------------|
| Mme BONHOMME Brigitte        | Biophysique et Traitement de l'Image |
| Mme VAURS-BARRIERE Catherine | Biochimie Biologie Moléculaire       |
| M. BAILLY Jean-Luc           | Bactériologie Virologie              |
| Mle AUBEL Corinne            | Oncologie Moléculaire                |
| M. BLANCHON Loïc             | Biochimie Biologie Moléculaire       |
| Mle GUILLET Christelle       | Nutrition Humaine                    |
| M. BIDET Yannick             | Oncogénétique                        |
| M. MARCHAND Fabien           | Pharmacologie Médicale               |
| M. DALMASSO Guillaume        | Bactériologie                        |
| M. SOLER Cédric              | Biochimie Biologie Moléculaire       |
| M. GIRAUDET Fabrice          | Biophysique et Traitement de l'Image |
| Mme VAILLANT-ROUSSEL Hélène  | Médecine Générale                    |
| Mme LAPORTE Catherine        | Médecine Générale                    |
| M. LOLIGNIER Stéphane        | Neurosciences – Neuropharmacologie   |
| Mme MARTEIL Gaëlle           | Biologie de la Reproduction          |
| M. PINEL Alexandre           | Nutrition Humaine                    |

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES

|                         |                   |
|-------------------------|-------------------|
| M. TANGUY Gilles        | Médecine Générale |
| M. BERNARD Pierre       | Médecine Générale |
| Mme ESCHALIER Bénédicte | Médecine Générale |
| Mme RICHARD Amélie      | Médecine Générale |

## REMERCIEMENTS

### ***Au Professeur Bernard CITRON,***

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury. Votre carrière, votre bienveillance et votre dévotion auprès des patients sont des exemples à suivre pour moi. Je suis fier de pouvoir poursuivre mon exercice au sein du service que vous avez dirigé. Soyez assuré de mon profond respect.

-----

### ***Au Professeur Pascal MOTREFF,***

Merci à vous de me faire l'honneur de constituer ce jury. Merci de votre soutien, de votre confiance et de vos conseils qui m'ont permis de progresser durant mon internat. J'espère conserver cela pour les futures années. Voyez ce travail comme le témoignage de ma profonde reconnaissance.

-----

### ***Au Professeur Romain ESCHALIER***

Merci d'avoir accepté de constituer ce jury. Ton aide précieuse, ton intérêt et ton exigence bienveillante ont été primordiaux dans l'élaboration et la réussite de ce travail. Mon tutoiement n'efface pas le profond respect que je porte à ton égard. Tes qualités pédagogiques m'ont permis de parfaire ma formation et je suis honoré d'avoir été ton élève. Très heureux de pouvoir poursuivre ce travail à tes côtés. J'espère que tu trouveras ici, malgré le nombre de pages, le reflet de mon travail et la manifestation de ma sincère reconnaissance.

-----

### ***Au Docteur Laurence FLORK,***

Merci d'avoir accepté de faire partie, pour la première fois te concernant, d'un jury de thèse. Je suis fier d'être le premier à pouvoir m'en targuer. Tu as été d'une aide précieuse, d'un conseil avisé et d'une pédagogie certaine durant mon stage à Riom, premier lieu d'expérience de cette étude il y a maintenant deux ans. J'en garderais toujours un souvenir ému. Merci d'avoir accepté de participer à notre étude, l'occasion de pouvoir travailler ensemble, avec toujours le même plaisir. J'espère avoir été à la hauteur de tes attentes.

-----

### ***Au Docteur Guillaume CLERFOND,***

Merci de tes conseils bienveillants et de ton aide dans l'élaboration de ce travail. Je suis très honoré de pouvoir poursuivre ce travail avec toi. Le chemin a été long mais nous y sommes arrivés. Je suis très heureux de pouvoir continuer de travailler à tes côtés au CHU. J'aurais probablement encore besoin de tes conseils avisés, alors pour cela, d'avance, je te remercie.

***A Laurie CUBIZOLLES, Carole BELLANGER et à l'ensemble des Attachés de Recherche Clinique.***

Un grand merci pour votre aide et votre travail qui ont permis de mener à bien ce projet. Merci pour votre patience et pour votre motivation. Cette réussite est aussi la vôtre. Heureux de pouvoir poursuivre l'aventure avec vous.

-----

***A Bruno PEREIRA,***

Merci de ton aide précise et précieuse dans la réalisation de ce travail. Les statistiques seront probablement toujours un mystère pour moi mais j'ai apprécié l'intérêt que tu as porté dès le début sur le projet. C'est en grande partie grâce à toi et à ta motivation que nous avons porté ce projet si loin. Merci d'avoir eu confiance en ce projet.

-----

***A l'ensemble des personnels médicaux, paramédicaux, administratifs des Hôpitaux du Puy-en-Velay, d'Aurillac, de Riom, de Clermont-Ferrand, de Durtol,***

Que j'ai pu côtoyer et qui ont été autant d'aide et de soutien dans mon parcours d'interne. J'ai été fier de servir pour la santé des autres à vos côtés. J'ai beaucoup appris à vos contacts. J'espère avoir été à la hauteur de vos attentes. Merci à vous.

-----

***A mes co-internes de cardiologie et des autres spécialités.***

Des collègues devenus des amis. Ils ont permis de rendre le travail plus agréable chaque jour. Un grand merci à tous. Mention toute particulière à la promotion 2015 qui est l'avenir de l'humanité : Thomas, PAC, Boudias, Charbo, Toto.

-----

***A Jean Pascal Salazard,*** qui a su me montrer la « vraie » voie de la cardiologie et qui en cela, entre autres, restera comme celui grâce à qui tout cela est arrivé. Tu seras un excellent médecin et je suis fier d'avoir appris à tes côtés. Que notre amitié persiste.

-----

***A Marion Rosburger,*** j'ai partagé la moitié de mon internat avec toi, les joies et les peines. J'ai beaucoup appris à tes côtés et tu es en partie responsable de ce que je suis. Je sais ce que tu vaudras et que tu seras un très bon médecin. N'en doute jamais.

**A ma véritable famille Auvergnate :** les invariables qui me donnent envie de rester près d'eux : le Dain, Charty, Marie, Julie, Arthur, Jean. A vous maintenant de faire le bon choix !

-----

**A mes amis d'enfance, d'adolescence et d'université,** qui de près ou de loin, m'ont soutenu durant toutes ces années, particulièrement Clément Sarrazin et Fabrice Rivière pour la préparation au concours, les Drus et les pauses cafés. Nostalgie d'une drôle d'époque.

-----

**A Pierre, Johan, Bastien et Yann :** il n'y a pas amitié plus forte et plus pérenne que la vôtre. Je n'ai pas la place ici d'exprimer tout ce que vous représentez pour moi. Vous le savez au fond de vous. Surtout et d'abord Pierre, notamment Johan, davantage Bastien et plus particulièrement Yann.

-----

**A la Famille,** si grande, exemple de solidarité, d'accueil et d'amour, dont je porterais fièrement les valeurs. Au risque d'en oublier, je les remercie de tout mon cœur. Du plus Lyonnais, au plus Stéphanois. Du plus Benaisien, au plus Québécois.

-----

**A mon Père,** mon inspiration, **à ma Mère,** mon havre de paix, **à mes deux frères,** les piliers de ma vie, je leur dois absolument tout. Depuis et pour toujours.

-----

**A Jean-Pierre et Adelaïde,** vous avez conçus la plus belle chose sur Terre. Merci de votre soutien durant toutes ces années. Ma pensée toute particulière pour vous en ce jour.

-----

**A Maryse,** ta voix et ta bienveillance me manquent. J'espère t'avoir rendue fière. Moi je l'ai été jusqu'au bout. *Merci d'avoir semé des fleurs sur le chemin de ma vie.*

-----

**A Didi.** Les mots et les pages manqueront...je suis fier et fort de toi. Vivement nous trois...

# TABLE DES MATIERES

|   |     |
|---|-----|
| REMERCIEMENTS .....   | 8   |
| LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES.....  | 12  |
| LISTE DES ABREVIATIONS .....  | 13  |
| INTRODUCTION .....  | 14  |
| PREMIERE PARTIE : UTILISATION DES DIURETIQUES DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE.....  | 17  |
| 1. Pharmacologie et mode d'action des diurétiques .....   | 17  |
| 1.1. Les diurétiques de l'anse.....   | 17  |
| 1.2. Les diurétiques thiazidiques et apparentés .....   | 21  |
| 1.3. Les antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes (ARM).....   | 23  |
| 2. Indications, modalités et recommandations actuelles d'utilisation des diurétiques .....  | 25  |
| 2.1. Lutte contre la congestion et obtention de l'euvolémie .....   | 25  |
| 2.2. Dans l'insuffisance cardiaque chronique : maintien de l'euvolémie .....  | 30  |
| 2.3. Dans la décompensation cardiaque d'insuffisance cardiaque chronique .....  | 34  |
| 3. Le syndrome cardio-rénal et la résistance aux diurétiques : deux modèles de réflexion autour de l'utilisation des diurétiques..... | 36  |
| 3.1. Définitions et physiopathologie.....   | 36  |
| 3.1.1. Le syndrome cardio-rénal.....  | 36  |
| 3.1.2. Le syndrome de résistance aux diurétiques.....   | 44  |
| 3.2. Moyens d'optimisation.....   | 49  |
| 3.3. L'étude CARRESS-HF : naissance d'un protocole .....  | 65  |
| 3.4. Perspectives de recherche .....  | 69  |
| DEUXIEME PARTIE : DESCRIPTION DE L'ETUDE PRODUCT-HF .....   | 76  |
| 1. Schéma de l'étude.....   | 76  |
| 2. Objectifs .....  | 77  |
| 3. Critères de jugement.....  | 77  |
| 4. Population, critères d'inclusion et de non-inclusion.....  | 78  |
| 5. Données recueillies durant l'étude. ....   | 80  |
| 6. Procédure de randomisation.....  | 83  |
| 7. Modalités pratiques d'intervention .....   | 85  |
| 8. Objectif d'intervention .....  | 89  |
| 9. Considérations statistiques .....  | 90  |
| 10. Analyse économique .....  | 94  |
| 11. Suivi de l'étude .....  | 95  |
| BIBLIOGRAPHIE.....  | 97  |
| ANNEXES.....  | 119 |

## LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

TABLEAU I : Caractéristiques pharmacocinétiques des diurétiques de l'anse (*page 20*)

TABLEAU II : Critères de jugement primaires et secondaires de l'étude ProDUCT-HF (*page 78*)

TABLEAU III : Critères d'inclusion et de non-inclusion de l'étude ProDUCT-HF (*page 79*)

TABLEAU IV : Protocole d'administration des diurétiques dans l'étude ProDUCT-HF (*page 82*)

TABLEAU V : Données recueillies de l'étude ProDUCT-HF (*page 86*)

---

FIGURE 1 : Mécanisme d'action des diurétiques de l'anse (*page 18*)

FIGURE 2 : Mécanisme d'action des diurétiques thiazidiques (*page 22*)

FIGURE 3 : Mécanisme d'action des ARM (*page 24*)

FIGURE 4 : Evaluation multiparamétrique de la congestion (*page 30*)

FIGURE 5 : Définitions des altérations rénales dans l'insuffisance cardiaque (*page 38*)

FIGURE 6 : Mécanismes physiopathologiques du syndrome cardio-rénal de type 1 (*page 40*)

FIGURE 7 : Comportement rénal dans l'insuffisance cardiaque (*page 43*)

FIGURE 8 : Mécanismes rénaux de résistance aux diurétiques (*page 45*)

FIGURE 9 : Pharmacocinétique et résistance aux diurétiques (*page 46*)

FIGURE 10 : Remodelage tissulaire du néphron (*page 48*)

FIGURE 11 : Mécanismes d'action du SRAA et cibles de traitement (*page 57*)

FIGURE 12 : Protocole de diurétique de l'étude CARRESS-HF (*page 66*)

FIGURE 13 : Résultats de l'étude CARRESS-HF (*page 68*)

FIGURE 14 : Exemple de fonctionnement d'un système d'Ultrafiltration (*page 70*)

FIGURE 15 : Schéma général de l'étude ProDUCT-HF (*page 76*)

FIGURE 16 : Schéma de randomisation de l'étude ProDUCT-HF (*page 84*)

FIGURE 17 : Consignes d'administration des doses du Groupe Protocole à l'admission dans l'étude ProDUCT-HF (*page 87*)

## LISTE DES ABREVIATIONS

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

AKI : Acute Kidney Failure – Insuffisance Rénale Aiguë

ALD : Affection de Longue Durée

ARA2 : Antagonistes des Récepteurs à l'Angiotensine 2

ARM : Antagonistes des Récepteurs aux Minéralocorticoïdes

AuRA : Auvergne-Rhône-Alpes

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

Ca125 : Carbohyrate Antigène 125

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

ECG : Electrocardiogramme

ESC : European Society of Cardiology – Société Européenne de Cardiologie

FEVG : Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche

HTA : Hypertension Artérielle

IC : Insuffisance Cardiaque

ICC : Insuffisance Cardiaque Chronique

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

IRC : Insuffisance Rénale Chronique

IV : Intraveineux

NCT : Numéro d'enregistrement Clinical Trial

OAP : Œdème Aigu Pulmonaire

SC : Sous-Cutanée

SRAA : Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone

WRF : Worsening Renal Function – Aggravation de Fonction Rénale

## INTRODUCTION

L'insuffisance cardiaque chronique (ICC) est une pathologie en pleine expansion notamment à cause du vieillissement de la population et de l'amélioration de la survie des accidents coronariens. Elle reste la première cause d'hospitalisation après 65 ans en France avec une prévalence, probablement sous-estimée, à 493 300 personnes dont 51% de femmes et 65% de plus de 75 ans (1). C'est une pathologie sévère avec une mortalité à 1 an de 20 à 30% et les maladies cardiovasculaires, dans leur globalité, constituent actuellement la deuxième cause de décès en France, derrière les cancers. En Europe, la cohorte de suivi à long terme de la Société Européenne de Cardiologie retrouve une mortalité à 17% à 1 an chez les patients hospitalisés pour IC et un taux de ré-hospitalisation à 1 an entre 30 et 45% (2). Au sein de la région Auvergne-Rhône-Alpes (AuRA), 60 500 personnes soit 0.9% sont suivis en 2016 pour ICC (1). Les hospitalisations en lien sont souvent longues, chez des patients polypathologiques. Aux Etat-Unis, d'après les données Medicare (3,4), les données de l'étude EVEREST-HF (5) et celles du registre OPTIMIZE-HF (6), les taux de réadmissions hospitalières à 30 et 60 jours d'une hospitalisation pour insuffisance cardiaque sont d'environ 25 à 30% et parmi elles 30 à 40% le sont pour nouvelle poussée d'insuffisance cardiaque.

Selon les données de l'Observatoire Régional de la Santé (ORS) de l'année 2013 publiées en 2016 (7), l'IC est à l'origine de 22 552 décès en France métropolitaine, et de 2 432 décès en AuRA. Elle représentait 15% des causes de décès par maladie cardiovasculaire en France comme dans la région, avec une diminution constante depuis les années 1990. L'ancienne région Auvergne est particulièrement touchée par la mortalité cardiovasculaire avec des taux supérieurs notamment dans les régions les moins urbanisées. Concernant l'IC

aiguë en 2016, 17 500 personnes ont été prises en charge au sein de la région AuRA et 148 800 sur toute la France. Cette prise en charge représentait 1,4 milliards d'euros de dépenses en France dont 77% pour le secteur hospitalier (1). La durée moyenne d'hospitalisation pour IC était de 9 jours en France en 2009 (8). En 2016, l'IC, chronique et aiguë confondues, représente 2.2 milliards d'euros de dépense (9).

Les taux d'hospitalisations sont quant à eux au sein de la région AuRA de 253 patients pour 100 000 habitants soit 19 922 hospitalisations en 2015, avec un taux plus élevé que celui de la France Métropolitaine (7). L'incidence en 2014 dans la région était de 5 235 nouveaux patients insuffisants cardiaques (basés sur le nombre d'admissions en ALD). Les projections pour 2025, selon l'INSEE, prévoient une augmentation de l'incidence de 8% par an, atteignant presque 130 patients pour 100 000 habitants contre 50 à 70 pour 100 000 actuellement. En France, le taux de réhospitalisation précoce (i.e. dans les 30 jours) pour toute cause après un épisode d'insuffisance cardiaque varie de 25 à 35%. La moitié environ concerne une récurrence d'insuffisance cardiaque. Il y a donc un enjeu important à optimiser la prise en charge de ces patients d'ordre médical et économique, car les hospitalisations représentaient en 2007 le principal poste de dépense de l'ICC soit 63% (Point de repère ALD n°38 : août 2012 - Caractéristiques et trajet de soins des insuffisants cardiaques du Régime général).

Les diurétiques, notamment les diurétiques de l'anse, sont la principale thérapeutique actuellement dans le traitement de la décompensation de l'ICC. Leur utilisation est courante en pratique, basée sur une efficacité clinique éprouvée et un recul important. Malgré cela, en 2018, les données pharmacologiques sont souvent méconnues et l'utilisation n'est pas uniforme parmi les praticiens. De nombreuses études et synthèses

récentes ont pourtant contribuées à une meilleure connaissance et à une optimisation de l'emploi des diurétiques.

Le défi que va constituer la prise en charge de l'ICC et ses épisodes de décompensation dans les années futures nous imposent de renouveler notre regard sur les diurétiques et de mettre en place une utilisation optimale de ces derniers, en se basant sur ces connaissances solides. Nous allons donc aborder cette problématique de l'optimisation d'utilisation des diurétiques lors des épisodes de décompensation cardiaque.

La première partie sera consacrée à l'état des connaissances concernant la congestion, les diurétiques et leur utilisation dans l'insuffisance cardiaque, en développant de nouveaux concepts comme le syndrome cardio-rénal et le syndrome de résistance aux diurétiques, qui permettent de mieux comprendre le rôle des diurétiques.

La deuxième partie décrit le protocole de notre étude prospective ProDUCT-HF, destinée à comparer une utilisation protocolisée à l'utilisation actuelle des diurétiques dans la décompensation d'ICC.

# PREMIERE PARTIE : UTILISATION DES DIURETIQUES DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

## 1. Pharmacologie et mode d'action des diurétiques

### 1.1. *Les diurétiques de l'anse*

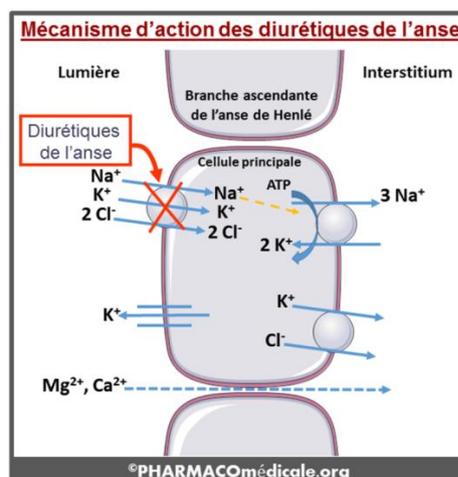
Les diurétiques de l'anse sont une classe assez restreinte de molécules. On recense trois molécules actuellement employées dans l'insuffisance cardiaque (IC) : le Furosémide, le Bumétanide et le Torsémide. A noter que le Torsémide n'est actuellement pas disponible en France. Dans notre exposé, les termes « diurétiques de l'anse » ou « diurétiques » feront principalement référence au Furosémide, sauf mention contraire.

Le Furosémide, chef de file des diurétiques de l'anse, a été synthétisé la première fois en 1959 par l'équipe du Dr Rupp au sein du Laboratoire Hoechst. Les premières études cliniques datent de 1962, sur cette molécule appelée à l'époque SALU 058 puis Furosémide (10). Il apparaît alors, comme une révolution dans la prise en charge du syndrome œdémateux : son efficacité, sa rapidité d'action et sa faible toxicité étant inégalables à l'époque. Les études cliniques qui ont suivies ont permis en 1963 à Berlin puis en 1966 à New-York (11), la réunion de symposiums mondiaux pour diffuser largement les résultats, comprendre le mécanisme et cerner l'utilisation du Furosémide. En France, il sera commercialisé à partir d'octobre 1965, confirmant alors l'engouement général.

Deux autres molécules se sont développées par la suite : le Bumétanide en 1975 et le Torsémide en 1993. Leurs caractéristiques diffèrent principalement dans la pharmacocinétique (12) mais également dans le coût. Bien que des études et des auteurs tentent de les faire se démarquer (13–16), ils restent d'utilisation marginale en pratique

clinique, ne bénéficiant probablement pas encore du recul et de la notoriété de leur ainé. En 2018, la prescription de diurétique de l'anse représente plus de 37 millions d'euros de remboursement par la Sécurité sociale dont plus de 5 millions à l'hôpital (Données Médic'AM 2018 disponible sur le site Ameli.fr). Parmi ces remboursements, seulement 2 à 3 millions d'euros concernent le Bumétanide et 2840 euros pour sa version injectable, malgré un coût unitaire plus élevé. C'est dire la prédominance du Furosémide actuellement en France.

Le mécanisme d'action commun (17–20) de ces molécules est une inhibition du cotransporteur  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ / 2\text{Cl}^-$  situé dans la face lumineuse de la branche ascendante de l'anse de Henlé (Figure 1). Il bloque la réabsorption sodique, potassique et chlorique. Cela induit une action diurétique forte (20% du sodium filtré total) riche en sodium (effet natriurétique) et en potassium (effet kaliurétique). De manière indirecte, on constate une fuite en magnésium et de calcium. Enfin, l'uricurie diminue, augmentant l'uricémie et le risque de goutte. De manière annexe, il semblerait qu'une variante de ce cotransporteur soit présent dans les cellules de l'oreille interne ce qui pourrait expliquer la potentielle ototoxicité de ces molécules.



**FIGURE 1** : Mécanisme d'action des diurétiques de l'anse – D'après PHARMACOMédicale.org – J. Alexandre

Pour atteindre leur lieu d'action, ils doivent être sécrétés de manière active dans les tubules rénaux. Ainsi, insuffisance rénale et bas débit cardiaque peuvent diminuer cette sécrétion, expliquant la nécessité de doses plus importantes dans ces situations.

Les diurétiques de l'anse stimulent également de manière indirecte la sécrétion de rénine et inhibe le rétrocontrôle tubulo-glomérulaire. Ce dernier diminue normalement la filtration glomérulaire en réponse à une concentration sodique augmentée dans la macula densa. Ils ont donc une action parfois paradoxale favorisant d'un côté le rétrocontrôle et d'un autre côté l'inhibant. Cela explique, entre autres, la complexité de leurs actions.

On attribue également au Furosémide une action vasomotrice, indépendante de l'effet diurétique. Elle serait en lien avec la présence du cotransporteur dans les cellules musculaires lisses vasculaires, notamment pulmonaires (21). Avant que n'apparaisse les premières urines après une injection, l'amélioration vasculaire, clinique et hémodynamique est perceptible, notamment dans l'insuffisance cardiaque aiguë (17,22). Dans l'ICC, il aurait plutôt une tendance d'augmentation des résistances périphériques, au long cours, notamment par stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA). Il est difficile de prévoir l'action vasomotrice chez un patient donné car elle dépend de la dose, de la voie d'administration, du tonus déjà présent et de l'ancienneté de l'utilisation.

Du fait d'une forte liaison aux protéines (> 95%), leur action est diminuée chez les patients dénutris, nécessitant des doses plus élevées.

Ils peuvent être administrés par voie orale ou intraveineuse (IV). Seule une formulation à libération prolongée du Furosémide possède l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans le traitement de l'hypertension artérielle (HTA). Récemment, il a été montré une efficacité prometteuse de l'administration sous-cutanée (SC) dans deux essais de pharmacologie chez les patients porteurs d'une ICC (23,24).

La pharmacocinétique varie selon la molécule et la voie d'administration. Les diurétiques de l'anse possèdent tous une relative rapidité d'action, offrant une utilisation efficace en aigu. On différenciera toutefois les molécules sur leur action par voie orale où Bumétanide et Torsémide se distinguent clairement du Furosémide avec une biodisponibilité accrue (25). L'effet diurétique est important et de durée relativement courte. L'effet est dose-dépendant avec une dose « seuil » et une distribution de courbe dose-effet en « S ». L'absorption est notoirement modifiée par l'alimentation hormis pour le Torsémide (Tableau I).

| <b>Table 1 Pharmacokinetics of the Loop Diuretics</b>            |                       |             |             |
|--|-----------------------|-------------|-------------|
| Property   | Furosemide            | Bumetanide  | Torsemide   |
| Relative IV potency, mg  | 40                    | 1           | 20          |
| Bioavailability, %   | 10-100 (average, 50)  | 80-100      | 80-100      |
| Oral to intravenous conversion                                   | 2:1                   | 1:1         | 1:1         |
| Initial outpatient total daily oral dose, mg                     | 20-40                 | 0.5-1       | 5-10        |
| Maintenance outpatient total daily oral dose, mg                 | 40-240                | 1-5         | 10-200      |
| Maximum daily intravenous dose, mg                               | 400-600               | 10          | 200         |
| Onset, min   |                       |             |             |
| Oral   | 30-60                 | 30-60       | 30-60       |
| Intravenous  | 5                     | 2-3         | 10          |
| Peak serum concentration after oral administration, h            | 1                     | 1-2         | 1           |
| Affected by food   | Yes                   | Yes         | No          |
| Metabolism   | 50% renal conjugation | 50% hepatic | 80% hepatic |
| Half-life, h   |                       |             |             |
| Normal   | 1.5-2                 | 1           | 3-4         |
| Renal dysfunction  | 2.8                   | 1.6         | 4-5         |
| Hepatic dysfunction  | 2.5                   | 2.3         | 8           |
| Heart failure  | 2.7                   | 1.3         | 6           |
| Average duration of effect, h                                    | 6-8                   | 4-6         | 6-8         |
| Approximate cost for oral 30-day supply (community pharmacy), \$ | 4                     | 4           | 19-23       |

Adapted, with permission, from Felker (13) and Wargo and Banta (14).

**TABLEAU I : Caractéristiques pharmacocinétiques des diurétiques de l'anse – D'après (26)**

Les effets indésirables des diurétiques de l'anse dans l'IC découlent de leur mécanisme d'action. L'hypokaliémie est le principal et le plus redouté. On peut citer également : hyponatrémie, hypomagnésémie, hypocalcémie, hyperuricémie, alcalose métabolique de contraction, hypotension par déshydratation. Des cas d'ototoxicité ont été

également signalés, notamment lors de l'administration de fortes doses intraveineuses. Ces effets, indésirables dans un contexte d'IC, sont parfois exploités dans d'autres indications telles que l'hypercalcémie maligne ou l'hyperkaliémie menaçante.

Enfin, les diurétiques de l'anse sont les seuls utilisables chez les patients insuffisants rénaux sévères (18). La possibilité d'un lien entre diurétiques de l'anse et altération rénale est complexe et nous y reviendrons dans une prochaine partie.

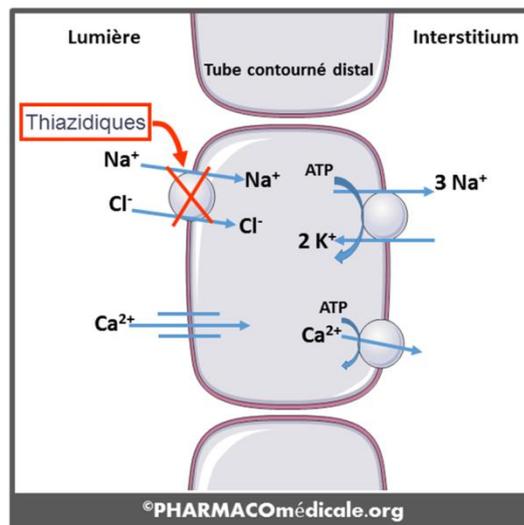
## 1.2. *Les diurétiques thiazidiques et apparentés*

Les diurétiques thiazidiques sont également une classe restreinte. Le chef de file dans l'IC est représenté par l'hydrochlorothiazide et nous nous intéresserons uniquement à celui-ci dans notre exposé. On peut citer également comme apparentés l'Altizide, le Ciclétanine et le méthylclothiazide, utilisés dans le traitement de fond de l'HTA.

Le remboursement de l'hydrochlorothiazide représente, en 2018, 5 millions d'euros dont seulement 500 000 euros concernant l'usage hospitalier (Données Médic'AM 2018 disponible sur le site Ameli.fr).

L'indication principale concerne l'HTA (27). Ils sont employés de manière secondaire dans le traitement du syndrome congestif et dans le risque de récurrence de lithiase urinaire calcique.

Le mécanisme d'action (28–30) réside dans un blocage du cotransporteur  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$  situé dans la portion proximale du tube contourné distal du néphron (aussi appelé "segment de dilution"). Cela induit une diurèse riche en sodium, en potassium, en chlore, en magnésium et une acidification des urines. Comme ceux de l'anse, les thiazidiques diminuent l'uricosurie et augmentent le risque de goutte.



**FIGURE 2 :** Mécanisme d'action des diurétiques thiazidiques – D'après PHARMACOMédicale.org – J. Alexandre

L'hydrochlorothiazide possède une fixation protéique modérée à 40-50%. En France, il est administrable uniquement par voie orale avec une biodisponibilité d'environ 80% (31). Sa durée d'action varie entre 6 et 25h, autorisant une utilisation par prise unique journalière particulièrement utile dans l'hypertension artérielle, notamment en association fixe.

L'action diurétique est plus progressive que les diurétiques de l'anse. Elle est également plus modérée (4% du sodium filtré) et non dose-dépendante.

Les effets indésirables sont essentiellement l'hyponatrémie et l'hypokaliémie. Cette dernière est souvent plus profonde et plus durable qu'avec les diurétiques de l'anse surtout lorsqu'ils sont associés (32,33).

Il a été signalé récemment par une équipe danoise, une survenue accrue de carcinomes cutanés non mélanocytaires en lien avec une prise croissante prolongée d'hydrochlorothiazide (34,35). Une vigilance supplémentaire est mise en place depuis novembre 2018 par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM). Les patients doivent donc effectuer une surveillance cutanée annuelle.

En outre, leur efficacité est modifiée par l'insuffisance rénale chronique (IRC) et ils sont contre-indiqués en dessous d'une clairance de la créatinine à 30 ml/min selon Cockcroft.

### *1.3. Les antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes (ARM)*

Au sein des diurétiques dits « épargneurs de potassium », les ARM sont largement utilisés. Les deux principaux représentants sont la Spironolactone et l'Eplérénone. On peut citer également les apparentés comme l'Amiloride, le Triamtérene, nettement moins employés, que nous ne développerons pas.

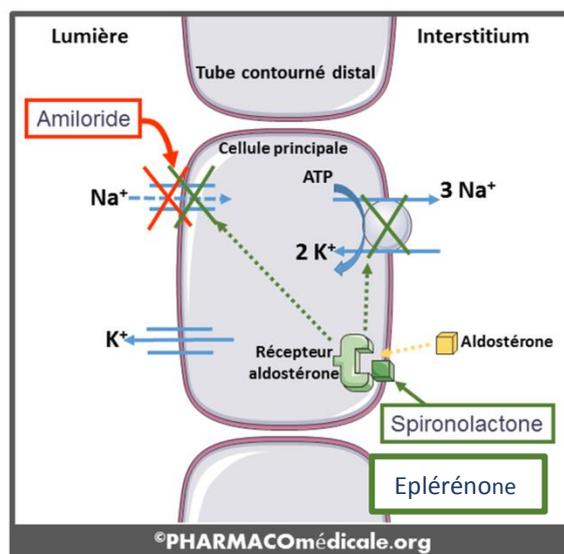
Le remboursement par la Sécurité Sociale des ARM représente 35 millions d'euros en 2018 avec près de 3 millions à l'hôpital (Données Médic'AM 2018 disponible sur le site Ameli.fr).

Ils sont utilisés dans l'ICC à fonction systolique altérée, dans l'HTA essentielle et dans l'hyperaldostéronisme primaire. Leur développement débute en 1957 avec la découverte de la Spironolactone et leur usage s'est intensifié à partir des années 2000 (36).

Ils sont majoritairement utilisés par voie orale. Il existe une forme injectable hospitalière sous le nom de Canrénoate de potassium, utilisée notamment en aigu en cas d'hypokaliémie sous diurétiques. Son utilisation est assez mal codifiée et peu d'études s'y sont penchées : elle posséderait une action inotrope positive en raison d'une similitude structurelle avec la digoxine et est actuellement étudiée dans la conversion rythmique de fibrillation atriale paroxystique (Etude Canren-HF – NCT03538606 – R. Dabrowski).

On distingue les antagonistes non spécifiques (Spironolactone et Canrénoate de potassium) des antagonistes spécifiques (Eplérénone) qui entraînent moins d'effets indésirables extracardiaques (37).

Ils agissent dans le tube contourné distal et dans le tube collecteur en diminuant l'action du transporteur luminal de sodium sensible à l'Amiloride (canal ENaC), de manière directe (apparentés) ou indirecte (Spironolactone et Eplerénone). La diminution de l'action du canal ENaC entraîne une inhibition de la sécrétion urinaire de potassium et d'ion H<sup>+</sup>, exposant à l'acidose et l'hyperkaliémie. Enfin, la sécrétion tubulaire d'acide urique est également diminuée.



**FIGURE 3 :** Mécanisme d'action des ARM - D'après PHARMACOMédicale.org – J. Alexandre

L'effet diurétique est faible (2% du sodium filtré) mais peut être potentialisé lors de l'association aux autres diurétiques. Il est également plus progressif (environ 24-48h avant effet maximal pour la Spironolactone). La biodisponibilité est d'environ 70% (38).

Les effets indésirables sont ceux liés à une déplétion et aux variations ioniques. Du fait de l'action épargnant le potassium, l'hyperkaliémie est la principale à redouter (39–41). Ils ne sont, en outre, pas utilisable en cas d'insuffisance rénale sévère. Les antagonistes non spécifiques possèdent plus d'effets indésirables : ceux-ci sont liés au blocage des récepteurs aux androgènes et à la progestérone comme la gynécomastie, les troubles menstruels,

l'impuissance. Ils sont dose-dépendants et à l'origine d'une grande inobservance, où l'Eplérénone trouve donc son intérêt.

## 2. Indications, modalités et recommandations actuelles d'utilisation des diurétiques

### 2.1. *Lutte contre la congestion et obtention de l'euvolémie*

La congestion dans l'IC désigne l'ensemble des signes cliniques et symptômes lié à un excès de volume extracellulaire. Dans l'ICC, l'activation chronique neuro-hormonale crée un état de surcharge hydrosodée à l'origine d'une augmentation globale du volume plasmatique. La redistribution vasculaire notamment du réseau splanchnique lié au tonus sympathique aggrave cette augmentation (42,43). Il aboutit en une augmentation des pressions de remplissage gauche et de la pression veineuse centrale qui engendre les symptômes (dyspnée, œdèmes, prise de poids, fatigue). La congestion ne saurait donc être uniquement expliquée par une surcharge absolue de volume. Il a d'ailleurs été observé que plus de 50% des patients hospitalisés pour IC aiguë n'expérimentaient qu'une faible prise de poids dans le mois précédent, soulignant une responsabilité significative de la redistribution vasculaire dans les symptômes (44–46).

La prise de poids est souvent utilisée comme un marqueur de congestion, aisée à relever et à suivre. Mais l'analyse de ses variations est difficile. La dénutrition protéique est souvent présente chez les patients IC, du fait des comorbidités ou par stimulation chronique du système sympathique (47). Elle peut entraîner la constitution d'un troisième secteur par baisse de la pression oncotique, qui peut être à tort considéré comme une surcharge absolue (48). Son implication thérapeutique est également complexe car la perte de poids durant l'hospitalisation pour IC n'est pas nécessairement associée à une amélioration de la

morbi-mortalité (49,50), même s'il est prouvé qu'un gain de poids est associé à un pronostic défavorable (51). En outre, il a été récemment montré en 2018 dans l'étude SICA-HF (52) et dans l'étude PRESAR-IC (en cours de publication) que la prévalence de la sarcopénie était importante chez les patients IC et qu'elle était elle-même de mauvais pronostic, associée ou non avec une perte de poids. Par ailleurs, une étude montrait en 2015 une grande disparité entre perte de poids et déplétion hydrosodée, rendant nécessaire l'utilisation d'autres paramètres (53).

Les diurétiques sont spécifiquement destinés à diminuer l'excès volémique : aussi, pour simplifier, nous considérerons, pour la suite de l'exposé, la congestion comme un excès absolu de volume extracellulaire. La congestion persistante revêt un caractère pronostic défavorable (49,54–56). Lutter contre celle-ci revêt donc un intérêt particulier. L'objectif du traitement diurétique est alors de faire disparaître cette congestion et d'obtenir l'euvolémie. Celle-ci peut se définir comme l'état hémodynamique optimal où les besoins métaboliques de l'organisme sont respectés, sans signe clinique ou biologique de surcharge. Il n'existe actuellement pas de marqueur suffisamment précis et spécifique pour attester d'un état euvolémique et il est fréquent que les patients sortent d'hospitalisation avec des signes de congestion encore présents, souvent infracliniques et difficiles à identifier. Par exemple, il est établi que la correction de l'orthopnée ou des œdèmes visuels est un marqueur insuffisamment précis pour attester de l'euvolémie chez les patients (56–60).

Il existe plusieurs marqueurs cliniques, biologiques et d'imagerie pour attester de la présence d'une congestion. Ces marqueurs ont tous été longuement étudiés et aucun ne saurait être utilisé isolément (61–65). Il est admis actuellement que la présence d'une congestion doit se faire sur un faisceau d'arguments associant toutes les modalités d'expertise, notamment les peptides natriurétiques. La fraction d'éjection du ventricule

gauche (FEVG) ne joue aucun rôle discriminant dans cet évaluation (66,67). En outre, dans l'étude ESCAPE-HF, le monitoring par voie invasive du débit cardiaque ou des pressions intracardiaques n'a pas montré de bénéfice (68) dans la gestion des diurétiques par rapport à une approche clinique. De même, le monitoring de la pression atriale gauche par voie invasive n'a pas permis d'évaluer correctement la décongestion dans une étude prospective de 2013 (69). Les marqueurs invasifs ne semblent donc pas appropriés dans l'évaluation et la lutte contre la congestion.

Comme nous l'avons vu précédemment, le poids est un marqueur facile mais imparfait de l'état volémique en raison de la difficulté d'analyse de ses variations. Il reste utile en pratique pour le suivi du patient et de ses symptômes notamment dans le cadre de la télésurveillance à domicile. En ce sens, sur l'année 2013, le dispositif régional Cardiauvergne, réseau de télésurveillance à domicile de plus de 1000 patients IC, notamment par l'intermédiaire de balances connectées, a montré un bénéfice en termes de taux de réhospitalisations à un an (12.38%) et de mortalité (11,66%) par rapport à la population non surveillée (respectivement 21.1% et 25% selon données PMSI 2013). Cela souligne l'intérêt de poursuivre cette surveillance.

Les peptides natriurétiques sont intéressants dans cet objectif mais ne sont pas assez spécifiques et n'ont pas fait preuve de leur bénéfice dans la gestion des diurétiques (70,71). Ils demeurent utiles et faciles à doser avec un intérêt pronostic important et sont recommandés dans le diagnostic et le suivi de l'IC (72,73).

L'hémoconcentration a été également proposée comme marqueur de la diminution du volume extracellulaire (74). Cependant, elle n'est qu'une analyse relative et non absolue du volume extracellulaire, surtout chez les patients IC où l'anémie notamment perturbe son interprétation. Il a cependant été montré que la présence d'une hémoconcentration dans les

derniers jours d'hospitalisation était un marqueur de bon pronostic (75,76) mais trop tardif pour permettre une gestion pratique des diurétiques dans les premiers jours d'hospitalisation (77).

Une approche biologique de la volémie en utilisant le ratio Hémoglobine/hématocrite a été identifiée dans une analyse post-hoc de l'étude EPHESUS comme un indicateur intéressant du pronostic à la sortie des patients hospitalisés pour IC après infarctus (78). Ces résultats ont été confirmés en 2016 et 2018 par plusieurs études de cohorte (79–82) . Ce marqueur présente l'avantage de sa simplicité et de son coût réduit. Son implication pratique reste à définir.

La fonction rénale est aussi un élément déterminant dans l'évaluation volémique. Il est fréquent voire constant de constater une augmentation de la créatinine lors du traitement diurétique. Cette augmentation ne doit pas être interprétée à tort comme un signe de déplétion excessive. On sait désormais que cette augmentation de créatinine n'est pas synonyme de lésion tubulaire rénale comme longtemps redouté (83). Elle serait l'expression d'une diminution transitoire du débit de filtration glomérulaire (DFG) secondaire à l'hypovolémie induite par les diurétiques. L'impact pronostic d'une congestion persistante semble néanmoins plus péjorative que l'altération rénale transitoire sous diurétiques. L'analyse de la fonction rénale n'est donc pas suffisamment spécifique pour guider la décongestion. Nous reviendrons sur le lien cœur-rein dans une prochaine partie.

De nouveaux marqueurs sont étudiés. Parmi eux, l'adrenomedulline présente un profil prometteur. C'est un peptide hormonal sécrété par les cellules endothéliales en réponse à une surcharge volémique. On a remarqué que sa version bio-active, dosée dans le sérum, présente un intérêt diagnostique (84) et pronostique (85) notamment en cas de sepsis (86) ou de choc cardiogénique (87). Le Ca125, connu comme marqueur tumoral est

aussi étudié dans cette indication. L'étude CHANCE-HF de 380 patients en 2016, réalisée en ouvert (88) a montré un bénéfice d'une stratégie de décongestion guidée par la diminution du Ca125 comparativement à la méthode usuelle, en termes de critère composite de mortalité et de ré-hospitalisations à un an. De plus, il aurait une valeur pronostique intéressante sur la durée d'hospitalisation (89). Son intérêt est actuellement grandissant (90). Enfin, le CD146 soluble, marqueur endothéliale, est également décrit comme une aide potentielle aux peptides natriurétiques pour mieux classer les patients en zone grise (91).

En somme, définir l'euvolémie de chaque patient reste donc un obstacle dans la gestion du traitement diurétique et une approche multiparamétrique est indispensable et désormais plebiscitée dans une toute récente analyse de Mullens et al. (92). Il est en pratique difficile d'établir la certitude d'une décongestion complète chez les patients malgré la multitude des marqueurs à notre disposition. Cet objectif reste primordial du fait de l'impact pronostique important. Les nouveaux marqueurs notamment le Ca125 sont des pistes à explorer à l'instar du suivi à domicile notamment par le développement croissant de la télécardiologie (93)

| Variable             |   |   |               |  |  |  |
|----------------------|---|---|---------------|--|--|--|
|                      |   | None  |               | Mild   | Moderate   | Severe/worst   |
| Clinical congestion  | Orthopnea                               | None  |               | Mild   | Moderate   | Severe/worst   |
|                      | JVP (cm)                                | <8 and no HJR   | <8            | 8-10 or HJR+   | 11-15  | >16  |
|                      | Hepatomegaly                            |   | Absent        | Liver edge   | Moderate pulsatile enlargement                               | Massive enlargement and tender                           |
|                      | Edema                                   |   | None          | +1   | +2   | +3/+4  |
|                      | 6MWT                                    | >400m   | 300-400m      | 200-300m   | 100-200m   | <100m  |
| Technical evaluation | NP (one of both):<br>-BNP<br>-NT-proBNP |   | <100<br><400° | 100-299<br>400-1500  | 300-500<br>1500-3000   | >500<br>>3000  |
|                      | Chest X-ray                             | clear   | clear         | cardiomegaly   | - pulmonary venous congestion*<br>- small pleural effusions* | - Interstitial or alveolar edema                         |
|                      | Vena Cava imaging <sup>45</sup>         | none of two:<br>- Max diameter >2.2 cm<br>- collapsibility <50% |               | One of two:<br>- Max diameter >2.2 cm<br>- collapsibility <50% |  | Both:<br>- Max diameter >2.2 cm<br>- collapsibility <50% |
|                      | Lung Ultrasound <sup>44</sup>           | <15 B-lines when scanning 28-sites                              |               | 15-30 B-lines when scanning 28-sites                           |  | >30 B-lines when scanning 28-sites                       |

**FIGURE 4 :** Evaluation multiparamétrique de la congestion – D’après (92)

Selon le contexte, l’objectif et l’usage des diurétiques sera différent. Nous allons exposer le rôle des diurétiques dans l’ICC et dans la décompensation cardiaque d’IC.

## 2.2. Dans l’insuffisance cardiaque chronique : maintien de l’euvolémie

Dans ce contexte, les diurétiques présentent des indications et une utilisation différente selon les classes thérapeutiques.

Les diurétiques de l’anse sont employés de manière chronique dans la lutte contre les signes congestifs, notamment dans l’IC à FEVG préservée où ils constituent bien souvent le seul traitement spécifique.

Des études des années 1990 et 2000 ont montré que près de 90% des patients IC, surtout à FEVG altérée, recevaient au moins une classe diurétique, surtout les diurétiques de l'anse, comme traitement de fond (94–96). Dans une analyse du registre américain OPTIMIZE-HF sur près de 40 000 patients, le taux est autour de 60% pour les diurétiques de l'anse, quelque soit la FEVG (97). L'ensemble des diurétiques délivrés en ville, en France, représente une dépense de près de 90 millions d'euros par la Sécurité Sociale (Données Médic'AM 2018).

Leur bénéfice est symptomatique. Il n'a jamais été démontré de réduction de la mortalité dans l'ICC, quelle que soit la FEVG. Une revue rétrospective du Dr Faris en 2002 concluait sur seulement 3 études (221 patients) à une réduction du risque relatif de mortalité de 70% (absolue de 8%) chez les patients IC traités par diurétiques comparativement au groupe contrôle (98). Cette même revue montrait en outre une amélioration de la capacité d'exercice et une diminution de la progression de l'IC. Mais ces études étaient hétérogènes avec des modalités d'emploi de diurétiques différentes et une faible puissance.

On comprend facilement que la réalisation d'études dimensionnées pour prouver un bénéfice sur la mortalité est difficile en pratique, notamment sur la problématique éthique de composer un groupe contrôle qui ne bénéficierait pas d'un traitement symptomatique efficace. Il semble déraisonnable et illusoire qu'une telle étude voit le jour.

L'introduction des diurétiques de l'anse dans le traitement d'un patient marque un tournant dans sa prise en charge, souvent à l'occasion d'un épisode de décompensation cardiaque. En effet, il a été démontré que la congestion, contre laquelle les diurétiques luttent, est un puissant marqueur pronostic (49) et que les patients qui gardent une congestion après hospitalisation ont un taux de réadmissions et de mortalité supérieur

(54,60). Cela explique sans doute également que les patients sous diurétiques de l'anse au long cours, ont un pronostic défavorable par rapport à ceux qui en sont vierges. Les diurétiques seraient davantage un marqueur de risque qu'une cause de mortalité, d'autant plus sur les plus fortes doses (55,99–101).

La Spironolactone et l'Eplérénone sont utilisés dans le traitement de fond de l'IC à FEVG altérée. Ils sont recommandés en association aux bêtabloquants et aux inhibiteurs du SRAA chez les patients gardant des symptômes (stade 2, 3 et 4 de la NYHA)(72). Ils ont faits preuve d'un bénéfice en termes de mortalité et de ré-hospitalisations (102,103) mais reste sous-prescrits par rapport à ces recommandations dans une cohorte européenne (104). Leur association aux diurétiques kaliurétiques permet en outre une meilleure gestion des troubles kaliémiques au long cours (105). Leur bénéfice dans l'IC à FEVG préservée demeure incertain (106).

Les diurétiques thiazidiques sont principalement indiqués et utilisés dans l'HTA, souvent associée à l'ICC. Ils sont d'ailleurs désormais recommandés en première intention en association à d'autres anti-hypertenseur, en prise unique (IEC, ARA2, inhibiteur calcique, bêtabloquant)(107). Dans l'IC, ils auraient une action favorable sur les signes congestifs, en synergie avec les diurétiques de l'anse. Les comorbidités rénales et l'hypokaliémie limitent souvent l'utilisation et il n'est pas recommandé de les poursuivre au long cours dans cette indication.

La gestion au long cours de ces molécules est peu précisée dans les recommandations et répond souvent à la personnalisation. Il est, en effet, recommandé de poursuivre la plus faible dose possible qui permette de contrôler les symptômes (72,73,92). Il n'y a en outre pas de dose prédéterminée. La Haute Autorité de Santé en 2014 dans le « Guide du Parcours de Soins » de l'IC ne consacrait qu'une demi-page d'annexe aux

diurétiques dans l'IC (108). Il est également recommandé d'envisager des adaptations de dose en fonction de la tolérance clinique et biologique. La diminution des doses induirait une diminution de la stimulation neuro-hormonale délétère à long terme (109) : elle est donc encouragée. L'analyse post-hoc de l'étude CHAMPION-HF (110) a confirmé que les doses de diurétiques sont variables dans le temps pour un même patient et qu'il s'agissait de la modification thérapeutique la plus fréquente des traitements de l'insuffisance cardiaque. Martens en 2017 montrait que chez les patients qui avaient de fortes doses de diurétiques et qui bénéficiaient d'une resynchronisation cardiaque, la décroissance des doses de diurétiques était faisable et associée à un meilleur pronostic surtout dans les cardiomyopathies non ischémiques (111). L'arrêt progressif chez un panel restreint de patient, notamment en analysant le taux de chlore urinaire après prise d'un diurétique de l'anse semble également possible dans une autre étude de 2014 (112). Dans cette indication, les marqueurs usuels cliniques, biologiques et échographiques n'apportent pas d'élément décisif dans une analyse prospective internationale de 50 patients ambulatoires ; mais la décroissance a été un succès dans 62% des cas à 30 jours (113). Plus d'études sont nécessaires afin de déterminer les modalités pratiques et les critères de décroissance et d'arrêt des diurétiques chez les patients ICC.

Au long cours, les diurétiques sont donc le moyen principal de lutte contre les signes congestifs à l'origine des symptômes chez les patients ICC, quelle que soit la FEVG. L'utilisation des traitements de fond recommandés, qui ont eux montrés une efficacité en termes de morbi-mortalité, reste indispensable. Leur utilisation est souvent signe d'évolution de la pathologie et il est rarement possible de les interrompre, au risque de voir réapparaître les symptômes.

Nous allons nous intéresser maintenant à leur usage en situation aiguë de décompensation cardiaque.

### *2.3. Dans la décompensation cardiaque d'insuffisance cardiaque chronique*

Dans cette partie, nous aborderons la décompensation cardiaque congestive d'ICC. Ce concept sous-entend la présence d'une cardiopathie sous-jacente préalable à l'épisode aigu, qu'elle soit prouvée ou suspectée, avec un traitement spécifique et bien souvent l'emploi de diurétiques. Parmi les patients de plus de 65 ans admis pour dyspnée d'effort, une étude européenne de 2014 retrouvait une ICC sous-jacente dans 1 cas sur 6 (114). Il est par ailleurs reconnu que 95% des patients admis pour décompensation cardiaque se présentent sur un versant congestif (72). En 2006, Gheorghide retrouvait que la majorité des hospitalisations pour insuffisance cardiaque était en lien avec des signes congestifs, bien plus que des signes de bas débit et que cette congestion était déterminante dans le pronostic (56).

Quel que soit le mode de présentation, les diurétiques sont recommandés à visée symptomatique (Classe 1, Niveau C). L'objectif est toujours de faire disparaître les signes congestifs mais ici en veillant à maintenir une volémie efficace suffisante à une bonne perfusion et en permettant la poursuite des traitements de fond de l'ICC. Que la FEVG soit altérée ou conservée, le profil de congestion est similaire (66,67) et donc les modalités d'utilisation des diurétiques semblent équivalentes.

En situation aiguë, pour lutter contre les signes congestifs, une rapidité d'action est nécessaire. La voie intraveineuse est donc privilégiée. Il est recommandé d'employer des doses initiales équivalentes à 20-40 mg de Furosémide IV chez les patients naïfs de

diurétiques et d'employer des doses initiales au moins équivalentes à celles par voie orale, en appliquant l'équivalence orale-intraveineuse (Classe 1, Niveau B).

Les diurétiques peuvent être poursuivis au choix par bolus intermittents ou par infusion continue, adaptés aux symptômes et la tolérance (Classe 1, Niveau B). A noter que toutes ces recommandations sont de classe 1 mais de niveau B ou C, témoignant d'un manque d'études dédiées à ces questions.

La combinaison avec les thiazidiques et la spironolactone est proposée en cas de diurèse insuffisante (Classe IIb, Niveau C), sans doses ou durées précises recommandées. En outre, aucune recommandation n'est faite concernant l'utilisation pratique du Canrénoate de potassium.

Même si les recommandations de 2016 placent les diurétiques en première position, elles n'émettent pas d'éléments précis concernant la gestion pratique des diurétiques. La surveillance est également peu précise : « *It is recommended to regularly monitor symptoms, urine output, renal function and electrolytes during use of i.v. diuretics* » (72). Or l'utilisation des diurétiques par voie intraveineuse est déterminante dans l'amélioration des symptômes, dans la lutte contre la congestion, dans l'impact pronostique et également dans l'efficacité médico-économique, qui est une donnée désormais importante à considérer.

Il demeure cependant que la problématique de la gestion du traitement diurétique en aigu diffère selon que les patients soient naïfs ou non des diurétiques. Les recommandations abordent cette question en différenciant simplement les doses recommandées, partant du constat que les patients naïfs de diurétiques répondent mieux à leur administration que ceux chez qui ils sont déjà en place. Cela soulève le concept de résistance aux diurétiques que nous allons développer dans la prochaine partie.

### 3. Le syndrome cardio-rénal et la résistance aux diurétiques : deux modèles de réflexion autour de l'utilisation des diurétiques.

#### 3.1. Définitions et physiopathologie

##### 3.1.1. Le syndrome cardio-rénal

Le syndrome cardio-rénal est un concept relativement récent. Il est né du constat, largement expliqué par la physiopathologie et l'association épidémiologique forte, bilatérale et logique, d'une interaction entre cœur et reins, décrite depuis 1836 (115). D'après le registre américain ADHERE (*Acute Decompensated Heart Failure Registry*) en 2007, seuls 9% des patients hospitalisés pour décompensation d'IC ont une fonction rénale normale (DFG > 90 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) quand 43% ont un DFG altéré entre 30 et 59 ml/min/1.73m<sup>2</sup> (116). Sa meilleure description date de 2010 par Ronco (117). Il n'existe en réalité pas un mais plusieurs syndromes cardio-rénaux en fonction de l'organe responsable et de la temporalité. Ils sont définis de manière générale par : « les atteintes cardiaques et/ou rénales dont la dysfonction aiguë ou chronique de l'un des organes entraîne la dysfonction aiguë ou chronique de l'autre ». De nombreuses méta-analyses ont été écrites à ce sujet (118,119).

Cinq types sont définis selon la classification de Ronco mise à jour en 2010 :

- **Syndrome cardio-rénal de type 1** : le plus fréquent et le plus étudié, il concerne l'altération aiguë de la fonction rénale lors d'une IC aiguë.
- **Syndrome cardio-rénal de type 2** : Il concerne l'altération chronique de la fonction rénale chez les ICC. On peut évoquer comme mécanismes la baisse du débit

cardiaque, la congestion chronique, l'état pro-inflammatoire, dégradant progressivement la fonction rénale.

- **Syndrome réno-cardiaque de type 3** : il concerne les altérations cardiaques aiguës dans le cadre d'une insuffisance rénale aiguë. Cela regroupe le retentissement des poussées hypertensives d'origine rénale, l'œdème aigu pulmonaire sur anurie, les troubles rythmiques sur déséquilibres ioniques, les ischémies myocardiques par troubles phosphocalciques ou stress oxydatif (syndrome coronarien de type 2).
- **Syndrome réno-cardiaque de type 4** : il concerne les altérations cardiaques chroniques dans le cadre d'une insuffisance rénale chronique. En pratique, il est difficile à différencier du type 2 tant les comorbidités sont intriquées et que l'élément causal est presque jamais identifiable formellement. On peut évoquer la rétention hydrosodée chronique développant une cardiopathie hypertensive, l'anémie d'origine rénale entraînant une ischémie à bas bruit, la limitation des traitements cardiotropes possibles en lien avec l'insuffisance rénale.
- **Syndrome cardio-rénal de type 5** : moins précis et moins étudié, il regroupe l'ensemble des manifestations cardiaques et rénales secondaires à une atteinte systémique.

Dans le cadre de notre analyse, le syndrome cardio-rénal de type 1 nous intéresse particulièrement. Il toucherait environ 30% des patients admis pour IC aiguë (118). Sa définition n'est pas univoque et les nombreux critères, différents dans les études, amplifient la confusion.

En 2014, Damman a émis une synthèse de ces définitions décrite dans la figure 5 (120).

**Table 1** Characteristics of definitions of acute kidney injury and worsening renal function

| KDIGO                     |   | HF literature   |                                 | Suggested definition <sup>a</sup>  |  |  |
|---------------------------|---|---|---------------------------------|--|--|--|
| Acute kidney injury (AKI) |   | Worsening renal function (WRF)  |                                 | WRF in chronic HF/AKI in acute HF  |  |  |
| Stage                     | Serum creatinine  | Urine output  | Definitions used                | Serum creatinine/eGFR  | Additional criteria  |  |
| 1                         | Increase 1.5–1.9 times baseline within 1–7 days OR $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$ increase within 48 h               | $<0.5 \text{ mL/kg/h}$ for 6–12 h   | Definitions based on creatinine | $>/\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$ increase<br>$\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$ and $\geq 25\%$ increase<br>$>/\geq 44 \mu\text{mol/L}$ increase<br>$\geq 1.5$ times baseline<br>$\geq 25\%$ increase and above<br>$176 \mu\text{mol/L}$ | <b>Chronic HF (WRF)<sup>a</sup></b><br>$\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$ and $\geq 25\%$ increase in sCr <sup>b</sup> OR $\geq 20\%$ decrease in eGFR over 1–26 weeks<br><b>Acute HF (AKI)<sup>a</sup></b><br>Increase 1.5–1.9 times baseline sCr within 1–7 days before or during hospitalization OR $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$ increase in sCr <sup>b</sup> within 48 h OR Urine output $<0.5 \text{ mL/kg/h}$ for 6–12 h | Deterioration in HF status but not leading to hospitalization  |
| 2                         | Increase 2.0–2.9 times baseline   | $<0.5 \text{ mL/kg/h}$ for $\geq 12 \text{ h}$                                | Definitions based on cystatin C | $> 0.3 \text{ mg/L}$ increase in cystatin C  | Increase 1.5–1.9 times baseline sCr within 1–7 days before or during hospitalization OR $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$ increase in sCr <sup>b</sup> within 48 h OR Urine output $<0.5 \text{ mL/kg/h}$ for 6–12 h   | Deterioration in HF status or failure to improve OR Need for inotropes, ultrafiltration or renal replacement therapy |
| 3                         | Increase $\geq 3.0$ times baseline OR Increase $> 354 \mu\text{mol/L}$ OR Initiation of renal replacement therapy | $< 0.3 \text{ mL/kg/h}$ for $\geq 24 \text{ h}$ OR Anuria $\geq 12 \text{ h}$ | Definitions based on eGFR       | $\geq 20\%$ decrease<br>$\geq 25\%$ decrease<br>$> 5 \text{ mL/min/year}$ decrease   |  |  |

For conversion from  $\mu\text{mol/L}$  to  $\text{mg/dL}$  divide by 88.4.

<sup>a</sup>Any deterioration in renal function that does not meet these criteria should be regarded as pseudo-WRF or pseudo-AKI where there is no evidence of associated harm with the exception of very large increases in serum creatinine (doubling or  $> 88.4 \mu\text{mol/L}$  increase) which should always be a reason to refer for further investigation. Consider alternative reasons for increases in creatinine/cystatin C or decrease in eGFR other than WRF/AKI such as intravascular depletion, dehydration, excessive diuresis, medication that alters tubular handling of creatinine, and RAAS inhibitors.

<sup>b</sup>Or  $\geq 0.3 \text{ mg/L}$  increase in cystatin C.

ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin II receptor blocker; AKI, acute kidney injury; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HF, heart failure; KDIGO, Kidney Disease: Improving Global Outcomes; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist; sCr, serum creatinine; WRF, worsening renal function.

### FIGURE 5 : Définitions des altérations rénales dans l'insuffisance cardiaque – D'après (120).

Dans un contexte chronique, on devrait retenir le terme de WRF (« Worsening Renal Function ») comme une altération rénale constatée, à l'occasion d'une dégradation de l'insuffisance cardiaque, dans les 26 semaines précédentes, et définie par :

- Augmentation de plus de  $26.5 \mu\text{mol/L}$  de la créatinine sérique ( $0.3 \text{ mg/dL}$ ) OU
- Augmentation de plus de 25% de la créatinine sérique OU
- Diminution de plus de 20% du DFG.

A noter que dans cette définition, la dégradation d'insuffisance cardiaque ne doit pas être à l'origine de l'hospitalisation mais en quelque sorte un motif secondaire d'hospitalisation. Cela rend la définition très restreinte et peu pratique à adopter si bien qu'on la retrouve parfois utilisée dans les situations d'insuffisance cardiaque aiguë.

Dans un contexte aigu, il faudrait employer le terme d'AKI (« Acute Kidney Failure ») définie par :

- Augmentation entre 1.5 et 1.9 fois de la valeur de créatinine basale dans la semaine précédente ou durant l'hospitalisation OU
- Augmentation de plus de 26.5 µmol/L de la créatinine sérique en 48h (0.3 mg/dL) OU
- Diurèse inférieure à 0,5 mL/kg/h sur les 6 à 12 dernières heures.

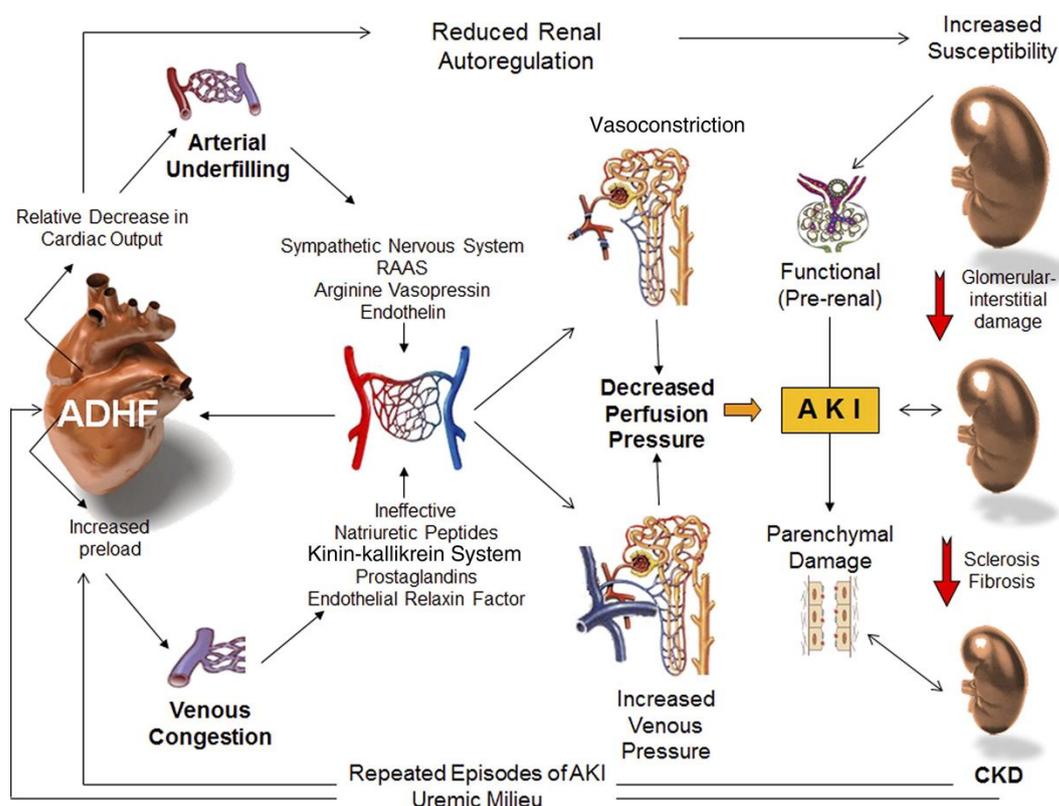
Cette confusion dans les définitions perdure et il est classique d'interchanger les termes WRF et AKI : les études cardiologiques adoptant plutôt le terme WRF et les études néphrologiques, le terme AKI.

En 2018, Shirakabe montre que la présence d'une AKI aurait un impact pronostic supérieur par rapport à la présence d'une WRF notamment dans les 5 premiers jours d'hospitalisation : les patients expérimentant les deux ont une survie nettement diminuée (121). Cela plaide en faveur de l'adoption de la définition de l'AKI en contexte d'insuffisance cardiaque aiguë plutôt que celle de la WRF pour mieux évaluer le pronostic. Les valeurs de référence et le délai de mesure diffèrent selon les études et il est commun de prendre en référence la dernière valeur connue de créatinine/DFG, hors situation de décompensation cardiaque ou à défaut, la plus récente (122). Les comparaisons entre études sont donc rendues difficiles par toutes ces variations de définition et de mesure.

La cystatine C, le Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) ou la pro-enképhaline (PENK) sont des marqueurs actuellement étudiés pour leur spécificité dans ce contexte probablement supérieur à celle de la créatininémie (123,124).

Plusieurs mécanismes peuvent être évoqués, dont les deux principaux sont hémodynamiques : la baisse du débit cardiaque et la hausse de la pression veineuse centrale. L'inflammation semble être également un mécanisme important (125).

L'ensemble des mécanismes sont résumés ci-dessous



**FIGURE 6 :** Mécanismes physiopathologiques du syndrome cardio-rénal de type 1 – D'après (126)

L'impact d'une correction du débit cardiaque, suivi par hémodynamique invasive, ne semble pas important dans la préservation de la fonction rénale (127). En 2009, Mullens montrait que, quel que soit l'index cardiaque, la pression veineuse centrale était le déterminant principal d'altération de fonction rénale dans la décompensation d'IC (128). La même année, Damman montrait l'impact pronostique négatif d'une hausse de la pression veineuse centrale sur la fonction rénale et la mortalité, mesurée par cathétérisme cardiaque droit (129). En 2011, Guglin confirmait que l'altération rénale en cas d'IC aiguë était dûe à la

congestion et non au bas débit cardiaque (130). L'étude ROSE en 2013 n'a pas montré de bénéfice à ajouter de faible dose de Dopamine aux diurétiques pour favoriser la décongestion ou améliorer la fonction rénale chez les patients en décompensation cardiaque et porteur d'une insuffisance rénale chronique (131). En 2016, Cooper et Hanberg confirmaient dans une analyse post-hoc de l'étude ESCAPE que les pressions intracardiaques en fin d'hospitalisation était plus prédictive de l'évolution et du pronostic que la correction du débit cardiaque mesuré par méthode invasive (132,133).

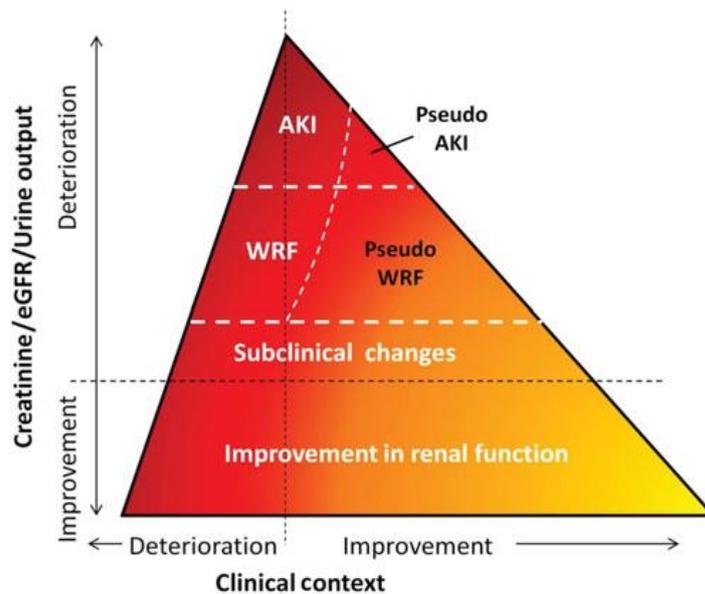
En somme, l'amélioration du débit ne semble donc pas comme le moyen thérapeutique le plus efficace dans l'interaction entre cœur et reins.

L'impact pronostic du syndrome cardio-rénal semble important avec une association à une surmortalité d'environ 60% chez les patients en souffrant dans les méta-analyses (118,134). Il est en revanche difficile de cerner un lien de causalité. En effet, d'une part parce que du fait des définitions différentes entre les études, il est difficile d'effectuer des comparaisons fiables. D'autre part, la congestion veineuse a quant à elle montré un impact pronostic très important concernant la mortalité et le taux de réadmission pour IC chez les patients souffrant d'un syndrome cardio-rénal de type 1 (49). Si la cause principale retenue du syndrome cardio-rénal est la congestion veineuse, il est possible que le syndrome cardio-rénal agisse comme facteur de confusion. La fonction rénale de base présenterait en outre un impact pronostique aussi important que la présence d'un syndrome cardio-rénal de type 1 (127). De plus, il a été mis en évidence qu'une altération transitoire de la fonction rénale lors du traitement diurétique d'un épisode de décompensation cardiaque n'était pas associé à des lésions rénales tubulaires (83,135). Mieux, il semblerait que les patients qui expérimentent une altération rénale sous diurétiques, avec une décongestion efficace, ont

un meilleur pronostic, notamment si celle-ci est accompagnée d'une hémococoncentration en fin d'hospitalisation (74–77). La décongestion efficace posséderait donc un impact pronostic positif, qui ne saurait être annulé par l'altération rénale transitoire, à condition qu'elle soit associée à cette décongestion. L'analyse post-hoc de l'étude DOSE-HF a montré que l'augmentation de créatinine chez les patients traités à fortes doses de diurétiques n'est pas associée à un pronostic défavorable (136).

Ruggenti et Remuzzi résumaient en 2011 la situation par cette phrase : « *Worsening kidney function in decompensated heart failure : treat the heart, don't mind the kidney* » (137).

En 2015, Damman et Testani proposaient un algorithme de prise en charge chez les patients expérimentant un syndrome cardio-rénal de type 1, où la priorité affichée est l'efficacité diurétique par rapport à la préservation de la fonction rénale (138). Là aussi, l'utilisation des termes WRF et AKI est parfois source de confusion. Ils introduisent la notion de « pseudo-WRF » et « pseudo-AKI » où les critères ne sont pas totalement remplis et qui seraient de meilleur pronostic. Ils concluent qu'une attitude agressive envers la congestion veineuse, élément pronostic déterminant dans l'IC et l'insuffisance rénale, est recommandée même si elle s'associe à une altération des marqueurs biologiques usuels de la fonction rénale, tels que la créatininémie. A rappeler que la créatininémie et le DFG estimé par la clairance de la créatininémie ne s'auraient être des marqueurs suffisamment précis et spécifiques afin d'apprécier la fonction rénale globale. D'où l'intérêt supérieur porté aux auteurs de l'efficacité diurétique comme reflet plus approprié de la fonction rénale.



*FIGURE 7 : Comportement rénal dans l'insuffisance cardiaque - D'après (138)*

On peut résumer que le syndrome cardio-rénal répond à des critères hétérogènes, essentiellement biologiques. Ce syndrome, quand il est associé à la congestion, est un marqueur de mauvais pronostic. A l'inverse, l'apparition de ce syndrome lors d'une décongestion efficace doit sans doute être considérée comme un marqueur d'efficacité et de bonne évolution.

L'exemple du syndrome cardio-rénal nous apporte des informations importantes concernant l'impact pronostic à la fois cardiaque et rénal de la lutte contre la congestion veineuse. Il nous permet de comprendre et d'entrevoir que l'utilisation des diurétiques doit être tournée en priorité vers la décongestion, sans être trop rapidement limitée par l'altération des marqueurs rénaux biologiques qui peuvent faussement la ralentir ou la rendre incomplète.

### *3.1.2. Le syndrome de résistance aux diurétiques*

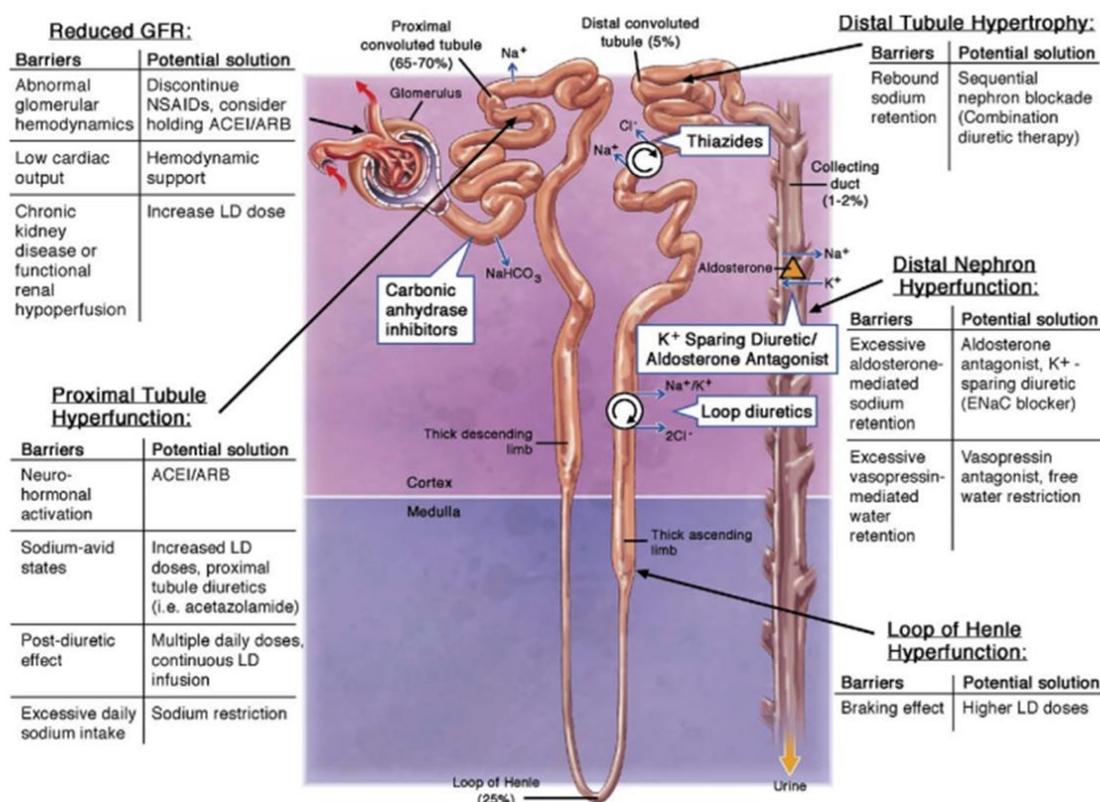
L'utilisation des diurétiques chez un sujet naïf ne pose pas de problématique en pratique clinique. Comme nous l'avons exposé, la pharmacologie des diurétiques en fait des molécules efficaces dont l'action est bien connue. Le problème apparaît au long cours, chez les patients longtemps exposés aux diurétiques notamment de l'anse, qui vont développer une « tolérance » au traitement, nommé syndrome de résistance aux diurétiques. Il peut être défini comme l'incapacité d'obtenir une diurèse suffisante à améliorer les symptômes. Sa description remonte dans les années 90 où notamment Ellison, décrivait les premiers mécanismes de résistance (139). Les données varient mais la dose de 250 mg par jour est proposée comme seuil à partir duquel la résistance aux diurétiques serait à évoquer (140). Il est également proposé un seuil de réponse en diurèse (141,142) : une perte de moins de 2.7 kg par 40 mg de Furosémide IV (ou équivalent), une diurèse de moins de 1400 ml par 40 mg de Furosémide IV (ou équivalent) ou une fraction d'excrétion urinaire du sodium inférieure à 0.2% sous diurétique IV. On estime autour de 30% la prévalence de ce syndrome parmi les patients ICC (143) mais l'hétérogénéité des définitions, à l'instar des syndromes cardio-rénaux, rend difficile la véracité de cette estimation.

On sait par ailleurs que les patients résistants aux diurétiques ont une évolution plus défavorable que les autres (143) et qu'ils expérimentent également plus souvent le syndrome cardio-rénal. Ils sont également plus souvent porteurs d'une insuffisance rénale chronique, d'un diabète, d'hypotension artérielle (144). Le syndrome touche quelle que soit la FEVG (145).

Il conviendra toutefois, avant d'évoquer cette résistance, d'éliminer d'éventuels facteurs de confusion au préalable comme le non-respect d'un régime hyposodé, l'inobservance, l'erreur de diagnostic. La non-compliance au régime hyposodé peut être

suspectée devant une natriurèse supérieure à 100 mmol/jour sous diurétiques ou une fraction d'excrétion urinaire du sodium supérieure à 2%, sans perte de poids.

Ce mécanisme de résistance a commencé à être décrit précisément en 1991 par Ellison (139) et synthétisé dans une revue de littérature du même auteur en 2017 (146).



**FIGURE 8 :** Mécanismes rénaux de résistance aux diurétiques – D'après (147)

Plusieurs mécanismes concourent à cette résistance, résumée dans la Figure 8, que nous allons décrire :

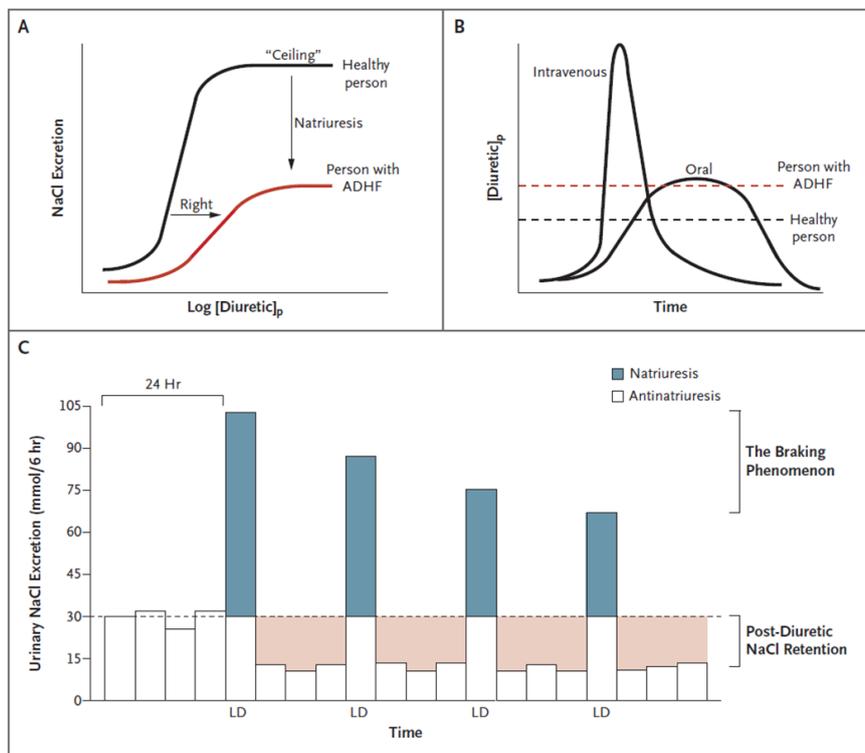
- L'inadéquation de dose

Chez le patient IC, la courbe dose-effet des diurétiques de l'anse se déplace vers le bas et la droite (148,149). Il faut administrer des doses plus élevées pour obtenir le même effet diurétique (Figure 9). S'il existe une dose « seuil » avant d'obtenir un effet diurétique, il

existe également une dose « plafond » avec un aspect logarithmique de la courbe dose-effet, au-delà de laquelle une augmentation de dose n'entraîne pas une augmentation de diurèse. Même s'il sort strictement du syndrome de résistance aux diurétiques, ce premier point est crucial et explique en partie pourquoi les doses de diurétiques ont tendance à augmenter avec l'évolution naturelle de l'ICC.

- L'effet post-diurétique ou effet rebond

Après une administration de diurétique, il existe un mécanisme complexe de rétrocontrôle négatif de la part du rein, notamment par le biais du SRAA. La contraction volémique induite par le diurétique stimule les tubules pour augmenter la réabsorption sodique dès que la concentration du diurétique diminue en dessous du seuil thérapeutique. Si l'apport sodique alimentaire ou parentérale est important ( $> 100$  mmol/jour), la balance entrées-sorties sodique peut être positive. La figure 9 présente ce mécanisme.



**FIGURE 9 :** Pharmacocinétique et résistance aux diurétiques – D'après (146)

- Le défaut d'absorption intestinale

La congestion veineuse centrale entraîne une congestion du système splanchnique, qui, associée parfois à une baisse du débit artériel splanchnique, diminue la vitesse d'absorption des diurétiques par voie orale. Cela contribue à abaisser le pic de concentration plasmatique du Furosemide, qui s'élimine plus vite qu'il ne s'absorbe, et par conséquent à diminuer son effet. On peut ajouter la biodisponibilité déjà très variable, intrinsèquement, du Furosémide. Finalement, l'action diurétique est également diminuée.

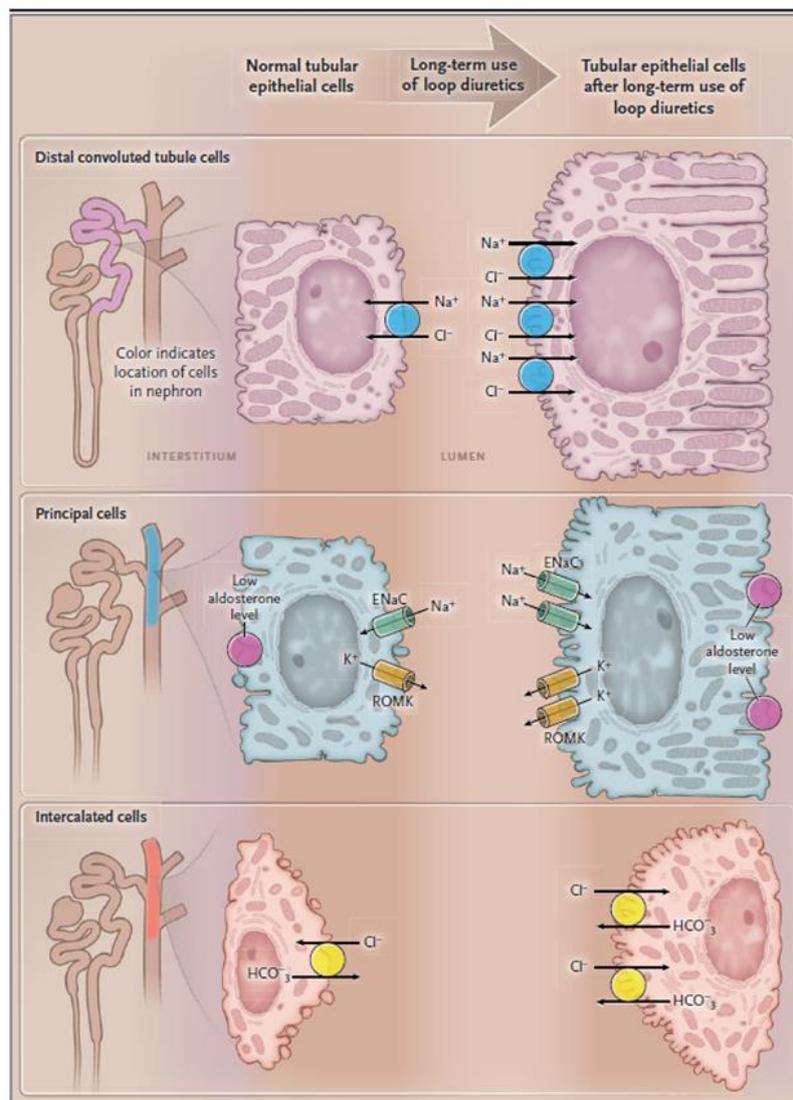
- La diminution de la sécrétion tubulaire des diurétiques

Outre une dose parfois insuffisante, la baisse du débit cardiaque et l'insuffisance rénale chronique, souvent présente chez ces patients, entraîne une diminution de la sécrétion et donc de la concentration tubulaire des diurétiques de l'anse (150). L'effet est donc diminué. Les autres médicaments peuvent également entrer en compétition dans cette sécrétion tubulaire et dans la vasoconstriction de l'artère afférente (lithium, AINS, etc...) mais également les anions tel que l'urée dans les pathologies rénales chroniques. Des possibilités de délétion génétique en co-transporteurs sont également suspectées in vitro et in vivo (151,152). L'âge semble jouer un rôle. Les carences protéiques, souvent présentes dans les âges avancés, limitent également la biodisponibilité des diurétiques.

- L'activation neurohormonale et le remodelage tissulaire du néphron

Liée à l'IC elle-même et à l'utilisation chronique des diurétiques, elle participe à l'apparition d'un hyperaldostéronisme secondaire (par le biais du SRAA) et d'une hypertrophie/hyperplasie du tubule distal, entraînant une réabsorption importante de

sodium en distalité (153–155). Cette régulation est nommée « phénomène de freinage » (« braking phenomenon »). Elle explique que le volume de diurèse après chaque injection diminue si l'on administre la même dose de diurétique à plusieurs reprises successivement. Expérimentalement, l'exposition chronique aux diurétiques, chez le rat, engendre une modulation épigénétique qui augmente le taux de transporteurs membranaires dans les segments distaux (156). De plus, l'hypovolémie induite, l'alcalose métabolique et l'hypokaliémie stimulent la réabsorption sodique médiée notamment par les cotransporteurs sodium-chlore (157). Cela participe à rendre positive la balance hydrosodée.



**FIGURE 10 :** Remodelage tissulaire du néphron – D’après (146)

Une forme particulière, rare, méconnue et de physiopathologie mal élucidée est visible chez les patients très sévères, pris en charge en réanimation, décrit en 2008 par Apte (158). Il prend le nom de syndrome occulte de résistance aux diurétiques. Chez ces patients, on constate une diurèse très diluée avec peu de natriurèse malgré l'emploi des diurétiques. L'explication viendrait d'une part en une réponse extrême au stress endogène de la part du rein par une rétention sodique importante, d'autre part, par l'absence d'apport en eau libre du fait de l'intubation et enfin, par un apport sodique important par voie IV. La solution résiderait en un apport hypotonique intraveineux en poursuivant les diurétiques, et en associant les thiazidiques (159).

Ce phénomène de résistance aux diurétiques doit être connu car chacun de ces mécanismes devront être considérés comme des cibles à identifier lors de l'instauration d'un traitement diurétique, au long cours ou à l'occasion d'une décompensation.

### *3.2. Moyens d'optimisation*

Comme nous l'avons vu, l'interaction cœur-rein et le phénomène de résistance aux diurétiques imposent une réflexion quant à la meilleure utilisation et aux moyens dont nous disposons pour rendre les diurétiques plus efficaces lors d'un épisode de décompensation.

Nous allons aborder les possibles pistes d'amélioration.

- Le choix de la molécule

Comme nous l'avons décrit, les deux molécules les plus récentes, le Bumétanide et le Torsémide, possèdent des caractéristiques pharmacologiques plus avantageuses en termes notamment de biodisponibilité et n'ont pas de limitation d'absorption. Il peut alors être utile, chez les patients devenus résistants au Furosémide par voie orale, d'envisager un changement de molécule, afin de lutter notamment contre la mauvaise absorption intestinale. Par ailleurs, la demi-vie prolongée de ces molécules par rapport au Furosémide pourrait permettre un effet diurétique plus persistant. Peu d'études ont cherché à comparer les molécules entre elles (15,16) : les résultats montrent une tendance à un bénéfice du Torsémide en termes de statut NYHA, de durée d'hospitalisation, de mortalité, sans significativité suffisante. L'essai TRANSFORM-HF (NCT03296813) en cours cherche à montrer un avantage à l'utilisation du Torsémide par rapport au Furosémide en termes de mortalité, mais sans précision concernant son utilisation pratique. Ses résultats seront intéressants.

- La voie d'administration

Si la diminution d'absorption intestinale et la biodisponibilité variable sont des problèmes au long cours, en aigu, la voie intraveineuse s'impose afin de s'en affranchir. Elle permet d'avoir une concentration sérique rapidement efficace. Si le Bumétanide ou le Torsémide présentent des avantages du fait d'une meilleure biodisponibilité par voie orale, l'usage intraveineux semble équivalent entre les molécules. A noter qu'il est conseillé d'administrer le Furosémide par des moyens de photoprotection pour éviter une possible dégradation du produit à partir de 12h d'exposition. Ces données manquent toutefois d'évidence scientifique mais sont communément admises.

- La dose

Afin d'obtenir un effet diurétique rapide et une concentration tubulaire suffisante de diurétique, la dose journalière doit être effectivement, comme recommandée, au moins équivalente à la dose orale. Parfois le simple fait de contourner la problématique de l'absorption intestinale et de la biodisponibilité suffit à la reprise d'une diurèse importante. La problématique de trouver la dose adaptée date déjà (160). On sait par ailleurs que les fortes doses (jusqu'à 4000 mg/jour) présentent un profil d'efficacité et de sécurité éprouvé (161).

Pour contrer le déplacement de la courbe dose-effet vers la droite chez le patient IC, les doses doivent être plus importantes que chez les patients naïfs de diurétiques. Il est raisonnable chez les patients naïfs de débiter une dose minimale entre 20 et 40 mg afin d'évaluer la réponse diurétique qui n'est pas attendue diminuée (72).

L'étude DOSE-HF (162) en 2011 avait rassemblé 308 patients en insuffisance cardiaque aiguë. C'était une analyse randomisée en double aveugle comparant à la fois dose faible (équivalente à la dose orale) et dose forte (2.5 fois la dose orale) mais aussi perfusion continue et bolus toutes les 12h de Furosémide. Les critères de jugement principaux étaient l'amélioration des symptômes et la variation de créatininémie à 72h. Les patients étaient plutôt graves avec une FEVG en moyenne de 35%, une dose moyenne de furosémide à 130 mg/j, une créatinine moyenne à 132  $\mu\text{mol/l}$ . Les résultats en termes de critère principal n'étaient pas significativement différents entre faible et forte doses. On remarquait toutefois qu'en terme de critères secondaires, la diurèse et le ressenti des patients selon le Score VAS étaient meilleurs dans le groupe fortes doses, au prix d'une augmentation transitoire de la créatininémie. De même, à 48h, il y a eu plus d'augmentation des doses dans le groupe faible dose et plus de relais oral dans le groupe forte dose. Quand on ajuste

les résultats à la dose totale reçue de diurétique, le groupe fortes doses bénéficie d'un meilleur pronostic (163).

Par ailleurs, il a été établi dans une analyse *a posteriori* des études DOSE-HF et CARRESS-HF que les fortes doses n'activaient pas de manière plus prononcée le SRAA que les faibles doses, se basant sur les taux de rénine et d'aldostérone après injection (164). Ces résultats plaident donc plutôt en faveur d'une administration par fortes doses.

Cette question de la dose soulève une autre interrogation sous-jacente : les diurétiques à fortes doses augmentent-ils la mortalité ?

Plusieurs études ont montré une relation entre dose de diurétiques et mortalité dans l'IC notamment à FEVG altérée (100,143,165–167). Cette relation semble complexe à prouver car les patients nécessitant les plus fortes doses de diurétiques sont également les patients les plus graves, avec le plus de comorbidités, et de fait les patients dont le pronostic est de base le plus défavorable. Les diurétiques semblent davantage jouer le rôle de facteur de confusion que de lien de causalité. L'activation chronique du système neuro-hormonal sous diurétique contribue à l'effet délétère attribué aux diurétiques. De manière plus précise, Jardim en 2018 a fait la synthèse de nombreuses études et remarque que le lien entre diurétiques et événements cliniques défavorables réside plutôt dans l'inefficacité diurétique, et donc dans la résistance aux diurétiques, que dans la dose seulement (168).

En somme, il faut adapter la dose à la réponse diurétique engendrée. Les doses les plus importantes sont rencontrées chez les patients les plus graves, les plus sujets à l'insuffisance rénale et au syndrome de résistance des diurétiques et, par conséquent, elles sont un marqueur pronostic important.

- Le rythme d'administration

Il s'agit d'un grand sujet qui a été l'objet de nombreuses études. Pour éviter l'effet rebond post-diurétique, il faut diminuer le temps d'intervalle libre entre les administrations de diurétiques. Des injections répétées, toutes les 6 heures, par bolus, est une pratique courante : elle permet la déambulation des patients notamment et est souvent efficace et suffisante chez les patients naïfs de diurétiques. L'administration continue est néanmoins intéressante car elle permettrait de façon pragmatique de s'affranchir de cet effet post-diurétique. En 1991, Rudy montrait que l'administration continue était plus efficace en termes de volume de diurèse chez les patients insuffisants rénaux sévères que l'administration par bolus (169). En 1992, Lahav expérimentait que l'administration continue précédée d'un bolus était plus efficace en termes de diurèse que l'administration par bolus, avec des effets indésirables similaires entre les groupes (170). Résultats confirmés la même année par Van Meyel (171), sur des cohortes très faibles d'une dizaine de patients. En 1994, Martin effectuait une revue de littérature sur le sujet chez les patients très fragiles et concluait que l'administration continue, en dépit d'études cliniques fiables, semblait la plus efficace pharmacologiquement (172). En 1997, l'étude de Aaser concluait à une équivalence entre bolus et infusion continue (173). En 2005, une revue de la Cochrane regroupait 17 études sur la question, hétérogènes et de petites tailles (174). Les résultats plaident en faveur de l'administration continue en termes de diurèse sur 8 études, de durée d'hospitalisation et de mortalité sur une même étude.

L'étude DOSE-HF (162) a également étudiée cette question. Si l'on compare le groupe en administration continue et le groupe en administration par bolus, les critères de jugement principaux ne sont pas significativement différents. Cependant, on remarque également plus d'augmentation des doses à 48h dans le groupe bolus par rapport au groupe continu.

Contrairement à ce qui est recommandé actuellement et comme dans l'étude d'Aaser (173), l'administration continue n'était pas précédée d'un bolus ce qui peut en partie expliquer l'absence de différence.

Une petite étude de 2014, sur 82 patients, montre une meilleure réduction du BNP par l'administration continue (175). Par ailleurs, comme la réponse natriurétique diminue au fur et à mesure des injections successives (176), à cause du phénomène de freinage, l'administration continue pourrait permettre de diminuer ce phénomène. Enfin, et on le sait depuis 1995, plus la concentration du diurétique est longtemps supérieure à la dose seuil du patient, plus l'effet diurétique est important (12). Encore une fois, l'administration continue permettrait de maintenir des taux de concentrations intra-tubulaires en diurétiques stables et supérieurs à la dose minimale nécessaire à une réponse diurétique correcte.

Il n'y a pas eu d'analyse complémentaire à notre connaissance sur la comparaison entre les rythmes d'administration concernant le risque infectieux lié à la voie d'abord et concernant l'impact économique. Ces analyses sont pertinentes car elles doivent être considérées dans le choix du mode d'administration. On peut imaginer que la manipulation répétée des cathéters périphériques lors de l'administration des bolus est davantage à risque d'infection de cathéter lié aux soins. La manipulation du pousse-seringue électrique semble plus éloigné du point de ponction et donc à risque diminué. Concernant l'impact économique, la multiplication des poussettes- seringues électriques pourrait impacter le coût final ; mais l'utilisation d'une administration continue sur 24h pourrait permettre de libérer du temps paramédical, qui lui aussi est coûteux. Enfin, si cette voie permet une diminution de la durée de traitement intraveineux et *in fine* d'hospitalisation, l'économie pourrait être conséquente. Ces postulats sont à explorer.

Ces résultats plaident donc plutôt pour une administration continue, notamment chez les patients insuffisants rénaux ou résistants aux diurétiques. Si l'administration continue n'est pas choisie, une administration par bolus rapprochés (i.e. inférieure à 6h) doit être effectuée pour contrer l'effet rebond. Malgré ces données, l'administration continue n'est pas clairement formulée dans la proposition d'algorithme de gestion des diurétiques de l'ESC (92).

- L'ajout d'une autre classe de diurétiques

Afin de lutter contre le phénomène de réabsorption distale induit par le remodelage du néphron, il est utile d'ajouter une autre classe de diurétique afin d'optimiser l'effet diurétique : cette attitude est nommée le « blocage séquentiel du néphron » (« *sequential nephron blockade* »). Elle est doit être employée dans un second temps, après échec d'une administration à doses suffisantes des diurétiques de l'anse et, idéalement, par voie continue. En 1993, Knauf évaluait la possibilité dans ce but d'instaurer précocement une bithérapie de diurétiques plutôt qu'une monothérapie à fortes doses (177), mais cette expérimentation innovante n'a pas été suffisamment éprouvée par la suite. Les thiazidiques et les antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes jouent ici un rôle particulièrement important car leur cible est précisément le tubule distal, lieu de réabsorption majorée par l'imprégnation chronique aux diurétiques de l'anse (155).

Si cette attitude est consentie en pratique et que l'efficacité diurétique est certaine, il manque des données scientifiques fiables démontrant l'utilité en termes de morbi-mortalité d'une telle pratique (147). En raison du risque significatif d'hyponatrémie et d'hypokaliémie sous cette association (178) et de la relative sécurité des fortes doses de diurétiques dans l'étude DOSE-HF, il est recommandé de majorer d'abord les doses de diurétiques de l'anse

avant d'envisager l'ajout de thiazidique. L'étude CLOROTIC en cours (179) tente de montrer le bénéfice d'ajouter un thiazidique dans la lutte contre la congestion de la décompensation cardiaque chez les patients déjà traités par diurétique. Ses résultats seront très importants à analyser.

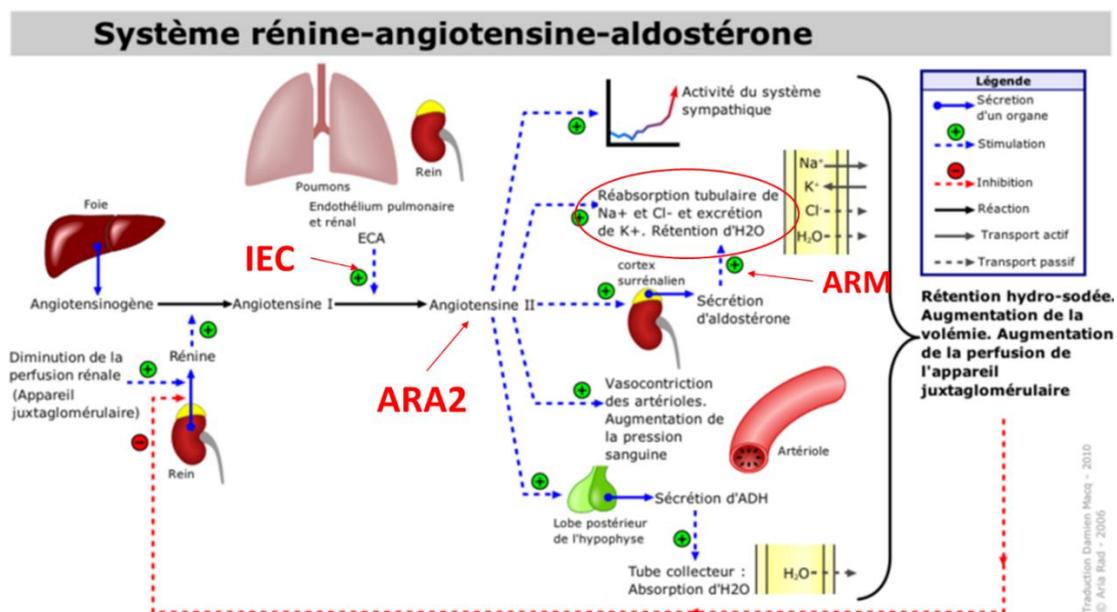
De manière similaire concernant les antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes, l'étude ATHENA-HF a analysé l'intérêt d'ajouter la spironolactone dans cette indication (180). Les résultats montrent que la diurèse n'est pas impactée mais que l'instauration de faible dose (25 mg par jour) serait un atout intéressant dans la gestion des hypokaliémies induites par les diurétiques. Cette utilisation n'est pas à risque significatif d'hyperkaliémie ou d'altération rénale (181) et présenterait même un intérêt pour débiter l'instauration au long cours d'un traitement dont le bénéfice est prouvé chez ces patients mais souvent sous-prescrit (104). Les modalités pratiques de cette utilisation en aigu ne sont cependant pas connues. A noter qu'une étude – étude ADVOR - est en cours concernant l'ajout d'acétazolamide dans cette indication, notamment pour lutter contre l'alcalose, qui est une pratique plus triviale (182).

- La lutte contre l'activation neuro-hormonale

Les mécanismes de compensation, notamment par le biais du SRAA et du système sympathique, sont également une cible de traitement. Ceux-ci sont résumés sur la figure 11.

Les IEC, ARA2 et ARM jouent un rôle important dans cette régulation. Tel qu'il est affiché sur la figure 11, ils inhibent *in fine* la réabsorption sodique du néphron mais ils limitent également la natriurèse en abaissant la pression artérielle. Ils favorisent par ailleurs

l'amélioration du débit cardiaque. En ce sens, et comme ceci est recommandé chez les patients ICC à FEVG altérée, l'optimisation de ces traitements sont importantes.



**FIGURE 11 :** Mécanismes d'action du SRAA et cibles de traitement

Il n'y a pas de règle prédéfinie et recommandée concernant la gestion de ces médicaments pendant un épisode de décompensation cardiaque, où ils sont la plupart du temps poursuivis. Il est admis de diminuer les doses de diurétiques lors de l'instauration ou de la majoration des IEC/ARA2 pour éviter hypotension et insuffisance rénale fonctionnelle (72). A rappeler que le niveau d'activation du SRAA ne semble pas lié à la dose de diurétique (164). Améliorer la fonction cardiaque, par l'instauration des traitements de fond dont l'efficacité a été prouvée, permet également de diminuer l'activation neuro-hormonale et de favoriser le débit sanguin notamment rénal qui concourt à une fonction rénale plus efficace.

- La surveillance d'efficacité et l'adaptation progressive

En augmentant la natriurèse, les diurétiques favorisent la déplétion hydrosodée. Surveiller le taux urinaire en sodium après l'administration du diurétique est une approche permettant d'évaluer la réponse individuelle aux diurétiques, avec une valeur pronostique éprouvée (183–185). Cette stratégie a récemment suscité un intérêt croissant, si bien qu'elle fait partie du dernier consensus de la société européenne de cardiologie (92). Il a été montré que l'analyse d'un échantillon d'urine 1 à 2 heures après l'injection de furosémide était un bon reflet de la diurèse sur 6h et donc pourrait permettre une prédiction de l'effet total et une meilleure adaptation (186). La valeur de cette surveillance urinaire n'est en revanche pas connue au-delà des premiers jours.

La surveillance de la diurèse totale est également un reflet d'efficacité facile et rapide à mesurer. Les valeurs cibles de diurèse sont pour le moment arbitraires, instaurées entre 3 et 5 litres par 24h ou à plus de 100 mL par heure (92). Elles ont été inspirées des études comparant diurétiques à ultrafiltration, notamment l'étude CARRESS-HF. De manière accessoire mais intéressante, une telle approche permettrait une « rentabilité » du traitement, espérant ouvrir la voie à des hospitalisations plus courtes et donc à un moindre coût.

Ces approches pas-à-pas de l'utilisation des diurétiques, en adaptant les doses en fonction de la réponse diurétique, sont les plus plébiscitées actuellement même si elles n'ont pas été étudiées de manière prospective. L'analyse *a posteriori* de Grodin sur les études DOSE-HF, ROSE-HF et CARRESS-HF a montré en 2018 une meilleure déplétion sans altération significative de la fonction rénale en appliquant de tels protocoles progressifs (187).

Le rythme de surveillance de la fonction rénale et de la réponse diurétique est la plupart du temps journalier tant que le traitement intraveineux est poursuivi, afin de bien surveiller l'interaction cœur-reins (138). Au long cours, il est recommandé de surveiller la fonction rénale à l'instauration, une à 2 semaines après instauration et à chaque modification de dose (72). En aigu, il n'existe pas de données scientifiques probantes, justifiant une surveillance quotidienne pendant l'administration IV (188). La justification de cette pratique courante s'explique essentiellement par la crainte des troubles ioniques puis rythmiques induits par les diurétiques. En ce sens, Buckley en 2016 (189) a effectué une étude intéressante évaluant efficacité et sécurité d'un protocole de traitement diurétique IV ambulatoire chez les patients IC. Cette étude regroupait 60 patients IC, sélectionnés, qui ont été traités par un bolus suivi d'une perfusion de 3h de Furosémide IV au sein d'une unité spécialisée (ACTIVE). Les doses de diurétique sont adaptées selon un algorithme ainsi que la supplémentation potassique et magnésienne. La surveillance biologique était à l'inclusion et dans les 7 jours. Il était évalué perte de poids et diurèse à 24h, ré-hospitalisations et mortalité à 30 jours, survenue d'une hypokaliémie ou d'une WRF. Les résultats montrent, outre une efficacité satisfaisante, une sécurité d'emploi malgré l'absence de surveillance biologique quotidienne. La médiane de biologie était au 3<sup>e</sup> jour. La WRF était présente chez 9% des patients et s'est corrigée chez tous les patients. Le taux d'hypokaliémie moyenne (3-3.5 mmol/L) et sévère (< 3 mmol/L) était respectivement de 2.7% et 0.9%, sans événement rythmique retrouvé ou de décès dans les 60 jours. Cette étude est donc rassurante sur un faible nombre de participants et ouvre la possibilité d'un allègement de la surveillance biologique dans le cas d'un traitement IV par diurétique. Cela mérite d'autres études d'autant plus qu'une telle prise en charge ambulatoire pourrait être également plus économique (190).

- Les règles diététiques et l'adhérence thérapeutique

Afin d'obtenir une balance hydrosodée négative, augmenter les sorties est un moyen, mais il est important de diminuer en parallèle les entrées. En cela, appliquer un régime pauvre en sodium et limité en apport hydrique pourrait présenter un intérêt, notamment pour minimiser l'effet rebond. Si cette pratique est également admise, elle l'est de manière empirique. Les détails de ces restrictions manquent, tout autant que leur preuve scientifique (191). Une méta-analyse sur 6 études, dont deux sur l'IC décompensée, et 751 patients, n'a pas montré de bénéfice ou de risque dans l'ICC entre le groupe avec restriction hydro-sodée et le groupe témoin (192) : les études étaient hétérogènes avec des populations différentes.

Chez les patients âgés notamment, le risque de dénutrition de ce genre de restriction, où le risque de perte d'appétence et l'agueusie sont forts, est à prendre en compte quand on sait que la dénutrition est un facteur pronostic important de l'ICC. Concernant ce dernier point, il semblerait toutefois qu'une attitude dédiée et adaptée sur le régime pauvre en sel ne soit pas associée à une dégradation des autres versants nutritifs chez 40 patients IC (193) : s'ils parvenaient à diminuer de plus de 25% leur apport en sodium, les autres paramètres nutritionnels tels que l'apport calorique ne différaient pas par rapport à ceux qui n'y parvenaient pas. A noter qu'une autre étude récente montre que les recommandations diététiques concernant le régime pauvre en sel, la restriction hydrique et l'intérêt des diurétiques sont rapidement abandonnées dans les 3 mois après une hospitalisation par les patients (194), soulevant la nécessité d'un encadrement fréquent et intensif chez ces patients. L'étude multicentrique SODIUM-HF (195), comparant une restriction sodique à 1.5 g/jour à la prise en charge usuelle dans l'ICC, notamment en termes de mortalité et de qualité de vie, et dont les résultats sont prévus en 2020, devrait apporter des éléments intéressants dans ce domaine.

Dans cet objectif, Costanzo a proposé l'utilisation de résines échangeuses d'ions par voie orale pour diminuer l'absorption sodique intestinale et éliminer eau, sodium et potassium par les selles. L'étude de phase 2 en 2012 a montré chez 113 patients IC avec un traitement médicamenteux presque optimal (95% IEC/ARA2 ; 95% Béta-bloquants ; 100% ARM ; 80-90% diurétiques), de bons résultats en termes de perte de poids, de dyspnée, de diminution du NT-ProBNP et de périmètre de marche par rapport au groupe témoin, sans troubles kaliémiques significatifs (196). Elles auraient le bénéfice en outre de ne pas causer d'activation neuro-hormonale. Elles pourraient s'intégrer à l'avenir comme un traitement adjuvant intéressant.

Enfin, l'utilisation des AINS doit être très limitée du fait du risque rénal. En 2001, Hall soulevait l'opportunité d'interrompre l'Aspirine chez les patients en IC sévère afin de maintenir les apports des prostaglandines dans la perfusion rénale (197). La même année Jhund montrait que l'Aspirine réduisait l'effet vasculaire du Furosémide (198). Cette hypothèse n'a pas été plus explorée, mais mérite une réflexion car de nombreux patients IC sont sous Aspirine au long cours.

- Le délai d'administration

La gestion des patients admis dans les services d'urgences pour décompensation cardiaque a été prise d'intérêt récemment en raison de son implication pour accélérer la prise en charge. Dans une analyse de 2008, issue du registre américain ADHERE (*Acute Decompensated Heart Failure National Registry*), les délais de mesure des peptides natriurétiques et d'administration des diurétiques intraveineux avaient un impact modeste mais significativement négatif sur la mortalité intra-hospitalière (augmentation de 2% toutes les

4h de délai supplémentaire) (199). On remarquait également que l'attente des résultats des peptides natriurétiques retardait souvent l'administration des diurétiques.

REALITY-AHF en 2017 est la principale étude prospective dédiée à l'analyse de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque aiguë en secteur d'urgence (200,201). Elle a regroupé 1291 patients traités par Furosémide intraveineux dans les 24h suivant leur admission aux urgences. Les patients traités dans les 60 minutes ont été définis comme le groupe « traitement précoce ». Il apparaît que la mortalité intra-hospitalière est significativement plus basse chez ces patients traités précocement par rapport aux autres. Ces données se confirmaient quelle que soit la sévérité des patients. Chez ces patients néanmoins, le diagnostic initial était plus évident que les autres, avec des signes congestifs plus importants, ce qui pouvait permettre un traitement orienté plus rapide.

En 2018, Ward montre également sur 700 patients IC le bénéfice d'une administration rapide des diurétiques intraveineux dès le service des urgences dans la réduction de la durée d'hospitalisation, notamment chez les patients les moins sévères (202). En outre, chez les patients dont on attend les résultats biologiques avant administration, notamment la créatininémie ou le NT-ProBNP, les durées d'hospitalisation s'allongent. Il est retrouvé que chaque heure entre l'admission et l'administration des diurétiques diminue de 8% la probabilité de retourner à domicile. Par ailleurs, administrer une forte dose (i.e. plus de 2 fois la dose habituelle) plutôt qu'une dose faible dès le service des urgences permettrait un traitement intraveineux de plus courte durée sur une étude rétrospective de 91 patients en 2015 (203). Deux études plaident d'ailleurs pour des algorithmes incluant les peptides natriurétiques aux urgences afin de débiter un traitement précoce pour diminuer durée d'hospitalisation, coûts et taux de réhospitalisations (204,205).

Ces données sont en faveur d'un bénéfice à l'administration rapide des diurétiques dès le diagnostic fait, dès le service des urgences, même avant d'obtenir la fonction rénale ou les peptides natriurétiques, afin d'améliorer le devenir des patients.

- Gestion des effets indésirables

Outre la fonction rénale, les troubles ioniques induits ou majorés par les diurétiques sont souvent un frein à leur utilisation.

L'hyponatrémie est fréquemment présente chez les patients IC, par des mécanismes différents, en lien ou non avec l'usage des diurétiques (206). On estime à 20% la prévalence de l'hyponatrémie à l'admission ( $\text{Na} < 135 \text{ mEq/L}$ ) chez les patients hospitalisés pour décompensation cardiaque (207) et on sait qu'elle possède un impact pronostic négatif (208), tout comme son aggravation durant l'hospitalisation (209,210). Les diurétiques peuvent favoriser, par leur action, la survenue ou l'aggravation d'une hyponatrémie. Il est cependant nécessaire de différencier les mécanismes d'hyponatrémie - de dilution ou de déplétion – notamment par l'analyse urinaire afin d'orienter les moyens de correction. L'usage des antagonistes aux récepteurs de la vasopressine 2, représenté par le Tolvaptan est recommandée uniquement dans les cas d'hyponatrémie sévère et n'est pas approuvée dans l'IC. Le Tolvaptan n'a d'ailleurs pas fait preuve de son efficacité en termes de morbi-mortalité même si l'approche physiopathologique est tentante (211).

L'hypokaliémie est également particulièrement redoutée ( $\text{K} < 3.5 \text{ mEq/L}$ ) car elle est à risque rythmique (212) et présente un impact pronostic négatif au long cours (213,214). Malgré cela, le lien de causalité n'est pas formellement établi entre hypokaliémie et mortalité dans l'IC. Il semblerait qu'une concentration sérique entre 4.1 et 4.8 mmol/L soit optimale

(215) tandis que le risque relatif de mortalité après infarctus est sensiblement supérieure pour une hyperkaliémie par rapport à une hypokaliémie (216). La gestion en phase aiguë n'est pas standardisée, basée essentiellement sur la supplémentation et la surveillance sans que les doses ou le rythme ne soient étudiés. L'hypokaliémie est par ailleurs comme nous l'avons vu source de réabsorption sodique. La combinaison des diurétiques renforce ce risque. L'usage des ARM est par conséquent recommandé dans cette indication (180). Il est reconnu également que l'hypomagnésémie induite contribue à l'hypokaliémie persistante : une supplémentation en magnésium est une pratique courante et pragmatique, sans validation scientifique fiable, mais sans risque particulier (217,218).

Plus récemment, le rôle pronostique de l'hypochlorémie à l'admission a été mis en évidence et est une voie de recherche intéressante (219), soutenant l'idée d'un bénéfice à une supplémentation chlorique.

La prise en compte de ces troubles ioniques, plus ou moins prévisibles dès l'admission, est un moyen d'optimiser l'usage des diurétiques en anticipant les supplémentations.

De manière nettement plus rare, il faut veiller à ne pas associer de fortes doses de Furosémide à d'autres médicaments ototoxiques (220). La dose toxique serait établie à partir de 4 mg/min. Il existe peu de données concernant ces phénomènes d'ototoxicité.

Finalement, en reprenant chacun des aspects précédents, la société européenne de cardiologie suggère désormais l'utilisation de protocoles progressifs de diurétiques dans la décompensation cardiaque tels que celui décrit dans l'étude CARRESS-HF, notamment chez les patients expérimentant un syndrome cardio-rénal (221,187,92). Nous allons détailler ce protocole dans la partie suivante.

### 3.3. *L'étude CARRESS-HF : naissance d'un protocole*

En 2012, Bart dans l'étude CARRESS-HF (222) puis en 2013, Barsuk (223) ouvraient la voie des protocoles d'administration en montrant une supériorité dans l'efficacité et le taux de réadmissions hospitalières.

L'étude CARRESS-HF, nous intéresse ici particulièrement. Cet essai thérapeutique en ouvert sur 14 centres aux Etats-Unis, entre 2008 et 2012, a eu pour objectif de comparer une stratégie d'administration des diurétiques par paliers progressifs adaptés selon la réponse diurétique à l'ultrafiltration rénale dans le traitement de la décompensation d'IC. La population était constituée d'IC sévères, majoritairement à FEVG altérée, admis pour décompensation cardiaque. Il fallait que soit mis en évidence chez tous les patients inclus, une altération de la fonction rénale dans une période de temps de 6 semaines avant et 7 jours après inclusion, définie par une augmentation de la créatininémie  $\geq 0.3$  mg/dL (soit  $26.5 \mu\text{mol/L}$ ) par rapport à la valeur basale du patient. La quasi-totalité des patients étaient déjà traités par diurétiques et avaient déjà été hospitalisé dans l'année pour décompensation cardiaque. Finalement, deux groupes de 94 patients ont été randomisés : l'un recevait le protocole de diurétique et l'autre des séances d'ultrafiltration. Les patients ont été suivis à 7, 30 et 60 jours.

Le protocole d'utilisation des diurétiques utilisé dans l'étude CARRESS-HF a été élaboré par le « Heart Failure Network », reprenant les données pharmacologiques récentes pour adopter l'utilisation la plus pertinente et optimiser l'efficacité du traitement. Les doses sont établies en fonction des doses prises en traitement de fond par le patient. L'administration combine un bolus initial et la voie en perfusion continue pour une meilleure biodisponibilité. Le recours aux diurétiques thiazidiques permet de lutter contre la résistance aux diurétiques. Enfin, l'adaptation des doses se fait par palier de 24h selon la réponse en

diurèse et la tolérance dans le but d'obtenir l'euvolémie. Tous les patients subissaient une restriction quotidienne hydrique à 2 litres et sodée à 2 grammes. La gestion des autres traitements de l'IC était laissée à la discrétion du médecin référent : ils étaient simplement encouragés à suivre les recommandations en vigueur.

L'objectif de diurèse a été établi entre 3 et 5 litres par jour de façon arbitraire. Néanmoins, on trouve une explication dans le groupe Ultrafiltration où un débit de 200 mL/h était mis en place, ce qui équivaut à 4.8 litres par jour : cela peut expliquer l'objectif afin d'être comparable entre les groupes.

Le traitement doit être poursuivi dans les deux groupes jusqu'à ce que les signes et symptômes de congestion soient optimisés. Le relais oral en diurétique n'est pas imposé non plus.

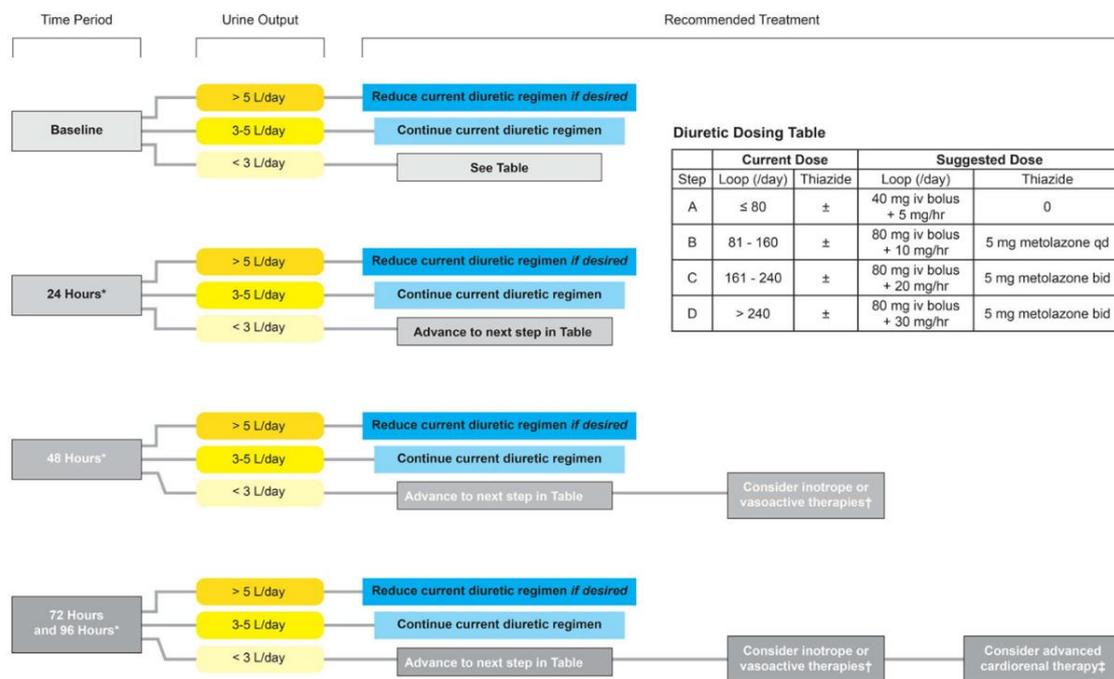
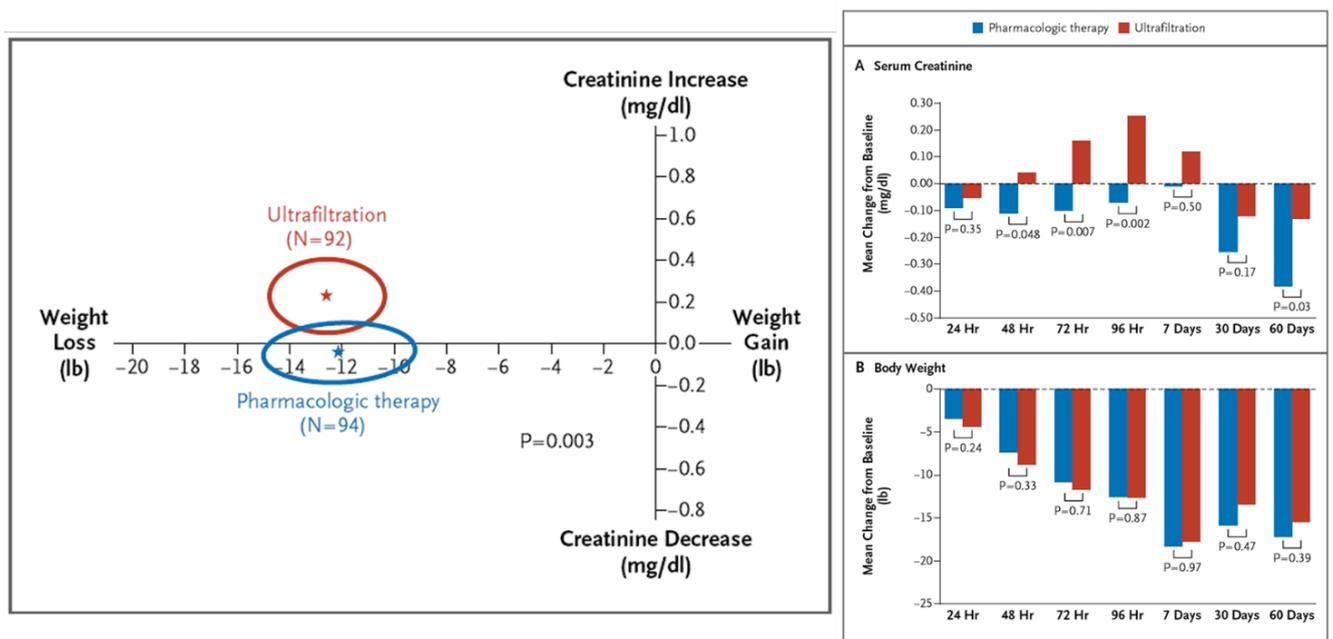


FIGURE 12 : Protocole de diurétique de l'étude CARRESS-HF. D'après (221).

Le critère principal de jugement de cette étude était le changement de poids et le changement de créatinine par rapport à l'admission à 96 heures. Cette réponse bivariée était affichée sur une grille en deux dimensions. Il permet de représenter des résultats cliniquement importants qui peuvent être dans des directions opposées.

La perte de poids est un résultat souhaitable, alors que l'aggravation de la fonction rénale, mesurée par une augmentation de la créatinine, est un résultat défavorable. Évaluer ces deux réponses permet de refléter de manière pertinente la réponse au traitement. Au niveau statistique, il évite de faire des ajustements dans la taille de l'échantillon pour éviter une erreur alpha de type 1, qui serait nécessaire si les points de terminaison étaient considérés séparément : il permet donc de ne pas requérir une population trop importante.

Les résultats ont montré une absence de différence significative sur ce critère principal. Ils sont résumés dans la figure 13. Toutefois, on note une tendance à moins de complications – notamment moins d'altération de la fonction rénale - dans le groupe protocole par rapport à l'ultrafiltration. 25% des patients quel que soit le groupe ont été ré-hospitalisés dans les 60 jours de suivi. La mortalité à 60 jours était de 17% dans le groupe Ultrafiltration et 13% dans le groupe Protocole, sans différence significative.



**FIGURE 13 :** Résultats de l'étude CARRESS-HF. D'après Bart et al. 2012

Une étude similaire en 2015, l'étude AVOID-HF (224), a également étudié cette question en comparant l'ultrafiltration et le protocole de diurétique issu de l'étude CARRESS-HF, chez 220 patients au total, dans le critère de récurrence d'insuffisance cardiaque à 90 jours. Malheureusement, l'étude n'a pas été portée à son terme en raison d'une décision du sponsor. Les résultats partiels montrent toutefois une efficacité de ce protocole de diurétique avec des taux de complications très faibles (225). A deux mois, près de 50% du total des patients a été ré-hospitalisée pour IC, rappelant la sévérité de la pathologie.

A notre connaissance, une seule étude a tenté de comparer le protocole de l'étude CARRESS-HF à une utilisation classique dans cette indication mais elle se limitait aux patients insuffisants rénaux et n'a pas pu aboutir en raison d'un défaut de recrutement (226).

La limite étant que ces études se consacrent plus particulièrement aux patients également insuffisants rénaux ou souffrant de syndrome cardio-rénal, restreignant l'extrapolation des résultats, et qu'ils sont comparés majoritairement à l'ultrafiltration plutôt qu'à la pratique réelle (227). L'extrapolation de ce protocole est donc actuellement limitée. Les données *a posteriori*, notamment de Grodin en 2018, vont toutefois dans un sens prometteur, et ce protocole a été repris récemment en 2017 dans une revue de littérature par Ellison et Felker (146), soulignant son intérêt dans le syndrome de résistance aux diurétiques.

Dernièrement en 2019, le groupe de travail de l'insuffisance cardiaque de la société européenne de cardiologie a émis un document de synthèse concernant l'usage des diurétiques dans la décompensation d'IC (92), reprenant la plupart des choix effectués dans le protocole de l'étude CARRESS-HF, le présentant même en annexe. Le protocole proposé n'est pas le même mais suit une logique similaire d'adaptation progressive des doses, de suivi de la diurèse, de combinaison de molécules. Ce protocole est disponible dans l'Annexe I. Une confortation de ce protocole en pratique est désormais nécessaire à étudier.

### 3.4. *Perspectives de recherche*

Comme nous l'avons montré, l'optimisation des diurétiques dans l'IC nécessite une approche multiple. La littérature conséquente démontre l'étendue des avancées dans la compréhension physiopathologique et un certain engouement pour le développement de nouvelles stratégies. Nous allons définir les possibles voies de recherche dans ce domaine.



utilisation dans l'IC aiguë (227). Elle est actuellement utilisée en cas d'échec des méthodes médicamenteuses, notamment dans le syndrome cardio-rénal. Ses plus fidèles défenseurs, comme Costanzo, y voit toutefois une solution à mettre parfois en première intention. Il n'y a en outre pas eu d'évaluation médico-économique prospective de cette prise en charge ce qui limite son usage en routine.

L'étude CARRESS-HF (222) n'a pas montré de bénéfice par rapport à une stratégie de protocole progressif de diurétiques mais une survenue de plus d'effets indésirables et d'altération de la fonction rénale en utilisant l'ultrafiltration. Par ailleurs, l'étude PURE-HF (NCT03161158) actuellement en cours compare l'ultrafiltration veino-veineuse associée à de faibles doses de diurétiques à une stratégie de diurétique seule dans la décompensation d'insuffisance cardiaque en termes de mortalité cardiovasculaire et de réadmissions à 90 jours.

L'ultrafiltration mérite encore des études d'évaluation afin de définir son positionnement dans la prise en charge et ses modalités pratiques. On pourrait imaginer à l'avenir, à l'instar des dialyses rénales, proposer des séances d'ultrafiltration ambulatoire pour les patients devenus résistants aux diurétiques.

- Le traitement diurétique ambulatoire sous-cutané

Du fait d'un coût et d'une lourdeur des hospitalisations pour décompensation cardiaque, le développement d'une prise en charge ambulatoire pour certains patients fait son chemin. En 2018, une équipe américaine a évalué la faisabilité et l'efficacité d'une administration sous-cutanée d'une formulation particulière du Furosémide chez des patients IC ambulatoires par rapport à la voie intraveineuse (23). Cette étude a été menée sur 40 patients, au sein d'une

unité dédiée à la prise en charge ambulatoire de l'IC. L'administration sous-cutanée était de 80 mg sur 5 heures (30 mg sur une heure puis 12.5 mg/h sur 4 heures) tandis que l'administration IV répondait à une dose équivalente à la dose orale, maximale à 160 mg, en bolus. Il avait été démontré auparavant que la biodisponibilité sous-cutanée serait meilleure, expliquant la nécessité de doses réduites par rapport à la voie intraveineuse pour obtenir le même effet diurétique (24). Les résultats ont montré des volumes de diurèse à 6h et une perte de poids similaires entre les groupes. Il n'y a pas eu de complication cutanée avec la voie sous-cutanée à 30 jours. Les taux de ré-hospitalisations et de nécessité d'une administration supplémentaire étaient similaires. Le nombre limité de participant limite actuellement l'extrapolation des données.

Cette voie d'administration était en outre déjà utilisée chez les patients en situation palliative (231–233). Son élargissement est prometteur.

- L'association avec une solution saline hypertonique

L'association avec une solution saline hypertonique intraveineuse est également une voie de développement prometteuse depuis les années 2000 (234). Le mécanisme physiopathologique est complexe : il se trouverait dans la correction de l'hyponatrémie de déplétion induite par les diurétiques, dans l'augmentation de la sécrétion tubulaire des diurétiques et dans une mobilisation du troisième secteur favorisant le débit rénal (235,236).

Une méta-analyse de 2015 (237) concernant 5 essais cliniques regroupant 1032 patients a montré un bénéfice de l'ajout de solution saline hypertonique au Furosémide en termes de mortalité, de ré-hospitalisations, de durée d'hospitalisation, de perte de poids et de fonction rénale. D'autres études prospectives ont été menées récemment dans cette voie

prometteuse (238,239) mais cette attitude n'est pour l'instant pas recommandée. Les modalités pratiques d'administration doivent être précisées.

- L'association avec l'albumine

Comme le Furosémide est fortement lié à l'albumine, il n'est pas filtré par le glomérule mais sécrété par les tubulees : une carence en albumine pourrait provoquer une baisse de sa biodisponibilité et provoquer une résistance aux diurétiques (240). Une méta-analyse de 2014 (241) a tenté de mesurer si l'attitude d'associer une perfusion d'albumine au Furosémide apportait un bénéfice. Les données cumulées sur 10 articles ne plaident pas en faveur de cette attitude, même si on observe effectivement une augmentation significative transitoire de la natriurèse chez les patients dénutris. D'autres explorations sont nécessaires et le mécanisme n'est pas complètement élucidé.

- L'association avec la Dopamine

Bien que les études ROSE-HF en 2013 (131) et DAD-HF en 2014 (242) n'aient pas montré de bénéfice à associer de faibles doses de Dopamine aux diurétiques, l'approche pragmatique est intéressante. A noter que ces études n'évaluaient pas spécifiquement le syndrome de résistance aux diurétiques. Les faibles doses de Dopamine entraînent en effet une vasodilatation rénale et splanchnique qui peut être salutaire dans ce contexte. D'autres études sont nécessaires et actuellement, cette approche n'est pas recommandée.

- L'évaluation de la pression intra-abdominale

L'hyperpression intra-abdominale contribue à la résistance aux diurétiques et au syndrome cardio-rénal (42,243,244). En augmentant la pression abdominale, on augmente la pression veineuse rénale ce qui diminue le gradient artério-veineux et donc la perfusion rénale. Par ailleurs, la mécanique ventilatoire est également perturbée. Cette hyperpression peut être expliquée par la présence d'un épanchement péritonéal d'origine cardiaque plutôt rare, une obésité ou une congestion interstitielle viscérale. Surveiller la pression intra-abdominale peut donc être un moyen d'évaluation d'efficacité des diurétiques. Une pression abdominale normale cible est comprise entre 5 et 7 mmHg quand le seuil pathologique est à 12 mmHg. Sa mesure est relativement simple et ne nécessite qu'une voie invasive minimale notamment par l'intermédiaire d'un capteur de pression sur sonde urinaire à demeure. L'évacuation d'une ascite est le moyen primaire de faire diminuer cette pression. L'ultrafiltration peut également être appropriée. L'objectif étant d'obtenir une pression de perfusion abdominale (définie comme la pression artérielle moyenne retranchée de la pression intra-abdominale), supérieure à 60 mmHg. Cet objectif est associé à un pronostic favorable (243,245). L'équipe de Nguyen en 2016 propose d'intégrer cette mesure dans la prise en charge de l'IC décompensée (246).

Par ailleurs, la dialyse péritonéale pourrait combiner à la fois l'effet d'une ultrafiltration douce et d'une diminution de la pression intra-abdominale (247).

- Les nouvelles molécules en développement

On se contentera de citer plusieurs molécules candidates et leurs études dans cette indication qui n'ont pour l'instant pas prouvés de bénéfice :

- Le Nesiritide : peptide natriurétique synthétique : étude ASCEND-HF (248,249)
- La Serelaxin : forme recombinante d'une substance vasodilatatrice endogène, étude RELAX-AHF et RELAX-AHF-2 (250)
- L'Omecamtiv Mecarbil : activateur sélectif de la myosine cardiaque étude ATOMIC-HF (251)
- Le TRV027 : agoniste-antagoniste du récepteur à l'angiotensine 2 ; étude BLAST-AHF (252)
- L'Ularitide : peptide endogène natriurétique ; étude TRUE-AHF (143)

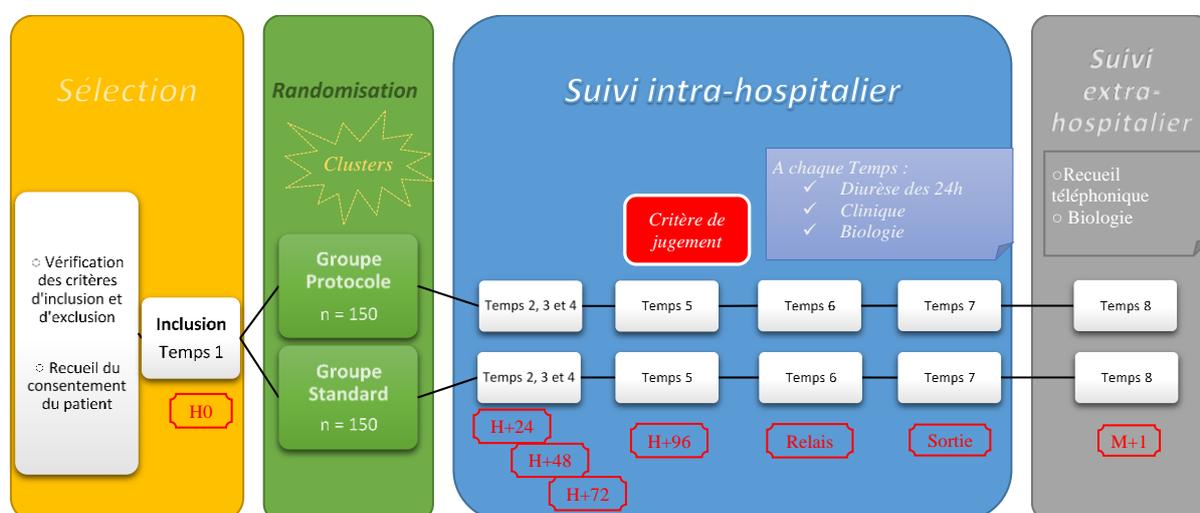
---

C'est dans ce constat actuel, que nous développons une étude visant à conforter le protocole de l'étude CARRESS-HF dans la vie réelle chez les patients IC en situation de décompensation sans se limiter aux patients porteurs d'une insuffisance rénale ou d'un syndrome cardio-rénal. La seconde partie de notre exposé constitue en la description de l'étude ProDUCT-HF.

## DEUXIEME PARTIE : DESCRIPTION DE L'ETUDE PRODUCT-HF

### 1. Schéma de l'étude

L'étude PRODUCT-HF est une étude prospective, multicentrique, randomisée et contrôlée, comparant l'utilisation du protocole de diurétiques de l'étude CARRESS-HF à une utilisation classique des diurétiques chez les patients admis pour décompensation congestive d'insuffisance cardiaque chronique. L'étude a été enregistrée auprès de l'ANSM (N°2018-A0297154) et du site de recensement des essais cliniques ClinicalTrials.gov (NCT03892148). L'étude a reçu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes Ile-de-France 4 le 02/04/2019 ainsi qu'un financement dans le cadre du Programme Hospitalier de Recherche Clinique inter-régional 2018. Les patients recevront le traitement diurétique soit selon le protocole établi par le Heart Failure Network dans l'étude CARRESS-HF (groupe « Protocole »), soit selon un schéma laissé à l'appréciation du médecin référent de la prise en charge (groupe « Standard »). Tous les patients seront suivis de la même façon durant leur hospitalisation et à un mois de leur inclusion. Nous prévoyons d'inclure 300 patients sur 20 mois au sein de 10 centres d'études. Tous les centres d'études sont dotés de compétences en cardiologie. Le déroulement de l'étude est représenté dans la figure 15.



**FIGURE 15** : Schéma général de l'étude ProDUC-HF

## 2. Objectifs

Notre principal objectif est de montrer que l'utilisation du protocole de diurétiques de l'étude CARRESS-HF est supérieure en efficacité par rapport à la prise en charge standard dans l'insuffisance cardiaque aigue congestive. Nos objectifs secondaires sont d'étudier la tolérance de ce protocole, son coût global, l'épidémiologie des complications liées au traitement diurétique et de déterminer des critères pronostiques de ré-hospitalisation après traitement diurétique.

## 3. Critères de jugement

Pour vérifier notre hypothèse, notre critère de jugement principal est une bivariable regroupant la variation de deux données, étudiant respectivement l'efficacité et la sécurité, entre l'admission et à 96h :

- Le poids corporel en kilogrammes : le poids devra être recueilli toutes les 24h, le matin à jeun, en sous-vêtements, selon la même méthode et le même instrument pour un patient donné tout au long de son suivi (i.e. même chaise-balance ou même pèse-personne par sujet), afin d'éviter les variations de poids liées à l'instrumentation.
- La créatininémie en micromoles par litre : la valeur de créatininémie devra être recueillie le matin à jeun par ponction veineuse périphérique.

Ce critère est le même que celui employé dans l'étude CARRESS-HF.

D'autres critères de jugement secondaires viendront compléter l'étude de l'efficacité (durée du traitement intraveineux, dose de diurétiques après hospitalisation, mortalité et réhospitalisations à 1 mois) et de la sécurité (nombre d'insuffisances rénales aiguës, nombre d'hypokaliémies sévères, nombre d'aggravations cliniques). En outre, une étude des coûts

viendra compléter l'analyse. L'ensemble des critères de jugement est décrit dans le Tableau II.

|  |
|--|
| <b><i>Critère de jugement primaire</i></b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Variation (entre l'admission et à 96h) du poids et de la créatininémie</li></ul>  |
| <b><i>Critères de jugement secondaires</i></b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Durée du traitement intraveineux par diurétiques.</li><li>- Nombre et grade des épisodes d'insuffisance rénale aiguë nécessitant interruption du traitement, dialyse ou transfert en réanimation pendant l'hospitalisation.</li><li>- Nombre d'hypokaliémies nécessitant une interruption du traitement ou un transfert en service de soins continus durant le traitement intraveineux.</li><li>- Ré-hospitalisations à 1 mois pour insuffisance cardiaque congestive et/ou insuffisance rénale.</li><li>- Décès toutes causes à 1 mois.</li><li>- Décès de cause cardiovasculaire à 1 mois.</li><li>- Données biologiques à 1 mois : Valeur de la créatininémie, valeur du débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé selon la formule CKD-EPI, valeur du NT-ProBNP ou du BNP (selon disponibilité), valeur de la volémie estimée par le rapport Hémoglobine/Hématocrite (Hb/Ht).</li><li>- Dose de diurétiques à 1 mois par rapport à la sortie d'hospitalisation</li><li>- Etude de coûts : Comptabilisation et comparaison des coûts médicaux directs de la prise en charge du protocole standardisé en comparaison avec ceux engendrés par la prise en charge habituelle.</li></ul> |

***TABLEAU II : Critères de jugement primaires et secondaires de l'étude ProDUCT-HF***

#### 4. Population, critères d'inclusion et de non-inclusion

Chaque patient devra fournir un consentement libre et éclairé avant inclusion. Toutes les informations seront consignées au sein d'un formulaire d'information et de consentement, approuvé par le Comité de Protection des Personnes IDF IV, dont un exemplaire sera remis au patient et un autre exemplaire conservé dans le dossier médical (Annexe II). Les patients doivent être majeurs et affiliés à un régime de Sécurité Sociale.

Seuls les patients hospitalisés pour un diagnostic principal de décompensation aiguë congestive d'insuffisance cardiaque chronique seront inclus à l'exception de l'œdème aigu pulmonaire et de la poussée hypertensive. Ces deux entités particulières sont exclues en raison de traitements spécifiques qui sortent du cadre de l'étude. Le diagnostic sera porté selon les recommandations européennes de Cardiologie de 2016 (72) à savoir : apparition de signes (œdèmes périphériques, turgescence jugulaire, reflux-hépatojugulaire, crépitements pulmonaires, épanchement pleural ou péritonéal, hépatomégalie congestive, prise de poids, etc...) et/ou de symptômes (dyspnée, asthénie, orthopnée, intolérance à l'exercice...) en lien avec une congestion d'origine cardiaque, associé ou non avec une ascension des peptides natriurétiques et/ou des signes échocardiographiques (Annexe III). Les autres critères de non-inclusion sont résumés dans le tableau III.

|  |
|--|
| <p><b><i>Critère d'inclusion</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients majeurs hospitalisés pour décompensation d'insuffisance cardiaque chronique congestive</li> <li>- Affiliés à un régime de Sécurité Sociale</li> <li>- Capables de donner un consentement libre et éclairé à la participation à l'étude</li> </ul>   |
| <p><b><i>Critères de non-inclusion</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Premier épisode de décompensation cardiaque congestive</li> <li>- Etat de choc initial ou hypotension &lt; 90 mmHg à la prise en charge ou nécessité d'usage des dérivés nitrés ou de ventilation non invasive.</li> <li>- Pathologies cardiaques suivantes : Infarctus du myocarde à la phase aiguë / Tamponnade / Dissection aortique / Embolie pulmonaire aiguë / Greffe cardiaque / Assistance mécanique cardiaque / Œdème aigu pulmonaire / Poussée hypertensive</li> <li>- Plus de 12h de traitement diurétique intraveineux reçu avant inclusion.</li> <li>- Etat œdémateux lié à une atteinte néphrotique ou cirrhotique</li> <li>- Allergie ou intolérance au Furosémide et patient recevant du Bumétanide au long cours</li> <li>- Patient dialysé ou insuffisance rénale terminale (valeur de DFG selon CKD-EPI inférieure à 15 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) ou insuffisance rénale aiguë de cause extracardiaque identifiée.</li> <li>- Hypokaliémie sévère (&lt; 3 mmol/l) à l'admission</li> <li>- Patiente enceinte, allaitante, ou en âge de procréer en l'absence de contraception efficace</li> <li>- Patient majeur soumis à une mesure de protection (curatelle, tutelle, sauvegarde de justice)</li> </ul> |

***TABLEAU III : Critères d'inclusion et de non-inclusion***

## 5. Données recueillies durant l'étude.

A l'inclusion, les données démographiques des patients seront recueillies : initiales, date de naissance, sexe, taille, poids actuel, poids cible hors congestion, indice de masse corporelle, origine ethnique. Des données médicales également seront relevées : comorbidités, statut rénal, type de cardiopathie connue, présence d'un dispositif implantable. Nous relèverons également des données plus spécifiques à l'insuffisance cardiaque : statut vis-à-vis du traitement médicamenteux recommandé dans l'insuffisance cardiaque chronique (dose, classes thérapeutiques, optimisation), délai depuis la dernière décompensation, cause principale de décompensation actuelle, fraction d'éjection du ventricule gauche habituelle, ainsi que les dernières valeurs biologiques connues avant admission concernant notamment le statut martial, les peptides natriurétiques et la créatinine. Le statut vis-à-vis du traitement diurétique sera particulièrement précisé. Le traitement de l'insuffisance cardiaque avant inclusion sera jugé optimal si plus de 50% des traitements recommandés par l'ESC en 2016 sont instaurés avec un dosage supérieur à 50% des doses cibles recommandées.

Les données cliniques et biologiques seront relevées quotidiennement jusqu'au 4<sup>e</sup> jour, puis au moment du relais oral et enfin au moment de la fin de prise en charge cardiologique. Cette fin de prise en charge cardiologique est définie par le moment où la prise en charge concernant la décompensation cardiaque est terminée. Cette date peut être différente de la sortie d'hospitalisation car elle peut se prolonger pour d'autres raisons (attente d'une convalescence, autres examens, etc...). Nous retenons cette durée comme plus pertinente pour analyser l'efficacité du traitement.

Ces données seront cliniques (poids, constantes, diurèse, stade NYHA, présence de signes congestifs), biologiques (entre autres : NFS, ionogramme sanguin et urinaire, peptides

natriurétiques, bilan martial) et thérapeutiques (dose de diurétique reçue durant les 24h précédentes, dose orale de diurétique prescrite). Le délai d'administration du Furosémide intraveineux à l'admission sera également notifié en raison de son impact pronostic.

Tous les patients devront bénéficier d'une échographie cardiaque transthoracique pendant leur hospitalisation dans les 24h précédentes ou avant relais oral ainsi que d'un électrocardiogramme (ECG) standard 12 dérivations. Les données issues de l'ECG et de l'échographie sont décrites dans l'Annexe IV et sont conformes aux recommandations européennes en vigueur au moment de l'étude.

A un mois de la date d'inclusion, les patients bénéficieront d'un recueil de données par contact téléphonique auprès d'eux-mêmes ou à défaut auprès de leur médecin traitant. Ils effectueront également un prélèvement sanguin, prescrit à leur sortie d'hospitalisation. Nous recueillerons alors les critères de jugement secondaires (décès toutes causes, décès par insuffisance cardiaque, réhospitalisations, dose de diurétiques, données biologiques). Leur présence à domicile, en hospitalisation ou en milieu de réadaptation sera également consignée.

L'ensemble des données sera consigné au sein d'un cahier d'observation électronique (eCRF). L'eCRF sera accessible par Internet à l'aide d'un accès sécurisé et crypté.

Le résumé des données cliniques et biologiques recueillies est décrit dans le tableau IV.

|   | Temps 1<br>Inclusion            | Temps 2<br>24h | Temps 3<br>48h | Temps 4<br>72h | Temps 5<br>96h | Temps 6<br>Relais | Temps 7<br>Sortie | Temps 8<br>M+1 |
|---|---------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-------------------|-------------------|----------------|
| <b>Examen clinique</b>                                  | X                               | X              | X              | X              | X              | X                 | X                 |                |
| <b>ECG</b>  | X                               |                |                |                |                |                   |                   |                |
| <b>Biologie</b>   |                                 |                |                |                |                |                   |                   |                |
| <i>Ionogramme urinaire</i>                              | X                               | X              | X              | X              | X              | X                 | X                 |                |
| <i>Ionogramme sanguin, urée, créatinine, protidémie</i> | X                               | X              | X              | X              | X              | X                 | X                 | X              |
| <b>NT-PRO-BNP / BNP</b>                                 | X                               |                |                |                |                |                   | X                 | X              |
| <b>NFS</b>  | X                               | X              | X              | X              | X              | X                 | X                 | X              |
| <b>Albuminémie</b>                                      | X                               |                |                |                |                |                   | X                 |                |
| <i>BH et Bilirubine</i>                                 | X                               |                |                |                |                |                   | X                 |                |
| <i>Acide urique</i>                                     | X                               |                |                |                |                |                   |                   |                |
| <i>Vitamine D</i>                                       | X                               |                |                |                |                |                   |                   |                |
| <i>Ferritine</i>  | X                               |                |                |                |                |                   |                   |                |
| <i>Coefficient de saturation de la transferrine</i>     | X                               |                |                |                |                |                   |                   |                |
| <b>Diurèse des 24h</b>                                  |                                 | X              | X              | X              | X              | X                 | X                 |                |
| <b>Poids</b>  | X                               | X              | X              | X              | X              | X                 | X                 | X              |
| <b>Echocardiographie</b>                                | <i>Durant l'hospitalisation</i> |                |                |                |                |                   |                   |                |

**TABEAU IV** : Données recueillies dans l'étude ProDUCT-HF

## 6. Procédure de randomisation

Cette étude multicentrique va se dérouler dans 10 centres hospitaliers de la région Auvergne-Rhône-Alpes dont 3 centres hospitaliers-universitaires. Les centres participants incluront les patients de manière consécutive en fonction du groupe d'allocation auquel ils appartiennent, déterminé selon un modèle de randomisation en grappes avec permutation séquentielle. Ce type de randomisation est particulièrement utilisée pour évaluer les interventions qui se sont déjà révélées efficaces dans des études contrôlées ou lorsque les preuves d'efficacité sont insuffisantes mais qu'il existe une forte présomption de cette efficacité (253).

Elle permet de réaliser les interventions de manière séquentielle dans toutes les grappes sur plusieurs périodes successives (254,255). L'ordre dans lequel les grappes reçoivent les interventions est randomisé et, à la fin de l'étude, toutes les grappes auront adopté chacune des interventions. Le statisticien de l'étude attribue aléatoirement aux centres une succession d'étapes à l'aide d'une séquence de randomisation par blocs générée dans le logiciel Stata (version 13, StataCorp, College Station, US). La constitution de l'étape est stratifiée en fonction du recrutement prévu de chaque centre participant. Une attention particulière sera également portée à la répartition selon si le centre est un CHU ou un CH.

Une représentation de ce schéma est visible dans la Figure 16.

Case bleue : groupe Protocole

Case blanche : groupe Standard

Case jaune : Wash-out

|           |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |
|-----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| 2 centres |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |
| 2 centres |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |
| 2 centres |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |
| 2 centres |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |
| 2 centres |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |
|           | 90 jours | 15 jours | 90 jours |



*FIGURE 16 : Schéma de randomisation de l'étude ProDUCT-HF*

Chaque centre devra inclure de manière consécutive selon ses capacités de recrutement. L'analyse intermédiaire permettra de vérifier l'absence de déséquilibre entre les centres à mi-inclusion. La durée de l'étude est de 21 mois (20 mois d'inclusion + un mois pour le suivi des derniers patients inclus).

Comme suggéré précédemment, compte tenu de l'existence de 10 centres participants et de la durée d'inclusion de 20 mois, il a été proposé de fixer 6 périodes de temps de 3 mois chacune ; la randomisation impliquera 6 étapes pour lesquelles 2 centres seront inclus dans chaque groupe de randomisation. Chaque période de 3 mois sera conclue par une période de 15 jours, où aucune inclusion ne doit avoir lieu, et ce, afin de ne pas contaminer les groupes. En effet, d'après les données épidémiologiques du PMSI 2016, la durée moyenne de séjour dans notre centre est de 10 jours. Les patients inclus dans un

groupe n'ont ainsi pas de risque d'être suivi sur deux périodes différentes. Par ailleurs, un patient déjà inclus ne peut pas être inclus à nouveau, même dans un bras différent.

La procédure d'inclusion du patient ne devra pas retarder l'administration des diurétiques à l'admission du patient, car comme nous l'avons vu, ce délai présente un intérêt pronostic. L'inclusion se fera en journée, si possible le matin afin de synchroniser les relevés des données et les adaptations posologiques en adéquation avec la pratique hospitalière courante.

## 7. Modalités pratiques d'intervention

### **Groupe « Standard » :**

L'utilisation des diurétiques est laissée à l'appréciation du prescripteur notamment l'administration et ses modalités (voie, dose, durée...). Il est encouragé à respecter les recommandations actuelles européennes. L'ajout d'une autre classe diurétique orale ou intraveineuse est également laissé à l'appréciation du prescripteur.

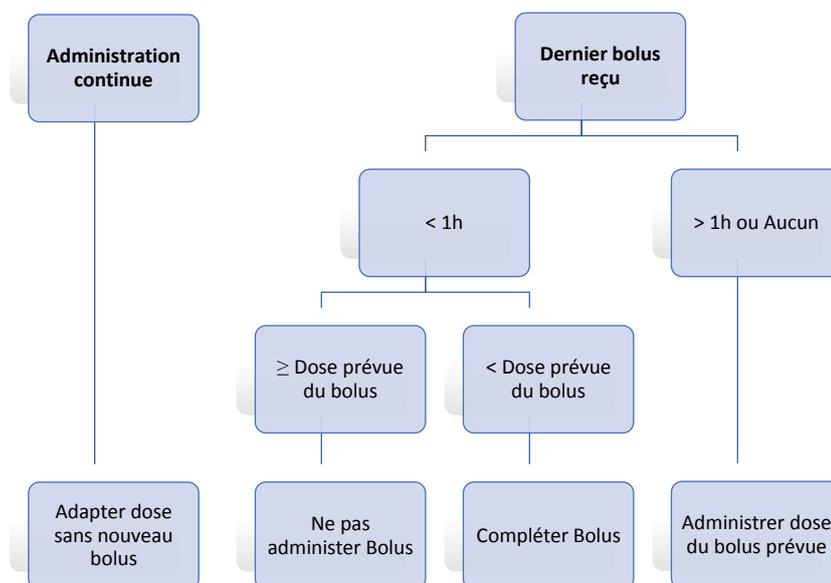
### **Groupe « Protocole »**

L'utilisation des diurétiques devra suivre le tableau progressif d'adaptation des doses de l'étude CARRESS-HF, protocole établi par le « Heart Failure Network », décrit dans le tableau V.

| Palier                 | Dose orale quotidienne de Furosémide avant hospitalisation | Bolus Furosémide IV | Dose Furosémide continue IV | Dose Hydrochlorothiazide |
|------------------------|--|---------------------|-----------------------------|--------------------------|
| <b>A</b>               | < 80 mg  | 40 mg               | 120 mg/24h (5mg/h)          | 0                        |
| <b>B</b>               | 81-160 mg  | 80 mg               | 240 mg/24h (10mg/h)         | 25 mg                    |
| <b>C</b>               | 161-240 mg   | 80 mg               | 480 mg/24h (20mg/h)         | 50 mg                    |
| <b>D</b>               | > 240 mg   | 80 mg               | 720 mg/24h (30mg/h)         | 50 mg                    |
| <b>Diurèse des 24h</b> |  | <b>Suivi / 24h</b>  |                             |                          |
| < 3000 ml              |  | ↑ palier            |                             |                          |
| 3000 à 5000 ml         |  | ↔ ou ↓ palier       |                             |                          |
| > 5000 ml              |  | ↓ palier            |                             |                          |

*TABLEAU V : Protocole d'administration des diurétiques dans l'étude ProDUCT-HF*

A l'inclusion, si la dernière dose de bolus est administrée dans l'heure précédente le début du protocole, une nouvelle dose de bolus n'est pas nécessaire si celles-ci sont identiques. Elle pourra être complétée si besoin et l'administration continue sera débutée immédiatement ensuite. A l'admission, si l'administration est déjà en continue, la dose est simplement à adapter, sans nouveau bolus. Cela est résumé dans la figure 17. Dans les autres cas, les doses du protocole doivent être administrées selon le tableau V.



**FIGURE 17 :** *Consignes d'administration des doses du Groupe Protocole à l'admission*

A chaque augmentation de palier, il convient d'administrer une dose de bolus avant l'augmentation de la dose continue afin d'atteindre des concentrations plasmatiques suffisantes.

Le Metolazone, présent dans l'étude CARRESS-HF, n'étant pas disponible en France, nous prenons le parti de le remplacer par l'Hydrochlorothiazide, médicament diurétique de même classe avec un bon recul d'utilisation pratique et pharmacologique.

Nous avons retiré les mentions concernant l'usage des dérivés nitrés et des amines car cette population est exclue de notre étude. Si le patient requiert ce type de traitement, il sera considéré comme sorti d'étude.

### **Gestion des autres traitements et mesures non médicamenteuses**

L'ensemble des traitements utilisés dans cette étude le sont conformément à leur Autorisation de Mise sur le Marché. Dans l'étude, le terme « diurétiques » inclut le Furosémide, les thiazidiques et les antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes. Les

autres diurétiques de l'anse et l'acétazolamide ne devront pas être utilisés dans cette indication durant l'étude.

Les doses de Furosémide intraveineux, d'hydrochlorothiazide oral, le délai d'administration, la diurèse cumulée de l'admission à l'inclusion seront relevés. Les autres traitements médicamenteux de l'insuffisance cardiaque seront poursuivis ou non, à l'appréciation du médecin référent, comme le stipule les recommandations.

Les deux groupes de patients devront bénéficier initialement d'un régime hyposodé à 4 g/j de chlorure de sodium (i.e. 2 g/j de sodium) et une restriction hydrique à 2L/j d'eau en plus de l'alimentation. Ces consignes sont similaires dans l'étude CARRESS-HF et pourront être modulées en fonction des données cliniques et biologiques. Le régime particulier éventuel supplémentaire de chaque patient sera respecté, tel que le régime diabétique par exemple. Nous demandons d'exclure toute boisson gazeuse pendant la durée du traitement afin d'éviter une surcharge hydrosodée supplémentaire.

### **Gestion de l'hypokaliémie**

L'hypokaliémie est un effet indésirable fréquent de l'utilisation des diurétiques de l'anse et des diurétiques thiazidiques. Notre surveillance de la kaliémie est ainsi quotidienne. La kaliémie sera corrigée et la prise en charge adaptée à l'appréciation du praticien. Nous insistons particulièrement sur ce risque auprès des médecins référents. Le transfert d'un patient en unité de soins continus ou intensifs pour cette cause n'exclut pas le patient mais doit être notifiée. Une supplémentation par voie intraveineuse est autorisée si nécessaire en respectant la nécessité d'une voie d'abord et d'une surveillance du rythme cardiaque par scopie. Les posologies ne sont pas imposées. Dans ce contexte, l'utilisation du Canrénoate

de Potassium n'est pas permise dans notre étude car possédant par ailleurs un effet diurétique intrinsèque.

### **Gestion de l'insuffisance rénale**

Une surveillance particulière de la fonction rénale et de la diurèse sera effectuée. Dans notre étude, l'utilisation d'un système de recueil clos des urines est permise, si l'indication médicale est par ailleurs retenue, mise en balance avec le risque infectieux et avec l'accord du patient.

En cas de dégradation de la fonction rénale, les médecins prescripteurs sont incités à vérifier le statut volémique, la diurèse et à rechercher les causes de cette dégradation. La gestion des diurétiques et des autres traitements devra se faire en fonction du statut rénal. En outre, il est recommandé aux médecins de suivre les recommandations en vigueur concernant la gestion du syndrome cardio-rénal.

## 8. Objectif d'intervention

L'objectif est d'obtenir par l'administration de diurétiques intraveineux une disparition des signes et symptômes en lien avec la congestion. La poursuite et les modalités d'administration peuvent donc être modifiées si la situation le requiert, de manière à conserver l'état volémique et hémodynamique optimal pour le patient, et ce, quel que soit le groupe d'allocation. En outre, une interruption momentanée de l'administration intraveineuse est tolérée si l'état du patient le requiert ou si une dégradation de la fonction rénale est attribuée à une déplétion du volume intravasculaire. Elle pourra être reprise secondairement. Le patient sera analysé dans son groupe d'allocation quel que soit le schéma d'administration effectivement pratiqué.

La transition entre diurétiques intraveineux et oraux est laissée à l'analyse du médecin prescripteur et doit être réalisée lorsque l'état euvolémique est obtenu, le plus souvent caractérisé par un retour au poids cible. Il est par ailleurs possible d'effectuer un relais oral avant le recueil du critère de jugement principal, soit avant la 96<sup>ème</sup> heure. En outre, les doses de relais ne sont pas imposées mais sont encouragées à être suffisantes à un maintien du poids obtenu.

## 9. Considérations statistiques

L'hypothèse nulle est qu'il n'y a pas de différence entre les groupes de traitement pour ce critère de jugement bivarié. Au regard des données de la littérature (étude CARRESS-HF et UNLOAD17), l'écart-type de la variation de poids à 96 heures devrait être compris entre 3 et 4 kg et l'écart-type de la créatinine à 96 heures entre 0,5 et 1 mg/dL (soit entre 44 et 88  $\mu\text{mol/L}$ ). Un échantillon de 50 patients par bras de traitement permettra d'avoir une puissance de 90%, pour un risque d'erreur de 1<sup>ère</sup> espèce bilatéral de 2.5% (correction due aux deux critères de jugement principaux), pour détecter une différence entre groupes pour chacune des variables du critère principal bivarié (changement de poids et variation de la créatinine à 96 heures) de 0.7 écart-type (autrement dit une taille d'effet de 0.7). Ainsi, si l'écart-type de perte de poids est de 3 kg, l'étude aura 90% de puissance pour détecter une différence de perte de poids moyenne entre groupes de l'ordre de 2 kg. Si l'écart-type de la créatinine est de 0.75 mg/dL (soit 66  $\mu\text{mol/L}$ ), l'étude aura 90% de puissance pour détecter une différence entre les groupes proches de 0.5 mg/dL. Ces différences semblent tout à fait pertinentes au vu des résultats rapportés dans les études présentées précédemment.

L'hypothèse habituelle dans les essais contrôlés randomisés selon laquelle les résultats individuels d'un patient ne sont pas liés à ceux de tout autre patient, est perturbée

par les essais randomisés en grappe, car les patients d'une grappe en particulier sont plus susceptibles de réagir de la même manière. Cette similitude est connue sous le nom de coefficient de corrélation intraclasse. En raison de ce manque d'indépendance, des échantillons de plus grande taille sont nécessaires. Les valeurs de ce coefficient habituellement décrites dans la littérature (253,256) et rapportées par l'Université d'Aberdeen dans une base de données dédiée à la CPI (<https://www.abdn.ac.uk/hsru/what-we-do/tools/index.php>), varient entre 0,001 et 0,05. Compte tenu de ces considérations et de la séquence de randomisation, des périodes, du nombre moyen de patients par centre, du coefficient de variation de la taille de la grappe, défini comme le rapport de l'écart type des tailles de grappe (257) et des pertes de suivi (environ 5%), 300 patients (n = 150 patients par groupe) seront nécessaires. Pour estimer la taille de l'échantillon, nous avons utilisé l'échelle de routine Stata développée par Hemming et Girling (258).

L'analyse statistique sera effectuée avec les logiciels Stata (version 13, StataCorp, College Station). Toutes les données seront analysées en intention de traiter. Les tests statistiques seront bilatéraux, l'erreur de type I étant fixée à 5%. Les caractéristiques de base (centres et patients) seront présentées sous forme de moyenne  $\pm$  écart type ou médiane [plage interquartile] pour les données continues, ainsi que sous forme de nombre de patients et de pourcentages associés pour les paramètres catégoriels. Les caractéristiques des patients et des groupes seront résumées par groupe de randomisation afin de permettre de prendre en compte les biais de sélection et le déséquilibre. Les patients seront décrits et comparés entre les groupes randomisés au départ pour les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et de traitement. Les déviations de protocole et les raisons du retrait seront décrites. D'autres paramètres tels que le nombre de patients, la taille moyenne des grappes, les caractéristiques des grappes et les caractéristiques importantes des patients seront comparés dans chaque grappe par période.

Concernant l'analyse primaire, la réponse bivariée (variations de poids et de créatinine) sera affichée sur une grille bidimensionnelle avec des points de données individuels pour chaque patient représentant les modifications appariées de la créatinine et du poids 96 heures après la randomisation. L'intervalle de confiance pour la différence moyenne entre les bras de traitement dans cette réponse bivariée peut être décrite comme une ellipse, et les deux groupes de traitement seront comparés statistiquement par le Hotelling Tsquare, qui est un analogue multivarié du test t à 2 échantillons, utilisé avec une seule variable continue. Les résultats seront exprimés en ampleur d'effet et en intervalles de confiance à 95%. Ensuite, la comparaison sera évaluée en utilisant un modèle mixte linéaire. Les groupes de randomisation, les étapes de randomisation et leurs interactions seront évalués en tant qu'effets fixes ; le centre et le temps en tant qu'effets aléatoires. Les résultats seront exprimés sous forme de coefficients de régression et d'intervalles de confiance à 95%. La corrélation estimée intra-grappe et l'effet temporel du modèle ajusté seront rapportés.

L'analyse multivariée utilisera le même modèle statistique avec des covariables déterminées en fonction des résultats univariés et de la pertinence clinique. En outre, une attention particulière sera accordée à la variabilité intra- et inter-observateur dans la prise de décision concernant le critère d'évaluation principal. Comme il est difficile de savoir si les effets du médecin et du centre ne seront pas imbriqués et source de confusion, le médecin du centre sera traité comme un effet aléatoire dans une analyse de sensibilité.

Les comparaisons entre les deux groupes pour les autres critères de jugement seront effectuées à l'aide de modèles à effets aléatoires, en tenant compte de la variabilité intra et inter-centre :

(1) Des modèles linéaires mixtes seront utilisés pour les variables continues : durée du traitement intraveineux avec des diurétiques pendant l'hospitalisation, dose de diurétiques à 1 mois par rapport à la sortie de l'hôpital, valeur de créatinine sérique et valeur de DFG à 1 mois. La normalité des résidus sera étudiée. Le cas échéant, une transformation logarithmique sera proposée pour obtenir la normalité de la variable dépendante. Autrement, étant donné que certains centres utilisent BNP et que d'autres utilisent NT-ProBNP, il sera proposé de combiner ces deux scores selon une approche z-score (259).

(2) Des modèles mixtes linéaires généralisés seront utilisés pour comparer l'insuffisance rénale aiguë et l'hypokaliémie. Les résultats seront présentés sous forme de différences absolues, de risques relatifs et d'intervalles de confiance à 95%.

(3) La survie toutes causes confondues et la survie aux causes cardiovasculaires et à l'insuffisance cardiaque à 1 mois seront traitées comme des données censurées. La comparaison entre les groupes randomisés sera étudiée selon le modèle des risques proportionnels de Cox marginal, en tenant compte des effets aléatoires suivants : centre et période imbriqués au centre. L'hypothèse du risque proportionnel sera étudiée à l'aide du test de Schoenfeld et des résidus de traçage. Les résultats seront exprimés en tant que ratios de risques et intervalles de confiance à 95%. Les réhospitalisations à 1 mois pour insuffisance cardiaque congestive ou insuffisance rénale seront traitées comme des données censurées considérant le décès comme un risque concurrentiel. L'approche de Fine et Gray sera également mise en œuvre pour comparer les groupes randomisés (260). Les complications liées aux diurétiques seront décrites par centre et par période.

Enfin, la nature statistique des données manquantes sera étudiée. Une analyse de sensibilité sera proposée pour analyser l'impact des données manquantes sur les résultats et pour proposer la méthode d'imputation la plus appropriée. Les cas d'aggravation clinique ne

seront pas supprimés de l'analyse en intention de traiter ; une imputation des données manquantes (dans ce cas, la valeur la plus péjorative) sera proposée.

Pour conclure, conformément au plan général de l'étude, une analyse de sensibilité sera effectuée avec le centre comme unité principale d'analyse. Les tests statistiques habituels (Student, Mann-Whitney, Chi-carré) seront appliqués.

## 10. Analyse économique

L'analyse des coûts sera menée en perspective hospitalière et du tiers payeur, en utilisant la méthode du « microcosting ». Les coûts pris en compte dans l'analyse seront les coûts directs médicaux suivants :

- Coûts des traitements : A partir des données recueillies sur la durée des traitements intraveineux par diurétiques, sur le nombre de complications et les modifications de traitements qui en découlent, le coût de traitements médicamenteux sera valorisé en utilisant les posologies et les tarifs en vigueur dans les établissements hospitaliers participants à l'étude.
- Coûts des hospitalisations et ré-hospitalisations : A partir des données recueillies sur la durée des hospitalisations et des ré-hospitalisations pour insuffisance cardiaque seront valorisés en utilisant les coûts journaliers moyens par service (données fournies annuellement par la Direction des Affaires Financières).
- Coûts d'analyses biologiques : Le suivi biologique étant similaire dans les deux groupes, ces coûts ne seront pas pris en compte ; à l'exception de coûts inhérents à la survenue de complications qui nécessiteraient des bilans supplémentaires onéreux.

- Coûts de radiologie : Une échographie cardiaque étant imposée à chaque patient quel que soit le bras de randomisation, ces coûts ne seront pas pris en compte, à l'exception de cas nécessitant des examens supplémentaires en raison de leur prise en charge.

L'étude étant d'une durée de 20 mois les coûts seront actualisés pour tenir compte de leur année de survenue et du principe économique de préférence pour le présent des individus.

## 11. Suivi de l'étude

Un comité de surveillance indépendant constitué de spécialistes de l'insuffisance cardiaque et d'un méthodologiste sera mis en place. Il se réunira au démarrage de l'étude et tout au long de l'étude à sa propre initiative ou à la demande du promoteur et aura pour mission d'apporter un avis général sur l'étude, sur un arrêt prématuré, sur des modifications du protocole et sur une analyse intermédiaire.

Par ailleurs, des visites effectuées par les Attachés de Recherche Clinique auront lieu au début, pendant et à la fin de la période d'inclusion dans chaque centre afin de présenter le protocole, répondre aux interrogations et recueillir les dossiers. Dans les centres les plus modestes, ne bénéficiant pas d'ARC dédié, les données manuscrites anonymisées seront transmises aux ARC du CHU de Clermont-Ferrand qui s'occuperont de l'informatisation des données sur l'eCRF. Pour guider les investigateurs au suivi de l'étude, un triptyque sera mis à leur disposition, reprenant les données importantes de l'étude et les contacts (Annexe V).

## CONCLUSION

La prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique en phase de décompensation est un défi majeur des prochaines années tant son impact pronostic et médico-économique sera important. La compréhension de plus en plus pointue des mécanismes d'action et d'adaptation des traitements médicamenteux, anciens ou plus récents, permet d'optimiser leurs utilisations. Les avancées seront tout autant axées sur l'efficacité d'utilisation des médicaments existants que sur le développement de nouvelles molécules. Notre étude est la première du genre à tenter de montrer que l'application d'un protocole raisonné d'administration des diurétiques est plus efficace que l'utilisation classique actuelle dans la décompensation d'insuffisance cardiaque chronique et ce, chez une population large et peu sélectionnée. Nous espérons qu'elle sera la première étape d'une étude de plus grande envergure permettant d'améliorer la prise en charge globale hospitalière des épisodes de décompensation cardiaque.

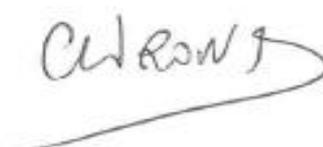
Monsieur Le Doyen-Directeur

Professeur Pierre CLAVELOU



Monsieur le Président de Jury

Professeur Bernard CITRON



## BIBLIOGRAPHIE

1. CNAM. Fiche Pathologie Insuffisance Cardiaque Aiguë et Chronique. 2016.
2. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola V-P, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(12):1574- 85.
3. Dharmarajan K, Hsieh AF, Kulkarni VT, Lin Z, Ross JS, Horwitz LI, et al. Trajectories of risk after hospitalization for heart failure, acute myocardial infarction, or pneumonia: retrospective cohort study. *BMJ.* 5 févr 2015;350:h411.
4. Jencks SF, Williams MV, Coleman EA. Rehospitalizations among Patients in the Medicare Fee-for-Service Program. *N Engl J Med.* 2 avr 2009;360(14):1418- 28.
5. O'Connor CM, Miller AB, Blair JEA, Konstam MA, Wedge P, Bahit MC, et al. Causes of death and rehospitalization in patients hospitalized with worsening heart failure and reduced left ventricular ejection fraction: results from Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan (EVEREST) program. *Am Heart J.* mai 2010;159(5):841-849.e1.
6. Gheorghiade M, Vaduganathan M, Fonarow GC, Bonow RO. Rehospitalization for Heart Failure: Problems and Perspectives. *J Am Coll Cardiol.* 29 janv 2013;61(4):391- 403.
7. ORS. Observation Régionale de Santé - Evolution et projection des maladies chroniques. 2016.
8. Tuppin P, Cuerq A, de Peretti C, Fagot-Campagna A, Danchin N, Juillière Y, et al. First hospitalization for heart failure in France in 2009: patient characteristics and 30-day follow-up. *Arch Cardiovasc Dis.* nov 2013;106(11):570- 85.
9. CNAM. Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses - Propositions de l'Assurance Maladie pour 2019. 2018.
10. Stokes W, Nunn LCA. A New Effective Diuretic—Lasix. *Br Med J.* 10 oct 1964;2(5414):910- 4.
11. Stason WB, Cannon PJ, Heinemann HO, Laragh JH. Furosemide. A clinical evaluation of its diuretic action. *Circulation.* nov 1966;34(5):910- 20.
12. Vargo DL, Kramer WG, Black PK, Smith WB, Serpas T, Brater DC. Bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of torsemide and furosemide in patients with congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther.* juin 1995;57(6):601- 9.
13. Wargo KA, Banta WM. A comprehensive review of the loop diuretics: should furosemide be first line? *Ann Pharmacother.* nov 2009;43(11):1836- 47.

14. DiNicolantonio JJ. Should torsemide be the loop diuretic of choice in systolic heart failure? *Future Cardiol.* sept 2012;8(5):707- 28.
15. Bikdeli B, Strait KM, Dharmarajan K, Partovian C, Coca SG, Kim N, et al. Dominance of furosemide for loop diuretic therapy in heart failure: time to revisit the alternatives? *J Am Coll Cardiol.* 9 avr 2013;61(14):1549- 50.
16. Buggey J, Mentz RJ, Pitt B, Eisenstein EL, Anstrom KJ, Velazquez EJ, et al. A reappraisal of loop diuretic choice in heart failure patients. *Am Heart J.* mars 2015;169(3):323- 33.
17. Dikshit K, Vyden JK, Forrester JS, Chatterjee K, Prakash R, Swan HJ. Renal and extrarenal hemodynamic effects of furosemide in congestive heart failure after acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 24 mai 1973;288(21):1087- 90.
18. Huang CM, Atkinson AJ, Levin M, Levin NW, Quintanilla A. Pharmacokinetics of furosemide in advanced renal failure. *Clin Pharmacol Ther.* oct 1974;16(4):659- 66.
19. Hammarlund MM, Paalzow LK, Odland B. Pharmacokinetics of furosemide in man after intravenous and oral administration. Application of moment analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 1984;26(2):197- 207.
20. Hammarlund-Udenaes M, Benet LZ. Furosemide pharmacokinetics and pharmacodynamics in health and disease--an update. *J Pharmacokinetic Biopharm.* févr 1989;17(1):1- 46.
21. Oppermann M, Hansen PB, Castrop H, Schnermann J. Vasodilatation of afferent arterioles and paradoxical increase of renal vascular resistance by furosemide in mice. *Am J Physiol Renal Physiol.* juill 2007;293(1):F279-287.
22. Francis GS, Siegel RM, Goldsmith SR, Olivari MT, Levine TB, Cohn JN. Acute vasoconstrictor response to intravenous furosemide in patients with chronic congestive heart failure. Activation of the neurohumoral axis. *Ann Intern Med.* juill 1985;103(1):1- 6.
23. Gilotra NA, Princewill O, Marino B, Okwuosa IS, Chasler J, Almansa J, et al. Efficacy of Intravenous Furosemide Versus a Novel, pH-Neutral Furosemide Formulation Administered Subcutaneously in Outpatients With Worsening Heart Failure. *JACC Heart Fail.* janv 2018;6(1):65- 70.
24. Sica DA, Muntendam P, Myers RL, Ter Maaten JM, Sale ME, de Boer RA, et al. Subcutaneous Furosemide in Heart Failure: Pharmacokinetic Characteristics of a Newly Buffered Solution. *JACC Basic Transl Sci.* févr 2018;3(1):25- 34.
25. Chen BP. Loop diuretics: comparison of torsemide, furosemide, and bumetanide. *Conn Med.* juin 1996;60(6):343- 5.
26. Felker GM, Mentz RJ. Diuretics and Ultrafiltration in Acute Decompensated Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* juin 2012;59(24):2145- 53.

27. Sica DA, Carter B, Cushman W, Hamm L. Thiazide and Loop Diuretics. *J Clin Hypertens.* 2011;13(9):639- 43.
28. Beermann B, Groschinsky-Grind M. Pharmacokinetics of hydrochlorothiazide in patients with congestive heart failure. *Br J Clin Pharmacol.* juin 1979;7(6):579- 83.
29. Beermann B, Groschinsky-Grind M, Rosén A. Absorption, metabolism, and excretion of hydrochlorothiazide. *Clin Pharmacol Ther.* mai 1976;19(5 Pt 1):531- 7.
30. Barbhuiya RH, Patel RB, Corrick-West HP, Joslin RS, Welling PG. Comparative bioavailability and pharmacokinetics of hydrochlorothiazide from oral tablet dosage forms, determined by plasma level and urinary excretion methods. *Biopharm Drug Dispos.* déc 1982;3(4):329- 36.
31. Herman LL, Bashir K. Hydrochlorothiazide. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 [cité 10 févr 2019]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430766/>
32. Hoorn EJ, Nelson JH, McCormick JA, Ellison DH. The WNK kinase network regulating sodium, potassium, and blood pressure. *J Am Soc Nephrol JASN.* avr 2011;22(4):605- 14.
33. Sorensen MV, Grossmann S, Roesinger M, Gresko N, Todkar AP, Barmettler G, et al. Rapid dephosphorylation of the renal sodium chloride cotransporter in response to oral potassium intake in mice. *Kidney Int.* mai 2013;83(5):811- 24.
34. Pottegård A, Hallas J, Olesen M, Svendsen MT, Habel LA, Friedman GD, et al. Hydrochlorothiazide use is strongly associated with risk of lip cancer. *J Intern Med.* 2017;282(4):322- 31.
35. Pedersen SA, Gaist D, Schmidt SAJ, Hölmich LR, Friis S, Pottegård A. Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(4):673-681.e9.
36. Kolkhof P, Bärfacker L. 30 YEARS OF THE MINERALOCORTICOID RECEPTOR: Mineralocorticoid receptor antagonists: 60 years of research and development. *J Endocrinol.* juill 2017;234(1):T125- 40.
37. Struthers A, Krum H, Williams GH. A comparison of the aldosterone-blocking agents eplerenone and spironolactone. *Clin Cardiol.* avr 2008;31(4):153- 8.
38. Yang J, Young MJ. Mineralocorticoid receptor antagonists-pharmacodynamics and pharmacokinetic differences. *Curr Opin Pharmacol.* avr 2016;27:78- 85.
39. Vukadinović D, Lavall D, Vukadinović AN, Pitt B, Wagenpfeil S, Böhm M. True rate of mineralocorticoid receptor antagonists-related hyperkalemia in placebo-controlled trials: A meta-analysis. *Am Heart J.* juin 2017;188:99- 108.
40. Lainscak M, Pelliccia F, Rosano G, Vitale C, Schiariti M, Greco C, et al. Safety profile of mineralocorticoid receptor antagonists: Spironolactone and eplerenone. *Int J Cardiol.* 1 déc 2015;200:25- 9.

41. Pitt B, Rossignol P. The safety of mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs) in patients with heart failure. *Expert Opin Drug Saf.* mai 2016;15(5):659- 65.
42. Verbrugge FH, Dupont M, Steels P, Grieten L, Malbrain M, Tang WHW, et al. Abdominal Contributions to Cardiorenal Dysfunction in Congestive Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 6 août 2013;62(6):485- 95.
43. Martens P, Nijst P, Mullens W. Current Approach to Decongestive Therapy in Acute Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep.* déc 2015;12(6):367- 78.
44. Chaudhry SI, Wang Y, Concato J, Gill TM, Krumholz HM. Patterns of weight change preceding hospitalization for heart failure. *Circulation.* 2 oct 2007;116(14):1549- 54.
45. Dovancescu S, Pellicori P, Mabote T, Torabi A, Clark AL, Cleland JGF. The effects of short-term omission of daily medication on the pathophysiology of heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(5):643- 9.
46. Miller WL. Fluid Volume Overload and Congestion in Heart Failure: Time to Reconsider Pathophysiology and How Volume Is Assessed. *Circ Heart Fail.* 2016;9(8):e002922.
47. Clark AL, Coats AJS, Krum H, Katus HA, Mohacsi P, Salekin D, et al. Effect of beta-adrenergic blockade with carvedilol on cachexia in severe chronic heart failure: results from the COPERNICUS trial. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* août 2017;8(4):549- 56.
48. Loncar G, Springer J, Anker M, Doehner W, Lainscak M. Cardiac cachexia: hic et nunc: « hic et nunc » - here and now. *Int J Cardiol.* 15 déc 2015;201:e1-12.
49. Metra M, Davison B, Bettari L, Sun H, Edwards C, Lazzarini V, et al. Is worsening renal function an ominous prognostic sign in patients with acute heart failure? The role of congestion and its interaction with renal function. *Circ Heart Fail.* janv 2012;5(1):54- 62.
50. Rossignol P, Masson S, Barlera S, Girerd N, Castelnovo A, Zannad F, et al. Loss in body weight is an independent prognostic factor for mortality in chronic heart failure: insights from the GISSI-HF and Val-HeFT trials. *Eur J Heart Fail.* avr 2015;17(4):424- 33.
51. Ambrosy AP, Cerbin LP, Armstrong PW, Butler J, Coles A, DeVore AD, et al. Body Weight Change During and After Hospitalization for Acute Heart Failure: Patient Characteristics, Markers of Congestion, and Outcomes: Findings From the ASCEND-HF Trial. *JACC Heart Fail.* 2017;5(1):1 - 13.
52. Comparison of sarcopenia and cachexia in men with chronic heart failure: results from the Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Fa... - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 1 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30160804>
53. Testani JM, Brisco MA, Kociol RD, Jacoby D, Bellumkonda L, Parikh CR, et al. Substantial Discrepancy Between Fluid and Weight Loss During Acute Decompensated Heart Failure Treatment. *Am J Med.* juill 2015;128(7):776-783.e4.

54. Ambrosy AP, Pang PS, Khan S, Konstam MA, Fonarow GC, Traver B, et al. Clinical course and predictive value of congestion during hospitalization in patients admitted for worsening signs and symptoms of heart failure with reduced ejection fraction: findings from the EVEREST trial. *Eur Heart J.* mars 2013;34(11):835- 43.
55. Pellicori P, Cleland JGF, Zhang J, Kallvikbacka-Bennett A, Urbinati A, Shah P, et al. Cardiac Dysfunction, Congestion and Loop Diuretics: their Relationship to Prognosis in Heart Failure. *Cardiovasc Drugs Ther.* déc 2016;30(6):599- 609.
56. Gheorghiade M, Filippatos G, De Luca L, Burnett J. Congestion in Acute Heart Failure Syndromes: An Essential Target of Evaluation and Treatment. *Am J Med.* 1 déc 2006;119(12, Supplement 1):S3- 10.
57. Coiro S, Rossignol P, Ambrosio G, Carluccio E, Alunni G, Murrone A, et al. Prognostic value of residual pulmonary congestion at discharge assessed by lung ultrasound imaging in heart failure. *Eur J Heart Fail.* nov 2015;17(11):1172- 81.
58. Gheorghiade M, De Luca L, Fonarow GC, Filippatos G, Metra M, Francis GS. Pathophysiologic targets in the early phase of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol.* 19 sept 2005;96(6A):11G-17G.
59. Lala A, McNulty SE, Mentz RJ, Dunlay SM, Vader JM, AbouEzzedine OF, et al. Relief and Recurrence of Congestion During and After Hospitalization for Acute Heart Failure: Insights From Diuretic Optimization Strategy Evaluation in Acute Decompensated Heart Failure (DOSE-AHF) and Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure (CARESS-HF). *Circ Heart Fail.* juill 2015;8(4):741- 8.
60. Rubio-Gracia J, Demissei BG, ter Maaten JM, Cleland JG, O'Connor CM, Metra M, et al. Prevalence, predictors and clinical outcome of residual congestion in acute decompensated heart failure. *Int J Cardiol.* 1 mai 2018;258:185- 91.
61. Gheorghiade M, Follath F, Ponikowski P, Barsuk JH, Blair JEA, Cleland JG, et al. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the acute heart failure committee of the heart failure association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. *Eur J Heart Fail.* mai 2010;12(5):423- 33.
62. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* avr 2016;29(4):277- 314.
63. Nagueh SF. Non-invasive assessment of left ventricular filling pressure. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(1):38- 48.
64. Volpicelli G, Skurzak S, Boero E, Carpinteri G, Tengattini M, Stefanone V, et al. Lung ultrasound predicts well extravascular lung water but is of limited usefulness in the prediction of wedge pressure. *Anesthesiology.* août 2014;121(2):320- 7.

65. Mullens W, Borowski AG, Curtin RJ, Thomas JD, Tang WH. Tissue Doppler imaging in the estimation of intracardiac filling pressure in decompensated patients with advanced systolic heart failure. *Circulation*. 6 janv 2009;119(1):62- 70.
66. Ambrosy AP, Bhatt AS, Gallup D, Anstrom KJ, Butler J, DeVore AD, et al. Trajectory of Congestion Metrics by Ejection Fraction in Patients With Acute Heart Failure (from the Heart Failure Network). *Am J Cardiol*. 1 juill 2017;120(1):98- 105.
67. Van Aelst LNL, Arrigo M, Placido R, Akiyama E, Girerd N, Zannad F, et al. Acutely decompensated heart failure with preserved and reduced ejection fraction present with comparable haemodynamic congestion. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(4):738- 47.
68. Binanay C, Califf RM, Hasselblad V, O'Connor CM, Shah MR, Sopko G, et al. Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: the ESCAPE trial. *JAMA*. 5 oct 2005;294(13):1625- 33.
69. Aronson D, Abassi Z, Allon E, Burger AJ. Fluid loss, venous congestion, and worsening renal function in acute decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail*. 1 juin 2013;15(6):637- 43.
70. Stienen S, Salah K, Moons AH, Bakx AL, van Pol P, Kortz RAM, et al. NT-proBNP (N-Terminal pro-B-Type Natriuretic Peptide)-Guided Therapy in Acute Decompensated Heart Failure: PRIMA II Randomized Controlled Trial (Can NT-ProBNP-Guided Therapy During Hospital Admission for Acute Decompensated Heart Failure Reduce Mortality and Readmissions?). *Circulation*. 17 avr 2018;137(16):1671- 83.
71. Desai AS. Are serial BNP measurements useful in heart failure management? Serial natriuretic peptide measurements are not useful in heart failure management: the art of medicine remains long. *Circulation*. 29 janv 2013;127(4):509- 16; discussion 516.
72. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failureThe Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 14 juill 2016;37(27):2129- 200.
73. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 1 janv 2017;CIR.00000000000000509.
74. Testani JM, Chen J, McCauley BD, Kimmel SE, Shannon RP. Potential Effects of Aggressive Decongestion during the Treatment of Decompensated Heart Failure on Renal Function and Survival. *Circulation*. 20 juill 2010;122(3):265- 72.

75. Breidthardt T, Weidmann ZM, Twerenbold R, Gantenbein C, Stallone F, Rentsch K, et al. Impact of haemoconcentration during acute heart failure therapy on mortality and its relationship with worsening renal function. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(2):226- 36.
76. Greene SJ, Gheorghiade M, Vaduganathan M, Ambrosy AP, Mentz RJ, Subacius H, et al. Haemoconcentration, renal function, and post-discharge outcomes among patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction: insights from the EVEREST trial. *Eur J Heart Fail.* déc 2013;15(12):1401- 11.
77. Testani JM, Brisco MA, Chen J, McCauley BD, Parikh CR, Wilson Tang WH. Timing of Hemoconcentration during Treatment of Acute Decompensated Heart Failure and Subsequent Survival: Importance of sustained decongestion. *J Am Coll Cardiol.* 6 août 2013;62(6):516- 24.
78. Duarte K, Monnez J-M, Albuissou E, Pitt B, Zannad F, Rossignol P. Prognostic Value of Estimated Plasma Volume in Heart Failure. *JACC Heart Fail.* nov 2015;3(11):886- 93.
79. Hudson SR, Chan D, Ng LL. Change in plasma volume and prognosis in acute decompensated heart failure: an observational cohort study. *J R Soc Med.* sept 2016;109(9):337- 46.
80. Balderston JR, Shah KB, Paciulli SC, Gertz ZM. Usefulness of Estimated Plasma Volume at Postdischarge Follow-Up to Predict Recurrent Events in Patients With Heart Failure. *Am J Cardiol.* 1 oct 2018;122(7):1191- 4.
81. Kobayashi M, Rossignol P, Ferreira JP, Aragão I, Paku Y, Iwasaki Y, et al. Prognostic value of estimated plasma volume in acute heart failure in three cohort studies. *Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc.* 19 oct 2018;
82. Chouihed T, Rossignol P, Bassand A, Duarte K, Kobayashi M, Jaeger D, et al. Diagnostic and prognostic value of plasma volume status at emergency department admission in dyspneic patients: results from the PARADISE cohort. *Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc.* 28 oct 2018;
83. Ahmad T, Jackson K, Rao VS, Tang WHW, Brisco-Bacik MA, Chen HH, et al. Worsening Renal Function in Acute Heart Failure Patients Undergoing Aggressive Diuresis is Not Associated with Tubular Injury. *Circulation.* 19 janv 2018;CIRCULATIONAHA.117.030112.
84. Kremer D, Ter Maaten JM, Voors AA. Bio-adrenomedullin as a potential quick, reliable, and objective marker of congestion in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(9):1363- 5.
85. Self WH, Storrow AB, Hartmann O, Barrett TW, Fermann GJ, Maisel AS, et al. Plasma bioactive adrenomedullin as a prognostic biomarker in acute heart failure. *Am J Emerg Med.* févr 2016;34(2):257- 62.
86. Caironi P, Latini R, Struck J, Hartmann O, Bergmann A, Maggio G, et al. Circulating Biologically Active Adrenomedullin (bio-ADM) Predicts Hemodynamic Support Requirement and Mortality During Sepsis. *Chest.* 2017;152(2):312- 20.

87. Tolppanen H, Rivas-Lasarte M, Lassus J, Sans-Roselló J, Hartmann O, Lindholm M, et al. Adrenomedullin: a marker of impaired hemodynamics, organ dysfunction, and poor prognosis in cardiogenic shock. *Ann Intensive Care*. déc 2017;7(1):6.
88. Núñez J, Llàcer P, Bertomeu-González V, Bosch MJ, Merlos P, García-Blas S, et al. Carbohydrate Antigen-125–Guided Therapy in Acute Heart Failure: CHANCE-HF: A Randomized Study. *JACC Heart Fail*. 1 nov 2016;4(11):833- 43.
89. Kaya H, Kurt R, Beton O, Zorlu A, Yucel H, Gunes H, et al. Cancer Antigen 125 is Associated with Length of Stay in Patients with Acute Heart Failure. *Tex Heart Inst J*. févr 2017;44(1):22- 8.
90. Llàcer P, Bayés-Genís A, Núñez J. Carbohydrate antigen 125 in heart failure. New era in the monitoring and control of treatment. *Med Clin (Barc)*. 12 nov 2018;
91. Gayat E, Caillard A, Laribi S, Mueller C, Sadoune M, Seronde M-F, et al. Soluble CD146, a new endothelial biomarker of acutely decompensated heart failure. *Int J Cardiol*. 15 nov 2015;199:241- 7.
92. Mullens W, Damman K, Harjola V-P, Mebazaa A, Rocca H-PB, Martens P, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion — a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail [Internet]*. 1 janv 2019 [cité 7 févr 2019]; Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ejhf.1369>
93. Girerd N, Seronde M-F, Coiro S, Chouihed T, Bilbault P, Braun F, et al. Integrative Assessment of Congestion in Heart Failure Throughout the Patient Journey. *JACC Heart Fail*. avr 2018;6(4):273- 85.
94. Peacock WF, Costanzo MR, De Marco T, Lopatin M, Wynne J, Mills RM, et al. Impact of intravenous loop diuretics on outcomes of patients hospitalized with acute decompensated heart failure: insights from the ADHERE registry. *Cardiology*. 2009;113(1):12- 9.
95. SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*. 01 1991;325(5):293- 302.
96. Rationale, design, implementation, and baseline characteristics of patients in the DIG trial: a large, simple, long-term trial to evaluate the effect of digitalis on mortality in heart failure. *Control Clin Trials*. févr 1996;17(1):77- 97.
97. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, Albert NM, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol*. 21 août 2007;50(8):768- 77.
98. Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol*. 1 févr 2002;82(2):149- 58.

99. Laszczyńska O, Severo M, Friões F, Lourenço P, Silva S, Bettencourt P, et al. Prognostic Effect of the Dose of Loop Diuretic Over 5 Years in Chronic Heart Failure. *J Card Fail.* 1 août 2017;23(8):589- 93.
100. Hasselblad V, Gattis Stough W, Shah MR, Lokhnygina Y, O'Connor CM, Califf RM, et al. Relation between dose of loop diuretics and outcomes in a heart failure population: results of the ESCAPE trial. *Eur J Heart Fail.* oct 2007;9(10):1064- 9.
101. Abdel-Qadir HM, Tu JV, Yun L, Austin PC, Newton GE, Lee DS. Diuretic dose and long-term outcomes in elderly patients with heart failure after hospitalization. *Am Heart J.* 1 août 2010;160(2):264-271.e1.
102. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 2 sept 1999;341(10):709- 17.
103. Berbenetz NM, Mrkobrada M. Mineralocorticoid receptor antagonists for heart failure: systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 01 2016;16(1):246.
104. Ferreira JP, Rossignol P, Machu J-L, Sharma A, Girerd N, Anker SD, et al. Mineralocorticoid receptor antagonist pattern of use in heart failure with reduced ejection fraction: findings from BIOSAT-CHF. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(10):1284- 93.
105. Vardeny O, Claggett B, Anand I, Rossignol P, Desai AS, Zannad F, et al. Incidence, predictors, and outcomes related to hypo- and hyperkalemia in patients with severe heart failure treated with a mineralocorticoid receptor antagonist. *Circ Heart Fail.* juill 2014;7(4):573- 9.
106. Pandey A, Garg S, Matulevicius SA, Shah AM, Garg J, Drazner MH, et al. Effect of Mineralocorticoid Receptor Antagonists on Cardiac Structure and Function in Patients With Diastolic Dysfunction and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Am Heart Assoc.* 12 oct 2015;4(10):e002137.
107. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* oct 2018;36(10):1953- 2041.
108. HAS. Guide du Parcours de Soins Insuffisance Cardiaque - Haute Autorité de Santé - Service des maladies chroniques et des dispositifs d'accompagnement des malades - Juin 2014. 2014.
109. Galve E, Mallol A, Catalan R, Palet J, Méndez S, Nieto E, et al. Clinical and neurohumoral consequences of diuretic withdrawal in patients with chronic, stabilized heart failure and systolic dysfunction. *Eur J Heart Fail.* août 2005;7(5):892- 8.

110. Costanzo MR, Stevenson LW, Adamson PB, Desai AS, Heywood JT, Bourge RC, et al. Interventions Linked to Decreased Heart Failure Hospitalizations During Ambulatory Pulmonary Artery Pressure Monitoring. *JACC Heart Fail.* 1 mai 2016;4(5):333- 44.
111. Martens P, Verbrugge FH, Nijst P, Dupont M, Mullens W. Changes in Loop Diuretic Dose and Outcome After Cardiac Resynchronization Therapy in Patients With Heart Failure and Reduced Left Ventricular Ejection Fractions. *Am J Cardiol.* 15 juill 2017;120(2):267- 73.
112. Kapelios CJ, Kaldara E, Ntalianis A, Nana E, Patsios C, Repasos E, et al. Lowering furosemide dose in stable chronic heart failure patients with reduced ejection fraction is not accompanied by decompensation: A randomized study. *Int J Cardiol.* 15 déc 2014;177(2):690- 2.
113. Martens P, Verbrugge FH, Boonen L, Nijst P, Dupont M, Mullens W. Value of routine investigations to predict loop diuretic down-titration success in stable heart failure. *Int J Cardiol.* 1 janv 2018;250:171- 5.
114. van Riet EES, Hoes AW, Limburg A, Landman MAJ, van der Hoeven H, Rutten FH. Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion. *Eur J Heart Fail.* juill 2014;16(7):772- 7.
115. Bright R. Cases and Observations, Illustrative of Renal Disease, Accompanied with the Secretion of Albuminous Urine. *Br Foreign Med Rev.* oct 1840;10(20):301- 29.
116. Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR, Mathur VS, Wigneswaran JR, Wynne J, et al. High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database. *J Card Fail.* août 2007;13(6):422- 30.
117. Ronco C, McCullough P, Anker SD, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM, et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J.* mars 2010;31(6):703- 11.
118. Vandenberghe W, Gevaert S, Kellum JA, Bagshaw SM, Peperstraete H, Herck I, et al. Acute Kidney Injury in Cardiorenal Syndrome Type 1 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiorenal Med.* févr 2016;6(2):116- 28.
119. Mavrakanas TA, Khattak A, Singh K, Charytan DM. Epidemiology and Natural History of the Cardiorenal Syndromes in a Cohort with Echocardiography. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 6 oct 2017;12(10):1624- 33.
120. Damman K, Tang WHW, Testani JM, McMurray JJV. Terminology and definition of changes renal function in heart failure. *Eur Heart J.* 21 déc 2014;35(48):3413- 6.
121. Shirakabe A, Hata N, Kobayashi N, Okazaki H, Matsushita M, Shibata Y, et al. Worsening renal function definition is insufficient for evaluating acute renal failure in acute heart failure. *ESC Heart Fail.* 2018;5(3):322- 31.
122. van Kimmenade RRJ, ten Cate TJ, Brunner-La Rocca H-P. Worsening Renal Function in Heart Failure: It Takes 2 to Tangle\*. *J Am Coll Cardiol.* 3 janv 2017;69(1):70- 2.

123. Kuster N, Moréna M, Bargnoux A-S, Leray H, Chenine L, Dupuy A-M, et al. [Biomarkers of cardiorenal syndrome]. *Ann Biol Clin (Paris)*. août 2013;71(4):409- 18.
124. Ng LL, Squire IB, Jones DJL, Cao TH, Chan DCS, Sandhu JK, et al. Proenkephalin, Renal Dysfunction, and Prognosis in Patients With Acute Heart Failure: A GREAT Network Study. *J Am Coll Cardiol*. 3 janv 2017;69(1):56- 69.
125. Kingma JG, Simard D, Rouleau JR, Drolet B, Simard C. The Physiopathology of Cardiorenal Syndrome: A Review of the Potential Contributions of Inflammation. *J Cardiovasc Dev Dis*. 29 nov 2017;4(4).
126. Ronco C, Cicoira M, McCullough PA. Cardiorenal Syndrome Type 1: Pathophysiological Crosstalk Leading to Combined Heart and Kidney Dysfunction in the Setting of Acutely Decompensated Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 18 sept 2012;60(12):1031- 42.
127. Nohria A, Hasselblad V, Stebbins A, Pauly DF, Fonarow GC, Shah M, et al. Cardiorenal Interactions. *J Am Coll Cardiol*. 1 avr 2008;51(13):1268- 74.
128. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Taylor DO, Starling RC, et al. Importance of Venous Congestion for Worsening of Renal Function in Advanced Decompensated Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 17 févr 2009;53(7):589- 96.
129. Damman K, van Deursen VM, Navis G, Voors AA, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Increased Central Venous Pressure Is Associated With Impaired Renal Function and Mortality in a Broad Spectrum of Patients With Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol*. 17 févr 2009;53(7):582- 8.
130. Guglin M, Rivero A, Matar F, Garcia M. Renal dysfunction in heart failure is due to congestion but not low output. *Clin Cardiol*. févr 2011;34(2):113- 6.
131. Chen HH, Anstrom KJ, Givertz MM, Stevenson LW, Semigran MJ, Goldsmith SR, et al. Low Dose Dopamine or Low Dose Nesiritide in Acute Heart Failure with Renal Dysfunction: The ROSE Acute Heart Failure Randomized Trial. *JAMA J Am Med Assoc*. 18 déc 2013;310(23):2533- 43.
132. Cooper LB, Mentz RJ, Stevens SR, Felker GM, Lombardi C, Metra M, et al. Hemodynamic Predictors of Heart Failure Morbidity and Mortality: Fluid or Flow? *J Card Fail*. mars 2016;22(3):182- 9.
133. Hanberg JS, Sury K, Wilson FP, Brisco MA, Ahmad T, ter Maaten JM, et al. Reduced Cardiac Index is Not the Dominant Driver of Renal Dysfunction in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 17 mai 2016;67(19):2199- 208.
134. Damman K, Valente MAE, Voors AA, O'Connor CM, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J*. févr 2014;35(7):455- 69.
135. Dupont M, Shrestha K, Singh D, Awad A, Kovach C, Scarpino M, et al. Lack of significant renal tubular injury despite acute kidney injury in acute decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail*. juin 2012;14(6):597- 604.

136. Brisco MA, Zile MR, Hanberg JS, Wilson FP, Parikh CR, Coca SG, et al. Relevance of Changes in Serum Creatinine During a Heart Failure Trial of Decongestive Strategies: Insights From the DOSE Trial. *J Card Fail.* oct 2016;22(10):753- 60.
137. Ruggenti P, Remuzzi G. Worsening kidney function in decompensated heart failure: treat the heart, don't mind the kidney. *Eur Heart J.* oct 2011;32(20):2476- 8.
138. Damman K, Testani JM. The kidney in heart failure: an update. *Eur Heart J.* 14 juin 2015;36(23):1437- 44.
139. Ellison DH. The physiologic basis of diuretic synergism: its role in treating diuretic resistance. *Ann Intern Med.* 15 mai 1991;114(10):886- 94.
140. De Bruyne LKM. Mechanisms and management of diuretic resistance in congestive heart failure. *Postgrad Med J.* mai 2003;79(931):268- 71.
141. Kumar D, Bagarhatta R. Fractional excretion of sodium and its association with prognosis of decompensated heart failure patients. *J Clin Diagn Res JCDR.* avr 2015;9(4):OC01-03.
142. ter Maaten JM, Dunning AM, Valente MAE, Damman K, Ezekowitz JA, Califf RM, et al. Diuretic response in acute heart failure-an analysis from ASCEND-HF. *Am Heart J.* août 2015;170(2):313- 21.
143. Neuberger GW, Miller AB, O'Connor CM, Belkin RN, Carson PE, Cropp AB, et al. Diuretic resistance predicts mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J.* juill 2002;144(1):31- 8.
144. Krämer BK, Schweda F, Riegger GA. Diuretic treatment and diuretic resistance in heart failure. *Am J Med.* janv 1999;106(1):90- 6.
145. Ravnán SL, Ravnán MC, Deedwania PC. Pharmacotherapy in congestive heart failure: diuretic resistance and strategies to overcome resistance in patients with congestive heart failure. *Congest Heart Fail Greenwich Conn.* avr 2002;8(2):80- 5.
146. Ellison DH, Felker GM. Diuretic Treatment in Heart Failure. *N Engl J Med.* 16 nov 2017;377(20):1964- 75.
147. Jentzer JC, DeWald TA, Hernandez AF. Combination of loop diuretics with thiazide-type diuretics in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2 nov 2010;56(19):1527- 34.
148. Brater DC, Seiwel R, Anderson S, Burdette A, Dehmer GJ, Chennavasin P. Absorption and disposition of furosemide in congestive heart failure. *Kidney Int.* août 1982;22(2):171- 6.
149. Brater DC, Chennavasin P, Seiwel R. Furosemide in patients with heart failure: shift in dose-response curves. *Clin Pharmacol Ther.* août 1980;28(2):182- 6.
150. Brater DC. Resistance to loop diuretics. Why it happens and what to do about it. *Drugs.* nov 1985;30(5):427- 43.

151. Hasegawa M, Kusahara H, Adachi M, Schuetz JD, Takeuchi K, Sugiyama Y. Multidrug resistance-associated protein 4 is involved in the urinary excretion of hydrochlorothiazide and furosemide. *J Am Soc Nephrol JASN*. janv 2007;18(1):37- 45.
152. Vallon V, Rieg T, Ahn SY, Wu W, Eraly SA, Nigam SK. Overlapping in vitro and in vivo specificities of the organic anion transporters OAT1 and OAT3 for loop and thiazide diuretics. *Am J Physiol Renal Physiol*. avr 2008;294(4):F867-873.
153. Kaissling B, Bachmann S, Kriz W. Structural adaptation of the distal convoluted tubule to prolonged furosemide treatment. *Am J Physiol*. mars 1985;248(3 Pt 2):F374-381.
154. Ellison DH, Velázquez H, Wright FS. Adaptation of the distal convoluted tubule of the rat. Structural and functional effects of dietary salt intake and chronic diuretic infusion. *J Clin Invest*. janv 1989;83(1):113- 26.
155. Rao VS, Planavsky N, Hanberg JS, Ahmad T, Brisco-Bacik MA, Wilson FP, et al. Compensatory Distal Reabsorption Drives Diuretic Resistance in Human Heart Failure. *J Am Soc Nephrol JASN*. nov 2017;28(11):3414- 24.
156. Loffing J, Le Hir M, Kaissling B. Modulation of salt transport rate affects DNA synthesis in vivo in rat renal tubules. *Kidney Int*. juin 1995;47(6):1615- 23.
157. Terker AS, Zhang C, McCormick JA, Lazelle RA, Zhang C, Meermeier NP, et al. Potassium modulates electrolyte balance and blood pressure through effects on distal cell voltage and chloride. *Cell Metab*. 6 janv 2015;21(1):39- 50.
158. Apte Y, Bellomo R, Warrillow S, Goldsmith D, Gillies M, McGain F. Pilot randomised double-blind controlled trial of high-dose spironolactone in critically ill patients receiving a frusemide infusion. *Crit Care Resusc J Australas Acad Crit Care Med*. déc 2008;10(4):306- 11.
159. Pulmonary SMF is the creator of P org H is an assistant professor of, Vermont CCM at the U of. *PulmCrit- Overcoming occult diuretic resistance: Achieving diuresis without dehydration [Internet]*. EMCrit Project. 2016 [cité 11 févr 2019]. Disponible sur: <http://emcrit.org/pulmcrit/occult-diuretic-resistance/>
160. Kuchar DL, O'Rourke MF. High dose furosemide in refractory cardiac failure. *Eur Heart J*. nov 1985;6(11):954- 8.
161. Gerlag PG, van Meijel JJ. High-dose furosemide in the treatment of refractory congestive heart failure. *Arch Intern Med*. févr 1988;148(2):286- 91.
162. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 3 mars 2011;364(9):797- 805.
163. Hanberg JS, Tang WHW, Wilson FP, Coca SG, Ahmad T, Brisco MA, et al. An exploratory analysis of the competing effects of aggressive decongestion and high-dose loop diuretic therapy in the DOSE trial. *Int J Cardiol*. 15 août 2017;241:277- 82.

164. Mentz RJ, Stevens SR, DeVore AD, Lala A, Vader JM, AbouEzzeddine OF, et al. Decongestion Strategies and Renin-Angiotensin-Aldosterone System Activation in Acute Heart Failure. *JACC Heart Fail.* févr 2015;3(2):97- 107.
165. Eshaghian S, Horwich TB, Fonarow GC. Relation of loop diuretic dose to mortality in advanced heart failure. *Am J Cardiol.* 15 juin 2006;97(12):1759- 64.
166. Mielniczuk LM, Tsang SW, Desai AS, Nohria A, Lewis EF, Fang JC, et al. The Association Between High-Dose Diuretics and Clinical Stability in Ambulatory Chronic Heart Failure Patients. *J Card Fail.* 1 juin 2008;14(5):388- 93.
167. Damman K, Kjekshus J, Wikstrand J, Cleland JGF, Komajda M, Wedel H, et al. Loop diuretics, renal function and clinical outcome in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* mars 2016;18(3):328- 36.
168. Jardim SI, Ramos dos Santos L, Araújo I, Marques F, Branco P, Gaspar A, et al. A 2018 overview of diuretic resistance in heart failure. *Rev Port Cardiol.* 1 nov 2018;37(11):935- 45.
169. Rudy DW, Voelker JR, Greene PK, Esparza FA, Brater DC. Loop diuretics for chronic renal insufficiency: a continuous infusion is more efficacious than bolus therapy. *Ann Intern Med.* 1 sept 1991;115(5):360- 6.
170. Lahav M, Regev A, Ra'anani P, Theodor E. Intermittent administration of furosemide vs continuous infusion preceded by a loading dose for congestive heart failure. *Chest.* sept 1992;102(3):725- 31.
171. van Meyel JJ, Smits P, Russel FG, Gerlag PG, Tan Y, Gribnau FW. Diuretic efficiency of furosemide during continuous administration versus bolus injection in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther.* avr 1992;51(4):440- 4.
172. Martin SJ, Danziger LH. Continuous infusion of loop diuretics in the critically ill: a review of the literature. *Crit Care Med.* août 1994;22(8):1323- 9.
173. Aaser E, Gullestad L, Tølløfsrud S, Lundberg J, Hall C, Djøseland O, et al. Effect of bolus injection versus continuous infusion of furosemide on diuresis and neurohormonal activation in patients with severe congestive heart failure. *Scand J Clin Lab Invest.* juill 1997;57(4):361- 7.
174. Salvador DRK, Punzalan FE, Rey NR, Bernado MR, Nablo MD. Continuous infusion versus bolus injection of loop diuretics in congestive heart failure. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2005. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/sicd.clermont-universite.fr/doi/10.1002/14651858.CD003178.pub3/abstract>
175. Palazzuoli A, Pellegrini M, Ruocco G, Martini G, Franci B, Campagna MS, et al. Continuous versus bolus intermittent loop diuretic infusion in acutely decompensated heart failure: a prospective randomized trial. *Crit Care.* 2014;18(3):R134.

176. Verbrugge FH, Nijst P, Dupont M, Penders J, Tang WHW, Mullens W. Urinary composition during decongestive treatment in heart failure with reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail.* sept 2014;7(5):766- 72.
177. Knauf H, Mutschler E. Low-dose segmental blockade of the nephron rather than high-dose diuretic monotherapy. *Eur J Clin Pharmacol.* 1993;44 Suppl 1:S63-68.
178. Brisco-Bacik MA, Ter Maaten JM, Houser SR, Vedage NA, Rao V, Ahmad T, et al. Outcomes Associated With a Strategy of Adjuvant Metolazone or High-Dose Loop Diuretics in Acute Decompensated Heart Failure: A Propensity Analysis. *J Am Heart Assoc.* 18 sept 2018;7(18):e009149.
179. Trullàs JC, Morales-Rull JL, Casado J, Freitas Ramírez A, Manzano L, Formiga F. Rationale and Design of the “Safety and Efficacy of the Combination of Loop with Thiazide-type Diuretics in Patients with Decompensated Heart Failure (CLOROTIC) Trial.” A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Determine the Effect of Combined Diuretic Therapy (Loop Diuretics With Thiazide-Type Diuretics) Among Patients With Decompensated Heart Failure. *J Card Fail.* 1 juill 2016;22(7):529- 36.
180. Butler J, Hernandez AF, Anstrom KJ, Kalogeropoulos A, Redfield MM, Konstam MA, et al. Rationale and Design of the Aldosterone Targeted NeuroHormonal CombinEd with Natriuresis TherApy in Heart Failure (ATHENA-HF) Trial. *JACC Heart Fail.* sept 2016;4(9):726- 35.
181. Verbrugge FH, Martens P, Ameloot K, Haemels V, Penders J, Dupont M, et al. Spironolactone to increase natriuresis in congestive heart failure with cardiorenal syndrome. *Acta Cardiol.* 27 mars 2018;1- 8.
182. Mullens W, Verbrugge FH, Nijst P, Martens P, Tartaglia K, Theunissen E, et al. Rationale and design of the ADVOR (Acetazolamide in Decompensated Heart Failure with Volume Overload) trial. *Eur J Heart Fail.* nov 2018;20(11):1591- 600.
183. Verbrugge FH, Dupont M, Bertrand PB, Nijst P, Penders J, Dens J, et al. Determinants and impact of the natriuretic response to diuretic therapy in heart failure with reduced ejection fraction and volume overload. *Acta Cardiol.* juin 2015;70(3):265- 73.
184. Singh D, Shrestha K, Testani JM, Verbrugge FH, Dupont M, Mullens W, et al. Insufficient natriuretic response to continuous intravenous furosemide is associated with poor long-term outcomes in acute decompensated heart failure. *J Card Fail.* juin 2014;20(6):392- 9.
185. Ferreira JP, Girerd N, Bettencourt Medeiros P, Bento Ricardo M, Almeida T, Rola A, et al. Lack of Diuretic Efficiency (but Not Low Diuresis) Early in An Acutely Decompensated Heart Failure Episode Is Associated with Increased 180-Day Mortality. *Cardiorenal Med.* févr 2017;7(2):137- 49.
186. Testani JM, Hanberg JS, Cheng S, Rao V, Onyebeke C, Laur O, et al. Rapid and Highly Accurate Prediction of Poor Loop Diuretic Natriuretic Response in Patients With Heart Failure. *Circ Heart Fail.* janv 2016;9(1):e002370.

187. Grodin JL, Carter S, Bart BA, Goldsmith SR, Drazner MH, Tang WHW. Direct comparison of ultrafiltration to pharmacological decongestion in heart failure: a per-protocol analysis of CARRESS-HF. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(7):1148- 56.
188. Al-Naher A, Wright D, Devonald MAJ, Pirmohamed M. Renal function monitoring in heart failure - what is the optimal frequency? A narrative review. *Br J Clin Pharmacol.* janv 2018;84(1):5- 17.
189. Buckley LF, Carter DM, Matta L, Cheng JW, Stevens C, Belenkiy RM, et al. Intravenous Diuretic Therapy for the Management of Heart Failure and Volume Overload in a Multidisciplinary Outpatient Unit. *JACC Heart Fail.* 1 janv 2016;4(1):1- 8.
190. Buckley LF, Seoane-Vazquez E, Cheng JWM, Aldemerdash A, Cooper IM, Matta L, et al. Comparison of Ambulatory, High-Dose, Intravenous Diuretic Therapy to Standard Hospitalization and Diuretic Therapy for Treatment of Acute Decompensated Heart Failure. *Am J Cardiol.* 1 nov 2016;118(9):1350- 5.
191. Colin-Ramirez E, Ezekowitz JA. Salt in the diet in patients with heart failure: what to recommend. *Curr Opin Cardiol.* mars 2016;31(2):196- 203.
192. Li Y, Fu B, Qian X. Liberal versus restricted fluid administration in heart failure patients. A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Int Heart J.* 2015;56(2):192- 5.
193. Colin-Ramirez E, McAlister FA, Zheng Y, Sharma S, Ezekowitz JA. Changes in dietary intake and nutritional status associated with a significant reduction in sodium intake in patients with heart failure. A sub-analysis of the SODIUM-HF pilot study. *Clin Nutr ESPEN.* 2016;11:e26- 32.
194. Riegel B, Lee S, Hill J, Daus M, Baah FO, Wald JW, et al. Patterns of adherence to diuretics, dietary sodium and fluid intake recommendations in adults with heart failure. *Heart Lung [Internet].* 9 janv 2019 [cité 7 févr 2019]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0147956318304461>
195. Colin-Ramirez E, Ezekowitz JA, SODIUM-HF investigators. Rationale and design of the Study of Dietary Intervention Under 100 MMOL in Heart Failure (SODIUM-HF). *Am Heart J.* nov 2018;205:87- 96.
196. Costanzo MR, Heywood JT, Massie BM, Iwashita J, Henderson L, Mamatsashvili M, et al. A double-blind, randomized, parallel, placebo-controlled study examining the effect of cross-linked polyelectrolyte in heart failure patients with chronic kidney disease. *Eur J Heart Fail.* août 2012;14(8):922- 30.
197. Hall D. Controversies in heart failure. Are beneficial effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors attenuated by aspirin in patients with heart failure? *Cardiol Clin.* nov 2001;19(4):597- 603.
198. Jhund PS, Davie AP, McMurray JJ. Aspirin inhibits the acute venodilator response to furosemide in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* avr 2001;37(5):1234- 8.

199. Maisel AS, Peacock WF, McMullin N, Jessie R, Fonarow GC, Wynne J, et al. Timing of Immunoreactive B-Type Natriuretic Peptide Levels and Treatment Delay in Acute Decompensated Heart Failure: An ADHERE (Acute Decompensated Heart Failure National Registry) Analysis. *J Am Coll Cardiol.* 12 août 2008;52(7):534- 40.
200. Kagiya N, Matsue Y. The time-to-treatment concept in acute heart failure: Lessons and implications from REALITY-AHF. *Anatol J Cardiol.* août 2018;20(2):125- 9.
201. Matsue Y, Damman K, Voors AA, Kagiya N, Yamaguchi T, Kuroda S, et al. Time-to-Furosemide Treatment and Mortality in Patients Hospitalized With Acute Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 27 juin 2017;69(25):3042- 51.
202. Ward MJ, Collins SP, Liu D, Froehle CM. Preventable delays to intravenous furosemide administration in the emergency department prolong hospitalization for patients with acute heart failure. *Int J Cardiol.* 15 oct 2018;269:207- 12.
203. Catlin JR, Adams CB, Louie DJ, Wilson MD, Louie EN. Aggressive Versus Conservative Initial Diuretic Dosing in the Emergency Department for Acute Decompensated Heart Failure. *Ann Pharmacother.* janv 2018;52(1):26- 31.
204. Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, Martina B, Schindler C, Buser P, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med.* 12 févr 2004;350(7):647- 54.
205. Moe GW, Howlett J, Januzzi JL, Zowall H, Canadian Multicenter Improved Management of Patients With Congestive Heart Failure (IMPROVE-CHF) Study Investigators. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing improves the management of patients with suspected acute heart failure: primary results of the Canadian prospective randomized multicenter IMPROVE-CHF study. *Circulation.* 19 juin 2007;115(24):3103- 10.
206. Verbrugge FH, Steels P, Grieten L, Nijst P, Tang WHW, Mullens W. Hyponatremia in acute decompensated heart failure: depletion versus dilution. *J Am Coll Cardiol.* 10 févr 2015;65(5):480- 92.
207. Gheorghide M, Abraham WT, Albert NM, Gattis Stough W, Greenberg BH, O'Connor CM, et al. Relationship between admission serum sodium concentration and clinical outcomes in patients hospitalized for heart failure: an analysis from the OPTIMIZE-HF registry. *Eur Heart J.* avr 2007;28(8):980- 8.
208. Verbrugge FH, Grodin JL, Wilfried M, Taylor DO, Starling RC, Tang WHW. Transient Hyponatremia during Hospitalization for Acute Heart Failure. *Am J Med.* juin 2016;129(6):620- 7.
209. Konishi M, Haraguchi G, Ohigashi H, Sasaoka T, Yoshikawa S, Inagaki H, et al. Progression of hyponatremia is associated with increased cardiac mortality in patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Card Fail.* août 2012;18(8):620- 5.
210. Rusinaru D, Tribouilloy C, Berry C, Richards AM, Whalley GA, Earle N, et al. Relationship of serum sodium concentration to mortality in a wide spectrum of heart

- failure patients with preserved and with reduced ejection fraction: an individual patient data meta-analysis(†): Meta-Analysis Global Group in Chronic heart failure (MAGGIC). *Eur J Heart Fail.* oct 2012;14(10):1139- 46.
211. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC, Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA.* 28 mars 2007;297(12):1319- 31.
  212. Skogestad J, Aronsen JM. Hypokalemia-Induced Arrhythmias and Heart Failure: New Insights and Implications for Therapy. *Front Physiol.* 2018;9:1500.
  213. Bowling CB, Pitt B, Ahmed MI, Aban IB, Sanders PW, Mujib M, et al. Hypokalemia and outcomes in patients with chronic heart failure and chronic kidney disease: findings from propensity-matched studies. *Circ Heart Fail.* mars 2010;3(2):253- 60.
  214. Salah K, Pinto YM, Eurlings LW, Metra M, Stienen S, Lombardi C, et al. Serum potassium decline during hospitalization for acute decompensated heart failure is a predictor of 6-month mortality, independent of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels: An individual patient data analysis. *Am Heart J.* sept 2015;170(3):531- 542.e1.
  215. Aldahl M, Jensen A-SC, Davidsen L, Eriksen MA, Møller Hansen S, Nielsen BJ, et al. Associations of serum potassium levels with mortality in chronic heart failure patients. *Eur Heart J.* 7 oct 2017;38(38):2890- 6.
  216. Krogager ML, Eggers-Kaas L, Aasbjerg K, Mortensen RN, Køber L, Gislason G, et al. Short-term mortality risk of serum potassium levels in acute heart failure following myocardial infarction. *Eur Heart J - Cardiovasc Pharmacother.* 1 oct 2015;1(4):245- 51.
  217. Dørup I, Skajaa K, Thybo NK. Oral magnesium supplementation restores the concentrations of magnesium, potassium and sodium-potassium pumps in skeletal muscle of patients receiving diuretic treatment. *J Intern Med.* févr 1993;233(2):117- 23.
  218. Cohen N, Alon I, Almozni-Sarafian D, Zaidenstein R, Weissgarten J, Gorelik O, et al. Metabolic and clinical effects of oral magnesium supplementation in furosemide-treated patients with severe congestive heart failure. *Clin Cardiol.* juin 2000;23(6):433- 6.
  219. Grodin JL, Simon J, Hachamovitch R, Wu Y, Jackson G, Halkar M, et al. Prognostic Role of Serum Chloride Levels in Acute Decompensated Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 11 août 2015;66(6):659- 66.
  220. Ding D, Liu H, Qi W, Jiang H, Li Y, Wu X, et al. Ototoxic effects and mechanisms of loop diuretics. *J Otol.* déc 2016;11(4):145- 56.
  221. Grodin JL, Stevens SR, de Las Fuentes L, Kiernan M, Birati EY, Gupta D, et al. Intensification of Medication Therapy for Cardiorenal Syndrome in Acute Decompensated Heart Failure. *J Card Fail.* janv 2016;22(1):26- 32.

222. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, Givertz MM, O'Connor CM, Bull DA, et al. Ultrafiltration in Decompensated Heart Failure with Cardiorenal Syndrome. *N Engl J Med*. 13 déc 2012;367(24):2296- 304.
223. Barsuk JH, Gordon RA, Cohen ER, Cotts WG, Malkenson D, Yancy CW, et al. A Diuretic Protocol Increases Volume Removal and Reduces Readmissions Among Hospitalized Patients With Acute Decompensated Heart Failure. *Congest Heart Fail*. 1 mars 2013;19(2):53- 60.
224. Costanzo MR, Negoianu D, Fonarow GC, Jaski BE, Bart BA, Heywood JT, et al. Rationale and design of the Aquapheresis Versus Intravenous Diuretics and Hospitalization for Heart Failure (AVOID-HF) trial. *Am Heart J*. sept 2015;170(3):471- 82.
225. Costanzo MR, Negoianu D, Jaski BE, Bart BA, Heywood JT, Anand IS, et al. Aquapheresis Versus Intravenous Diuretics and Hospitalizations for Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 1 févr 2016;4(2):95- 105.
226. Protocolized Diuretic Strategy in Cardiorenal Failure - Study Results - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 20 déc 2017]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01921829>
227. Costanzo MR, Ronco C, Abraham WT, Agostoni P, Barasch J, Fonarow GC, et al. Extracorporeal Ultrafiltration for Fluid Overload in Heart Failure: Current Status and Prospects for Further Research. *J Am Coll Cardiol*. 16 mai 2017;69(19):2428- 45.
228. Bart BA, Boyle A, Bank AJ, Anand I, Olivari MT, Kraemer M, et al. Ultrafiltration versus usual care for hospitalized patients with heart failure: the Relief for Acutely Fluid-Overloaded Patients With Decompensated Congestive Heart Failure (RAPID-CHF) trial. *J Am Coll Cardiol*. 6 déc 2005;46(11):2043- 6.
229. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, Jessup ML, Bart BA, Teerlink JR, et al. Ultrafiltration Versus Intravenous Diuretics for Patients Hospitalized for Acute Decompensated Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 13 févr 2007;49(6):675- 83.
230. Giglioli C, Landi D, Cecchi E, Chiofalo M, Gensini GF, Valente S, et al. Effects of ULTRAFiltration vs. DIureticS on clinical, biohumoral and haemodynamic variables in patients with deCOmpensated heart failure: the ULTRADISCO study. *Eur J Heart Fail*. mars 2011;13(3):337- 46.
231. Galindo-Ocaña J, Romero-Mena J, Castillo-Ferrando JR, Aguilera-González C, Bernabeu-Wittel M, Ollero-Baturone M. Subcutaneous furosemide as palliative treatment in patients with advanced and terminal-phase heart failure. *BMJ Support Palliat Care*. mars 2013;3(1):7- 9.
232. Farless LB, Steil N, Williams BR, Bailey FA. Intermittent subcutaneous furosemide: parenteral diuretic rescue for hospice patients with congestive heart failure resistant to oral diuretic. *Am J Hosp Palliat Care*. déc 2013;30(8):791- 2.

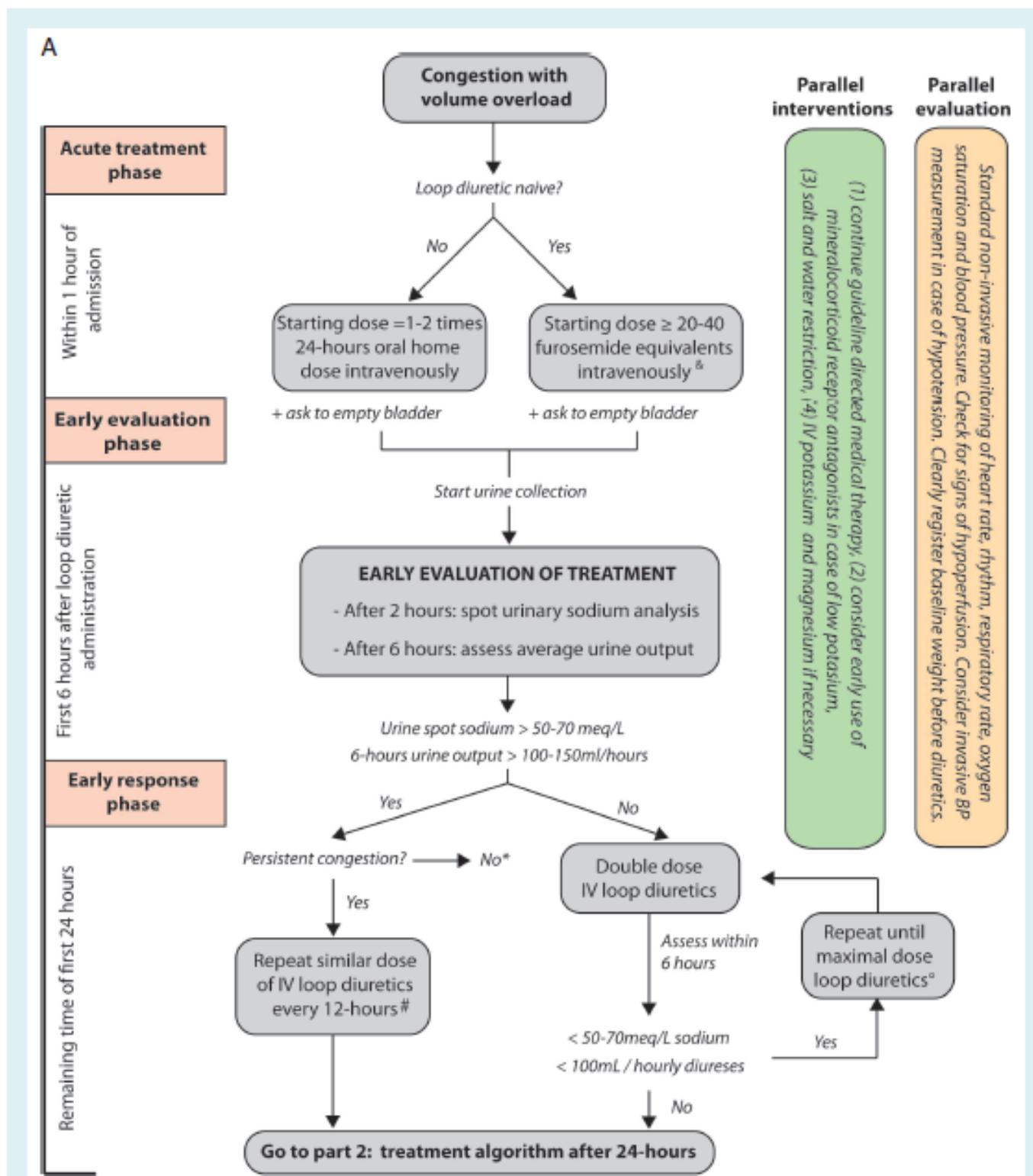
233. Zacharias H, Raw J, Nunn A, Parsons S, Johnson M. Is there a role for subcutaneous furosemide in the community and hospice management of end-stage heart failure? *Palliat Med.* sept 2011;25(6):658- 63.
234. Paterna S, Di Pasquale P, Parrinello G, Amato P, Cardinale A, Follone G, et al. Effects of high-dose furosemide and small-volume hypertonic saline solution infusion in comparison with a high dose of furosemide as a bolus, in refractory congestive heart failure. *Eur J Heart Fail.* sept 2000;2(3):305- 13.
235. Gabrielsen A, Bie P, Holstein-Rathlou NH, Christensen NJ, Warberg J, Dige-Petersen H, et al. Neuroendocrine and renal effects of intravascular volume expansion in compensated heart failure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* août 2001;281(2):R459-467.
236. Paterna S, Di Gaudio F, La Rocca V, Balistreri F, Greco M, Torres D, et al. Hypertonic Saline in Conjunction with High-Dose Furosemide Improves Dose–Response Curves in Worsening Refractory Congestive Heart Failure. *Adv Ther.* 2015;32(10):971- 82.
237. De Vecchis R, Esposito C, Ariano C, Cantatrione S. Hypertonic saline plus i.v. furosemide improve renal safety profile and clinical outcomes in acute decompensated heart failure: A meta-analysis of the literature. *Herz.* mai 2015;40(3):423- 35.
238. Lafrenière G, Béliveau P, Bégin J-Y, Simonyan D, Côté S, Gaudreault V, et al. Effects of hypertonic saline solution on body weight and serum creatinine in patients with acute decompensated heart failure. *World J Cardiol.* 26 août 2017;9(8):685- 92.
239. Wan Y, Li L, Niu H, Ma X, Yang J, Yuan C, et al. Impact of Compound Hypertonic Saline Solution on Decompensated Heart Failure. *Int Heart J.* 3 août 2017;58(4):601- 7.
240. Inoue M, Okajima K, Itoh K, Ando Y, Watanabe N, Yasaka T, et al. Mechanism of furosemide resistance in analbuminemic rats and hypoalbuminemic patients. *Kidney Int.* août 1987;32(2):198- 203.
241. Kitsios GD, Mascari P, Ettunsi R, Gray AW. Co-administration of furosemide with albumin for overcoming diuretic resistance in patients with hypoalbuminemia: a meta-analysis. *J Crit Care.* avr 2014;29(2):253- 9.
242. Triposkiadis FK, Butler J, Karayannis G, Starling RC, Filippatos G, Wolski K, et al. Efficacy and safety of high dose versus low dose furosemide with or without dopamine infusion: the Dopamine in Acute Decompensated Heart Failure II (DAD-HF II) trial. *Int J Cardiol.* 1 mars 2014;172(1):115- 21.
243. Mullens W, Abrahams Z, Skouri HN, Francis GS, Taylor DO, Starling RC, et al. Elevated intra-abdominal pressure in acute decompensated heart failure: a potential contributor to worsening renal function? *J Am Coll Cardiol.* 22 janv 2008;51(3):300- 6.
244. Zachariah D, Kalra PR. Managing patients with cardiorenal syndrome: time to look to the gut? *Eur J Heart Fail.* août 2012;14(8):870- 2.

245. Cheatham ML, White MW, Sagraves SG, Johnson JL, Block EF. Abdominal perfusion pressure: a superior parameter in the assessment of intra-abdominal hypertension. *J Trauma*. oct 2000;49(4):621- 6; discussion 626-627.
246. Nguyen VQ, Gadiraju TV, Patel H, Park M, Jemtel THL, Jaiswal A. Intra-abdominal Hypertension: An Important Consideration for Diuretic Resistance in Acute Decompensated Heart Failure. *Clin Cardiol*. 2016;39(1):37- 40.
247. Núñez J, González M, Miñana G, Garcia-Ramón R, Sanchis J, Bodí V, et al. Continuous ambulatory peritoneal dialysis as a therapeutic alternative in patients with advanced congestive heart failure. *Eur J Heart Fail*. mai 2012;14(5):540- 8.
248. Gottlieb SS, Stebbins A, Voors AA, Hasselblad V, Ezekowitz JA, Califf RM, et al. Effects of nesiritide and predictors of urine output in acute decompensated heart failure: results from ASCEND-HF (acute study of clinical effectiveness of nesiritide and decompensated heart failure). *J Am Coll Cardiol*. 24 sept 2013;62(13):1177- 83.
249. Hernandez AF, O'Connor CM, Starling RC, Reist CJ, Armstrong PW, Dickstein K, et al. Rationale and design of the Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide in Decompensated Heart Failure Trial (ASCEND-HF). *Am Heart J*. févr 2009;157(2):271- 7.
250. Teerlink JR, Voors AA, Ponikowski P, Pang PS, Greenberg BH, Filippatos G, et al. Serelaxin in addition to standard therapy in acute heart failure: rationale and design of the RELAX-AHF-2 study. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(6):800- 9.
251. Acute Treatment With Omecamtiv Mecarbil to Increase Contractility in Acute Heart Failure: The ATOMIC-AHF Study. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 12 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27012405>
252. Pang PS, Butler J, Collins SP, Cotter G, Davison BA, Ezekowitz JA, et al. Biased ligand of the angiotensin II type 1 receptor in patients with acute heart failure: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIB, dose ranging trial (BLAST-AHF). *Eur Heart J*. 7 août 2017;38(30):2364- 73.
253. Mdege ND, Man M-S, Taylor Nee Brown CA, Torgerson DJ. Systematic review of stepped wedge cluster randomized trials shows that design is particularly used to evaluate interventions during routine implementation. *J Clin Epidemiol*. sept 2011;64(9):936- 48.
254. Barker D, McElduff P, D'Este C, Campbell MJ. Stepped wedge cluster randomised trials: a review of the statistical methodology used and available. *BMC Med Res Methodol*. 06 2016;16:69.
255. Grayling MJ, Wason JM, Mander AP. Group sequential designs for stepped-wedge cluster randomised trials. *Clin Trials Lond Engl*. oct 2017;14(5):507- 17.
256. Adams G, Gulliford MC, Ukoumunne OC, Eldridge S, Chinn S, Campbell MJ. Patterns of intra-cluster correlation from primary care research to inform study design and analysis. *J Clin Epidemiol*. août 2004;57(8):785- 94.

257. Eldridge SM, Ashby D, Kerry S. Sample size for cluster randomized trials: effect of coefficient of variation of cluster size and analysis method. *Int J Epidemiol.* oct 2006;35(5):1292- 300.
258. Hemming K, Lilford R, Girling AJ. Stepped-wedge cluster randomised controlled trials: a generic framework including parallel and multiple-level designs. *Stat Med.* 30 janv 2015;34(2):181- 96.
259. O'Brien PC. Procedures for comparing samples with multiple endpoints. *Biometrics.* déc 1984;40(4):1079- 87.
260. Austin PC, Lee DS, Fine JP. Introduction to the Analysis of Survival Data in the Presence of Competing Risks. *Circulation.* 9 févr 2016;133(6):601 - 9.

# ANNEXES

## Annexe I : Protocole d'utilisation des diurétiques – D'après (92)



**Figure 3** Flowchart to diuretic use in acute heart failure. (A) Congestion with volume overload. (B) Treatment algorithm after 24 h. Total loop diuretic dose can be administered either as continuous infusion or bolus infusion. BP, blood pressure; HF, heart failure; IV, intravenous; SGLT2-i, sodium–glucose linked transporter 2 inhibitor; UF, ultrafiltration; UO, urine output. <sup>a</sup>Higher dose should be considered in patients with reduced glomerular filtration rate. <sup>\*</sup>Consider other reasons for dyspnoea given the quick resolution of congestion. <sup>o</sup>The maximal dose for IV loop diuretics is generally considered furosemide 400–600 mg or 10–15 mg bumetanide. <sup>#</sup>In patients with good diuresis following a single loop diuretic administration, once a day dosing can be considered.

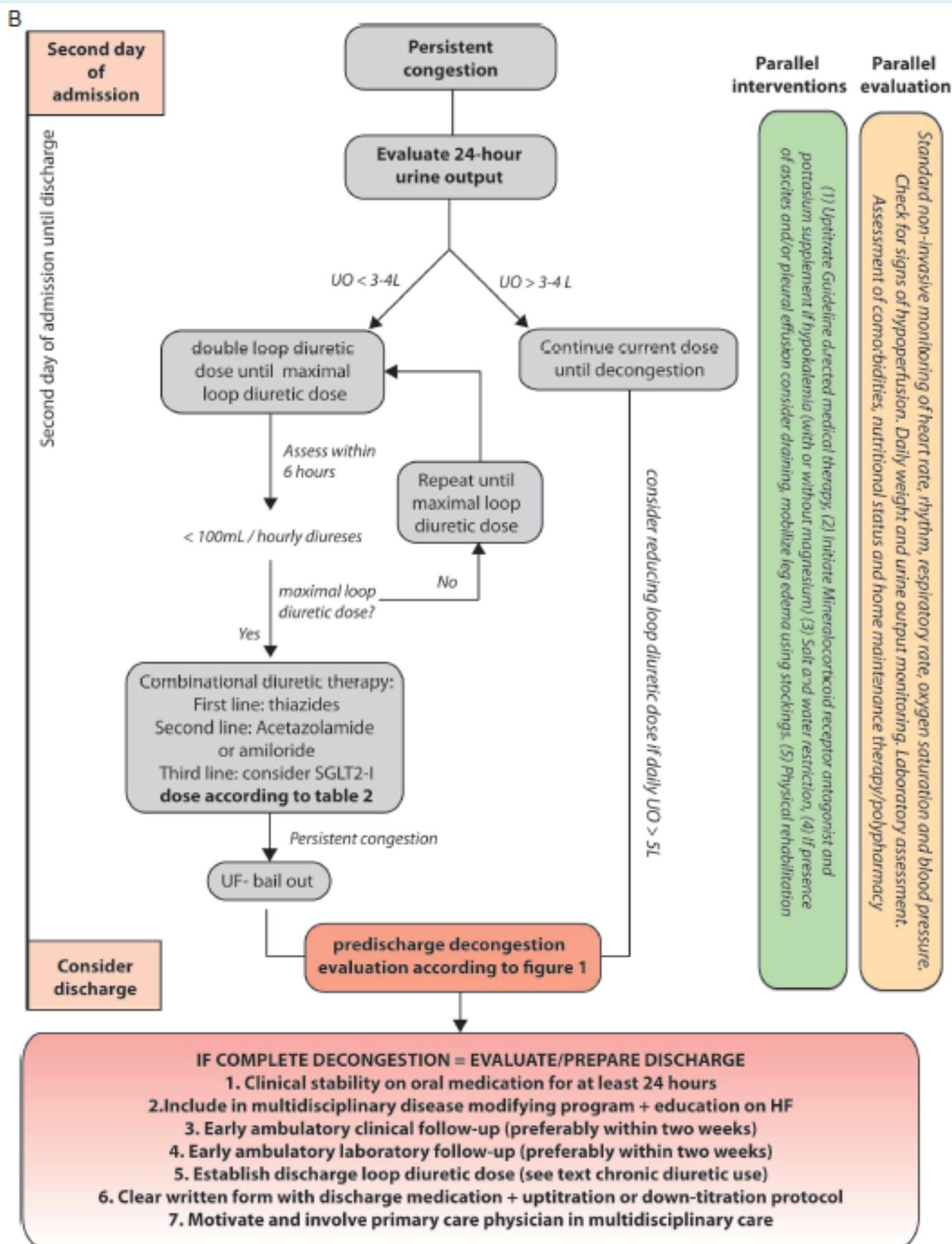


Figure 3 Continued.

## NOTE D'INFORMATION

### *Evaluation d'un protocole d'optimisation des diurétiques dans la décompensation d'insuffisance cardiaque chronique : essai randomisé en grappes avec permutation séquentielle*

- **Promoteur**  
C.H.U. de Clermont-Ferrand  
58 Rue de Montalembert  
63003 Clermont-Ferrand Cedex 1
  
- **Investigateur coordonnateur :**  
Docteur Guillaume CLERFOND  
Maitre de Conférences Universitaires – Praticien Hospitalier  
Pôle de Cardiologie et Maladies Vasculaires  
CHU Clermont-Ferrand  
Tél. 04.73.75.24.89

Madame, Monsieur,

Votre médecin vous propose de participer à une recherche impliquant la personne humaine, dont le Centre Hospitalier Universitaire de Clermont-Ferrand est le promoteur.

Avant de prendre une décision, il est important que vous lisiez attentivement ces pages qui vous apporteront les informations nécessaires concernant les différents aspects de cette étude. N'hésitez pas à poser toutes les questions que vous jugerez utiles à votre médecin.

Votre participation est entièrement volontaire. Si vous ne désirez pas prendre part à cette étude, vous continuerez à bénéficier de la meilleure prise en charge médicale possible, conformément aux connaissances actuelles.

Vous avez été pris en charge dans notre service à la suite d'une défaillance du système cardio-vasculaire, appelée insuffisance cardiaque. Cette atteinte entraîne entre autres une rétention hydrosodée appelée congestion. Cette congestion engendre la majeure partie des symptômes dont vous souffrez que sont l'essoufflement, les œdèmes aux membres inférieurs et la prise de poids. L'objectif principal du traitement utilisé dans ce cadre-là est de permettre la diminution de cette congestion afin d'améliorer les symptômes.

Le médicament employé, le Furosémide, est effectivement l'un des plus efficaces dans ce domaine. Il vous sera administré même si vous ne participez pas à cette étude.

Notre étude se consacre à étudier la meilleure manière d'administrer ce médicament. Nous cherchons donc à étudier un protocole d'administration intraveineuse associée à une surveillance quotidienne du poids, de la quantité d'urines, de la biologie par rapport à la méthode actuelle qui n'est pas protocolisée.

Vous avez été sélectionné car vous faites partie de la population cible à laquelle le bénéfice de cette étude est destiné.

L'objectif est de comparer la méthode protocolisée à la prise en charge standard.

#### *Comment se déroule l'étude ?*

Pour cela, vous allez être sélectionné de manière aléatoire pour faire partie soit du groupe standard, soit du groupe protocole.

Vous recevrez alors le traitement de manière différente selon le groupe auquel vous appartenez :

- Groupe Protocole : le Furosémide sera administré par voie intraveineuse, en une injection suivie d'une perfusion continue. Les doses sont adaptées en fonction des doses que vous prenez à domicile et en fonction de la quantité d'urines que vous produirez. On pourra alors augmenter ou diminuer le débit de la perfusion en fonction de cela. Il sera selon le cas, associé à une prise par voie orale d'un autre médicament diurétique, l'hydrochlorothiazide, qui permet d'être plus efficace.
- Groupe Standard : le Furosémide sera administré selon l'appréciation du médecin responsable de votre prise en charge, par voie intraveineuse en perfusion continue ou en injection régulières. L'adaptation des doses est également laissée à l'appréciation du médecin. Il n'y a pas de protocole établi à l'avance. Le médecin utilisera bien évidemment l'ensemble des données dont il dispose, vos symptômes et vos résultats biologiques, pour adapter au mieux votre traitement.

Ces médicaments sont les mêmes employés qu'habituellement dans cette affection. Vous auriez reçu les mêmes types de traitements en ne participant pas à l'étude, à savoir des traitements diurétiques par voie intraveineuse.

#### *Quel est le suivi ?*

La surveillance est la même, semblable au patient qui ne ferait pas partie de l'étude, à savoir une prise de sang quotidienne, une pesée quotidienne ainsi que le recueil quotidien de vos urines. Ces données sont indispensables pour mesurer avec précision l'efficacité du traitement. Le suivi sera effectué de manière quotidienne jusqu'au 4<sup>e</sup> jour puis à l'arrêt de votre perfusion et à votre sortie. Vous effectuerez également une prise de sang 1 mois après le début de l'étude.

#### *Quelles sont les contraintes ?*

Les contraintes principales sont celles de la modalité d'administration par voie intraveineuse et de la surveillance avec la nécessité de quantifier de manière précise vos urines et votre poids. Si vous souffrez d'incontinence urinaire, nous vous remercions de le signaler à l'équipe soignante. Vous suivrez également un régime pauvre en sel et limité en eau, pour améliorer l'efficacité du traitement. Vos autres traitements seront poursuivis, interrompus ou modifiés selon la décision du médecin qui vous prendra en charge. Il est important de respecter les prescriptions et de ne pas prendre de médicaments personnels sans l'avis du médecin.

#### *Quels sont les risques ?*

Les risques sont liés aux effets indésirables connus des médicaments employés (déshydratation, troubles du potassium et du sodium, altération de la fonction rénale). Ces risques existent également pour les patients ne participant pas à l'étude car les médicaments sont les mêmes.

#### *Quels sont les frais ?*

Votre participation à cette recherche n'engendrera pour vous aucun frais supplémentaire par rapport à ceux que vous auriez dans le suivi habituel de cette maladie.

Toutefois, pour pouvoir participer à cette recherche vous devez être affilié(e) ou bénéficier d'un régime de sécurité sociale.

En participant à cette étude, vous vous engagez à ne pas participer à une autre étude de recherche pendant une durée d'un mois.

#### *Quels sont vos droits ?*

Le CHU de Clermont-Ferrand, qui organise cette recherche en qualité de promoteur, a contracté une assurance conformément aux dispositions législatives, garantissant sa responsabilité civile et celle de tout intervenant auprès de la Société Hospitalière d'Assurances Mutuelles (SHAM, contrat n°126-016). Dans le cas où votre état de santé serait altéré du fait de votre participation à l'étude, conformément à

la loi de Santé Publique n°2004-806 du 9 août 2004, vous seriez en droit de recevoir des dédommagements dans le cadre de ce contrat d'assurance spécifique.

Cette recherche a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes Ile-De-France IV le 02/04/2019.

Il est possible que cette recherche soit interrompue, si les circonstances le nécessitent, par le promoteur ou à la demande de l'autorité de santé.

Dans le cadre de cette recherche, le CHU de Clermont-Ferrand est responsable de la mise en œuvre du traitement de données à caractère personnel. Ce traitement informatique a pour but d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présenté.

Le fondement juridique, au regard de l'article 6 du RGPD (Règlement Général sur la Protection des Données) est l'intérêt légitime du promoteur à mettre en œuvre le traitement de données médicales à des fins de recherche scientifique (article 9.2 du RGPD).

A cette fin, les données médicales vous concernant et les données relatives à vos habitudes de vie nécessaires pour la recherche seront transmises au Promoteur, ou aux personnes ou sociétés agissant pour son compte, en France ou à l'étranger. Ces données seront identifiées par un numéro de code et vos initiales. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises, à d'autres entités du CHU de Clermont Ferrand.

Les données seront conservées au minimum 15 ans après la fin de la recherche, selon les dispositions légales en vigueur.

Conformément aux dispositions de la loi informatique et libertés du 6 janvier 1978 modifiée, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et de limitation du traitement de vos données. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Conformément à l'article 17.3 du RGPD, les données recueillies préalablement au retrait du consentement, le cas échéant, ne pourront pas être effacées et pourront continuer à être traitées dans les conditions prévues par la recherche.

Pour exercer ces droits ou pour toute question sur le traitement de vos données, vous pouvez contacter notre délégué à la protection des données : *CHU de Clermont-Ferrand – Direction de la Qualité – Gestion des Risques et Droits des Usagers – 58 rue Montalembert – 63003 Clermont-Ferrand cedex 1 (ou [dpd@chu-clermontferrand.fr](mailto:dpd@chu-clermontferrand.fr))*

Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L. 1111-7 du code de la santé publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

Si vous estimez, après nous avoir contactés, que vos droits Informatique et Libertés ne sont pas respectés ou que le dispositif de contrôle d'accès n'est pas conforme aux règles de protection des données, vous pouvez adresser une réclamation auprès de la CNIL par courrier.

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à cette recherche. De plus vous pouvez exercer à tout moment votre droit de retrait de cette recherche. Le fait de ne plus participer à cette recherche ne modifiera pas la qualité des soins qui vous sont prodigués. Vous pouvez demander à tout moment des explications complémentaires sur l'étude à l'équipe soignante.

Par ailleurs, vous pourrez être tenu informé des résultats globaux de cette recherche à la fin de l'étude.

Lorsque vous aurez lu cette note d'information et obtenu les réponses aux questions que vous vous posez en interrogeant le médecin investigateur, il vous sera proposé, si vous en êtes d'accord, de donner votre consentement écrit en signant le document préparé à cet effet.

Date : ...../...../.....

Signature du patient

(Précédée de la mention « Lu et compris »)

Nom de l'investigateur :

.....

Signature :

**FORMULAIRE DE CONSENTEMENT DE PARTICIPATION A UNE RECHERCHE IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE**

*Evaluation d'un protocole d'optimisation des diurétiques dans la décompensation d'insuffisance cardiaque chronique : essai randomisé en grappes à permutation séquentielle*

**Investigateur coordonnateur :**

Docteur Guillaume CLERFOND, Maître de Conférences Universitaires – Praticien Hospitalier  
 Pôle de Cardiologie et Maladies Vasculaires - CHU Clermont-Ferrand  
 Tél. 04.73.75.24.89

Je déclare que le docteur (nom, prénom, téléphone) :

.....  
 m'a proposé de participer à l'étude sus nommée, qu'il m'a expliqué en détail le protocole et qu'il m'a notamment fait connaître :

- l'objectif, la méthode et la durée de l'étude
  - les contraintes et les risques potentiels encourus
  - mon droit de refuser de participer et en cas de désaccord de retirer mon consentement à tout moment
  - mon obligation d'inscription à un régime de sécurité sociale
  - que, si je le souhaite, à son terme, je serais informé(e) par le médecin investigateur de ses résultats globaux
  - que je ne serais pas autorisé(e) à participer à d'autres études cliniques pendant une durée de 4 mois
  - que le Comité de Protection des Personnes Ile-de-France IV a émis un avis favorable en date du 02/04/2019.
  - que dans le cadre de cette étude le promoteur, le CHU de Clermont-Ferrand, a souscrit à une assurance couvrant cette recherche.
- que j'ai répondu en toute bonne foi aux questions concernant mon état de santé et ma participation à d'autres études.
- que je ne suis pas placé sous sauvegarde de justice, tutelle ou curatelle.
- qu'il m'a été précisé que je pouvais m'opposer à la conservation de mes échantillons et à leur réutilisation pour des programmes de recherches médicales ou scientifiques visant à améliorer les connaissances et la prise en charge de mon affection :

Les informations relatives à l'étude recueillies par l'investigateur sont traitées confidentiellement. J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette recherche puissent faire l'objet d'un traitement informatisé anonyme. J'ai bien noté que les droits d'accès, de rectification, d'opposition et de limitation du traitement des données prévus par la loi informatique et libertés du 6 janvier 1978 modifiée s'exercent à tout moment auprès du médecin qui me suit dans le cadre de la recherche et qui connaît mon identité ou du délégué de protection des données du promoteur dont les coordonnées sont mentionnées dans la note d'information qui m'a été remise. Je pourrai exercer mon droit de rectification et d'opposition auprès de ce même médecin, qui contactera le promoteur de la recherche.

Après avoir discuté librement et obtenu réponse à toutes mes questions, j'accepte librement et volontairement de participer à cette recherche biomédicale dans les conditions précisées dans le formulaire d'information et de consentement.

Nom et prénom du patient :  
 .....

Nom de l'investigateur :  
 .....

Date :...../...../.....

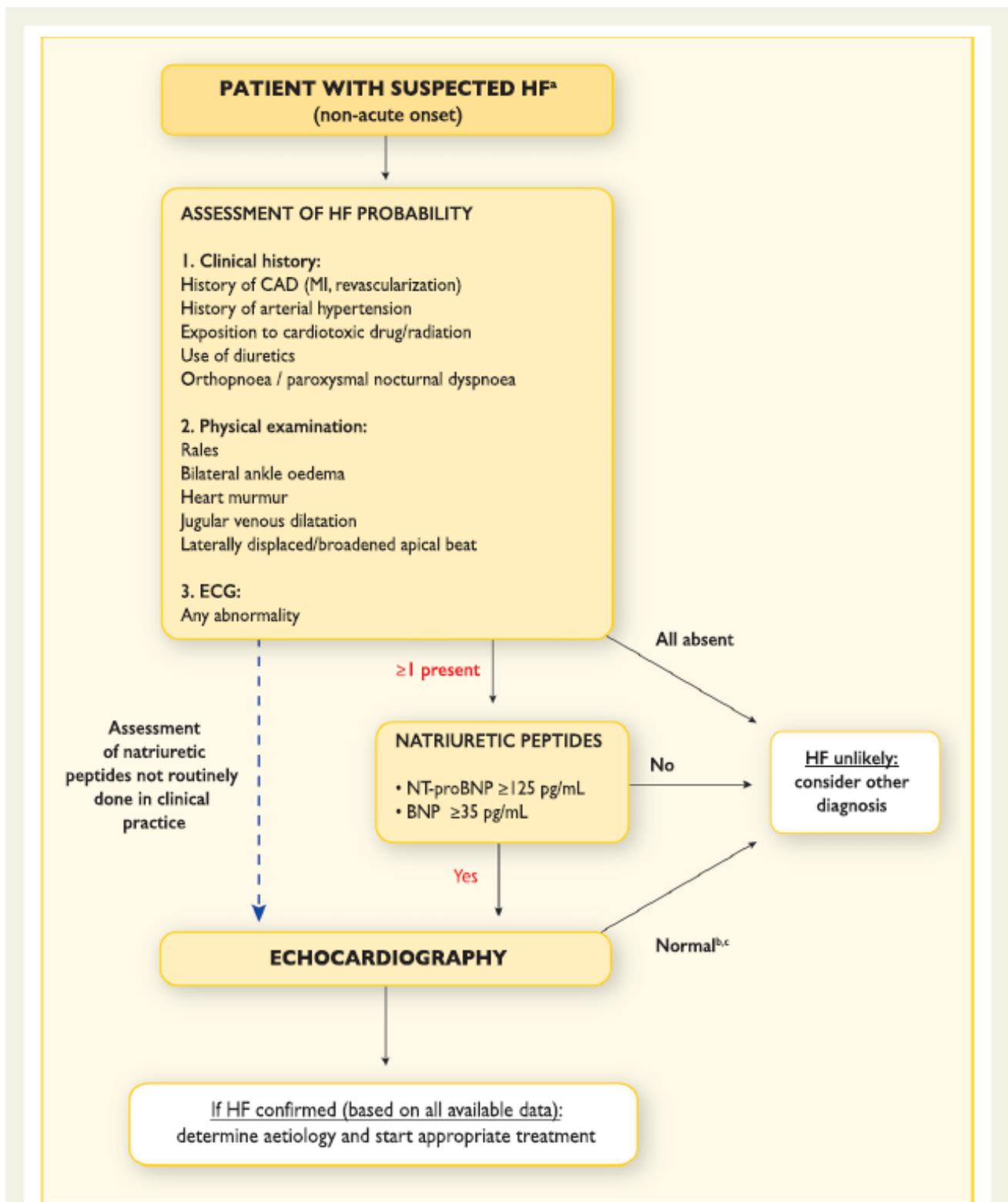
Date :...../...../.....

Signature

Signature :

Précédée de la mention « Lu et compris » :

*Ce document est à réaliser en 2 exemplaires originaux, dont le premier doit être gardé 15 ans par l'investigateur, un autre remis à la personne donnant son consentement.*



**Figure 4.1** Diagnostic algorithm for a diagnosis of heart failure of non-acute onset

BNP = B-type natriuretic peptide; CAD = coronary artery disease; HF = heart failure; MI = myocardial infarction; NT-proBNP = N-terminal pro-B type natriuretic peptide.

<sup>a</sup>Patient reporting symptoms typical of HF (see Table 4.1).

<sup>b</sup>Normal ventricular and atrial volumes and function.

<sup>c</sup>Consider other causes of elevated natriuretic peptides (Table 12.3).

Annexe IV : Données échographiques et électrocardiographiques recueillies dans l'étude ProDUCT-HF

**Données d'échographie cardiaque** : réalisée par voie trans-thoracique sur un appareil certifié, relié à un tracé électrocardiographique en continu ; dans les 24h précédentes jusqu'avant relais oral.

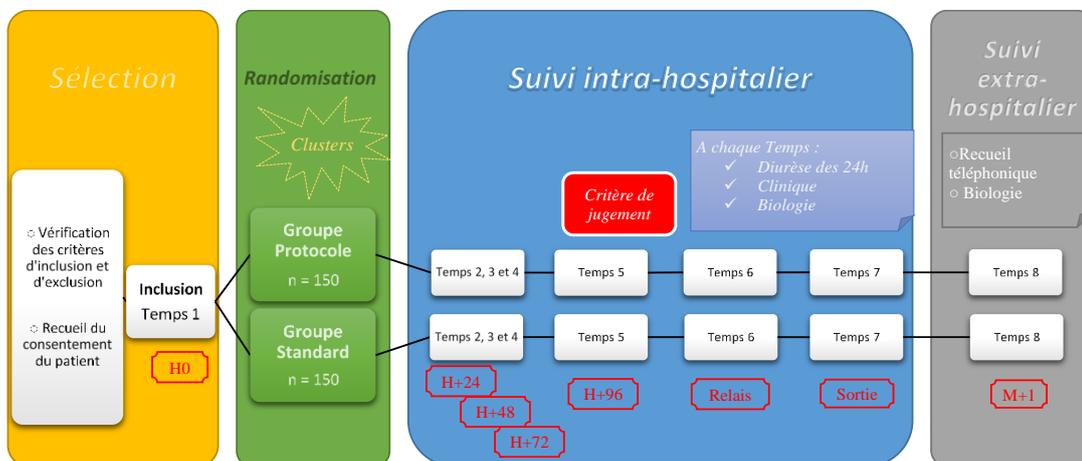
- FEVG (Méthode de Simpson Biplan ou à défaut Simpson Monoplan ou à défaut estimation visuelle) : en %
- Fonction diastolique : selon les recommandations européennes d'échocardiographie cardiaque : Grade 1 à 3, normale ou indéterminée
- Pressions de remplissage du ventricule gauche : augmentées ou normales
- Fonction systolique du ventricule droit : conservée ou altérée ; TAPSE en mm, Onde S' en cm/s
- Estimation de la pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs) : par le flux d'insuffisance tricuspidiennne ou à défaut par le flux d'insuffisance pulmonaire, en ajoutant l'estimation de la pression atriale droite (pOD), déterminée par le diamètre et la compliande de la veine cave inférieure selon les recommandations européennes ; valeur en mmHg de la PAPs et de la pOD
- Présence d'une valvulopathie du cœur gauche : mitrale et/ou aortique ; sténose et/ou insuffisance ; grades parmi minime, modérée, moyenne ou sévère

**Données d'électrocardiogramme** : réalisé en décubitus dorsal sur 12 dérivation, utilisant une échelle de 1 mV/mm et une vitesse de défilement à 25 mm/s ; à l'inclusion ou dans les 24h précédentes

- Rythme : sinusal, arythmie supra-ventriculaire
- Stimulation : aucune ; atriale et/ou ventriculaire ; resynchronisation
- Fréquence cardiaque en ms
- Intervalles en ms : QRS ; QT ; QTc selon la formule de Bazett.



Schéma de l'étude



Déroulement de l'étude

|  | Temps 1<br>Inclusion     | Temps 2<br>24h | Temps 3<br>48h | Temps 4<br>72h | Temps 5<br>96h | Temps 6<br>Relais | Temps 7<br>Sortie | Temps 8<br>M+1 |
|--|--------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-------------------|-------------------|----------------|
| Examen clinique                                  | X                        | X              | X              | X              | X              | X                 | X                 |                |
| ECG  | X                        |                |                |                |                |                   |                   |                |
| <b>Biologie</b>                                  |                          |                |                |                |                |                   |                   |                |
| Ionogramme urinaire                              | X                        | X              | X              | X              | X              | X                 | X                 |                |
| Ionogramme sanguin, urée, créatinine, protidémie | X                        | X              | X              | X              | X              | X                 | X                 | X              |
| NT-PRO-BNP / BNP                                 | X                        |                |                |                |                |                   | X                 | X              |
| NFS  | X                        | X              | X              | X              | X              | X                 | X                 | X              |
| Albuminémie                                      | X                        |                |                |                |                |                   | X                 | X              |
| BH et Bilirubine                                 | X                        |                |                |                |                |                   | X                 |                |
| Acide urique                                     | X                        |                |                |                |                |                   | X                 |                |
| Vitamine D                                       | X                        |                |                |                |                |                   | X                 |                |
| Ferritine  | X                        |                |                |                |                |                   | X                 |                |
| CST  | X                        |                |                |                |                |                   | X                 |                |
| Diurèse des 24h                                  |                          | X              | X              | X              | X              | X                 | X                 |                |
| Poids  | X                        | X              | X              | X              | X              | X                 | X                 | X              |
| Echocardiographie                                | Durant l'hospitalisation |                |                |                |                |                   |                   |                |

Cas de figures

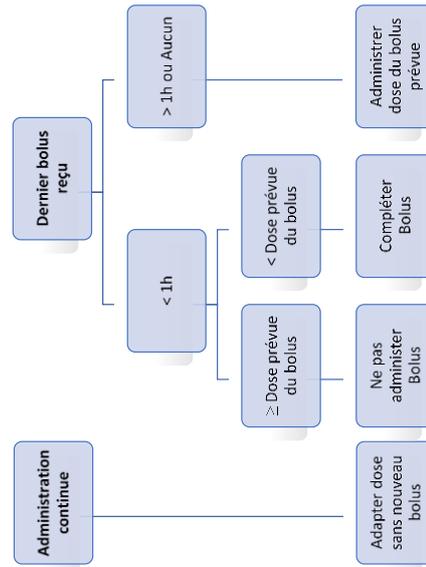
Le patient est vu la veille de midi jusqu'à minuit

- 1- Recueillir le consentement
- 2- Hospitaliser en cardiologie
- 3- Débuter traitement selon groupe d'allocation
- 4- Bilan d'inclusion le **lendemain matin = J0**
- 5- Compatibiliser diurétique IV reçus avant J0
- 6- Tenir compte de la diurèse recueillie à J0 pour adapter le protocole.

Le patient est vu le jour même de minuit jusqu'à midi

- 1- Recueillir le consentement
- 2- Hospitaliser en cardiologie
- 3- Débuter traitement selon groupe d'allocation
- 4- Bilan d'inclusion le **jour même = J0**
- 5- Compatibiliser diurétiques IV reçus avant J0
- 6- Tenir compte de la diurèse recueillie à J1 pour adapter le protocole.

Précisions concernant l'administration du Protocole à l'admission selon le traitement déjà en place :



**NB :** Administrer un nouveau bolus à chaque augmentation de palier

***(Conseil national de l'ordre des médecins)***

**SERMENT D'HIPPOCRATE**

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés.

Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

## ***SERMENT D'HIPPOCRATE***

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISCIPLES, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes MAÎTRES, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les HOMMES m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'OPPROBRE et méprisé de mes confrères si j'y manque.

RIOCREUX, Clément André Marie

Présentée et soutenue publiquement le Lundi 27 Mai 2019

**Optimisation des diurétiques dans la décompensation d'insuffisance cardiaque chronique : rationnel et description de l'étude ProDUCT-HF**

**RESUME DE LA THESE**

**Introduction** : L'insuffisance cardiaque chronique, et ses épisodes de décompensation, constituent un enjeu médical et économique majeur. L'utilisation des diurétiques dans ce contexte doit être précisée.

**Matériel et Méthodes** : L'étude ProDUCT-HF « Protocol of Diuretic's Use in Congestive Therapy for Heart Failure » (NCT03892148) est une étude multicentrique, prospective, en ouvert, randomisée en grappes avec permutation séquentielle comparant une utilisation des diurétiques selon un protocole pré-établi à une utilisation standard non protocolisée chez les patients majeurs admis pour décompensation d'insuffisance cardiaque chronique. L'objectif est d'établir la supériorité du protocole dans ce contexte. Le protocole est adapté de l'étude CARESS-HF publiée en 2012. Le recrutement dure 20 mois depuis mai 2019 avec un suivi à 1 mois de chaque patient. 10 centres de la région Auvergne-Rhône-Alpes concourent à ce recrutement. Le critère de jugement principal est la variation entre l'admission et le 4e jour d'une bivariable comprenant la créatininémie et le poids. 150 patients par groupe sont nécessaires pour démontrer une différence statistiquement significative avec une puissance de 90% et une erreur de première espèce  $\alpha$  de 0.025% pour le critère de jugement principal. L'analyse se fera en intention-de-traiter.

**Conclusion** : Cette étude tente d'apporter des éléments supplémentaires afin d'optimiser l'utilisation des diurétiques dans les épisodes de décompensation d'insuffisance cardiaque chronique.

**Mots-clés** : *Insuffisance cardiaque chronique ; Diurétiques ; Traitement*