

**UNIVERSITE DE NANTES**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

---

Année 2020

N°

**THESE**

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**(DES de Gériatrie)**

**Par Anne COURTOIS née le 22/12/1993 à Poitiers**

---

**Présentée et soutenue publiquement le 16 novembre 2020**

---

**Etude des caractéristiques cliniques, biologiques et comorbidités  
associées à la survenue d'un syndrome cardio-rénal type 1 chez les  
patients âgés insuffisants cardiaques.**

---

**Président : Monsieur le Professeur Berrut**

**Directeur de thèse : Docteur Boureau**

**Membres du jury : Monsieur le Professeur Trochu et Monsieur le Professeur Blancho**

## **REMERCIEMENTS**

A Monsieur le Professeur Gilles Berrut, je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse.

Au Docteur Anne Sophie Boureau, pour avoir accepté de diriger cette thèse. Merci pour le temps consacré, ta patience et ta pédagogie.

A Monsieur le Professeur Blancho de me faire l'honneur de sa présence dans mon jury.

A Monsieur le Professeur Trochu de me faire l'honneur de sa présence dans mon jury.

A tous les médecins et équipes qui m'ont formée tout au long de mon cursus,



## **LISTE DES ABREVIATIONS**

ACFA : Arythmie Complète par Fibrillation Auriculaire

ADL : Activities of Daily Living

AIT : Accident Ischémique Transitoire

AIVQ : Activités Instrumentales de la Vie Quotidienne

AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs

ARA 2 : Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine 2

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AVQ : Activités de la Vie Quotidienne

BNP : B-type Natriuretic Peptide

BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive

BREF : Batterie Rapide d'Efficiency Frontale

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIRS-G : Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics

CPK : Créatine Phosphokinase

CRA : Cardio Renal Anaemia

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

ECG : Electrocardiogramme

EPO : Erythropoïétine

ETT : Echographie Trans Thoracique

FEVG : Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche

HFpEF : Heart Failure Preserved Ejection Fraction

HFrEF : Heart Failure Reduced Ejection Fraction

HTA : Hypertension artérielle

IADL : Instrumental Activities of Daily Living

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

IM : Insuffisance Mitrale

IMC : Indice de Masse Corporelle

IRA : Insuffisance Rénale Aiguë

IV : Intra Veineux

IVSE : Intra Veineux à la Seringue Electrique

MMSE : Mini Mental State Examination

OD : Oreillette Droite

OG : Oreillette Gauche

PAD : Pression Artérielle Diastolique

PAS : Pression Artérielle Systolique

PVC : Pression Veineuse Centrale

SAOS : Syndrome d'Apnée Obstructive du Sommeil

SCA : Syndrome Coronarien Aigu

SCR : Syndrome Cardio-Rénal

SRAA : Système Rénine Angiotensine Aldostérone

VCI : Veine Cave Inférieure

WRF : Worsening Renal Function

# TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION .....	6
I.    Insuffisance cardiaque du sujet âgé .....	6
- Epidémiologie.....	6
- Morbi-mortalité.....	6
- Comorbidités et insuffisance cardiaque.....	10
- Impact des comorbidités sur le pronostic de l'insuffisance cardiaque.....	10
II.   Le syndrome cardio-rénal .....	13
- Définition du syndrome cardio-rénal.....	13
- Pronostic suite à la survenue d'un syndrome cardio-rénal de type 1.....	16
- Physiopathologie du syndrome cardio-rénal de type 1.....	17
- Facteurs de risque de syndrome cardio-rénal de type 1.....	19
III.  Syndrome cardio-rénal du sujet âgé.....	20
HYPOTHESE.....	21
OBJECTIF PRINCIPAL.....	21
MATERIEL ET METHODE .....	22
I.    Type d'étude.....	22
II.   Population étudiée.....	22
III.  Objectifs et critères de jugement.....	22
IV.   Paramètres d'évaluation.....	23
V.    Tests statistiques.....	26
VI.   Ethique.....	28
RESULTATS .....	29
I.    Population d'étude.....	29
II.   Comparaison des insuffisants cardiaques avec vs sans altération aiguë de la fonction rénale.....	30
- Caractéristiques des patients.....	30
- Analyse univariée.....	34
- Analyse multivariée.....	36

DISCUSSION.....	38
- Forces de limites de l'étude.....	48
CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	49
REFERENCES.....	50
ANNEXES.....	57

# INTRODUCTION

## I. Insuffisance cardiaque du sujet âgé

### Epidémiologie:

L'insuffisance cardiaque est une maladie fréquente et grave (1). Le vieillissement de la population et les progrès dans la prise en charge des événements cardiovasculaires aigus expliquent l'augmentation de la prévalence de l'insuffisance cardiaque chez les personnes âgées (2). La prévalence de l'insuffisance cardiaque chez les patients de plus de 85 ans est supérieure à 17% (1). Le type d'insuffisance cardiaque le plus fréquemment diagnostiqué est l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée avec près de 70% des cas (3). Bien que les phénotypes des patients présentant une insuffisance cardiaque à FEVG préservée soient variés, dans cette population spécifique, il s'agit surtout de femmes très âgées, présentant une hypertension artérielle (4).

### Morbi-mortalité

De par son retentissement en termes de mortalité ou d'altération de la qualité de vie, le pronostic de l'insuffisance cardiaque est sombre chez les personnes âgées. La mortalité intra-hospitalière des patients de plus de 85 ans hospitalisés pour décompensation cardiaque aiguë est estimée à 13% (4). De plus près de 25% des patients décèdent dans les 3 mois qui suivent l'hospitalisation (4) et 40% à 1 an (5).

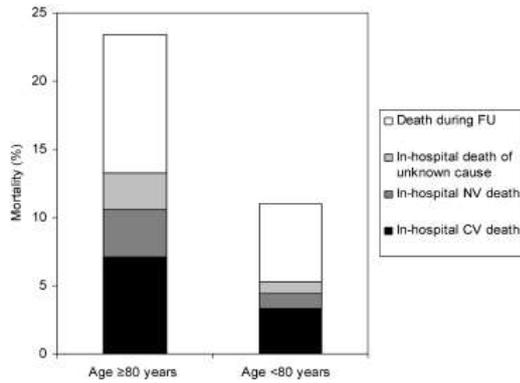


Figure 1 In-hospital and FU mortality in age groups;  $P < 0.0001$  for both phases. Total 12-week survival was calculated as the product of the in-hospital survival rate and the FU survival rate. CV, cardiovascular; NV, non-cardiovascular.

Figure tirée de l'article *Management of octogerians hospitalized for heart failure in Euro Heart Failure Survey I (4)*

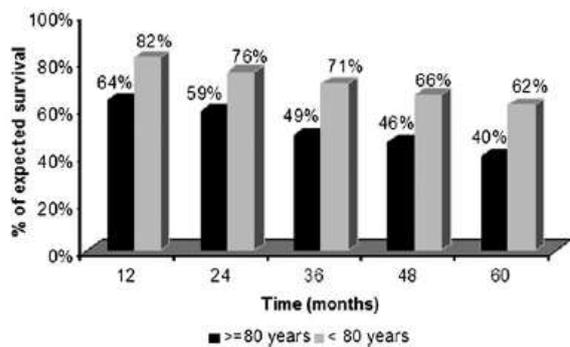


Fig. 2. Relative survival at 12, 24, 36, 48 and 60 months for elderly patients and patients younger than 80 years expressed as percentage of expected survival.

Figure tirée de l'article *Long-term survival in patients older than 80 years hospitalised for heart failure. A 5-year prospective study (5)*

L'insuffisance cardiaque altère la qualité de vie des personnes âgées. Le risque de ré-hospitalisation à 1 mois après une poussée d'insuffisance cardiaque est estimé à 25% et s'élève jusqu'à presque 70% à 1 an (6). Les causes de ré-hospitalisations sont souvent liées aux comorbidités plutôt qu'à une nouvelle décompensation d'insuffisance cardiaque (6).

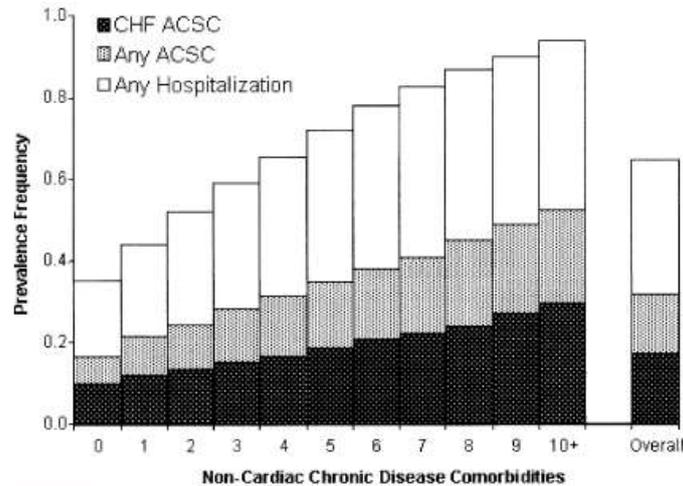
## **Comorbidités et insuffisance cardiaque**

L'insuffisance cardiaque de la personne âgée s'associe en général à plusieurs comorbidités : dans une étude incluant 122 630 patients insuffisants cardiaques de plus de 65 ans seuls 4 % d'entre eux ne présentaient pas d'autre maladie chronique et 40% avaient plus de 5 pathologies associées (7). Parmi les comorbidités décrites dans cette étude, les plus fréquentes sont l'hypertension artérielle (55%), le diabète (31%) et la BPCO (26%) (7).

Les données d'une autre étude incluant 7 197 octogénaires insuffisants cardiaques mettent en évidence une prévalence importante d'HTA (77.6%), de dénutrition (64.1%), d'anémie (59.9%), de troubles cognitifs (52.3%), de fibrillation atriale (43.2%), de dépression (34.1%), d'antécédent d'infarctus du myocarde (28.5%), de BPCO (24.6%), de diabète (22.1%), d'artériopathie périphérique (20.0%), d'antécédent d'AVC (19.8%), d'hypotension orthostatique (18.5%) et de cancer (16.3%) (3).

## **Impact des comorbidités sur le pronostic de l'insuffisance cardiaque**

La présence de comorbidités chez le patient âgé insuffisant cardiaque altère la qualité de vie et est associée à un mauvais pronostic : en effet, il existe une association forte entre le nombre de comorbidités et la probabilité d'hospitalisation à 1 an (7). D'après un registre de patients de 65 ans et plus insuffisants cardiaques chroniques, le risque d'être hospitalisé dans l'année est de 35% en l'absence de comorbidité, de 72% à 5 comorbidités et va jusqu'à 94% si le patient présente 10 comorbidités et plus. (7)



**Figure 1.** Impact of noncardiac comorbidity burden on the annual probability of a Medicare beneficiary with chronic heart failure (n = 122,630) experiencing a hospitalization due to any cause, a preventable hospitalization or a preventable hospitalization due to chronic heart failure (CHF). Data are represented as mean probabilities.  $p < 0.0001$  for linear trend for all outcomes. ACSC = ambulatory care sensitive conditions.

Figure tirée de l'article *Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among medicare beneficiaries with chronic heart failure* (7)

Le score de Charlson est un score de comorbidité créé par Charlson, Pompei, Ales et Mackenzie en 1987. Il permet d'estimer le risque de décès à 1 an en fonction du nombre de comorbidités et de leur gravité (8). D'après l'étude de Oudejans et al., la mortalité à 3 ans après diagnostic d'insuffisance cardiaque est de 43% pour un score de comorbidités de Charlson de 1 à 2, de 57 % pour un score de 3 à 4 et de 81 % pour un score supérieur à 4 (9).

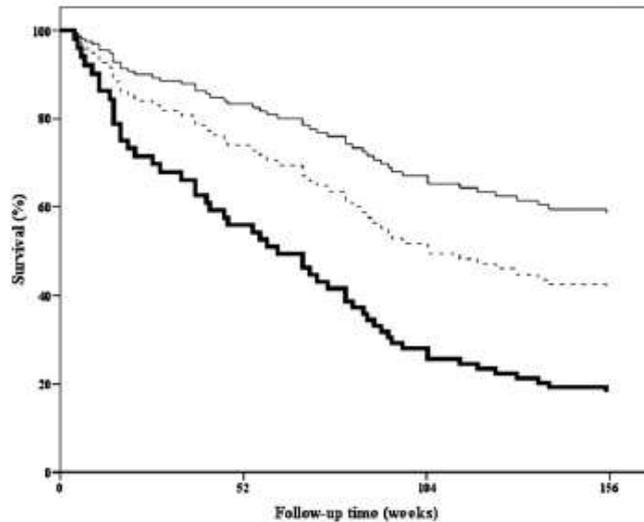


Fig. 2. Cox survival curves for geriatric patients with heart failure according to Charlson Comorbidity Index (CCI), adjusted for age and gender. Thin solid line: CCI 1–2 points; thin dashed line: CCI 3–4 points; thick solid line: CCI > 4 points.

Figure tirée de *Comorbidity drives mortality in newly diagnosed heart failure: a study among geriatric outpatients* (9)

L'insuffisance rénale chronique est une comorbidité fréquente dans l'insuffisance cardiaque du sujet âgé. Plus de 2/3 des octogénaires insuffisants cardiaques présentent une insuffisance rénale chronique définie par une clairance de la créatinine < 60mL/min. La prévalence de l'insuffisance rénale chronique sévère dans cette même population est égale à 16% (10). Le syndrome cardio-rénal est une problématique courante lors de la prise en charge des patients âgés insuffisants cardiaques.

## **II. Le syndrome cardio-rénal**

Ces 20 dernières années, de nombreuses études se sont intéressées aux interactions entre le cœur et le rein à l'origine de la notion de syndrome cardio-rénal (SCR).

### **Définition du syndrome cardio-rénal**

Le syndrome cardio-rénal est défini comme une entité physiopathologique complexe touchant le cœur et les reins dans laquelle la dysfonction aiguë ou chronique d'un des organes induit une dysfonction aiguë ou chronique de l'autre organe. En 2008, Ronco et al, en propose une classification en 5 sous-groupes fondée sur un rationnel physiopathologique et chronologique.

(11)

- Le SCR de type 1 est caractérisé par une insuffisance cardiaque aiguë responsable d'une insuffisance rénale aiguë secondaire.
- Le SCR de type 2 est défini comme une insuffisance cardiaque chronique primitive, responsable d'une insuffisance rénale chronique secondaire.
- Le SCR de type 3 se définit comme une insuffisance rénale aiguë primitive conduisant à une insuffisance cardiaque aiguë secondaire.
- Le SCR de type 4 correspond à une insuffisance rénale chronique primitive responsable d'une insuffisance cardiaque chronique secondaire.
- Le SCR de type 5 est caractérisé par l'association d'une insuffisance rénale et d'une insuffisance cardiaque secondaires à une pathologie systémique aiguë ou chronique.

Malgré cette classification, il reste de nombreuses sources de confusion dans les définitions.

Premièrement dans la littérature, le terme "worsening renal function" (WRF) semble être préférentiellement utilisé pour décrire les modifications aiguës et/ou subaiguës de la fonction

rénale chez les patients hospitalisés pour décompensation d'insuffisance cardiaque ou syndrome coronarien aigu (12), à la place donc du syndrome cardio-rénal de type 1. Une détérioration de la fonction rénale (WRF) est, dans la majorité des cas, définie comme une augmentation de 0.3mg/dL du taux de créatinine sérique par rapport à l'admission (12, 13, 14, 15). Cependant les seuils de variations de la fonction rénale varient d'une étude à l'autre :

HF literature	
Worsening renal function (WRF)	
Definitions used	
Definitions based on creatinine	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt;/≥ 26.5 μmol/L increase</li> <li>≥ 26.5 μmol/L and ≥25% increase</li> <li>&gt;/≥ 44 μmol/L increase</li> <li>≥ 1.5 times baseline</li> <li>≥ 25% increase and above 176 μmol/L</li> </ul>
Definitions based on cystatin C	> 0.3 mg/L increase in cystatin C
Definitions based on eGFR	<ul style="list-style-type: none"> <li>≥ 20% decrease</li> <li>≥ 25% decrease</li> <li>&gt; 5 mL/min/year decrease</li> </ul>

Ci-dessus, un résumé des différents marqueurs d'intérêt (créatinine sérique, cystatine C ou DFG estimé) utilisés et variations considérées significatives : Figure tirée de *Terminology and definition of changes renal function in heart failure* (16)

Deux autres définitions sont basées sur le taux de créatinine et le débit urinaire : la classification RIFLE (pour Risk of renal dysfunction, Injury to the kidney, Failure of kidney function, Loss of kidney function et End stage renal disease) créée par le groupe Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) en 2000 (17) puis celle de l'Acute Kidney Injury Network (AKIN) (18) proposée lors d'une conférence réalisée à Amsterdam en septembre 2005. Ces deux définitions sont très proches. Elles introduisent la notion de délai permettant de définir l'insuffisance rénale

aiguë. L'originalité de ces définitions réside dans l'évaluation du degré de sévérité de l'atteinte rénale (17-18).

**Table 3 | Comparison of RIFLE and AKIN criteria for diagnosis and classification of AKI**

AKI staging		Urine output (common to both)	RIFLE	
Serum creatinine			Class	Serum creatinine or GFR
<b>Stage 1</b>	Increase of more than or equal to 0.3 mg/dl ( $\geq 26.5 \mu\text{mol/l}$ ) or increase to more than or equal to 150% to 200% (1.5- to 2-fold) from baseline	Less than 0.5 ml/kg/h for more than 6 hours	Risk	Increase in serum creatinine $\times 1.5$ or GFR decrease $> 25\%$
<b>Stage 2</b>	Increased to more than 200% to 300% ( $> 2$ - to 3-fold) from baseline	Less than 0.5 ml/kg per hour for more than 12 hours	Injury	Serum creatinine $\times 2$ or GFR decreased $> 50\%$
<b>Stage 3</b>	Increased to more than 300% ( $> 3$ -fold) from baseline, or more than or equal to 4.0 mg/dl ( $\geq 354 \mu\text{mol/l}$ ) with an acute increase of at least 0.5 mg/dl ( $44 \mu\text{mol/l}$ ) or on RRT	Less than 0.3 ml/kg/h for 24 hours or anuria for 12 hours	Failure	Serum creatinine $\times 3$ , or serum creatinine $> 4 \text{ mg/dl}$ ( $> 354 \mu\text{mol/l}$ ) with an acute rise $> 0.5 \text{ mg/dl}$ ( $> 44 \mu\text{mol/l}$ ) or GFR decreased $> 75\%$
			Loss	Persistent acute renal failure=complete loss of kidney function $> 4$ weeks
			End-stage kidney disease	ESRD $> 3$ months

Note: For conversion of creatinine expressed in SI units to mg/dl, divide by 88.4. For both AKIN stage and RIFLE criteria, only one criterion (creatinine rise or urine output decline) needs to be fulfilled. Class is based on the worst of either GFR or urine output criteria. GFR decrease is calculated from the increase in serum creatinine above baseline. For AKIN, the increase in creatinine must occur in  $< 48$  hours. For RIFLE, AKI should be both abrupt (within 1-7 days) and sustained (more than 24 hours). When baseline creatinine is elevated, an abrupt rise of at least 0.5 mg/dl ( $44 \mu\text{mol/l}$ ) to  $> 4 \text{ mg/dl}$  ( $> 354 \mu\text{mol/l}$ ) is sufficient for RIFLE class Failure (modified from Mehta et al.<sup>23</sup> and the report of the Acute Dialysis Quality Initiative consortium<sup>24</sup>). AKI, acute kidney injury; AKIN, Acute Kidney Injury Network; ESRD, end-stage renal disease; GFR, glomerular filtration rate; RIFLE, risk, injury, failure, loss, and end stage; RRT, renal replacement therapy. Reprinted from Endre ZH. Acute kidney injury: definitions and new paradigms. *Adv Chronic Kidney Dis* 2008; 15: 213-221 with permission from National Kidney Foundation<sup>25</sup>; accessed <http://www.ackdjournal.org/article/51548-5595/08j00049-9/fulltext>

Tableau issue de *KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury (19)*

En 2013 des recommandations internationales ont été publiées par le groupe KDIGO. Elles représentent une synthèse des 2 classifications préexistantes (RIFLE de l'Acute Dialysis Quality Initiative et AKIN de l'Acute Kidney Injury Network).

## Section 2: AKI Definition

2.1.1: AKI is defined as any of the following (*Not Graded*):

- Increase in SCr by  $\geq 0.3 \text{ mg/dl}$  ( $\geq 26.5 \mu\text{mol/l}$ ) within 48 hours; or
- Increase in SCr to  $\geq 1.5$  times baseline, which is known or presumed to have occurred within the prior 7 days; or
- Urine volume  $< 0.5 \text{ ml/kg/h}$  for 6 hours.

2.1.2: AKI is staged for severity according to the following criteria (Table 2). (*Not Graded*)

**Table 2 | Staging of AKI**

Stage	Serum creatinine	Urine output
1	1.5-1.9 times baseline OR $\geq 0.3 \text{ mg/dl}$ ( $\geq 26.5 \mu\text{mol/l}$ ) increase	$< 0.5 \text{ ml/kg/h}$ for 6-12 hours
2	2.0-2.9 times baseline	$< 0.5 \text{ ml/kg/h}$ for $\geq 12$ hours
3	3.0 times baseline OR Increase in serum creatinine to $\geq 4.0 \text{ mg/dl}$ ( $\geq 353.6 \mu\text{mol/l}$ ) OR Initiation of renal replacement therapy OR, In patients $< 18$ years, decrease in eGFR to $< 35 \text{ ml/min per } 1.73 \text{ m}^2$	$< 0.3 \text{ ml/kg/h}$ for $\geq 24$ hours OR Anuria for $\geq 12$ hours

Tableau issu de *KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury (19)*

Ces trois dernières définitions (RIFLE, AKIN et KDIGO) sont difficiles à utiliser en pratique en gériatrie car elles nécessitent le débit urinaire et la connaissance de la créatininémie sérique dans les 7 jours précédant l'hospitalisation.

Deuxièmement, les cardiopathies chroniques et l'insuffisance rénale chronique coexistent fréquemment et souvent le scénario clinique ne permet pas de distinguer le primum moven. Les grandes études épidémiologiques ne font pas la distinction entre SCR de type 2 et 4 mais évaluent la prévalence de l'insuffisance rénale chronique dans l'insuffisance cardiaque (12).

Dans cette étude, nous nous sommes intéressés plus particulièrement au SCR de type 1.

### **Pronostic suite à la survenue d'un SCR de type 1**

Une détérioration de la fonction rénale (WRF) est fréquemment décrite chez les patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque (20-21-22). Dans une large méta-analyse rassemblant 28 études et 49 890 patients, sa prévalence a été estimée à 23% (20). Son pronostic est sombre : il est associé à une augmentation de la mortalité intra-hospitalière et à des durées d'hospitalisation > 10 jours (21). La mortalité à 6 mois est estimée à 43% (22).

## **Physiopathologie du SCR type 1**

La réduction de la pression de perfusion rénale secondaire à la baisse du débit cardiaque et l'augmentation de la pression veineuse rénale contribuent à la réduction du débit de filtration glomérulaire dans le SCR de type 1 :

### **→ Système rénine angiotensine et système nerveux sympathique**

En premier lieu, en contexte de décompensation cardiaque, la baisse de la pression de perfusion rénale, secondaire à la baisse du débit cardiaque, entraîne l'activation du système nerveux sympathique et l'augmentation de la libération de rénine par l'appareil juxtaglomérulaire. L'activation du système rénine angiotensine aldostérone (SRAA) engendre une vasoconstriction de l'artériole efférente du glomérule (angiotensine) qui permet de maintenir le débit de filtration glomérulaire normal au prix d'une augmentation de la fraction de filtration. En réponse à ces agents vasoconstricteurs, la médullaire rénale sécrète des prostaglandines vasodilatatrices qui s'opposent à l'augmentation des résistances vasculaires rénales en vasodilatant l'artériole afférente du glomérule. Cela participe au maintien d'une fonction rénale normale en présence d'une réduction du débit sanguin rénal. L'activation du SRAA aboutit également à une rétention hydro-sodée par augmentation de la réabsorption tubulaire de sodium (via l'aldostérone) (23).

En présence d'une insuffisance rénale, les capacités de l'autorégulation rénale sont rapidement épuisées et la diminution du débit sanguin rénal aboutit à une baisse du débit de filtration glomérulaire. Les agents vasoconstricteurs antinatriurétiques deviennent prépondérants par rapport aux agents vasodilatateurs. La rétention hydrosodée ne parvient plus à rétablir une volémie artérielle efficace et entraîne une augmentation de la précharge ventriculaire gauche qui, associée à l'élévation de la postcharge induite par les agents vasoconstricteurs (angiotensine 2), majore le travail cardiaque, favorisant la création d'un cercle vicieux cardio-rénal. (24)

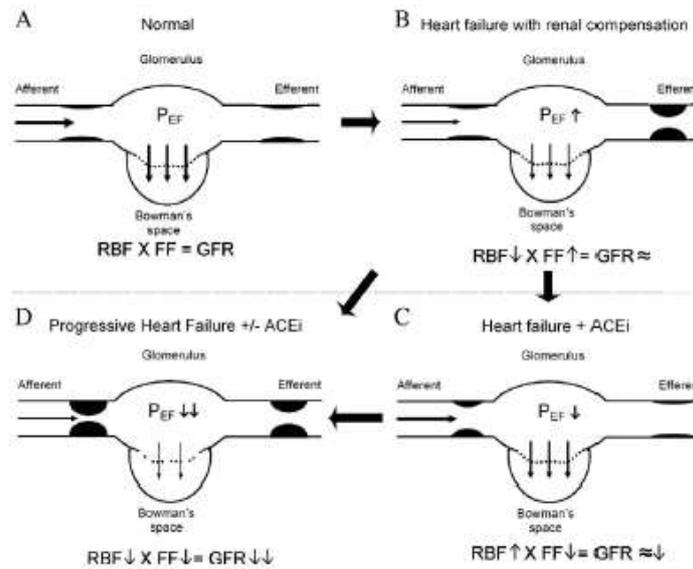


Fig 3. Decreased renal perfusion and progression of renal failure in HF. *Abbreviations:*  $P_{EF}$ , glomerular pressure. A, Normal individual. B, In HF, RBF is decreased because of decreased cardiac output. To preserve GFR, autoregulation of the efferent arteriole results in increased efferent vasoconstriction. This results in increased  $P_{EF}$ , increased FF, and stable GFR.<sup>13</sup> C, ACEi is initiated. Angiotensin-converting enzyme inhibitors predominantly target efferent vasoconstriction. This results in improved RBF and lower FF, whereas GFR on the long term is stable (in the early stages, ACEi will result in modest decrease in GFR).<sup>8,20</sup> D, With or without ACEi, with progression of HF, GFR will drop even further. This is because of both increased afferent vasoconstriction and in absence of ACEi and increased efferent vasoconstriction, resulting in strongly reduced  $P_{EF}$ .<sup>8,13,14</sup> It is possible that with ACEi, the inability of the kidney to adequately increase efferent vasoconstriction, may result in a faster decline in GFR in some cases. Finally, in addition, structural changes of the glomerular membrane will occur resulting in protein leakage.<sup>3</sup>

Figure tirée de *The Cardio Renal Syndrome in Heart Failure* (24)

### → Pression veineuse centrale

L'hypoperfusion rénale ne semble expliquer que partiellement la physiopathologie du SCR. De nombreux patients avec un syndrome cardio-rénal de type 1 ont une tension artérielle normale voire élevée et une fraction d'éjection préservée (25) : l'élévation de la pression veineuse centrale (PVC) joue un rôle majeur en participant à la congestion veineuse rénale (24-26).

En 2009, Mullens montre que, quel que soit l'index cardiaque, la pression veineuse centrale est le déterminant principal d'altération de la fonction rénale dans la décompensation d'insuffisance cardiaque (27). La même année, Damman montre l'impact pronostique négatif d'une hausse de la pression veineuse centrale sur la fonction rénale et la mortalité, mesurée par cathétérisme cardiaque droit (28). En effet, l'augmentation de la pression veineuse centrale conduit à une augmentation de la pression veineuse rénale et de la pression interstitielle

parenchymateuse rénale. Quand la pression interstitielle devient supérieure à la pression tubulaire, le tubule collapse. A terme, l'augmentation de la pression interstitielle induit une inflammation tubulo-interstitielle et de la fibrose (24).

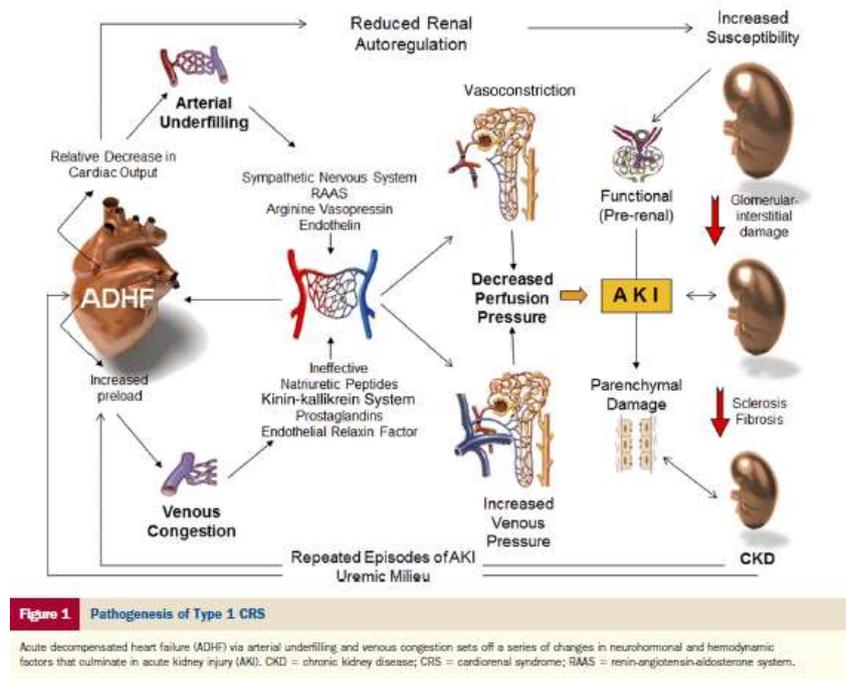


Figure tirée de *Cardio Renal Syndrome type 1* (29)

### **Facteurs de risque du syndrome cardio-rénal de type 1:**

Les principaux facteurs prédictifs de syndrome cardio-rénal de type 1 sont l'âge, l'insuffisance rénale chronique, l'HTA, le diabète et les traitements diurétiques (20). Dans certaines études s'y ajoutent la sévérité de l'insuffisance cardiaque (corrélée à la durée d'évolution de la maladie et la classe NYHA), les cardiopathies ischémiques et l'anémie (20).

L'anémie est une caractéristique commune de l'insuffisance rénale chronique et de l'insuffisance cardiaque. Elle est retrouvée chez 27% des patients insuffisants rénaux chroniques hospitalisés pour décompensation cardiaque (30). Cela a fait apparaître la notion de CRA syndrome (cardio-renal-anaemia syndrome). L'anémie, l'insuffisance rénale chronique et

l'insuffisance cardiaque forment un triangle pathologique, amplifiant mutuellement leurs impacts sur la morbi-mortalité (31).

Bien que la plupart des études publiées jusqu'à présent se soient principalement intéressées à l'association entre l'insuffisance cardiaque à FEVG altérée (HFrEF) et le syndrome cardio-rénal (20), il a récemment été montré que l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée (HFpEF) est plus fortement associée au risque de développer un syndrome cardio-rénal de type 1 (25-32). Cette constatation a d'ailleurs mené Mullens en 2009 à affirmer que la pression veineuse centrale est le déterminant principal d'altération de la fonction rénale dans la décompensation d'insuffisance cardiaque (27).

### **III. Syndrome cardio-rénal du sujet âgé**

Comme vu ci-dessus, l'âge est un des principaux facteurs de risque de syndrome cardio-rénal (20). Plus de 2/3 des octogénaires insuffisants cardiaques présentent une insuffisance rénale chronique définie par une clairance de la créatinine < 60mL/min (10). Dans les études sur le syndrome cardio-rénal de type 1 chez des sujets de 75 ans et plus, les données sur la prévalence, les facteurs associés et le pronostic sont comparables à ceux retrouvés dans la population générale. Onze à vingt-huit pourcent des insuffisants cardiaques de plus de 75 ans hospitalisés pour décompensation d'insuffisance cardiaque développent une altération aiguë de la fonction rénale (WRF) (33 à 41) qui s'associe à une majoration de la mortalité intra-hospitalière (entre 9 et 13% de décès (35-36)) et de la durée de séjour (34-35-36). A moyen terme, cela est associé à une majoration de la mortalité à 1 an (35 à 40% de décès (37-40)) et du nombre de ré-hospitalisation (près de 2/3 de ré-hospitalisation dans l'année) (37 à 41).

Les facteurs de risque de développer un syndrome cardio-rénal sont comparables à ceux cités plus haut soit les antécédents d'insuffisance rénale chronique, l'HTA, les traitements diurétiques, le diabète, l'anémie et la classe NYHA (33 à 41).

Toutefois, à ce jour, il n'existe aucune étude publiée sur le syndrome cardio-rénal dans une population de sujets très âgés avec des comorbidités spécifiques telles que les troubles cognitifs, la dénutrition, les chutes. Une seule étude a montré que l'albuminémie était associée à un mauvais pronostic dans ce contexte, sans détail sur le statut nutritionnel ni les autres variables gériatriques (42)

## **HYPOTHESE**

Notre hypothèse était que la prévalence du syndrome cardio-rénal de type 1 est très élevée dans cette population spécifique et qu'il est associé à des comorbidités spécifiques tels que les chutes ou la dénutrition.

## **OBJECTIF PRINCIPAL**

Notre objectif principal était d'analyser les comorbidités et les caractéristiques gériatriques (chute/dénutrition) associées à la survenue d'un syndrome cardio-rénal (SCR) de type 1 ou autrement appelé altération aiguë de la fonction rénale chez les patients très âgés hospitalisés pour un épisode d'insuffisance cardiaque aiguë.

# **MATERIEL ET METHODE**

## **I. Type d'étude**

Il s'agissait d'une étude observationnelle descriptive, monocentrique, non interventionnelle, non randomisée, non contrôlée.

## **II. Population étudiée**

La population étudiée correspondait aux patients de 75 ans et plus hospitalisés dans les services de Médecine Aiguë Gériatrique du CHU de Nantes entre le 15 novembre 2019 et le 15 mars 2020 et les patients de Médecine Polyvalente Gériatrique entre le 15 mars 2020 et le 30 avril 2020, pour une décompensation cardiaque ou ayant présenté une décompensation cardiaque au cours de leur hospitalisation.

Les critères d'inclusion étaient

- Décompensation cardiaque aiguë ayant nécessité une déplétion hydro-sodée.

Les critères d'exclusion étaient

- Les patients sous tutelle ou curatelle.

## **III. Objectifs et critères de jugement**

L'objectif principal de l'étude était d'analyser les comorbidités et les caractéristiques gériatriques associées à la survenue d'un syndrome cardio-rénal (SCR) de type 1 ou autrement appelé altération aiguë de la fonction rénale chez les patients très âgés hospitalisés pour un épisode d'insuffisance cardiaque aiguë.

L'objectif secondaire était :

- Décrire la prévalence des syndromes cardio-rénaux chez les personnes très âgées hospitalisées en gériatrie

Le critère de jugement principal de l'étude était la présence d'un syndrome cardio-rénal de type 1. Pour plus de clarté nous parlerons en terme d'altération aiguë de la fonction rénale « WRF » pour le syndrome cardio-rénal de type 1. Une altération aiguë de la fonction rénale (WRF) était définie par une augmentation de plus de  $26.5\mu\text{mol/L}$  de la créatinine sérique (soit  $0.3\text{mg/dL}$ ) (12-13-14-15) à l'entrée ou pendant l'hospitalisation par rapport à la dernière créatininémie récupérée quel que soit le délai.

#### **IV. Paramètres d'évaluation**

Les variables étudiées ont été recueillies pour chaque patient via le logiciel Millenium à l'aide des courriers d'hospitalisation en gériatrie, des constantes renseignées, des résultats de laboratoire et des courriers de spécialistes scannés.

- Variables socio-démographiques : Age, Sexe
  - Les comorbidités étaient récupérées dans les antécédents médicaux et en fonction du traitement habituel.
- HTA
  - Cardiopathie sous-jacente : regroupant les pathologies « cardiopathie hypertensive », « Fibrillation atriale/ trouble du rythme », « troubles de la conduction appareillés », « valvulopathies », « cardiopathie dilatée » si renseigné dans antécédents médicaux, « cardiopathie ischémique » traitée par pontage, geste endovasculaire ou médicalement.

- Insuffisance cardiaque antérieure et FEVG antérieure : récupérée si notée dans les antécédents médicaux ou dans les comptes rendus de suivi cardiologique scannés dans Millenium
- Insuffisance rénale chronique : la fonction rénale a été appréciée par l'évaluation de débit de filtration glomérulaire selon la formule CKD-EPI sur le dernier bilan biologique avant cette hospitalisation, que ce soit renseigné dans millenium ou récupéré auprès du médecin traitant.

La classification de la maladie rénale chronique était ensuite la suivante :

- Stade 1 : maladie rénale chronique avec DFG > 90mL/min
  - Stade 2 : DFG 60 – 89 mL/min
  - Stade 3A : DFG 45 – 59mL/min
  - Stade 3B : DFG 30 – 44mL/min
  - Stade 4 : DFG 15 – 29 mL/min
  - Stade 5 : DFG < 15 mL/min
- Diabète de type 2 traité
- Obésité si l'indice de masse corporelle (IMC) était supérieur ou égal à 30 kg/m<sup>2</sup>
- Anémie : le statut d'anémie était rapporté lorsque l'hémoglobine était < 12g/dL
- Insuffisance respiratoire chronique : le diagnostic d'insuffisance respiratoire chronique était retenu en cas de PaO<sub>2</sub> < 60mmHg nécessitant la prescription d'oxygène au domicile
- Pathologies cérébro-vasculaires : le recueil des antécédents d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) et d'accidents ischémiques transitoires (AIT) était regroupé sous le terme de pathologies cérébro-vasculaires
- Cancer : le statut de cancer était rapporté en cas de comorbidité active ou antécédent dans les 5 dernières années
- Hypothyroïdie substituée
- Tabagisme et alcoolisme chronique : si renseigné dans mode de vie

- SAOS et BPCO
- AOMI
  - Variables gériatriques
- Nombre de médicaments : la polymédication était définie par la prise de >4 médicaments/jour
- Nutrition : l'état nutritionnel était évalué en recueillant le poids, l'index de masse corporelle (IMC) et l'albumine (g/L)
- Evaluation de la dépendance : via l'échelle des activités de la vie quotidienne en 6 items - ADL (Activities of Daily Living de Katz) et l'échelle IADL modifiée (Instrumental Activities of Daily Living of Lawton) en 4 items.
- Troubles cognitifs : via le recueil du MMSE (Mini Mental State Examination) et de la BREF (Batterie Rapide d'Efficiency Frontale).
- Chute : dans les 6 derniers mois
- Thymie : la thymie était considérée basse lorsqu'il existait dans les antécédents la notion d'épisode dépressif caractérisée ou en cas de prise d'un traitement antidépresseur
- Comorbidités : La CIRS-G était calculée selon l'échelle en annexe.
  - Variables cardiologiques
- Suivi cardiologique : recueilli si noté dans les antécédents médicaux ou dans les destinataires du courrier d'hospitalisation
- Traitement habituel : recueil du traitement habituel notamment la prise de bêta-bloquant et IEC/ARA2
- Constantes à l'entrée : recueil de la pression artérielle systolique et diastolique à l'arrivée aux urgences ou dans le service en cas d'entrée directe
- Présence de signe de surcharge cardiaque gauche et/ou droite à l'entrée
- Fibrillation atriale sur l'ECG d'entrée

- Paramètres échographiques : FEVG en %, FEVG > 50%, FEVG comprise entre 40 et 50%, FEVG < 40%, VmaxIT, PAPS en mmHg, présence d'une IM, grade de l'IM, taille OD/cm<sup>2</sup>, taille VCI en mm, TAPSE en mm, onde S tricuspide en cm/s, débit cardiaque < 2.5 ml/min/m<sup>2</sup>, type profil mitral : I, II ou III, E/A, E/E', volume OG/ml/m<sup>2</sup>
- Dose cumulée de lasilix IVSE  $\geq$  à 500mg/jour
  - Variables biologiques
- Créatininémie d'entrée, maximale et de sortie
- Jour de l'hospitalisation avec créatininémie maximale
- Urée d'entrée, maximale et de sortie
- Hématocrite, hémoglobine, glycémie, natrémie et glycémié à l'entrée
- Troponine et BNP

## V. Tests statistiques

Une analyse descriptive a été réalisée pour l'ensemble des patients, puis en fonction des 2 groupes (présence ou absence d'altération aiguë de la fonction rénale).

Les variables qualitatives sont : sexe masculin, HTA, insuffisance cardiaque connue, FEVG antérieure altérée/intermédiaire/préservée, cardiopathie ischémique, suivi cardiologique, diabète de type 2, anémie, insuffisance respiratoire chronique, pathologies cérébro-vasculaires, cancer, hypothyroïdie, tabagisme et alcoolisme chronique, SAOS, BPCO, AOMI, antécédent de chutes à répétition, dépression, prise de traitement (pour chaque molécule), présence de signe de surcharge cardiaque droite/gauche à l'entrée, ACFA, FEVG pendant l'hospitalisation > 50%/comprise entre 40 et 50%/< 40%, présence d'une insuffisance mitrale, débit cardiaque < 2.5 ml/min/m<sup>2</sup>, dose cumulée de diurétiques  $\geq$ 500mg IVSE pendant l'hospitalisation, chute

pendant l'hospitalisation, apparition d'une escarre pendant l'hospitalisation, syndrome confusionnel, sortie en SSR. Les variables qualitatives ont été exprimées en effectifs (n) et pourcentages (%), et comparées en utilisant le test de Khi2.

Les variables quantitatives sont : âge, stade MRC (1 à 5), créatininémie antérieure, clairance de la créatininémie antérieure, nombre de médicaments, taille, poids, albuminémie, évaluation de la dépendance avec ADL et IADL, troubles cognitifs avec MMS et BREF, scores de comorbidités (CIRS-G), dose de furosémide dans le traitement habituel, tension artérielle d'entrée systolique et diastolique, les paramètres échographiques (FEVG en %, VmaxIT, PAPS en mmHg, grade de l'insuffisance mitrale, taille OD/cm<sup>2</sup>, taille VCI en mm, TAPSE en mm, onde S tricuspide en cm/s, type profil mitral : I, II ou III, E/A, E/E', volume OG/ml/m<sup>2</sup>) et les paramètres biologiques (créatininémie d'entrée, maximale et de sortie, jour de l'hospitalisation avec créatininémie maximale, urée d'entrée, maximale et de sortie, hémocrite, hémoglobine, glycémie, natrémie et glycémie à l'entrée, troponine et BNP en cours d'hospitalisation).

Les variables quantitatives ont été présentées avec pour chaque valeur : le minimum, le maximum, la moyenne, l'écart-type et la médiane selon la normalité de la variable testée par le test de Shapiro. La comparaison entre les deux groupes a été effectuée avec le test de Student ou Mann-Whitney en fonction du test de normalité.

L'analyse univariée a été utilisée pour sélectionner les variables les plus associées à la présence d'une altération aiguë de la fonction rénale. Les variables avec une p-value <0.10 en univariée et les variables confondantes ont été introduites dans le modèle de régression logistique multivarié après vérification des corrélations. Pour les tests statistiques, une valeur de p<0.05 a été considérée comme significative. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R, version 3.6.2. (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

## **VI. Ethique**

Un avis auprès du Groupe Nantais d’Ethique dans le Domaine de la Santé (GNEDS) est rendu favorable le 07 novembre 2019. Compte tenu du caractère mono-UIC sur données existantes de l’étude, au sein d’un centre hospitalo-universitaire (Loi Jardé), le recueil du consentement des patients n’a pas été réalisé. Les patients ont été informés de l’étude en cours. De plus, par son caractère descriptif, cette étude n’a pas eu d’influence sur la prise en charge des patients. Les données saisies dans la base Excel étaient anonymisées et codées.

# RESULTATS

## I. Population d'étude

Entre le 15 novembre 2019 et le 30 avril 2020, parmi les 161 hospitalisations pour décompensation cardiaque dans un des services de médecine aiguë gériatrique du CHU de Nantes, 152 patients ont été inclus dans l'étude (les patients hospitalisés à répétition n'étaient inclus qu'une fois). Dans cette population d'étude :

- 75 patients avaient une insuffisance cardiaque sans SCR (49%)
- 58 patients avaient une insuffisance cardiaque avec une altération aiguë de la fonction rénale (WRF) (38%)
- 10 patients avaient un SCR de type 2 non décompensé (7%).
- 2 patients avaient un SCR de type 3 (1%)
- 7 patients avaient un SCR de type 5 (5%) (contexte de sepsis mal toléré)

Il n'y avait pas de patient avec un syndrome cardio-rénal de type 4.

Au total, 133 patients ont donc été analysés pour rechercher les facteurs associés à la survenue d'une altération aiguë de la fonction rénale : 75 (soit 56%) avaient une insuffisance cardiaque sans SCR, et 58 (soit 44%) avaient une insuffisance cardiaque avec une altération aiguë de la fonction rénale (WRF).

## II. Comparaison des insuffisants cardiaques avec vs sans altération aiguë de la fonction rénale

### Caractéristiques des patients

Les caractéristiques des deux groupes, insuffisants cardiaques sans SCR vs insuffisants cardiaques avec WRF sont résumées dans le *tableau 1*.

L'échantillon comprenait 75 patients (56%) insuffisants cardiaques sans SCR vs 58 patients (44%) insuffisants cardiaques avec WRF. L'âge moyen de l'échantillon était de 90 ans et il n'y avait pas de différence significative d'âge entre les deux groupes (p=0.9).

L'échantillon était composé majoritairement de femmes (65%) sans différence significative entre les 2 groupes (p= 0.14).

Caractéristiques	Toute population n=133	WRF : oui		WRF : non		P-value*
		n = 58 (44%)	n = 75 (56%)	n = 75 (56%)	n = 58 (44%)	
Age, années, médiane, IQR	90 [86 - 93]	91 [85 - 93]	90 [86 - 93]	90 [86 - 93]	91 [85 - 93]	0.90
Sexe masculin, n (%)	47 (35%)	25 (43%)	22 (29%)	22 (29%)	25 (43%)	0.14
Indice de Masse Corporelle	25.2 [21.2 - 28.8]	26.0 [21.5 - 30.1]	25.0 [21.0 - 27.7]	25.0 [21.0 - 27.7]	26.0 [21.5 - 30.1]	0.21
<b>Comorbidités</b>						
Tabac	25(19%)	13 (22%)	12 (16%)	12 (16%)	13 (22%)	0.47
Alcoolisme chronique	14 (10.5%)	11 (19%)	3 (4%)	3 (4%)	11 (19%)	<b>0.01</b>
Hypertension artérielle	107 (80%)	44 (76%)	63 (84%)	63 (84%)	44 (76%)	0.34
Diabetes	28 (21%)	17 (29%)	11 (15%)	11 (15%)	17 (29%)	0.06
AOMI	24 (18%)	10 (17%)	14 (19%)	14 (19%)	10 (17%)	0.99
Fibrillation atriale	63 (47%)	33 (57%)	30 (40%)	30 (40%)	33 (57%)	0.07
BPCO	11 (83%)	4 (7%)	7 (9%)	7 (9%)	4 (7%)	0.85
Syndrome d'apnée du sommeil	10 (7.5%)	6 (10%)	4 (5%)	4 (5%)	6 (10%)	0.45
Anémie	67 (50%)	37 (64%)	30 (40%)	30 (40%)	37 (64%)	<b>0.02</b>
Accident vasculaire cérébral	24 (18%)	10 (17%)	14 (19%)	14 (19%)	10 (17%)	0.99
Cancer	22 (16.5%)	11 (19%)	11 (15%)	11 (15%)	11 (19%)	0.67
I Respiratoire Chronique	15 (11%)	5 (9%)	10 (13%)	10 (13%)	5 (9%)	0.57
Hypothyroïdie	37 (28%)	21 (36%)	16 (21%)	16 (21%)	21 (36%)	0.08
<b>Caractéristiques cardio-rénales</b>						
I cardiaque antérieure	122 (92%)	54 (93%)	68 (91%)	68 (91%)	54 (93%)	0.85
Cardiopathie ischémique	46 (34.5%)	17 (29%)	29 (39%)	29 (39%)	17 (29%)	0.34
Suivi cardiologique	81 (61%)	35 (60%)	46 (61%)	46 (61%)	35 (60%)	0.98
FEVG antérieure conservée	58 (44%)	28 (48%)	30 (40%)	30 (40%)	28 (48%)	1
FEVG antérieure altérée	13 (10%)	6 (10%)	7 (9%)	7 (9%)	6 (10%)	1
FEVG antérieure intermédiaire	15 (11%)	7 (12%)	8 (13%)	8 (13%)	7 (12%)	1
I Rénale antérieure (DFG<60mL/min)	90 (68%)	48 (83%)	42 (56%)	42 (56%)	48 (83%)	<b>0.002</b>
Créatininémie antérieure	99 [80 - 124]	114 [92 - 149]	90 [69 - 103]	90 [69 - 103]	114 [92 - 149]	< <b>0.001</b>
Clairance par CKDEPI	49 [38 - 63]	39 [28 - 54]	55 [45 - 76]	55 [45 - 76]	39 [28 - 54]	< <b>0.001</b>
IRC Stade 4 et 5	31 (23%)	29 (50%)	2 (3%)	2 (3%)	29 (50%)	< <b>0.001</b>
<b>Caractéristiques gériatriques</b>						
CIRS	18 ± 4	20 ± 4	17 ± 4	17 ± 4	20 ± 4	< <b>0.001</b>
Nombre de ttt /j	8 [6 - 10]	8 [6 - 11]	8 [6 - 10]	8 [6 - 10]	8 [6 - 11]	0.95
MMS	20 [17 - 26]	20 [18 - 26]	20 [16 - 24]	20 [16 - 24]	20 [18 - 26]	0.34

BREF	11 [8 – 14]	13 [8 – 14]	11 [8 – 14]	0.40
Troubles cognitifs	69 (52%)	30 (52%)	39 (52%)	1
Chutes antérieures	62 (47%)	34 (59%)	28 (37%)	<b>0.02</b>
Dépression	39 (29%)	13 (22%)	26 (35%)	0.18
ADL	4.5 [3.5 - 5.5]	4 [3 – 5.0]	5 [3.5 - 5.5]	<b>0.03</b>
IADL	1 [1 – 2]	1 [0 – 2]	1 [1 – 2]	0.38
<b>Ttt diurétiques antérieurs</b>				
Furosémide (binaire)	94 (71%)	43 (74%)	51 (68%)	0.56
Dose Furosémide journalière	80 [40 – 125]	80 [40 -160]	60 [35 -120]	<b>0.02</b>
Thiazidique	15 (11%)	6 (10%)	9 (12%)	0.98
<b>Ttt ins cardiaque</b>				
IEC	33 (25%)	13 (22%)	20 (26%)	0.72
Bblocant	64 (48%)	30 (52%)	34 (45%)	0.58
Antialdostérone	9 (7%)	5 (9%)	4 (5%)	0.70
Sacubitril/Valsartan	1 (0.7%)	0 (0%)	1 (1.3%)	
<b>Ttt cardiologique autre</b>				
Inhibiteur Calcique	41 (31%)	22 (38%)	19 (25%)	0.17
Digoxine	2 (1.5%)	1 (2%)	1 (1.3%)	1
Anticoagulant	40 (30%)	15 (26%)	25 (33%)	0.45
Antiagrégant	67 (50%)	31 (53%)	36 (48%)	0.65

**Tableau 1 : caractéristiques des deux groupes (patients IC sans SCR vs IC avec WRF, n = 133 )**

WRF : altération aiguë de la fonction rénale ; AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive ; I : insuffisance ; FEVG : fraction éjection ventriculaire gauche ; ttt : traitement

p-value significatifs (i.e.,  $p < 0.05$ ) sont en gras.

\* comparaison des groupes par test t de Student ou Mann Whitney ou Chi<sup>2</sup> selon la variable.

Variables liées aux antécédents cardio-vasculaires : Parmi les 133 patients inclus, 122 patients (92%) avaient une insuffisance cardiaque connue et 81 (61%) étaient suivis par un cardiologue sans différence significative entre les deux groupes ( $p= 0.85$  et  $p = 0.98$ ). Quarante-six patients (34.5%) avaient une cardiopathie ischémique connue, sans différence significative entre les deux groupes ( $p= 0.34$ )

Variables liées aux antécédents rénaux : La prévalence globale de l'insuffisance rénale chronique antérieure définie par un DFG<60mL/min était égale à 68%. Les patients du groupe insuffisance cardiaque avec WRF présentaient une insuffisance rénale chronique sévère ou terminale (selon la classification MRC) dans 50% des cas vs 3% dans le groupe sans SCR ( $p<$

0.001). Leur créatininémie antérieure était plus élevée (114 $\mu$ mol/L [92-149] vs 90 $\mu$ mol/L [69-103] ;  $p < 0.001$ ).

Mécanismes du SCR : L'analyse du mécanisme retrouvait une surcharge droite chez 26 patients (37%) et un bas débit chez 8 patients (11%). Le mécanisme n'était pas analysable pour les 24 autres patients.

Caractéristiques	Toute population n=133	WRF : oui	WRF : non	P- value*
		n = 58 (43%)	n = 75 (56%)	
<b>Liées à l'hospitalisation</b>				
Pression artérielle systolique	131 [115 – 142]	123 [113- 138]	137 [122 – 146]	<b>0.02</b>
Pression artérielle diastolique	71 [62 – 81]	68 [62 – 76]	72 [62 – 82]	0.11
IVG	123 (92%)	54 (93%)	69 (92%)	1
IVD	102 (77%)	49 (84%)	53 (71%)	0.09
Créatininémie max	124 [92 – 169]	174 [150 -237]	94 [75 – 115]	<b>&lt;0.001</b>
Urée max	15 [10 – 20]	21 [17 – 32]	11 [9 - 14]	<b>&lt;0.001</b>
Délai créatininémie max	3 [1 – 6]	3 [1 – 5]	3 [1 – 6]	0.87
Sodium	137 [134 – 140]	137 [134-141]	137 [134 – 140]	0.84
Potassium	4.1 [3.6 – 4.6]	4.4 [3.9 – 5.0]	4.0 [3.5 6 4.4]	<b>0.001</b>
Glycémie	7 [6 – 9]	7.3 [5.9 – 9.9]	6.8 [5.8 – 7.9]	0.55
Albumine	31.8 ± 3.8	32.0 ± 4.1	31.4 ± 4.1	0.61
Troponine	60 [33 – 108]	89 [39 – 148]	41 [27 – 76]	<b>0.03</b>
NT-proBNP	4507 [2280 – 11074]	7115 [3689 – 13632]	3549 [1572 – 6392]	<b>&lt;0.001</b>
Hémoglobine	11.6 ± 2.0	11.2 ± 2.0	12.1 ± 2.0	<b>0.04</b>
Hématocrite	36 ± 6.2	34.7 ± 5.8	37 ± 6.3	<b>0.03</b>
ETT pendant hospit	65 (48%)	32 (55%)	33 (44%)	0.26
FEVG altérée	21 (16%)	13 (22%)	8 (10%)	0.18
Syndrome coronarien aiguë	10 (7.5%)	8 (14%)	2 (3%)	<b>0.03</b>
Dose furosémide cumulée >500mg/j	30 (22.5%)	22 (38%)	8 (11%)	<b>&lt;0.001</b>
Urée de sortie	12 [8 – 17]	17 [13 – 28]	9 [7 – 12]	<b>&lt;0.001</b>
Créatininémie de sortie	105 [77 – 155]	148 [106 – 190]	86 [63 – 105]	<b>&lt;0.001</b>
Chutes pendant hospit	3 (2%)	2 (3%)	1 (1.3%)	0.56
Confusion pendant hospit	29 (22%)	16 (17.5%)	13 (17%)	0.20
Escarre	8 (6%)	6 (10%)	2 (3%)	0.13
Durée de séjour	10 [7 – 14]	10 [8 – 15]	9 [7 – 14]	0.22
Sortie en SSR	43 (32%)	24 (41%)	19 (25%)	0.07

**Tableau 1 (suite) caractéristiques des deux groupes (patients IC sans SCR vs IC avec WRF, n= 133)**

IVG : insuffisance ventriculaire gauche ; IVD : insuffisance ventriculaire droite ; ETT : échographie trans-thoracique; FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche; SSR : soins de suite et réadaptation  
p-value significatifs (i.e.,  $p < 0.05$ ) sont en gras.

\* comparaison des groupes par test t de Student ou Mann Whitney ou Chi<sup>2</sup> selon la variable.

Pour la prise en charge de la décompensation cardiaque, 65 patients (48%) avaient eu une échographie trans-thoracique pendant l'hospitalisation. D'après les données échographiques recueillies avant et pendant l'hospitalisation, seuls 21 patients (16%) avaient une FEVG altérée. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes ( $p=0.18$ ). La dose de diurétiques administrée était plus élevée chez les patients insuffisants cardiaques avec WRF avec des doses cumulées  $\geq 500\text{mg/j}$  dans 38% des cas vs 11% ( $p < 0.001$ ). La créatininémie atteignait son maximum en moyenne à J3 d'hospitalisation dans les deux groupes ( $p=0.87$ ). Le facteur déclenchant la décompensation cardiaque était retrouvé dans 57% des cas. Par ordre de

fréquence, les facteurs déclenchants étaient les suivants : les infections pulmonaires (30%), les passages en ACFA ou flutter rapide (13.5%), les anémies (10.5%), les infections urinaires (7%) et les SCA (5%). Finalement, 41% des patients avec WRF sortaient en SSR vs 25% des patients sans SCR (p= 0.07). Les durées de séjour étaient comparables dans les deux groupes (p=0.22).

### **Analyse univariée**

Les résultats de l'analyse univariée sont présentés dans le *tableau 2* ci-dessous.

L'alcoolisme (p= 0.01), le diabète (p= 0.04), l'anémie (p = 0.007), l'hypothyroïdie (p=0.04), l'insuffisance rénale chronique (p< 0.001), une dose importante de furosémide à l'entrée (p=0.03), un score de comorbidité CIRS-G élevé (p < 0.001), une perte d'autonomie sur les ADL (p=0.03) et les chutes antérieures (p=0.01) étaient des variables associées à la présence d'une altération aiguë de la fonction rénale ; de même qu'une hyperkaliémie à l'entrée (p=0.004), une hémoglobine et une hématocrite diminuées (p = 0.04 ; p = 0.03) ou des NT pro BNP augmentés (p = 0.001). La pression artérielle systolique à l'entrée (p = 0.03) ainsi que la présence d'un syndrome coronarien aigu (p=0.03) étaient également associés à la présence d'une altération aiguë de la fonction rénale.

Caractéristiques	Présence d'un syndrome cardio-rénal	
	OR IC [95%]	p-value*
Age	0.99 (0.93 – 1.06)	0.96
Sexe masculin	1.82 (0.89 – 3.77)	0.10
Indice de masse corporelle	1.04 (0.97 – 1.10)	0.24
<b>Comorbidités</b>		
Tabac	1.51 (0.63 – 3.67)	0.34
Alcoolisme chronique	4.61 (1.65 – 21.95)	<b>0.01</b>
Hypertension artérielle	0.60 (0.25 – 1.41)	0.24
Diabètes	2.41 (1.03 – 5.80)	<b>0.04</b>
AOMI	0.90 (0.36 – 2.20)	0.83
Fibrillation atriale	1.98 (0.99– 4.01)	0.05
BPCO	0.71 (0.18 – 2.51)	0.61
Syndrome d'apnée du sommeil	2.04 (0.55 – 8.35)	0.28
Anémie	2.64 (1.30 – 5.42)	<b>0.007</b>
Accident vasculaire cérébral	0.90 (0.36 – 2.20)	0.83
Cancer	1.36 (0.54 – 3.43)	0.51
I Respi chronique	0.61 (0.18 – 1.83)	0.39
Hypothyroïde	2.09 (1.06 – 4.57)	<b>0.04</b>
<b>Caractéristiques cardio-rénales</b>		
I cardiaque antérieure	1.38 (0.40 – 5.50)	0.61
Cardiopathie ischémique	0.66 (0.31 – 1.35)	0.26
Suivi cardio antérieur	1.07 (0.42 – 1.26)	0.84
FEVG antérieure altérée	0.93 (0.27 – 3.03)	0.90
FEVG intermédiaire	0.95 (0.30 – 2.92)	0.93
I Rénale antérieure (DFG<60mL/min)	3.77 (1.71 – 8.91)	<b>&lt;0.001</b>
Créatininémie antérieure	1.03 (1.02 – 1.06)	<b>&lt;0.001</b>
CKDEPI	0.94 (0.92 – 0.96)	<b>&lt;0.001</b>
Stade 4 et 5	17.54 (4.76 – 113.27)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Caractéristiques gériatriques</b>		
CIRS	1.16 (1.06 – 1.27)	<b>&lt;0.001</b>
Nombre de ttt /j	0.99 (0.89 – 1.10)	0.86
MMS	1.03 (0.95 – 1.11)	0.47
BREF	0.57 (0.15 – 2.17)	0.40
Troubles cognitifs	1.05 (0.49 – 2.26)	0.89
Chutes antérieures	2.37 (1.18 – 4.84)	<b>0.01</b>
Dépression	0.54 (0.24 – 1.17)	0.12
ADL	0.74 (0.56 – 0.97)	<b>0.03</b>
IADL	0.88 (0.66 – 1.20)	0.41
<b>Ttt diurétiques</b>		
Furosemide (binaire)	1.34 (0.63 – 2.93)	0.44
Dose Furosémide	1.00 (1.00 – 1.00)	<b>0.03</b>
Thiazidique	0.84 (0.27 – 2.49)	0.76

Ttt ins cardiaque			
	IEC	0.81 (0.35 – 1.75)	0.57
	Bbloquant	1.29 (0.65 – 2.57)	0.46
	Antialdostérone	1.67 (0.43 – 7.04)	0.46
	Inhibiteur Calcique	1.80 (0.85 – 3.80)	0.12
	Anticoagulant	0.69 (0.32 – 1.47)	0.35
	Antiagrégant	1.24 (0.65 – 2.48)	0.53
Liées à l'hospitalisation			
	Pression artérielle systolique	0.98 (0.97 – 0.99)	<b>0.03</b>
	Pression artérielle diastolique	0.97 (0.95 – 1.00)	0.06
	IVG	1.17 (0.31 – 4.78)	0.81
	IVD	2.25 (0.97 – 5.61)	0.06
	Sodium	0.00 (0.93 – 1.05)	0.99
	Potassium	1.95 (1.24 – 3.17)	<b>0.004</b>
	Glycémie	1.02 (0.89 – 1.15)	0.78
	Albumine	1.02 (0.93 – 1.11)	0.62
	Troponine	1.00 (0.99 – 1.00)	0.15
	NT-proBNP	1.00 (1.00 – 1.00)	<b>0.003</b>
	Hémoglobine	0.83 (0.70 – 0.99)	<b>0.04</b>
	Hématocrite	0.94 (0.89 – 0.99)	<b>0.03</b>
	FEVG altérée	2.14 (0.83 – 5.83)	0.12
	Syndrome coronarien aigu	5.84 (1.39 – 33.78)	<b>0.03</b>

**Tableau 2 : Facteurs associés à la présence d'une altération aiguë de la fonction rénale en analyse univariée**

AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive ; I : insuffisance ; FEVG : fraction éjection ventricule gauche ; ttt : traitement ; IVG : insuffisance ventriculaire gauche, IVD : insuffisance ventriculaire droite  
p-value significatifs (i.e.,  $p < 0.05$ ) sont en gras.

\* comparaison des groupes par un test de régression logistique.

### **Analyse multivariée**

Pour l'analyse multivariée, les variables corrélées étaient : la valeur de la troponine et la survenue d'un syndrome coronarien aigu, l'alcoolisme chronique avec l'anémie, l'hématocrite, l'anémie et l'hémoglobine. Les variables troponine, alcoolisme chronique, hématocrite et anémie n'ont donc pas été incluses dans le modèle statistique final.

Les résultats de l'analyse multivariée sont exposés dans le *tableau 3*.

L'anémie (p=0.04), l'insuffisance rénale chronique (p= 0.004), l'hypothyroïdie (p=0.01), les chutes à répétition (p= 0.04), un score de CIRS-G élevé (p= 0.03), des NT pro BNP élevés (p= 0.01) étaient des variables associées à la présence d'une altération aiguë de la fonction rénale.

Caractéristiques	Survenue d'une WRF modèle ajustement total		Survenue d'une WRF modèle pas à pas avec âge et sexe	
	OR IC [95%]	P - value*	OR IC [95%]	p-value*
Age	0.91 (0.80 – 1.03)	0.48	0.98 (0.90 – 1.07)	0.11
Sexe masculin	1.66 (0.44 – 6.66)	0.16	1.61 (0.88 – 6.85)	0.41
Hypertension artérielle	0.55 (0.12 – 2.62)	0.45		
Diabète	1.32 (0.23 – 7.47)	0.75		
Fibrillation atriale	2.41 (0.60 – 10.28)	0.22		
Hypothyroïdie	3.47 (1.55 – 21.35)	<b>0.01</b>	3.49 (1.27 – 10.16)	<b>0.01</b>
FEVG antérieure altérée	0.74 (0.07 – 6.40)	0.79		
I Rénale antérieure (DFG<60mL/min)	6.99 (1.57 – 27.05)	<b>0.01</b>	5.90. (1.89 – 20.83.)	<b>0.004</b>
CIRS	1.18 (1.03 – 1.39)	<b>0.03</b>	1.13 (1.02 – 1.27)	<b>0.03</b>
Chutes antérieures	4.09 (1.12 – 17.28)	<b>0.04</b>	3.45 (1.23 – 10.79)	<b>0.04</b>
ADL	0.97 (0.60 – 1.64)	0.92		
Dose Furosémide	1.00 (0.99 – 1.00)	0.35		
Pression artérielle systolique	1.02 (0.99 – 1.05)	0.18		
Pression artérielle diastolique	0.95 (0.89 – 1.01)	0.16		
NT-proBNP	1.00 (1.00 – 1.00)	<b>0.03</b>	1.00 (1.00 – 1.01)	<b>0.01</b>
Hémoglobine	0.76 (0.54 – 1.01)	0.06	0.79 (0.67 – 1.00)	<b>0.04</b>
SCA	1.37 (0.60 – 45.42)	0.15		

**Tableau 3 : Facteurs associés à la présence d'une altération aiguë de la fonction rénale en analyse multivariée**

WRF : altération aiguë de la fonction rénale ; FEVG : fraction éjection ventricule gauche ; I : insuffisance.  
p-value significatifs (i.e., p < 0.05) sont en gras.

\* comparaison des groupes par un test de régression logistique.

## DISCUSSION

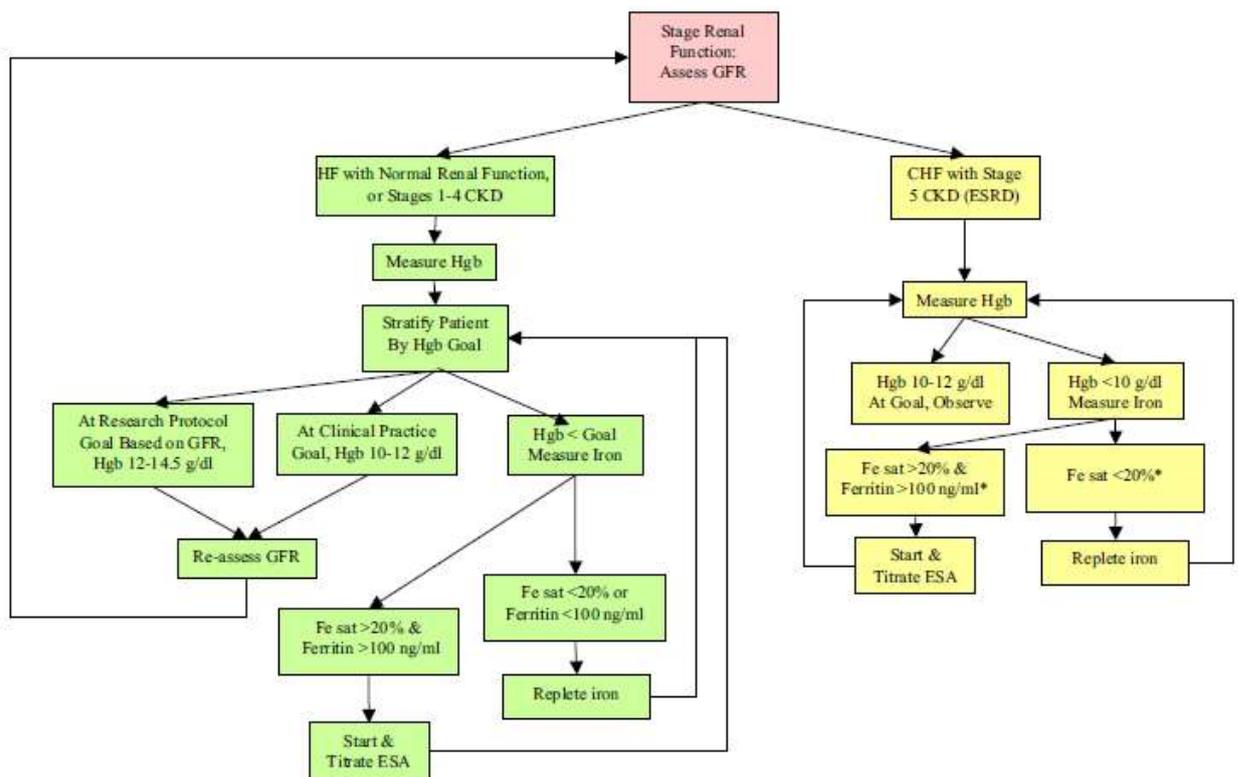
Dans cette étude incluant des patients très âgés hospitalisés pour insuffisance cardiaque, les facteurs associés à la survenue d'une altération aiguë de la fonction rénale étaient soit des facteurs antérieurs connus tels que l'insuffisance rénale chronique ou le Nt-pro-BNP et la présence d'une anémie mais également des facteurs gériatriques tels que le poids des comorbidités mesuré par l'échelle CIRS-G et la présence de chutes antérieures. Une dernière variable, l'hypothyroïdie, était également associée à la survenue d'une altération aiguë de la fonction rénale.

**Dans notre étude, l'insuffisance rénale chronique, l'anémie et l'hypothyroïdie étaient des comorbidités associées à l'altération aiguë de la fonction rénale du sujet âgé.**

L'insuffisance rénale chronique et l'anémie sont des facteurs de risque connus de développer un syndrome cardio-rénal de type 1 (20). Leur association avec l'insuffisance cardiaque a été décrite en 2002 par Silverberg et al. sous le terme de cardio-renal-anaemia syndrome (CRAS) (43). Dans l'insuffisance rénale, l'anémie est liée en grande partie à un déficit en production d'EPO par le rein. L'insuffisance cardiaque se caractérise par une diminution de la sensibilité à l'EPO secondaire à l'inflammation chronique. Un troisième mécanisme serait une carence en fer par malabsorption intestinale(31). Chez des sujets hospitalisés pour décompensation d'insuffisance cardiaque, la présence concomitante d'une insuffisance rénale chronique définie par un DFG < 60mL/min et d'une anémie est associée à un mauvais pronostic : majoration du risque de saignement, de transfusions de concentrés globulaires, de ré-hospitalisation pour décompensation cardiaque dans les 3 mois et de décès à 1 an (30).

En 2007, Toblli et al, montrent que chez des sujets insuffisants cardiaques à FEVG altérée < 35% qui présentent une anémie et une insuffisance rénale chronique modérée, la supplémentation en fer IV réduit le taux de NT-proBNP et l'inflammation et améliore la FEVG,

la classe NYHA, les capacités fonctionnelles, la fonction rénale et la qualité de vie (44). En 2009, Kazory et al. redéfinissent les objectifs d'hémoglobine dans le cadre du syndrome cardio-rénal et proposent une stratégie de prise en charge exposée ci-dessous (31). Le seuil d'hémoglobine proposé est à 10g/dl avec une recherche quasi-systématique de carence martiale définie par une ferritine < 100ng/ml ou un coefficient de saturation < 20%, quel que soit le type d'insuffisance cardiaque présentée par le patient (FEVG préservée ou altérée).



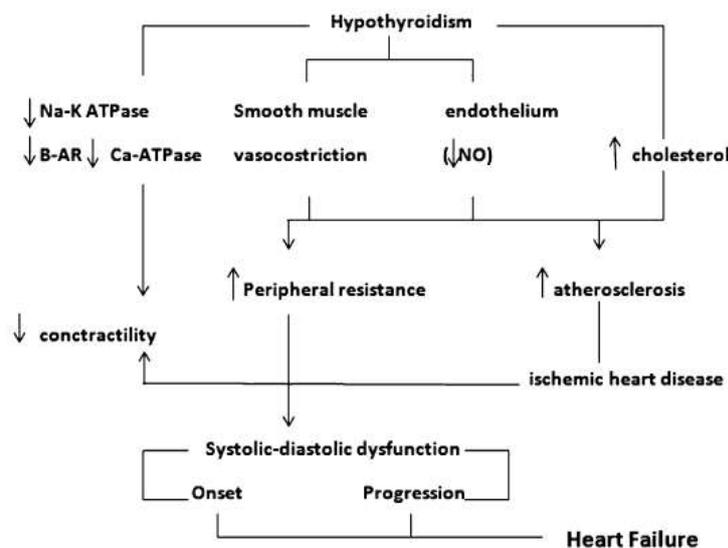
**Figure 2** Proposed Iterative Strategy for Anemia Correction in Patients With CKD and HF

\*Using ferritin levels as a criteria for iron depletion is controversial as they can be confounded by inflammatory conditions. CHF = congestive heart failure; CKD = chronic kidney disease; ESA = erythropoiesis-stimulating agent; ESRD = end-stage renal disease; Fe sat = iron saturation; GFR = glomerular filtration rate; HF = heart failure; Hgb = hemoglobin concentration.

Figure tirée de « *Anemia : The Point of Convergence or Divergence for Kidney Disease and Heart Failure ?* » - Kazory et al (31).

Concernant l'hypothyroïdie, son association avec la survenue d'un syndrome cardio-rénal n'avait pas été étudiée jusqu'à présent. Cependant aux vues des données de la littérature, ce

résultat n'est pas surprenant. L'hypothyroïdie primaire est une pathologie fréquente (1 à 2% de la population générale). Sa prévalence augmente avec l'âge et le sexe féminin (45). Dans la littérature, l'hypothyroïdie est indépendamment associée à l'insuffisance cardiaque et l'insuffisance rénale chronique. Tout d'abord, les hormones thyroïdiennes agissent directement sur le cœur et le système circulatoire par une majoration de l'effet inotrope myocardique, du rythme cardiaque et une vasodilatation périphérique entraînant une augmentation du débit cardiaque. Dans l'hypothyroïdie, il y a une baisse de la contractilité, de la fréquence cardiaque et du temps de relaxation diastolique entraînant une dysfonction ventriculaire gauche diastolique au repos et systolique à l'effort. L'hypothyroïdie favorise également le développement d'athérome coronarien par l'hypercholestérolémie induite (LDL élevé) (45-46)



**Fig. 1** Hypothyroidism and heart failure: pathophysiological mechanisms  
 Na-K ATPase: Sodium-potassium pump, Ca<sup>2+</sup>-ATPase: calcium pump, β-AR: Beta adrenergic receptor, NO: Nitric oxide

Figure tirée de « Dysthyroidism and chronic heart failure : pathophysiological mechanisms and therapeutic approaches » (45)

L'hypothyroïdie est associée à une augmentation du risque de cardiopathie ischémique, insuffisance cardiaque et pathologies cérébro-vasculaires (45 -47). Chez les sujets insuffisants cardiaques la présence d'une hypothyroïdie est aussi de mauvais pronostic : augmentation du risque de mise en place d'un dispositif d'assistance ventriculaire, du nombre de transplantation cardiaque et de décès (48-49).

Il n'existe pas d'étude sur l'association entre hypothyroïdie et insuffisance rénale aiguë en contexte cardio-vasculaire. Toutefois on sait que l'hypothyroïdie est fréquente chez les sujets atteints d'insuffisance rénale chronique et elle est associée à une augmentation du risque cardio-vasculaire par les mécanismes d'athérosclérose, dysfonctionnement endothélial, inflammation et modification de la pression artérielle (50-51).

Bien qu'il s'agisse surtout de références analysant le SCR de type 2, les résultats de notre étude ne semblent donc pas surprenants. L'hypothyroïdie semblait s'intégrer aux comorbidités communément retrouvées dans le syndrome cardio-rénal.

**Dans notre étude, les syndromes gériatriques tels que le poids des comorbidités et les chutes étaient associés au syndrome cardio-rénal du sujet très âgé.**

Le poids de comorbidités mesuré par le score de comorbidités CIRS – G était fortement associé à la survenue d'un SCR. Ce résultat est concordant avec les données de la littérature. Dans leur étude sur les facteurs de risque et le pronostic du syndrome cardio-rénal chez des insuffisants cardiaques âgés hospitalisés pour décompensation cardiaque aiguë, Hu et al. retrouvent le score de Charlson comme facteur de risque de développer une insuffisance rénale aiguë en analyse univariée (52). Dans notre étude nous avons choisi d'utiliser l'échelle CIRS-G pour mesurer le poids des comorbidités. La Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) a été initialement développée par Linn et al. et publiée dans la revue JAGS en 1968 (53). Dans la CIRS, les comorbidités sont classées dans 14 domaines d'organes selon une échelle de gravité allant de 0

à 4 pour chaque domaine en incluant la sévérité de la pathologie. Cette échelle a été revue par Miller et al. en 1992 afin de l'ajuster aux problèmes courants de la population gériatrique. Renommée « CIRS for Geriatrics » (CIRS-G) (54), elle met l'accent sur la morbidité en recourant à des exemples concrets. Par exemple, les pathologies de la catégorie « téguments musculo-squelettiques » sont corrélées à l'invalidité qu'elles engendrent en se référant aux Activités de la Vie Quotidienne (AVQ) et Activités Instrumentales de la Vie Quotidienne (AIVQ). Ou encore, dans la catégorie "troubles psychiatriques et comportementaux", les troubles cognitifs sont cotés en fonction de leur intensité : légers, modérés et sévères. La CIRS-G prend en compte plus de maladies que le score de Charlson ainsi que leur gravité. Elle reflète bien mieux le poids du cumul des comorbidités.

Dans notre population d'étude, l'antécédent de chutes à répétition était également associé à la survenue de syndrome cardio-rénal. Ce résultat est très intéressant car il illustre bien l'interrelation entre les comorbidités et les syndromes gériatriques. En effet, l'insuffisance cardiaque aiguë ou chronique et l'insuffisance rénale aiguë ou chronique sont toutes deux des pathologies favorisant la survenue d'une chute.

Concernant l'insuffisance cardiaque, une étude de cohorte rétrospective sur 6 ans, incluant 2456 patients tout âge confondu ayant été hospitalisés pour une problématique cardio-vasculaire aiguë, montre que 60% des patients ont un risque de chute élevé (55). Ce risque est d'autant plus important que le patient présente d'autres comorbidités non cardiovasculaires notamment l'insuffisance rénale chronique, puis l'arthrose, l'ostéoporose, la BPCO, les troubles cognitifs, la dépression, les cancers (55).

Toutefois, nous ne pouvons exclure un biais de confusion dans l'association entre chutes et syndrome cardio-rénal. En effet, le recueil de données a également inclus les chutes récentes potentiellement associées à une rhabdomyolyse +/- compliquée d'insuffisance rénale aiguë. Il

n'y a pas de valeur seuil de créatine kinase (CPK) définie au-dessus de laquelle le risque d'insuffisance rénale aiguë est augmenté. Cela se produit généralement lorsque co-existent des conditions telles qu'une septicémie, une déshydratation, une acidose. La rhabdomyolyse est un syndrome clinico-biologique dû à la lyse des fibres musculaires striées squelettiques dont le contenu protéique est relargué dans la circulation (créatine phosphokinase (CK), myoglobine et autres protéines). Plusieurs mécanismes contribuent à l'insuffisance rénale aiguë au cours de la rhabdomyolyse. Premièrement la myoglobine et ses dérivés sont responsables de lésions tubulaires par toxicité directe. Deuxièmement, la précipitation de la myoglobine favorisée par un climat acide entraîne une obstruction tubulaire distale. Un dernier mécanisme est une ischémie par vasoconstriction intra-rénale secondaire à l'activation du SRAA et du système sympathique par l'hypovolémie efficace induite par l'œdème intra-cellulaire. Dans l'insuffisance cardiaque aiguë, l'hypovolémie efficace induite par la diminution du débit cardiaque est un facteur déterminant d'une diminution du volume circulant efficace au cours de la rhabdomyolyse (56). La rhabdomyolyse constitue donc un biais dans l'association chutes à répétition et survenue du critère de jugement principal « syndrome cardio-rénal » ayant pu surestimer cette association.

Quoi qu'il en soit, cette association est importante à prendre en compte pour la prise en charge thérapeutique des patients hospitalisés pour chutes et présentant une décompensation cardiaque. De plus, la prévention du risque de chute est un élément majeur de la prise en charge d'un sujet âgé insuffisant cardiaque mais semble d'autant plus importante s'il y a d'autres facteurs de risque de SCR. Dans l'étude de Manneman, un risque de chute modéré ou élevé est associé à une augmentation du nombre de ré-hospitalisations dans les 30 jours et à 1 an et une augmentation de la mortalité à 1 an. Les causes de ré-hospitalisation ou de décès sont plus souvent liées à des événements non cardio-vasculaires (55). Les chutes à répétition pourraient donc aussi avoir un impact pronostique dans le syndrome cardio-rénal du sujet âgé.

**Enfin, le dosage des NT-proBNP était associé à la survenue d'une altération aiguë de la fonction rénale.**

Leur dosage était plus élevé dans le groupe avec altération aiguë de la fonction rénale. Ce résultat est difficilement interprétable en raison d'une diminution de leur excrétion rénale. Cependant il est concordant avec les données de la littérature (57). Leur dosage a d'ailleurs une valeur pronostique puisque la persistance d'une augmentation des NT-pro-BNP après déplétion chez des patients hospitalisés pour décompensation cardiaque et ayant présenté une détérioration aiguë de leur fonction rénale (WRF) est un facteur de mauvais pronostic (58-59).

**Dans des études antérieures chez les personnes plus jeunes, plusieurs variables ont été décrites comme associées à la survenue d'une altération aiguë de la fonction rénale et ne sont pas retrouvées significatives (ou à la limite de la significativité) dans notre étude, telles que l'HTA, le diabète ou la prise de traitements diurétiques (20).**

Concernant l'HTA, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes. Ce résultat est discordant avec les données de la littérature qui pour la plupart retrouvent l'HTA comme facteur prédictif de SCR type 1 (20). Chez les sujets âgés fragiles et comorbides, la pression artérielle systolique est moins informative sur le risque cardio-vasculaire. La PAS augmente avec l'âge ; la PAD augmente jusqu'à 50-60 ans, se stabilise puis décroît. Parmi les sujets âgés la pression pulsée permet une meilleure identification du risque cardio-vasculaire (60). Il y avait un possible biais de mesure, pour des raisons pratiques nous nous étions basées sur la notion d'HTA dans les antécédents médicaux et non la pression pulsée précisément. Pour autant, ce résultat est difficile à expliquer, et possiblement en lien avec le manque de puissance de notre étude. A noter par contre, la **pression artérielle systolique** à l'entrée était une variable

inversement associée à la présence d'un SCR. Ce résultat est concordant avec la littérature. En effet, si l'HTA chronique est un facteur de risque de développer un syndrome cardio-rénal de type 1 (20), une chute de la pression artérielle systolique à la phase aiguë d'une décompensation d'insuffisance cardiaque est un facteur prédictif d'insuffisance rénale aiguë secondaire (61-62).

Le **diabète** est souvent associé au syndrome cardio-rénal de type 1 dans les études antérieures (20). Nous retrouvons une association significative uniquement en analyse univariée possiblement par manque de puissance.

Concernant la **prise de traitements diurétiques**, bien qu'il n'y ait pas eu de différence significative constatée entre les deux groupes, la tendance était en faveur d'une association entre l'altération aiguë de la fonction rénale et des doses du furosémide plus importantes dans le traitement habituel. Ce résultat est concordant avec les données de la littérature (20). Les traitements diurétiques sont un des principaux facteurs de risque de SCR type 1 (20). Cette augmentation des doses est possiblement secondaire à une cardiopathie plus avancée. Une deuxième hypothèse est le développement d'une résistance aux diurétiques (63).

### **Dans notre étude, la prévalence du syndrome cardio-rénal de type 1 était élevée.**

La prévalence d'une détérioration aiguë de la fonction rénale (WRF) était égale à 38%. Ce résultat est supérieur à ceux rapportés par des études antérieures. Dans sa méta-analyse, Damman estime la prévalence d'une WRF à 23% (20). En détaillant les études où la moyenne d'âge était > 75 ans sa prévalence reste comparable allant de 11 à 28% selon les séries (33 à 41). Comme l'âge est un facteur de risque de développer un SCR et que la moyenne d'âge des patients inclus dans cette étude était de 90 ans, nos résultats semblent cohérents (20). La prévalence du syndrome cardio-rénal de type 5 semblait élevée (égale à 5%). Toutefois ce résultat est difficile à interpréter car il existe peu de données sur l'épidémiologie du SCR de

type 5 (64). Finalement la prévalence du syndrome cardio-rénal de type 2, 3 et 4 était faible, ce qui est cohérent puisque notre cohorte était constituée de patients insuffisants cardiaques chroniques en situation aiguë.

Pour les patients inclus dans l'étude, les facteurs déclenchants la décompensation cardiaque étaient par ordre de fréquence : les infections pulmonaires, les passages en ACFA ou flutter rapide, les anémies, les infections urinaires et les SCA.

Les patients de notre étude présentaient une insuffisance cardiaque à FEVG altérée dans seulement 16% des cas. Parmi ceux qui avaient pu bénéficier d'une ETT à la phase aiguë de la décompensation d'insuffisance cardiaque, la détérioration de la fonction rénale (WRF) était le plus souvent liée à une surcharge droite. Ceci est concordant avec les données de la littérature : l'élévation de la pression veineuse centrale est le déterminant principal d'altération de la fonction rénale dans la décompensation d'insuffisance cardiaque à FEVG préservée (24-26-27).

**D'après la comparaison des syndromes gériatriques chez les patients âgés insuffisants cardiaques présentant ou non une altération aiguë de la fonction rénale, la dénutrition et la perte d'autonomie fonctionnelle étaient également des variables intéressantes à analyser mais non significatives dans notre étude.**

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes pour la prévalence de **la dénutrition**. Il existait cependant un possible biais de mesure car l'évaluation du statut nutritionnel s'est limitée au calcul de l'IMC et au dosage de l'albuminémie. La dénutrition est fréquente et s'associe à une augmentation de la morbi-mortalité dans l'insuffisance cardiaque ainsi que dans l'insuffisance rénale (65 à 68). Dans une étude réalisée par A Gigante (69), la prévalence de la dénutrition dans le syndrome cardio-rénal est mesurée à 45% et s'associe à

une augmentation de la mortalité à 6 mois. D'autres études sont nécessaires pour mesurer la prévalence de la dénutrition et son impact pronostique dans cette population.

Bien qu'il n'y ait pas eu de différence significative constatée entre les deux groupes, la tendance était en faveur d'une **perte des activités de la vie quotidienne** mesurée par l'ADL, plus bas dans le groupe insuffisant cardiaque avec altération aiguë de la fonction rénale. Ce résultat semble pouvoir découler des constats précédemment faits. Premièrement, la polymorbidité est associée à une perte d'indépendance fonctionnelle et une augmentation du nombre d'années passées avec un handicap (70). La perte d'autonomie est constante au cours de l'évolution de l'insuffisance cardiaque et est associée à un mauvais pronostic (71). L'insuffisance rénale chronique et l'anémie associée à une insuffisance rénale chronique sont aussi responsables d'une diminution des ADL (71). Deuxièmement, on sait que le déclin des performances physiques et les chutes répétées sont associés à une forte morbi-mortalité accélérant le processus de perte d'indépendance et d'autonomie (55-72-73). De plus, les patients avec une altération aiguë de la fonction rénale semblaient plus sujets à perdre en autonomie au cours de leur hospitalisation puisque 41% d'entre eux sortaient en SSR vs 25% dans le groupe sans SCR.

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes pour le nombre de traitement pris au quotidien, la présence de troubles cognitifs, le MMS et la BREF ou la présence d'une dépression. Il existait un biais de mesure par nombreuses données manquantes pour les troubles cognitifs et la dépression. Nous n'avons pas trouvé d'étude antérieure pour comparer ces derniers résultats.

**Au total, la prise en charge des comorbidités ainsi que la prévention du risque de chute et de dénutrition apparaissent comme des éléments importants dans l'évaluation gériatrique du sujet âgé insuffisant cardiaque afin de limiter la survenue d'une altération aiguë de la fonction rénale potentiellement compliquée de perte d'indépendance fonctionnelle.**

## Forces et Limites de l'étude

Ce travail comporte plusieurs limites :

Tout d'abord, l'étude perd en puissance du fait de son caractère observationnel mais aussi en raison du faible nombre de patients inclus.

Deuxièmement, le caractère monocentrique de l'étude peut induire un biais de recrutement.

Enfin, il existe des biais de mesure. Ces dernières années, des nouvelles définitions de l'insuffisance rénale aiguë ont été proposées par des groupes de consensus interdisciplinaires : les classifications RIFLE, AKIN et KDIGO (17-18-19). Ces échelles permettent de diagnostiquer et évaluer avec plus de précision la gravité et la progression de l'insuffisance rénale aiguë (19). Pour des raisons pratiques, nous avons choisi de définir le syndrome cardio-rénal de type 1 comme l'apparition d'une altération de la fonction rénale définie par une augmentation de plus de  $26.5\mu\text{mol/L}$  soit  $0.3\text{mg/dL}$  à l'entrée ou pendant l'hospitalisation par rapport à la dernière créatininémie récupérée, quel que soit le délai. Cette définition correspond dans la littérature à l'appellation WRF (Worsening Renal Function). Etant moins précise, cela a pu sur-estimer la prévalence du syndrome cardio-rénal de type 1. Il en est de même pour la définition du syndrome cardio-rénal de type 2. Nous avons choisi de définir l'insuffisance rénale chronique dans le syndrome cardio-rénal de type 2 par une créatininémie  $> 1.5\text{mg/dL}$  (soit  $132\mu\text{mol/L}$ ) (basée sur le seuil de créatininémie fixé dans la cohorte de Framingham (74)) ce qui a pu sous-estimer la prévalence du syndrome cardio-rénal de type 2.

L'originalité de ce travail réside sur la population d'étude. En effet, très peu d'études ont inclus des patients très âgés. Or, cette partie de la population va augmenter dans les années à venir et présente des particularités de prise en charge liées aux nombreuses comorbidités et syndromes gériatriques. Les patients de notre étude étaient en majorité des femmes très âgées et qui présentaient une insuffisance cardiaque à FEVG préservée. Ces premières données

correspondaient aux données descriptives publiées sur l'insuffisance cardiaque du sujet très âgé (3-4). Les résultats concernant l'association entre les chutes et la survenue de SCR permettent d'insister d'autant plus sur la prévention primaire des chutes dans cette population.

## **CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES**

Dans cette étude incluant des patients très âgés hospitalisés pour décompensation d'insuffisance cardiaque, la prévalence du syndrome cardio-rénal de type 1 était élevée, de près d'un patient sur deux. Les éléments importants sont l'association entre la survenue d'une altération aiguë de la fonction rénale et l'anémie, les chutes et l'hypothyroïdie. En effet, ces éléments pourraient être dépistés et traités en amont de l'évènement aigu. Les autres facteurs associés à la survenue d'une altération aiguë de la fonction rénale étaient des facteurs antérieurement connus tels que l'insuffisance rénale chronique ou le Nt-pro-BNP, ainsi que le niveau de comorbidité. Dans cette population, l'impact pronostique de la survenue d'un syndrome cardio-rénal n'est pas connu. Cette étude sera donc poursuivie avec un recueil de données à 6 mois en vue d'évaluer la mortalité et les ré-hospitalisations de ces patients en fonction des variables gériatriques.

## REFERENCES

- 1- Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, Straus SM, Hofman A, Deckers JW, Wittteman JC, Stricker BH. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J.* 2004 ;25(18):1614-9.
- 2- Najafi F, Jamrozik K, Dobson AJ. Understanding the 'epidemic of heart failure': a systematic review of trends in determinants of heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2009;11(5):472-9.
- 3- Bouilly C, Vidal JS, Guibert E, Ghazali FN, Pesce A, Beauplet B, Roger JD, Carrière I, Timbely B, Idiri H, Constensoux JP, Durocher AM, Dubail D, Fargier M, Jeandel C, Berrut G, Hanon O; SFGG study group. National survey on the management of heart failure in individuals over 80 years of age in French geriatric care units. *BMC Geriatr.* 2019 ;19(1):204.
- 4- Komajda M, Hanon O, Hochadel M, Follath F, Swedberg K, Gitt A, Cleland JG. Management of octogenarians hospitalized for heart failure in Euro Heart Failure Survey I. *Eur Heart J.* 2007 28(11):1310-8.
- 5- Mahjoub H, Rusinaru D, Soulière V, Durier C, Peltier M, Tribouilloy C. Long-term survival in patients older than 80 years hospitalised for heart failure. A 5-year prospective study. *Eur J Heart Fail.* 2008;10(1):78-84.
- 6- Dharmarajan K, Rich MW. Epidemiology, Pathophysiology, and Prognosis of Heart Failure in Older Adults. *Heart Fail Clin.* 2017;13(3):417-426.
- 7- Braunstein JB, Anderson GF, Gerstenblith G, Weller W, Niefeld M, Herbert R, Wu AW. Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among Medicare beneficiaries with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(7):1226-33.
- 8- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83.
- 9- Oudejans I, Mosterd A, Zuithoff NP, Hoes AW. Comorbidity drives mortality in newly diagnosed heart failure: a study among geriatric outpatients. *J Card Fail.* 2012 ;18(1):47-52.
- 10-Komajda M, Hanon O, Hochadel M, Lopez-Sendon JL, Follath F, Ponikowski P, Harjola VP, Drexler H, Dickstein K, Tavazzi L, Nieminen M. Contemporary management of octogenarians hospitalized for heart failure in Europe: Euro Heart Failure Survey II. *Eur Heart J.* 2009 ;30(4):478-86.
- 11-Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2008 ;52(19):1527-39.
- 12-Ronco C, McCullough P, Anker SD, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM, Bellomo R, Berl T, Bobek I, Cruz DN, Daliento L, Davenport A, Haapio M, Hillege H, House AA, Katz N, Maisel A, Mankad S, Zanco P, Mebazaa A, Palazzuoli A, Ronco F, Shaw A, Sheinfeld G, Soni S, Vescovo G, Zamperetti N, Ponikowski P; Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J.* 2010 ;31(6):703-11

- 13-Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Taylor DO, Starling RC, Young JB, Tang WHW. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2009 ;53(7):589-596.
- 14-Krumholz HM, Chen YT, Vaccarino V, Wang Y, Radford MJ, Bradford WD, Horwitz RI. Correlates and impact on outcomes of worsening renal function in patients > or =65 years of age with heart failure. *Am J Cardiol.* 2000 ;85(9):1110-3.
- 15-Forman DE, Butler J, Wang Y, Abraham WT, O'Connor CM, Gottlieb SS, Loh E, Massie BM, Rich MW, Stevenson LW, Young JB, Krumholz HM. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004 ;43(1):61-7.
- 16-Damman K, Tang WH, Testani JM, McMurray JJ. Terminology and definition of changes renal function in heart failure. *Eur Heart J.* 2014 ;35(48):3413-6.
- 17-Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P; Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care.* 2004 ;8(4):R204-12.
- 18-Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A; Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007;11(2):R31.
- 19-Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2012;120(4):c179-84.
- 20-Damman K, Valente MA, 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.* 2014 ;35(7):455-69.
- 21-Forman DE, Butler J, Wang Y, Abraham WT, O'Connor CM, Gottlieb SS, Loh E, Massie BM, Rich MW, Stevenson LW, Young JB, Krumholz HM. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004 ;43(1):61-7.
- 22-Damman K, Navis G, Voors AA, Asselbergs FW, Smilde TD, Cleland JG, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Worsening renal function and prognosis in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Card Fail.* 2007 ;13(8):599-608.
- 23-Boudoulas KD, Triposkiadis F, Parissis J, Butler J, Boudoulas H. The Cardio-Renal Interrelationship. *Prog Cardiovasc Dis.* 2017;59(6):636-648.
- 24-Damman K, Voors AA, Navis G, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. The cardiorenal syndrome in heart failure. *Prog Cardiovasc Dis.* 2011;54(2):144-53.
- 25-Ronco C, Ciccoira 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.* 2012 ;60(12):1031-42.
- 26-Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, Chang TI, Costa S, Lentine KL, Lerma EV, Mezue K, Molitch M, Mullens W, Ronco C, Tang WHW, McCullough PA; American Heart Association Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and Council on Clinical Cardiology. Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2019;139(16):e840-e878.

- 27-Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Taylor DO, Starling RC, Young JB, Tang WHW. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(7):589-596.
- 28-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.* 2009;53(7):582-588.
- 29-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.* 2012;60(12):1031-42.
- 30-Al-Jarallah M, Rajan R, Al-Zakwani I, Dashti R, Bulbanat B, Sulaiman K, Alsheikh-Ali AA, Panduranga P, AlHabib KF, Al Suwaidi J, Al-Mahmeed W, AlFaleh H, Elasar A, Al-Motarreb A, Ridha M, Bazargani N, Asaad N, Amin H. Incidence and impact of cardiorenal anaemia syndrome on all-cause mortality in acute heart failure patients stratified by left ventricular ejection fraction in the Middle East. *ESC Heart Fail.* 2019;6(1):103-110.
- 31-Kazory A, Ross EA. Anemia: the point of convergence or divergence for kidney disease and heart failure? *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(8):639-47.
- 32-Löfman I, Szummer K, Evans M, Carrero JJ, Lund LH, Jernberg T. Incidence of, Associations With and Prognostic Impact of Worsening Renal Function in Heart Failure With Different Ejection Fraction Categories. *Am J Cardiol.* 2019;124(10):1575-1583.
- 33-Verdiani V, Lastrucci V, Nozzoli C. Worsening renal function in patients hospitalized with acute heart failure: risk factors and prognostic significances. *Int J Nephrol.* 2010 ;2011:785974.
- 34-Chittineni H, Miyawaki N, Gulipelli S, Fishbane S. Risk for acute renal failure in patients hospitalized for decompensated congestive heart failure. *Am J Nephrol.* 2007;27(1):55-62.
- 35-Krumholz HM, Chen YT, Vaccarino V, Wang Y, Radford MJ, Bradford WD, Horwitz RI. Correlates and impact on outcomes of worsening renal function in patients > or =65 years of age with heart failure. *Am J Cardiol.* 2000;85(9):1110-3.
- 36-Lassus JP, Nieminen MS, Peuhkurinen K, Pulkki K, Siirilä-Waris K, Sund R, Harjola VP; FINN-AKVA study group. Markers of renal function and acute kidney injury in acute heart failure: definitions and impact on outcomes of the cardiorenal syndrome. *Eur Heart J.* 2010;31(22):2791-8.
- 37-Cioffi G, Tarantini L, Pulignano G, Del Sindaco D, De Feo S, Opasich C, Dilenarda A, Stefenelli C, Furlanello F. Prevalence, predictors and prognostic value of acute impairment in renal function during intensive unloading therapy in a community population hospitalized for decompensated heart failure. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2007;8(6):419-27.
- 38-Rusinaru D, Buiciuc O, Houpe D, Tribouilloy C. Renal function and long-term survival after hospital discharge in heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Cardiol.* 2011;147(2):278-82.
- 39-Breidhardt T, Socrates T, Noveanu M, Klima T, Heinisch C, Reichlin T, Potocki M, Nowak A, Tschung C, Arenja N, Bingisser R, Mueller C. Effect and clinical prediction of worsening renal function in acute decompensated heart failure. *Am J Cardiol.* 2011;107(5):730-5.

- 40-Kociol RD, Greiner MA, Hammill BG, Phatak H, Fonarow GC, Curtis LH, Hernandez AF. Long-term outcomes of medicare beneficiaries with worsening renal function during hospitalization for heart failure. *Am J Cardiol.* 2010 ;105(12):1786-93.
- 41-Belziti CA, Bagnati R, Ledesma P, Vulcano N, Fernández S. Worsening renal function in patients admitted with acute decompensated heart failure: incidence, risk factors and prognostic implications. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63(3):294-302. English, Spanish.
- 42-Liu M, Chan CP, Yan BP, Zhang Q, Lam YY, Li RJ, Sanderson JE, Coats AJ, Sun JP, Yip GW, Yu CM. Albumin levels predict survival in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(1):39-44.
- 43-Silverberg D, Wexler D, Blum M, Wollman Y, Iaina A. The cardio-renal anaemia syndrome: does it exist? *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18 Suppl 8:viii7-12.
- 44-Toblli JE, Lombraña A, Duarte P, Di Gennaro F. Intravenous iron reduces NT-pro-brain natriuretic peptide in anemic patients with chronic heart failure and renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(17):1657-65.
- 45-Rizzo C, Gioia MI, Parisi G, Triggiani V, Iacoviello M. Dysthyroidism and Chronic Heart Failure: Pathophysiological Mechanisms and Therapeutic Approaches. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1067:239-253..
- 46-Bielecka-Dabrowa A, Godoy B, Suzuki T, Banach M, von Haehling S. Subclinical hypothyroidism and the development of heart failure: an overview of risk and effects on cardiac function. *Clin Res Cardiol.* 2019;108(3):225-233.
- 47-Rodondi N, Bauer DC, Cappola AR, Cornuz J, Robbins J, Fried LP, Ladenson PW, Vittinghoff E, Gottdiener JS, Newman AB. Subclinical thyroid dysfunction, cardiac function, and the risk of heart failure. The Cardiovascular Health study. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(14):1152-9.
- 48-Kannan L, Shaw PA, Morley MP, Brandimarto J, Fang JC, Sweitzer NK, Cappola TP, Cappola AR. Thyroid Dysfunction in Heart Failure and Cardiovascular Outcomes. *Circ Heart Fail.* 2018;11(12):e005266.
- 49-Mitchell JE, Hellkamp AS, Mark DB, Anderson J, Johnson GW, Poole JE, Lee KL, Bardy GH. Thyroid function in heart failure and impact on mortality. *JACC Heart Fail.* 2013;1(1):48-55.
- 50-Afsar B, Yilmaz MI, Siriopol D, Unal HU, Saglam M, Karaman M, Gezer M, Sonmez A, Eyileten T, Aydin I, Hamcan S, Oguz Y, Covic A, Kanbay M. Thyroid function and cardiovascular events in chronic kidney disease patients. *J Nephrol.* 2017;30(2):235-242.
- 51-Rhee CM. Thyroid disease in end-stage renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2019;28(6):621-630.
- 52-Hu W, He W, Liu W, Fang X, Wu Y, Yu F, Hao W. Risk Factors and Prognosis of Cardiorenal Syndrome Type 1 in Elderly Chinese Patients: A Retrospective Observational Cohort Study. *Kidney Blood Press Res.* 2016;41(5):672-679.
- 53-Linn BS, Linn MW, Gurel L. Cumulative illness rating scale. *J Am Geriatr Soc.* 1968;16(5):622-6.
- 54-Miller MD, Paradis CF, Houck PR, Mazumdar S, Stack JA, Rifai AH, Mulsant B, Reynolds CF 3rd. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Res.* 1992 ;41(3):237-48.
- 55-Manemann SM, Chamberlain AM, Boyd CM, Miller DM, Poe KL, Cheville A, Weston SA, Koepsell EE, Jiang R, Roger VL. Fall Risk and Outcomes Among

- Patients Hospitalized With Cardiovascular Disease in the Community. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2018 ;11(8):e004199.
- 56-Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med*. 2009 Jul 2;361(1):62-72. doi: 10.1056/NEJMra0801327. Erratum in: *N Engl J Med*. 2011;364(20):1982.
- 57-Dos Reis D, Fraticelli L, Bassand A, et al. Impact of renal dysfunction on the management and outcome of acute heart failure: results from the French prospective, multicentre, DeFSSICA survey. *BMJ Open*. 2019;9(1):e022776.
- 58-Okabe T, Yakushiji T, Kido T, Kimura T, Asukai Y, Shimazu S, Saito J, Oyama Y, Igawa W, Ono M, Ebara S, Yamashita K, Yamamoto MH, Amemiya K, Isomura N, Ochiai M. Poor prognosis of heart failure patients with in-hospital worsening renal function and elevated BNP at discharge. *ESC Heart Fail*. 2020;7(5):2912–21.
- 59-Wettersten N, Horiuchi Y, van Veldhuisen DJ, Mueller C, Filippatos G, Nowak R, Hogan C, Kontos MC, Cannon CM, Müeller GA, Birkhahn R, Taub P, Vilke GM, Barnett O, McDonald K, Mahon N, Nuñez J, Briguori C, Passino C, Murray PT, Maisel A. B-type natriuretic peptide trend predicts clinical significance of worsening renal function in acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(12):1553-1560.
- 60-Benetos A, Petrovic M, Strandberg T. Hypertension Management in Older and Frail Older Patients. *Circ Res*. 2019;124(7):1045-1060.
- 61-Voors AA, Davison BA, Felker GM, Ponikowski P, Unemori E, Cotter G, Teerlink JR, Greenberg BH, Filippatos G, Teichman SL, Metra M; Pre-RELAX-AHF study group. Early drop in systolic blood pressure and worsening renal function in acute heart failure: renal results of Pre-RELAX-AHF. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(9):961-7.
- 62-Uthoff H, Breidhardt T, Klima T, Aschwanden M, Arenja N, Socrates T, Heinisch C, Noveanu M, Frischknecht B, Baumann U, Jaeger KA, Mueller C. Central venous pressure and impaired renal function in patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(4):432-9.
- 63-Metra M, Nodari S, Parrinello G, Bordonali T, Bugatti S, Danesi R, Fontanella B, Lombardi C, Milani P, Verzura G, Cotter G, Dittrich H, Massie BM, Dei Cas L. Worsening renal function in patients hospitalised for acute heart failure: clinical implications and prognostic significance. *Eur J Heart Fail*. 2008;10(2):188-95.
- 64-Ronco C, McCullough P, Anker SD, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM, Bellomo R, Berl T, Bobek I, Cruz DN, Daliento L, Davenport A, Haapio M, Hillege H, House AA, Katz N, Maisel A, Mankad S, Zanco P, Mebazaa A, Palazzuoli A, Ronco F, Shaw A, Sheinfeld G, Soni S, Vescovo G, Zamperetti N, Ponikowski P; Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J*. 2010;31(6):703-11.
- 65-Caimi G, Carollo C, Lo Presti R. Pathophysiological and clinical aspects of malnutrition in chronic renal failure. *Nutr Res Rev*. 2005;18(1):89-97.
- 66-Dunn SP, Bleske B, Dorsch M, Macaulay T, Van Tassell B, Vardeny O. Nutrition and heart failure: impact of drug therapies and management strategies. *Nutr Clin Pract*. 2009;24(1):60-75.
- 67-Kitamura M, Izawa KP, Yaekura M, Mimura Y, Nagashima H, Oka K. Differences in nutritional status and activities of daily living and mobility in elderly hospitalized patients with heart failure. *ESC Heart Fail*. 2019;6(2):344-350..
- 68-Lourenço P, Silva S, Friões F, Alvelos M, Amorim M, Couto M, Torres-Ramalho P, Guimarães JT, Araújo JP, Bettencourt P. Low prealbumin is strongly associated with adverse outcome in heart failure. *Heart*. 2014;100(22):1780-5.

- 69-Gigante A, Rosato E, Barbano B, Di Mario F, Di Lazzaro-Giraldi G, Gasperini ML, Pofi R, Laviano A. Malnutrition is prevalent in patients with cardiorenal syndrome and negatively influences clinical outcome. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2018;32(1):163-166.
- 70-Rizzuto D, Melis RJF, Angleman S, Qiu C, Marengoni A. Effect of Chronic Diseases and Multimorbidity on Survival and Functioning in Elderly Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65(5):1056-1060.
- 71-Schnelle J, Osterweil D, Globe D, Sciarra A, Audhya P, Barlev A. Chronic kidney disease, anemia, and the association between chronic kidney disease-related anemia and activities of daily living in older nursing home residents. *J Am Med Dir Assoc*. 2009 ;10(2):120-6.
- 72-Wennie Huang WN, Perera S, VanSwearingen J, Studenski S. Performance measures predict onset of activity of daily living difficulty in community-dwelling older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58(5):844-52..
- 73-Stalenhoef PA, Diederiks JP, de Witte LP, Schiricke KH, Crebolder HF. Impact of gait problems and falls on functioning in independent living persons of 55 years and over: a community survey. *Patient Educ Couns*. 1999;36(1):23-31
- 74-Culleton BF, Larson MG, Wilson PW, Evans JC, Parfrey PS, Levy D. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int*. 1999 ;56(6):2214-9.

# ANNEXES

**Annexe 1** : CIRS-G tiré de l'article *Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale (56)*

	sucun problème	léger problème	problème modéré	problème sévère	problème très grave
1. Cardiaque (cœur uniquement) .....	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
2. Hypertension artérielle (score basé sur la sévérité; les lésions organiques sont cotées séparément) .....	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
3. Vasculo-hématopoïétique (sang, vaisseaux sanguins et cellules sanguines, moelle osseuse, rate, ganglions).....	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
4. Appareil respiratoire (poumons, bronches, trachée sous le larynx) .....	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
5. Ophtalmologique et ORL (yeux, oreilles, nez, pharynx, larynx).....	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
6. Appareil gastro-intestinal supérieur (oesophage, estomac et duodénum; pancréas; hors diabète).....	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
7. Appareil gastro-intestinal inférieur (intestins, hernies).....	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
8. Hépatique (foie et voies biliaires) .....	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
9. Rénal (uniquement les reins) .....	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
10. Appareil génito-urinaire (uretères, vessie, urètre, prostate, appareil génital) .....	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
11. Téguments musculo-squelettiques (muscles, os, peau).....	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
12. Nerveux central et périphérique (cerveau, moelle épinière, nerfs; hors démence) .....	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
13. Endocrino-métabolique (y compris diabète, thyroïde ; seins ; infections systémiques ; intoxications) .....	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
14. Troubles psychiatriques / comportementaux (y compris démence, dépression, anxiété, agitation/délire, psychose).....	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4

**Vu, le Président du Jury,**

Professeur Gilles BERRUT

**Vu, le Directeur de Thèse,**

Docteur Anne-Sophie BOUREAU

**Vu, le Doyen de la Faculté,**

Professeur Pascale JOLLIET

**NOM : Courtois**

**PRENOM : Anne**

**Etude des caractéristiques cliniques, biologiques et comorbidités associées à la survenue d'un syndrome cardio-rénal type 1 chez les patients âgés insuffisants cardiaques.**

**RESUME**

**Introduction :** Le syndrome cardio-rénal est défini comme une entité physiopathologique complexe touchant le cœur et les reins dans laquelle la dysfonction aiguë ou chronique d'un des organes induit une dysfonction aiguë ou chronique de l'autre organe. Les principaux facteurs de risque de syndrome cardio-rénal de type 1 sont l'âge, l'insuffisance rénale chronique, l'HTA, le diabète et les traitements diurétiques. Le syndrome cardio-rénal est une problématique courante lors de la prise en charge des patients âgés insuffisants cardiaques. Toutefois, à ce jour, il n'y a aucune étude publiée sur le syndrome cardio-rénal dans une population de patients très âgés avec des comorbidités spécifiques telles que les troubles cognitifs, la dénutrition, les chutes. L'objectif de cette étude était d'analyser les comorbidités et les caractéristiques gériatriques associées à la survenue d'un syndrome cardio-rénal (SCR) de type 1 ou autrement appelé altération aiguë de la fonction rénale chez les patients très âgés hospitalisés pour un épisode d'insuffisance cardiaque aiguë

**Méthode :** La population étudiée correspondait aux patients de 75 ans et plus hospitalisés pour décompensation cardiaque dans un des services de Médecine Aiguë Gériatrique du CHU de Nantes entre le 15 novembre 2019 et le 30 avril 2020. Ils étaient répartis en deux groupes selon la présence ou non d'un syndrome cardio-rénal de type 1. L'altération aiguë de la fonction rénale (WRF) se définissait comme une augmentation de plus de 26.5 $\mu$ mol/L de la créatinine sérique (soit 0.3mg/dL) à l'entrée ou pendant l'hospitalisation par rapport à la dernière créatininémie récupérée quel que soit le délai.

**Résultats :** 133 patients ont été inclus : 75 (soit 56%) avaient une insuffisance cardiaque sans SCR, et 58 (soit 44%) avaient une insuffisance cardiaque avec WRF. L'âge moyen de l'échantillon était de 90 ans et était composé majoritairement de femmes (65%) L'anémie ( $p=0.04$ ), l'insuffisance rénale chronique sévère ou terminale ( $p= 0.004$ ), l'hypothyroïdie ( $p=0.01$ ), les chutes à répétition ( $p= 0.04$ ), un score de CIRS-G élevé ( $p= 0.03$ ) et des NT pro BNP élevés ( $p= 0.01$ ) étaient des variables associées à la présence d'un SCR.

**Conclusion :** La prévalence du syndrome cardio-rénal était élevée, de près d'un patient sur deux. Les éléments importants sont l'association entre la survenue d'une altération aiguë de la fonction rénale et l'anémie, les chutes et l'hypothyroïdie. En effet, ces éléments pourraient être dépistés et traités en amont de l'évènement aigu. Les autres facteurs associés à la survenue d'un syndrome cardio-rénal étaient des facteurs antérieurement connus tels que l'insuffisance rénale chronique ou le Nt-pro-BNP, ainsi que le niveau de comorbidité.

**MOTS CLES :** syndrome cardio-rénal ; sujet âgé ; comorbidités