

République Algérienne Démocratique et Populaire.
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Mouloud Mammeri de Tizi-ouzou.
Faculté de Médecine.

N° d'ordre : 2751/TZO

**THESE DE DOCTORAT
EN SCIENCES MEDICALES
(D.E.S.M)**

**TITRE
SYNDROMES CORONAIRES AIGUS
ET DYSFONCTION RENALE.**

Soutenu par :

Brahim KICHOU
Maitre-Assistant en Cardiologie
Faculté de Médecine de Tizi-ouzou

Directeur de thèse :

Professeur Farid HADDOUM
Faculté de Médecine d'Alger

Membres du jury :

Professeur Djamila ADGHAR (Présidente)
Professeur Naïma HAMOUDI
Professeur Dalila KHEMRI
Professeur Malika BOUCELMA

2014

Dédicace

A mes parents à qui je dois tout.

*A mon épouse Nora qui m'a soutenu
et encouragé tout au long de ce travail.*

*A mes enfants Rayan et Sélena
qui ont dû accepter mes longues absences
durant la réalisation de ce travail.*

Remerciements

A mon directeur de thèse, le Professeur Farid HADDOUM, qui m'a fait honneur de diriger ce travail impliquant deux spécialités médicales à la fois distinctes et intriquées. Il m'a soutenu sans faille et à tout point de vue. Qu'il trouve ici l'expression de mon entière reconnaissance et de ma profonde gratitude.

A Madame la présidente du jury, le Professeur Djamila ADGHAR, ainsi qu'aux autres membres du jury, les Professeurs Naima HAMOUDI, Malika BOUCELMA et Dalila KHEMRI qui ont expertisé ce travail et rehaussé par leurs présences le niveau de cette soutenance de thèse.

Aux Docteurs Nora HENINE et Louisa KICHOU qui ont largement contribué à la réalisation de ce travail durant toutes ses étapes.

Aux Docteurs Samira ABROUK et Djamila HANOUNE (Institut National de Santé Publique) qui ont su démystifier pour moi les statistiques et leurs applications dans le domaine médical.

A Monsieur Ali BELKACEM pour son entière disponibilité et son aide précieuse durant l'exploitation des questionnaires, la saisie des données et la mise en forme du document final.

Sommaire

Abréviations et Acronymes.

I/ Problématique et justification de l'étude.	1
II/ Maladie Rénale Chronique.	4
II.1/ Epidémiologie de la maladie rénale chronique.	4
II.2/ Définition et classification en stades de sévérité de la maladie rénale chronique.	5
II.3/ Recommandations de prise en charge diagnostique et thérapeutique selon le stade de la maladie rénale chronique.	7
III/ Méthodes d'évaluation de la fonction rénale.	9
III.1/ Mesures directes du DFG utilisant un traceur exogène.	9
III.2/ Evaluation de la fonction rénale utilisant uniquement le dosage plasmatique de marqueurs endogènes de filtration glomérulaire.	10
III.2.a/ L'urée.	10
III.2.b/ La créatinine.	11
III.2.c/ La cystatine C.	13
III.3/ Mesure directe de la clairance urinaire de la créatinine endogène.	14
III.4/ Formules ou équations d'estimation du DFG dérivées de la créatininémie. .	14
III.4.a/ Formule de Cockcroft et Gault.	14
III.4.b/ Formule MDRD.	15
III.4.c/ Comparaison des formules de Cockcroft-Gault et MDRD.	16
III.4.d/ Formule CKD-EPI.	19
III.4.e/ Equations estimant le DFG à partir du taux sérique de cystatine C.	21
III.4.f/ Equations d'estimation du DFG et prédiction du risque.	24

III.4.g/ Impact du report automatique du DFG estimé sur le diagnostic et le pronostic de la MRC.	26
IV/ Syndromes coronaires aigus.	28
IV.1/ Définition et classification des syndromes coronaires aigus.	28
IV.2/ Données épidémiologiques.	29
IV.3/ Données physiopathologiques.	30
IV.4/ STEMI.	30
IV.4.a/ Diagnostic initial.	30
IV.4.b/ Evaluation initiale du risque.	31
IV.4.c/ Délais optimaux d'intervention dans le STEMI.	32
IV.4.d/ Thérapies de reperfusion.	32
IV.4.d.1/ Rétablissement du flux coronaire et reperfusion tissulaire myocardique.	32
IV.4.d.2/ Sélection de la stratégie de reperfusion.	33
IV.4.d.3/ Angioplastie de sauvetage.	34
IV.4.d.4/ Stratégie de reperfusion pharmaco-invasive.	34
IV.4.d.5/ Aspects procéduraux de l'angioplastie primaire.	34
IV.4.d.6/ Pharmacothérapie périprocédurale de l'angioplastie primaire.	36
IV.4.d.7/ Prévention et traitement de l'obstruction microvasculaire et du « no reflow ».	38
IV.4.d.8/ Fibrinolyse intraveineuse et les interventions associées. ...	38
IV.4.e/ Thérapies à long terme.	40
IV.5/ NSTEMI-ACS.	42
IV.5.a/ Diagnostic initial.	42

IV.5.a.1/ Présentation clinique.	42
IV.5.a.2/ Electrocardiogramme.	43
IV.5.a.3/ Biomarqueurs.	43
IV.5.a.4/ Echocardiographie.	45
IV.5.b/ Evaluation initiale du risque.	45
IV.5.b.1/ Evaluation clinique du risque.	45
IV.5.b.2/ Marqueurs de risque électrocardiographiques.	45
IV.5.b.3/ Biomarqueurs.	46
IV.5.b.4/ Scores de risque.	46
IV.5.c/ Stratégies thérapeutiques.	47
IV.5.c.1/ Agents anti-ischémiques.	47
IV.5.c.2/ Antiagrégants plaquettaires.	47
IV.5.c.3/ Anticoagulants.	49
IV.5.c.4/ Revascularisation coronaire.	50
IV.5.c.5/ Thérapies à long terme.	51
IV.6/ Saignements au cours des syndromes coronaires aigus.	51
IV.6.a/ Relations entre saignement et mortalité.	51
IV.6.b/ Mécanismes physiopathologiques impliqués.	52
IV.6.c/ Définitions des hémorragies au cours des SCA.	52
IV.6.d/ La nouvelle définition internationale consensuelle des saignements : BARC.	53
IV.6.e/ Evaluation du risque hémorragique durant l'hospitalisation pour SCA.	54
IV.6.f/ Prévention et gestion des complications hémorragiques.	54

V/ Interactions entre maladies cardiaques et dysfonctions rénales : Les syndromes cardiorénaux.	56
V.1/ Définition générale des syndromes cardiorénaux.	56
V.2/ Classification des syndromes cardiorénaux en cinq types.	56
V.3/ SCR de type 1 ou syndrome cardiorénal aigu.	57
V.3.a/ Insuffisance cardiaque aigüe.	57
V.3.b/ Atteinte rénale aigüe.	58
V.3.c/ Implications pronostiques de l'atteinte combinée cardiaque et rénale.	58
V.3.d/ Mécanismes physiopathologiques.	59
V.3.d.1/ Baisse du débit cardiaque et hypoperfusion rénale.	59
V.3.d.2/ Congestion veineuse.	60
V.3.d.3/ Activation de l'endothélium vasculaire.	60
V.3.d.4/ élévation de la pression intra-Abdominale.	61
V.3.e/ Aspects thérapeutiques.	61
V.3.e.1/ Diurétiques.	61
V.3.e.2 / Ultrafiltration extracorporelle.	63
V.3.e.3/ Vasodilatateurs.	63
V.3.e.4/ Agents inotropes.	65
V.3.e.5/ Place des bloqueurs du SRAA et des bêtabloquants.	66
V.3.e.6/ Place de la ventilation non invasive à pression positive dans l'insuffisance cardiaque aigüe.	66
V.3.f/ Perspectives futures.	66
V.3.f.1/ Antagonistes des récepteurs de la vasopressine.	66
V.3.f.2/ Antagonistes des récepteurs A1 de l'adénosine.	67

V.3.g/ Nouveaux biomarqueurs de l'atteinte rénale aigue précoce.	67
V.3.g.1/ NGAL.	67
V.3.g.2/ La cystatine C.	68
V.3.g.3/ KIM-1.	68
V.3.g.4/ IL-18.	69
V.4/ SCR de type 2 ou syndrome cardiorénal chronique.	69
V.4.a/ Définition et épidémiologie.	69
V.4.b/ Aspects pronostiques.	70
V.4.c/ Aspects physiopathologiques.	70
V.4.c.1/ Perturbations hémodynamiques.	70
V.4.c.2/ Activation neurohormonale.	70
V.4.c.3/ Activation inflammatoire.	71
V.4.d/ Prise en charge thérapeutique.	73
V.4.d.1/ Thérapies diminuant l'activation neurohormonale.	73
V.4.d.2/ Thérapies de resynchronisation cardiaque.	74
V.4.d.3/ Traitement de l'anémie.	74
V.4.d.4/ Thérapies anti-inflammatoires.	75
V.5/ SCR de type 3 ou syndrome rénocardiaque aigu.	75
V.5.a/ Définition.	75
V.5.b/ Epidémiologie.	76
V.5.c/ Mécanismes physiopathologiques.	76
V.5.d/ Biomarqueurs de l'atteinte cardiaque aigüe.	76
V.6/ SCR de type 4 ou syndrome rénocardiaque chronique.	77

V.6.a/ Définition.	77
V.6.b/ Aspects épidémiologiques et pronostiques du SCR de type 4.	77
V.6.b.1/ MRC au stade 5.	77
V.6.b.2/ MRC aux stades moins avancés.	77
V.6.c/ Aspects physiopathologiques.	79
V.6.c.1/ Prévalence élevée des facteurs de risque cardiovasculaires classiques.	79
V.6.c.2/ Facteurs de risque cardiovasculaires non traditionnels.	79
V.6.c.3/ Nihilisme thérapeutique.	81
V.6.d/ Considérations thérapeutiques dans le SCR de type 4.	81
VI/ Néphropathie induite par le contraste.	83
VI.1/ Epidémiologie et pronostic.	83
VI.2/ Définitions de la néphropathie induite par le contraste : les points de controverse.	83
VI.3/ Définitions de l'insuffisance rénale aigue.	84
VI.4/ Mécanismes physiopathologiques de la néphropathie induite par le contraste.	85
VI.5/ Néphropathie induite par le contraste et syndromes cardiorénaux.	86
VI.6/ Prévention et traitement de la néphropathie induite par le contraste.	86
VI.6.a/ Mesures générales de prévention de la NIC.	86
VI.6.b/ Stratégies pharmacologiques de prévention de la NIC.	87
VII/ Objectifs de l'étude.	90
VII.1/ Objectif principal.	90
VII.2/ Objectifs secondaires.	90
VIII/ Méthodologie.	91

VIII.1/ Type d'étude.	91
VIII.2/ Population de l'étude.	91
VIII.3/ Collecte des données et variables recueillies.	92
VIII.4/ Estimation du débit de filtration glomérulaire.	96
VIII.5/ Stratification du risque à l'admission.	98
VIII.6/ Stratification du risque hémorragique à l'admission.	99
VIII.7/ Critères de jugement.	100
VIII.8/ Méthodes d'analyse statistique.	101
VIII.9/ Calcul du nombre de sujets nécessaires.	106
IX/ Résultats.	109
IX.1/ Principales caractéristiques cliniques et démographiques de la population. ...	109
IX.1.a/ Effectif de la population.	109
IX.1.b/ Origine géographique.	109
IX.1.c/ Répartition selon l'âge.	110
IX.1.d/ Répartition selon le sexe.	111
IX.1.e/ Fréquence des principaux facteurs de risque cardiovasculaire.	112
IX.1.f/ Type et topographie des SCA.	113
IX.1.g/ Index de risque à l'admission.	115
IX.1.h/ Pression artérielle systolique et fréquence cardiaque à l'admission.	116
IX.1.i/ Fraction d'éjection ventriculaire gauche.	117
IX.1.j/ Taux de glycémie à l'admission.	117
IX.1.k/ Taux d'hémoglobine à l'admission.	119

IX.1.l/ Score de risque hémorragique.	120
IX.1.m/ Thérapies reçues.	120
IX.1.n/ Mort subite récupérée à l'admission.	122
IX.2/ Prévalence de la dysfonction rénale.	122
IX.2.a/ Créatinine sérique à l'admission.	122
IX.2.b/ DFG estimé par l'équation MDRD.	124
IX.2.c/ Concordance entre le DFG estimé par l'équation MDRD et le DFG estimé par l'équation CKD-EPI.	139
IX.3/ Taux de survenue du critère de jugement composite en fonction du DFG estimé.	145
IX.3.a/ Caractéristiques de base des patients selon le DFG estimé.	145
IX.3.b/ Taux du critère de jugement composite.	153
IX.3.b.1/ Taux cumulés du critère composite dans les groupes 1 et 2.	153
IX.3.b.2/ Taux cumulés du critère composite dans les groupes 1A, 1B, 2A, 2B et 2C.	166
IX.3.b.3/ Analyse multivariée (modèle de Cox).	173
IX.4/ Taux de Mortalité totale.	180
IX.4.a/ Taux cumulés de décès toute cause dans les groupes 1 et 2.	180
IX.4.b/ Taux cumulés de décès toute cause dans les groupes 1A, 1B, 2A, 2B et 2C.	192
IX.4.c/ Taux cumulés de décès : analyse multivariée.	198
IX.5/ Taux de saignements.	203
IX.5.a/ Taux cumulés de saignements dans les groupes 1 et 2.	203
IX.5.b/ Taux cumulés de saignements dans les groupes 1A, 1B, 2A, 2B et 2C.	215
IX.5.c/ Taux cumulés de saignements : analyse multivariée.	220

IX.6/ Incidence de la néphropathie induite par le contraste iodé.	225
X/ Discussion.	229
XI/ Conclusions.	239
Références.	241
Annexes.	

Abréviations et Acronymes

ACT	Acetylcystein for the Prevention of Contrast-Induced nephropathy
ADHERE	Acute Decompensated Heart Failure National Registry
ADMA	Asymmetrical Dimethyl L-Arginine
ADP	Adénosine diphosphate
ADQI	Acute Dialysis Quality Initiative
AIDA-4	Abciximab Intracoronary vs. intravenously Drug Application
AIT	Accident ischémique transitoire
AKIN	Acute Kidney Injury Network
AOMI	Artériopathie oblitérante des membres inférieurs
ANAES	Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
ARA-2	Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II
ARIC	Atherosclerotic Risk in Communities
ARM	Antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes
ASCEND-HF	Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide in Decompensated Heart Failure
ASE	Agent stimulant l'érythropoïèse
ASSENT-4	Primary versus tenecteplase- facilitated percutaneous coronary intervention in patients with STEMI
ATL	Angioplastie transluminale coronaire
ATLAS ACS 2	Anti-Xa Therapy to Lower cardiovascular events in Addition to Standard therapy in subjects with Acute Coronary Syndrome
ATOLL	Acute myocardial infarction Treated with primary angioplasty and intravenous enoxaparin or unfractionated heparin to Lower ischaemic and bleeding events at short and Long term follow-up
AVC	Accident vasculaire cérébral
AVP	Arginine vasopressine
BARC	Bleeding Academic Research Consensus
BBG	Bloc de branche gauche
B-CONVINCED	Beta-blocker CONTinuation Versus Interruption in patients with Congestive heart failure hospitalized for a decompensation episode)
BMS	Bare Metal Stent
BNP	Brain natriuretic peptide

CAPITAL-AMI	Combined Angioplasty and Pharmacological Intervention versus Thrombolytics Alone in Acute Myocardial Infarction
CARESS-HF	Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure
CHOIR	Correction of Hemoglobin Outcomes in Renal Insufficiency
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CKD-PC	Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium
CLARITY	CLopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy
COMMIT	ClOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial
CORONA	Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure
CREATE	Cardiovascular Risk reduction by Early Anemia Treatment with Epoetin beta
CRP	C reactive protein
CRT	Cardiac resynchronization therapy
CRUSADE	Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines
CURRENT/OASIS 7	Clopidogrel and aspirin optimal dose Usage to Reduce Recurrent
CVLPRIT	Complete Vs Lesion only PRImary Trial
DANAMI-3	DANish study of optimal acute treatment of patients with ST-elevation Myocardial Infarction 3
DAPT	Dual Antiplatelet Therapy
DES	Drug Eluting Stent
DFG	Débit de filtration glomérulaire
DOSE-AHF	Diuretic Optimal Strategy Evaluation in Acute Heart Failure
DTPA	Diethylen Triamine Penta Acetic acid
ECG	Electrocardiogramme
EDTA	Ethylen Diamine Tetra Acetic acid
EMPHASIS-HF	Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival in Heart Failure
EPHESUS	Eplerenone Post-AMI Heart failure Efficacy and SURvival Study
EPO	Erythropoietine
ERBP	European Renal Best Practice
ESCAPE	Evaluation Study of Congestive heart failure and Pulmonary artery Catheterization Effectiveness

EVEREST	Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure: Outcome Study with Tolvapatán
FAIR-HF	Ferinject Assesment in patients with Iron deficiency and Chronic Heart Failure
FDA	Food and Drug Administration
FEVG	Fraction d'éjection ventriculaire gauche
FINESSE	Facilitated INTERvention with Enhanced reperfusion Speed to Stop Events trial
FMC	First medical contact
GMPC	Guanosine mono phosphate cyclique
GP-IIb/IIIa	Glycoprotéine IIb IIIa
GRACE	Global Registry of Acute Coronary Events
GUSTO	Global Utilisation of Streptokinase and Tissue plasminogen activator for Occluded coronary arteries
HOPE	Heart Outcomes and Prevention Evaluation
HORIZONS-AMI	Harmonizing Outcomes with RevascularIZatiON and Stents in Acute Myocardial Infarction
HTA	Hypertension artérielle
HVG	Hypertrophie ventriculaire gauche
IC 95%	Intervalle de confiance à 95%
ICA	Insuffisance cardiaque aigue
ICC	Insuffisance cardiaque chronique
IDM	Infarctus du myocarde
IDMS	Isotope Dilution Mass Spectrometry
IEC	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IMC	Indice de masse corporelle
i.NOS	inducible nitric oxide synthase
InTIME II	the Intravenous nPA for Treatment of Infarcting Myocardium Early II
IRA	Insuffisance rénale aigue
IRC	Insuffisance rénale chronique
IRCT	Insuffisance rénale chronique terminale
ISIS-2	the second International Study of Infarct Survival
IVA	Artère coronaire interventriculaire antérieure
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes

K/DOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
MCV	Maladies cardiovasculaires
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MRC	Maladie rénale chronique
NAC	N-Acétylcystéine
NADPH	Nicotinamide adénine dinucleotide phosphate
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NIC	Néphropathie induite par le contraste
NKDEP	National Kidney Disease Education Program
NO	Nitric oxide
NSTE-ACS	Non ST elevation- Acute coronary syndrome
NSTEMI	Non ST elevation myocardial infarction
NT-proBNP	N terminal pro Brain natriuretic peptide
NYHA	New York Heart Association
OASIS	Organization to Assess Strategies in Ischaemic syndromes
OAT	Occluded Artery Trial
OR	Odds ratio
PAC	Pontage aorto-coronaire
PARAGON	Platelet Iib/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute coronary syndromes events in a Global Organization Network
PAS	Pression artérielle systolique
PLATO	PLATelet inhibition and patient Outcomes)
PM	Poids moléculaire
POST	Post conditioning on myocardial reperfusion in patients with ST-segment elevation myocardial infarction
PRAMI	PReventive Angioplasty in acute Myocardial Infarction
PURSUIT	Platelet Glycoprotein Iib/IIIa in Unstable Angina : Receptor Suppression Using Integrilin Therapy
PVC	Pression veineuse centrale
RALES	Randomized Aldactone Evaluation Study
RELAX-AHF	Relaxin for the treatment of Acute Heart Failure
RIFLE	Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage kidney disease
RIVAL	RadIal Versus femorAL access for coronary intervention trial
ROC	Receiver Operating Characteristic
ROSE-AHF	Renal Optimisation Strategies Evaluation in Acute Heart Failure

SAVE	Survival And Ventricular Enlargement
SCA	Syndrome coronaire aigu
SCR	Syndrome cardiorénal
SNS	Système nerveux sympathique
SOLVD	Studies Of Left Ventricular Dysfunction
SRAA	Système Rénine Angiotensine Aldostérone
STEMI	ST elevation myocardial infarction
STREAM	the ongoing STrategy Reperfusion Early After Myocardial infarction
TAPAS	Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute Myocardial Infarction Study
TASTE	Thrombus, Aspiration during ST-segment Elevation myocardial infarction
TAVI	Transcatheter aortic valve implantation
TCG	Tronc coronaire commun gauche
TGF- β	Transforming growth factor- β
TIMI	Thrombolysis In Myocardial Infarction
TNF- α	Tumor necrosis factor-alpha
tPA	tissue plasminogen activator
TRACE	Trandolapril Cardiac Evaluation
TREAT	Trial to Reduce cardiovascular Events with Aranesp Therapy
TRITON-TIMI38	TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimising platelet inhibition)
UNLOAD	Ultrafiltration versus Intravenous Diuretics for Patients Hospitalized for Acute Decompensated Heart Failure.
VALIANT	Valsartan in Acute Myocardial Infarction

I/ Problématique et justification de l'étude

Arguments épidémiologiques : les maladies cardiovasculaires constituent actuellement la première cause de mortalité dans les pays industrialisés, et il est attendu qu'elles le deviennent également dans les pays émergents d'ici l'an 2020 [91]. Parmi celles-ci, la maladie coronaire, dont la présentation clinique la plus grave est représentée par les SCA, constitue la manifestation la plus prévalente et est associée à une forte morbidité et mortalité.

D'un autre côté, la prévalence de la MRC dans le monde ne cesse de croître en raison essentiellement, du vieillissement de la population et de l'augmentation de l'incidence du diabète sucré de type 2 et de l'HTA [1,2,3]. Elle représente un problème de santé publique important de notre époque en raison de la morbi-mortalité notamment cardiovasculaire qu'elle engendre, du retentissement sur la qualité de vie des personnes en traitement de suppléance rénale et des coûts de santé élevés qui l'accompagnent.

Dans notre pays, la connaissance de l'épidémiologie de la MRC se limite encore, malheureusement, à celle visible, des traitements de suppléance par dialyse. La prévalence et l'incidence annuelle de l'IRCT étaient estimées en 2011, dans l'est algérien, à 667 et 92 par million d'habitants respectivement [14].

Arguments physiopathologiques : les connexions entre dysfonctions rénales et maladies cardiovasculaires sont nombreuses et complexes. Pour tenir compte de la diversité de ces désordres et mettre en relief la nature bidirectionnelle des interactions cœur - reins, une nouvelle classification en cinq types des SCR a été récemment établie [201].

L'association entre dysfonction rénale et survenue d'événements cardiovasculaires a d'abord été clairement démontrée dans la MRC au stade 5. Plus de 50% des décès dans les cohortes de patients avec MRC au stade 5 sont attribués à une cause cardiovasculaire, soit 15 à 30 fois plus que dans une population générale comparable en âge et en sexe [264].

L'association entre pathologie rénale et morbi-mortalité cardiovasculaire est actuellement de plus en plus documentée chez des sujets avec MRC aux stades moins avancés. Les preuves d'un excès de mortalité et de morbidité cardiovasculaire associé à une dysfonction rénale modérée proviennent essentiellement d'études de communautés ou de populations [28,265,266], d'analyses post-hoc de larges essais cliniques randomisés ayant inclus des patients avec infarctus myocardique [267-269] ou d'observations issues

des données de registres tels que « Euro Heart Survey » [97] ou « GRACE » [101]. Dans la plupart de ces études, le risque cardiovasculaire commence à s'élever de façon significative lorsque le DFG estimé baisse au-dessous de 60 ml/mn/1.73 m².

Arguments d'ordre thérapeutique : les patients avec MRC constituent une population largement sous-représentée dans les essais cliniques randomisés ayant inclus des sujets avec SCA et une créatininémie élevée faisait souvent partie des critères d'exclusion de ces essais.

De plus, la proportion de ces patients recevant les thérapies ayant prouvé leur efficacité à réduire les événements cardiovasculaires majeurs en cas de SCA (antiagrégants plaquettaires, bloqueurs du SRAA, statines, bêtabloquants, stratégies de reperfusion) est nettement plus basse que dans la population générale (nihilisme thérapeutique) [275]. Pourtant, les recommandations des sociétés savantes mentionnent que les patients avec MRC doivent recevoir le même traitement de première ligne que n'importe quel autre patient [109,172].

La dysfonction rénale s'est révélée également être un facteur prédictif indépendant de complications hémorragiques chez les patients traités pour SCA [101,197].

Des données de registres et des études observationnelles [172] indiquent que le pronostic des patients avec SCA et MRC est significativement amélioré par les stratégies invasives précoces (coronarographie précoce et angioplastie) quel que soit le degré de la dysfonction rénale. Cependant, les patients avec MRC sont à haut risque de NIC [280,283] et le développement de celle-ci dans les suites d'une angiographie coronaire est associé à un plus mauvais pronostic, incluant une durée d'hospitalisation prolongée, le recours à la dialyse, et l'augmentation du risque de décès [281], justifiant de mettre en balance le risque ischémique et celui de NIC lorsqu'une coronarographie urgente est envisagée.

Arguments issus de notre pratique cardiologique quotidienne : nous avons remarqué dans notre pratique cardiologique quotidienne, que le niveau de la fonction rénale était évalué quasi-exclusivement par la seule créatininémie, avec toutes les limites inhérentes à ce marqueur, et que la clairance de la créatinine ou encore le DFG n'était que très rarement estimé. En effet, nous avons examiné avec les médecins-internes de notre centre tous les dossiers d'hospitalisation sur l'année 2010 et avons noté que la clairance de la créatinine (Cockcroft-Gault) était estimée dans 4.3% des cas et le DFG (MDRD) dans 0% des cas. En outre, nous n'avons pas trouvé de publications

nationales sur l'épidémiologie de la MRC chez les patients victimes d'un SCA ou encore sur l'association entre dysfonction rénale et pronostic à moyen ou à long terme après un SCA.

A la lumière des données précédentes, il nous a paru pertinent de réaliser une étude observationnelle prospective régionale sur des patients consécutifs admis pour SCA avec ou sans sus-décalage du segment ST, afin d'estimer la prévalence de la dysfonction rénale dans une population algérienne de SCA en utilisant une équation validée d'estimation du DFG, d'évaluer l'impact pronostique propre de la dysfonction rénale sur la survenue d'événements cardiovasculaires majeurs en tenant compte des autres variables pronostiques connues, et d'estimer l'incidence de la NIC chez les patients subissant une procédure invasive (coronarographie précoce et angioplastie).

La finalité vers laquelle nous voulions tendre à travers cette étude était l'utilisation routinière du DFG estimé pour améliorer le diagnostic de la dysfonction rénale chez les patients présentant un SCA, l'intégration systématique de la fonction rénale dans la stratification du risque de décès ou d'événements cliniques majeurs des patients admis pour SCA, et bien sûr la nécessité d'appliquer à cette frange de patients à risque élevé toutes les thérapies efficaces et validées utilisées chez les patients avec SCA et indemnes de dysfonction rénale.

II/ Maladie Rénale Chronique

II.1/ Epidémiologie de la maladie rénale chronique

La prévalence de la MRC dans le monde ne cesse de croître en raison essentiellement du vieillissement de la population et de l'augmentation de l'incidence du diabète sucré de type 2 et de l'HTA [1,2,3]. Des données issues de la NHANES, suggèrent que 10% des sujets américains avaient un DFG estimé par la formule (MDRD) inférieur à 60 ml/mn/1.73 m² de surface corporelle entre 1988 et 1994 contre 13% entre 1999 et 2004.

Les données sur la prévalence de la MRC viennent essentiellement des Etats-Unis avec des chiffres alarmants, à tel point que la MRC y est considérée depuis quelques années comme un problème majeur de santé publique. En 2000, approximativement 26.2 millions d'adultes américains étaient atteints de MRC [3,4], définie par un DFG inférieur à 60 ml/mn/1,73 m² de surface corporelle ou par la présence de lésions ou d'anomalies rénales, quelle qu'en soit la cause, persistant plus de trois mois [5]. En outre, il a été estimé qu'en 2030, plus de deux millions d'individus aux USA nécessiteront une dialyse ou une transplantation pour insuffisance rénale [6].

En France, l'IRC débutante et modérée toucherait près de trois millions de sujets. En 2004, l'IRCT concernait plus de 50000 personnes, dont 60% étaient en dialyse et 40% avaient un greffon rénal fonctionnel. Près d'une fois sur deux, l'IRCT était secondaire à une HTA ou à un diabète principalement de type 2 [7,8,9]. En 2010, la prévalence et l'incidence de l'IRCT traitée étaient estimées à 1060 et 149 par million d'habitants respectivement [10].

Dans les pays du Maghreb en général [11,12] et en Algérie en particulier, la connaissance de l'épidémiologie de la MRC se limite à celle visible, des traitements de suppléance par dialyse principalement (stade 4 ou 5 des classifications de la MRC selon l'ANAES [13] ou la National Kidney Foundation [5] respectivement). Un registre algérien local d'IRCT traitée baptisé Cirta-REIN a été mis en place en septembre 2009 à Constantine [14]; un premier état des lieux a été arrêté au 31 décembre 2011. Le nombre de patients recensés en traitement de suppléance rénale était de 629, ce qui correspondait à une prévalence et à une incidence de l'IRCT de 667 et 92 par million d'habitants respectivement. L'âge moyen des patients était de 53 ans et le sex-ratio proche de 1. L'HTA (25%) et le diabète sucré (21.6%) étaient les causes principales de l'insuffisance rénale. L'hémodialyse chronique conventionnelle était la méthode thérapeutique prépondérante (94.6% des cas), la greffe rénale et la dialyse péritonéale chronique ambulatoire ne concernaient que 3.6% et

1.7% des patients respectivement. Dans 85% des cas, la première séance de dialyse était faite sur cathéter central, souvent en situation d'urgence, témoignant d'une fréquence élevée de prise en charge inadéquate de l'IRC en pré-dialyse.

Plusieurs études en population générale ont permis d'identifier un certain nombre de facteurs de risque et d'initiation de la MRC [15-19] incluant principalement l'âge de plus de 60 ans, le sexe masculin, l'ethnicité, l'HTA, le diabète sucré, l'histoire familiale de MRC, l'obésité et le syndrome métabolique, les médicaments néphrotoxiques, les maladies urologiques (uropathies obstructives, infections récurrentes), la réduction néphronique et les maladies cardiovasculaires. Les recommandations pour l'évaluation des sujets à haut risque de MRC sont de rechercher une albuminurie pour détecter les lésions rénales, évaluée au mieux par la mesure du ratio urinaire albumine/ créatinine sur un échantillon d'urines prélevé préférentiellement le matin et d'estimer le DFG par une équation basée sur le taux de créatinine sérique [5,20,21,22].

II.2/ Définition et classification en stades de sévérité de la MRC

Des recommandations pour la pratique clinique ont été publiées sur la MRC en 2002, en France et aux Etats-Unis, respectivement par l'ANAES [11] et par la National Kidney Foundation (K/DOQI) [5]. Elles avaient pour but d'améliorer le diagnostic précoce de la maladie et l'application de recommandations à visée diagnostique et thérapeutique, mais aussi de faciliter les essais cliniques et les études épidémiologiques.

Les deux groupes d'experts s'accordent pour définir la MRC par la persistance pendant plus de trois mois d'une atteinte rénale «kidney damage» ou d'une baisse du DFG à moins de 60 ml/mn/1.73m², indépendamment du type de néphropathie causale. L'atteinte rénale est caractérisée, qu'il y ait ou non baisse du DFG, par la présence d'anomalies biologiques (micro albuminurie entre 30-300 mg/24h ou ratio albuminurie/créatininurie > 3mg/mmol; protéinurie > 300 mg/24h ou ratio albuminurie/créatininurie > 30 mg/mmol; hématurie pathologique > 5.10³/ml ou 5/mm³; leucocyturie pathologique > 5.10³/ml ou 5/mm³) et/ou morphologiques (anomalies du parenchyme rénal à l'échographie: petite taille des reins, polykystose, atrophie segmentaire, hydronéphrose, ...) et/ou histologiques identifiables par une ponction-biopsie rénale. Les méthodes de mesure du DFG telles que la clairance de l'inuline ou les méthodes isotopiques étant complexes, il est préconisé dans ces recommandations d'évaluer en pratique la fonction rénale à partir d'équations d'estimation du DFG tenant compte du dosage de créatinine sérique et de certains des facteurs suivants: l'âge, le sexe, l'ethnie et le poids, qui permettent de corriger l'effet de la masse musculaire sur le niveau de créatininémie.

L'ANAES et la National Kidney Foundation proposent de classer la MRC en stades de sévérité croissante, permettant une véritable approche de santé publique de la maladie. Cette classification est basée sur le niveau de DFG dont la valeur normale chez l'adulte jeune est d'environ 120ml/mn/1,73 m². Au-dessous de 60 ml/mn/1,73 m², tous les individus sont considérés comme malades, qu'ils aient ou non des marqueurs d'atteinte rénale. Au-dessus de ce seuil, la présence persistante de marqueurs d'atteinte rénale est nécessaire au diagnostic.

Les classifications de l'ANAES et des K/DOQI sont comparables, mais quelques différences sont intéressantes à souligner pour la pratique clinique. La première concerne le nombre de stades, cinq pour les K/DOQI [Tab. 1] et quatre pour l'ANAES [Tab. 2], les experts de l'ANAES ayant choisi de ne pas distinguer de stades de sévérité pour les DFG supérieurs à 60 ml/mn/1,73 m². La seconde a trait au choix de l'équation d'estimation du DFG [23]. En France, c'est la formule de Cockcroft - Gault [cf. Chapitre I.3] qui a été retenue; les Etats-Unis ont opté pour l'équation MDRD simplifiée [cf. Chapitre I.3]. Pourtant, l'étude de la performance de ces deux équations chez plus de 2000 malades français a montré que l'équation MDRD fournissait dans l'ensemble une estimation plus précise et moins biaisée du DFG que celle de Cockcroft et Gault [24]. Cette dernière tend notamment à fortement sous-estimer le DFG chez les plus de 65 ans, conduisant à étiqueter à tort comme malades des personnes dont la fonction rénale est en réalité normale ou abaissée de façon minime, ceci en raison du poids considérable donné à l'âge dans la formule. Une troisième différence notable entre les recommandations américaines et françaises concerne la micro albuminurie considérée comme un marqueur d'atteinte rénale chez tous les individus dans les K/DOQI, mais seulement chez les diabétiques de type 1 dans les recommandations de l'ANAES. Enfin, une dernière différence est d'ordre sémantique. L'expression MRC est utilisée quel que soit le stade de sévérité dans les K/DOQI, alors que les experts de l'ANAES réservent ce terme aux patients dont la fonction rénale est peu ou pas altérée et parlent d'insuffisance rénale chronique, lorsque le DFG est inférieur à 60 ml/mn/1,73m².

<i>Stade</i>	<i>Description</i>	<i>DFG estimé (MDRD) [ml/mn/1.73m²]</i>
1	MRC avec DFG normal ou élevé (#)	DFG \geq 90
2	MRC avec diminution minimale du DFG (#)	60 \leq DFG \leq 89
3	Diminution modérée du DFG	30 \leq DFG \leq 59
4	Diminution sévère du DFG	15 \leq DFG \leq 29
5	Insuffisance rénale	DFG < 15

Tab. I. Stades de MRC selon les K/DOQI. (#) Présence de marqueurs d'atteinte rénale biologiques et/ou morphologiques et/ou histologiques persistant plus de trois mois.

<i>Stade</i>	<i>Interprétation</i>	<i>Clairance créatinine (Cockcroft-Gault) [ml/mn]</i>
1	Néphropathie chronique sans IRC	\geq 60 avec marqueurs d'atteinte rénale
2	IRC modérée	30 à 59
3	IRC sévère	15 à 29
4	IRC terminale	< 15

Tab. II. Classification de l'IRC selon l'ANAES.

II.3/ Recommandations de prise en charge diagnostique et thérapeutique selon le stade de MRC [5,11]

Aux stades 1 et 2 (K/DOQI), le point le plus important est le diagnostic étiologique de la MRC. Parfois, celui-ci est évident comme c'est le cas du patient diabétique de type 1 qui présente une micro albuminurie après 20 ans d'évolution du diabète. Dans d'autres cas, le diagnostic étiologique peut nécessiter des explorations biologiques, radiologiques ou histologiques. Evidemment, si la MRC peut bénéficier d'un traitement étiologique, celui-ci doit être proposé.

Dès ce stade, en fonction du type de MRC surtout si elle peut laisser des séquelles parenchymateuses ou si le traitement ne peut pas l'éradiquer complètement, il faudra mettre en place le traitement conservateur diététique et pharmacologique tels que le traitement antiprotéïnurique par bloqueurs du SRAA et le régime hypoprotidique [25] en vue de ralentir

la progression. Il est par ailleurs recommandé de prendre en charge les facteurs de risque cardiovasculaires et les comorbidités (HTA, diabète, tabagisme, dyslipidémie) et d'éviter les médicaments et produits néphrotoxiques.

Au stade 3, les interventions recommandées aux stades 1 et 2 restent valides. Il est préconisé en outre de diagnostiquer, prévenir et traiter les complications de la MRC (HTA, anémie, déséquilibre nutritionnel, anomalies du bilan phosphocalcique, acidose métabolique, hyperkaliémie).

Il faut penser à préserver le capital veineux pour les futurs abords vasculaires, en veillant à ce que le patient soit prélevé si possible dans les veines du dos de la main ou au minimum en préservant un des deux membres supérieurs.

Enfin, compte tenu du risque élevé d'infection par le virus de l'hépatite B au cours de l'insuffisance rénale, la vaccination est recommandée avec contrôle du titre des anticorps spécifiques pour s'assurer d'une protection efficace contre le virus [26].

Au stade 4, les interventions recommandées au stade 3 restent valides. Il faut y ajouter, l'information et la préparation au traitement de suppléance rénale si celui-ci est envisagé en cas d'évolution vers le stade 5.

Les différentes modalités du traitement de suppléance sont la dialyse ou transplantation rénale. La dialyse se décline elle-même en deux modalités: l'hémodialyse avec nécessité de mettre en place un abord vasculaire et la dialyse péritonéale avec nécessité de mettre en place un cathéter péritonéal. La transplantation rénale qui nécessite un bilan somatique complet se décline elle-même en deux modalités: transplantation avec rein de cadavre ou avec rein d'un donneur vivant apparenté comme l'autorise les lois de Bioéthique.

Au stade 5 : L'évolution vers le stade 5 signe l'échec des traitements recommandés aux stades précédents. L'indication de débiter un traitement de suppléance dépend de la valeur du DFG et du contexte clinique (absence ou présence de signes d'urémie).

III/ Méthodes d'évaluation de la fonction rénale

L'évaluation de la fonction rénale est un élément fondamental de la prise en charge des malades, quelle que soit la spécialité médicale dont ils relèvent. Le diagnostic d'une insuffisance rénale est en effet important car il apparaît de plus en plus certain qu'il s'agit d'un facteur de risque indépendant de mortalité et de morbidité cardiovasculaire [27,28,29,30]. Mais avant tout, en pratique quotidienne, une estimation précise de la fonction rénale est indispensable pour adapter les posologies des médicaments éliminés par voie rénale afin de limiter le risque d'accidents iatrogènes.

Le débit de filtration glomérulaire (DFG) est considéré comme le meilleur marqueur quantitatif de fonction rénale globale, incluant les fonctions d'épuration, d'homéostasie et endocrines du rein [31]. Il correspond au volume de plasma épuré de ses déchets azotés par les reins chaque minute. La baisse du DFG témoigne d'une diminution du nombre de néphrons fonctionnels. Ses valeurs normales, qui varient en fonction de l'âge, du sexe et de la surface corporelle, sont approximativement de 130 ml/mn/1,73 m² chez l'homme jeune et de 120 ml/mn/1,73 m² chez la femme jeune. Au-delà de 40 ans, il existe une diminution du DFG de l'ordre de 0,5 à 1 ml/mn par an [23].

Il existe de nombreux moyens pour évaluer la fonction rénale [23,31]:

- Les mesures de référence (isotopiques ou non isotopiques) du DFG utilisant des marqueurs exogènes de filtration glomérulaire.
- Les dosages sanguins de marqueurs endogènes de filtration glomérulaire comme l'urée, la créatinine ou la cystatine C
- La mesure de la clairance de la créatinine endogène selon la formule classique : clairance = $U \times V/P$ (U: concentration urinaire de la créatinine; V: débit urinaire sur 24 heures; P: concentration plasmatique de la créatinine).
- Les formules qui permettent d'estimer la clairance de la créatinine endogène (formule de Cockcroft - Gault) ou le DFG à partir de la créatininémie (formules MDRD ou CKD-EPI) ou plus récemment à partir de la cystatinémie C.

Cette abondance de moyens masque le fait qu'il reste très difficile de nos jours de déterminer la fonction rénale car aucun test n'est parfait à la fois en termes de précision, de facilité d'accès ou de rapport coût/utilité.

III.1/ Mesures directes du DFG utilisant un traceur exogène

Ce sont les méthodes de référence de mesure du DFG. Elles font appel à des marqueurs exogènes de filtration glomérulaire. Plusieurs traceurs sont utilisés: l'inuline; des radio-isotopes tels que l'iothalamate marqué à l'iode 125, l'EDTA marqué au chrome 51, le DTPA marqué au technétium 99; et l'iohexol (produit de contraste iodé utilisé à faibles doses, non néphrotoxique).

Le marqueur idéal est l'inuline car cette substance métaboliquement inactive est librement filtrée par le glomérule puis n'est pas sécrétée ni réabsorbée par les tubules rénaux. La mesure du DFG par l'inuline est invasive puisqu'elle nécessite une perfusion intraveineuse prolongée et la mise en place d'une sonde urinaire. La mesure du DFG se fait alors par le calcul de la clairance urinaire selon la formule $[\text{concentration urinaire du traceur}] \times [\text{débit urinaire}] / [\text{concentration plasmatique du traceur}]$, à partir de recueils urinaires fractionnés (5 ou 6 périodes de recueil de 30 minutes).

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

Quel que soit le traceur utilisé, ces clairances sont coûteuses et difficiles à mettre en œuvre. De plus, ces examens sont entachés par des erreurs de mesure en particulier dans les laboratoires peu entraînés. Plusieurs études montrent que les coefficients de variation intra-essais et inter-essais sont de l'ordre de 5 à 20% et que les erreurs les plus importantes sont observées pour les DFG élevés [32-35].

En pratique, leur utilisation est limitée à la mesure précise de la fonction rénale [23,31] :

- Au cours des protocoles de recherche et des essais thérapeutiques.
- Chez le candidat à un don de rein dans le cadre d'une transplantation à partir d'un donneur vivant.
- Chez le patient à fonction rénale apparemment normale devant recevoir un traitement néphrotoxique (par exemple traitement d'un psoriasis sévère par cyclosporine A) ou de fortes doses d'un médicament éliminé par les reins et réputé avoir des effets secondaires marqués (par exemple fortes doses de méthotrexate).
- Suivi fonctionnel du greffon rénal au cours de la première année suivant la transplantation
- Patients chez qui les équations d'estimation du DFG à partir de la créatininémie (MDRD ou Cockcroft-Gault) risquent d'être trop imprécises en raison d'une perte musculaire importante (indice de masse musculaire $< 18 \text{ kg/m}^2$, amputation, nanisme, paralysie motrice avec atrophie musculaire, cirrhose hépatique).
- Eventuellement pour confirmer le diagnostic de MRC devant un DFG estimé par les équations utilisant la créatininémie compris entre 45 et 60 ml/mn/1,73 m² sans marqueurs d'atteinte rénale.

III.2/ Evaluation de la fonction rénale utilisant uniquement le dosage plasmatique de marqueurs endogènes de filtration glomérulaire

III.2.a/ L'urée

L'urée sanguine est un très mauvais marqueur de la fonction rénale qui ne doit plus être utilisé. En effet, elle est soumise à d'importantes fluctuations qui ne dépendent pas du DFG telles que le contenu en protéines du régime alimentaire, les situations de catabolisme

musculaire, et le volume de la diurèse (la réabsorption tubulaire de l'urée dépend de la réabsorption d'eau le long du tubule du néphron).

Toutefois, le dosage de l'urée sanguine est parfois demandé chez le malade présentant une MRC au stade 5 de la classification de la National Kidney Foundation pour évaluer son intoxication azotée.

III.2.b/ La créatinine

La créatinine sérique a été longtemps la référence pour évaluer la fonction rénale. Il s'agit d'une petite molécule (PM113 Da) issue du métabolisme de la créatine musculaire qui circule librement dans le sérum et qui est librement filtrée par le glomérule. Cela en fait à première vue une substance intéressante pour évaluer le DFG. En fait, la créatinine n'est pas seulement filtrée mais est également sécrétée par le tube contourné proximal du néphron et dans le tube digestif. Cela l'empêche d'être un marqueur idéal de la fonction rénale [36].

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

La génération de la créatinine est principalement dépendante de la masse musculaire et du régime alimentaire [Annexe II]. Ces deux facteurs interviennent probablement dans les variations du niveau de créatinine sérique observées avec l'âge, entre les sexes, entre les sujets de différentes régions géographiques et entre les ethnies et les races [36-38].

L'élimination de la créatinine est également influencée par certains facteurs [Annexe III] incluant les médicaments comme la cimétidine ou le triméthoprime qui inhibent la sécrétion tubulaire de créatinine augmentant ainsi son taux sérique [36,39], ou le niveau de la fonction rénale lui-même. Ainsi, chez le sujet avec une fonction rénale normale, la sécrétion tubulaire et digestive de créatinine est négligeable mais elle augmente en cas de DFG abaissé [40,41]. Cela explique que la MRC stade 2 de la classification américaine (DFG entre 60 et 90 ml/mn/1,73 m²) ne s'accompagne pas d'une élévation de la créatinine sérique. Cette augmentation de la sécrétion digestive est liée principalement à une dégradation de la créatinine par les bactéries intestinales et pourrait donc être affectée par l'utilisation d'antibiotiques [40,41].

Plusieurs études se sont attachées à déterminer la valeur de la créatinine sérique qui correspondrait à un DFG inférieur à 60 ml/mn/1,73 m² [42,43]. Les estimations par intervalle de confiance à 95% sont, en µmol/l, de (115 – 133) et de (124-160) respectivement chez l'Homme de race blanche et de race noire; de (90-110) et de (100-124) respectivement chez la Femme de race blanche et de race noire. Cependant, en raison de variations de la créatininémie indépendantes de la filtration glomérulaire, l'utilisation de normes de créatininémie indiquées dans les résultats de laboratoire ont peu de pertinence clinique à l'échelon individuel [36,40,44].

La créatinine plasmatique est liée au DFG selon une relation hyperbolique. Ceci est bien illustré par la figure A, représentant en abscisses le DFG mesuré par une méthode de référence isotopique, et en ordonnées la créatinine sérique [42].

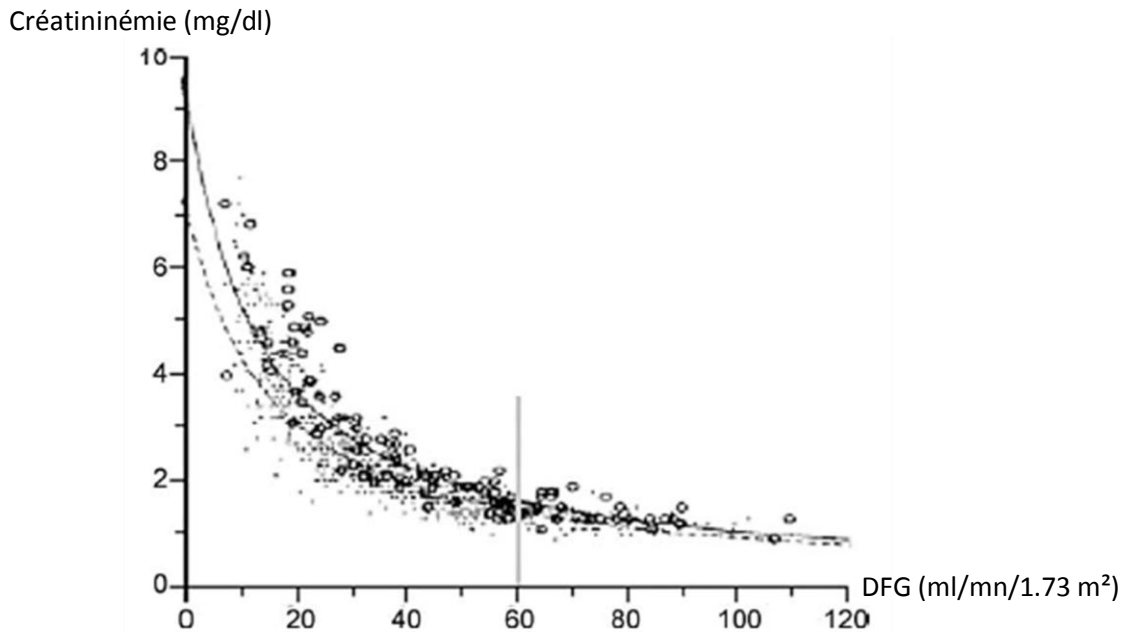


Fig. 1. Relation entre créatininémie et DFG.

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

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

Les aspects méthodologiques du dosage de la créatinine dans le plasma sont également importants à évoquer. Ce dosage peut être obtenu diversement par chromatographie en phase liquide au moyen de deux techniques: la méthode colorimétrique à l'acide picrique de Jaffé et la méthode enzymatique. La méthode de Jaffé est la plus utilisée compte tenu de son antériorité et de son faible coût, mais pose le problème d'un manque de spécificité par réaction croisée avec d'autres chromogènes circulants dans le plasma (protéines, corps cétoniques, bilirubine...). La méthode enzymatique, plus spécifique car non soumise à ces interférences donne des résultats sensiblement inférieurs à la méthode de Jaffé. Quelle que soit la méthode de dosage, l'absence

de calibration entraîne des biais de mesure de 20 à 30 micromoles /l d'un laboratoire à un autre [45]. Ces interférences dans le dosage et biais de mesure sont d'autant plus importants que la créatinine sérique est basse (correspondant à des valeurs hautes de DFG).

La mise au point d'un standard de calibration du dosage de la créatinine était devenue alors une nécessité. Depuis 2007, «le National Institute of Standards and Technology (USA)» [23] et «l'Institute for Reference Materials and Measurements (Union européenne)» proposent des standards de créatininémie obtenus par une nouvelle méthode basée sur la spectrométrie de masse (IDMS). Quelle que soit la méthode de dosage (enzymatique ou colorimétrique) et l'automate utilisé, il est désormais attendu des laboratoires une calibration sur ces standards IDMS. Une telle évolution est souhaitable en Algérie.

III.2.c/ La cystatine C

La cystatine C est une petite protéine sérique de 13 kDa, de la famille des inhibiteurs des cystéines protéases, produite de façon constante par toutes les cellules nucléées de l'organisme. Elle est librement filtrée par le glomérule puis réabsorbée et dégradée par la cellule tubulaire proximale [46]. Elle n'est en conséquence pas ou peu excrétée et sa clairance urinaire ne peut être utilisée comme méthode d'estimation du DFG. En revanche, tout comme la créatinine, sa concentration plasmatique est déterminée par le DFG. L'avantage de la cystatine C sur la créatinine est que sa production est constante dans le temps et est beaucoup moins influencée par la masse musculaire, le régime alimentaire, l'âge, le sexe, ou la race [23,47-49]. De nombreuses études ont montré que le taux sérique de cystatine C était un meilleur indice de DFG que ne l'était la créatininémie, en particulier chez les sujets ayant une masse musculaire réduite [23]. De plus, il a été suggéré que la cystatine C était un meilleur marqueur que la créatinine pour prédire les risques de mortalité, d'événements cardiovasculaires ou d'insuffisance rénale terminale avec une relation de prédiction du risque plus forte et plus linéaire [50-55].

En réalité, il est apparu que le taux sérique de cystatine C pouvait être influencé, bien que de façon quantitativement modeste, par d'autres types de facteurs indépendants de la filtration glomérulaire tels que l'obésité, l'inflammation (taux de CRP élevés), et le diabète qui augmentent la cystatinémie C [56,57] ou encore par un tabagisme actif, une dysthyroïdie ou un traitement par stéroïdes [58]. De plus, il semble exister une élimination extrarénale de cystatine C qui augmente en cas de DFG abaissé [23].

Au total, la place de la cystatine C dans l'évaluation de la fonction rénale reste à définir et ne doit pas être utilisée au quotidien, d'autant que le coût du dosage est nettement supérieur à celui de la créatinine. Le dosage de la cystatinémie C serait particulièrement utile dans les situations où la production de créatinine est variable ou imprédictible (masse musculaire anormalement faible ou importante). Deux avancées importantes permettent d'envisager qu'à l'avenir, l'usage de la cystatine C comme bio marqueur du DFG serait diffusé. La première, est la mise au point actuelle d'un standard de calibration du dosage de la cystatine C associée au développement de nouvelles méthodes de dosage moins coûteuses [59,60]. La deuxième, est le

développement par la CKD-EPI Collaboration de deux nouvelles équations d'estimation du DFG à partir de la cystatinémie C seule ou de la cystatinémie C et de la créatininémie combinées, qui sont plus précises que les équations basées sur la seule créatininémie [61], et qui permettent une meilleure corrélation du DFG estimé avec les risques de décès, d'événements cardiovasculaires et d'insuffisance rénale terminale [62].

III.3/ Mesure directe de la clairance urinaire de la créatinine endogène

La clairance urinaire de la créatinine endogène, appelée aussi clairance mesurée, a été longtemps l'examen de référence d'évaluation de la fonction rénale.

Elle est définie par le rapport entre la quantité de créatinine excrétée dans les urines et sa concentration plasmatique, selon la classique formule des clairances rénales : clairance créatinine = $U \times V / P$ avec U, V et P désignant respectivement la concentration urinaire de créatinine (mmol/l), le débit urinaire (l/24h) et la concentration plasmatique de créatinine ($\mu\text{mol/l}$).

La clairance urinaire de la créatinine endogène est par conséquent proche du DFG mesuré par les techniques isotopiques ou non isotopiques utilisant des traceurs exogènes, mais avec une surestimation du DFG d'environ 10 à 20 % du fait d'une légère sécrétion tubulaire rénale de créatinine. En cas d'insuffisance rénale sévère, la quantité nette de créatinine sécrétée par les tubules augmente, expliquant une surestimation du DFG pouvant aller jusqu'à un facteur 2 pour des valeurs de DFG inférieures à 20 ml/mn [36]. D'autre part, l'imprécision liée au recueil urinaire des 24 heures avoisine les 20% par excès ou par défaut. Pour ces deux raisons, la mesure de la clairance urinaire de la créatinine à partir des urines des 24 heures est de moins en moins utilisée.

III.4/ Formules ou équations d'estimation du DFG dérivées de la créatininémie

La connaissance des déterminants de la production musculaire de la créatinine a permis de proposer des formules d'estimation du DFG à partir de la seule créatinine plasmatique. Le groupe de travail « K/DOQI » propose l'utilisation des formules établies par technique de régression logistique et dérivées du dosage de la créatinine plasmatique et de données anthropométriques, pour estimer le DFG et identifier les stades évolutifs des patients souffrant de MRC. Plus de 25 formules ont été publiées dans la littérature, et parmi celles-ci, les deux équations les plus utilisées chez l'adulte sont la formule de Cockcroft et Gault, et la formule proposée en 1999 in extenso puis sous une forme simplifiée dite MDRD.

III.4.a/ Formule de Cockcroft et Gault

La formule de Cockcroft et Gault [63] a été établie en 1973 à partir d'une population exclusivement masculine, et l'ajustement proportionnel déterminé pour la femme dérive des données théoriques sur la différence moyenne de masse musculaire en fonction du sexe.

Cette formule est une estimation de la clairance urinaire de la créatinine endogène. En effet, dans son travail, Cockcroft a mis au point son équation chez des malades dont il avait mesuré la clairance urinaire de la créatinine à partir de deux dosages de la créatininurie des 24 heures dont les résultats étaient très proches. Il a alors fait un calcul de régression de la créatininurie des 24 heures en fonction du poids et de l'âge. Les dosages ont été réalisés chez 249 hommes hospitalisés, de race blanche, âgés de 18 à 92 ans (seuls 7% étaient âgés de plus de 80 ans). Les clairances urinaires de la créatinine mesurées variaient entre 30 et 130 ml/mn, avec une moyenne de 73 ml/mn.

La corrélation entre la clairance calculée avec la formule et la clairance urinaire de la créatinine mesurée sur l'ensemble de la population étudiée était bonne (coefficient de corrélation $r=0.83$) mais la dispersion des valeurs à l'échelon individuel était parfois importante. Chez la femme, un coefficient de correction (moins 15%) est appliqué sur la base d'une créatininurie inférieure de 10 à 20 % par rapport à l'homme.

La formule de Cockcroft-Gault est la suivante:

$$\text{Ccr} = [(140 - \text{âge}) \times \text{poids}/72 \times \text{créatininémie}] \times 0.85 \text{ (si sujet de sexe féminin).}$$

Avec Ccr (clairance de la créatinine) en ml/mn; âge en années; poids en kilogrammes; et créatininémie en mg/dl. La normalisation de cette clairance calculée sur la surface corporelle ne semble pas améliorer la pertinence de la formule [64,65].

Les limites liées à la conception de la formule de Cockcroft sont évidentes:

- elle ne serait utilisable stricto sensu que chez les hommes, âgés de moins de 80 ans, de race blanche et en situation d'agression (puisque tous les patients étaient hospitalisés).
- la formule de Cockcroft est une estimation de la clairance urinaire de la créatinine endogène et non d'une mesure directe du DFG; or du fait d'une sécrétion tubulaire de créatinine, la clairance urinaire de la créatinine endogène surestime systématiquement le DFG.

III.4.b/ Formule MDRD

La formule MDRD a été développée en 1999 à partir des données de 1628 patients non hospitalisés présentant une MRC stade 2 à 5 de la classification de la National Kidney Foundation, qui avaient participé à une étude d'intervention diététique et tensionnelle sur la progression de la MRC conduite aux USA dans les années 1990 sous l'acronyme MDRD pour «Modification of Diet in Renal Disease» [66].

Cette cohorte comportait 983 hommes et 645 femmes d'âge moyen de 50,6 +/- 12,7 ans, un des critères d'exclusion était un âge supérieur à 70 ans. L'équation MDRD a été mise au point à partir de DFG mesurés par une méthode de référence isotopique utilisant l'iothalamate marqué à l'iode 125, en faisant appel à des modèles de régression multiple dans lesquels on incluait la créatininémie et les caractéristiques démographiques et biologiques des patients. Dans cette population, la créatininémie moyenne était de 203 micromoles/l (2,3 mg/dl) et le DFG moyen de 39,8 +/- 21,2 ml/mn/1,73 m² [43].

L'équation MDRD donne une estimation du DFG ajusté sur la surface corporelle, c'est-à-dire, en ml/mn/1,73 m². La complexité de la formule, même dans sa version simplifiée nécessite un ordinateur de poche ou une calculatrice on line. La formule complète initiale tenait compte de l'âge, du sexe, de la race, de la créatininémie mais également de l'urée sanguine et de l'albuminémie [42]. La formule simplifiée ne fait plus apparaître ni l'urée ni l'albuminémie [67]. En 2005, cette équation a été reformulée pour une utilisation tenant compte de la standardisation des méthodes de dosage de la créatinine sérique qui donnent des valeurs 5% plus basses.

La formule MDRD complète initiale s'écrit comme suit:

$$\text{DFG} = 170 \times (\text{CrS})^{-0.999} \times \text{âge}^{-0.176} \times [0.762 \text{ si sujet de sexe féminin}] \times [1.18 \text{ si sujet de race noire}] \times \text{urée sérique}^{-0.170} \times \text{albuminémie}^{+0.318}.$$

(CrS: créatinine sérique en mg/dl; urée sérique en mg/dl; albuminémie en g/dl).

La formule MDRD simplifiée s'écrit comme suit:

$$\text{DFG} = 186.3 \times (\text{CrS})^{-1.154} \times \text{âge}^{-0.203} \times [0.742 \text{ si sujet de sexe féminin}] \times [1.212 \text{ si sujet de race noire}].$$

Pour une mesure de créatinine sérique standardisée IDMS, le coefficient de correction de l'équation n'est plus 186.3 mais 175, et la formule simplifiée s'écrit alors :

$$\text{DFG} = 175 \times (\text{CrS})^{-1.154} \times \text{âge}^{-0.203} \times [0.742 \text{ si sujet de sexe féminin}] \times [1.212 \text{ si sujet de race noire}].$$

Dans la population de l'étude MDRD, 91% des DFG estimés avec la formule étaient compris entre -15% et +15% de la valeur de DFG mesurée par méthode isotopique. De plus, le pourcentage de variance du logarithme du DFG expliqué par l'équation MDRD était de 90.3% versus 86.6% et 84.2% respectivement pour la clairance urinaire de la créatinine mesurée et la formule de Cockcroft-Gault. Ainsi, l'équation MDRD est plus précise, en tout cas dans la population de l'étude MDRD, que la formule de Cockcroft -Gault ou la mesure de la clairance urinaire de la créatinine, même après ajustement sur la surface corporelle et correction des biais systématiques qui sont à l'origine d'une surestimation du DFG par la clairance de la créatinine (surestimation systématique du DFG de 19% par la clairance de la créatinine mesurée et de 16% par la formule de Cockcroft en raison de la sécrétion tubulaire de créatinine) [42].

III.4.c/ Comparaison des formules de Cockcroft-Gault et MDRD

Les performances des formules de Cockcroft et MDRD peuvent être évaluées dans une population donnée par:

- leur biais moyen (ou justesse) défini comme la moyenne des différences individuelles entre le DFG estimé par la formule testée et le DFG réel (DFG mesuré par une méthode de

référence); ce qui permet de savoir dans une population si l'équation surestime, sous-estime ou donne une valeur égale au DFG réel.

- ou par le pourcentage de patients dont la valeur obtenue par estimation est comprise entre -25% et +25% de la valeur réelle du DFG, correspondant à l'AW50 « average within 50% ». L'AW50 est un marqueur de précision globale intégrant à la fois la notion de biais moyen et de dispersion autour de cette valeur moyenne.

Dans l'étude de Flamant [31] réalisée sur la population générale, les formules MDRD et Cockcroft avaient respectivement un biais moyen d'environ +1 et +8 ml/mn/1,73 m². La surestimation moyenne plus importante du DFG par la formule de Cockcroft peut s'expliquer en partie par le fait que cette formule est une estimation de la clairance urinaire de la créatinine et non d'une mesure directe du DFG, et que la clairance urinaire de la créatinine surestime le DFG. L'AW50 était de 95% et 80% pour les formules MDRD et Cockcroft, respectivement. Cela revient à dire que dans une population dont la valeur de DFG réel est de 50 ml/mn/1,73 m², la valeur obtenue par estimation est trouvée soit supérieure à 75 ml/mn/1,73 m², soit inférieure à 25 ml/mn/1,73 m² dans 20% des cas avec la formule de Cockcroft et dans 5% des cas avec la formule MDRD. D'autres études ont aussi montré que la formule MDRD simplifiée était globalement supérieure à la formule de Cockcroft [68-71].

Il existe malgré tout une certaine hétérogénéité des performances de la formule MDRD dans la population générale en fonction de la sous-population étudiée :

Niveau de fonction rénale : La formule MDRD est plus juste aux valeurs intermédiaires de DFG (biais moyen à +2,6 ml/mn/1,73 m² entre 20 et 60 ml/mn/1,73 m²) [31], ce qui s'explique vraisemblablement par le fait que cette formule ait été établie sur une population de patients souffrant d'une MRC dont le DFG mesuré moyen était de 39,8 +/- 21,2 ml/mn/1,73 m². Dans quatre grandes études ayant inclus des patients avec MRC, la différence moyenne entre le DFG estimé et le DFG mesuré allait de -5,5 à +0,9 ml/mn/1,73 m² [68-70].

La formule MDRD tend à surestimer les valeurs de DFG inférieures à 20 ml/mn/1,73 m² (biais moyen à + 3,8 ml/mn/1,73 m²) [31], ce qui peut retarder la décision de mise en route de la dialyse lorsque celle-ci n'est suspendue qu'à la valeur de DFG.

A contrario, aux valeurs normales ou élevées de DFG (supérieures à 90 ml/mn/1,73 m²), l'équation MDRD sous-estime en moyenne la valeur réelle du DFG (biais moyen à - 1,5 ml/mn/1,73 m²) [31]. Dans cette situation, de nombreuses études ont montré que la différence moyenne entre le DFG estimé par la formule MDRD et le DFG mesuré oscillait entre -29 et +3.3 ml/mn/1,73 m² [68,70,72,73]. Cette différence peut conduire à de faux diagnostics positifs de MRC (DFG estimé inférieur à 60 ml/mn/1,73 m²) chez des personnes ne présentant pas la maladie mais ayant une réduction minimale du DFG. Cependant, malgré cette erreur potentielle de classification, de nombreuses études dans la population générale ont montré qu'un DFG estimé inférieur à 60 ml/mn/1,73 m² était associé de façon significative à une augmentation de la mortalité totale et des événements cardiovasculaires [22,28,29,74].

Du fait de l'imprécision des formules d'estimation du DFG (MDRD et Cockcroft) lorsque la fonction rénale est normale ou peu altérée, le « NKDEP » recommande de rapporter les valeurs de DFG estimé supérieures à $60 \text{ ml/mn}/1,73 \text{ m}^2$ sous la forme « $> 60 \text{ ml/mn}/1,73 \text{ m}^2$ » et non par un nombre exact [44]. Il existe plusieurs explications possibles aux résultats d'études montrant que les valeurs élevées de DFG estimées pourraient être imprécises. Premièrement, les variations de calibration de la créatininémie entre laboratoires sont plus amples pour les niveaux élevés de DFG [75,76]. Deuxièmement, les variations physiologiques et la variabilité de mesure du DFG sont plus marquées aux valeurs élevées de DFG. Finalement, l'utilisation d'une équation développée dans une population avec MRC peut être limitée et imprécise dans une population indemne de cette maladie.

Indice de masse corporelle : Aux valeurs élevées d'IMC, l'augmentation de poids n'est plus parallèle à l'augmentation de masse musculaire, une part importante du surpoids étant de nature lipidique. Ceci explique que la formule MDRD, qui ne prend pas en compte le poids, est beaucoup plus juste dans la population obèse que la formule de Cockcroft-Gault. Dans l'étude de Flamant et al [31] portant sur 700 patients ayant bénéficié d'une mesure de DFG par une technique isotopique, le biais moyen chez les patients ayant un IMC supérieur à 25 kg/m^2 était de +0,8 et de +11 $\text{ml/mn}/1,73 \text{ m}^2$ pour les formules MDRD et Cockcroft respectivement. L'utilisation de la formule de Cockcroft peut donc amener à sous-estimer la prévalence de la MRC chez les sujets obèses [73].

A l'inverse, l'équation MDRD surestime sensiblement la valeur réelle du DFG aux valeurs faibles d'IMC, la perte de poids s'accompagnant dans cette situation d'une diminution parallèle de la masse musculaire. Ainsi, dans l'étude de Flamant et al [31], chez les patients dont l'IMC était inférieur à 18 kg/m^2 , le biais moyen était respectivement de +10,2 et + 7,9 $\text{ml/mn}/1,73 \text{ m}^2$ pour les formules MDRD et Cockcroft. Il s'agit probablement de la seule situation clinique au cours de laquelle la formule de Cockcroft reste supérieure à la formule MDRD.

Sujets âgés : C'est probablement chez les personnes âgées que la formule MDRD démontre des performances très supérieures à celle de Cockcroft [77]. Jusqu'à 50 ans, et en dehors des situations particulières décrites ci-dessus, les valeurs obtenues pour un même patient avec les formules MDRD et Cockcroft sont en moyenne comparables. Après 50 ans, il existe une forte dissociation des valeurs obtenues avec les deux équations, en rapport avec une sous-estimation de la valeur de DFG par la formule de Cockcroft. Chez les sujets de plus de 65 ans ayant un DFG mesuré supérieur à $60 \text{ ml/mn}/1,73 \text{ m}^2$, le biais moyen de la formule de Cockcroft est respectivement de -11 et -15 $\text{ml/mn}/1,73 \text{ m}^2$ chez les femmes et les hommes [31]. Cette importante sous-estimation conduit à établir de nombreux diagnostics de MRC par excès. Les performances de la formule MDRD ne sont revanche pas modifiées par l'âge et cette formule doit être systématiquement privilégiée dans cette population.

Ethnie : Chez le patient noir américain, la formule MDRD simplifiée sous-estime la valeur réelle du DFG, de façon proportionnelle à la valeur du DFG, ce qui a conduit à intégrer dans cette formule un facteur ethnique de 121%.

Transplantation rénale : La valeur du DFG est un des éléments d'évaluation du succès de la transplantation rénale. Des formules d'estimation propres à cette population ont été proposées, telle la formule de Nankivell [78]. Cependant, les études plus récentes démontrent que les performances de ces formules spécifiques sont inférieures à celles de MDRD [79] qui doit être utilisée. Indépendamment de la valeur instantanée du DFG, il a également été montré que l'évolution du DFG entre trois mois et un an était prédictive de la survie du greffon à long terme. Seules les méthodes de mesure par traceur exogène peuvent répondre à ce deuxième objectif. En effet, même si la précision de la formule MDRD reste supérieure aux autres formules, son imprécision reste quantitativement supérieure à l'évolution naturelle moyenne du DFG du greffon sur un an. Enfin, l'estimation du DFG n'est pas un bon outil pour détecter les variations aiguës de DFG telle une IRA lié à un rejet, à un surdosage en immunosuppresseurs, ou à une complication vasculaire ou urologique; ces IRA sont au mieux détectées par les variations de créatininémie. Ceci est d'autant plus vrai que le DFG moyen du transplanté rénal est aux alentours de 50 ml/mn/1,73 m² et qu'à cette valeur, des variations relativement faibles de DFG se traduisent par des variations nettes de créatininémie [Fig. 1].

Enfants : Les formules MDRD et Cockcroft ont été développées à partir d'une population adulte et sont clairement inadaptées à l'estimation du DFG chez l'enfant. Des formules d'estimation à partir de la créatininémie ont été proposées spécifiquement chez l'enfant, la plus utilisée est celle décrite par Schwartz [80] et qui s'écrit comme suit :

$$\text{DFG estimé} = k \times \text{Taille (cm)} / \text{créatininémie (mg/dl)}$$

[Le coefficient $k = 0,35$ si âge < 1 an et poids < 2,5 kg; $=0,45$ si âge < 1 an et poids > 2,5 kg); $=0,55$ si âge compris entre 2 et 13 ans; $=0,55$ s'il s'agit d'une fille de plus de 13 ans; $=0,7$ s'il s'agit d'un garçon de plus de 13 ans].

Au vu de ce qui précède, on peut conclure que la formule MDRD est plus performante que la formule de Cockcroft-Gault pour estimer le DFG, en particulier chez les patients atteints de MRC, les sujets âgés de plus de 65 ans et les personnes obèses. Les deux équations restent cependant imprécises chez les sujets avec DFG normal ou élevé ou ceux ayant une masse musculaire anormalement importante ou faible, et ne sont pas adaptées au diagnostic et au suivi de l'insuffisance rénale aiguë et chez la femme enceinte [81].

III.4.d/ Formule CKD-EPI

En 2009, le groupe d'experts CKD-EPI a publié une nouvelle équation pour estimer le DFG, dénommée « formule CKD-EPI » [82]. Le but de leur travail était de mettre au point une formule d'estimation du DFG capable de parer aux imprécisions de la formule MDRD, notamment aux valeurs élevées de DFG que cette dernière sous-estime systématiquement.

Les données ayant servi à l'établissement de cette formule concernaient 8254 participants à 10 différentes études de recherche ou de population pour la partie développement et

validation interne de l'équation, et 3896 autres participants à 16 autres études pour la validation externe.

Les sujets inclus avaient un DFG mesuré par une méthode de référence isotopique. L'âge moyen de cette population était de 47+/- 15 ans; 13% étaient âgés de plus de 65 ans. Le DFG moyen était de 68 +/- 40 ml/mn/1,73 m², avec des extrêmes allant de 2 à 190 ml/mn/1,73 m².

L'équation CKD-EPI s'écrit comme suit :

$$\text{DFG} = 141 \times \min(\text{CrS}/k, 1)^\alpha \times \max(\text{CrS}/k, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{age}} \times [1.018 \text{ si sexe féminin}] \times [1.159 \text{ si race noire}].$$

Avec CrS (créatinine sérique en mg/dl); k égal à 0.7 pour les femmes et 0.9 pour les hommes ; α égal à -0.239 pour les femmes et -0.411 pour les hommes ; min correspond au minimum de CrS/k ou 1; max correspond au maximum de CrS/k ou 1.

La formule est normalisée sur la surface corporelle et donne le DFG en ml/mn/1,73 m². Comme la formule MDRD, l'équation CKD-EPI nécessite un ordinateur de poche ou une calculatrice on line.

Les auteurs ont par ailleurs présenté l'équation sous une forme facilement utilisable par les laboratoires d'analyses [[Annexe IV](#)].

Les performances des formules MDRD et CKD-EPI ont été comparées en évaluant:

- le biais, par la médiane des différences entre le DFG mesuré et le DFG estimé par l'une des deux formules;
- la précision, par l'intervalle interquartile de ces différences (IQR) (intervalle compris entre le percentile 25 et le percentile 75);
- la justesse « accuracy », par le pourcentage des valeurs de DFG estimées comprises entre -15% et +15% de la valeur de DFG mesuré (P30).

La formule CKD-EPI a amélioré de façon significative la différence médiane ou biais (2.5 ml/mn/1.73 m² avec CKD-EPI versus 5.5 ml/mn/1.73 m² avec MDRD), l'IQR des différences [(15.9-17.3 ml/mn/1.73 m²) avec CKD-EPI versus (17.4-19.3 ml/mn/1.73 m²) avec MDRD] et le P30 (84.1% avec CKD-EPI versus 80.6% avec MDRD).

L'équation CKD-EPI était aussi performante que l'équation MDRD dans le sous-groupe de sujets avec un DFG estimé inférieur à 60 ml/mn/1.73 m², et substantiellement plus performante dans le sous-groupe avec DFG estimé supérieur à 60 ml/mn/1.73 m². Ces résultats étaient constants quel que soit le sous-groupe analysé défini par l'âge, le sexe, la race, le diabète, l'indice de masse corporelle ou le statut de transplanté rénal.

Pour la détection d'un DFG mesuré inférieur à 60 ml/mn/1.73 m², la valeur de DFG estimé qui offrait le meilleur compromis entre sensibilité et spécificité était de 59 ml/mn/1.73 m² avec l'équation CKD-EPI versus 55 ml/mn/1.73 m² avec l'équation MDRD. La concordance entre les DFG estimés et mesurés était de 69% avec l'équation CKD-EPI et de 64% avec l'équation MDRD.

La classification des DFG estimés par les deux équations selon les cinq stades de MRC, définis par la National Kidney Foundation, avait montré une reclassification à des valeurs plus hautes avec l'équation CKD-EPI aux valeurs comprises entre 30 et 60 ml/mn/1.73 m² et plus. Parmi les DFG estimés classés différemment par les deux équations, la classification par la formule CKD-EPI était plus souvent correcte que celle établie par la formule MDRD (63% versus 34%).

Le groupe d'experts CKD-EPI a également estimé la prévalence de la MRC aux Etats-Unis, sur une cohorte de 16032 participants de la NHANES âgés de 20 ans ou plus, à l'aide de DFG estimés avec les deux équations à partir de taux de créatinine sérique standardisés. Le DFG n'était pas mesuré dans la cohorte de la NHANES. La prévalence estimée de la MRC (définie dans cette enquête par un DFG inférieur à 60 ml/mn/1.73 m² ou par une albuminurie persistante) était plus basse avec l'équation CKD-EPI (11.5%) qu'avec la formule MDRD (13.1%), essentiellement en raison d'une prévalence plus basse du stade 3 de MRC (6.3% versus 7.8%).

Par ailleurs, avec l'équation CKD-EPI, la prévalence des stades 3 et 4 de MRC n'était pas significativement plus élevée chez les femmes par rapport aux hommes, ou chez les personnes de race blanche versus celles de race noire comme c'est le cas avec l'équation MDRD. La prévalence de la MRC augmentait avec l'âge quelle que soit l'équation utilisée.

Sur la base d'une population américaine âgée de plus de 20 ans en l'an 2000 estimée à 201 millions, l'équation CKD-EPI conduisait à une prévalence de MRC de 23.2 millions, soit approximativement 03 millions de moins que ce que prédisait l'équation MDRD. L'utilisation de l'équation CKD-EPI pourrait avoir d'importantes répercussions en termes de santé publique et en pratique clinique courante, à savoir, moins de faux positifs de MRC et donc moins de mesures diagnostiques, thérapeutiques et préventives inutiles voire dangereuses et moins de dépenses de santé.

III.4.e/ Equations estimant le DFG à partir du taux sérique de cystatine C

Malgré la standardisation du dosage de la créatinine sérique et l'amélioration des équations d'estimation du DFG basées sur la créatininémie, celles-ci demeurent relativement imprécises en raison principalement de variations des autres déterminants de la créatininémie, autres que la filtration glomérulaire. Ces imprécisions peuvent potentiellement conduire à un diagnostic par excès de MRC.

Le taux sérique de cystatine C est considéré comme une alternative potentielle à la créatininémie pour estimer le DFG.

Le groupe d'experts CKD-EPI a publié en 2012, deux nouvelles équations d'estimation du DFG, l'une basée sur la cystatine C seule et l'autre sur la combinaison cystatine C- créatinine sérique [61]. Ces équations ont été développées à partir de diverses populations totalisant 5352 participants issus de 13 études de recherche clinique ou de population (développement et validation interne des équations); les auteurs ont également inclus 05 autres études avec 1119 participants pour la validation externe des équations.

Le DFG était mesuré dans ces études par une méthode de référence isotopique. Le DFG mesuré moyen dans la population ayant servi à mettre au point ces formules était de 68 +/- 39 ml/mn/1.73 m² avec des extrêmes allant de 05 à 198 ml/mn/1.73 m² et l'âge moyen était de 47 +/- 15 ans (13% étaient âgés de plus de 65 ans). Les équations ont été établies en utilisant des méthodes de régression linéaire multiple permettant de modéliser le logarithme du DFG en fonction du taux sérique standardisé de cystatine C [59,60], du taux sérique standardisé de créatinine, de l'âge et du sexe.

Ces équations ont été formulées comme suit :

Equation Cystatine C (CKD-EPI 2012)

$$\text{DFG} = 133 \times \min(\text{cysS}/0.8, 1)^{-0.499} \times \max(\text{cysS}/0.8, 1)^{-1.329} \times 0.996^{\text{age}} \times [0.932 \text{ si sujet de sexe féminin}].$$

Avec cysS : taux sérique de cystatine standardisé en mg/l ; min (cysS/0.8, 1) : minimum de cysS/0.8 ou 1 ; max (cysS/0.8, 1) : maximum de cysS/k ou 1.

Equation Créatinine– Cystatine C (CKD-EPI 2012)

$$\text{DFG} = 135 \times \min(\text{CrS}/k, 1)^{\alpha} \times \max(\text{CrS}/k, 1)^{-0.601} \times \min(\text{cysS}/0.8, 1)^{-0.375} \times \max(\text{cysS}/0.8, 1)^{-0.711} \times 0.995^{\text{age}} \times [0.969 \text{ si sujet de sexe féminin}] \times [1.08 \text{ si sujet de race noire}].$$

Avec CrS : créatinine sérique en mg/dl ; k égal à 0.7 pour les femmes et à 0.9 pour les hommes ; α égal à -0.248 pour les femmes et à -0.207 pour les hommes.

On remarque d'emblée que la variable « race » ne figure pas dans l'équation Cystatine C puisque l'introduction de celle-ci n'améliorerait pas les performances de l'équation dans le sous-groupe de sujets noirs, alors qu'elle améliorerait les performances de l'équation Créatinine-Cystatine C. Cet avantage de l'équation cystatine C sur l'équation Créatinine-Cystatine C. Cet avantage de l'équation cystatine C sur l'équation Créatinine-Cystatine C pourrait permettre une généralisation plus facile de la formule à diverses populations.

L'étude de la performance de ces deux équations avec d'autres formules précédemment établies a donné lieu aux conclusions suivantes:

- L'équation Cystatine C (CKD-EPI 2012) est plus performante que les autres équations estimant le DFG à partir de la cystatine C précédemment développées par le groupe d'experts CKD-EPI, à partir de populations de patients atteints de MRC [83,84]. En effet, la nouvelle équation entraîne une diminution du biais (médiane des différences entre DFG mesuré et estimé) particulièrement dans la tranche de DFG estimés compris entre 60 et 89 ml/mn/1.73 m².
- Globalement, l'équation combinée Créatinine-Cystatine C (CKD-EPI 2012) est plus performante que les équations utilisant soit la créatinine seule (CKD-EPI 2009) soit la cystatine C seule (CKD-EPI 2012). Bien que le biais soit similaire entre les 3 équations, la précision était significativement améliorée avec l'équation combinée (IQR [12.3-14.5 ml/mn/1.73m²]) comparativement à l'équation créatinine (IQR [14.3-16.5]) et à l'équation cystatine C (IQR [14.8-17.8]), ainsi que la

justesse « accuracy » puisque le P30 était de 91.5% avec l'équation combinée versus 87.2% et 85.9% avec les équations créatinine seule et cystatine C seule respectivement.

- Tous ces résultats étaient généralement constants lorsque l'on fait des analyses de sous-groupes définis par les différentes catégories de DFG, l'âge, le sexe, le statut diabétique ou l'IMC, y compris lorsque celui-ci est $< 20 \text{ kg/m}^2$, situation dans laquelle les équations basées sur la créatininémie seule sont connues pour être moins précises.
- L'équation Cystatine C seule et l'équation Créatinine seule sont similaires en termes de biais et de justesse, à travers une large gamme de DFG estimés compris entre 15 et 120 ml/mn/1.73 m². La cystatine C étant moins influencée par la masse musculaire et le régime alimentaire que ne l'est la créatinine, il était attendu que l'équation cystatine C permette une estimation plus correcte du DFG que l'équation créatinine seule. Ce ne fut pas le cas, suggérant que les déterminants non mesurés et largement inconnus, de la cystatinémie C, autres que la filtration glomérulaire, sont similaires en amplitude à ceux de la créatininémie.
- Chez les participants ayant un DFG estimé par l'équation créatinine seule compris entre 45 et 74 ml/mn/1.73 m², l'équation combinée a amélioré la classification des patients en prenant comme valeur seuil un DFG mesuré de 60 ml/mn/1.73 m² (< 60 ou ≥ 60 ml/mn/1.73 m²) avec un indice de reclassification net de 19.4%, correspondant au pourcentage total de patients correctement reclassés. Par ailleurs, l'équation combinée a permis de reclasser correctement 16.9% des patients ayant un DFG estimé par l'équation créatinine seule entre 45 et 59 ml/mn/1.73 m² comme ayant un DFG supérieur ou égal à 60 ml/mn/1.73 m². Dans ce sous-groupe, les résultats étaient similaires quand l'équation cystatine C seule était utilisée.

L'hypothèse émise pour expliquer la meilleure précision de l'équation combinée est que les erreurs dues aux déterminants autres que la filtration glomérulaire, de la créatininémie et de la cystatinémie C sont indépendants et de faible magnitude dans une équation utilisant les deux marqueurs à la fois que dans une équation utilisant un seul marqueur.

Finalement, en raison notamment du coût lié au dosage de la cystatine C, les équations d'estimation du DFG basées sur la seule créatininémie continueront à être utilisées en pratique clinique, du moins pour le futur immédiat. Néanmoins, l'utilisation de l'équation combinée Créatinine - Cystatine C pourrait être utile dans certaines situations spécifiques, notamment les cas où le DFG estimé par une équation basée sur la créatininémie est à cheval sur le seuil de 60 ml/mn/1.73 m²:

□ D'une part, pour confirmer le diagnostic de MRC chez des sujets ayant un DFG estimé par une équation basée sur la créatininémie, compris entre 45 et 60 ml/mn/1.73 m². Les recommandations américaines de 2012 pour l'évaluation et le traitement de la MRC [85,86] suggèrent en effet, de mesurer la cystatinémie C chez les patients avec un DFG estimé par une équation basée sur la créatininémie compris entre 45 et 59 ml/mn/1.73 m² et n'ayant pas d'autres manifestations de MRC telle qu'une micro albuminurie.

□ Et d'autre part, pour dépister la MRC chez des sujets ayant un DFG estimé par une équation basée sur la créatinine compris entre 60 et 74 ml/mn/1.73 m², sans albuminurie.

□ L'équation combinée pourrait être aussi utile chez les patients avec diminution très importante de la masse musculaire ou avec affections chroniques sévères.

III.4.f/ Equations d'estimation du DFG et prédiction du risque

Shlipak et al [62] ont comparé la Cystatine C et la Créatinine en termes de prédiction des risques liés au niveau de fonction rénale (décès, événements cardiovasculaires majeurs et évolution vers l'insuffisance rénale terminale), parmi diverses populations.

Ce groupe d'experts CKD-PC a réalisé une méta-analyse portant sur 11 études de population générale (incluant 90750 participants) et 05 études de cohortes de patients présentant une MRC (incluant 2960 participants). Les DFG ont été estimés en utilisant l'équation Créatinine (CKD-EPI 2009), l'équation Cystatine C (CKD-EPI 2012) et l'équation combinée Créatinine-Cystatine C (CKD-EPI 2012).

Le DFG moyen estimé par les équations créatinine, cystatine C et combinée était de 85, 85 et 84 ml/mn/1.73 m² respectivement, dans les cohortes de population générale ; et de 38, 38 et 39 ml/mn/1.73 m² dans les cohortes de patients avec MRC.

Concernant la mortalité toutes causes, dans les cohortes de population générale, le risque de décès augmentait de façon significative en dessous d'un seuil de DFG estimé de 88 ml/mn/1.73 m² avec l'équation Cystatine C versus 59 et 83 ml/mn/1.73 m² avec les équations Créatinine et combinée respectivement. De plus, l'association entre décès et DFG estimé était caractérisée par une « courbe en J » avec les équations créatinine et combinée, avec une augmentation significative du risque de décès pour les valeurs hautes de DFG estimés, comme il a déjà été reporté dans d'autres études [51].

Dans les cohortes de patients avec MRC, l'association entre diminution du DFG estimé et risque de décès était plus forte et plus linéaire avec les équations Cystatine C et combinée comparativement à l'équation Créatinine, bien qu'ici le phénomène dit de « courbe en J » n'était plus observé avec l'équation Créatinine.

Dans les cohortes de population générale, la reclassification du DFG estimé par l'équation créatinine, à une valeur plus basse par l'équation cystatine C, était associée à une augmentation significative du risque ajusté de décès, et ceci était vrai quelle que soit la catégorie de DFG considérée. Inversement, la reclassification du DFG estimé par l'équation créatinine, à une valeur plus haute par l'équation cystatine C, était associée à une réduction du risque ajusté de décès, bien que le seuil de significativité ne soit atteint que pour les catégories de DFG estimé entre 30 –44 et 45 –59 ml/mn/1.73 m². Globalement, l'amélioration nette de la prédiction du risque de décès « the overall net reclassification improvement » obtenue en reclassant, par l'équation cystatine C, les DFG estimés par l'équation créatinine, était de 21% et était plus importante dans les cohortes de population générale que dans les cohortes de patients avec MRC.

Concernant les décès de cause cardiovasculaire, il n'a pas été observé de « courbe en J » avec l'équation créatinine mais l'association entre la diminution du DFG estimé et le

risque ajusté de décès cardiovasculaire était plus forte et plus linéaire avec les équations cystatine C et combinées. Comme pour la mortalité toutes causes, le fait de reclasser, par l'équation cystatine C, un DFG estimé par l'équation créatinine, était associé à une augmentation ou à une diminution du risque relatif de décès de cause cardiovasculaire selon que celui-ci a été reclassé vers une valeur plus basse ou plus élevée respectivement. Globalement, l'amélioration de la prédiction du risque de décès de cause cardiovasculaire obtenue en reclassant les DFG par la cystatine C était de 16%.

Enfin, concernant la survenue d'une (IRCT), les associations entre DFG estimé et le risque ajusté de survenue de ce critère étaient similaires quelle que soit l'une des trois équations utilisée pour estimer le DFG, et ceci était vrai aussi bien dans les cohortes de population générale que dans les cohortes de patients avec MRC.

La reclassification des DFG estimés par l'équation Créatinine en utilisant l'équation combinée conduit à des résultats identiques en termes de prédiction du risque que ceux obtenus avec l'équation cystatine C. L'amplitude de cette variation du risque est similaire que l'on utilise l'équation cystatine C ou l'équation combinée, mais la proportion de patients reclassés avec l'équation combinée est plus faible.

Au total, les auteurs de cette méta-analyse ont montré que l'utilisation de la cystatine C pour estimer le DFG rend plus puissante l'association entre les différentes catégories de DFG estimé et les risques de survenue de décès toute cause et de décès cardiovasculaires.

Ce risque augmente de façon significative et linéaire en dessous d'un seuil de DFG estimé par l'équation cystatine C ou par l'équation combinée d'environ 85 ml/mn/1.73 m², c'est-à-dire au-dessus du seuil classique de 60 ml/mn/1.73 m² utilisé pour la détection de la MRC lorsque l'on utilise une équation basée sur la créatininémie. Ces différences entre les valeurs seuils de DFG sont probablement le reflet de facteurs confondants liés aux déterminants, autres que la filtration glomérulaire, de la concentration sérique des deux marqueurs.

Il est clairement apparu que le DFG estimé par l'équation créatinine avait l'association la plus faible avec le risque de décès toutes causes et une association de type « courbe en J » la plus marquée. Il est actuellement bien établi que les déterminants de la créatininémie, indépendants de la filtration glomérulaire, tels que la masse musculaire et le régime alimentaire peuvent biaiser l'association entre DFG estimé et pronostic [87]. Le mécanisme invoqué est que les niveaux de créatinine sérique sont plus bas que ne le laisserait supposer le niveau de DFG réel des patients qui sont « très » malades et qui sont à haut risque de décès.

Les déterminants, autres que la filtration glomérulaire, de la cystatinémie C existent également mais ils sont quantitativement plus modestes [48]. Il est de plus possible que l'effet de confusion exercé par ces déterminants renforce l'association entre le DFG estimé et le risque de décès. Les mécanismes invoqués incluent l'influence potentielle de l'obésité, de l'inflammation et du diabète dans l'augmentation des taux de Cystatine C.

Des études récentes [61] ont montré que l'estimation du DFG par l'équation combinée était plus précise et plus proche du DFG mesuré par une méthode de référence isotopique, que par l'équation cystatine C seule ou Créatinine seule. Cependant, la méta-analyse de Shlipak et al [62] a montré que le DFG estimé par l'équation combinée était associé de façon moins puissante avec le risque de décès toute cause que ne l'est le DFG estimé par l'équation cystatine C seule. Parce que les études de pronostic étant grandement influencées par les événements (ici, les décès), l'effet confondant des déterminants, autres que la filtration glomérulaire, de la créatininémie chez des sujets qui sont plus susceptibles d'être malades peut particulièrement affaiblir la relation entre DFG estimé par l'équation combinée et la survenue d'événements à long terme (études longitudinales), en comparaison avec l'effet confondant de ces déterminants dans des études transversales de comparaison avec un DFG mesuré.

Les données disponibles dans la méta-analyse de Shlipak et al, suggèrent que la valeur ajoutée de la cystatine C par rapport à la créatinine pour prédire le risque d'IRCT est faible en regard de celle apportée pour prédire les décès, mais ceci doit être interprété avec précaution car les auteurs disposaient de moins d'informations pour évaluer la reclassification, par l'équation cystatine C, du DFG estimé par l'équation Créatinine, en termes de survenue d'IRCT, et surtout parce que le diagnostic d'IRCT était basé sur le niveau de créatinine sérique associé aux signes d'urémie.

III.4.g/ Impact du report automatique du DFG estimé sur le diagnostic et le pronostic de la MRC

Le retard dans la détection et la prise en charge de la MRC peut être à l'origine d'une évolution et d'un pronostic défavorables marqués par une augmentation de la mortalité et des hospitalisations, une diminution des taux de transplantation rénale et une élévation des taux d'utilisation de cathéters pour dialyse. Il a été anticipé que le report automatique du DFG estimé, par les laboratoires d'analyses médicales, permettrait de reconnaître plus facilement la MRC, mais la possibilité d'erreurs de classification, en particulier de surdiagnostic de MRC, demeure un réel problème.

Hemmelgarn et al, se basant sur un large registre de données issues de laboratoires Canadiens ont rapporté que le taux de consultations en néphrologie en raison d'un DFG estimé inférieur à $60 \text{ ml/mn}/1.73 \text{ m}^2$ a augmenté de 68% après les reports automatiques de DFG estimés par les laboratoires [88]. Cependant, ces investigateurs n'ont pas trouvé que le fait de référer précocement les patients aux néphrologues se traduise par une réduction des hospitalisations pour événements cardiovasculaires; les données dont ils disposaient étaient, par ailleurs, insuffisantes pour examiner l'effet sur l'incidence de l'IRCT ou des décès.

Au-delà des équations d'estimation du DFG, un algorithme diagnostique de MRC qui tienne compte également, de la présence ou de l'absence d'une albuminurie serait plus pertinent. Un récent travail de Hemmelgarn et al, [89] ainsi qu'un rapport de la « KDIGO Controversies Conference » [90] ont montré que la mise en évidence d'une albuminurie

augmentait la probabilité d'identifier les patients à risque de progression de la MRC et d'événements cardiovasculaires. La valeur prédictive de l'albuminurie a poussé de nombreux experts à se poser la question sur la traditionnelle classification de la MRC en 05 stades proposée par la « National Kidney Foundation » (K/DOQI), basée exclusivement sur les niveaux de DFG estimés. Le rapport de la « KDIGO Controversies Conference », tout en notant l'importante relation entre un DFG estimé abaissé et un risque élevé d'événements rénaux et cardiovasculaires, a montré qu'un ratio urinaire albumine/créatinine supérieur à 30 mg d'albumine par gramme de créatinine était associé de façon significative à un taux élevé d'événements rénaux même lorsque le DFG estimé était supérieur à 60 ml/mn/1.73 m². Cette conférence a d'ailleurs recommandé de tenir compte des niveaux d'albumine urinaire, en plus du DFG estimé et quelle que soit la valeur de celui-ci, pour améliorer le système de classification qui vise à identifier les patients à risque d'événements.

En conséquence, il semble approprié d'orienter les efforts visant à améliorer la classification en stades de la MRC en termes de prédiction du risque rénal et cardiovasculaire, d'une part vers l'introduction dans cette classification du ratio urinaire albumine/créatinine et d'autre part, vers l'amélioration des équations estimant le DFG en utilisant de nouveaux marqueurs de filtration glomérulaire tels que la cystatine C ou en combinant dans une même équation plusieurs de ces marqueurs. De plus, de futures études sont nécessaires pour évaluer l'impact du report automatique, par les laboratoires, du DFG estimé par ces nouvelles équations, en présence ou en l'absence d'une albuminurie, sur l'amélioration du pronostic global des patients et sur la réduction des dépenses de soins.

IV/ Syndromes Coronaires Aigus

Les MCV constituent actuellement la première cause de mortalité dans les pays industrialisés, et il est attendu qu'elles le deviennent également dans les pays émergents d'ici l'an 2020 [91]. Parmi celles-ci, la maladie coronaire est la manifestation la plus prévalente et est associée à une forte morbidité et mortalité. Ainsi, plus de 7 millions d'individus meurent chaque année dans le monde de maladie coronaire, comptant pour 12.8% de l'ensemble des décès [92]. Les présentations cliniques de la maladie coronaire incluent l'ischémie silencieuse, l'angor stable, l'angor instable, l'infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque et la mort subite.

IV.1/Définition et classification des SCA

Les patients avec douleurs thoraciques aiguës représentent une proportion substantielle de toutes les admissions aux urgences médicales, et identifier, parmi ceux-ci, les patients avec SCA représente un véritable challenge, en particulier lorsque les symptômes ou les signes électrocardiographiques sont peu nets.

Le maître symptôme qui initie le diagnostic et la cascade thérapeutique des SCA est la douleur thoracique aiguë, mais la classification des patients est basée sur l'ECG. Deux catégories de patients peuvent être individualisées :

➤ ***Patients avec douleur thoracique aiguë et sus-décalage persistant (> 20 mn) du segment ST :***

Ce sont les SCA avec sus décalage persistant du segment ST (STE-ACS), qui reflètent généralement une occlusion coronaire aiguë totale. La plupart de ces patients développeront au bout du compte un IDM avec élévation du segment ST (STEMI). Le but du traitement est d'obtenir une reperfusion myocardique rapide, complète et soutenue par angioplastie primaire ou par fibrinolyse intraveineuse.

➤ ***Patients avec douleur thoracique aiguë mais sans sus-décalage persistant du segment ST :***

Ce sont les SCA sans sus décalage persistant du segment ST (NSTEMI-ACS). Ces patients ont plutôt une dépression (sous-décalage) persistante ou transitoire du segment ST, une inversion des ondes T, des ondes T plates ou une absence de modifications de l'ECG à l'admission. La stratégie initiale chez ces patients est de soulager les symptômes ischémiques, de monitorer les patients avec des ECG successifs, et de répéter les dosages sériques des marqueurs biologiques de nécrose myocardique. Le diagnostic provisoire de NSTEMI-ACS posé à l'admission, sera requalifié ultérieurement, en se basant sur les dosages de troponines, d'IDM sans élévation du segment ST (NSTEMI) ou d'angor instable. Chez un certain nombre de patients, la maladie coronaire sera par la suite exclue comme étant la cause des symptômes.

Par ailleurs, la définition consensuelle universelle actuelle indique que le terme infarctus myocardique aigu doit être utilisé lorsqu'il existe une preuve de nécrose myocardique dans un contexte clinique compatible avec une ischémie myocardique [93]. En accord avec ces conditions, chacun des trois critères ci-dessous répond à la définition de l'IDM aigu spontané :

□ Détection d'une augmentation des taux des biomarqueurs de nécrose myocardique (préférentiellement les troponines) d'au moins une valeur au-dessus du 99^e percentile (limite supérieure de référence), associée à au moins un des éléments suivants :

- Symptômes d'ischémie.
- Modifications récentes ou présumées récentes du segment ST et de l'onde T ou BBG récent.
- Développement d'ondes Q pathologiques sur l'ECG.
- Preuve d'une perte récente de myocarde viable à l'imagerie, ou anomalie récente de la cinétique pariétale régionale.
- Identification d'un thrombus intracoronaire à l'angiographie ou à l'autopsie.

□ Décès cardiaque avec symptômes suggestifs d'une ischémie myocardique, et modifications de l'ECG présumées récentes ou BBG récent, mais le décès est survenu avant que les biomarqueurs de nécrose myocardique ne soient largués dans le sang ou avant que leurs valeurs ne commencent à s'élever.

□ Thrombose de stent détectée par angiographie coronaire ou autopsie dans un contexte d'ischémie myocardique, associée à une augmentation des taux sériques des biomarqueurs de nécrose myocardique d'au moins une valeur au-dessus du 99^e percentile (limite supérieure de référence).

IV.2/ Données épidémiologiques

Des données de registres montrent de façon consistante que les NSTEMI-ACS sont plus fréquents que les STEMI [94]. L'incidence des hospitalisations pour STEMI varie selon les pays [95]. Le registre STEMI le plus vaste en Europe est probablement le registre Suédois dans lequel l'incidence est de 66 STEMI/100.000/an. Des taux d'incidence similaires ont été rapportés aux USA [96].

La mortalité hospitalière est plus élevée chez les patients avec STEMI comparativement à ceux avec NSTEMI-ACS (6 à 14% versus 3 à 5%), mais à 6 mois les taux de mortalité sont similaires entre les deux catégories de SCA (12% et 13%, respectivement) [97].

Le suivi à long terme a montré que le taux de décès était plus élevé chez les patients avec NSTEMI-ACS versus ceux avec STEMI, avec une mortalité qui était multipliée par 2 à 4 ans [98]. Cette différence dans l'évolution à moyen et à long termes pourrait être en rapport avec des différences entre les profils de patients, puisque les sujets avec NSTEMI-ACS ont tendance à être plus âgés, avec plus de comorbidités telles que le diabète et l'insuffisance rénale, et une extension plus importante de la maladie coronaire et de la maladie vasculaire en général.

Plusieurs études récentes ont souligné une chute de la mortalité hospitalière et à long terme après STEMI, en parallèle à l'augmentation de l'usage des thérapies de reperfusion, de l'angioplastie primaire, des traitements antithrombotiques modernes et des thérapies de prévention secondaire [99,100]. Néanmoins, la mortalité demeure élevée puisque 12% des patients décéderont dans les 6 mois [101].

IV.3/ Données physiopathologiques

Les SCA représentent une manifestation grave de l'athérosclérose, menaçant le pronostic vital. Elle est habituellement causée par une thrombose coronaire aiguë induite par une rupture ou une érosion d'une plaque d'athérome coronaire, avec ou sans vasoconstriction concomitante, induisant une réduction soudaine et critique du flux sanguin coronaire. Dans ce processus complexe de rupture de plaque, l'inflammation s'est révélée être un élément physiopathologique primordial.

Les concepts physiopathologiques clés tels que la plaque vulnérable, la thrombose coronaire, le patient vulnérable, la dysfonction endothéliale, l'athérombose accélérée et les lésions myocardiques doivent être bien assimilés en vue d'une utilisation optimale des diverses stratégies thérapeutiques disponibles.

Les lésions prédisant un SCA, c'est-à-dire à haut risque de rupture, sont habituellement modérées et non significatives à l'angiographie, caractérisées par une fine chape fibreuse, un noyau lipidique volumineux et un infiltrat inflammatoire cellulaire riche [103].

IV.4/ STEMI

IV.4.a/ Diagnostic initial

La prise en charge initiale de l'IDM aigu, incluant le diagnostic et le traitement, commence au point où a lieu le premier contact médical (FMC). Le diagnostic est habituellement basé sur la présence d'une douleur thoracique aiguë durant 20 minutes ou plus, ne répondant pas à la nitroglycérine en spray. Des antécédents de maladie coronaire et une irradiation de la douleur au cou, à la mâchoire inférieure ou au bras gauche sont de bons éléments d'orientation. Des données de registres montrent que jusqu'à 30% des patients avec STEMI présentent des symptômes atypiques comme des signes digestifs, une dyspnée, une fatigue ou des palpitations [103]. Ces patients sont plus souvent des femmes, des diabétiques ou des sujets âgés, et reçoivent moins fréquemment les thérapies de reperfusion que les patients se présentant avec une douleur thoracique typique.

Un ECG 12 dérivations doit être obtenu le plus rapidement possible au point du FMC, dans un délai ≤ 10 minutes [104]. Typiquement, l'élévation du segment ST, mesurée au point J, doit être présente dans au moins deux dérivations contiguës et être ≥ 0.25 mV chez les hommes de moins de 40 ans, ≥ 0.2 mV chez les hommes de plus de 40 ans, ou ≥ 0.15 mV chez les femmes dans les dérivations V2-V3 et/ou ≥ 0.1 mV dans les autres dérivations (en l'absence d'hypertrophie ventriculaire ou de BBG).

Le diagnostic ECG d'IDM aigu peut être plus difficile dans certaines situations telles que :

- BBG.
- Complexes QRS électrostimulés.
- Les patients sans élévation du segment ST mais avec des symptômes ischémiques persistants : il peut s'agir de patients vus très tôt après le début des symptômes, ou parfois de patients avec occlusion coronaire et infarctus myocardique en cours se présentant sans élévation du segment ST tels que les patients avec occlusion de l'artère coronaire circonflexe [105], occlusion de pontages veineux ou maladie du tronc commun gauche.
- IDM postérieur (inféro-basal) isolé : correspondant souvent au territoire de l'artère circonflexe, et dans lequel une dépression isolée du segment ST ≥ 0.05 mV dans les dérivation V1 à V3 représente l'anomalie électrique dominante. L'utilisation de dérivation ECG additionnelles postérieures V7-V9 est recommandée pour détecter ces infarctus.
- élévation du segment ST dans la dérivation aVR et dépression du segment ST en inféro-latéral : la présence d'une dépression du ST > 0.1 mV dans 8 dérivation de surface ou plus, associée à une élévation du ST en aVR et/ou V1 suggère une ischémie due à des lésions tritronculaires ou à une obstruction du tronc commun gauche, en particulier si le patient se présente avec une instabilité hémodynamique [106].

Des prélèvements sanguins pour le dosage des marqueurs sériques de nécrose myocardique sont recommandés en routine à la phase aigüe, mais on ne doit pas en attendre les résultats pour démarrer une thérapie de reperfusion. Les troponines I ou T cardiaques sont les biomarqueurs de choix, en raison de leur sensibilité et spécificité élevées pour la détection de la nécrose myocardique.

L'échocardiographie peut aider au diagnostic dans les cas incertains puisque les anomalies de la cinétique pariétale régionale apparaissent dans les minutes qui suivent l'occlusion coronaire. Mais ces anomalies ne sont pas spécifiques d'un infarctus myocardique aigu et peuvent être en rapport avec une ischémie chronique, un infarctus ancien ou des troubles conductifs ventriculaires. L'échocardiographie est surtout intéressante pour éliminer les autres causes de douleurs thoraciques comme l'épanchement péricardique, l'embolie pulmonaire massive ou la dissection de l'aorte ascendante. L'absence d'anomalies de la cinétique régionale élimine un infarctus myocardique majeur.

IV.4.b/ Evaluation initiale du risque

Plusieurs scores de risque ont été développés, basés sur des paramètres rapidement identifiables à la phase aigüe avant la reperfusion. Les indicateurs cliniques du haut risque de décès précoce incluent l'âge avancé, une fréquence cardiaque élevée, l'hypotension, une classe Killip > 1 [Annexe V], un infarctus antérieur, un antécédent d'infarctus, une élévation de la créatinine sérique initiale et des antécédents d'insuffisance cardiaque. Des arythmies malignes et une douleur persistante sont également associées à un mauvais pronostic.

Le score de risque GUSTO [107] donne la probabilité de décès à 30 jours. Il s'agit d'un modèle statistique sophistiqué, établi à partir de la large population (41021 patients) de l'essai GUSTO-I. Dans ce modèle, 90% de l'information pronostique est contenue dans les cinq variables suivantes prises ensemble : âge, PAS basse, classe Killip élevée, fréquence cardiaque élevée et infarctus antérieur.

Le score de risque TIMI [108] a l'avantage d'être plus facilement calculé au lit du malade. Il dérive d'une analyse multivariée réalisée sur une population d'environ 15000 patients avec STEMI de l'essai InTIME-II. Ce score permet d'estimer l'OR de décès à 30 jours [Annexe VI].

IV.4.c/ Délais optimaux d'intervention dans les STEMI

La minimisation des délais d'intervention dans le cadre des STEMI est primordiale pour deux raisons : Primo, de nombreux décès surviennent dans les toutes premières heures après STEMI, en rapport avec des fibrillations ventriculaires. Un défibrillateur externe doit donc être rapidement disponible à côté du patient avec IDM aigu, pour défibrillation immédiate si nécessaire. Secundo, la délivrance des thérapies en particulier de reperfusion est d'autant plus bénéfique en termes de réduction de morbidité et de mortalité qu'elles sont administrées précocement.

Ces différents délais d'intervention se subdivisent comme suit [109] :

- **le délai patient** : correspond au délai entre le début des symptômes et le FMC. Pour minimiser ce délai, le public doit savoir reconnaître les symptômes communs de l'IDM aigu et appeler les services d'urgences.
- **le délai entre le FMC et le diagnostic** : c'est le délai entre le premier contact médical et la réalisation du premier ECG. Il doit être ≤ 10 minutes.
- **le délai entre le FMC et la thérapie de reperfusion** : c'est un indicateur de la qualité des soins et un prédicteur du pronostic. Si la thérapie de reperfusion est l'angioplastie primaire, ce délai (FMC jusqu'au passage du guide dans l'artère coupable de l'infarctus) doit être ≤ 90 minutes. Si la thérapie de reperfusion est la fibrinolyse intraveineuse, ce délai (FMC jusqu'au début de la thrombolyse) doit être ≤ 30 minutes.
- **le délai entre le début des symptômes et la thérapie de reperfusion** : est possiblement le plus important, puisqu'il reflète la durée totale de l'ischémie. Il doit être réduit autant que possible.

IV.4.d/ Thérapies de reperfusion

IV.4.d.1/ Rétablissement du flux coronaire et reperfusion tissulaire myocardique

Pour les patients avec une présentation clinique de STEMI dans les 12 heures suivant le début des symptômes et avec une élévation persistante du segment ST ou un BBG récent ou présumé récent, une reperfusion mécanique (angioplastie primaire) ou pharmacologique (fibrinolyse intraveineuse) doit être entreprise le plus précocement possible [110,111].

Il existe également un accord général quant à la nécessité d'une thérapie de reperfusion (préférentiellement par angioplastie primaire) lorsqu'il existe une preuve d'ischémie persistante, même si les symptômes ont commencé, selon le patient, depuis plus de 12 heures ou lorsque la douleur et les modifications ECG ont été fluctuantes [112].

Il n'y a en revanche, pas de consensus quant au bénéfice de l'angioplastie (ATL) chez les patients se présentant entre 12 et 24 heures après le début des symptômes, en l'absence de preuves cliniques et/ou électrocardiographiques d'ischémie persistante [109].

Par ailleurs, l'indication d'une ATL de routine pour une artère totalement occluse, au-delà de 24 heures après le début des symptômes, chez des patients stables c'est-à-dire sans signes cliniques et/ou ECG d'ischémie persistante n'est pas recommandée. La vaste étude OAT [113] ainsi qu'une méta-analyse d'essais évaluant l'intérêt de la recanalisation tardive de l'artère coupable de l'infarctus [114] n'ont pas montré de bénéfice de l'ATL par rapport au traitement médical seul.

IV.4.d.2/ Sélection de la stratégie de reperfusion

L'ATL primaire est la thérapie de reperfusion de choix recommandée dans les STEMI, si elle est réalisée par une équipe expérimentée, dans les 120 minutes suivant le FMC.

Des essais cliniques randomisés comparant l'ATL primaire réalisée dans les délais, dans des centres expérimentés avec un haut volume de procédures interventionnelles, versus la fibrinolyse hospitalière, ont montré de façon répétée que la première thérapie de reperfusion était supérieure à la seconde [115-118].

Si l'ATL ne peut être pratiquée par une équipe expérimentée dans les 120 minutes suivant le FMC, la fibrinolyse intraveineuse doit être instaurée, particulièrement si elle peut être débutée en pré-hospitalier (par exemple dans l'ambulance) [119] et dans les 120 minutes suivant le début des symptômes [120]. La fibrinolyse doit être suivie par un transfert immédiat dans un centre de cardiologie interventionnelle en vue d'une éventuelle ATL de sauvetage (en cas d'échec de la fibrinolyse) ou d'une coronarographie de routine 3 à 24 heures après fibrinolyse (en cas de succès de la fibrinolyse).

Aussi bien les études randomisées que les données de registres, ont montré que les délais allongés avant la réalisation de l'ATL primaire étaient associés à un mauvais pronostic clinique. Le seuil au-delà duquel l'allongement de ce délai entraîne une perte du bénéfice de l'ATL par rapport à la fibrinolyse a fait l'objet de nombreuses analyses et débats et variait entre 60 et 120 minutes selon les études [111,121].

Tenant compte de ces données [109], l'ATL primaire devrait être idéalement réalisée dans les 90 minutes suivant le FMC chez tous les patients. Chez les sujets se présentant précocement (dans les 2 heures suivant le début des symptômes) avec un large territoire myocardique antérieur menacé, ou chez ceux se présentant directement dans un hôpital capable de réaliser une ATL primaire, ce délai doit être raccourci à 60 minutes. Enfin, le délai maximum acceptable pour

opter pour une ATL primaire est de 120 minutes après le FMC ; ce temps est raccourci à 90 minutes pour ceux qui arrivent dans un hôpital pratiquant de l'angioplastie primaire.

IV.4.d.3/ Angioplastie de sauvetage

Si une thérapie de reperfusion par fibrinolyse a été instaurée, les patients doivent être transférés immédiatement dans un centre capable de réaliser une ATL. En cas d'échec de la fibrinolyse, ou s'il existe des preuves d'une réocclusion ou réinfarctus avec récurrence de l'élévation du segment ST, les patients doivent subir immédiatement une angioplastie de sauvetage [122]. La ré-administration de fibrinolytiques ne s'est pas révélée bénéfique.

IV.4.d.4/ Stratégie de reperfusion pharmaco-invasive

Même dans les cas où la fibrinolyse a été un succès (disparition de la douleur thoracique, résolution du segment ST > 50% à 60-90 minutes, arythmie de reperfusion typique), une stratégie de réalisation d'une angiographie coronaire de routine est recommandée [109].

De nombreuses études randomisées [123-125] et 03 méta-analyses récentes [126] ont montré qu'une coronarographie de routine suivie d'une angioplastie (si nécessaire) après une fibrinolyse réduisait les taux de réinfarctus et d'ischémie récurrente comparativement à une stratégie dite conservatrice guidée par l'ischémie, dans laquelle la coronarographie et l'angioplastie n'étaient indiquées que chez les patients avec une ischémie sévère spontanée ou induite ou avec dysfonction ventriculaire gauche.

Ce bénéfice de l'angioplastie précoce de routine après thrombolyse a été observé en l'absence d'un excès de risque d'événements secondaires (AVC, hémorragies majeures).

Une question cruciale concerne le délai optimal entre la fibrinolyse et l'angioplastie. En se basant sur les trois essais les plus récents, dans lesquels le délai médian entre le début de la fibrinolyse et l'ATL était de 2-3 heures, une fenêtre de 3 à 24 heures après une fibrinolyse est recommandée [109].

IV.4.d.5/ Aspects procéduraux de l'angioplastie primaire

➤ Stratégie de revascularisation des STEMI avec atteinte pluri tronculaire

Environ 50% des patients avec STEMI présentent des lésions pluri tronculaires significatives. Actuellement, il est recommandé de limiter l'ATL primaire initiale au vaisseau coupable de l'infarctus, sauf en cas de choc cardiogénique ou d'ischémie persistante après angioplastie de la lésion supposée coupable [109].

L'étude récente PRAMI [127] comparant chez des patients victimes d'un STEMI, l'ATL primaire limitée à la lésion coupable versus l'ATL préventive étendue aux autres sténoses > 50% va à l'encontre de ces recommandations.

Elle a été, en effet, interrompue prématurément après recrutement de 465 patients consécutifs et un suivi moyen de 23 mois, car l'ATL préventive ou « étendue » a entraîné une réduction

relative de 65% du critère primaire associant décès cardiovasculaires, (IDM) non fatals ou angor réfractaire. La réduction était également significative concernant un autre critère secondaire important associant décès cardiovasculaire et IDM non fatals. Les taux de complications (AVC per procédure, saignements impliquant une transfusion ou une chirurgie et néphropathie induite par le contraste conduisant à la dialyse) étaient, par ailleurs, identiques dans les deux groupes.

D'autres études en cours, telles que « CVLPRIT » et « DANAMI-3 » comparent également la revascularisation complète versus l'approche conservatrice limitée à l'artère coupable de l'infarctus, en vue de mieux définir la stratégie de reperfusion optimale en cas de STEMI avec atteinte pluritrunculaire.

➤ *Place de la voie radiale*

Si l'opérateur est entraîné à la voie artérielle radiale, celle-ci doit être utilisée préférentiellement à la voie fémorale [109]. La voie radiale réduit les complications hémorragiques aiguës, en cas de SCA. Dans l'étude RIVAL l'utilisation de la voie radiale était associée à une réduction de la mortalité dans le sous-groupe de patients STEMI [128].

➤ *Place des stents actifs*

Chez les patients n'ayant pas de contre-indications à une double antiagrégation plaquettaire prolongée et qui seraient probablement compliants à cette thérapie, les stents actifs ou DES doivent être utilisés préférentiellement aux stents nus ou BMS [109].

Dans le contexte de l'ATL primaire, les DES réduisent le risque de revascularisation répétée du vaisseau cible par rapport aux BMS [129], sans augmentation du risque de décès, d'IDM ou de thrombose de stent sur des suivis à long terme [130].

➤ *La thrombo-aspiration*

La thrombo-aspiration est recommandée en routine avant une ATL primaire en cas de STEMI [109].

En théorie, la thrombo-aspiration comporte un fort rationnel puisque le pronostic d'un STEMI dépend de la qualité de la reperfusion et que l'aspiration vise à éviter d'emboliser la microcirculation avec des fragments de matériel athérombotique.

L'étude TAPAS (1000 patients), a montré une amélioration des indices de reperfusion myocardique (résolution du segment ST et blush myocardique) avec la thrombo-aspiration et une réduction significative de la mortalité à un an, qui était un critère secondaire [131].

Mais le récent et vaste essai randomisé multicentrique TASTE (7244 patients), s'est révélé négatif, puisque la thrombo-aspiration n'a pas diminué de manière significative la mortalité à 30 jours, ni les hospitalisations pour récurrences d'infarctus ou les thromboses de stents [132]. Pour autant, l'étude TASTE signe – t – elle la fin de la thrombo-aspiration avant angioplastie ? Il est un peu trop tôt pour le dire et les données de suivi à un an sont très attendues. En effet, les bénéfices de la thrombo-aspiration médiés par la préservation du myocarde et un remodelage

positif ne sont peut-être pas observables à 30 jours mais pourraient émerger dans la première année suivant l'infarctus. D'ailleurs, ce n'est qu'après 12 mois de suivi qu'une différence significative sur la mortalité a été observée dans l'étude TAPAS.

➤ ***Le pré et post conditionnement myocardique***

Ils ne peuvent être recommandés en routine en raison de la nature préliminaire des données, de la petite taille des études les ayant évalué, et des résultats conflictuels [109].

Dans la plus vaste étude randomisée menée sur le sujet, POST (700 patients), le post-conditionnement ischémique réalisé immédiatement après restauration du flux coronaire par angioplastie (le ballonnet étant positionné au niveau de la lésion fautive, et gonflé à 4 reprises durant 1 minute à moins de 6 atmosphères, chaque inflation étant suivie d'une déflation d'une minute) ne semble apporter aucun bénéfice ni sur la résolution du segment ST à 30 minutes (critère primaire) ni sur les événements cliniques à 30 jours associant décès, infarctus, insuffisance cardiaque et thrombose de stent [133].

IV.4.d.6/ Pharmacothérapie périprocédurale de l'angioplastie primaire

Tous les patients subissant une ATL primaire doivent recevoir une double anti agrégation plaquettaire avec de l'aspirine et un antagoniste des récepteurs P2Y12 de l'ADP aussi précocement que possible, et un anticoagulant parentéral [109].

➤ ***Antiagrégants plaquettaires***

Parmi les bloqueurs des récepteurs de l'ADP, le Prasugrel ou le Ticagrelor doivent être utilisés préférentiellement car ces drogues ont un début d'action rapide, un effet antiagrégant puissant et ont démontré leur supériorité par rapport au Clopidogrel dans de larges essais randomisés [109].

Dans l'étude TRITON-TIMI 38 [134], le Prasugrel a réduit le critère primaire composite (décès cardiovasculaires, IDM non fatals ou AVC) chez des patients n'ayant pas reçu de Clopidogrel et subissant une ATL, soit primaire ou secondaire pour STEMI, soit pour NSTEMI-ACS à risque modéré ou élevé. Dans la cohorte totale, il y avait une augmentation significative des hémorragies majeures TIMI non liées au pontage dans le groupe Prasugrel. Le Prasugrel est contre-indiqué chez les patients avec antécédents d'AVC ou d'AIT, et est généralement non recommandé chez les patients de plus de 75 ans ou ayant un poids inférieur à 60 kg puisqu'il n'a pas été retrouvé de bénéfice du Prasugrel dans ces sous-groupes.

Dans l'étude PLATO [135], le Ticagrelor a réduit le critère primaire composite (décès cardiovasculaires, IDM non fatals ou AVC) mais également la mortalité cardiovasculaire chez les patients prétraités ou non par du Clopidogrel, présentant soit un STEMI (programmé pour ATL primaire) soit NSTEMI-ACS à risque modéré ou élevé (programmé pour une stratégie invasive ou conservatrice). Les hémorragies majeures non liées au pontage telles que définies dans PLATO ou selon la définition TIMI étaient augmentées avec le Ticagrelor.

Le Clopidogrel sera utilisé lorsque le Prasugrel ou le Ticagrelor ne sont pas disponibles ou sont contre-indiqués [109]. Le Clopidogrel est une pro-drogue nécessitant un métabolisme hépatique avant d'être active, et doit donc être administré à fortes doses et aussi précocement que possible pour qu'il puisse exercer son action dans le contexte urgent d'une ATL primaire.

➤ *Les anticoagulants*

Les anticoagulants pouvant être utilisés dans le contexte d'une ATL primaire incluent l'HNF, l'Enoxaparine et la Bivalirudine [109]. L'utilisation du Fondaparinux dans ce contexte est associée à un effet délétère potentiel, avec notamment un excès de thromboses de cathéters dans l'étude OASIS 6 [137] et n'est donc pas recommandée.

Il n'y a pas d'essais contrôlés versus placebo évaluant l'efficacité de l'HNF dans l'ATL primaire mais il existe une large expérience avec cette molécule.

L'Enoxaparine a été comparé à l'HNF dans un seul essai randomisé, en ouvert, dans le contexte de l'ATL primaire : l'étude « ATOLL » [138]. L'Enoxaparine n'a pas diminué de façon significative le critère primaire composite à 30 jours (décès, complications de l'IDM, échec de la procédure, ou les saignements majeurs), mais a réduit le critère secondaire principal composite (décès, récurrence de l'IDM, ou nécessité d'une revascularisation urgente). De façon importante, il n'y avait pas d'excès d'hémorragies avec l'utilisation de l'Enoxaparine versus l'HNF. En se basant sur ces données, l'Enoxaparine pourrait être préférée à l'HNF.

Dans une large étude randomisée, en ouvert, « HORIZONS-AMI » [139], la Bivalirudine s'est montrée supérieure à la combinaison HNF + antagonistes des récepteurs GP IIb IIIa. Ce bénéfice était surtout lié à une réduction marquée des hémorragies, mais il y avait un sur-risque initial de thrombose de stent avec la Bivalirudine qui disparaissait après 30 jours. De façon importante, cette étude a montré une réduction significative de la mortalité totale et cardiovasculaire à 30 jours dans le groupe Bivalirudine, bénéfice qui se maintenait à 03 ans [130].

Depuis la publication des résultats de l'étude HORIZONS-AMI en 2008, le contexte de l'ATL primaire du STEMI a changé : l'anticoagulation intraveineuse est mise en route en pré-hospitalier, l'ATL par voie radiale s'est diffusée, et enfin, le recours aux nouveaux inhibiteurs du récepteur P2Y12, le Prasugrel et le Ticagrelor, a augmenté, tandis que l'usage des anti-GP IIb IIIa a diminué.

Récemment, l'essai « EUROMAX » randomisé, en ouvert, a évalué l'intérêt de la Bivalirudine dans la pratique actuelle [140]. 2198 patients avec STEMI ont été randomisés pour recevoir en pré-hospitalier, en amont de la salle de cathétérisme, soit de la Bivalirudine soit de l'HNF ou de l'Enoxaparine, avec recours optionnel aux anti-GP IIb IIIa. La Bivalirudine a réduit significativement le critère primaire composite associant décès toute cause ou saignements majeurs non liés à un pontage, à 30 jours. Le bénéfice de la Bivalirudine est lié surtout à la diminution du risque de saignements. Contrairement à l'essai HORIZONS-AMI, EUROMAX ne montre pas de réduction du taux de décès à 30 jours avec la Bivalirudine. Le seul inconvénient de l'utilisation de la Bivalirudine est l'augmentation du risque de thrombose de

stent qui était surtout significative durant les 24 premières heures. Ce sur-risque était déjà observé dans HORIZONS-AMI. Les données de mortalité à un an seront donc décisives.

Il n'y a pas de réponse définitive quant à l'intérêt des anti-GPIIb/IIIa en routine dans le contexte de l'ATL primaire à l'ère de la double anti agrégation plaquettaire, en particulier quand le Prasugrel ou le Ticagrelor sont utilisés, et la valeur de leur administration en amont de la salle de cathétérisme est dans le meilleur des cas incertaine [109]. L'utilisation des anti-GPIIb/IIIa comme thérapeutique de secours en cas de large thrombus à la coronarographie, de « slow ou no-reflow », ou d'autres complications thrombotiques est raisonnable, bien que cela n'ait pas été testé dans des essais randomisés. Si l'anticoagulant choisi est la Bivaluridine, il n'y a pas de bénéfice à utiliser de façon routinière les anti-GPIIb/IIIa en cas d'ATL primaire, la stratégie Bivaluridine seule réduit le risque hémorragique et la mortalité. Si l'on utilise l'HNF ou l'Enoxaparine, l'utilisation en routine versus l'utilisation comme thérapie de secours des anti-GPIIb/IIIa demeure débattue [109]. Par ailleurs, l'étude randomisée récente et large « AIDA-4 » [141] n'a pas montré de différence en termes de bénéfice clinique (ni en termes d'effets délétères) de l'administration intra coronaire de l'abciximab versus son utilisation intraveineuse dans le contexte de l'ATL primaire, suggérant que cette dernière doit rester le standard pour administrer les anti-GPIIb/IIIa.

Enfin, l'angioplastie facilitée n'est pas recommandée [109]. Lorsqu'une angioplastie primaire est planifiée et réalisable dans les délais recommandés, l'utilisation en routine de la fibrinolyse en pré-angioplastie, est délétère. En effet, l'angioplastie facilitée est associée dans les essais randomisés « ASSENT-4 » [142] et « FINESSE » [143] non seulement à un excès d'hémorragies, mais également à une augmentation des événements ischémiques et des décès.

IV.4.d.7/ Prévention et traitement de l'obstruction micro vasculaire et du « no reflow »

Une perfusion myocardique inadéquate après ouverture mécanique réussie de l'artère responsable de l'infarctus est souvent désignée sous le terme de "no reflow". Le diagnostic de « no reflow » est habituellement fait devant la présence d'un flux TIMI inférieur à 3 après la procédure d'ATL, ou en cas de flux TIMI 3 devant la présence d'un blush myocardique de grade 0 ou 1, ou lorsque la résolution du segment ST dans les 4 heures suivant la procédure est inférieure à 70% [144].

De nombreuses thérapeutiques ont été essayées pour traiter le « no reflow » telles que l'utilisation de vasodilatateurs intra coronaires, la perfusion intraveineuse d'adénosine ou d'abciximab, mais il n'y a pas de preuves définitives que ces thérapies affectent le pronostic clinique. De plus, malgré son utilisation large en pratique clinique, il n'y a pas de preuves formelles que la thrombo-aspiration manuelle réduise l'embolisation distale.

IV.4.d.8/ Fibrinolyse intraveineuse et les interventions associées

- *Bénéfice de la fibrinolyse*

La fibrinolyse est une stratégie de reperfusion importante dans le contexte du STEMI, en particulier lorsque l'ATL primaire ne peut être réalisée dans les délais recommandés. Le

bénéfice de la fibrinolyse est bien établi comparativement au placebo [145]. Elle prévient environ 30 décès pour 1000 patients traités dans les 6 heures suivant le début des symptômes. Le bénéfice est également présent dans le sous-groupe de patients âgés de plus de 75 ans.

- ***Délais de traitement***

Une méta-analyse d'études ayant porté sur plus de 6000 patients randomisés entre fibrinolyse pré-hospitalière et fibrinolyse intra-hospitalière, a montré une réduction significative de 17% de la mortalité précoce en faveur de la thrombolyse pré-hospitalière [146]. Des analyses post-hoc récentes de plusieurs études randomisées et des données issues de registres ont confirmé l'intérêt de la fibrinolyse pré-hospitalière [147]. La plupart de ces études ont rapporté des données pronostiques similaires à celles observées avec l'ATL primaire réalisée dans les délais. Cependant, la fibrinolyse pré-hospitalière et l'ATL primaire n'ont pas été comparées dans un essai randomisé de grande taille pour savoir si la fibrinolyse pré-hospitalière faisant autant voire mieux que l'ATL primaire en termes de pronostic. L'étude STREAM [148], actuellement en cours, est justement conçue pour répondre à cette question.

- ***Risques de la fibrinolyse***

La fibrinolyse est associée à un excès modeste mais significatif d'AVC hémorragiques, apparaissant dans le premier jour suivant le traitement. L'âge avancé, le petit poids, le sexe féminin, les antécédents de maladie cérébrovasculaire et l'HTA à l'admission sont des facteurs prédictifs d'hémorragie intracrânienne. Dans les derniers essais cliniques, le saignement intracrânien est survenu chez 0.9 à 1% de l'ensemble de la population étudiée [149]. Les hémorragies majeures non cérébrales sont survenues chez 4 à 13% des patients traités.

- ***Comparaison des différents agents fibrinolytiques***

Dans l'essai GUSTO [150], l'administration de tPA (Altéplase) associée à l'HNF a entraîné une réduction de 10 décès pour 1000 patients traités, comparativement à la Streptokinase, au prix de 3 AVC supplémentaires, dont un avec déficit neurologique résiduel. Différentes variantes du tPA ont été étudiées. Le double bolus rPA (Retéplase) n'a pas été supérieur au tPA administré selon un mode accéléré, mais son administration est plus facile. Le simple bolus ajusté selon le poids de TNK-tPA (Tenecteplase) était équivalent au tPA accéléré concernant la mortalité à 30 jours, mais était associé à une diminution significative des hémorragies non cérébrales et de la nécessité de transfusions sanguines.

- ***Thérapies antithrombotiques associées à la fibrinolyse***

L'efficacité de l'aspirine en association à la fibrinolyse a été démontrée de façon convaincante dans le méga-essai ISIS-2 [151]. Dans l'essai CLARITY [152], le Clopidogrel associé à l'aspirine a réduit les événements cardiovasculaires chez des patients avec STEMI, âgés de moins de 75 ans et traités par fibrinolyse, et dans l'essai COMMIT, le Clopidogrel a réduit la

mortalité totale chez de tels patients [153]. Le Prasugrel et le Ticagrelor n'ont pas été étudiés comme thérapie adjuvante de la fibrinolyse et ne devraient pas être utilisés dans ce contexte.

L'anticoagulation parentérale a été largement utilisée durant et après fibrinolyse. L'HNF diminue le taux de réocclusions coronaires lorsqu'elle est associée à l'Alteplase (agent fibrino-spécifique) mais pas à la Streptokinase. Malgré une augmentation des hémorragies majeures, le bénéfice clinique net (associant décès, IDM non fatals et hémorragies intracrâniennes) est en faveur de l'Enoxaparine comparativement à l'HNF dans des études plus récentes [154]. Le Fondaparinux s'est révélé dans le large essai OASIS-6, supérieur au placebo ou à l'HNF pour réduire le taux de décès ou de réinfarctus, en particulier chez les patients ayant reçu de la Streptokinase [155].

Au total, la fibrinolyse est recommandée chez les patients avec STEMI dans les 12 heures suivant le début des symptômes, en l'absence de contre-indications, lorsque l'ATL primaire ne peut être réalisée par une équipe entraînée dans les 120 minutes suivant le FMC. La fibrinolyse doit être débutée si possible en pré-hospitalier. Un agent fibrinolytique fibrino-spécifique doit être utilisé préférentiellement. Les cothérapies antithrombotiques à administrer sont l'Aspirine, le Clopidogrel et un anticoagulant parentéral, de préférence l'Enoxaparine [109].

• *Interventions après fibrinolyse*

Une ATL de sauvetage doit être réalisée immédiatement en cas d'échec de la fibrinolyse. Une ATL est également indiquée en urgence en cas de récurrence ischémique ou de réocclusion évidente après un succès initial de la fibrinolyse. Une coronarographie de routine avec option de revascularisation de l'artère responsable de l'infarctus est indiquée après une fibrinolyse réussie (stratégie pharmaco-invasive). Le délai optimal pour réaliser la coronarographie chez ces patients après fibrinolyse est de 3 à 24 heures [156]. La stratégie pharmaco-invasive est indiquée lorsque les délais de transfert pour réaliser une angioplastie primaire sont trop longs par rapport aux délais recommandés.

IV.4.e/ Thérapies à long terme

Dans les suivis à long terme de larges cohortes, la plupart des patients avec STEMI qui décèdent le font après la sortie de l'hôpital [157]. De nombreuses interventions thérapeutiques ont prouvé leur efficacité à améliorer le pronostic à long terme. De plus, il a été montré que ces thérapies ont plus de chance d'être suivies lorsqu'elles ont été initiées durant l'hospitalisation pour l'épisode aigu.

• **Des mesures d'hygiène de vie et le contrôle des facteurs de risque de l'athérosclérose** tels que cesser de fumer, le contrôle du poids, consommer plus de fruits et légumes, remplacer les graisses TRANS et saturées par des graisses mono et polyinsaturées, l'activité physique régulière, contrôler la pression artérielle et un éventuel diabète sucré, doivent être implémentés chez tous les patients.

• Thérapie antithrombotique

Etant donné son bénéfice établi en prévention secondaire, l'Aspirine est recommandée de façon indéfinie chez tous les patients avec STEMI. Dans l'essai CURRENT/OASIS-7, il n'y avait pas de différence en termes d'événements cardiovasculaires majeurs entre les faibles doses (75-100 mg/j) et les fortes doses (300-325 mg/j) d'Aspirine [136]. Mais il y avait moins d'hémorragies gastro-intestinales avec les faibles doses. Celles-ci sont alors recommandées [109].

Une double antiagrégation plaquettaire (DAPT) combinant Aspirine et un antagoniste des récepteurs de l'ADP (Clopidogrel, Prasugrel ou Ticagrelor) est recommandée chez les patients avec STEMI traités par ATL primaire (jusqu'à 12 mois), par fibrinolyse (jusqu'à 12 mois, bien que les données disponibles se rapportent à un mois de DAPT) et chez ceux n'ayant pas eu de thérapie de reperfusion (pour au moins un mois et jusqu'à 12 mois). Cette durée de 12 mois de DAPT après STEMI est traditionnellement recommandée par un consensus d'experts en l'absence de données d'essais cliniques sur le sujet [109].

Certaines études ont suggéré qu'il n'y avait pas de bénéfice à prolonger la DAPT au-delà de 6 ou 12 mois après implantation d'un DES pour prévenir les événements ischémiques et les thromboses de stent [158-160], mais ces études, même regroupées, incluent relativement peu de patients avec STEMI. De nombreux autres essais cliniques actuellement en cours testent si une durée de DAPT plus prolongée après stenting est cliniquement bénéfique.

Un essai récent «ATLAS ACS 2» a évalué l'adjonction du Rivaroxaban, un antagoniste du facteur Xa, à l'Aspirine et au Clopidogrel après un SCA [161]. De faibles doses de Rivaroxaban (2.5 mg x 2/ jour) ont entraîné une réduction du critère primaire (décès cardiovasculaires, IDM ou AVC), mais aussi de la mortalité totale. De façon intéressante, les thromboses de stent étaient réduites d'un tiers. Mais ceci était associé à une augmentation du risque d'hémorragies majeures non liées au pontage et des hémorragies intracrâniennes qui était multiplié par 3. Cet essai suggère que chez des patients sélectionnés, à faible risque hémorragique, le Rivaroxaban à faibles doses pourrait être considéré chez les patients recevant de l'Aspirine et du Clopidogrel après STEMI [109].

• Les bêtabloquants

Le bénéfice à long terme des bêtabloquants après STEMI est bien établi, bien que la plupart des études soient réalisées avant l'ère des thérapies modernes de l'infarctus myocardique, notamment les thérapies de reperfusion. Les bêtabloquants doivent être considérés chez tous les patients avec STEMI durant la phase hospitalière et poursuivis au long cours, en l'absence de contre-indications. La recommandation est encore plus forte en cas d'insuffisance cardiaque ou de dysfonction ventriculaire gauche.

• Statines

Le bénéfice des statines en prévention secondaire a été démontré sans équivoque. Ainsi, les statines doivent être administrées à tous les patients avec STEMI, quel que soit leur niveau de

cholestérol, précocement durant l'hospitalisation pour en augmenter l'observance à long terme, et à fortes doses puisque celles-ci sont associées à un bénéfice clinique précoce et soutenu [162].

• **Bloqueurs du SRAA**

Il est bien établi que les IEC doivent être administrés aux patients avec FEVG altérée ($\leq 40\%$) ou ayant développé une insuffisance cardiaque à la phase aigüe. Une revue systématique des essais cliniques ayant étudié l'utilisation précoce des IEC dans le cadre des STEMI a montré que cette thérapie était sans danger, bien tolérée et associée à une réduction modeste mais significative de la mortalité à 30 jours, le maximum du bénéfice étant observé durant la première semaine. Il existe encore une divergence d'opinions quant à l'utilisation des IEC chez tous les patients ou seulement chez ceux à haut risque [109]. Les IEC doivent, en tout cas, être débutés dans les 24 premières heures d'un STEMI chez les patients avec insuffisance cardiaque, dysfonction ventriculaire gauche systolique, diabète ou infarctus antérieur.

Les patients qui ne tolèrent pas les IEC doivent recevoir un ARA2, préférentiellement le Valsartan qui s'est révélé non inférieur au Captopril chez les patients STEMI avec insuffisance cardiaque et/ou FEVG $\leq 40\%$ [109,163].

• **ARM**

L'essai « EPHEBUS » qui a randomisé 6642 patients post-STEMI avec dysfonction ventriculaire gauche (FEVG $< 40\%$) et insuffisance cardiaque ou diabète entre Eplérenone (un anti-aldostérone) et placebo, a montré après un suivi moyen de 16 mois, une réduction significative de 15% de la mortalité totale en faveur de l'Eplérenone [164].

Les hyperkaliémies étaient plus fréquentes dans le groupe Eplérenone. Aussi, il est recommandé d'utiliser un ARM en post-STEMI chez les patients avec FEVG $\leq 40\%$ associée à une insuffisance cardiaque ou à un diabète, à condition que la créatinine sérique soit inférieure à 221 $\mu\text{mol/l}$ (2.5 mg/dl) chez l'homme, et à 177 $\mu\text{mol/l}$ (20 mg/dl) chez la femme, et que la kaliémie soit inférieure à 5.0 mEq/l.

IV.5/ NSTE-ACS

IV.5.a/ Diagnostic initial

IV.5.a.1/ Présentation clinique

La présentation clinique des NSTE-ACS englobe une large variété de symptômes. Traditionnellement, plusieurs présentations cliniques ont été individualisées :

- Douleur thoracique angineuse de repos, prolongée (> 20 minutes).
- Angor récent (de novo) (classe II ou III de la Société Cardiovasculaire canadienne [Annexe VII]).
- Déstabilisation récente d'un angor antérieurement stable avec un angor au moins classe III de la Société Cardiovasculaire Canadienne (angor crescendo ou accéléré).
- Angor post-infarctus du myocarde.

La douleur thoracique prolongée est observée chez 80% des patients, alors que l'angor de novo ou accéléré est observé seulement chez les 20% restants [165].

IV.5.a.2/ Electrocardiogramme

L'ECG- 12 dérivation doit être obtenu dans les 10 minutes suivant le FMC. Les anomalies ECG caractéristiques des NSTEMI-ACS sont une dépression du segment ST ou une élévation transitoire de celui-ci et/ou des modifications de l'onde T [166].

Si l'ECG initial est normal ou non concluant, des enregistrements additionnels doivent être obtenus si le patient développe des symptômes et doivent être comparés à ceux obtenus pendant les phases asymptomatiques. La comparaison avec des ECG antérieurs, s'ils sont disponibles, est d'une importante valeur, en particulier chez les patients avec des troubles cardiaques co-existants comme une HVG ou un antécédent d'IDM. Les ECG doivent être répétés au moins à 3heures, 6-9heures et 24 heures après la présentation initiale, et immédiatement en cas de récurrence de douleurs thoraciques ou de symptômes.

Il est important de noter qu'un ECG complètement normal n'exclut pas la possibilité d'un NSTEMI-ACS. En particulier, l'ischémie dans le territoire de l'artère circonflexe ou l'ischémie isolée du ventricule droit échappent fréquemment à l'ECG-12 dérivation, mais peuvent être détectées dans les dérivation V7-V9 et dans les dérivation V3R et V4R, respectivement.

Par ailleurs, l'ECG standard de repos ne reflète pas de façon adéquate la nature dynamique de la thrombose coronaire et de l'ischémie myocardique. Environ deux tiers de l'ensemble des épisodes ischémiques durant la phase d'instabilité sont cliniquement silencieux, et donc probablement non détectés par l'ECG conventionnel. Le monitoring continu du segment ST est ainsi, dans ce contexte, un bon outil diagnostique.

IV.5.a.3/ Biomarqueurs

Les troponines cardiaques occupent une place centrale dans le diagnostic et la stratification du risque des NSTEMI-ACS, et permettent de distinguer les NSTEMI des angors instables.

L'élévation des troponines cardiaques reflète des dommages cellulaires myocardiques qui, dans le contexte des NSTEMI-ACS, peuvent résulter d'une embolisation distale de thrombi riches en plaquettes à partir du site de rupture ou d'érosion de la plaque. Les troponines peuvent être ainsi considérées comme un marqueur de formation active du thrombus.

Chez les patients avec infarctus myocardique, l'élévation initiale des troponines survient environ 4 heures après le début des symptômes. Les troponines peuvent rester élevées jusqu'à 2 semaines en rapport avec la protéolyse de l'appareil contractile. Dans les NSTEMI-ACS, les élévations mineures des troponines se résolvent habituellement dans les 48-72 heures. Le diagnostic d'infarctus myocardique est défini par une mesure de troponines cardiaques excédant le 99^e percentile d'une population normale de référence, en utilisant un dosage ayant une imprécision (coefficient de variation) $\leq 10\%$ à la limite supérieure de référence [94].

D'autres affections cardiovasculaires graves avec douleurs thoraciques telles que la dissection aortique ou l'embolie pulmonaire peuvent entraîner une élévation des troponines, et doivent toujours être considérées comme des diagnostics différentiels. Une augmentation des troponines cardiaques peut se voir également en cas de dommages myocardiques non liés à une maladie coronaire comme la myocardite, l'insuffisance cardiaque aigue ou chronique, la crise hypertensive ou les accès de tachycardie. Ces situations reflètent la sensibilité de ce marqueur pour les lésions cellulaires myocardiques et ne doivent pas être considérées comme des faux positifs. Des faux positifs ont été documentés dans le cadre des myopathies squelettiques ou de l'IRC. L'élévation des troponines est fréquemment retrouvée lorsque la créatinine sérique est supérieure à 2.5 mg/dl en l'absence de SCA prouvé, et est associée à un mauvais pronostic.

Récemment, ont été introduits des dosages ultrasensibles permettant de détecter des élévations de troponines 10 à 100 fois plus basses. Ainsi, l'infarctus myocardique peut être détecté plus fréquemment et plus précocement chez les patients se présentant avec douleurs thoraciques. La supériorité de ces nouveaux dosages, particulièrement dans la phase précoce suivant le début de la douleur, a été démontrée de façon prospective [167]. La valeur prédictive négative pour le diagnostic d'infarctus myocardique avec un seul dosage à l'admission est supérieure à 95%, et donc au moins aussi élevée que celle des anciens dosages mais obtenue avec des mesures répétées. Ainsi, seuls les patients qui se présentent très précocement peuvent ne pas être détectés. En incluant un deuxième dosage dans les 3 heures suivant l'admission, la sensibilité de ces nouveaux tests pour l'infarctus myocardique approche 100% [168].

Les résultats d'une étude observationnelle récente [169] ayant porté sur une grande série de patients (14636) consultant au service des urgences pour douleurs thoraciques indiquent qu'avec un dosage de troponines ultrasensible négatif et un ECG sans particularités 3 heures après l'apparition d'une douleur thoracique, il était possible d'autoriser, sans risque, le retour à domicile du patient. En effet, à 30 jours, la valeur prédictive négative de ce test « combiné » était de 99.8% pour les IDM et de 100% pour les décès.

Un autre biomarqueur, la copeptine, a été également mis en avant récemment quant à sa valeur ajoutée, en combinaison avec la troponine, pour le diagnostic précoce des douleurs thoraciques aux urgences. Issue du système arginine vasopressine, la copeptine est un bon reflet du stress hémodynamique induit par l'infarctus myocardique, mais n'est pas un marqueur de nécrose des cardiomyocytes, contrairement à la troponine. La cinétique de la copeptine décrit une élévation immédiate (≈ 40 mn) après la douleur thoracique et revient à la normale dans les 5 jours. Elle pourrait donc être utile au diagnostic précoce de l'infarctus myocardique.

Dans une étude multicentrique ayant inclus 1386 patients admis pour douleurs thoraciques [170], la mesure combinée de la copeptine et de la troponine T à l'admission a amélioré les performances diagnostiques de la troponine sur l'ensemble de l'effectif mais était particulièrement intéressante chez les patients se présentant dans les 3 heures suivant le début de la douleur. Dans ce sous-groupe, l'association de la copeptine à la troponine avait une valeur prédictive négative de 92.4%. La troponine T a une sensibilité de 43% dans la détection des infarctus myocardiques chez

les patients se présentant dans un délai de 3 heures. Dans ce groupe, la copeptine affichait une sensibilité de 75.2%.

Une autre étude multicentrique BIC-8 [171], a inclus 892 patients, à risque faible ou intermédiaire, souffrant de douleurs thoraciques, chez qui la première troponine réalisée aux urgences était négative. Les patients étaient randomisés entre prise en charge habituelle avec réalisation d'un cycle de troponine ou prise en charge fondée sur la réalisation d'un dosage de la copeptine. La stratégie copeptine a permis de faire sortir rapidement des urgences 66% des patients contre 12% avec la stratégie habituelle soit 6 fois moins d'hospitalisations. Cette stratégie combinée était aussi sûre que la stratégie habituelle puisque l'incidence des événements majeurs à 30 jours était similaire dans les 2 groupes.

IV.5.a.4/ Echocardiographie

L'échocardiographie est recommandée en routine pour détecter une anomalie de la cinétique pariétale régionale du ventricule gauche et pour éliminer les autres diagnostics différentiels.

IV.5.b/ Evaluation initiale du risque

Les patients avec NSTEMI-ACS sont exposés à un risque de récurrences ischémiques, d'infarctus myocardique et de décès à court et à long termes. Le spectre de risque associé aux NSTEMI-ACS est large et particulièrement élevé durant les premières heures. Ce risque doit donc être évalué immédiatement après le FMC [172].

IV.5.b.1/ Evaluation clinique du risque

Les indicateurs cliniques du risque sont l'âge avancé, le diabète, l'insuffisance rénale, la présence de symptômes au repos (versus les symptômes déclenchés uniquement à l'effort), l'hypotension, la tachycardie et l'insuffisance cardiaque à l'admission [101].

IV.5.b.2/ Marqueurs de risque électrocardiographiques

Les patients se présentant avec une dépression du segment ST à l'ECG sont à plus haut risque d'événements cardiaques comparativement à ceux ayant des ondes T négatives isolées. Ces derniers sont à leur tour plus à risque que ceux avec un ECG normal à l'admission.

Le nombre de dérivations montrant une dépression du segment ST et l'amplitude de cette dépression sont des indicateurs de l'extension et de la sévérité de l'ischémie et sont corrélés au pronostic [173]. Une dépression du ST associée à une élévation transitoire du ST identifie un sous-groupe à très haut risque.

Certaines études ont jeté le doute sur la valeur pronostique des ondes T inversées isolées. Néanmoins, des ondes T négatives, profondes et symétriques dans les dérivations précordiales antérieures sont souvent associées à une sténose significative de l'IVA proximale ou du TCG.

D'autres caractéristiques ECG telles qu'une élévation du ST de plus de 0.1 mV dans la dérivation aVR a été associée à une forte probabilité de lésion du TCG ou de lésions tritronculaires avec un mauvais pronostic clinique [106].

IV.5.b.3/ Les biomarqueurs

Les troponines I ou T cardiaques sont les meilleurs biomarqueurs pour prédire le pronostic à court terme (30 jours), à savoir les infarctus et les décès [174]. La valeur pronostique des troponines a été également confirmée pour le long terme (1 an et au-delà). L'excès de risque associé à l'élévation des troponines est indépendant des autres indicateurs de risque cliniques et électriques.

De plus, l'identification des patients avec élévation des troponines est utile pour sélectionner la stratégie thérapeutique appropriée, notamment invasive, chez les patients avec NSTEMI-ACS. Cependant, les troponines ne doivent pas être utilisées comme le seul critère de décision, car la mortalité hospitalière peut être aussi élevée que 12.7% dans certains sous-groupes à haut risque à troponines négatives [175].

Plusieurs autres biomarqueurs ont été évalués quant à leur éventuelle information pronostique additionnelle.

Des données rétrospectives robustes dans les NSTEMI-ACS ont montré que les patients avec des taux élevés de BNP ou de NT-proBNP ont une mortalité 3 à 5 fois plus importante que ceux ayant des niveaux bas, indépendamment des troponines [176]. Cependant, le BNP et le NT-proBNP, étant des marqueurs de pronostic à long terme, ont une valeur limitée pour la stratification initiale du risque et donc pour la sélection initiale de la stratégie thérapeutique dans les NSTEMI-ACS [176].

Il existe de solides preuves que la CRP, biomarqueur de l'inflammation, représente un prédicteur de mortalité au moment de l'événement et à long terme (à 6 mois et jusqu'à 4 ans), chez les patients avec NSTEMI-ACS, y compris chez ceux à troponines négatives [177]. Cependant, la CRP n'a pas de rôle dans le diagnostic des SCA, contrairement aux troponines.

Enfin, l'hyperglycémie à l'admission ainsi que les taux de glycémie à jeun obtenus précocement durant l'hospitalisation sont des prédicteurs puissants de mortalité, y compris chez les patients non diabétiques. Il a, en outre, été démontré de façon consistante que les patients avec anémie étaient à haut risque. L'altération de la fonction rénale est aussi un prédicteur puissant et indépendant de décès à long terme des patients avec SCA [172].

IV.5.b.4/ Scores de risque

La quantification du risque dans les NSTEMI-ACS est utile pour la décision clinique. Les scores de risque TIMI [178] et GRACE [101] sont les plus utilisés.

Le score GRACE fournit la stratification la plus précise du risque aussi bien à l'admission qu'à moyen terme mais la complexité des estimations requiert un ordinateur de poche ou une

calculatrice en ligne. Les variables incluses dans le score GRACE sont l'âge, la fréquence cardiaque, la pression artérielle systolique, la créatinine sérique, la classe Killip, la déviation du segment ST, l'élévation des troponines et l'arrêt cardiaque à l'admission [Annexe VIII].

Le score TIMI est plus simple à estimer (car utilisant seulement 7 variables dans un système de score additif) mais sa puissance discriminative est inférieure à celle du score GRACE [Annexe IX].

IV.5.c/ Stratégies thérapeutiques

IV.5.c.1/ Agents anti-ischémiques

Les bêtabloquants sont recommandés chez les patients avec NSTEMI-ACS, en particulier, en cas de dysfonction ventriculaire gauche, de tachycardie ou d'hypertension. Les preuves du bénéfice des bêtabloquants sont surtout extrapolées à partir d'anciennes études sur le STEMI et l'angor stable. Dans le registre CRUSADE, ayant monitoré le traitement des patients avec NSTEMI ou angor instable dans 509 hôpitaux américains de 2001 à 2004, les patients sélectionnés par leurs médecins pour recevoir des bêtabloquants ont eu une réduction de 34% de la mortalité hospitalière après ajustement sur les autres variables pronostiques [179].

Les dérivés nitrés sont efficaces pour réduire les symptômes en phase aiguë. Leur utilisation est largement basée sur des considérations physiopathologiques et l'expérience clinique.

IV.5.c.2/ Antiagrégants plaquettaires

- **L'Aspirine** est recommandée chez tous les patients avec NSTEMI-ACS. Les preuves de son efficacité sont issues d'études datant de plus de 30 ans [172] dans lesquelles l'aspirine réduit l'incidence des IDM ou des décès de 50%.

Un antagoniste des récepteurs P2Y12 doit être combiné à l'aspirine aussi précocement que possible.

- **Le Ticagrelor** est recommandé chez tous les patients avec NSTEMI-ACS à risque modéré ou élevé, indépendamment de la stratégie thérapeutique initiale (invasive de routine ou conservatrice), et incluant ceux prétraités par du Clopidogrel (qui doit être interrompu lorsque le Ticagrelor est débuté). Cette recommandation est basée sur les résultats de l'étude PLATO [135].

- **Le Prasugrel** est recommandé chez les patients avec NSTEMI-ACS, non prétraités par du Clopidogrel, en particulier les diabétiques, chez qui l'anatomie coronaire est connue et qui vont subir une ATL. Cette recommandation est basée sur les résultats de l'essai TRITON- TIMI 38 [134].

Par ailleurs, l'étude ACCOAST [180] a montré, que contrairement au Clopidogrel, il n'y a pas de bénéfice à prétraiter les NSTEMI-ACS par du Prasugrel mais que celui-ci ne devrait être administré que seulement après avoir vu l'anatomie coronaire et décidé de revasculariser. En effet, cette étude qui a randomisé 4033 patients avec NSTEMI-ACS et troponines élevées, programmés pour avoir une coronarographie dans les 2 à 48 heures, n'a pas montré de différence entre le groupe prétraité par le Prasugrel (dès le diagnostic) et celui recevant le médicament en salle de cathétérisme si une ATL était décidée, en termes de critère composite

(décès, IDM, AVC, revascularisations en urgence) à 7 et à 30 jours, y compris chez les patients « angioplastiés » (70%). Par contre, le taux d'hémorragies majeures (critères TIMI) était significativement plus élevé dans le groupe prétraité.

Enfin, dans l'étude TRILOGY ACS [181] ayant randomisé plus de 9000 patients ayant présenté un NSTEMI-ACS dans les 10 jours précédents, non revascularisés et traités médicalement au long cours, le Prasugrel ne s'est pas montré supérieur au Clopidogrel pour réduire le taux du critère primaire à 30 mois (décès cardiovasculaires, IDM, AVC). Les hémorragies sévères menaçant le pronostic vital (critères TIMI) étaient identiques entre les 2 groupes, mais les hémorragies mineures étaient plus fréquentes avec le Prasugrel.

• **Le Clopidogrel** est recommandé chez les patients avec NSTEMI-ACS traités de manière invasive ou conservatrice et ne pouvant pas recevoir le Ticagrelor ou le Prasugrel [172]. En cas de stratégie invasive, une dose de charge de Clopidogrel plus importante (600 mg au lieu de la dose standard de 300 mg) suivie d'une dose d'entretien également plus élevée (150 mg au lieu de 75 mg) pendant 7 jours est recommandée chez les patients qui ne sont pas à haut risque hémorragique. En effet, dans l'étude CURRENT-OASIS 7 [136], cela s'est traduit par une réduction significative du taux du critère primaire (décès cardiovasculaires, IDM non fatals ou AVC) à 30 jours et des thromboses de stent.

Le Clopidogrel est une pro drogue qui doit être convertie en métabolite actif au niveau du foie, via deux biotransformations dépendantes des iso enzymes du cytochrome P450 incluant CYP3A4 et CYP2C19. Il existe une large variabilité de la réponse pharmacodynamique au Clopidogrel lié à plusieurs facteurs dont l'âge, le diabète, l'insuffisance rénale ou le polymorphisme génétique. L'impact du génotype CYP2C19 représente environ 12% de cette variabilité.

La présence d'un seul allèle 2C19 avec fonction diminuée suffit à compromettre la métabolisation du Clopidogrel, ce qui correspond à 30% de patients à risque. Il a été montré de façon répétée que l'hyperréactivité plaquettaire résiduelle après administration d'une dose de charge de clopidogrel pour ATL était associée à un excès d'événements ischémiques et de thromboses de stent [182], que ce soit dans le contexte d'une ATL programmée ou de SCA traité de façon invasive.

Des essais prospectifs sur l'intérêt clinique de l'utilisation de tests de fonction plaquettaire dans la décision thérapeutique ont été négatifs jusqu'à maintenant. Ainsi, l'étude ARCTIC [183] ayant randomisée 2440 patients subissant une ATL élective (dont 27% de NSTEMI-ACS) entre une stratégie thérapeutique guidée par les tests fonctionnels (test Verify Now P2Y12) et une stratégie standard où aucun test plaquettaire n'était effectué, a montré l'absence de bénéfice de l'ajustement du traitement sur la réactivité plaquettaire (utilisation des anti-GPIIb/IIIa avant implantation du stent, augmentation de la dose de charge du Clopidogrel, doublement de la dose d'entretien du clopidogrel ou passage au Prasugrel), que ce soit sur le critère primaire (décès, IDM, AVC, revascularisations en urgence ou thromboses de stent) ou secondaire principal (revascularisations en urgence ou thromboses de stent). Par conséquent, la mesure de la réactivité plaquettaire pour ajuster le traitement ne peut être recommandée en routine [172].

• **Les anti-GPIIb/IIIa** : le bénéfice clinique associé à ces médicaments (réduction des décès ou infarctus) n'est observé que chez les patients avec NSTEMI-ACS traités de manière invasive [184].

L'administration précoce et routinière des anti-GPIIb/IIIa en amont de la salle de cathétérisme versus leur utilisation éventuelle après coronarographie si une ATL était envisagée, ne s'accompagne pas d'une réduction significative des événements ischémiques [185], mais est associée à une augmentation des hémorragies majeures.

Peu de données sont disponibles concernant le bénéfice des anti-GP IIb IIIa en association avec la DAPT. Dans l'essai ISAR-REACT-2 [186], 2022 patients avec NSTEMI-ACS prétraités par de l'aspirine et Clopidogrel ont été randomisés entre abciximab et placebo durant l'ATL. A 30 jours, le critère composite (décès, IDM et revascularisations urgentes) était réduit significativement dans le groupe abciximab. Le bénéfice était surtout prononcé chez les patients avec troponines élevées. Dans les essais TRITON [134] et PLATO [135], le taux d'utilisation des anti-GPIIb/IIIa était respectivement de 55 % et 27%. Le bénéfice clinique associé au Prasugrel ou au Ticagrelor par rapport au Clopidogrel a été observé de façon similaire chez les patients recevant ou non les anti-GPIIb/IIIa.

Au vu de ce qui précède, Il est raisonnable de recommander l'utilisation des anti-GP IIb IIIa, en association à l'aspirine et à un inhibiteur de P2Y12, chez des patients avec NSTEMI-ACS traités par angioplastie, avec un haut risque d'infarctus myocardique procédural (thrombus visible, troponines élevées), en l'absence de haut risque hémorragique [172].

IV.5.c.3/ Anticoagulants

Des preuves existent quant à une meilleure efficacité de la combinaison traitement anticoagulant et traitement antiagrégant plaquettaire versus chacun des traitements seul chez les patients avec NSTEMI-ACS.

• **Le Fondaparinux** (inhibiteur indirect du facteur Xa) est recommandé en première intention car ayant le meilleur profil d'efficacité et de sécurité.

Dans l'étude OASIS-5 [187] ayant randomisé plus de 20000 patients avec NSTEMI-ACS entre Fondaparinux et Enoxaparine pendant 8 jours maximum, le critère primaire d'efficacité (décès, IDM ou ischémie réfractaire) à 9 jours était identique entre les 2 groupes. Mais les hémorragies majeures étaient réduites de moitié avec le Fondaparinux. Les hémorragies majeures étaient un facteur prédictif indépendant de mortalité à long terme qui était réduite significativement avec le Fondaparinux à 30 jours (de 17%) ainsi qu'à 06 mois. Dans le sous-groupe de patients traités par ATL, les hémorragies majeures étaient significativement diminuées dans le groupe Fondaparinux. Les thromboses de cathéter étaient plus fréquentes avec le Fondaparinux, mais disparaissaient si un bolus d'HNF intraveineuse était administré au moment de l'ATL. Ainsi, si le Fondaparinux est utilisé, il est recommandé d'administrer un bolus d'HNF au moment d'une ATL éventuelle.

- **L'Enoxaparine** est recommandée lorsque le Fondaparinux n'est pas disponible. Une méta-analyse de tous les essais cliniques comparant Enoxaparine versus HNF dans le contexte de NSTEMI-ACS, totalisant 21946 patients montre une réduction significative (de 10%) du critère composite (décès ou IDM) en faveur de l'Enoxaparine, sans différence significative en termes d'hémorragies majeures à 7 jours entre les deux molécules [188].

- **L'HNF intraveineuse** est recommandée lorsque le Fondaparinux ou l'Enoxaparine ne sont pas disponibles.

- **La Bivalirudine** (inhibiteur direct du facteur II a) est recommandée préférentiellement à l'HNF + Anti-GPIIb/IIIa chez les patients avec NSTEMI-ACS programmés pour une stratégie invasive précoce, en particulier s'ils sont à haut risque hémorragique. Dans l'essai ACUITY [189] avec près de 14000 patients NSTEMI-ACS, la Bivalirudine n'était pas inférieure au traitement standard par HNF combinée aux anti-GPIIb/IIIa sur le critère composite d'événements ischémiques à 30 jours, mais a réduit le taux d'hémorragies majeures.

- Enfin, parmi les nouveaux anticoagulants explorés, **l'Otamixaban** (anti-Xa injectable) est séduisant par son action rapide et limitée dans le temps, son élimination rénale modeste et son action anticoagulante prédictible. Mais, dans l'essai TAO [190] ayant randomisé 13229 patients NSTEMI-ACS programmés pour une ATL précoce, l'Otamixaban ne s'est pas montré supérieur à l'association HNF +anti-GPIIb/IIIa sur le critère composite (décès toute cause ou IDM) à 7 jours, mais a entraîné un doublement du taux de complications hémorragiques.

IV.5.c.4/ Revascularisation coronaire

- **Stratégie invasive de routine versus stratégie conservatrice (ou approche invasive sélective)**

Une méta-analyse de 8 essais randomisés comparant la stratégie invasive de routine par rapport à la stratégie conservatrice a montré une réduction significative des décès, infarctus ou réhospitalisations pour SCA à un an en faveur de la stratégie invasive [191]. Ce bénéfice est cependant lié essentiellement à une réduction des événements chez les patients avec troponines élevées.

Une autre méta-analyse récente sur données individuelles [192] à partir de 3 grandes études randomisées, comparant stratégie invasive de routine versus stratégie invasive sélective, a montré une réduction des taux de décès et d'IDM à 5 ans en faveur de la stratégie invasive de routine, avec une différence plus prononcée chez les patients à haut risque.

Ces résultats confirment la supériorité de la stratégie invasive de routine mais soulignent l'intérêt de la stratification du risque des patients dans la décision thérapeutique.

- **Le délai optimal pour réaliser une coronarographie et une revascularisation coronaire** peut être ajusté selon les 4 catégories de risque suivantes [172] :

- Une stratégie invasive urgente (< 2 heures après le FMC) doit être entreprise chez les patients à très haut risque : angor réfractaire (indiquant un infarctus évolutif sans anomalies du segment ST); récurrence angineuse malgré un traitement anti angineux intense, associée à une dépression du segment ST ≥ 2 mm ou à des ondes T négatives profondes; signes cliniques d'insuffisance cardiaque; instabilité hémodynamique (état de choc); arythmies ventriculaires malignes.

- Une stratégie invasive précoce (< 24 heures après le FMC) est recommandée chez les patients à haut risque, identifiés par un score de risque GRACE > 140 et/ou la présence d'une élévation des troponines ou de modifications dynamiques du segment ST ou des ondes T (symptomatiques ou silencieuses).

- Une stratégie invasive (< 72 heures après le FMC) est indiquée chez les patients avec un risque aigu moindre, identifiés par un score de risque GRACE < 140 mais ayant au moins un des critères de haut risque suivants : diabète; insuffisance rénale (DFG estimé < 60 ml/mn/1.73 m²); dysfonction ventriculaire gauche (FEVG < 40%); angor post-infarctus précoce; antécédent d'ATL récente; antécédents de PAC; score GRACE entre 109 et 140.

- Une stratégie conservatrice sera proposée aux autres patients qui sont à bas risque, en l'absence de récurrence des symptômes. Un test d'ischémie non invasif doit être réalisé avant la sortie de l'hôpital à la recherche d'une ischémie inductible. Une coronarographie (stratégie invasive élective ou guidée par l'ischémie) sera réalisée si celui-ci est positif.

IV.5.c.5/ Thérapies à long terme

Les patients avec NSTEMI-ACS doivent recevoir les mêmes thérapeutiques au long cours que celles prescrites aux patients avec STEMI [172].

IV.6/ Saignements au cours des SCA

IV.6.a/ Relations entre saignement et mortalité

Depuis quelques années l'essor des thérapies antithrombotiques et les stratégies de traitement précoces ont permis de diminuer drastiquement le nombre d'événements ischémiques récurrents et la mortalité des patients atteints de SCA.

Cependant l'administration de multithérapies incluant l'aspirine, les inhibiteurs de P2Y₁₂, l'héparine, les anti-GPIIb/IIIa et les inhibiteurs directs de la thrombine, parallèlement à une augmentation des procédures invasives ont été accompagnées d'une augmentation des saignements. Ces derniers sont ainsi la complication non ischémique la plus fréquemment observée chez les patients traités pour SCA. Le risque d'hémorragies est plus important durant les 30 premiers jours.

Ces saignements sont d'autant plus importants à prendre en compte qu'il semble que certaines des hémorragies aient un rôle pronostique indépendant de mortalité secondaire. Le mécanisme de cette relation entre saignement et mortalité est plus complexe qu'il n'y paraît. Dans certains cas, le mécanisme est simple, par exemple pour les hémorragies de très grande abondance

plus ou moins accompagnées de choc hypovolémique ou encore pour les hémorragies de faible abondance survenant dans des localisations critiques (cerveau ou péricarde).

D'autres types de saignements, moins spectaculaires et moins massifs, peuvent aussi entraîner le décès, parfois de façon retardée et à travers des mécanismes complexes. Cette situation est bien illustrée dans l'étude OASIS-5 [187] ayant randomisé plus de 20 000 patients NSTEMI-ACS entre Fondaparinux et Enoxaparine administrés pendant 08 jours maximum. A 9 jours, les deux stratégies faisaient jeu égal sur la mortalité malgré une réduction de 50% des saignements majeurs dans le groupe Fondaparinux. L'impact sur la mortalité ne s'est manifesté que tardivement à 30 jours, avec réduction significative de celle-ci de 17%.

Ce cas n'est pas unique puisque plusieurs publications ont confirmé la relation entre saignements et risque de décès et autres événements ischémiques. Les hémorragies majeures ont été associées à une augmentation du risque de décès (multiplié par 4), de récurrence d'IDM (multiplié par 5) et d'AVC (multiplié par 3) à 30 jours chez des patients avec SCA [193]. Ces données ont été confirmées dans des analyses ultérieures du registre GRACE [194] et d'autres essais cliniques comme ACUITY [195].

IV.6.b/ Mécanismes physiopathologiques impliqués

Les mécanismes via lesquels les saignements impactent négativement le pronostic sont complexes et incluent notamment l'arrêt des traitements antithrombotiques et antiplaquettaires lorsque survient le saignement (ce qui accroît le risque d'événements ischémiques, en particulier les thromboses de stents après ATL), les phénomènes prothrombotiques liés aux transfusions sanguines, et les phénomènes inflammatoires induits par l'hémorragie ou la transfusion.

Par ailleurs, les facteurs de risque de saignements et d'événements ischémiques se chevauchant largement, il est possible que les patients à haut risque de décès soient exposés aux deux risques (ischémique et hémorragique) et soient soumis aux stratégies thérapeutiques les plus agressives et invasives. Ceci a été confirmé dans une analyse post-hoc de l'étude OASIS-5 dans laquelle il a été observé que l'augmentation du risque de saignements était parallèle à l'accroissement du score de risque GRACE. Ainsi, dans sa relation avec la mortalité, le saignement peut être causal ou simple témoin de la fragilité du patient.

IV.6.c/ Définitions des hémorragies au cours des SCA

Il existe une grande hétérogénéité de définition des saignements au cours des SCA dans la littérature médicale (définitions TIMI, GUSTO, PLATO, CURE, ACUITY, STEEPLE, ESSENCE, ...) [Annexe X].

De plus, ces définitions n'ont pas toujours la même importance pronostique, et il a bien été montré que la prévalence et l'importance des hémorragies différaient selon l'utilisation dans les essais, voire dans le même essai, de l'une ou l'autre de ces définitions.

IV.6.d/ La nouvelle définition internationale consensuelle des saignements : BARC

Un consensus international d'experts européens et américains s'est réuni en 2010 à la FDA pour établir une définition universelle de ce que sont les saignements lors des essais cliniques notamment dans les SCA et en ATL coronaire.

La définition BARC [196] a été conçue avec pour objectif d'être applicable à un contexte clinique large, aussi bien dans le cadre des essais cliniques que celui des registres, dans lesquels les saignements sont un critère de jugement. Le groupe d'experts a hiérarchisé les saignements selon leur sévérité d'après une nomenclature numérique de 0 à 5, écartant ainsi les termes descriptifs subjectifs comme « majeurs », « mineurs » ou « menaçant le pronostic vital » habituellement utilisés.

Les catégories de saignements selon la définition BARC sont les suivantes :

- **BARC 0** : pas de saignement
- **BARC 1** : saignement qualifié de « non actionnable ». Cela correspond à un saignement vis-à-vis duquel aucune action, ni de diagnostic ni de traitement, n'est envisagée. C'est un saignement qui ne modifie pas la prise en charge médicale. Cette catégorie a pour objet de capturer les saignements superficiels comme les ecchymoses et épistaxis.
- **BARC 2** : correspond à un saignement clairement identifié, soit cliniquement, soit par l'imagerie (ou les deux), mais qui n'atteint pas les critères des catégories 3, 4 ou 5. Par rapport à la catégorie 1, ce saignement justifie des actes diagnostiques, d'imagerie, une prolongation d'hospitalisation ou une action d'hémostase non chirurgicale.
- **BARC 3** : saignement cliniquement plus sévère. Il en existe 3 sous-catégories :
 - Type 3a : défini par une chute d'hémoglobine entre 3 et 5 g/dl ou justifiant une transfusion quel que soit l'importance de celle-ci.
 - Type 3b : défini par une chute d'hémoglobine d'au moins 5 g/dl, ou une tamponnade ou un saignement justifiant un geste chirurgical d'hémostase (sont exclus les dents, la peau, le nez, les hémorroïdes), ou un saignement nécessitant l'utilisation intraveineuse d'amines vaso-actives.
 - Type 3c : correspond à un saignement intracrânien ou intraoculaire qui affecte la vision.
- **BARC 4** : correspond aux saignements péri-PAC. Saignement intracrânien dans les 48 heures, ré-intervention dans le but de contrôler l'hémorragie, transfusion d'au moins 5 unités de sang total ou de concentré de globules rouges dans les 48 heures, drainage thoracique d'au moins 2 litres dans les 24 heures.
- **BARC 5** : saignement mortel. Il en existe 2 sous-catégories :
 - Type 5a : saignement mortel probable, absence d'autopsie ou de confirmation par imagerie mais suspicion clinique.
 - Type 5b : saignement mortel confirmé par autopsie ou imagerie.

IV.6.e/ Evaluation du risque hémorragique durant l'hospitalisation pour SCA

- **Les facteurs prédictifs indépendants** d'hémorragies majeures, établis à partir d'essais cliniques et de registres, sont essentiellement l'âge avancé, le sexe féminin, les antécédents de saignement, un taux d'hémoglobine de base abaissé, le diabète et l'insuffisance rénale (DFG < 60 ml/mn/1.73 m²).

Les modalités du traitement jouent également un rôle majeur puisque le risque de saignement augmente avec le nombre et les doses d'antithrombotiques utilisés incluant les anticoagulants, l'aspirine, les inhibiteurs de P2Y12 et particulièrement les anti-GP IIb IIIa, de même que l'utilisation de la voie artérielle fémorale plutôt que la voie radiale lors des stratégies invasives.

- **Des scores de risque hémorragique** ont été développés à partir de registres ou de cohortes d'essais cliniques réalisés dans le contexte de SCA ou d'ATL.

Le score de risque hémorragique CRUSADE a été développé à partir d'une cohorte de 71277 patients issue du registre CRUSADE [197]. Ce score a relativement une haute précision pour estimer le risque d'hémorragies majeures à l'hôpital en se basant sur les quelques variables suivantes recueillies à l'admission : le taux d'hématocrite de base, la clairance de la créatinine, la fréquence cardiaque, le sexe, la présence de signes d'insuffisance cardiaque à l'admission, les antécédents de pathologie vasculaire, la présence d'un diabète et la PAS [Annexe XI].

IV.6.f/ Prévention et gestion des complications hémorragiques

En raison de l'impact négatif des saignements sur la mortalité au cours des SCA, la prévention de ceux-ci est devenue un objectif thérapeutique aussi primordial que la prévention des événements ischémiques. L'évaluation du risque des patients admis pour SCA doit donc concerner à la fois le risque thrombotique et le risque hémorragique.

La prévention des saignements inclut de choisir les antithrombotiques qui font le moins saigner (privilégier le Fondaparinux par rapport à l'Enoxaparine ou l'HNF; préférer la Bivalirudine à l'association HNF+anti-GPIIbIIIa en cas de SCA traité de manière invasive), d'utiliser les dosages appropriés des médicaments antithrombotiques (en tenant compte notamment de la fonction rénale, de l'âge et du sexe), de privilégier les combinaisons d'antithrombotiques ayant prouvé leur efficacité dans les SCA, de réduire la durée du traitement antithrombotique à celle recommandée ou utilisée dans les essais cliniques et de choisir la voie artérielle radiale par rapport à la voie fémorale si une stratégie invasive est utilisée.

Les hémorragies gastro-intestinales représentent environ 50 % de l'ensemble des hémorragies spontanées à la phase initiale des SCA. L'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons est recommandée durant cette phase, en particulier chez les patients ayant des antécédents d'hémorragies gastro-intestinales ou d'ulcère peptique.

Les hémorragies mineures, sauf persistantes, ne nécessitent pas l'interruption des traitements actifs. Les saignements majeurs requièrent l'interruption et la neutralisation des traitements antithrombotiques, à moins que les hémorragies puissent être complètement

contrôlées par des mesures hémostatiques locales spécifiques. En pratique clinique, le risque d'interrompre les agents antithrombotiques doit être contrebalancé avec le risque d'évènements thrombotiques, en particulier si le patient a reçu un stent.

Les transfusions sanguines peuvent avoir des effets délétères sur le pronostic (excès de décès et d'IDM) dans le contexte clinique de SCA, ou d'ATL coronaire [198]. Cet impact négatif des transfusions dépend largement du nadir de l'hématocrite ou du niveau d'hémoglobine auxquels elles sont administrées. Ainsi, chez les patients hémodynamiquement stables, les transfusions doivent être évitées si le taux d'hématocrite est supérieur à 25% ou le taux d'hémoglobine supérieur à 7 g/dl [172].

V/ Interactions entre maladies cardiaques et dysfonctions rénales : Les syndromes cardiorénaux

Une large proportion de patients admis à l'hôpital présente des degrés variables de dysfonctions rénale et cardiaque [199]. Dans le registre américain ADHERE, par exemple, environ un tiers des 100.000 patients admis pour insuffisance cardiaque décompensée présente une dysfonction rénale concomitante [200].

Des désordres primaires de l'un des deux organes que sont le cœur et le rein, entraînent souvent des dysfonctions et/ou lésions secondaires de l'autre. De telles interactions représentent les bases physiopathologiques d'une entité clinique appelée syndromes cardiorénaux (SCR).

Pour tenir compte de la diversité de ces désordres et mettre en relief la nature bidirectionnelle des interactions cœur-reins, une nouvelle classification en cinq types des SCR a été établie sous l'égide du groupe de travail international « ADQI » [201] reflétant mieux la physiopathologie, la chronologie des interactions et la nature de cette dysfonction combinée cardiaque et rénale. L'objectif de cette classification est d'aider les cliniciens à mieux caractériser les groupes de patients, de fournir un rationnel pour des stratégies thérapeutiques spécifiques, et de permettre la réalisation d'essais cliniques futurs avec une meilleure sélection et stratification des patients à inclure.

V.1/ Définition générale des SCR

Désordres pathologiques du cœur et des reins où la dysfonction, aiguë ou chronique, de l'un de ces organes peut induire un dysfonctionnement, aigu ou chronique, de l'autre.

V.2/ Classification des SCR en cinq types

SCR de type 1 ou syndrome cardiorénal aigu

Il reflète la détérioration brutale de la fonction cardiaque (par exemple, choc cardiogénique ou décompensation aiguë d'une insuffisance cardiaque chronique) conduisant à une IRA.

SCR de type 2 ou syndrome cardiorénal chronique

Il comprend les anomalies chroniques de la fonction cardiaque (par exemple, insuffisance cardiaque chronique congestive) causant progressivement une MRC.

SCR de type 3 ou syndrome rénocardiaque aigu

Il correspond à une détérioration brutale de la fonction rénale (par exemple, ischémie rénale aiguë ou glomérulonéphrite aiguë) causant une dysfonction cardiaque aiguë (par exemple, insuffisance cardiaque aiguë, arythmie, ischémie).

SCR de type 4 ou syndrome rénocardiaque chronique

Il décrit un état de MRC contribuant progressivement à une diminution de la fonction cardiaque, à une hypertrophie ventriculaire, et/ou à une augmentation du risque d'évènements cardiovasculaires majeurs.

SCR de type 5 ou syndrome cardiorénal secondaire

Il intègre les affections systémiques (par exemple sepsis, diabète sucré, amylose) causant un dysfonctionnement simultané du cœur et des reins. Le SCR de type 5 semble encore mal caractérisé et correspond, en pratique, souvent à un diagnostic d'attente.

V.3/ SCR de type 1 ou syndrome cardiorénal aigu

Le SCR de type 1 est caractérisé par une détérioration rapide de la fonction cardiaque conduisant à une IRA.

V.3.a/ Insuffisance cardiaque aiguë

L'ICA peut être subdivisée en quatre sous-types principaux :

- Œdème pulmonaire hypertensif avec fonction systolique ventriculaire gauche préservée.
- Décompensation aiguë d'une insuffisance cardiaque chronique.
- Choc cardiogénique.
- Insuffisance ventriculaire droite prédominante.

D'un point de vue pathogénique, il existerait, 2 grandes formes d'ICA: les « insuffisances vasculaires aiguës » et les « insuffisances aiguës cardiaques » [202].

Les premières qui seraient majoritaires et correspondraient à plus de la moitié des ICA, résulteraient d'une augmentation rapide de la résistance et de la rigidité vasculaire, probablement à la suite d'une activation neurohormonale et inflammatoire excessive. Ces « insuffisances vasculaires aiguës » seraient en quelque sorte des « endothélites aiguës » qui aboutiraient à une congestion hémodynamique du fait de l'augmentation de la précharge et de la postcharge veineuse et artérielle.

Les « insuffisances aiguës cardiaques » auraient pour mécanisme principal une détérioration de la contractilité cardiaque qui se développerait soit de façon aiguë (ischémie, arythmie), soit progressivement (remodelage ventriculaire gauche, perte cellulaire myocardique).

En tout cas, la survenue d'une ICA est un événement significatif au cours de l'évolution d'une insuffisance cardiaque chronique et non un simple épisode d'exacerbation consécutif à des écarts diététiques ou à une surcharge hydrique. Cette conception pourrait expliquer pourquoi la mortalité et la morbidité sont souvent plus fortes après un épisode d'ICA, que ne le feraient suspecter les données échocardiographiques et hémodynamiques. Ces épisodes de décompensation pourraient en effet s'associer, lors de de chaque hospitalisation, au développement de lésions myocardiques et rénales expliquant pourquoi ils sont un marqueur d'aggravation de la maladie.

Les données des études EVEREST [203], ESCAPE [204], OPTIMIZE-HF [205] montrent que les principaux facteurs de mortalité associés à l'ICA sont la baisse de la pression artérielle, la persistance d'une hyponatrémie, la présence d'une dysfonction rénale et un allongement des complexes QRS.

V.3.b/ Atteinte rénale aiguë

L'incidence de la dysfonction rénale chez les patients hospitalisés pour ICA a été estimée entre 24 et 45% [206]. Cette variabilité de l'incidence estimée a été largement attribuée à l'utilisation de définitions non standardisées de l'IRA ainsi qu'aux différences dans les populations étudiées et les délais d'exposition au risque considérés.

En vue de standardiser le diagnostic d'atteinte rénale aiguë, le groupe d'experts ADQI recommande la classification « RIFLE » [Annexe XII], modifiée ensuite par « AKIN » [Annexe XII] pour mettre l'accent sur la signification pronostique de modifications même minimales du taux de créatinine sérique (≥ 0.3 mg/dl durant 48 heures) et pour inclure les patients avec MRC qui sont exclus par la classification RIFLE s'ils n'ont pas augmenté leur niveau de créatinine sérique de plus de 50% [207].

Traditionnellement, le DFG est le Gold standard pour l'évaluation de la fonction rénale, mais évaluer avec précision le DFG dans le contexte d'une insuffisance cardiaque aiguë, est difficile car les formules d'estimation du DFG ont été validées dans des situations où le taux de créatinine sérique était stable. Ce sont alors les variations de créatininémie qui ont été utilisées comme marqueur facilement mesurable d'une atteinte rénale aiguë et retenues dans les classifications RIFLE et AKIN.

Néanmoins, la créatininémie reste un marqueur imparfait avec plusieurs limites. Premièrement, le taux de créatinine sérique dépend du DFG mais également d'autres déterminants tels que la masse musculaire ou le régime alimentaire. Deuxièmement, ignorer la nature de la relation hyperbolique entre la créatininémie et le DFG montrant que de petites variations de la créatininémie dans une zone proche de la normale peut refléter de grandes variations du DFG, peut contribuer à méconnaître une atteinte rénale aiguë. Troisièmement, une élévation substantielle du taux de créatinine sérique après une atteinte rénale aiguë n'est observée que 48 à 72 heures après l'agression initiale et n'atteint un niveau stable qu'au bout de 07 jours, faisant de la créatininémie un marqueur tardif de l'IRA [208]. Enfin, la créatininémie reflète uniquement le DFG et non directement une atteinte tubulaire alors que les marqueurs de celle-ci peuvent mieux aider à prédire et à caractériser une atteinte rénale aiguë dans le contexte, par exemple, d'une ICA, d'une administration de produits de contraste iodés ou encore d'une chirurgie cardiaque.

V.3.c/ Implications pronostiques de l'atteinte combinée cardiaque et rénale

Le développement d'une IRA dans le contexte d'une ICA est associé à une augmentation de la mortalité cardiovasculaire et de la mortalité toute cause, aussi bien à court qu'à long termes [209]. Le risque de décès est, en outre, d'autant plus important que l'IRA est

sévère. Ce sur-risque existe que l'IRA soit transitoire ou soutenue, et survient pour des variations mêmes minimales de la créatininémie de l'ordre de 27 $\mu\text{mol/l}$.

Par ailleurs, le SCR de type 1 est également associé à un accroissement significatif de la morbidité [210] : durée d'hospitalisation prolongée, taux de réadmissions plus important, voire risque plus élevé de progression vers l'insuffisance rénale terminale.

Cette augmentation significative de la morbimortalité signifie probablement que l'IRA ne constitue pas seulement un marqueur de sévérité de la maladie cardiaque mais serait responsable d'une aggravation de cette dernière via notamment l'activation de différentes voies inflammatoires.

V.3.d/ Mécanismes physiopathologiques

Les mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent le développement d'une atteinte rénale aiguë dans le contexte d'une ICA sont multifactoriels et complexes faisant intervenir des perturbations hémodynamiques, une hyper activation des systèmes neurohormonaux, une augmentation locale et systémique de l'inflammation et du stress oxydatif, et une dysfonction endothéliale.

V.3.d.1/ Baisse du débit cardiaque et hypoperfusion rénale

L'explication traditionnelle à la survenue d'une IRA dans le SCR de type 1 fait intervenir la baisse du débit cardiaque, l'hypotension artérielle et l'hypoperfusion rénale.

Ceci entraîne une activation neurohormonale incluant le SRAA, le SNS et le système AVP visant à maintenir un débit cardiaque adapté et une pression de perfusion tissulaire correcte, essentiellement par augmentation de la volémie [211]. De plus, l'angiotensine II entraîne une dilatation des artérioles afférentes et une vasoconstriction des artérioles efférentes du rein en vue d'accroître la pression intraglomérulaire et donc le DFG. Mais cette stimulation neurohormonale peut devenir délétère, car l'augmentation de la précharge (hypervolémie) et de la postcharge (vasoconstriction) peuvent encore aggraver la baisse du débit cardiaque créant ainsi un cercle vicieux.

Cette conception traditionnelle « baisse du débit cardiaque-hypoperfusion rénale » ne peut expliquer tous les spectres de SCR de type 1. En effet, parmi les patients hospitalisés pour ICA, seule une faible proportion se présente avec un bas débit cardiaque ou une hypotension symptomatique, la plupart étant dans le cas de figure « chaud et humide » (warm and wet) et non « froid et sec » [212].

De plus, la détérioration de la fonction rénale n'est prédite ni par la FEVG à l'admission ni par le débit cardiaque [212].

Enfin, durant la phase d'hospitalisation pour ICA, la détérioration de la fonction rénale survient le plus souvent, alors que les patients sont encore congestifs et en surcharge volumique, et précède habituellement la réduction du débit cardiaque [213].

V.3.d.2/ Congestion veineuse

Bien que la survenue d'une IRA durant les premiers jours de traitement d'une ICA puisse intuitivement suggérer une cause pré rénale (baisse du débit cardiaque et hypoperfusion rénale), le profil typique associé à la détérioration de la fonction rénale dans le contexte d'une ICA est caractérisé par une hypervolémie, une élévation des pressions systémiques et un débit cardiaque relativement conservé [212].

En conséquence, une attention croissante a été portée sur un ancien concept qu'est celui de l'augmentation des pressions veineuses rénales (congestion rénale) secondaire à une congestion veineuse systémique [214].

Des études expérimentales anciennes ont déjà montré que l'augmentation de la PVC pouvait être transmise en amont aux veines rénales et aux tubules distaux, conduisant à une insuffisance rénale avec réduction de l'excrétion du sodium indépendamment du débit cardiaque.

Dans l'étude ESCAPE, la pression de l'oreillette droite (OD) était le seul paramètre hémodynamique associé à la dysfonction rénale [204], et la possibilité d'atteindre, avec le traitement, une hémococoncentration (décongestion) était associée à un meilleur pronostic malgré l'atteinte rénale [215].

Dans une étude portant sur de nombreux patients atteints de diverses pathologies cardiovasculaires et devant subir un cathétérisme cardiaque droit, l'augmentation de la PVC était associée à une diminution du DFG et à une augmentation de la mortalité totale [216]. La relation entre l'élévation de la PVC et l'altération de la fonction rénale était, de façon inattendue, plus forte chez les patients avec un index cardiaque relativement préservé, arguant d'une relation directe, indépendante du débit cardiaque, entre PVC et insuffisance rénale.

Dans le contexte d'une ICA avec bas débit cardiaque, la PVC a également émergé comme le facteur hémodynamique le plus puissamment associé à la détérioration de la fonction rénale [217].

Enfin, dans une étude portant sur des malades hospitalisés dans une unité de soins intensifs pour ICA [218], le seul paramètre associé de façon constante au développement d'une IRA était une PVC élevée à l'admission, indépendamment de la pression artérielle systémique, de la pression capillaire pulmonaire, de l'index cardiaque et du DFG estimé. Dans cette étude, une PVC demeurant élevée durant l'hospitalisation constituait le principal déterminant de la survenue d'un SCR de type 1, alors que l'augmentation de l'index cardiaque après traitement médical intensif n'en a que peu d'influence.

V.3.d.3/ Activation de l'endothélium vasculaire

Dans le contexte d'une ICA, la congestion veineuse constitue un stimulus hémodynamique fondamental au développement d'une inflammation vasculaire et systémique [219].

Le stress biomécanique des cellules endothéliales induit par la congestion veineuse peut moduler le phénotype de synthèse et endocrine de l'endothélium vasculaire, le faisant passer d'un état quiescent à un état activé, pro-oxydant, pro-inflammatoire et vasoconstricteur

conduisant à la libération de substances vasoactives (comme l'endothéline-1) et d'hormones pro-inflammatoires (comme le TNF- α ou l'Interleukine-1 β) [219].

Les radicaux libres et les cytokines pro-inflammatoires peuvent directement réduire l'excrétion rénale de sodium par divers mécanismes incluant l'augmentation de l'activité du cotransporteur sodium/potassium/chlore dans la partie épaisse de la branche ascendante de l'anse de Henle médiée par les anions superoxydes, et l'activation du canal sodique épithélial dans les cellules du tube contourné distal médiée par le TNF- α aggravant de fait la surcharge volumique et la congestion veineuse [220].

V.3.d.4/ Elévation de la pression intra-abdominale

Avec la détérioration des fonctions cardio-rénales et l'accumulation progressive de liquides dans l'organisme, un œdème viscéral extensif peut se développer et à partir d'un certain seuil volumique, la compliance de la paroi abdominale peut diminuer de façon abrupte, conduisant à une élévation de la pression intra-abdominale (PIA) [221]. Une PIA élevée peut contribuer à la dysfonction rénale indirectement en augmentant la PVC et directement par une compression rénale.

Par ailleurs, après un traitement médical intensif d'une ICA, une diminution de la PIA est corrélée à l'amélioration de la fonction rénale. A l'inverse, l'absence d'association entre les variations des paramètres hémodynamiques et PIA peut fournir une explication mécanistique au fait que des patients avec amélioration hémodynamique peuvent développer par la suite une détérioration de la fonction rénale si la PIA reste élevée [218].

V.3.e/ Aspects thérapeutiques

Alors que des recommandations de traitement basées sur les preuves ont été développées pour l'insuffisance cardiaque et l'insuffisance rénale séparément, la prise en charge des SCR demeure largement empirique.

De plus, les essais cliniques récents portant sur les nouvelles thérapies pharmacologiques de l'ICA ont testé l'efficacité et la sécurité de celles-ci en se basant surtout sur des critères de jugement cliniques à long terme, après la sortie de l'hôpital [222]. Avec la compréhension croissante des mécanismes physiopathologiques impliqués dans le SCR de type 1, des stratégies de protection rénale, visant à lever la congestion veineuse et à améliorer l'hémodynamique continuent de se développer, et le traitement de toute ICA devrait avoir au minimum un effet neutre sur la fonction rénale, voire si possible l'améliorer.

V.3.e.1/ Diurétiques

Les diurétiques de l'anse constituent la base du traitement actuel pour lever la congestion dans l'ICA. Le but de l'utilisation des diurétiques est d'assurer la déplétion du volume extracellulaire à une vitesse inférieure à celle qui permet la mobilisation de liquides « refilling » depuis l'interstitium vers le compartiment vasculaire, l'objectif étant ici de mobiliser et d'éliminer la surcharge hydrosodée interstitielle sans compromettre la volémie.

Dans la plupart des cas, l'administration intraveineuse de ces diurétiques permet une régression rapide des symptômes d'ICA, améliore les paramètres hémodynamiques et, dans certains cas, normalise la fonction rénale [216].

Des données récentes montrent qu'une décongestion rapide et agressive durant le traitement d'une ICA au prix d'une détérioration transitoire de la fonction rénale pourrait être associée à une meilleure survie à long terme [223].

En vue de déterminer la stratégie optimale en termes de doses et de voie d'administration, l'étude « DOSE-AHF » [224] est un essai randomisé ayant inclus 308 patients atteints d'ICA, menée selon un plan factoriel 2x2 pour tenter de répondre à deux questions : efficacité de la perfusion continue de diurétiques de l'anse par rapport aux bolus intraveineux intermittents toutes les 12 heures, et celle des fortes doses de diurétiques (2,5 fois les doses habituelles orales du patient) versus les faibles doses (doses intraveineuses à la dose orale habituelle du patient). Le critère de jugement principal était composite associant un score semi-quantitatif des symptômes et les variations de la créatinine plasmatique à 72 heures.

Aucune différence significative n'a été notée entre la perfusion continue et les bolus intraveineux sur l'ensemble des critères analysés. La comparaison des fortes doses versus faibles doses ne retrouve pas également de différence significative en termes d'amélioration globale des symptômes (simple tendance en faveur des fortes doses) ou de variations de la créatinine plasmatique; la stratégie « fortes doses » a cependant été associée à une diurèse plus abondante, mais au prix d'une tendance plus fréquente à l'aggravation transitoire de la fonction rénale. Enfin, il n'y a pas eu de différence entre les groupes quant à la survenue du critère composite associant décès, réhospitalisation et admission aux urgences à 60 jours, mais la puissance de l'étude était insuffisante pour conclure sur ce critère.

La résistance aux diurétiques secondaire à la détérioration de la fonction rénale et à l'utilisation chronique de diurétiques peut compliquer le traitement. L'augmentation consécutive de la réabsorption tubulaire proximale de sodium (secondaire à une diminution de l'apport de NaCl aux cellules tubulaires consécutive à la diminution du débit sanguin rénal) est l'un des mécanismes proposés pour expliquer la résistance aux diurétiques. La résistance aux diurétiques peut aussi être liée à une hyperplasie et hypertrophie des cellules du tube contourné distal avec augmentation de la réabsorption sodée à ce niveau, en réponse à un traitement prolongé par diurétiques de l'anse, rendant compte de l'effet synergique de l'utilisation des thiazidiques permettant un blocage séquentiel du néphron. Une hypoalbuminémie sévère, l'accumulation d'acides organiques dans les dysfonctions rénales chroniques, la libération de vasopressine à un stade avancé de la maladie, et l'atteinte tubulaire sont autant de facteurs pouvant contribuer à la résistance aux diurétiques.

Des facteurs pro-inflammatoires et pro-oxydants peuvent agir directement sur les cellules tubulaires et augmenter la rétention de sodium, en plus de l'exacerbation intrinsèque de l'atteinte rénale aigue et de la dysfonction rénale progressive qu'ils provoquent [225].

V.3.e.2/ Ultrafiltration extracorporelle

L'ultrafiltration isolée intermittente est un moyen mécanique extrarénal permettant de lutter contre la congestion par soustraction de liquides isotoniques à partir du compartiment vasculaire. Comme telle, il s'agit d'une thérapeutique efficace et d'une alternative importante au traitement diurétique standard de l'ICA, notamment dans le cadre d'une résistance avérée aux diurétiques de l'anse. Selon les recommandations européennes [226], la principale indication de l'ultrafiltration isolée est la surcharge hydrosodée réellement résistante au traitement diurétique optimal.

Au-delà de son utilité chez les patients avec résistance aux diurétiques, les autres avantages potentiels de l'ultrafiltration comparativement aux diurétiques de l'anse incluent une clairance plus grande de la charge sodée (soustraction d'un ultrafiltrat isotonique contenant environ 9 g/l de NaCl versus une urine hypotonique contenant au mieux 4 à 5 g de NaCl par litre de diurèse), l'absence d'effet sur la concentration plasmatique des électrolytes et l'absence d'activation neurohormonale. Néanmoins, l'utilisation de l'ultrafiltration comme thérapeutique initiale de l'ICA, versus le traitement diurétique standard, demeure controversée.

Dans l'étude « UNLOAD », 200 patients ont été randomisés entre deux stratégies : ultrafiltration précoce versus traitement diurétique standard [227]. Dans le groupe ultrafiltration précoce, la perte de poids à 48 heures était significativement plus importante et le taux de réhospitalisation à 90 jours significativement plus bas. La perte de poids et l'amélioration fonctionnelle dans le groupe ultrafiltration ont été obtenues sans aggravation de la fonction rénale puisqu'il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes concernant les variations de créatininémie. La mortalité était similaire entre les deux groupes mais l'étude n'avait pas la puissance suffisante pour évaluer ce critère.

Une récente sous-analyse de l'étude « UNLOAD » s'est intéressée au devenir clinique des patients traités par ultrafiltration précoce versus ceux traités par diurétiques intraveineux en individualisant parmi ces derniers ceux ayant reçu des perfusions continues et ceux traités par des bolus intraveineux intermittents. L'ultrafiltration était associée à une réduction des réhospitalisations à 90 jours comparée au traitement diurétique en perfusion veineuse continue malgré une perte de poids et de liquides similaires entre les deux groupes, soulevant l'hypothèse que soustraire un liquide isotonique par ultrafiltration plutôt qu'un liquide hypotonique par perfusion de diurétique était associé à un bénéfice clinique soutenu [228]. En plus d'une clairance sodée plus importante, la soustraction de cytokines pro-inflammatoires et de toxines urémiques peut aussi contribuer au bénéfice clinique à long terme de l'ultrafiltration, incluant la restauration de la réponse aux diurétiques par des mécanismes qui dépassent le simple fait de laisser au repos les tubules rénaux et la régression de l'hypertrophie tubulaire.

De larges essais cliniques sont toutefois nécessaires pour confirmer les résultats ci-dessus.

V.3.e.3/ Vasodilatateurs

Chez les patients avec ICA et pression artérielle préservée ou élevée, les vasodilatateurs continuent d'être utilisés en raison de leur capacité à réduire directement et

immédiatement les résistances vasculaires systémiques, permettant ainsi une diminution de la congestion pulmonaire et systémique puisque les pressions de remplissage ventriculaire diminuent et le débit cardiaque s'améliore.

Le Nésiritide, forme recombinante du BNP était un médicament prometteur car favorise la vasodilatation, améliore les paramètres hémodynamiques et les symptômes dyspnéiques et a des effets bénéfiques sur la natriurèse et la diurèse.

L'étude « ASCEND-HF », multicentrique, randomisée, en double aveugle, menée de 2007 à 2010 sur un total de 7141 patients en ICA et traités par Nésiritide ou placebo dans les 24 heures suivant leur hospitalisation, durant une période de 1 à 7 jours, en plus d'une prise en charge optimale, avait pour but d'évaluer l'efficacité et la sécurité du Nésiritide [229].

Les 2 Co-critères primaires de l'étude étaient: d'une part, décès toute cause et réhospitalisations pour insuffisance cardiaque à 30 jours, et d'autre part, une diminution marquée de la dyspnée à 06 et 24 heures. Les différences entre les 2 groupes n'étaient pas significatives pour ces 2 critères. Au point de vue de la sécurité, les résultats étaient satisfaisants car ni la mortalité à 30 jours ni la fonction rénale ne semblaient être aggravées par le Nésiritide.

Bien que cette étude lève les doutes sur la sécurité de ce médicament, il n'en demeure pas moins que l'absence d'effets bénéfiques sur la mortalité et les réhospitalisations pour insuffisance cardiaque ainsi que l'effet modeste sur la dyspnée auxquels s'ajoutent les implications économiques font que le Nésiritide est peu ou pas utile chez les patients avec ICA.

La dernière étude en la matière, est « ROSE-AHF », multicentrique, randomisée, menée de 2010 à 2013, sur un total de 360 sujets dans les 24 heures de leur admission pour ICA [230]. Ces patients présentaient tous une fonction rénale altérée puisqu'ils avaient un DFG estimé compris entre 15 et 60 ml/mn/1.73 m² et recevaient tous un traitement optimal par diurétiques.

L'essai avait pour but d'évaluer d'une part, le Nésiritide à faibles doses et d'autre part, la Dopamine également à faibles doses, l'un et l'autre versus placebo. Les effets du Nésiritide et de la Dopamine ont été évalués d'une part, sur la congestion elle-même jugée d'après le volume d'urines évacué durant 72 heures, et d'autre part, sur la fonction rénale jugée d'après l'évolution du taux de cystatine C durant ces 72 heures.

S'agissant des résultats, le Nésiritide, ou la Dopamine ne faisaient pas mieux que le placebo sur les 2 critères d'évaluation. De plus, à 60 comme à 180 jours, on ne retrouve aucune différence entre groupes pour ce qui concerne les décès, les événements sévères et le nombre de jours passés sans réhospitalisation pour insuffisance cardiaque.

Les résultats de ROSE-AHF ne soutiennent donc pas l'utilisation du Nésiritide à faibles doses ou de la Dopamine à faibles doses comme thérapie adjuvante à visée rénale chez les patients en ICA avec dysfonction rénale. Pour le Nésiritide, ce résultat n'est pas inattendu après l'échec de ce médicament dans la vaste étude ASCEND-HF. S'agissant de la Dopamine, le résultat de ROSE-AHF est plus surprenant, puisque les recommandations [228] laissent la porte ouverte au traitement, tout en reconnaissant le manque de données disponibles. On peut

supposer que le nouveau résultat poussera les centres qui utilisent ce traitement, à l'abandonner, au moins en routine.

La relaxine est une hormone qui contribue de façon importante aux adaptations hémodynamiques de la grossesse, sachant qu'il existe une augmentation du débit cardiaque de 20%, une baisse des résistances périphériques de 30%, une augmentation du flux sanguin rénal de 50 à 85% et de la clairance de la créatinine de 40 à 65%. La concentration de la relaxine est élevée durant les neuf mois de grossesse. L'idée d'utiliser les propriétés pharmacologiques, vasodilatatrices pléiotropes, de la relaxine dans l'ICA en administrant une relaxine recombinante humaine (Serelaxin) est à l'origine de l'essai clinique « RELAX-AHF » [231].

RELAX-HF a inclus 1161 patients admis pour ICA, randomisés dans les 16 heures maximum suivant leur admission, entre perfusion de Serelaxin (durant 48 heures) et placebo, en plus du traitement usuel. Pour être inclus, les patients devaient avoir PAS > 125 mm Hg. Le critère primaire de jugement était l'amélioration de la dyspnée que les investigateurs ont évaluée au moyen de l'échelle de Likert (7 points), et de l'aire sous la courbe d'une échelle analogique d'autoévaluation (EVA). Les critères secondaires incluaient les décès cardiovasculaires ou réhospitalisations pour insuffisance cardiaque ou insuffisance rénale à 60 jours d'une part, et la mortalité totale à 60 jours d'autre part.

L'amélioration de la dyspnée a été obtenue de manière significative pour le premier critère de jugement (EVA) à 24 heures et à 05 jours et les scores de Likert aux différents temps de mesure vont dans le bon sens pour le Serelaxin mais sans atteindre la significativité. En revanche, les décès cardiovasculaires ou réhospitalisations dans les 60 jours, de même que la survie à 60 jours n'étaient pas significativement différents entre les groupes Serelaxin et placebo. En matière de sécurité, hormis quelques hypotensions, les effets indésirables étaient comparables entre les deux groupes.

En 2014, les experts de l'agence européenne du médicament et ceux de la FDA n'ont pas donné leur approbation au Serelaxin dans le traitement de l'ICA arguant du fait que si les résultats de « RELAX-AHF » montrent bien un effet symptomatique durant les cinq premiers jours, c'est seulement sur l'une des deux échelles d'évaluation utilisées, et sans conséquences sur les critères cliniques « durs » à 2 mois.

Finalement les résultats décevants de ces études indiquent que le besoin de traitements s'adressant spécifiquement à la fonction rénale des insuffisants cardiaques, et qui améliorent la décongestion sans nuire à cette fonction, reste entier.

V.3.e.4/ Agents Inotropes

Dans les formes extrêmes d'ICA avec bas débit cardiaque, les agents inotropes positifs intraveineux comme la Dobutamine ou les inhibiteurs de la phosphodiesterase (Milrinone ou le Levosimendan) peuvent permettre de passer un cap mais n'ont aucun effet bénéfique démontré sur la fonction rénale, les réhospitalisations ou la mortalité.

V.3.e.5/ Place des bloqueurs du SRAA et des bêtabloquants

Les bloqueurs du SRAA et les bêtabloquants constituent avec les ARM, les 3 classes pharmacologiques qui diminuent significativement la mortalité liée à l'insuffisance cardiaque chronique [226]. Ainsi beaucoup de patients reçoivent un IEC ou un ARA-2 antérieurement à leur décompensation, et l'attitude à adopter dans les formes aiguës de SCR, maintien ou arrêt, n'a pas fait l'objet d'essais randomisés. Pour certains auteurs, ces médicaments doivent être interrompus provisoirement, en particulier lorsque la PAS est régulièrement inférieure à 100 mm Hg. Pour d'autres, sous réserve d'une surveillance étroite de la fonction rénale et de la kaliémie, les bénéfices potentiels de ces médicaments l'emportent souvent sur leurs risques, même chez ces patients.

Poursuivre le traitement bêtabloquant en cas de décompensation cardiaque n'est pas conseillé. Les recommandations européennes [226] préconisent qu'au moment d'une décompensation aiguë, une baisse du dosage peut être nécessaire, voire un arrêt transitoire dans les situations très sévères. La reprise du traitement doit être précoce, si possible avant la sortie de l'hôpital [232].

V.3.e.6/ Place de la ventilation non invasive (VNI) à pression positive dans l'ICA

Les patients admis pour ICA doivent être oxygénés pour maintenir une $\text{SaO}_2 > 90\%$. Les avantages de la VNI à pression positive par rapport à l'oxygénothérapie nasale standard sont sa capacité de corriger rapidement la détresse respiratoire et les phénomènes métaboliques associés (hypercapnie, acidose), et d'augmenter la pression intra thoracique et donc le débit cardiaque.

La VNI a été comparée à l'oxygénothérapie nasale standard dans l'essai randomisé « 3CPO » ayant inclus 1069 patients présentant un œdème pulmonaire aigu cardiogénique [233]. Le critère primaire de l'étude qui était la mortalité totale n'était pas différent entre les deux groupes à 7 et à 30 jours. Mais la puissance de l'essai était insuffisante, puisqu'il fallait inclure 30.000 patients pour pouvoir déceler une différence sur la mortalité à 30 jours. Ceci pourrait expliquer le résultat négatif de l'étude alors qu'une méta-analyse précédente avait au contraire conclu à l'efficacité de la VNI sur ce point.

V.3.f/ Perspectives futures

V.3.f.1/ Antagonistes des récepteurs de la vasopressine

Les antagonistes des récepteurs de l'AVP ont émergé comme une alternative pharmacologique intéressante aux diurétiques de l'anse, capables d'entraîner une diurèse rapide (par augmentation de la clairance de l'eau libre) sans perturbations électrolytiques importantes.

Dans l'insuffisance cardiaque, caractérisée par la coexistence paradoxale d'une congestion veineuse et d'une hypovolémie artérielle relative, la sécrétion de l'AVP est médiée par les barorécepteurs artériels non osmotiques. L'AVP agit sur les récepteurs V2 et augmente la perméabilité à l'eau des tubes collecteurs du rein et donc la réabsorption d'eau, ceci contribue à la rétention inappropriée de fluides, à l'hyponatrémie et potentiellement à la résistance aux diurétiques de l'anse.

Dans l'étude « EVEREST », menée sur 4133 patients hospitalisés pour ICA, le Tolvaptan, un antagoniste sélectif des récepteurs V2, a démontré un effet bénéfique dose-dépendant à court terme sur la décongestion (augmentation de la diurèse, perte de poids, amélioration de la dyspnée), sans détérioration de la fonction rénale et sans anomalies électrolytiques significatives. Toutefois, le Tolvaptan n'a pas amélioré les réhospitalisations pour insuffisance cardiaque ni la mortalité à long terme [203].

V.3.f.2/ Antagonistes des récepteurs A1 de l'Adénosine

Les taux d'adénosine sont élevés en cas d'insuffisance cardiaque. L'adénosine est produite par toutes les cellules soumises à des conditions de déséquilibre entre les besoins métaboliques et les apports. Dans le rein, l'adénosine se lie aux récepteurs A1 causant une vasoconstriction de l'artériole afférente, un « feedback » tubuloglomérulaire et une augmentation de la réabsorption tubulaire proximale, contribuant à la réduction du DFG et du débit urinaire ainsi qu'à la résistance aux diurétiques.

Se basant sur les effets rénaux de l'adénosine, des antagonistes sélectifs des récepteurs A1 de l'adénosine ont été développés dans le double but de permettre la décongestion et d'éviter la détérioration de la fonction rénale.

L'étude « PROTECT » a randomisé plus de 2000 patients hospitalisés pour ICA depuis moins de 24 heures, pour recevoir une perfusion intraveineuse de Rolofylline, un antagoniste sélectif des récepteurs A1 de l'adénosine ou un placebo.

Cet essai a malheureusement débouché sur des résultats négatifs sur l'ensemble des critères de jugement : score de dyspnée sur l'échelle de Likert à 24 et à 48 heures ; incidence des détériorations de la fonction rénale ; décès ou réhospitalisation pour cause cardiovasculaire ou rénale à 60 jours [234].

V.3.g/ Nouveaux biomarqueurs de l'atteinte rénale aigue précoce

La définition de l'atteinte rénale aigue repose sur les classifications internationales RIFLE et AKIN. Celles - ci sont basées sur la mesure du taux de créatinine sérique et du débit urinaire qui sont des marqueurs imparfaits de l'atteinte rénale aigüe, en particulier ils peuvent en retarder le diagnostic de 24 à 48 heures.

De nouveaux biomarqueurs comme NGAL [Neutrophil Gelatinase- Associated Lipocalin], Cystatine C, Interleukine-18, et KIM-1 [Kidney injury molecule-1], entre autres, ont émergé et pourraient constituer des marqueurs d'atteinte rénale aigue plus précoce, et permettre d'envisager plus tôt des mesures préventives et thérapeutiques visant à diminuer l'incidence des détériorations de la fonction rénale.

V.3.g.1/ NGAL

NGAL est produite par les polynucléaires neutrophiles et les cellules tubulaires proximales du rein et est exprimée de façon importante en réponse à une agression rénale.

NGAL est élevée dans les urines dans les 02 heures suivant une atteinte rénale aigüe, et est idéale comme biomarqueur car c'est un polypeptide de faible poids moléculaire (25 kDa), résistant à la dégradation et facilement détecté dans le sang et les urines.

NGAL a été initialement identifiée car codée par l'un des gènes qui s'expriment le plus précocement et le plus rapidement dans le rein après ischémie ou agression néphrotoxique dans des modèles animaux.

Les taux urinaire et sanguins de NGAL ont, tous les deux, été retrouvés comme des prédicteurs fiables d'une atteinte rénale aigue chez des patients subissant une chirurgie cardiaque [235]. Dans ces études de chirurgie cardiaque, la concentration de NGAL était proportionnelle au degré de sévérité et à la durée de l'atteinte rénale aigüe, et dans une analyse multivariée, était le facteur de risque indépendant le plus puissant d'atteinte rénale aigue. De plus, chez ces patients, NGAL a prouvé avoir une bonne valeur pronostique pour prédire un traitement de suppléance rénale ou une augmentation de la durée du séjour en unité de soins intensifs [236].

NGAL est également un biomarqueur prédisant le retard de fonction du greffon dans le cadre de la transplantation rénale. NGAL permet en outre de détecter précocement l'atteinte rénale aigue induite par les produits de contrastes iodés [237], et dans une petite étude portant sur des patients admis pour ICA, ceux ayant des taux de NGAL sériques élevés à l'admission avaient un risque multiplié par 2 de développer une détérioration de la fonction rénale [238].

V.3.g.2/ La Cystatine C

La cystatine C sérique permet de détecter l'atteinte rénale aigue infraclinique de façon plus précoce (48 heures à l'avance) que l'élévation de la créatininémie. Chez les patients subissant une chirurgie cardiaque, la cystatine C et NGAL sériques prédisent plus précocement l'atteinte rénale aigue que la créatinine sérique. Le taux sérique de NGAL serait plus performant que la cystatine C : les deux marqueurs prédisent l'atteinte rénale aigue à 12 heures mais NGAL est meilleure que la Cystatine C aux temps plus précoces [239]. Ceci pourrait être lié au fait que la cystatine C soit un marqueur de DFG et celui -ci doit d'abord être abaissé avant de voir le taux de cystatine C s'élever, alors que l'élévation de NGAL dans les urines et le sérum est indépendante du DFG. Considérer ces deux biomarqueurs simultanément, pourrait représenter une combinaison intéressante reflétant à la fois les dommages structuraux et fonctionnels du rein.

V.3.g.3/ KIM-1

KIM-1 est une glycoprotéine transmembranaire appartenant à la superfamille des immunoglobulines, impliquée dans la différenciation des cellules T helper et exprimée dans le pôle apical des cellules tubulaires proximales en réponse à une agression mais non dans un rein normal.

KIM-1 est détectable dans les urines après une agression ischémique ou néphrotoxique des cellules tubulaires proximales et semble hautement spécifique de l'atteinte rénale aigue ischémique. Il a été montré que KIM-1 permet de prédire une atteinte rénale aigue stade 1 de la classification AKIN, 02 heures après un PAC.

Les mesures urinaires de KIM-1 peuvent permettre de différencier une atteinte rénale aiguë ischémique d'une atteinte rénale aiguë pré rénale et d'une MRC. De plus, les taux de KIM-1 sont bien corrélés avec la sévérité de l'atteinte rénale lorsque celle-ci est évaluée par l'histologie.

L'élévation de KIM-1 pourrait être plus spécifique d'une atteinte rénale que NGAL et n'est pas affectée par les infections du tractus urinaire ou par la MRC. KIM-1 pourrait être utile en ajoutant de la spécificité aux temps tardifs, alors que NGAL reste le biomarqueur primaire précoce pour détecter une atteinte rénale aiguë [240].

V.3.g.4/ Interleukine-18

L'interleukine - 18 est une cytokine pro-inflammatoire produite par les cellules tubulaires proximales du rein et par les macrophages. Son taux dans les urines augmente approximativement 06 heures après une agression rénale et, lorsqu'il est couplé dans un ratio avec la créatinine sérique, il peut prédire de façon précise une atteinte rénale aiguë. Dans une étude portant sur des patients ayant subi une chirurgie cardiaque, les taux urinaires d'interleukine-18 et de NGAL étaient élevés dans le groupe de patients qui ont développé par la suite une IRA, et ont atteint leurs pics 02 à 04 heures après la chirurgie [241]. Cependant, NGAL urinaire était plus sensible et plus spécifique aux temps précoces.

Au total, le taux urinaire de NGAL paraît être le biomarqueur le plus prometteur et le plus sensible pour la détection précoce d'une atteinte rénale aiguë, à un stade infraclinique. Alors que KIM-1 et l'Interleukine-18 pourraient jouer un rôle en ajoutant de la spécificité, un peu plus tardivement. La cystatine C joue un rôle dans l'estimation précise du DFG mais les autres biomarqueurs paraissent supérieurs en termes de prédiction précoce d'une atteinte rénale aiguë. En tout cas, avant d'implémenter en pratique clinique ces nouveaux biomarqueurs, il serait utile d'investiguer à l'aide d'essais randomisés si une prise en charge thérapeutique guidée par ces biomarqueurs versus le dosage classique de la créatininémie apporte un bénéfice clinique.

V.4/ SCR de type 2 ou syndrome cardiorénal chronique

V.4.a/ Définition et épidémiologie

Le SCR de type 2 correspond aux anomalies chroniques de la fonction cardiaque conduisant progressivement à la MRC. Le terme « anomalies chroniques de la fonction cardiaque » correspond à plusieurs situations cliniques incluant notamment l'insuffisance cardiaque chronique, les cardiopathies congénitales, en particulier les formes cyanogènes, les cardiopathies ischémiques, la fibrillation atriale permanente et la péricardite constrictive.

La prévalence de la dysfonction rénale dans le contexte de l'ICC est élevée, de l'ordre de 25% [242]. Parfois, le scénario clinique ne permet pas de distinguer laquelle des deux maladies, cardiaque ou rénale, est survenue en premier et les grandes bases de données ne font pas la distinction entre les SCR de type 2 et de type 4. Une conférence de consensus suggère de classer les patients en SCR de type 2 et en SCR de type 4 à la fois. Ces experts notent

également que les patients avec SCR de type 2 peuvent transitoirement évoluer vers un SCR de type 1 à l'occasion d'un épisode de décompensation de la maladie cardiaque.

V.4.b/ Aspects pronostiques

La dysfonction rénale est l'un des prédicteurs les plus puissants du mauvais pronostic dans le contexte de l'ICC [243]. La détérioration de la fonction rénale est, en effet, associée de manière indépendante à une augmentation du nombre et de la durée des hospitalisations pour décompensation aiguë et à un accroissement de la mortalité. De plus, il semble exister un gradient biologique entre la réduction de la fonction rénale et le risque de morbidité liée à l'insuffisance cardiaque.

V.4.c/ Aspects physiopathologiques

Les mécanismes physiopathologiques impliqués dans la genèse du SCR de type 2 sont complexes et diversement associés : perturbations hémodynamiques; activation neurohormonale ; activation inflammatoire ; activation ou dysfonction endothéliale.

V.4.c.1/ Perturbations hémodynamiques

Les perturbations hémodynamiques de l'ICC sont caractérisées par une situation durable de « Mismatch Précharge-Postcharge » associant congestion veineuse et baisse du débit cardiaque et de la perfusion rénale.

Bien qu'une grande proportion de patients avec un DFG estimé réduit soient en classe fonctionnelle NYHA élevée, il n'a jamais été démontré, de façon consistante, d'association entre FEVG et DFG estimé. Ainsi, les patients avec ICC et FEVG préservée ($\geq 45\%$) paraissent avoir, en moyenne, le même DFG estimé que ceux avec FEVG altérée ($< 45\%$) [244].

De plus, dans l'étude ESCAPE [204], aucune liaison n'a été retrouvée entre l'index cardiaque et le taux de créatinine sérique, et l'amélioration de l'index cardiaque ne s'est pas accompagnée en soi d'une amélioration de la fonction rénale. La seule association significative avec le niveau de la fonction rénale était la pression de l'oreillette droite.

Par ailleurs, les mesures de la congestion veineuse incluant la PVC, les œdèmes périphériques et l'orthopnée prédisent mieux le développement d'une dysfonction rénale chez les patients insuffisants cardiaques chroniques, que les mesures de la perfusion rénale incluant l'index cardiaque et la PAS [245].

Ces données suggèrent que la physiopathologie du SCR de type 2, est beaucoup plus liée à la congestion veineuse et rénale qu'à la baisse du débit cardiaque et de la perfusion rénale.

V.4.c.2/ Activation neurohormonale

Une suractivation chronique des systèmes neurohormonaux, incluant SRAA, SNS et AVP, est présente dans le SCR de type 2, médiée en partie par les barorécepteurs artériels.

Ces mécanismes entraînent une vasoconstriction des artérioles afférentes, une diminution du DFG et une augmentation de la réabsorption sodée rénale, ainsi qu'une augmentation de la postcharge cardiaque.

Cette situation est aggravée par le fait que l'angiotensine II et l'aldostérone accélèrent la fibrose myocardique et le remodelage ventriculaire [246]. L'angiotensine II exerce également d'autres effets délétères en activant la NADPH oxydase au niveau des cellules musculaires lisses vasculaires, des cardiomyocytes et des cellules épithéliales tubulaires, générant des radicaux libres oxygénés et favorisant l'inflammation. Ce stress oxydatif est à l'origine d'une dysfonction endothéliale avec production de cytokines pro-inflammatoires conduisant à des dommages cellulaires et à la fibrose cardiaque et rénale.

L'activation chronique du SNS conduit à une diminution de la densité et de la sensibilité des récepteurs bêta-adrénergiques au niveau du myocarde (« down regulation ») aussi bien dans l'insuffisance cardiaque que rénale [247]. Elle entraîne également une augmentation de l'apoptose des cardiomyocytes et une augmentation de la libération du neuropeptide Y, qui induit une vasoconstriction et des désordres inflammatoires.

V.4.c.3/ Activation inflammatoire

L'activation inflammatoire est également impliquée dans le développement du SCR de type 2 et du SCR de type 4. L'ICC et la MRC induisent, toutes les deux, l'élaboration de médiateurs pro-inflammatoires dans le sang et dans les tissus et, l'inflammation chronique en retour, aggrave ces deux pathologies [248]. Les taux circulants de cytokines pro-inflammatoires, TNF- α , interleukine 1 β (IL-1 β), et interleukine (IL-6), sont élevés et sont corrélés avec la sévérité fonctionnelle et le mauvais pronostic dans l'ICC et la MRC; ces taux diminuent nettement lorsque la situation clinique s'améliore, à l'occasion par exemple de la résolution d'un épisode d'ICA.

• Sources de l'inflammation dans les SCR

Les sources traditionnelles de l'inflammation incluent le cœur (cardiomyocytes) et les reins (cellules tubulaires rénales et mésangiales) qui produisent une large variété de cytokines pro-inflammatoires en réponse à l'activation neurohormonale chronique [249].

Cependant, des preuves de plus en plus croissantes, suggèrent que cette production locale de médiateurs pro-inflammatoires par le cœur et les reins n'est pas le principal contributeur à l'augmentation des taux de ces cytokines dans la circulation périphérique et que la congestion veineuse constitue une source additionnelle importante de l'inflammation systémique dans les SCR.

La congestion veineuse induit un œdème de la paroi intestinale favorisant la translocation dans la circulation d'endotoxines bactériennes (lipopolysaccharides « LPS » de la membrane externe des bactéries gram-négatif intestinales). Les taux circulants de LPS sont élevés dans

l'insuffisance cardiaque congestive et diminuent avec le traitement diurétique [250]. Les LPS interagissent avec les lymphocytes CD14 et induisent de façon importante la production de TNF- α et d'IL-6 via l'activation du facteur nucléaire NF- κ B.

A côté de l'œdème de la paroi intestinale, l'endothélium veineux peut devenir lui-même une source primaire de production de cytokines pro-inflammatoires en réponse au stress biomécanique induit par la congestion veineuse [251].

• *Effets délétères des cytokines pro-inflammatoires*

Toutes ces cytokines pro-inflammatoires ne sont pas inertes mais doivent être considérées comme des molécules bioactives exerçant de multiples effets biologiques délétères sur la structure et la fonction des tissus exposés, contribuant significativement au développement de l'ICC et de la MRC [252].

Au niveau cardiaque, Le TNF- α induit une dilatation progressive et une dysfonction du ventricule gauche. Les mécanismes impliqués font intervenir l'augmentation au niveau des cardiomyocytes de l'expression de la « iNOS » (inducible nitric oxide synthase) induite par l'exposition au TNF- α . Les concentrations élevées d'oxyde nitrique qui en résultent dépriment la contractilité des cardiomyocytes en altérant l'homéostasie calcique intracellulaire [253]. De plus, le TNF- α , le TWEAK (TNF- related weak inducer of apoptosis) et l'IL-1 β contribuent également aux altérations structurelles et au remodelage ventriculaire dans l'ICC en augmentant l'apoptose cardiaque et la dégradation de la matrice extracellulaire via l'augmentation de l'activité de la Métallo Protéinase Matricielle.

Au niveau vasculaire, les cytokines pro-inflammatoires augmentent le stress oxydatif, via l'activation de la NADP(H) oxydase, contribuant à la dysfonction endothéliale et à la rigidité artérielle observée dans l'ICC sévère et la MRC.

Au niveau du rein, aux stades précoces de dysfonction rénale, il a été montré que le TNF- α et le stress oxydatif réduisent l'excrétion tubulaire rénale de sodium [254]. La congestion veineuse et rénale qui en résulte entraîne une réduction du DFG avec activation neurohormonale et une augmentation de l'expression de cytokines pro-inflammatoires.

Au fur et à mesure que la fonction rénale s'altère, les voies menant vers les dommages rénaux irréversibles et la fibrose, résultent probablement d'un processus pathogénique commun, indépendant de l'étiologie initiale de la MRC, et incluant l'infiltration interstitielle par les cellules inflammatoires et l'induction de lésions tubulaires. Cet infiltrat cellulaire active les cellules tubulaires rénales proximales, qui à leur tour perpétuent ce cercle vicieux en augmentant la sécrétion locale de diverses cytokines pro-inflammatoires. Le résultat final est une augmentation de la production des composants de la matrice extracellulaire, fibrose, perte de l'intégrité locale du tissu et déclin progressif de la fonction rénale.

V.4.d/ Prise en charge thérapeutique

V.4.d.1/ Thérapies diminuant l'activation neurohormonale

Pour ce qui est de la prise en charge des SCR de type 2, tous les traitements qui affectent positivement l'évolution de l'ICC sont à priori susceptibles d'éviter ou de ralentir l'évolution vers le SCR de type 2.

Un aspect important de la prévention du SCR de type 2 est la gestion de la rétention hydrosodée par le régime sans sel et les diurétiques. Plusieurs études ont montré que les plus petites doses de diurétiques pour maintenir l'état hémodynamique sont optimales pour prévenir le SCR de type 2 [255]. Les patients nécessitant les plus fortes doses de diurétiques de l'anse ont l'incidence la plus élevée de SCR de type 2 et de mortalité, probablement en raison de l'activation neurohormonale exagérée.

Les traitements médicamenteux ayant prouvé leur efficacité pour réduire la morbidité (amélioration des symptômes, diminution des hospitalisations pour insuffisance cardiaque, amélioration de la qualité de vie), la progression de la maladie, et la mortalité totale dans l'ICC, sont les IEC, les bêtabloquants, les ARA2 et les ARM [226].

Ces thérapies bloquent l'activation neurohormonale par des mécanismes différents, si bien que leur association est possible et souvent synergique. L'approche optimale recommandée est d'utiliser les IEC et les bêtabloquants à doses croissantes. Les ARM à faibles doses sont ensuite ajoutés en fonction de la réponse fonctionnelle au traitement. Les ARA2 constituent une alternative chez les patients intolérants aux IEC.

Il est cependant, important de souligner que les principaux essais cliniques randomisés sur le traitement l'ICC ces deux dernières décennies ont exclu les patients avec insuffisance rénale ou sorti d'étude ceux avec aggravation de la fonction rénale sous bloqueurs du SRAA [256]. Des analyses post-hoc de ces études ont révélé qu'une proportion importante des patients inclus présentaient en fait, une insuffisance rénale modérée avec un DFG estimé < 60 ml/mn/1.73 m², et que les thérapies de l'ICC semblent tout aussi efficaces chez cette catégorie de malades.

Une problématique importante dans la prise en charge des SCR de type 2 est l'aggravation de la fonction rénale sous bloqueurs du SRAA. Cette détérioration de la fonction rénale est favorisée par la co-prescription de diurétiques. Dans les essais sur l'ICC, le pourcentage de patients qui voient leur créatininémie augmenter sous IEC ou ARA2 varie de 10 à 35 % selon la population étudiée mais les taux d'abandon en raison de cette élévation ont été très variables [257].

Classiquement, les bloqueurs du SRAA peuvent être maintenus tant que la créatinine plasmatique n'augmente pas au-delà de 30%. Au-delà de ce seuil, la réduction de posologie, voire l'arrêt des bloqueurs du SRAA peut être nécessaire, transitoirement ou définitivement, afin de maintenir la filtration glomérulaire.

Les ARM diminuent significativement la morbimortalité chez les patients en ICC stade II à IV de la NYHA et recevant déjà un traitement conventionnel optimal (IEC, bêtabloquants et

diurétiques de l'anse). Mais depuis la publication de l'étude RALES, les prescriptions de Spironolactone ont fortement augmenté et en parallèle les hospitalisations et la mortalité liées à l'hyperkaliémie [258]. Ces risques pourraient être réduits si l'on évitait de prescrire les ARM à des patients avec une créatininémie supérieure à 220 $\mu\text{mol/l}$ et/ou une kaliémie supérieure à 5 Meq/l, qui étaient d'ailleurs les critères d'exclusion des études RALES, EPHEBUS et EMPHASIS-HF [226] ayant évalué l'efficacité des ARM dans le traitement de l'ICC.

V.4.d.2/ Thérapies de resynchronisation cardiaque

A côté de ces moyens pharmacologiques, les thérapies de resynchronisation cardiaque [Stimulation cardiaque Multisite ou Biventriculaire] diminuent la morbidité et la mortalité chez les patients avec ICC aux stades NYHA II, III ou IV (ambulatoire) malgré un traitement médical optimal, une FEVG $\leq 35\%$, des complexes QRS larges et un aspect de BBG à l'ECG, en rythme sinusal ou en fibrillation atriale (à condition d'atteindre en cas de fibrillation atriale un pourcentage de stimulation biventriculaire proche de 100% spontanément ou après ablation de la jonction auriculo-ventriculaire) [226].

V.4.d.3/ Traitement de l'anémie associée au SCR de type 2

Un autre aspect important de la prise en charge des SCR de type 2, est le traitement de l'anémie qui est fréquemment associée à l'ICC et qui contribuerait à la détérioration des fonctions cardiaque et rénale.

Dans la pathogénie de cette anémie, intervient un déficit absolu ou relatif en EPO que ne peut expliquer le seul niveau de la fonction rénale. De plus, l'activation du récepteur de l'EPO dans le cœur pourrait protéger de l'apoptose, de la fibrose et de l'inflammation. Toutefois, dans un essai randomisé, en double aveugle, mené sur 319 patients avec insuffisance cardiaque chronique symptomatique, un ASE (Darbepoetin alfa) n'a pas été supérieur au placebo sur l'amélioration des symptômes, de la qualité de vie, de la durée de l'exercice ou d'autres paramètres cliniques [259].

Par ailleurs, les résultats des essais cliniques récents [CHOIR ; CREATE ; TREAT] ayant évalué les ASE dans la correction de l'anémie chez les patients avec MRC ont été négatifs avec un excès d'événements cardiovasculaires et de mortalité. Ceci a conduit à réexaminer à la baisse les cibles d'hémoglobines chez les patients atteints de MRC puisque les risques associés à la normalisation du taux d'hémoglobine par les ASE semblent maintenant acquis.

Compte tenu de ce qui précède, il y a actuellement un engouement croissant pour l'utilisation du fer parentéral en vue de corriger l'anémie chez les patients atteints d'ICC. Dans un essai randomisée « FAIR-HF », ayant inclus 459 patients avec ICC, présentant une carence en fer avec ou sans anémie, le fer-carboxymaltose a été supérieur au placebo pour améliorer la classe fonctionnelle NYHA, la distance parcourue au test de marche de 6 minutes, la qualité de vie et le DFG estimé au cours des 24 semaines de l'étude [260]. Dans une autre étude, l'amélioration des paramètres cliniques a été obtenue sans différence

significative du taux d'hémoglobine entre les groupes, suggérant que les effets du fer pourraient intervenir directement au niveau cellulaire, sur la chaîne oxydative mitochondriale par exemple, indépendamment du taux d'hémoglobine.

V.4.d.4/ Thérapies anti-inflammatoires

Alors que des preuves supportant le rôle central de l'inflammation dans la physiopathologie de l'ICC et du SCR de type 2 s'accumulent, les essais cliniques récents ayant testé les stratégies thérapeutiques anti-inflammatoires dans ce cadre ont été pour la plupart décevants [251].

Dans l'ICC, de nombreux essais cliniques randomisés testant les thérapies anti-TNF- α , n'ont montré aucun bénéfice sur les événements cliniques. Ceci peut refléter la redondance de la cascade des cytokines et le fait que les thérapies anti-TNF- α n'induisent pas d'augmentation d'activité de la composante anti-inflammatoire du système immunitaire.

De telles considérations ont fourni le rationnel pour les études ultérieures qui ont évalué l'effet de thérapies immunomodulatrices à large spectre dans l'ICC. Ces thérapies n'ont cependant pas montré de réduction significative de la mortalité ou des hospitalisations pour causes cardiovasculaires dans les essais randomisés.

Il a été suggéré que certains effets des statines sont dus à leurs actions anti-inflammatoires pléiotropes. Mais l'essai « CORONA » ayant randomisé 5011 patients avec ICC pour recevoir de la Rosuvastatine ou un placebo est venu contredire ces suggestions, puisque la Rosuvastatine n'a pas diminué la morbimortalité malgré une réduction significative des taux de CRP durant le suivi [261].

Au vu des résultats négatifs des essais randomisés évaluant les thérapies anti-inflammatoires dans l'ICC, les futures études devraient inclure des patients mieux sélectionnés. En effet, la diversité des formes étiologiques d'ICC doit être certainement prise en compte lorsque l'on considère la voie inflammatoire spécifique à cibler et donc la thérapie anti-inflammatoire à utiliser. De plus, l'échec des thérapies anti-inflammatoires pourrait être lié au fait qu'elles soient administrées, dans les essais cliniques, à des patients en ICC relativement stables, alors qu'elles pourraient être bénéfiques si elles étaient utilisées pendant une courte durée, durant les phases instables, de décompensation aiguë et de progression de la maladie durant lesquelles le cercle vicieux de l'inflammation, de l'activation endothéliale et de la congestion pourrait y être plus sensible.

V.5/ SCR de type 3 ou syndrome rénocardiaque aigu

V.5.a/ Définition

Le SCR de type 3 correspond à une détérioration brutale et primaire de la fonction rénale ou IRA causant une dysfonction cardiaque aiguë (par exemple, ICA, arythmie, ischémie myocardique).

V.5.b/ Epidémiologie

Le SCR de type 3 paraît moins fréquent que le SCR de type 1, mais ceci peut simplement être dû au fait, que contrairement au SCR de type 1, il a été relativement peu étudié. L'IRA est un désordre de plus en plus fréquent chez les patients hospitalisés et ceux qui sont en unité de soins intensifs. Lorsque la classification RIFLE est utilisée, la prévalence de l'IRA a été estimée à 9% chez les patients hospitalisés [262] et dans une large base de données concernant les patients en soins intensifs à plus de 35%.

V.5.c/ Mécanismes physiopathologiques

L'atteinte rénale aiguë peut affecter le cœur à travers différents mécanismes dont la hiérarchie n'est pas parfaitement établie [201].

L'hypervolémie et la rétention hydrosodée peuvent contribuer au développement de l'œdème pulmonaire. L'hyperkaliémie peut contribuer aux arythmies et conduire à l'arrêt cardiaque. L'hyperurémie non traitée affecte la contractilité myocardique à travers l'accumulation de facteurs déprimant l'inotropisme et peut causer des péricardites. L'acidose induit une vasoconstriction pulmonaire pouvant contribuer de façon significative à la survenue d'une insuffisance cardiaque droite. L'acidose paraît avoir également un effet inotrope négatif et peut contribuer, en association aux désordres électrolytiques, à la survenue d'arythmies.

De plus, la souffrance et/ou l'ischémie des cellules rénales, conjointement à la congestion veineuse, induisent rapidement une activation inflammatoire locale et systémique, avec production de cytokines pro-inflammatoires à l'origine de dommages cardiaques fonctionnels et structurels [251].

Le développement d'une atteinte rénale aiguë peut également induire une aggravation de la dysfonction cardiaque en impactant négativement l'utilisation des médicaments habituellement prescrits dans l'ICC. Une élévation de la créatininémie, même modérée, peut, en effet, inciter certains praticiens à arrêter les diurétiques et/ou les bloqueurs du SRAA, pouvant conduire à une décompensation aiguë de l'insuffisance cardiaque et au SCR de type 3.

Finalement, si l'IRA est sévère et qu'une thérapie de suppléance rénale est nécessaire, l'instabilité cardiovasculaire générée par la soustraction rapide de fluides et d'électrolytes par la dialyse conventionnelle peut induire une hypotension, des arythmies et une ischémie myocardique, c'est-à-dire un SCR de type 3. Des techniques de suppléance continues, minimisant une telle instabilité cardiovasculaire, paraissent plus logiques dans ce cadre et plus appropriées en termes de sécurité pour le patient.

V.5.d/ Biomarqueurs de l'atteinte cardiaque aiguë

Des biomarqueurs sensibles et spécifiques de l'atteinte cardiaque aiguë peuvent aider au diagnostic et au traitement précoces du SCR de type 3 [201].

- **Les Troponines I ou T cardiaques** sont des biomarqueurs de l'ischémie myocardique aiguë [cf. Chapitre SCA].

- **Le BNP** est une hormone sécrétée par les cardiomyocytes ventriculaires en réponse à une augmentation du stress pariétal et des pressions de remplissage ventriculaire. Le BNP est sécrété sous forme d'une prohormone, le pro-BNP, qui est ensuite clivé en une forme inactive, le NT-pro BNP, et une forme active le BNP qui favorise la vasodilatation, la diurèse et la natriurèse.

Les taux plasmatiques des deux molécules, NT-pro BNP et BNP, sont utilisés comme marqueurs de congestion et d'élévation des pressions de remplissage ventriculaire, pour le diagnostic de l'ICA et pour guider l'optimisation du traitement de l'ICC [226]. Le taux de BNP est également un prédicteur indépendant d'événements cardiovasculaires et de mortalité totale dans la population générale mais également chez les patients avec insuffisance rénale [263].

Dans l'insuffisance cardiaque, malgré des taux plasmatiques élevés de BNP, ses effets physiologiques (vasodilatation, diurèse et natriurèse) paraissent insuffisants pour prévenir la progression de la maladie et du SCR. De récentes études suggèrent une résistance au BNP et/ou une relative prépondérance du précurseur biologiquement inactif du BNP et/ou une élévation du rapport NT- pro BNP/ BNP.

V.6/ SCR de type 4 ou syndrome rénocardiaque chronique

V.6.a/ Définition

Le SCR de type 4 correspond à un état de MRC contribuant progressivement à une diminution de la fonction cardiaque, à une hypertrophie ventriculaire, et/ou à une augmentation du risque d'événements cardiovasculaires majeurs.

V.6.b/ Aspects Epidémiologiques et pronostiques du SCR de type 4

V.6.b.1/ MRC au stade 5

L'association entre dysfonction rénale et survenue d'événements cardiovasculaires a d'abord été clairement démontrée dans la MRC stade 5. Plus de 50% des décès dans les cohortes de patients avec MRC au stade 5 sont attribués à une cause cardiovasculaire, soit 15 à 30 fois plus que dans une population générale comparable en âge et en sexe [264].

Il convient de noter également qu'au moment de la prise en charge en dialyse, 40% des patients ont déjà une pathologie coronaire et 85% une morphologie ou une fonction du ventricule gauche anormale, témoignant d'une maladie cardiovasculaire à un stade déjà avancé.

V.6.b.2/ MRC aux stades moins avancés

L'association entre pathologie rénale et morbidité cardiovasculaire est maintenant également démontrée chez des sujets avec MRC aux stades moins avancés.

Les preuves d'un excès de mortalité et de morbidité cardiovasculaire associé à la dysfonction rénale modérée proviennent essentiellement d'études de communautés ou de populations. Celles-ci ont documenté une relation inverse entre le niveau de la fonction rénale et les événements cardiovasculaires. Dans la plupart de ces études, le risque cardiovasculaire commençait à s'élever de façon significative lorsque le DFG estimé était abaissé au-dessous de 60 ml/mn/1.73 m².

L'étude de Framingham a été l'une des premières à suggérer une relation entre dysfonction rénale modérée et surmortalité dans une population générale [265].

Go et al. ont mené une étude sur une population importante de 1.120.295 individus [28]. Tous les sujets intégrés dans le système de santé « Kaiser Permanente of Northern California », chez qui était dosée la créatinine sérique et qui n'étaient pas transplantés rénaux ou dialysés, ont été inclus. Le DFG initial a été estimé par la formule MDRD. Les sujets ont été suivis pendant une durée médiane de 2.84 années durant laquelle ont été colligés tous les événements cardiovasculaires, les hospitalisations et les décès, définis comme les 3 critères principaux de l'étude. Après ajustement sur l'âge, le sexe, l'origine ethnique, le statut socioéconomique et la présence de pathologies concomitantes, il a été observé une élévation significative et graduelle du risque de survenue des trois critères principaux avec la baisse du DFG estimé.

La « Cardiovascular Health Study » a été conduite auprès de 4663 sujets issus de la population générale et âgés de plus de 65 ans [266]. Dans cette étude, la fonction rénale a été évaluée à l'inclusion par le taux sérique de créatinine, mais également de Cystatine C, pressentie comme un meilleur marqueur que la créatinine lorsque le DFG estimé était ≥ 60 ml/mn/1.73 m², ce qui était le cas pour 78% des participants. Le risque de décès ou de survenue d'un événement cardiovasculaire durant un suivi médian de 9.3 ans était fortement corrélé au taux de Cystatine C, et ce indépendamment des facteurs de risque traditionnels. Cette corrélation était beaucoup plus ténue lorsque la fonction rénale était estimée à l'aide de la créatinine.

Parmi les cohortes de patients à haut risque comme ceux victimes d'un IDM, des conclusions similaires ont été retrouvées, à savoir que la dysfonction rénale était un prédicteur indépendant de mortalité et de récurrence d'infarctus à court et à moyen termes [267,268].

Les analyses post-hoc de larges essais cliniques randomisés ayant inclus des patients présentant un STEMI tels que SOLVD, TRACE, SAVE et VALIANT (dans l'essai VALIANT, les auteurs ont pourtant exclu de l'étude les patients avec créatininémie supérieure à 25 mg/l), ont également montré, que la réduction de la fonction rénale était associée de façon significative et indépendante à une surmortalité et à un sur-risque d'événements cardiovasculaires comme les récurrences d'infarctus, les AVC ou l'insuffisance cardiaque [269].

Par ailleurs, les observations établies à partir des données d'Euro Heart Survey [97] ou du registre GRACE [101] indiquent que la mortalité à un mois des SCA est multipliée par 4 chez les patients avec dysfonction rénale évoluée, et que chaque augmentation de 1 mg/dl du taux de créatinine sérique majore le risque de décès de 20 % dans le registre GRACE.

Enfin, l'analyse à postériori des résultats de l'étude HOPE [270] a révélé que la présence d'une insuffisance rénale modérée initiale (définie par une créatininémie entre 124 et 200 $\mu\text{mol/l}$) conférait le même surcroît de risque cardiovasculaire (risque relatif=1.4) que la présence d'une maladie coronaire documentée (RR=1.51), ou d'une artériopathie des membres inférieurs préexistante (RR=1.49) ou encore d'un diabète sucré (RR=1.42).

V.6.c/ Aspects physiopathologiques

Les mécanismes par lesquels la MRC augmente le risque d'événements cardiovasculaires, c'est-à-dire les mécanismes physiopathologiques impliqués dans le SCR de type 4, sont nombreux et complexes.

V.6.c.1/ Prévalence élevée des facteurs de risque cardiovasculaires classiques

Les patients avec MRC ont tendance à cumuler les facteurs de risque cardiovasculaires classiques [271]. L'HTA, le diabète sucré, les dyslipidémies ou le tabagisme favorisent à la fois le développement d'une MRC et la survenue d'événements cardiovasculaires.

Cependant, les études épidémiologiques ont bien démontré le caractère indépendant de l'altération modérée de la fonction rénale comme facteur de risque cardiovasculaire. De plus, d'autres études ont montré que l'utilisation de l'équation de Framingham, prenant en compte les facteurs de risque traditionnels, minorait le risque cardiovasculaire chez les patients avec MRC.

V.6.c.2/ Facteurs de risque cardiovasculaires non traditionnels

Les patients avec MRC sont exposés à d'autres facteurs de risque cardiovasculaires dits non traditionnels engendrés par l'environnement urémique tels que l'anémie, les anomalies du métabolisme phosphocalcique, la rigidité artérielle, l'hypervolémie et l'augmentation des pressions de remplissage ventriculaire, le stress oxydatif, la micro-inflammation chronique, la dysfonction endothéliale, l'hyperhomocystéinémie et l'accumulation de toxines urémiques comme l'ADMA ou les produits de glycosylation avancés.

- **Une baisse du taux d'hémoglobine**, fréquemment retrouvée à des degrés divers dans la MRC, est associée à un risque accru de survenue d'un événement cardiovasculaire majeur. Bien que la baisse de la production de l'EPO soit largement responsable de l'anémie chez les patients en IRC avancée, plusieurs autres étiologies sont à considérer. La diminution de la demi-vie des globules rouges secondaire à la présence de toxines urémiques, la perte chronique de sang secondaire au dysfonctionnement plaquettaire, les carences alimentaires (par exemple les folates), la carence en fer (absolue ou fonctionnelle), et les taux élevés de cytokines pro-inflammatoires inhibant la moelle osseuse en sont quelques exemples. Dans l'étude ARIC [272] menée auprès de 807 sujets avec MRC suivis pendant 10 ans, la présence d'une anémie (définie par un taux d'hémoglobine < 12 g/dl) multipliait le risque cardiovasculaire par 2, indépendamment des facteurs de risque traditionnels.

- **Les troubles du métabolisme phosphocalcique** sont depuis longtemps connus pour être à l'origine de complications cardiovasculaires chez les patients dialysés. Chez les sujets

avec atteinte modérée de la fonction rénale, il n'est pas exclu qu'une carence même discrète en vitamine D puisse expliquer une partie de la relation entre MRC et pathologie cardiovasculaire. Indépendamment de la vitamine D, le phosphore pourrait aussi jouer un rôle. Dans une étude auprès de 3490 vétérans américains avec MRC stade 3, un taux de phosphate $>$ à 1.13 mmol/l était un prédicteur indépendant de mortalité [273].

- **La MRC induit une activation inflammatoire** locale (rénale) et systémique avec des taux élevés de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- α , l'Interleukine-1 β . Les sources de cette inflammation [cf. Chapitre SCR de type 2] sont essentiellement l'activation neurohormonale et la congestion veineuse. Ces cytokines pro-inflammatoires, ne sont pas des biomarqueurs inertes de l'inflammation, mais sont capables d'induire des perturbations fonctionnelles et structurelles au niveau des cardiomyocytes et de la matrice extracellulaire cardiaque, avec remodelage ventriculaire, insuffisance cardiaque et augmentation des événements cardiovasculaires.

- **La rigidité artérielle** présente en cas de MRC contribuerait également à l'augmentation du risque cardiovasculaire. Elle serait liée en grande partie à la dysfonction endothéliale avec diminution de la biodisponibilité du NO, favorisée par le stress oxydatif, l'inflammation, l'angiotensine II et l'augmentation des taux plasmatiques d'ADMA dans la MRC.

- Enfin, il existe en cas de MRC notamment aux stades avancés, **une accumulation de diverses toxines dites urémiques** qui ne sont plus éliminées par le rein. Il s'agit, entre autres de l'ADMA, de l'homocystéine, des produits de glycosylation avancés et de l'indoxyl sulfate [274].

L'ADMA est produite de façon quasi-ubiquitaire et son taux plasmatique est élevé en cas d'insuffisance rénale. Il s'agit d'un inhibiteur compétitif de la NO synthase, et contribue à la dysfonction endothéliale, aux désordres inflammatoires, et à l'augmentation des événements cardiovasculaires chez les patients avec MRC.

L'homocystéine a également des effets délétères sur l'endothélium vasculaire comme cela est observé dans les hyperhomocystéinémies, et ces effets sont médiés par une augmentation du stress oxydatif.

L'indoxyl sulfate induit un stress oxydatif au niveau des cellules endothéliales, et a des effets profibrotiques démontrés sur le rein et plus récemment sur le cœur.

Les produits de glycation avancés (AGEs) constituent un groupe hétérogène de composés issus de réactions oxydatives et non oxydatives entre les protéines et les résidus de glucose, appelées réaction de Maillard qui est une réaction lente dont l'étape finale est catalysée par le stress oxydatif, défini par un niveau élevé et stable de radicaux libres oxygénés. Les AGEs s'accumulent chez les patients avec dysfonction rénale en raison de la diminution de leur clairance rénale et de l'augmentation connue du stress oxydatif chez les patients avec insuffisance rénale. Les AGEs peuvent induire une dysfonction diastolique du cœur à travers 03 mécanismes: augmentation excessive du « cross-linking » (liaisons en ponts) à l'origine d'une augmentation de la rigidité ventriculaire; l'interaction des AGEs avec leurs récepteurs induit une augmentation de la fibrose cardiaque via l'activation du TGF- β ; l'activation de ces récepteurs induit également une

diminution significative de la recapture du calcium dans le réticulum sarcoplasmique des cardiomyocytes à l'origine d'anomalies de la relaxation ventriculaire.

V.6.c.3/ Nihilisme thérapeutique

L'excès de morbidité cardiovasculaire en cas de dysfonction rénale peut être lié aussi à une prise en charge thérapeutique sous-optimale de ces patients.

En effet, la proportion de sujets avec MRC recevant les thérapies ayant prouvé leur efficacité à réduire les événements cardiovasculaires majeurs est nettement plus basse que dans la population générale [275]. Ce nihilisme thérapeutique conduit à traiter moins de 50% des patients avec MRC et IDM avec la combinaison bloqueurs du SRAA, aspirine, statines et bêtabloquants.

Les raisons potentielles à ce nihilisme thérapeutique incluent la crainte anticipée des praticiens d'aggraver la détérioration de la fonction rénale et/ou le risque d'effets toxiques de ces thérapies en raison d'une diminution de leur clairance rénale.

V.6.d/ Considérations thérapeutiques dans le SCR de type 4

Plusieurs des médicaments utilisés pour le traitement des complications de l'IRC sont généralement considérées comme non dangereuses en présence d'une maladie cardiaque. Ceci inclut les régimes utilisés pour la correction de la balance phosphocalcique et de l'hyperparathyroïdie, les vitamines, et les ASE. Cela paraît également vrai pour les nouvelles thérapeutiques, en cours d'évaluation dans les SCR, telles que les antagonistes des récepteurs de l'endothéline, de la vasopressine ou de l'adénosine et les stratégies thérapeutiques anti-inflammatoires. Concernant les drogues immunosuppressives, des controverses existent concernant l'effet de certains agents sur le cœur.

Par ailleurs, il est difficile d'affirmer que le bénéfice clinique des stratégies thérapeutiques cardiovasculaires établi à partir d'études contrôlées randomisées s'applique aux patients avec insuffisance rénale car cette population est largement sous-représentée dans les essais cliniques et une créatininémie élevée fait souvent partie des critères d'exclusion de ces derniers.

Néanmoins, des analyses post-hoc de ces essais retrouvant une proportion relativement importante de patients inclus avec un DFG estimé < 60 ml/mn/1.73 m², et des données de registres montrent que lorsqu'elles sont titrées de façon appropriée, ces médicaments cardiovasculaires peuvent être administrés avec sécurité aux patients souffrant de MRC avec des bénéfices similaires en termes de réduction relative du risque par rapport à la population générale.

Ainsi, dans le contexte de SCA, la Société Européenne de Cardiologie mentionne que les patients avec MRC doivent recevoir le même traitement de première ligne que n'importe quel autre patient et il s'agit d'une recommandation de classe I [109,172].

- L'initiation ou l'augmentation des doses d'IEC ou d'ARA2 peut entraîner, notamment chez les patients avec MRC avancée, une aggravation de la fonction rénale ou une hyperkaliémie marquée. Il est rassurant de rappeler toutefois qu'une élévation jusqu'à 30% de la créatinine

sérique qui se stabilise dans les deux mois, est associée à une néphroprotection à long terme telle que démontrée dans une revue systématique de 12 essais contrôlés randomisés [276].

- L'aspirine, les autres antiagrégants plaquettaires et les bêtabloquants ne posent pas de problème particulier dans ce contexte.

- Des précautions particulières s'appliquent aux traitements anticoagulants à élimination rénale prédominante ou exclusive en raison du risque hémorragique. Des données de registres montrent en effet, que les patients avec MRC sont souvent surdosés en médicaments antithrombotiques.

- Il n'y a pas de restrictions avec les statines qui sont, avec les bloqueurs du SRAA, les seules molécules à avoir montré une réduction de la morbidité cardiovasculaire chez les patients avec MRC.

En effet, dans une récente méta-analyse [277] sur 31 essais contrôlés randomisés, ayant porté sur 48.429 patients avec MRC, un traitement par statines entraîne une réduction de 23% du risque relatif (RR) d'événements cardiovasculaires majeurs, de 18% du RR d'événements coronaires, et de 09% du RR de mortalité cardiovasculaire ou de mortalité toute cause. Les effets indésirables ne sont pas significativement augmentés par les statines, incluant les atteintes hépatiques et musculaires. Les analyses en sous-groupes montrent que la réduction relative du risque liée au traitement par statines est significativement réduite chez les patients avec MRC à un stade avancé (stade 5) mais que la réduction du risque absolue est comparable quel que soit le stade de MRC.

- Les données évaluant l'impact d'une stratégie invasive sur les événements cliniques chez les patients avec SCA et MRC ne sont pas disponibles, puisque la majorité des essais de revascularisation dans le contexte de SCA ont exclu les patients avec MRC. Dans un large registre, ainsi que dans des sous-études d'essais cliniques réalisés dans le contexte de SCA, le pronostic des patients avec MRC a été significativement amélioré par la stratégie invasive, et ceci quel que soit le stade de la MRC [172]. Enfin, les patients avec MRC sont à haut risque de néphropathie induite par le contraste et dans le contexte d'une revascularisation urgente, le risque de NIC doit être mis en balance avec le risque ischémique. L'hydratation péri-procédurale est la stratégie qui a le plus grand impact sur la réduction du risque de NIC.

VI/ Néphropathie induite par le contraste

VI.1/ Epidémiologie et pronostic

Avec l'utilisation croissante des produits de contraste iodés dans les procédures diagnostiques et interventionnelles, la NIC est devenue la troisième cause d'IRA acquise à l'hôpital, comptant pour 12% des cas [278].

Bien qu'il n'existe pas de définition universellement acceptée, la NIC correspond à la détérioration de la fonction rénale dans les suites d'une administration intravasculaire de produits de contraste iodés en l'absence d'une autre cause identifiable d'IRA. La définition usuelle, utilisée dans la plupart des études, correspond à une augmentation relative de la créatinine sérique supérieure à 25% par rapport à sa valeur basale ou à une augmentation absolue de celle-ci supérieure à 0.5 mg/dl (44 µmol/l) dans les 48 à 72 heures suivant l'administration du produit de contraste. C'est d'ailleurs, cette définition qui a été retenue par la Société Européenne d'Urologie Radiologique (ESUR) [279].

L'incidence de la NIC est généralement inférieure à 2% chez les patients n'ayant aucun facteur de risque pour le développement de la NIC, mais peut augmenter jusqu'à 50% voire plus chez ceux qui en cumulent plusieurs [280]. La NIC survient plus fréquemment chez les patients avec insuffisance rénale préexistante même légère (MRC), diabète sucré, insuffisance cardiaque, âge avancé, hypovolémie, administration d'un volume important de produit de contraste, ou une prise concomitante de drogues néphrotoxiques. Ainsi, l'incidence de la NIC est supérieure à 20% chez les sujets avec insuffisance rénale préexistante et supérieure à 10% chez les sujets âgés.

Les patients développant une NIC ont un plus mauvais pronostic que ceux qui n'en font pas dans les suites d'une angiographie coronaire, avec des conséquences significatives, incluant une durée d'hospitalisation prolongée, le recours à la dialyse, et l'augmentation du risque de décès [281]. Le pronostic clinique associé à l'IRA dans les suites d'un cathétérisme cardiaque peut être catastrophique avec 20% de mortalité hospitalière chez des patients non sélectionnés et une mortalité à un an pouvant aller jusqu'à 66% chez des patients avec IDM aigu et dysfonction rénale préexistante [282].

VI.2/ Définitions de la NIC : les points de controverse

Le groupe de travail de l'ERBP recommande d'utiliser, pour la NIC, la même définition adoptée pour l'IRA d'une manière générale [283]. En effet, il n'existe, pour ces experts, aucune raison physiopathologique ou épidémiologique pour que les deux définitions soient différentes.

De façon remarquable, des études ont montré que chez de nombreux patients hospitalisés et ne recevant pas de produits de contraste, une élévation de la créatinine sérique a été observée [284]. Ainsi, chez les patients qui reçoivent des produits de contraste, d'autres causes d'IRA doivent être explorées avant d'attribuer systématiquement l'atteinte rénale à l'administration de contraste.

Par ailleurs, le moment où la mesure de la créatinine sérique doit être répétée après l'administration de contraste reste encore débattu. Selon l'ESUR, elle doit être effectuée dans les 03 jours suivant l'administration intravasculaire de contraste. Certaines études suggèrent que le pic de créatininémie peut survenir plus tardivement, en particulier chez les patients avec diabète ou MRC préexistante, et nécessiteraient une extension de la période de surveillance de la fonction rénale. Mais d'un autre côté, le pourcentage d'augmentation de la créatinine sérique à partir du taux de base après 12 heures a une bonne valeur prédictive pour le développement ultérieur d'une détérioration de la fonction rénale [285].

VI.3/ Définitions de l'IRA

Le groupe d'experts de l'ERBP propose de définir, et de grader selon sa sévérité, l'IRA (AKI: acute kidney injury pour les anglosaxons) en tenant compte à la fois du débit urinaire (DU) et des modifications du taux de créatinine sérique (CrS). L'IRA est ainsi classée en trois stades :

Stade 1 : présence d'un des éléments suivants :

- Augmentation de la CrS entre 1.5 et 1.9 fois le taux de base.
- Augmentation de la CrS > 0.3 mg/dl (26.5 µmol/l).
- DU < 0.5 ml/kg/h durant 06 heures.

Stade 2 : présence d'un des éléments suivants :

- Augmentation de la CrS entre 2 et 2.9 fois le taux de base.
- DU < 0.5 ml/kg/h durant 12 heures.

Stade 3 : présence d'un des éléments suivants :

- Augmentation de la CrS > 3 fois le taux de base.
- Augmentation de la CrS à plus de 4 mg/dl (353 µmol/l).
- Initiation d'une thérapie de suppléance rénale.
- DU < 0.3 ml/kg/h durant plus de 24 heures.
- Anurie durant plus de 12 heures.

Dans les recommandations de bonne pratique clinique « KDIGO », la définition et la classification de l'IRA sont basées sur les critères « RIFLE » et « AKIN » utilisant les modifications survenues au niveau de la créatinine sérique, du DFG estimé et/ou du débit urinaire [Annexe X].

Le groupe d'experts ERBP y a apporté certaines précisions en vue d'une meilleure standardisation de la définition de l'IRA qui permettrait, en particulier, de mieux approcher sa valeur prédictive en termes de pronostic global (mortalité) et rénal (risque et progression de MRC). En effet, des données épidémiologiques récentes indiquent qu'une IRA même légère et réversible véhicule un risque de dommage tissulaire définitif, et qu'une IRA sévère peut être accompagnée d'un déclin irréversible de la fonction rénale et une progression vers l'insuffisance rénale terminale [286].

Ainsi, le groupe de travail ERBP recommande de considérer la première valeur disponible (admission) de créatinine sérique durant l'épisode en question, comme la valeur de base, tant une importante sous-population de patients ne démarre pas à partir d'une fonction rénale normale mais a déjà une MRC.

Les mêmes experts insistent également sur le fait que l'utilisation du DFG estimé, quelle que soit la formule, est obsolète chez les patients avec IRA, puisque toutes ces équations supposent que la fonction rénale soit stable, et que les marqueurs de filtration glomérulaire soient eux même dans un état stable, ce qui est bien sûr, en contradiction avec le diagnostic d'IRA.

Par ailleurs, bien que le débit urinaire soit mentionné dans les classifications RIFLE et AKIN, très peu d'attention lui a été porté initialement dans les études évaluant ces classifications, et pourtant, des études récentes tendent à montrer que la diurèse pourrait être un marqueur plus sensible d'IRA que la créatininémie, et que l'évaluation de la diurèse sur des périodes de 06 heures est aussi précise qu'une quantification horaire, y compris chez les patients avec miction spontanée, sans sonde vésicale.

VI.4/ Mécanismes physiopathologiques de la NIC

Les mécanismes physiopathologiques impliqués dans le développement de la NIC sont complexes et non complètement élucidés. Les plus communément admis sont une hypoxie de la médullaire rénale, et une toxicité tubulaire directe du produit de contraste [287].

L'injection de produit de contraste induit une vasodilatation rénale rapide et précoce, suivie d'une vasoconstriction prolongée, avec augmentation des résistances vasculaires intra rénales, une diminution flux sanguin rénal total et une réduction du DFG. La réduction du flux plasmatique rénal n'est pas uniforme et concerne spécialement la médullaire.

Des données expérimentales suggèrent que le stress oxydatif avec production de radicaux libres, l'inflammation, l'activation du SRAA et l'augmentation de l'endothéline-1, font partie des médiateurs potentiels de cette vasoconstriction intra rénale.

La toxicité tubulaire directe a été également proposée. Les modifications pathologiques induites par le produit de contraste (vacuolisation des cellules épithéliales tubulaires proximales avec diminution de leur bordure en brosse, inflammation interstitielle, nécrose cellulaire) suggèrent, en effet, un tel effet toxique direct. Dans des études expérimentales, il a été montré que le contraste réduisait l'activité enzymatique antioxydante et exerçait des effets cytotoxiques directs sur les cellules tubulaires rénales via les radicaux libres oxygénés. Il a été aussi démontré que les lésions tubulaires proximales pouvaient être en rapport avec une réduction de l'activité enzymatique mitochondriale telle qu'attestée par une altération évidente du métabolisme de l'ATP.

Enfin, pour de nombreux auteurs, la viscosité particulièrement élevée de certains agents de contraste peut jouer un rôle additionnel dans la pathogénie de la NIC. L'effet hypertonique des produits de contraste hyperosmolaires réduit le volume et la déformabilité

de la membrane des hématies, contribuant à l'augmentation de l'agrégation érythrocytaire et à la détérioration de la perfusion médullaire rénale, en particulier au niveau de la partie interne de la médullaire où l'hémoconcentration est habituellement élevée.

VI.5/ NIC et SCR

La meilleure compréhension actuelle de la physiopathologie des SCR et le fait d'observer de plus en plus fréquemment la survenue d'une IRA après des procédures cardiaques sans exposition aux produits de contraste, a fait naître l'hypothèse que la NIC n'était pas une entité à part, mais pourrait être un sous-type des SCR.

Récemment, Nuis et al. [288] ont montré que 19% des patients ayant subi un remplacement valvulaire aortique percutané (TAVI) ont développé une IRA et plusieurs d'entre eux avaient des caractéristiques qui pouvaient suggérer qu'ils développaient réellement un SCR de type 1 plutôt qu'une NIC. Les patients ayant développé une IRA avaient, en effet, une prévalence plus élevée d'insuffisance cardiaque classe IV de la NYHA, d'antécédents d'IDM ou de maladie coronaire sévère, de dysfonction ventriculaire gauche, et de bas débit cardiaque. Encore plus suggestif, le fait que le DFG de base et les quantités de produits de contrastes administrées étaient similaires chez les patients ayant développé une IRA et ceux qui ne l'ont pas fait.

VI.6/ Prévention et traitement de la NIC

VI.6.a/ Mesures générales de prévention de la NIC

Avant tout, il est recommandé de mettre en balance le risque de NIC et le bénéfice potentiel apporté par l'administration de produits de contraste dans le processus de décision clinique.

Le risque de NIC augmente chez les patients ayant déjà une MRC préexistante avec DFG abaissé. Les groupes d'experts européen (ERBP) et américain (KDIGO) s'accordent sur le seuil de $45 \text{ ml/mn}/1.73 \text{ m}^2$, au-dessous duquel le risque de NIC devient cliniquement significatif. Le risque de NIC augmente également en présence d'un diabète ou d'une déshydratation, et avec le volume de contraste administré. Un autre facteur de risque de NIC est l'utilisation concomitante de médicaments néphrotoxiques telles que les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou les aminoglycosides.

Le rationnel pour stopper les diurétiques de l'anse repose essentiellement sur leur effet délétère quand ils sont utilisés comme mesure pharmacologique préventive de la NIC. Non seulement ces diurétiques doivent être arrêtés avant et après administration de contraste, mais aussi longtemps que possible avant la procédure en vue de réduire le risque de déplétion volumique. La déshydratation ou l'hypovolémie quel que soit son degré rend la perfusion de la médullaire rénale très dépendante des hormones vasoactives, et extrêmement sensible aux effets microvasculaires de l'administration de contraste.

A ce jour, les données concernant l'effet des bloqueurs du SRAA sur le risque de NIC sont contradictoires. Certaines publications ont impliqué les bloqueurs du SRAA dans l'exacerbation du risque de NIC, en particulier chez les patients avec MRC ou les sujets âgés. D'autres publications, au contraire, ont suggéré que ces médications conféraient une protection vis-à-vis du risque de NIC. Vu la prescription chronique largement répandue des bloqueurs du SRAA en pratique clinique, de larges essais cliniques randomisés sont indispensables pour investiguer la nécessité de les poursuivre ou de les interrompre temporairement en cas d'administration intravasculaire de produits de contraste.

VI.6.b/ Stratégies pharmacologiques de prévention de la NIC

• Hydratation péri procédurale

Une hydratation péri procédurale par une solution saline isotonique ou par une solution de bicarbonate de sodium à 0.84 % est recommandée chez les patients à haut risque de NIC [283]. En effet, il s'agit de la seule mesure thérapeutique pour laquelle le bénéfice sur la prévention de la NIC a été démontré de façon consistante.

Le groupe d'experts de l'ERBP recommande d'utiliser une hydratation par voie orale pour la plupart des patients ambulatoires. Ce n'est pas le cas du groupe de travail KDIGO qui recommande une expansion volumique par voie intraveineuse, mais cette recommandation est basée sur 02 petites études relativement anciennes dans lesquelles une hydratation orale ne conférait pas le même degré de protection vis-à-vis de la NIC comparativement à une administration de fluides par voie intraveineuse.

Cependant, une étude prospective randomisée récente comparant l'administration intraveineuse de fluide versus l'hydratation orale avec ou sans bicarbonate de sodium chez les patients avec MRC modérée n'a pas trouvé de différence entre les deux stratégies concernant l'incidence de la NIC [289]. De plus, chez les patients ambulatoires, l'utilisation de la voie intraveineuse conduit à une augmentation substantielle des coûts, et à un risque de destruction des futurs abords vasculaires. Chez les patients hospitalisés ayant déjà une voie d'abord vasculaire, la voie intraveineuse peut être utilisée.

Récemment, l'utilisation de bicarbonate de sodium a eu un regain d'intérêt dans la prévention de la NIC, puisque l'alcalinisation des urines en réduisant la génération de radicaux libres oxygénés, pourrait offrir une protection rénale. Dans une étude contrôlée randomisée sur 265 patients avec IRC et créatinine sérique ≥ 1.5 mg/dl, ayant subi une coronarographie, la combinaison bicarbonate de sodium et solution saline n'a pas offert une meilleure protection vis-à-vis de la NIC comparée à une hydratation par solution saline seule [290]. Dans une méta-analyse de 12 essais contrôlés randomisés évaluant des patients avec ou sans dysfonction rénale de base, devant subir une procédure avec injection de contraste, l'hydratation avec du bicarbonate de sodium seul a réduit l'incidence de la NIC en comparaison avec une hydratation

par solution saline seule, mais il n'y avait pas de différence entre les deux stratégies quant à la nécessité de dialyse ou à l'incidence de la mortalité hospitalière [291].

• Utilisation des produits de contraste faiblement osmolaires

Comme la viscosité particulièrement élevée de certains agents de contraste a été incriminée dans la pathogénie de la NIC, il est recommandé d'utiliser des produits de contraste faiblement osmolaires, à une dose < 4 ml/kg.

• N-Acétylcystéine

La NAC a de nombreuses propriétés bénéfiques potentielles, incluant des fonctions anti-oxydantes et la médiation d'une vasodilatation rénale, faisant d'elle un bon candidat pour la prévention de la NIC.

Depuis la première publication en 2000 montrant une réduction notable de l'incidence de la NIC par l'administration orale de la NAC, un nombre important d'essais randomisés et de méta-analyses ont été publiés avec des résultats conflictuels sur l'efficacité de la NAC.

Le mythe de l'effet néphroprotecteur de la NAC s'est effondré après la publication des résultats de la vaste étude ACT en 2010 [292]. L'essai a inclus 2308 patients devant subir une exploration radiologique avec contraste et qui présentaient au moins un facteur de risque suivant : âge ≥ 70 ans, IRC, diabète, insuffisance cardiaque ou FEVG < 45%. Après randomisation, ils bénéficiaient soit de l'administration orale de deux doses de 1200 mg de NAC avant et après la procédure, soit d'un placebo. Une hydratation correcte était assurée à tous les patients par la perfusion d'une quantité suffisante de solution hydrosaline et 75 % des explorations radiologiques ont été réalisées avec un produit de contraste hypo-osmolaire.

Le critère d'évaluation primaire était la survenue d'une NIC, définie dans l'étude par une élévation de la créatinine sérique $\geq 25\%$ par rapport à sa valeur initiale ou par une augmentation absolue de celle-ci ≥ 0.5 mg/dl dans les 48 à 96 heures après angiographie. Les critères secondaires étaient la mortalité totale, la mortalité cardiovasculaire, la nécessité d'une dialyse, un taux de créatinine multiplié par 2, et la survenue d'autres effets secondaires.

Malheureusement, il n'a été constaté aucune différence entre les groupes traité et placebo, ni pour le taux de NIC, ni pour celui des critères secondaires.

• Statines

Les statines, médicaments hypocholestérolémiants, possèdent d'autres effets dits pléiotropes incluant une augmentation de la production endothéliale de NO, des propriétés anti-inflammatoires et anti-oxydantes. A ce titre, les statines ont été considérées comme des thérapies prometteuses pour la prévention de la NIC.

Une récente méta-analyse ayant porté sur 06 études de cohorte et 06 essais contrôlés randomisés n'a pas pu montrer que le prétraitement par statines diminuait de façon

significative l'incidence de la NIC chez des patients ayant subi une coronarographie avec ou sans ATL coronaire [293]. Il a été cependant suggéré dans cette méta-analyse, que chez les patients qui prenaient de façon chronique des statines, il pouvait y avoir un bénéfice de ces médicaments sur la diminution de l'incidence de la NIC.

Dans une étude évaluant spécifiquement le prétraitement par l'Atorvastatine à fortes doses, chez des patients n'ayant jamais pris de statines, subissant une ATL coronaire pour SCA, il a été retrouvé une réduction significative de l'incidence de la NIC et de la durée d'hospitalisation [294]. Mais les patients ayant développé une NIC dans cette étude, ont également reçu une quantité de produit de contraste significativement plus importante que ceux qui n'ont pas fait de NIC.

A la lumière de ce qui précède, des essais cliniques randomisés de grande envergure sont nécessaires, avant de recommander l'usage universel des statines comme thérapie préventive de la NIC.

• **Hémodialyse et hémofiltration prophylactiques**

L'utilisation prophylactique de l'hémodialyse intermittente ou de l'hémofiltration dans le seul but de prévenir la NIC n'est pas recommandée [283].

En effet, il existe des données convaincantes montrant que l'hémodialyse intermittente pour prévenir la NIC chez des patients à haut risque, bien hydratés, n'est pas efficace et a tendance à être délétère (plus de NIC et plus de nécessité de thérapie de suppléance rénale).

L'hémofiltration a été rapportée comme étant bénéfique dans ce cadre. Le protocole utilisé dans ces études incluait une hémofiltration dans des unités de soins intensifs, avec de hauts volumes de liquides bicarbonatés. Dans ces conditions, il paraît probable que les effets bénéfiques observés soient dus à l'expansion volumique et à la charge en bicarbonates plutôt qu'à une soustraction de produit de contraste par l'hémofiltration. En raison des coûts élevés et des problèmes de logistique, les preuves paraissent faibles pour recommander une hémofiltration prophylactique à l'heure actuelle [283].

VII/ Objectifs de l'étude

VII.1/ Objectif principal

Estimer la prévalence de la dysfonction rénale chez des patients consécutifs admis au centre hospitalier régional universitaire de Tizi-Ouzou (Algérie), pour syndrome coronaire aigu avec ou sans sus-décalage du segment ST.

VII.2/ Objectifs secondaires

VII.2.a/ Evaluer l'impact pronostique propre de la dysfonction rénale sur la survenue d'événements cardiovasculaires majeurs, de décès et de complications hémorragiques chez des patients admis, au centre hospitalier régional universitaire de Tizi-Ouzou, pour SCA avec ou sans sus-décalage du segment ST, à travers une étude prospective observationnelle.

VII.2.b/ Estimer l'incidence de la néphropathie induite par le contraste chez des patients admis pour SCA avec ou sans sus-décalage du segment ST et traités par une stratégie invasive précoce (coronarographie précoce et angioplastie coronaire).

VIII/ Méthodologie

VIII.1/ Type d'étude

Etude observationnelle prospective descriptive et pronostique, avec suivi longitudinal des sujets au cours du temps pour comparer les incidences cumulées des événements cardiovasculaires majeurs chez les sujets avec dysfonction rénale (sujets « exposés ») et chez les sujets sans dysfonction rénale (sujets « non exposés »).

VIII.2/ Population de l'étude

- Nous avons mis en place un registre prospectif incluant tous les patients consécutifs admis au service de cardiologie du centre hospitalier régional universitaire de Tizi-Ouzou pour SCA entre le 11 avril 2011 et le 31 août 2013.

- ***Critères d'inclusion***

- Sujets âgés de 18 ans et plus, sans limite supérieure d'âge.
- De sexe masculin ou féminin.
- Hospitalisés pour SCA quel qu'en soit le type : SCA avec sus-décalage persistant du segment ST (STEMI) ; ou SCA sans sus-décalage persistant du segment ST (NSTEMI ; angor instable) et datant de moins de 72 heures.

- ***Critères de non inclusion***

- Sujets en traitement de suppléance rénale (sujets traités de façon chronique par dialyse ou sujets ayant subi une greffe rénale).
- Affections psychiatriques sévères (car le suivi régulier voire le contact téléphonique ultérieur sont incertains).
- Espérance de vie présumée inférieure à 6 mois en raison d'une comorbidité extracardiaque et extrarénale (néoplasie avec métastases notamment).

- ***Diagnostic de SCA***

Les critères utilisés dans notre étude pour poser le diagnostic de SCA sont ceux recommandés par la Société Européenne de Cardiologie [109,172] :

- Douleur thoracique aiguë angineuse typique : douleur de repos, rétro sternale, constrictive, avec irradiations aux bras et/ou à la mâchoire, durant plus de 20 minutes, et ne répondant pas aux dérivés nitrés.
- Associée à des modifications électrocardiographiques :
 - Pour les SCA avec sus-décalage du segment ST (STEMI) : élévation du segment ST, mesurée au point J, présente dans au moins deux dérivations contiguës, ≥ 0.25 mV chez les hommes de moins de 40ans , ≥ 0.2 mV chez les hommes de plus de 40 ans, ou ≥ 0.15 mV chez les femmes dans les dérivations V2 – V3 et/ou ≥ 0.1 mV dans les autres dérivations ou présence d'un BBG présumé récent.
 - Pour les SCA sans sus-décalage du segment ST (NSTEMI ou angor instable) : dépression du segment ST ≥ 0.1 mV ou élévation transitoire de celui-ci et/ou modifications de l'onde T (inversion des ondes T), présentes dans au moins deux dérivations contiguës.
 - Si les symptômes cliniques sont atypiques et/ou l'ECG initial est non concluant, le diagnostic de SCA n'est retenu que si des enregistrements électrocardiographiques additionnels montrent des modifications électriques et/ou les taux des marqueurs biologiques de nécrose myocardique (troponines I ou T cardiaques) sont élevés et/ou l'échocardiographie détecte une anomalie franche de la cinétique pariétale régionale du ventricule gauche et élimine les autres diagnostics différentiels de douleurs thoraciques.

VIII.3/ Collecte des données et variables recueillies

Avant de débiter l'étude, un questionnaire dont lequel étaient consignées les données et variables d'intérêt était établi [Annexe I]. Ce questionnaire était rempli par des médecins cardiologues exerçant dans notre centre et rompus à la prise en charge des SCA.

- Les variables recueillies chez les patients à l'admission étaient les suivantes :
 1. Date d'inclusion ou d'entrée dans l'étude du patient : correspond à la date d'hospitalisation.
 2. Type de SCA : SCA avec sus décalage du segment ST (STEMI) ou SCA sans sus-décalage du segment ST (NSTEMI ou angor instable).

3. Topographie du SCA : antérieure (les modifications électriques sont présentes dans les dérivations précordiales V1-V6 et/ou D1, aVL) ou inférieure (modifications électriques présentes dans les dérivations DII, DIII, a VF et/ou V7, V8, V9).
 4. Antécédents d'HTA traitée (avec une réponse binaire : oui/non).
 5. Antécédents de Diabète sucré traité ou glycémie à l'admission supérieure à 2 g/l (avec une réponse binaire : oui/non).
 6. Antécédents de tabagisme à plus de 20 paquets-année (avec une réponse binaire : oui/non).
 7. Antécédents d'angioplastie coronaire dans les 6 mois précédents ou de pontage aorto-coronaire (avec une réponse binaire oui/non).
 8. Antécédents de maladie coronaire (non traitée par angioplastie ou pontage) ou d'AVC ou d'AOMI (avec une réponse binaire oui/non).
 9. La fréquence cardiaque à l'admission en battements par minute.
 10. La pression artérielle systolique à l'admission en mm Hg.
 11. La classe Killip du patient à l'admission : classe I (pas de signes évidents d'insuffisance cardiaque) ; classe II [présence d'un galop (B3) ou de râles crépitants] ; classe III (œdème pulmonaire franc) ; classe IV (choc cardiogénique) [[Annexe V](#)].
 12. Survenue d'un arrêt cardiaque récupéré à l'admission (avec une réponse binaire : oui/non).
 13. Elévation du taux sérique des biomarqueurs de nécrose myocardique : les troponines I ou T cardiaques (avec une réponse binaire : oui/non).
 14. Le taux de créatinine sérique mesuré en mg/l à l'admission ; et pour les patients subissant une coronarographie avec ou sans angioplastie, le taux de créatinine sérique est également mesuré 48 à 72 heures après la procédure en vue d'estimer l'incidence de la néphropathie induite par le contraste.
 15. Les taux d'hémoglobine en g/dl et d'hématocrite en pourcentage.
 16. La fraction d'éjection ventriculaire gauche (en pourcentage) mesurée à l'échocardiographie en utilisant la méthode de Simpson biplan.
- Nous avons également recueilli les thérapies (dont l'efficacité est prouvée sur la morbi-mortalité cardiovasculaire) administrées à chaque patient durant la période d'hospitalisation, avec une réponse qualitative à deux classes (oui/non) pour chacun des traitements.

Les stratégies thérapeutiques adoptées dans notre institution sont celles recommandées par la Société Européenne de Cardiologie [109,172] :

- Thérapies de reperfusion dans les 12 premières heures suivant le début de la douleur par thrombolyse intraveineuse (Streptokinase ou Ténecteplase sont les deux médicaments fibrinolytiques utilisés dans notre centre) ou angioplastie primaire (thrombo-aspiration et mise en place d'endoprothèses coronaires) en cas de STEMI.
 - Stratégie invasive précoce (coronarographie précoce et angioplastie dans les 72 premières heures) en cas de SCA sans sus-décalage du segment ST à haut risque.
 - Double anti agrégation plaquettaire par Aspirine et Antagonistes des récepteurs P2Y12 de l'ADP (Clopidogrel).
 - Les traitements anticoagulants par HNF ou HBPM.
 - Les Bêtabloquants.
 - Les Statines.
 - Les Bloqueurs du SRAA.
 - Les Antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes chez les patients avec dysfonction ventriculaire gauche ($FEVG \leq 35-40\%$) et insuffisance cardiaque (en l'absence d'insuffisance rénale sévère ou d'hyperkaliémie).
 - Les nouveaux antagonistes des récepteurs P2Y12 (Prasugrel ou Ticagrelor), les nouveaux anticoagulants (Bivalirudine) et les antagonistes des récepteurs GPIIb/IIIa n'ont pas été utilisés chez les patients de notre cohorte car non disponibles dans les pharmacies hospitalières durant la période de l'étude.
- Nous avons également collecté les variables relatives à la survenue des événements ci-dessous, pendant la phase hospitalière et après la sortie de l'hôpital soit durant les consultations trimestrielles de routine, ou les consultations non programmées au département des urgences de cardiologie, soit par contact téléphonique du patient (ou de la famille) si le sujet ne se présente pas à son rendez-vous de consultation :
 - Décès : variable qualitative à deux classes (oui/non).
 - Récidive de SCA : variable qualitative à deux classes (oui/non), en utilisant les mêmes critères diagnostiques décrits au chapitre (VIII.2).
 - Insuffisance cardiaque : variable qualitative à deux classes (oui/non). En accord avec les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie [226], les critères diagnostiques retenus dans notre étude étaient : présence d'une dyspnée

classe III ou IV de la NYHA, avec signes congestifs pulmonaires (râles crépitants, congestion veineuse pulmonaire ou œdème alvéolaire à la radiographie thoracique) et/ou périphériques (turgescence jugulaire, œdèmes des membres inférieurs), associés à des pressions de remplissage ventriculaire gauche élevées à l'échocardiographie et/ou à un taux plasmatique de BNP (peptide natriurétique de type B) supérieur à 100 pg/ml (lorsque le dosage de ce marqueur est disponible dans notre institution).

- Accident vasculaire cérébral ischémique constitué : variable qualitative à deux classes (oui/non). Les critères diagnostiques utilisés étaient la survenue brutale d'un déficit neurologique moteur et/ou sensitif et/ou sensoriel avec images radiologiques compatibles avec une ischémie cérébrale à la tomodensitométrie ou à l'imagerie par résonance magnétique cérébrale. Les AIT n'ont pas été retenus comme variable d'intérêt pour s'affranchir des difficultés liées aux diagnostics différentiels de ces événements.
- Hémorragies : variable qualitative à deux classes (oui/non). Nous nous sommes intéressés, dans notre étude, uniquement aux hémorragies non liées à un éventuel pontage aorto-coronaire et avons adopté la classification TIMI des saignements [Annexe X]. Cette dernière distingue :
 - Les saignements majeurs : hémorragie intracrânienne (exclues les microhémorragies de moins de 10 mm visibles uniquement en séquences IRM en écho de gradient) ; ou hémorragie extériorisée associée à une chute de l'hémoglobine supérieure ou égale à 5 g/dl ; ou hémorragie mortelle.
 - Les saignements mineurs : hémorragie extériorisée (inclue l'imagerie) induisant une chute de l'hémoglobine de 3 à 5 g/dl.
 - Les saignements nécessitant une attention médicale : tout signe d'hémorragie extériorisée qui présente l'une des caractéristiques suivantes et qui n'entre pas dans la définition des saignements majeurs ou mineurs : hémorragie nécessitant une intervention médicale pour arrêter ou traiter le saignement ; ou hémorragie provoquant ou prolongeant l'hospitalisation ; ou hémorragie conduisant à une évaluation par un professionnel de santé.
 - Les saignements minimales : tout saignement extériorisé qui ne correspond pas aux critères ci-dessus.

Nous avons également recueilli la date de survenue de chacun de ces événements.

VIII.4/ Estimation du débit de filtration glomérulaire

Le débit de filtration glomérulaire (DFG) a été estimé chez tous les sujets inclus dans l'étude à partir du taux de créatinine sérique mesuré à l'admission, en utilisant la formule MDRD simplifiée (Modification of Diet in Renal Disease) [cf. Chapitre II.4.b].

La formule MDRD simplifiée s'écrit comme suit :

$$\text{DFG} = 186.3 \times (\text{CrS})^{-1.154} \times \text{age}^{-0.203} \times [0.742 \text{ si sujet de sexe féminin}] \times [1.212 \text{ si sujet de race noire}].$$

(CrS : créatinine sérique en mg/dl ; l'âge est exprimé en années ; le DFG est estimé en ml/mn/1.73 m²).

Deux groupes de patients ont été ainsi définis en se basant sur la valeur du DFG estimé :

- Groupe 1 (patients sans dysfonction rénale) : inclut tous les sujets dont le DFG estimé est supérieur ou égal à 60 ml/mn/1.73 m².
- Groupe 2 (patients avec dysfonction rénale) : inclut tous les sujets dont le DFG estimé est strictement inférieur à 60 ml/mn/1.73 m².

Cette valeur seuil de DFG à 60 ml/mn/1.73 m² a été choisie car la plupart des études publiées dans la littérature et ayant documenté une relation inverse entre le niveau de la fonction rénale et les événements cardiovasculaires ont montré que le risque cardiovasculaire commençait à s'élever de façon significative lorsque le DFG estimé baisse au-dessous de 60 ml/mn/1.73 m². De plus, un DFG estimé < 60 ml/mn/1.73 m² est exigé pour poser le diagnostic de MRC en l'absence d'autres marqueurs d'atteinte rénale [5].

Les patients du groupe 1 ont été subdivisés en deux sous-groupes :

- Groupe 1A : inclut les sujets du groupe 1 dont le DFG estimé est supérieur ou égal à 75 ml/mn/1.73 m².
- Groupe 1B : inclut les sujets du groupe 1 dont le DFG estimé est supérieur ou égal à 60 ml/mn/1.73 m² et inférieur strictement à 75 ml/mn/1.73 m².

Les patients du groupe 2 ont été également subdivisés en trois sous-groupes :

- Groupe 2A : inclut les sujets du groupe 2 dont le DFG estimé est supérieur ou égal à 45 ml/mn/1.73 m² et inférieur strictement à 60 ml/mn/1.73 m².
- Groupe 2B : inclut les sujets du groupe 2 dont le DFG estimé est supérieur ou égal à 30 ml/mn/1.73 m² et inférieur strictement à 45 ml/mn/1.73 m².
- Groupe 2C : inclut les sujets du groupe 2 dont le DFG estimé est inférieur strictement à 30 ml/mn/1.73 m².

Nous avons sciemment regroupés les malades dont le DFG correspond aux stades 4 et 5 de MRC (selon la classification américaine établie par « la National Kidney Foundation ») pour avoir un effectif suffisant de sujets par groupe, permettant de faire l'analyse statistique, et de limiter en particulier le risque d'erreur de deuxième espèce (risque β), et ce d'autant plus que nous avons exclu de l'étude les patients recevant antérieurement un traitement de suppléance rénale.

Par ailleurs, nous avons subdivisés les malades dont le DFG correspond au stade 3 de MRC en deux catégories : DFG entre 30 et 45 ml/mn/1.73 m² et DFG entre 45 et 60 ml/mn/1.73 m². Les malades dont le DFG correspond au stade 1 et 2 de MRC ont été également scindés en deux catégories : DFG entre 60 et 75 ml/mn/1.73 m² et DFG supérieur ou égal à 75 ml/mn/1.73 m². Cette décision était motivée par le fait que les équations d'estimation du DFG basées sur la créatininémie sont moins performantes que les équations utilisant le taux sérique de cystatine C ou combinant les deux marqueurs de DFG (créatinine et cystatine C) lorsque le DFG estimé est compris entre 45 et 74 ml/mn/1.73 m² (la référence étant le DFG mesuré par une méthode isotopique) [cf. Chapitre II.4.e].

Enfin, nous avons fait une tentative d'estimation du DFG chez les sujets inclus dans l'étude en utilisant cette fois-ci l'équation CKD-EPI (« Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration ») qui est plus performante que l'équation MDRD (lorsqu'elles sont comparées au DFG mesuré par méthode isotopique) ; en particulier, elle permet une reclassification à des valeurs plus élevées les DFG estimés par la formule MDRD et compris entre 30 et 59 ml/mn/1.73 m² et plus [cf. Chapitre II.4.d].

L'équation CKD-EPI s'écrit comme suit :

$$\text{DFG} = 141 \times \min(\text{CrS}/k, 1)^\alpha \times \max(\text{CrS}/k, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{age}} \times [1.018 \text{ si sexe féminin}] \times [1.159 \text{ si race noire}].$$

Avec CrS (créatinine sérique en mg/dl) ; k égal à 0.7 pour les femmes et 0.9 pour les hommes ; α égal à -0.239 pour les femmes et -0.411 pour les hommes ; min correspond au minimum de CrS/k ou 1 ; max correspond au maximum de CrS/k ou 1. La formule est normalisée sur la surface corporelle et donne le DFG en ml/mn/1,73 m².

Cette équation utilise cependant un taux de créatinine sérique standardisé (IDMS) qui ne se pratique pas encore dans notre institution. Nous avons trouvé dans la littérature que la standardisation des méthodes de dosage de la créatinine sérique donnait des valeurs 5% plus basses [cf. Chapitre II.4.b] ; nous avons alors utilisé cette approximation.

VIII.5/ Stratification du risque à l'admission

Le niveau de risque (risque « ischémique » et de décès) des patients inclus était évalué à l'admission en utilisant des scores de risque antérieurement publiés et validés.

Chez les patients avec STEMI, nous avons utilisé le score de risque TIMI [108] [Annexe VI] calculé comme suit :

- Age entre 65 et 74 ans : 2 points ; ou âge supérieur ou égal à 75 ans : 3 points.
- Antécédents de diabète ou d'HTA ou d'angor : 1 point.
- Poids inférieur à 67 kg : 1 point.
- Fréquence cardiaque supérieure à 100/mn : 2 points.
- Pression artérielle systolique inférieure à 100 mm Hg : 3 points.
- Classe Killip II à IV : 2 points.
- STEMI antérieur ou BBG : 1 point.
- Délai au traitement (reperfusion) supérieur à 4 heures : 1 point.

Le score de risque TIMI prend des valeurs comprises entre 0 et 14. Un score supérieur ou égal à 5 indique un risque de décès au 30eme jour multiplié par un facteur supérieur à 2.

Chez les patients avec SCA sans sus-décalage du segment ST (NSTEMI et angor instables), nous avons utilisé le score de risque TIMI dédié à ce type de SCA [178] [Annexe IX]. Ce score a été calculé comme suit :

- Age supérieur ou égal à 65 ans : 1 point.
- Plus de trois facteurs de risque coronaires : 1 point.
- Cardiopathie ischémique connue : 1 point.
- Prise d'aspirine au cours des sept derniers jours : 1 point.

- Douleur angineuse récente : 1 point.
- Augmentation des troponines cardiaques : 1 point.
- Déviation du segment ST : 1 point.

Le score de risque TIMI dédié aux SCA sans sus-décalage du segment ST prend des valeurs comprises entre 0 et 7. Un score supérieur ou égal à 5 indique un haut risque.

Un « index de risque » a été ensuite calculé pour tous les patients inclus dans l'étude, quel que soit le type de SCA, en divisant le score de risque calculé pour chaque patient sur le score maximal théorique (14 pour les STEMI et 7 pour les SCA sans sus-décalage du segment ST) [295]. L'index de risque est exprimé en pourcentage (de 0% à 100%). Le premier quartile (Q1), le deuxième quartile ou médiane (Me) et le troisième quartile (Q3) de cette nouvelle variable (index de risque) étaient estimés à 14%, 29% et 43% respectivement. Ainsi, quatre catégories d'index de risque ont été définies en se basant sur les quartiles d'index de risque :

- catégorie 1 : index de risque compris entre (0% - 14%).
- catégorie 2 : index de risque compris entre (15% - 29%).
- catégorie 3 : index de risque compris entre (30% - 43%).
- catégorie 4 : index de risque supérieur strictement à 43%.

VIII.6/ Stratification du risque hémorragique à l'admission

Le niveau de risque hémorragique des sujets inclus a été évalué à l'admission en utilisant un score de risque de saignement antérieurement publié et validé : le score CRUSADE [197] [Annexe XI]. Ce score a été calculé en recueillant les variables suivantes à l'admission :

- Le sexe : féminin = 8 points ; masculin = 0 point.
- Antécédents de pathologie vasculaire : oui = 6 points ; absents = 0 point.
- Présence d'un diabète : oui = 6 points ; non = 0 point.
- Fréquence cardiaque : ≤ 70 /mn = 0 point ; 71 à 80/mn = 1 point ; 81 à 90/mn = 3 points ; 91 à 100/mn = 6 points ; 101 à 110/mn = 8 points ; 111 à 120/mn = 10 points ; ≥ 121 /mn = 11 points.
- Pression artérielle systolique : ≤ 90 mm Hg = 10 points ; 91 à 100 mm Hg = 8 points ; 101 à 120 mm Hg = 5 points ; 121 à 180 mm Hg = 1 point ; 181 à 200 mm Hg = 3 points ; ≥ 201 mm Hg = 5 points.
- Signes d'insuffisance cardiaque (classe Killip II à IV) : oui = 7 points ; non = 0 point.

- Taux d'hématocrite de base : < 31% = 9 points ; entre 31 et 33.9% = 7 points ; entre 34 et 36.9% = 3 points ; entre 37 et 39.9% = 2 points ; \geq 40% = 0 point.
- DFG estimé par l'équation MDRD (en ml/mn/1.73 m²): \leq 15 = 39 points ; entre]15 -30] = 35 points ; entre]30 - 60] = 28 points ; entre]60 - 90] = 17 points ; entre]90 - 120] = 7 points ; > 120 = 0 point.

Le score CRUSADE prend des valeurs comprises entre 1 et 96 et permet de distinguer 05 catégories de risque de saignement majeur à l'hôpital : le très faible risque (score \leq 20) ; le faible risque (score entre]20-30]) ; le risque intermédiaire (score entre]30-40]) ; le haut risque (score entre]40-50]) ; le très haut risque (score > 50).

VIII.7/ Critères de jugement

En vue d'apprécier l'atteinte des objectifs que l'on s'était fixés lors de la rédaction du protocole de l'étude, nous avons défini trois types de critères de jugement :

- La prévalence de la dysfonction rénale chez les patients admis pour SCA a été estimée par le nombre de sujets ayant un DFG estimé par l'équation MDRD strictement inférieur à 60 ml/mn/1.73 m² rapporté au nombre total de sujets inclus dans l'étude.
- L'impact pronostique propre de la dysfonction rénale sur la survenue d'événements cardiovasculaires majeurs a été évalué par :
 - un critère de jugement principal composite associant mortalité totale, récurrence de SCA, insuffisance cardiaque ou AVC ischémique constitué.
 - un premier critère de jugement secondaire : mortalité totale.
 - un deuxième critère de jugement secondaire : complications hémorragiques non liées au pontage aorto-coronaire selon la définition TIMI des saignements.

Les taux de survenue de ces trois critères ont été comparés entre les groupe 1 (sujets sans dysfonction rénale) et groupe 2 (sujets avec dysfonction rénale).

- L'incidence de la néphropathie induite par le contraste chez les patients admis pour SCA et traités par une stratégie invasive précoce a été estimée en rapportant le nombre de sujets ayant subi une coronarographie précoce (avec ou sans angioplastie) et dont le taux de créatinine sérique mesuré 48 à 72 heures après la procédure augmente de plus de 25% par rapport à sa valeur de base ou de plus de 0.5 mg/dl (44 μ mol/l) en valeur absolue, rapporté au nombre total de sujets traités par une stratégie invasive précoce.

La définition de la néphropathie induite par le contraste adoptée dans notre étude est celle qui est fréquemment utilisée dans les études publiées et retenue par la Société Européenne d'Urologie Radiologique [279].

VIII.8/ Méthodes d'Analyse statistique utilisées

Les variables qualitatives nominales ou ordinales sont présentées sous forme de nombres de cas ou de pourcentages ; les variables quantitatives continues qui suivent une distribution normale sont résumées par leurs moyennes et écarts-types ; les variables quantitatives qui ne suivent pas une loi normale (ou si cette hypothèse ne peut être vérifiée) sont exprimées par leurs médianes et les intervalles interquartiles.

Pour tester la normalité d'une distribution, nous avons utilisé essentiellement le test de Kolmogorov - Smirnov (test d'adéquation à la loi normale).

Pour comparer les distributions des différentes variables recueillies entre les deux groupes prédéfinis (groupe 1 sans dysfonction rénale ; groupe 2 avec dysfonction rénale), ainsi qu'entre les différents sous-groupes pré-spécifiés et définis par le niveau de DFG estimé, nous avons utilisé selon les cas :

- * Le test du Chi deux (χ^2) de Pearson (avec éventuellement la correction de Yates) ou le test exact de Fischer pour comparer des pourcentages.

- * Le test t de Student et l'analyse de variance à un facteur (ANOVA) pour comparer deux ou plusieurs moyennes respectivement. Ces deux tests ne sont applicables que sous l'hypothèse de normalité de la distribution de la variable étudiée et d'égalité des variances entre les groupes comparés (ou plus précisément entre les populations dont sont issus les groupes comparés).

- * L'hypothèse d'égalité ou d'homogénéité des variances a été vérifiée dans notre étude en utilisant le test de Fisher – Snedecor ou le test de Levene selon que l'on compare les variances entre deux ou plusieurs groupes respectivement.

- * Si les conditions d'application du test t ou de l'ANOVA ne sont pas vérifiées, nous avons eu recours aux tests non paramétriques suivants : le test de la somme des rangs de Wilcoxon ou le test de Mann – Withney si l'on compare deux groupes, et le test de Kruskal – Wallis si la comparaison porte sur plusieurs groupes.

Pour étudier l'association entre les deux variables quantitatives représentées par les DFG estimés par les équations MDRD et CKD-EPI dans notre population, nous

avons fait appel au coefficient de corrélation de Pearson et au coefficient de concordance kappa.

Pour estimer la valeur seuil de créatininémie permettant d'identifier les patients ayant un DFG estimé par l'équation MDRD inférieur à 60 ml/mn/1.73 m² dans notre population avec les meilleures sensibilité et spécificité, nous avons utilisé les courbes ROC.

Pour tous les tests statistiques, nous avons considéré une formulation bilatérale de l'hypothèse alternative H₁, et une valeur de p < 0.05 pour la signification statistique (rejet de l'hypothèse nulle H₀).

La prévalence de la dysfonction rénale dans notre population est exprimée en pourcentage assorti d'un intervalle de confiance à 95 %. Ce dernier est estimé en utilisant l'approximation par la loi normale de la distribution d'un pourcentage.

L'incidence de la néphropathie induite par le contraste dans la sous-population de patients ayant subi une stratégie invasive précoce est exprimée en pourcentage assorti d'un intervalle de confiance à 95%. Nous avons aussi estimé dans cette sous-population, l'incidence du critère « doublement de la créatinine sérique » ainsi que celle du critère « nécessité de dialyse » ; celles-ci sont exprimées en pourcentages assortis de leurs intervalles de confiance à 95% qui sont estimés en utilisant la loi binomiale car les conditions d'approximation par la loi normale n'étaient pas réunies.

Pour déterminer les variables qui sont associées de façon significative à la survenue d'une néphropathie induite par le contraste, nous avons procédé à une analyse multivariée en utilisant le modèle logistique (régression logistique). Les variables candidates pour l'inclusion dans le modèle initial sont celles liées significativement, en analyse univariée, à la survenue d'une néphropathie induite par le contraste iodé, en adoptant un seuil de 20% (p < 0.20 par le test χ^2 de Wald) pour minimiser l'inflation du risque β [296], et seulement celles avec un p < 0.05 sont retenues dans le modèle final. L'association entre les variables et la survenue d'une néphropathie induite par le contraste est exprimée par l'Odds ratio assorti de son intervalle de confiance à 95%. La capacité discriminative du modèle est évaluée par le c statistic (équivalent de l'aire sous la courbe ROC). L'ajustement ou l'adéquation du modèle aux données observées est évaluée par le test de Hosmer - Lemeshow.

En ce qui concerne l'impact pronostique de la dysfonction rénale sur les événements cardiovasculaires, nous avons estimé les taux de survie et les taux cumulés

de survenue des événements du critère de jugement principal composite et des deux critères de jugement secondaires (mortalité totale et saignements) en utilisant la méthode de Kaplan-Meier qui tient compte du délai qui s'écoule jusqu'à la survenue de l'événement. La précision (intervalle de confiance à 95%) des taux de survie et des taux cumulés d'événements est estimée en utilisant la méthode de Rothman, après avoir estimé la variance des taux de survie par la méthode de Greenwood.

Pour tous les sujets inclus, nous avons défini :

- * La date d'origine : qui correspond à la date d'admission à l'hôpital du patient.
- * La date des dernières nouvelles : date de la dernière consultation pour les sujets qui n'ont pas encore fait l'événement ou date de survenue de l'événement pour les autres.
- * Le statut à la date des dernières nouvelles : l'événement considéré s'est ou ne s'est pas produit.
- * La date de point : identique pour tous les patients et correspond à la date choisie pour faire le bilan et l'analyse des données de l'étude : c'est le premier mars 2014.
- * Le recul (en mois) : correspond au délai écoulé entre la date d'origine et la date de point, c'est-à-dire au délai maximum potentiel d'observation du sujet.
- * Le temps de participation (en mois) : correspond au délai entre la date d'origine et la date des dernières nouvelles. C'est ce temps qui sera utilisé pour l'estimation de la courbe de survie.
- * Les sujets perdus de vue : correspondent aux sujets qui échappent à la surveillance périodique dont ils devaient faire l'objet.
- * Les sujets exclus - vivants : correspondent aux sujets qui se sont soumis aux consultations périodiques dont ils devaient faire l'objet, et qui n'ont pas fait l'événement d'intérêt à la date de point. Les perdus de vue et les exclus vivants correspondent aux sujets « censurés ».

Nous avons ensuite estimé et tracé les courbes de survie ou « courbes de non survenue de l'événement » d'abord pour les deux groupes (groupe 1 sans dysfonction rénale ; groupe 2 avec dysfonction rénale), puis pour les sous-groupes pré-spécifiés et définis par le niveau de DFG estimé.

Les courbes de survie entre groupes sont comparées en utilisant le test du logrank, après avoir vérifié les conditions de validité de ce dernier (c'est-à-dire que les courbes de survie ne se croisent pas franchement, ce qui signifie qu'il n'y a pas

d'interaction qualitative entre le temps et la variable pronostique représentée par le niveau de la fonction rénale).

Les deux groupes de patients (sans et avec dysfonction rénale) ont été comparés sur 3 critères de jugements, donc 3 tests ont été effectués. Pour contrôler l'inflation du risque alpha global, nous avons procédé à un ajustement du risque alpha, c'est-à-dire que la valeur d'alpha est réduite pour chaque test afin d'avoir un risque global qui reste à 5%. Nous avons alors choisi la méthode de correction de Bonferroni consistant à diviser alpha par le nombre de tests à réaliser ; le risque alpha pour chaque analyse a été donc de $0,05 / 3 = 0,017$.

Nous avons par ailleurs effectué des analyses en sous - groupes définis à priori : âge ≥ 65 ans ou < 65 ans ; hommes ou femmes ; STEMI ou NSTEMI-ACS ; SCA antérieurs ou inférieurs ; diabétiques ou non diabétiques ; hypertendus ou non hypertendus ; index de risque ≤ 0.29 ou > 0.29 ; FEVG ≤ 0.40 ou > 0.40 ; stratégie invasive précoce ou absence de stratégie invasive. Dans ces analyses en sous-groupes, nous avons utilisés des tests d'association et surtout des tests d'interaction (pour mieux maîtriser l'inflation du risque alpha).

Pour tenir compte de l'effet d'autres variables pronostiques sur les taux de survenue des événements du critère de jugement principal et de la mortalité totale, nous avons utilisé un modèle d'analyse multivariée semi-paramétrique : le modèle de Cox, qui est une extension de la comparaison des courbes de survie au cas où l'on veut faire un ajustement sur plusieurs variables simultanément.

Les variables que nous avons inclus dans le modèle initial ont été subdivisées en deux catégories :

* La première catégorie est celle des variables que l'on a voulu prendre en compte indépendamment de toute considération statistique issue des observations de notre étude :

- La variable d'intérêt principal qui est le DFG estimé par l'équation MDRD.
- L'index de risque.
- Et l'utilisation d'une thérapie de reperfusion coronaire précoce (thrombolyse ou angioplastie primaire ou stratégie pharmaco-invasive pour les STEMI ; stratégie invasive précoce pour les SCA sans sus-décalage du segment ST).

* La deuxième catégorie est celle des variables que l'on a voulu entrer initialement dans le modèle uniquement si elles sont liées significativement, en analyse univariée, à la survenue du critère de jugement, en adoptant un seuil de 20% ($p < 0.20$) pour minimiser l'inflation du risque β ; les variables candidates étaient :

- Le type de SCA.
- La topographie du SCA.
- Les antécédents d'angioplastie coronaire dans les 6 mois précédents ou de pontage aorto – coronaire.
- La PAS à l'admission.
- La fréquence cardiaque à l'admission.
- La FEVG échographique.
- L'élévation des troponines cardiaques.
- La déviation du segment ST.
- Le taux de glycémie à l'admission.
- Le taux d'hémoglobine à l'admission.
- La présence d'un arrêt cardiaque récupéré à l'admission.
- L'utilisation d'une double antiagrégation plaquettaire.
- L'utilisation des bêtabloquants.
- L'utilisation des statines.
- L'utilisation des bloqueurs du SRAA.

Les règles de codage des variables incluses dans le modèle initial étaient comme suit :

* Si la variable est qualitative dichotomique (ou binaire) : elle prend la valeur 0 si elle est absente, et 1 si elle est présente.

* Si la variable est qualitative à k modalités : elle est scindée en (k-1) variables binaires codées (0/1), en choisissant une classe de référence.

* Si la variable est quantitative continue, elle est soit transformée en variable qualitative à k modalités et codée comme telle, soit introduite dans le modèle comme variable continue avec son unité.

Les variables retenues dans le modèle final ont été sélectionnées selon une procédure automatique (logiciel d'analyse statistique) ; nous avons utilisées une procédure dite « pas à pas » descendante. Les variables sont éliminées du modèle en utilisant le rapport de vraisemblance ou le test de Wald, et le seuil de signification statistique retenu est de 5% ($p < 0.05$).

Les paramètres β_i du modèle de Cox, qui mesurent l'association entre les variables et la survenue du critère de jugement, ont été estimés par la méthode du maximum de vraisemblance, et ont été assortis de leur intervalle de confiance à 95%.

L'association entre la dysfonction rénale et la survenue du critère de jugement principal et la mortalité totale a été exprimée par le Hazard ratio (HR), assorti de son intervalle de confiance à 95%.

L'hypothèse des risques proportionnels (variables qualitatives), qui est l'une des hypothèses principales du modèle de Cox, a été vérifiée sur les données de notre étude par des méthodes graphiques (il s'agit d'un problème d'adéquation du modèle aux données observées): d'une part, nous avons vérifié que les courbes de survie des groupes comparés ne se croisent pas et d'autre part, nous avons tracé les courbes $\ln[-\ln(S(t))]$ et vérifié qu'elles sont parallèles. (\ln = logarithme népérien ; $S(t)$ = fonction de survie). En cas de variable continue, nous avons également vérifié graphiquement l'hypothèse de log-linéarité.

Toutes les analyses ont été réalisées en utilisant le logiciel d'analyse statistique SPSS version 19 [IBM*. SPSS. Statistics. 19].

VIII.9/ Calcul du nombre de sujets nécessaires

Pour estimer la prévalence de la dysfonction rénale chez les patients admis pour SCA, nous avons calculé le nombre minimal de sujets qu'il faudrait inclure comme suit [296] :

$$N = [z_{\alpha/2}]^2 \times P \times Q / i^2$$

N : nombre de sujets nécessaires

$z_{\alpha/2}$ est donné par la table de la loi normale centrée réduite et correspond à la probabilité que la variable Z (qui suit une loi normale centrée réduite) soit supérieure ou égale à $\alpha/2$; α correspond au risque d'erreur de première espèce consenti et si l'on prend $\alpha = 0.05$, alors $z_{\alpha/2} = 1.96$

P : correspond à la prévalence de la dysfonction rénale dans la population des patients présentant un SCA, retrouvée dans d'autres études ou registres antérieurement publiés. Elle se situe entre 30 et 40% [97, 297, 298].

Q correspond à $(1 - P)$.

i : correspond à la précision avec laquelle on voudrait estimer, dans notre étude, la prévalence de la dysfonction rénale chez les patients admis pour SCA ; une précision correspondant à $P/6$ est considérée comme acceptable.

Si l'on prend $P = 30\%$ et $i = 5\%$, alors le nombre minimal de sujets nécessaires est de 323 ; si l'on prend $P = 40\%$ et $i = 6\%$, alors $n = 256$.

Pour évaluer l'impact de la dysfonction rénale sur la survenue des événements du critère de jugement composite, nous avons procédé au calcul du nombre de sujets nécessaires de la manière suivante [296] :

* Nous avons déterminé le nombre minimal d'événements nécessaires m :

$$m = \left[\left[\frac{2 \times z_{\beta} \times HR^{1/2}}{HR + 1} \right] + z_{\alpha} \right]^2 \times \left[\frac{HR + 1}{HR - 1} \right]^2$$

- α et β sont les risques d'erreur consentis, de première et de deuxième espèce respectivement ; pour $\alpha = 5\%$ et $\beta = 10\%$, la table de la loi normale centrée réduite donne $z_{\alpha} = 1.96$ et $z_{\beta} = 1.64$ (pour une formulation bilatérale).
- HR correspond au Hazard ratio, c'est-à-dire au rapport des incidences instantanées de survenue du critère composite entre le groupes avec et sans dysfonction rénale.

$$HR = \lambda_2(t) / \lambda_1(t) = \text{Ln } S_2(t) / \text{Ln } S_1(t)$$

$\lambda_2(t)$ et $\lambda_1(t)$ sont les incidences instantanées dans le groupe 2 (avec dysfonction rénale) et dans le groupe 1 (sans dysfonction rénale) respectivement.

$\text{Ln } S_2(t)$ et $\text{Ln } S_1(t)$ sont les logarithmes népériens des taux de survie sans événements dans le groupe 2 et dans le groupe 1 respectivement.

* Nous avons ensuite estimé le temps t qu'il faudrait pour observer le nombre d'événements m ; celui-ci correspond à la durée moyenne d'exposition au risque de survenue des événements du critère composite. En supposant que l'entrée des sujets dans l'étude soit uniforme : $t = RM + DI/2$.

RM correspond au recul minimum de la série qui est de 06 mois puisque nous avons défini dans le protocole de l'étude que les patients seront suivis au minimum pendant 06 mois.

DI correspond à la durée d'inclusion des patients qui était définie dans le protocole à 24 mois.

t est égal alors à 18 mois.

* Nous avons supposé que le taux d'événements du critère composite à 18 mois chez les patients avec SCA et sans dysfonction rénale de notre population serait proche de celui observé dans d'autres études ou registres antérieurement publiés et serait de l'ordre de 20% [97,269,297]; nous avons par ailleurs, émis l'hypothèse que chez les patients avec SCA et dysfonction rénale, ce taux serait au minimum de 40%. Le HR serait alors de $\text{Ln}(1 - 0.4) / \text{Ln}(1 - 0.2) = 2.3$

Le nombre minimum d'événements nécessaires m est alors de 64.

Le nombre minimum de sujets nécessaires est $N = n_1 + n_2$; n_1 et n_2 sont les nombres de sujets à inclure, sans et avec dysfonction rénale respectivement, avec $n_1 = 2/3 N$ et $n_2 = 1/3 N$ (puisque la fréquence de la dysfonction rénale chez les patients avec SCA est estimée dans la littérature entre 30 et 40%).

$$m = [n_1 \times (0.2) + n_2 \times (0.4)]; \text{ avec } n_1 = 2 \times n_2$$

On en déduit que $n_1 = 180$, $n_2 = 60$ et $N = 240$. Si l'on accepte un taux de perdus de vue de l'ordre de 10% au maximum (taux généralement accepté dans la littérature), alors il faudrait inclure 264 patients au total. Et pour tenir compte de l'ajustement du risque alpha proposé ci-dessus (méthode de Bonferroni), il faudrait inclure 304 patients au total.

Finalement, pour estimer la prévalence de la dysfonction rénale, il faudrait inclure un nombre minimal de sujets de 323; et pour évaluer l'impact pronostique de la dysfonction rénale sur les événements cardiovasculaires, il faudrait inclure au minimum 304 sujets. Nous avons alors conclu que le nombre de sujets nécessaires pour répondre aux deux objectifs était au minimum de 323 patients.

IX/ Résultats

IX.1/ Principales caractéristiques cliniques et démographiques de la population

IX.1.a/ Effectif de la population

Entre avril 2011 et août 2013, nous avons recruté 625 patients consécutifs admis dans notre centre pour SCA datant de moins de 72 heures.

IX.1.b/ Origine géographique

Les patients « drainés » par notre centre hospitalier régional universitaire provenaient essentiellement de quatre wilayas et se répartissaient comme suit [Fig. 1] :

- 73.3 % des patients inclus résidaient dans la wilaya de Tizi-Ouzou ;
- 16.6% résidaient dans la wilaya de Boumerdes ;
- 5.1% résidaient dans la wilaya de Bouira ;
- 2.6% résidaient dans la wilaya de Bejaia ;
- et les 2.4% restants avaient une autre origine géographique.

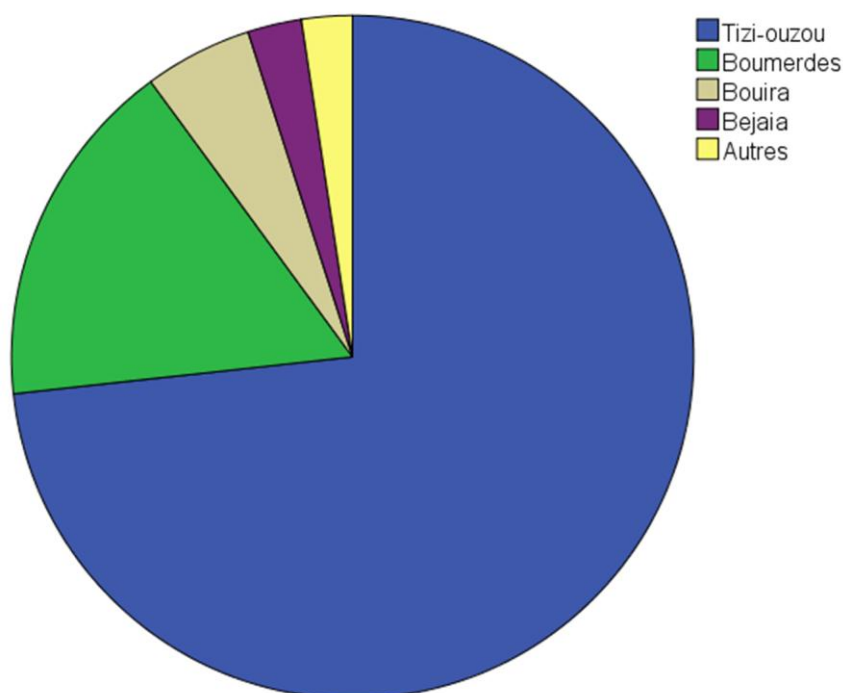


Fig. 1 : Origine géographique des patients.

IX.1.c/ Répartition selon l'âge

L'âge moyen de la cohorte était de 63.5 ± 12.9 ans, avec des extrêmes de 23 et 97 ans. La médiane d'âge était de 64 ans, c'est à dire que la moitié de nos patients était âgée de moins de 64 ans. 25% des sujets de notre cohorte étaient âgés de moins de 55 ans et 25% d'entre eux dépassaient l'âge de 72 ans au moment de l'inclusion dans l'étude.

La répartition des patients par classe d'âge est illustrée par la [Tab. 1a].

<i>Classes d'âge</i>	<i>Effectifs</i>	<i>Pourcentage</i>	<i>Pourcentage cumulé</i>
< 30	4	0,6	0,6
de 30 à 39	22	3,5	4,2
de 40 à 49	66	10,6	14,7
de 50 à 59	136	21,8	36,5
de 60 à 69	196	31,4	67,8
de 70 à 79	131	21,0	88,8
80 et plus	70	11,2	100,0
<i>Total</i>	625	100,0	

Tab. 1a : Répartition par classe d'âge.

IX.1.d/ Répartition selon le sexe

Notre population était composée de 442 hommes (soit 70.7%) et de 183 femmes (soit 29.3%) ; le sexe ratio était de 2.4 [Fig. 2 et Tab. 1b].

<i>Sexe</i>	<i>Catégories d'âge</i>							<i>Total</i>
	< 30	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80 et plus	
<i>Sexe masculin</i>	4	20	54	112	132	83	37	442
<i>Sexe féminin</i>	0	2	12	24	64	48	33	183
<i>Total</i>	4	22	66	136	196	131	70	625

Tab. 1b : Répartition selon le sexe.

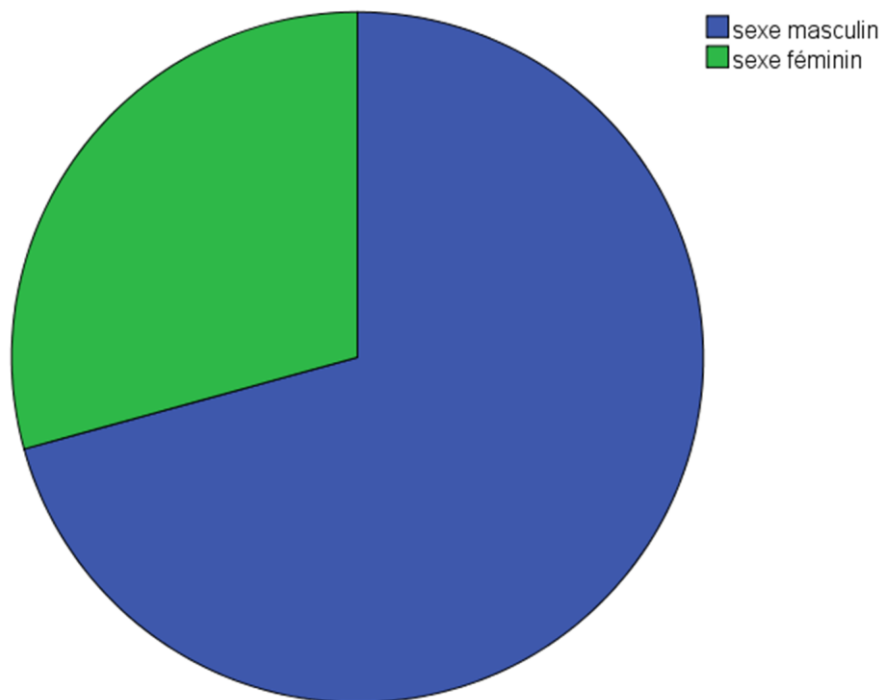


Fig. 2. Répartition selon le sexe.

IX.1.e/ Fréquence des principaux facteurs de risque cardiovasculaire

Des antécédents d'hypertension artérielle traitée ont été notés chez 344 de nos patients (55 %) ; 347 sujets (55.5%) étaient traités pour diabète sucré ou avaient une glycémie à l'admission supérieure à 2 g/l ; sur les 442 sujets de sexe masculin inclus, 414 étaient fumeurs soit 66.6% de la population d'étude et 93.6% des hommes de la cohorte. La fréquence de la dyslipidémie n'était pas considérée dans notre étude car les dosages lipidiques n'étaient pas disponibles en permanence dans notre centre durant la période où se déroulait l'étude.

La répartition du nombre de facteurs de risque dans notre population était comme suit : 108 sujets (17.3%) n'avaient aucun facteur de risque ; 292 (46.7%) présentaient un facteur de risque ; 197 (31.5%) cumulaient deux facteurs de risque et 28 (4.5%) cumulaient trois facteurs de risque [Fig. 3].

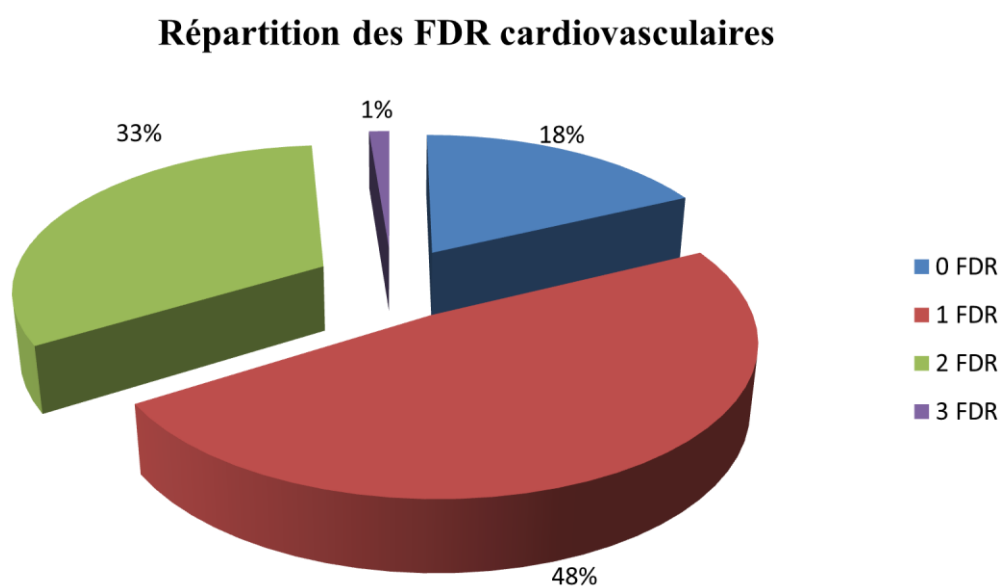


Fig. 3.

Par ailleurs, des antécédents d'angioplastie coronaire dans les 6 mois précédents ou de pontage aorto-coronaire étaient présents chez 29 patients (4.6%) ; 41 patients (6.5%) avaient des antécédents d'AVC, 59 (9,4%) des antécédents d'AOMI et 76 (12.1%) des antécédents de fibrillation auriculaire documentée.

IX.1.f/ Type et topographie des SCA

Les patients présentaient un SCA avec sus-décalage persistant du segment ST (STEMI) dans 379 cas (60.6%) ; dans les 246 autres cas (39.4%), il s'agissait de SCA sans sus-décalage du segment ST (NSTE-ACS). Parmi ces derniers, 157 sujets avaient des taux de marqueurs biologiques de nécrose myocardique (troponines I ou T cardiaques) élevés : il s'agissait des NSTEMI qui représentaient ainsi 63.8% de l'ensemble des SCA sans sus-décalage du segment ST (et 25.1% de l'ensemble de la population); les 89 autres patients présentaient un angor instable (36.2% des NSTE-ACS et 14.3% de l'ensemble de la population) [Fig. 4].

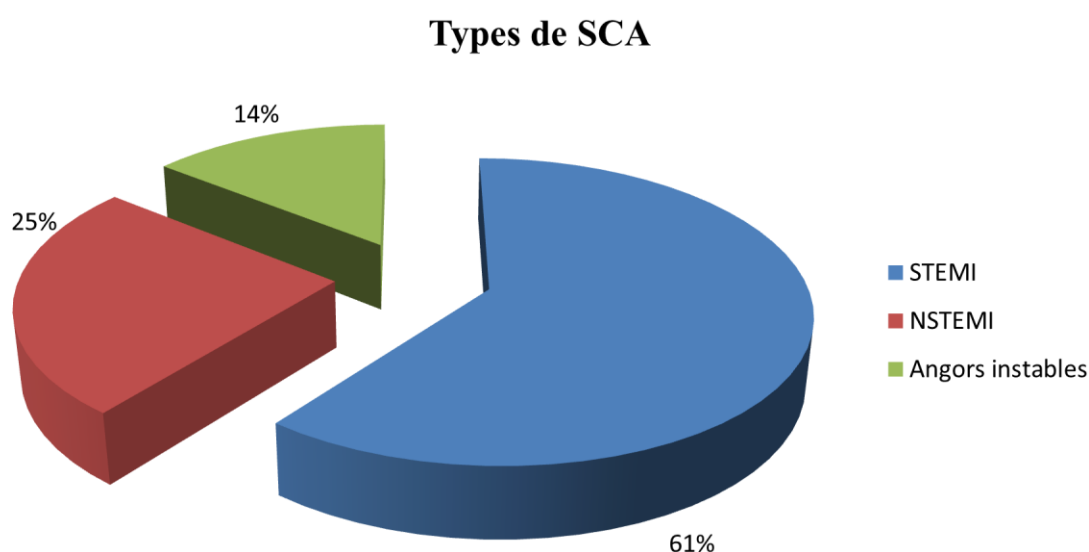


Fig. 4.

La déviation du segment ST était présente sur l'électrocardiogramme de l'ensemble des patients avec STEMI (sus-décalage) ; l'électrocardiogramme des patients avec NSTE-ACS montrait une déviation du segment ST (sous-décalage) dans 137 cas (55.7%) et des ondes T négatives isolées dans 109 cas (44.3%) [Fig. 5].

La topographie des SCA était antérieure chez 414 sujets (66.2%) et inférieure (ou postérieure) chez les 211 autres (33.8%). La topographie antérieure était la plus fréquente aussi bien en cas de STEMI (n = 229, soit 60.4%) ou de NSTE-ACS (n = 185, soit 75.2%) [Fig. 5 et Tab. 2a]. Le délai écoulé entre le début des symptômes et la présentation au service des urgences de notre institution était ≤ 12 heures dans la moitié des cas (300/625) et ≤ 24 heures dans près de 80% des cas (492/625).

Topographies des SCA	Types de SCA		Total
	SCA ST +	SCA ST -	
Antérieure	229	185	414
Inférieure	150	61	211
Total	379	246	625

Tab. 2a. Types de SCA.

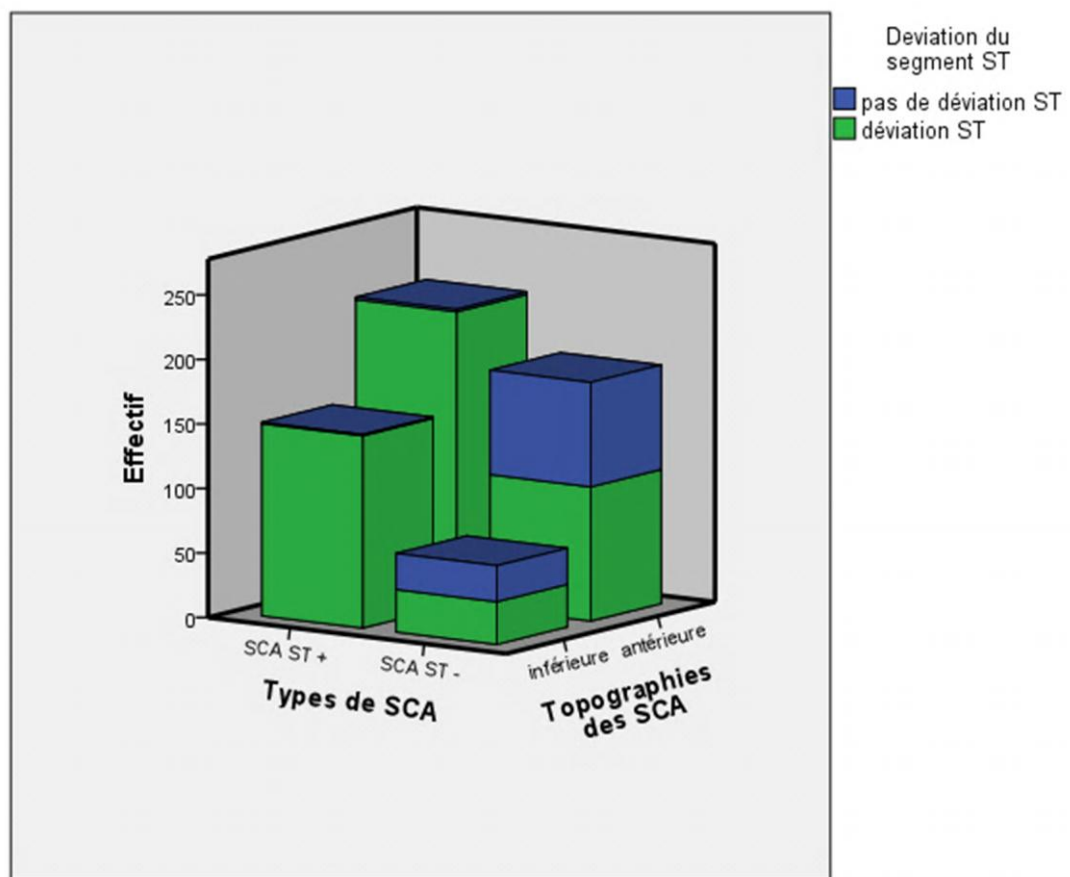


Fig. 5 : Types et topographies des SCA

IX.1.g/ Index de risque à l'admission

Environ un tiers des sujets appartenait au premier quartile d'index de risque, un peu plus d'un quart au deuxième quartile, un peu moins d'un quart au troisième quartile et un cinquième au dernier quartile [Tab. 2b].

<i>Quartiles d'index de risque</i>	<i>Effectifs</i>	<i>Pourcentage</i>	<i>Pourcentage cumulé</i>
de 0 à 0,14	183	29,3	29,3
de 0,15 à 0,29	174	27,8	57,1
de 0,30 à 0,43	139	22,2	79,4
de 0,44 à 1	129	20,6	100,0
Total	625	100,0	

Tab. 2b. Quartiles d'index de risque

IX.1.h/ Pression artérielle systolique et fréquence cardiaque à l'admission

La pression artérielle systolique et la fréquence cardiaque moyennes de la cohorte étaient respectivement de 124.1 ± 25.6 mm Hg et 89.2 ± 20.3 battements /mn. Les proportions de sujets en fonction des catégories de PAS et de fréquence cardiaque sont illustrées par le [Fig. 6].

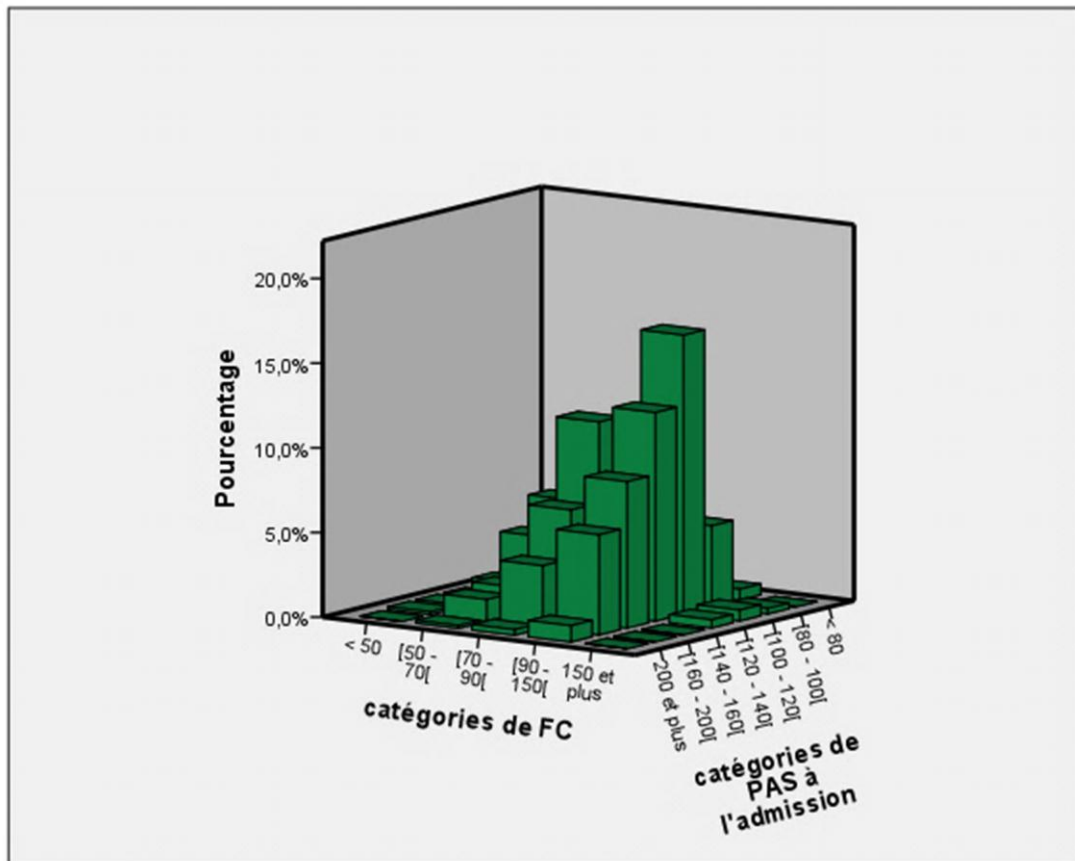


Fig. 6. Répartition selon la PAS et la fréquence cardiaque à l'admission.

IX.1.i/ Fraction d'éjection ventriculaire gauche

La FEVG moyenne de la population était de $48 \pm 11.5\%$, avec des valeurs extrêmes de 19% et 80%. La FEVG était préservée ($> 40\%$) chez 2/3 des patients ($n = 426$) et altérée ($\leq 40\%$) dans 1/3 des cas [Fig. 7].

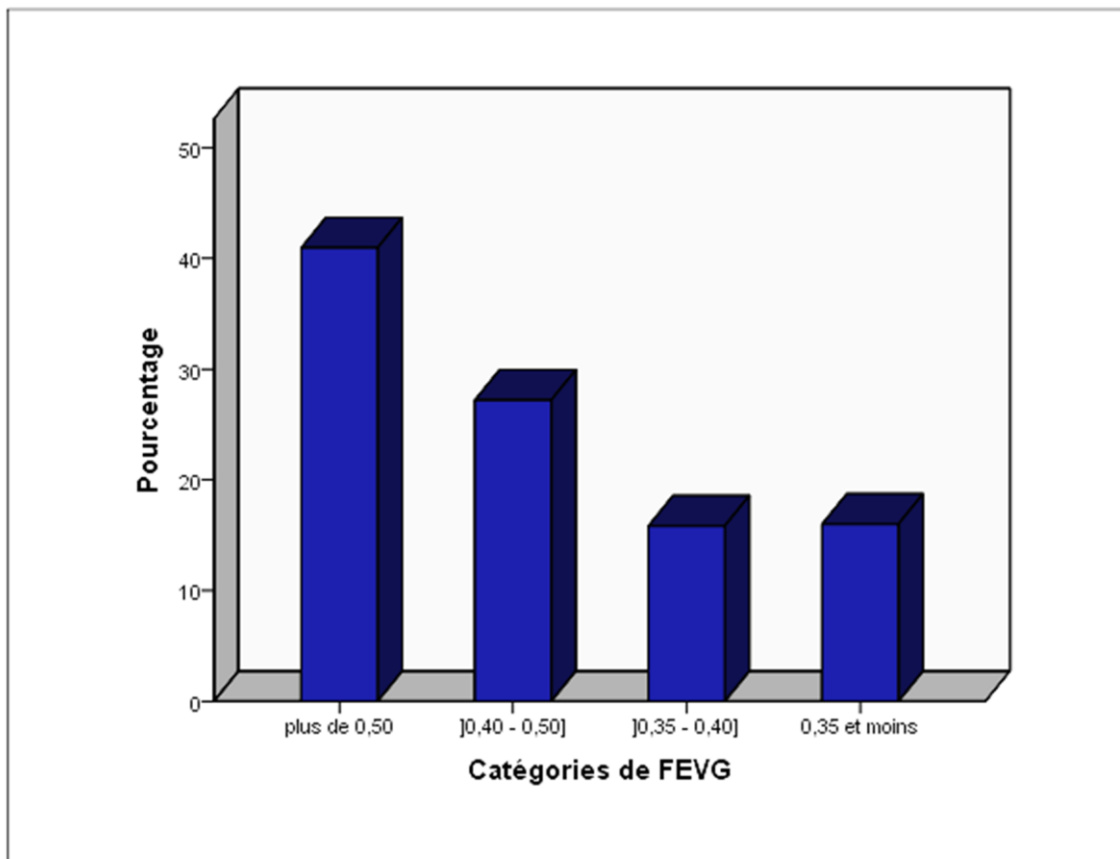


Fig. 7. Répartition selon la FEVG à l'admission.

IX.1.j/ Taux de glycémie à l'admission

Le taux de glycémie moyen à l'admission de la cohorte était de 1.73 ± 0.85 g/l. 8.3% des patients avaient une glycémie à l'admission inférieure à 0.9 g/l ; 64.5% une glycémie entre 0.9 et 2 g/l, et 27.2% une glycémie supérieure à 2 g/l [Fig. 8 et Tab. 2c].

<i>Taux de glycémie à l'admission</i>	<i>moins de 0,9</i>	<i>[0,9 - 2]</i>	<i>plus de 2</i>	<i>Total</i>
Types de SCA				
SCA ST +	26	254	99	379
SCA ST -	26	149	71	246
Total	52	403	170	625

Tab. 2c. Taux de glycémie à l'admission.

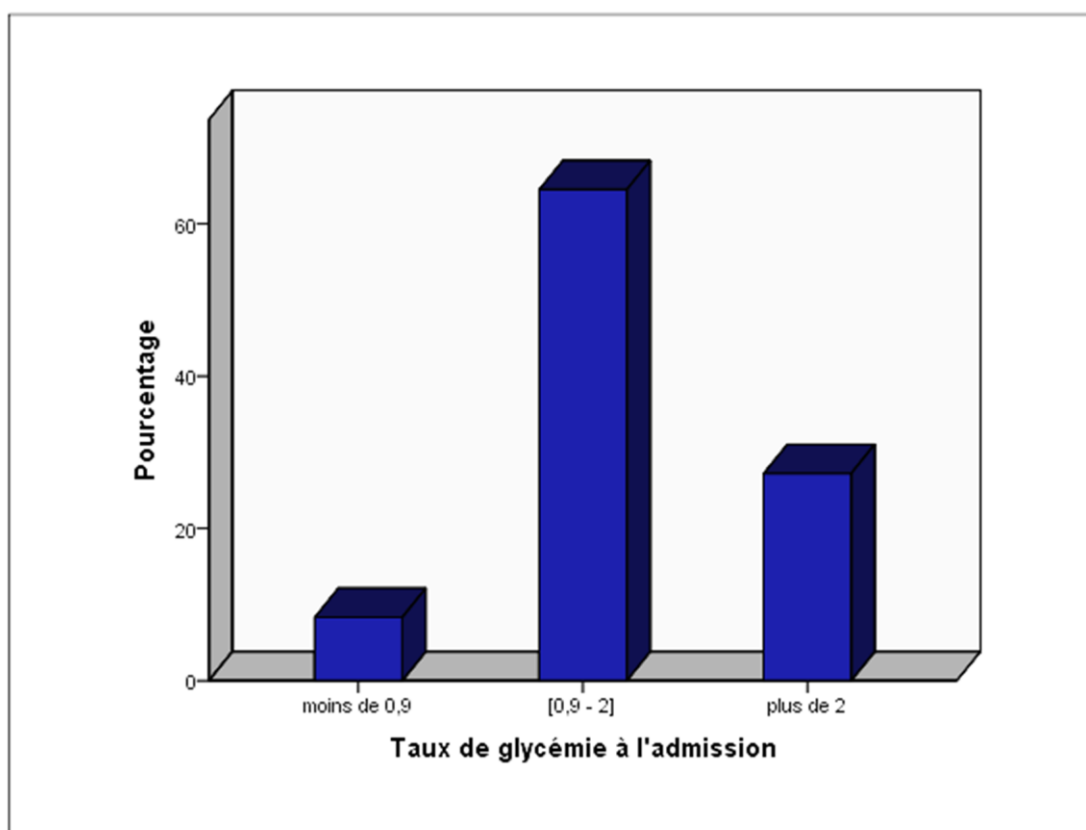


Fig. 8. Répartition selon le taux de glycémie à l'admission.

IX.1.k/ Taux d'hémoglobine à l'admission

Le taux d'hémoglobine moyen de nos patients était de 12.6 ± 1.8 g/dl, avec des valeurs extrêmes de 6.1 g/dl et 18.4 g/dl.

35% des patients avaient un taux d'hémoglobine à l'admission inférieur à 12 g/dl. Moins de 1% des sujets avaient un taux d'hémoglobine inférieur à 8g/dl [Fig. 9 et Tab. 2d].

Types de SCA	Catégories d' Hb					Total
	14 et plus	[12 - 14[[10 - 12[[8 - 10[< 8	
SCA ST +	97	158	99	22	3	379
SCA ST -	51	101	75	17	2	246
Total	148	259	174	39	5	625

Tab. 2d. Taux d'hémoglobine à l'admission.

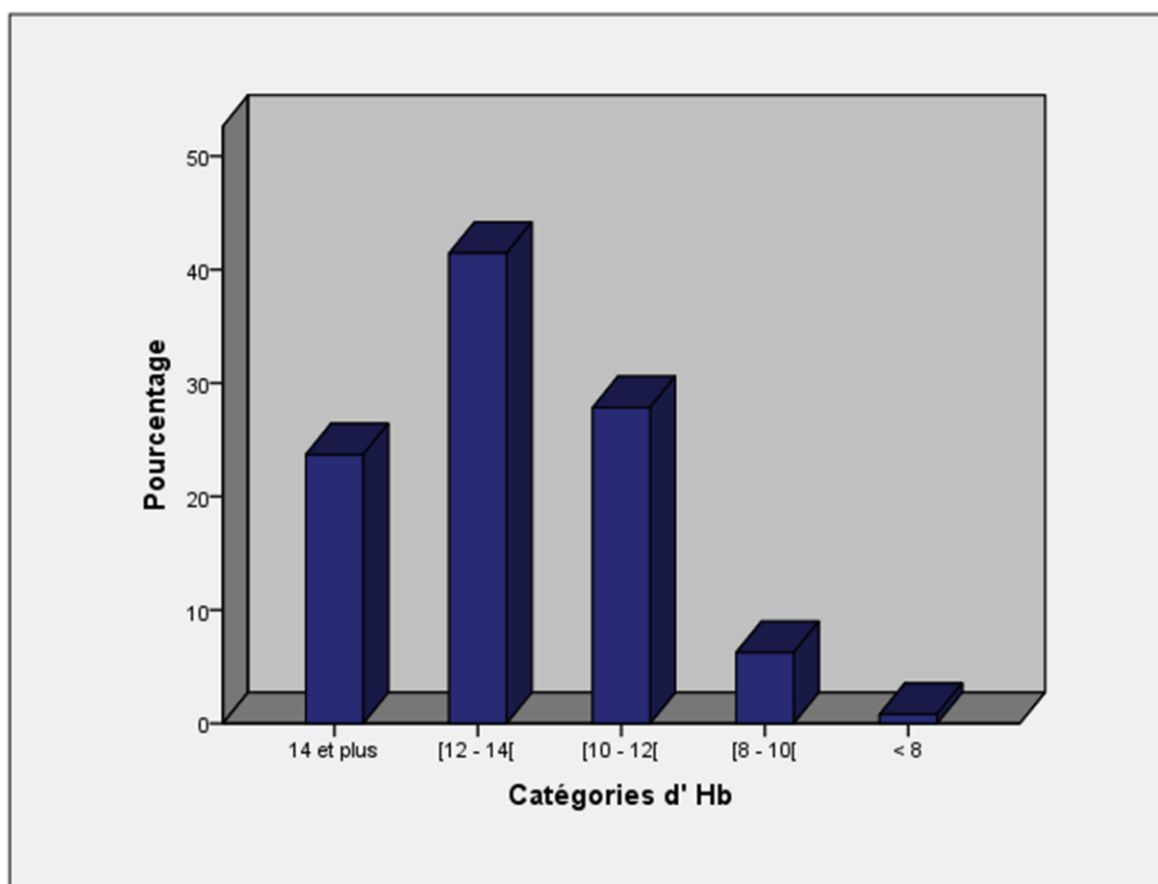


Fig. 9. Répartition selon le taux d'hémoglobine à l'admission.

IX.1.l/ Score de risque hémorragique

Le risque de saignement a été évalué en utilisant le score CRUSADE. Le score moyen de la population était de 37.73 ± 13.98 , ce qui correspond à un risque de saignement majeur à l'hôpital étiqueté d'intermédiaire pour notre cohorte prise globalement.

La répartition des catégories de score de risque hémorragique dans la population d'étude est bien illustrée par le [Fig. 10].

IX.1.m/ Thérapies reçues

Une stratégie invasive (coronarographie précoce avant 72 heures et angioplastie) a été pratiquée chez 286 patients (45.8 %). Ces procédures invasives correspondaient aux situations cliniques suivantes [Fig. 11] :

*Stratégie pharmaco-invasive dans le cadre des STEMI, c'est-à-dire thrombolyse dans les 12 premières heures suivant le début de la douleur puis une coronarographie est réalisée 3 à 24 heures plus tard : cette attitude concernait 123 patients avec STEMI (soit 32.5 % des STEMI et 49% des STEMI reperfusés).

*Angioplastie primaire : réalisée chez 30 patients avec STEMI (7.9 % des STEMI et 12% des STEMI reperfusés).

*Ischémie persistante ou récurrence ischémique au-delà de 24 heures suivant le début de la douleur chez des patients avec STEMI : cela concernait 38 de nos patients (10 % des STEMI et 15.1% des STEMI reperfusés).

*NSTEMI : une stratégie invasive précoce a été entreprise chez 95 patients avec NSTEMI-ACS associé à une élévation des troponines cardiaques (38.6 % des patients avec NSTEMI-ACS).

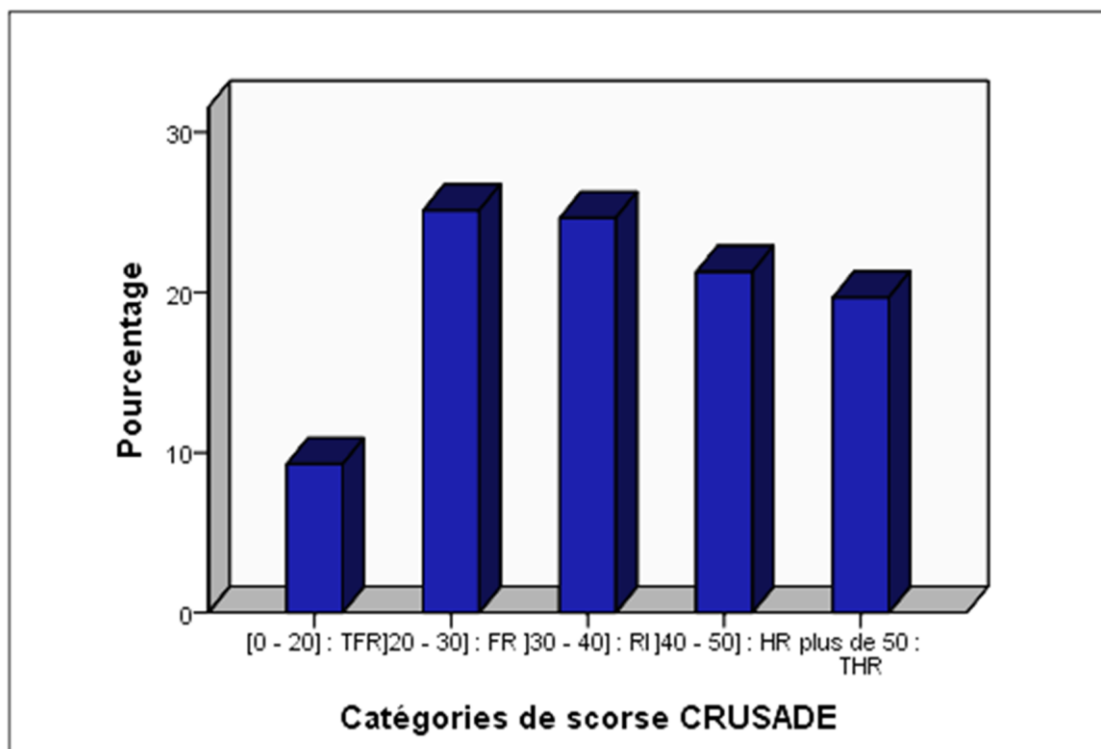


Fig. 10. Répartition selon le score de risque hémorragique.

La thrombolyse par voie intraveineuse dans les 12 premières heures suivant le début de la douleur a été utilisée chez 183 patients avec STEMI (soit 48.3 % des STEMI).

Durant la phase hospitalière, les taux de prescription de l'aspirine, du clopidogrel, des héparines, des bloqueurs du SRAA, des statines, des bêtabloquants et des antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes étaient respectivement de 97.3% (n = 608) ; 94.4% (n = 590) ; 95.7% (n = 598) ; 88.3% (n = 552) ; 96.3% (n = 602) ; 82.9% (n = 518) et 15.5% (n = 97).

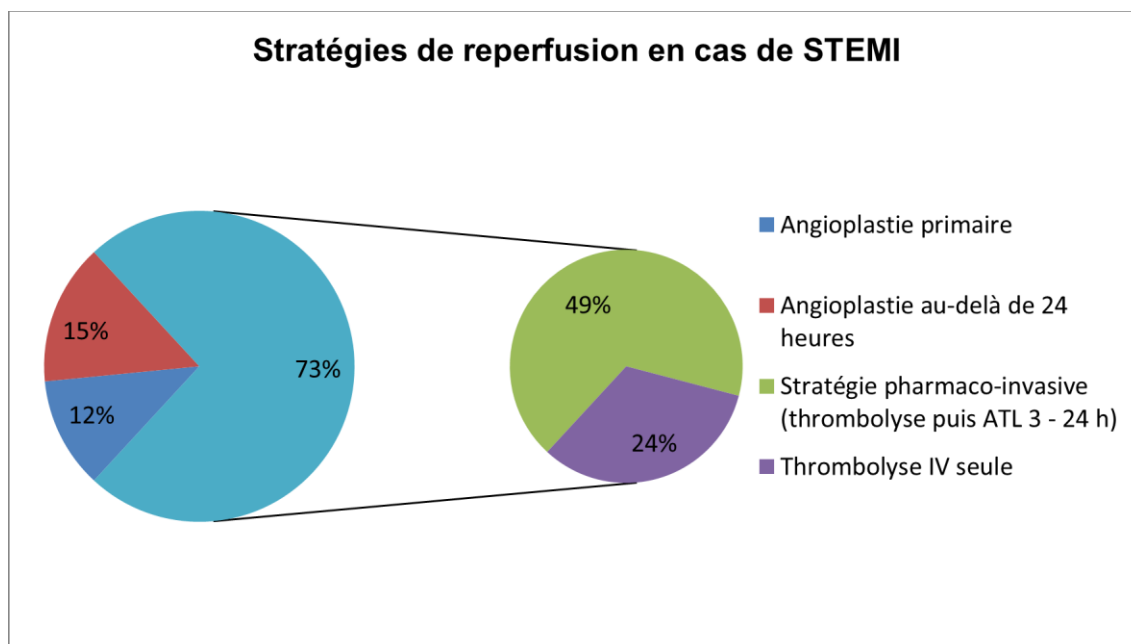


Fig. 11.

IX.1.n/ Mort subite récupérée à l'admission

53 sujets ont présenté un arrêt cardiaque récupéré à l'admission, soit 8.5% [IC à 95% : (6.4% ; 10.7%)].

Dans 37 cas, il s'agissait de fibrillations ventriculaires ressuscitées par choc électrique externe, et dans 16 cas d'un bloc auriculo-ventriculaire de haut degré ayant nécessité une stimulation cardiaque qui était définitive dans 14 cas.

IX.2/ Prévalence de la dysfonction rénale

IX.2.a/ Créatinine sérique à l'admission

Le taux moyen de créatinine sérique de nos patients était de 12.83 ± 7.23 mg/dl, avec des extrêmes de 5 et 138 mg/dl. La créatininémie médiane était de 11 mg/dl.

25% des patients avaient une créatininémie ≤ 10 mg/dl (1^{er} quartile), 50% une créatininémie ≤ 11 mg/dl (Médiane) et 75% une créatininémie ≤ 14 mg/dl.

Le taux de créatinine sérique dans notre population ne suivait pas une distribution normale [Fig. 12].

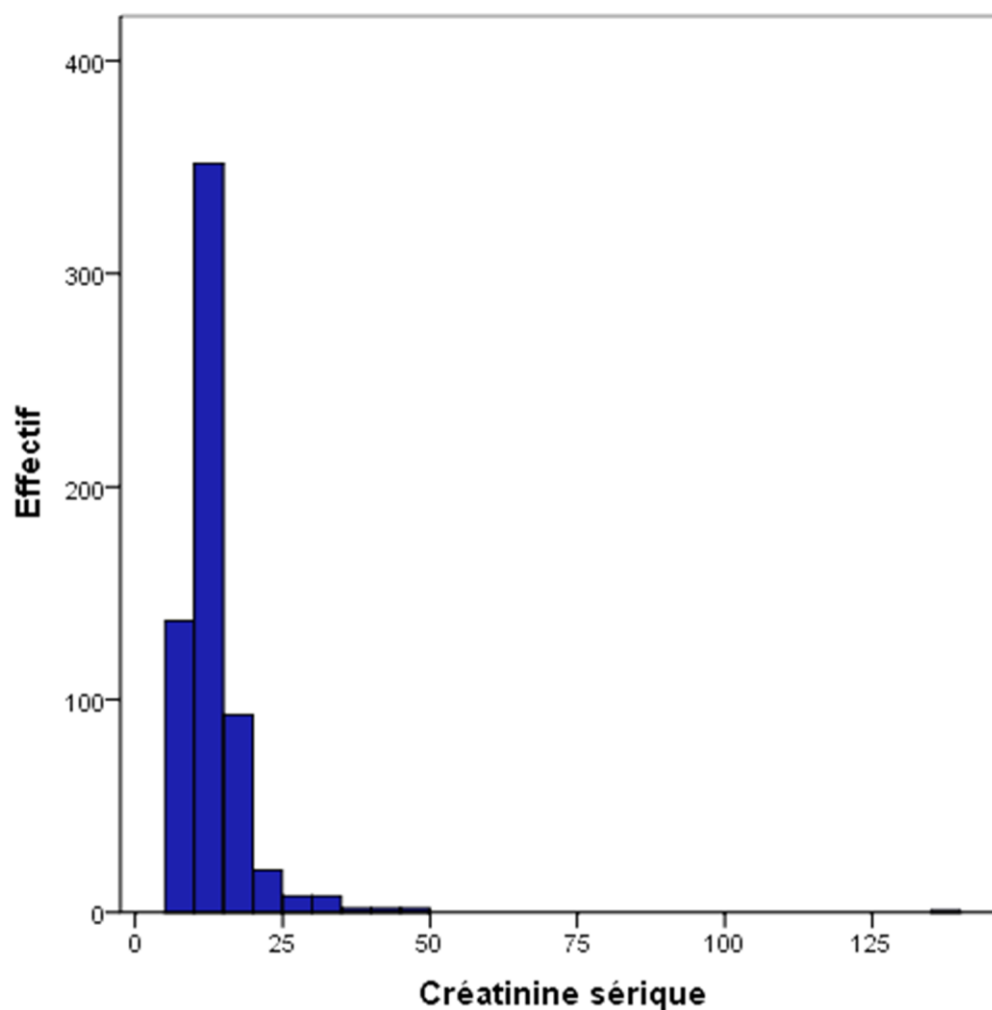


Fig. 12. Distribution de la créatinine sérique dans la population d'étude.

En effet, l'hypothèse de normalité est rejetée ($p < 0.001$) en utilisant le test statistique d'ajustement de Kolmogorov- Smirnov [Tab. 3].

	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk		
	Statistique	ddl	Signification	Statistique	ddl	Signification
Créatinine sérique	0,218	625	0,000	0,488	625	0,000

Tab. 3. Tests d'ajustement de la distribution de la créatininémie à la loi normale.

Ceci est également illustré par des méthodes graphiques qui montrent cet écart à la normalité [Fig. 13].

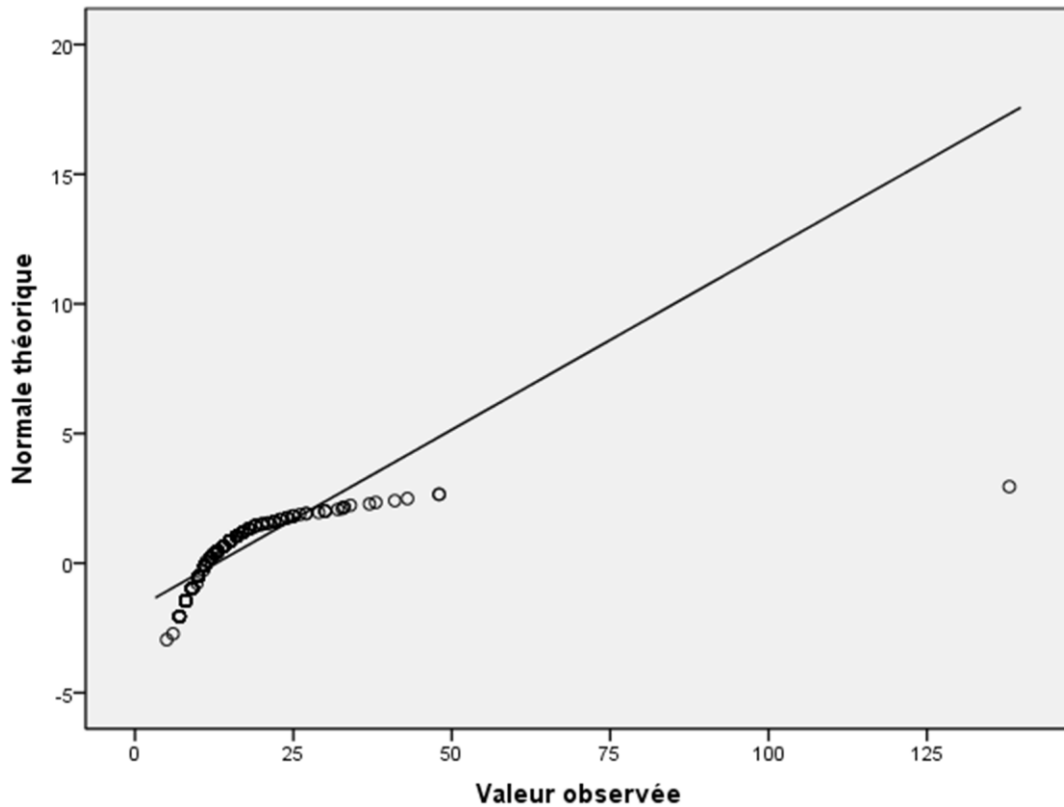


Fig. 13. Diagramme Q-Q des résidus de créatinine sérique.

IX.2.b/ DFG estimé par l'équation MDRD

Le DFG estimé par l'équation MDRD de nos patients était en moyenne de 64.70 ± 22.07 ml/mn/1.73 m², avec des valeurs extrêmes de 2.81 et 141.88 ml/mn/1.73 m².

Le DFG estimé était ≤ 50.63 ml/mn/1.73 m² chez 25% des sujets (1^{er} quartile), ≤ 65.50 ml/mn/1.73 m² chez 50% des patients (2^{ème} quartile ou médiane) et ≤ 79.18 ml/mn/1.73 m² chez 75% des sujets (3^{ème} quartile) [Fig. 14].

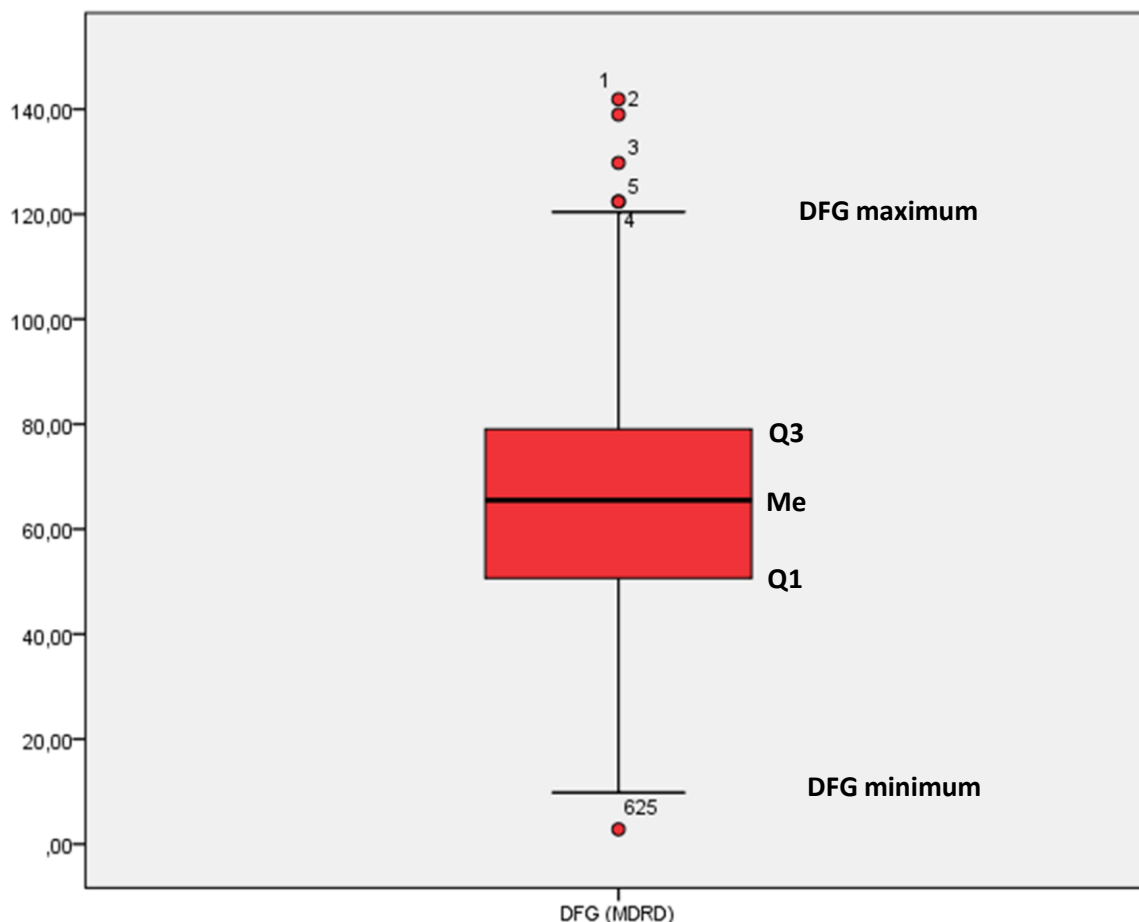


Fig. 14. Quartiles de DFG estimé par l'équation MDRD.

La distribution du DFG estimé dans notre cohorte était celle d'une loi normale de moyenne $64.7 \text{ ml/mn}/1.73 \text{ m}^2$ et d'écart-type 22.07 [Fig. 15].

L'hypothèse de normalité de la distribution du DFG estimé dans notre échantillon a été vérifiée par des tests statistiques d'ajustement à la loi normale (en particulier le test de Kolmogorov –Smirnov) ; en effet l'hypothèse de normalité n'était pas rejetée puisque $p > 0.05$ [Tab. 4].

	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk		
	Statistique	ddl	Signification	Statistique	ddl	Signification
DFG (MDRD)	0,035	625	0,066	0,996	625	0,166

Tab. 4. Tests d'ajustement de la distribution du DFG estimé (MDRD) à la loi normale.

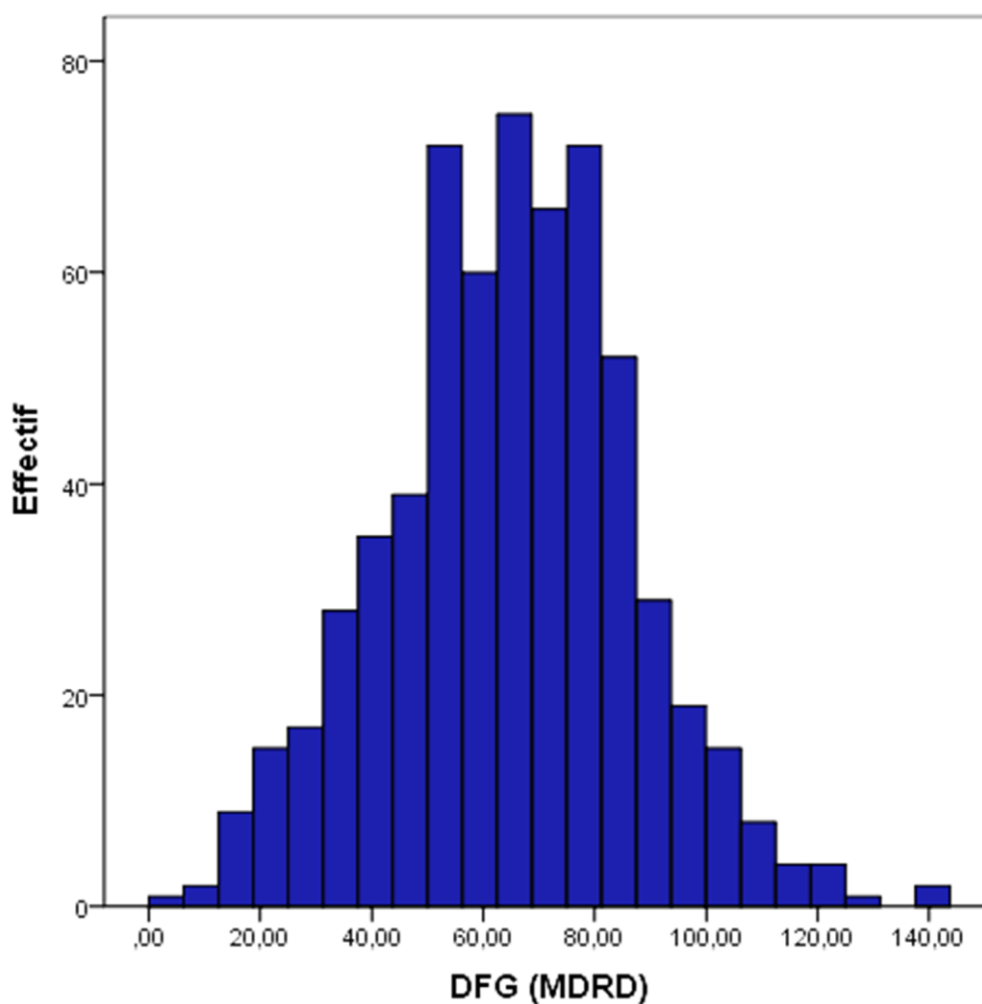


Fig. 15. Distribution du DFG estimé dans la population d'étude.

L'hypothèse de normalité de la distribution du DFG estimé a été également vérifiée par des méthodes graphiques [Fig. 16].

Nous avons classés les DFG estimés de nos patients en cinq catégories, en se basant sur la classification de la MRC en cinq stades, établie par la « National Kidney Foundation » [Tab. 5 et Fig. 17] :

- 11.2% des patients (n = 70) avaient un DFG estimé ≥ 90 ml/mn/1.73 m² (stade 1 de MRC) ;
- 48.2% (n = 301) avaient un DFG estimé entre 60 et 90 ml/mn/1.73 m² (stade 2 de MRC) ;
- 34.4% (n = 215) avaient un DFG estimé entre 30 et 60 ml/mn/1.73 m² (stade 3 de MRC) ;
- 5.4% (n = 34) avaient un DFG estimé entre 15 et 30 ml/mn/1.73 m² (stade 4) ;
- 0.8% (n = 5) avaient un DFG estimé inférieur à 15 ml/mn/1.73 m² (stade 5).

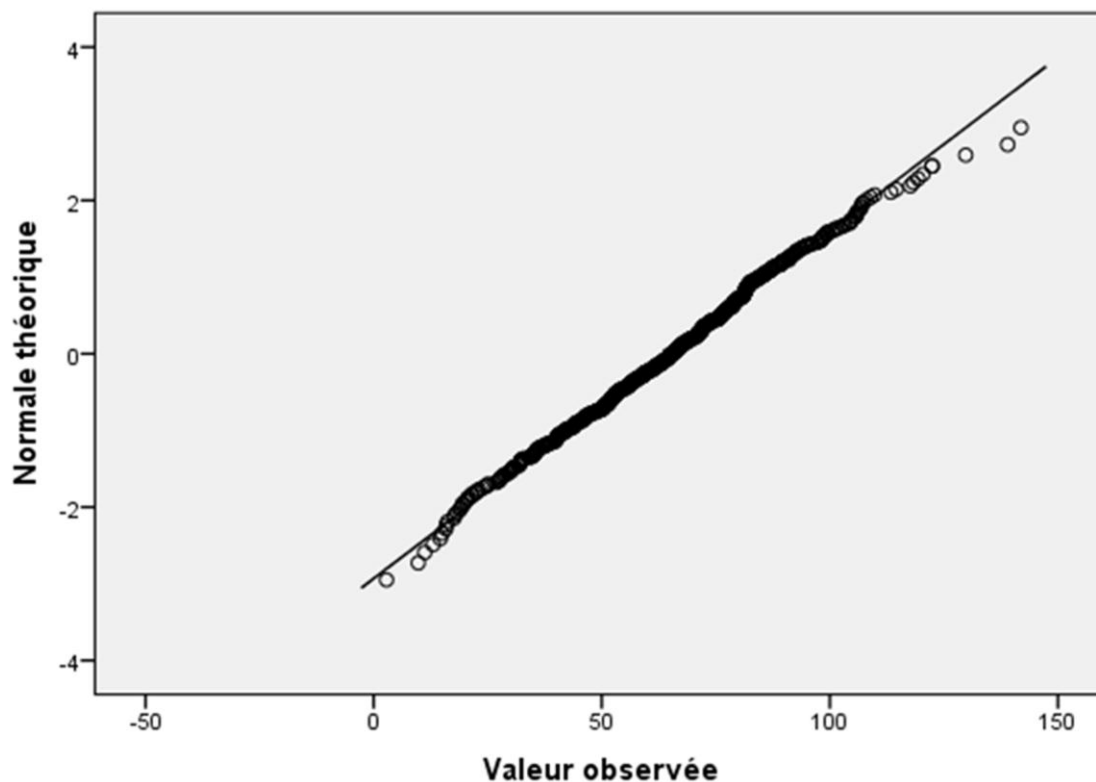


Fig. 16 : Diagramme Q-Q des résidus de DFG.

<i>DFG estimé</i>	<i>Effectifs</i>	<i>Pourcentage</i>	<i>Pourcentage cumulé</i>
90 et plus	70	11,2	11,2
[60 - 90[301	48,2	59,4
[30 - 60[215	34,4	93,8
[15 - 30[34	5,4	99,2
<15	5	0,8	100,0
Total	625	100,0	

Tab. 5. Répartition selon les 5 stades de MRC.

La prévalence de la dysfonction rénale, telle que définie dans le protocole de l'étude (DFG estimé par l'équation MDRD < 60 ml/mn/1.73 m²), chez les

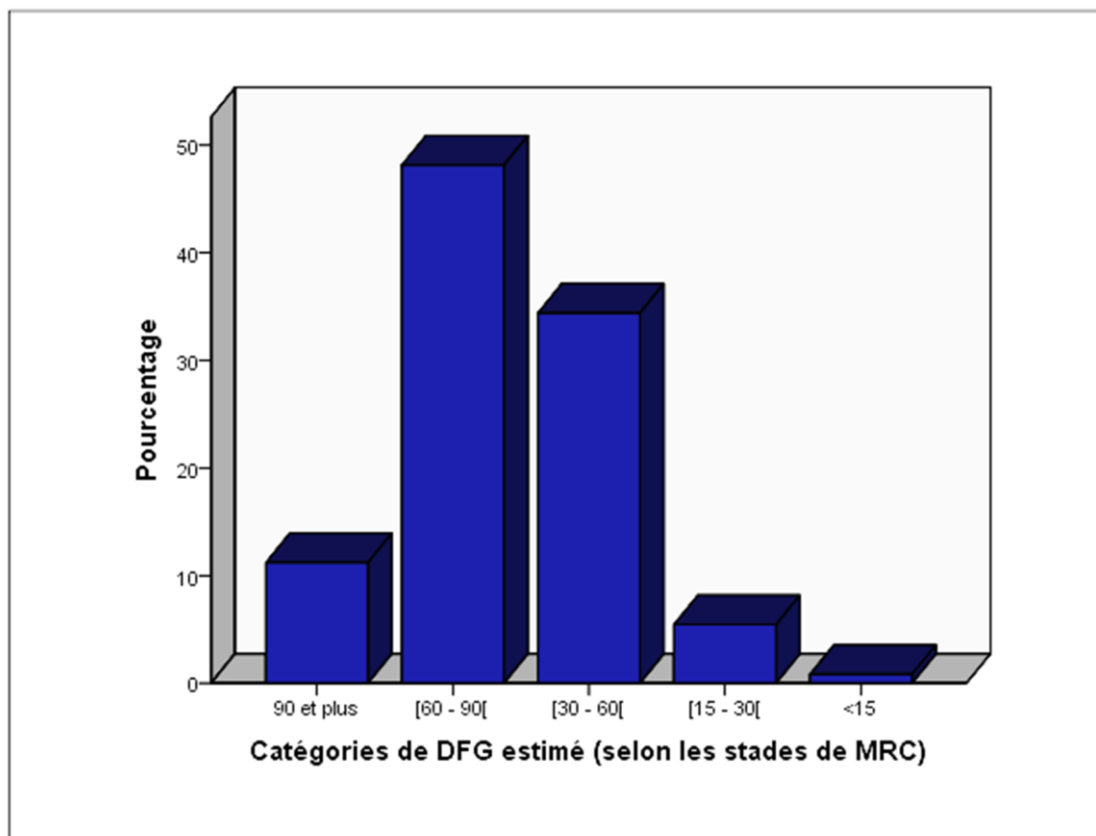


Fig. 17. Répartition selon les 5 stades de MRC.

patients admis pour SCA au centre hospitalier régional de Tizi-Ouzou était de 40.6% (n = 254) [Fig. 18], avec un intervalle de confiance à 95% de [36.7% - 44.5%].

Le plus souvent, cette dysfonction rénale était méconnue puisque seuls 11% (28/254) de ces patients avaient déjà consultés au moins une fois en milieu néphrologique.

Nous avons également tenté d'estimer la prévalence de la dysfonction rénale en se basant, cette fois-ci, sur le taux de créatinine sérique. La « limite supérieure de la normale » utilisée par le laboratoire de notre institution était de 14 mg/l. La prévalence de la dysfonction rénale, définie par une créatininémie > 14 mg/l, était alors de 21.8% (n = 136), avec un intervalle de confiance à 95% de [18.6% - 25%].

La prévalence de la dysfonction rénale, basée sur le taux de créatinine sérique, dans notre population, était pratiquement inférieure de moitié à celle calculée par le DFG estimé par la formule MDRD.

Prévalence de la dysfonction rénale

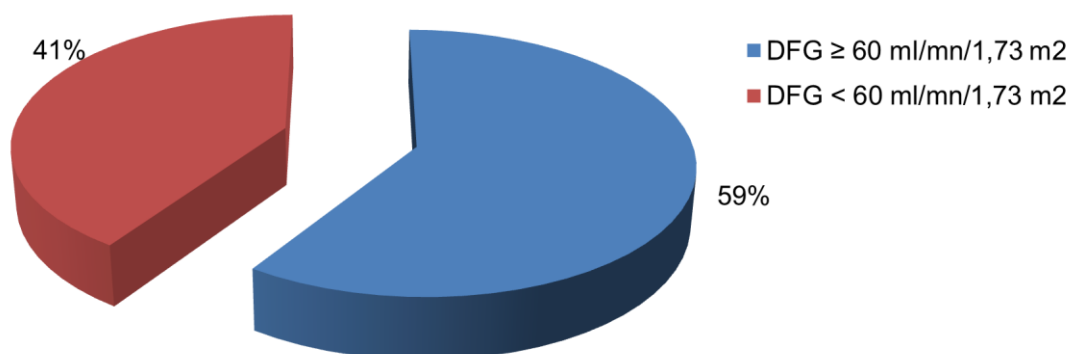


Fig. 18.

Nous avons, par ailleurs, déterminé la valeur seuil de créatininémie qui permettait d'identifier dans notre population les patients dont le DFG estimé était inférieur strictement à $60 \text{ ml/mn}/1.73 \text{ m}^2$, avec une sensibilité et une spécificité optimales, en utilisant les courbes ROC [Fig. 19].

Ce seuil de créatininémie était de 11.43 mg/dl ; il permettait de séparer les patients avec DFG estimé inférieur strictement à $60 \text{ ml/mn}/1.73 \text{ m}^2$ et ceux ayant un DFG estimé supérieur ou égal à $60 \text{ ml/mn}/1.73 \text{ m}^2$ avec une sensibilité de 86.6% et une spécificité de 80.1% .

Lorsque l'on considérait la valeur seuil de 14 mg/dl utilisée par le laboratoire de notre institution, la sensibilité et la spécificité étaient de 62.6% et 99.85% respectivement. Cela veut dire qu'avec ce seuil de créatininémie, on était capable d'identifier pratiquement tous les sujets sans dysfonction rénale (DFG estimé $\geq 60 \text{ ml/mn}/1.73 \text{ m}^2$) mais qu'on était à l'inverse peu performant pour identifier les sujets avec dysfonction rénale (DFG estimé $< 60 \text{ ml/mn}/1.73 \text{ m}^2$). Autrement dit, avec un seuil de 14 mg/dl de créatininémie, le taux de faux positifs était inférieur à 1% , alors que le taux de faux négatifs avoisinait les 40% . Les valeurs prédictives positive (VPP) et négative (VPN) avec ce seuil de 14 mg/dl de créatininémie étaient de 30% et 79.6% respectivement.

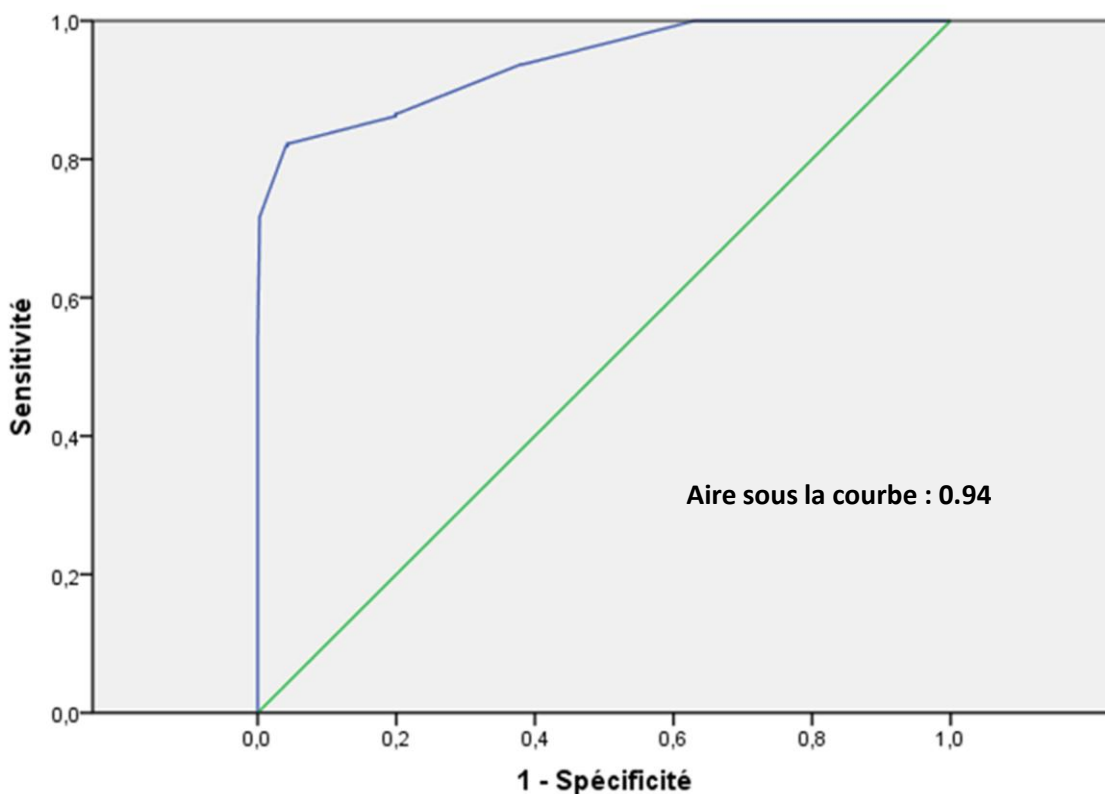


Fig. 19. Courbe ROC illustrant les sensibilités et spécificités de différents seuils de créatininémie pour la détection d'un DFG estimé < 60 ml/mn/1.73 m².

La prévalence de la dysfonction rénale au sein de notre cohorte de patients avec SCA augmentait avec l'âge de ces derniers. Elle était, en effet, de 0% chez les patients de moins de 30 ans ; de 4.5% entre 30 et 39 ans ; de 9.1% entre 40 et 49 ans ; de 23.5% entre 50 et 59 ans ; de 43.9% entre 60 et 69 ans ; de 58.8% entre 70 et 79 ans ; et de 74.3% chez les sujets de 80 ans ou plus [Tab. 6 et Fig. 20a]. La différence entre ces pourcentages était statistiquement significative ($\chi^2 = 149.626$; ddl = 6 ; $p < 0.001$).

Par ailleurs, la sévérité de la dysfonction rénale était d'autant plus importante que l'âge des patients était avancé [Fig. 20b].

<i>Classes d'âge</i>	<i>Groupes de malades</i>		<i>Total</i>	<i>Fréquence de la dysfonction rénale (%)</i>
	<i>DFG supérieur ou égal à 60</i>	<i>DFG < 60</i>		
< 30	4	0	4	0
30-39	21	1	22	4,5
40-49	60	6	66	9,1
50-59	104	32	136	23,5
60-69	110	86	196	43,9
70-79	54	77	131	58,8
80 et plus	18	52	70	74,3
<i>Total</i>	371	254	625	

Tab. 6. Prévalence de la dysfonction rénale selon l'âge.

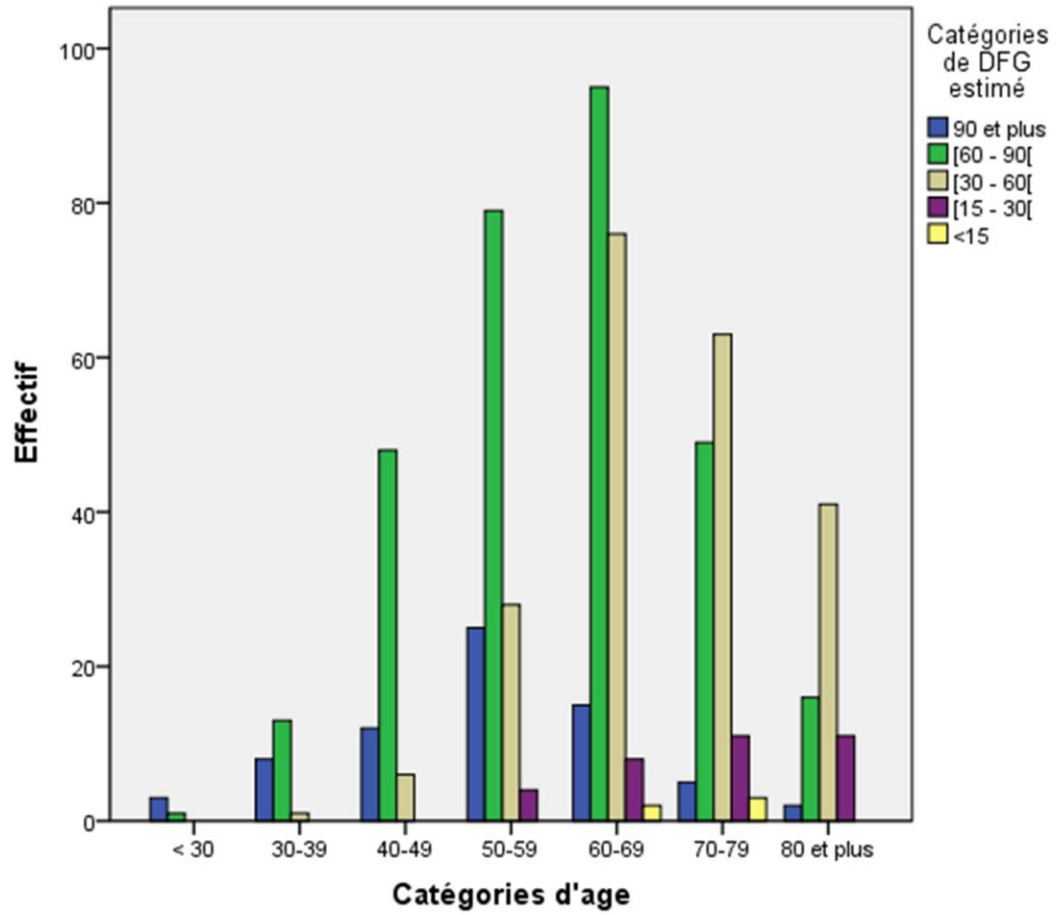


Fig. 20a. Fréquence de la dysfonction rénale par classe d'âge.

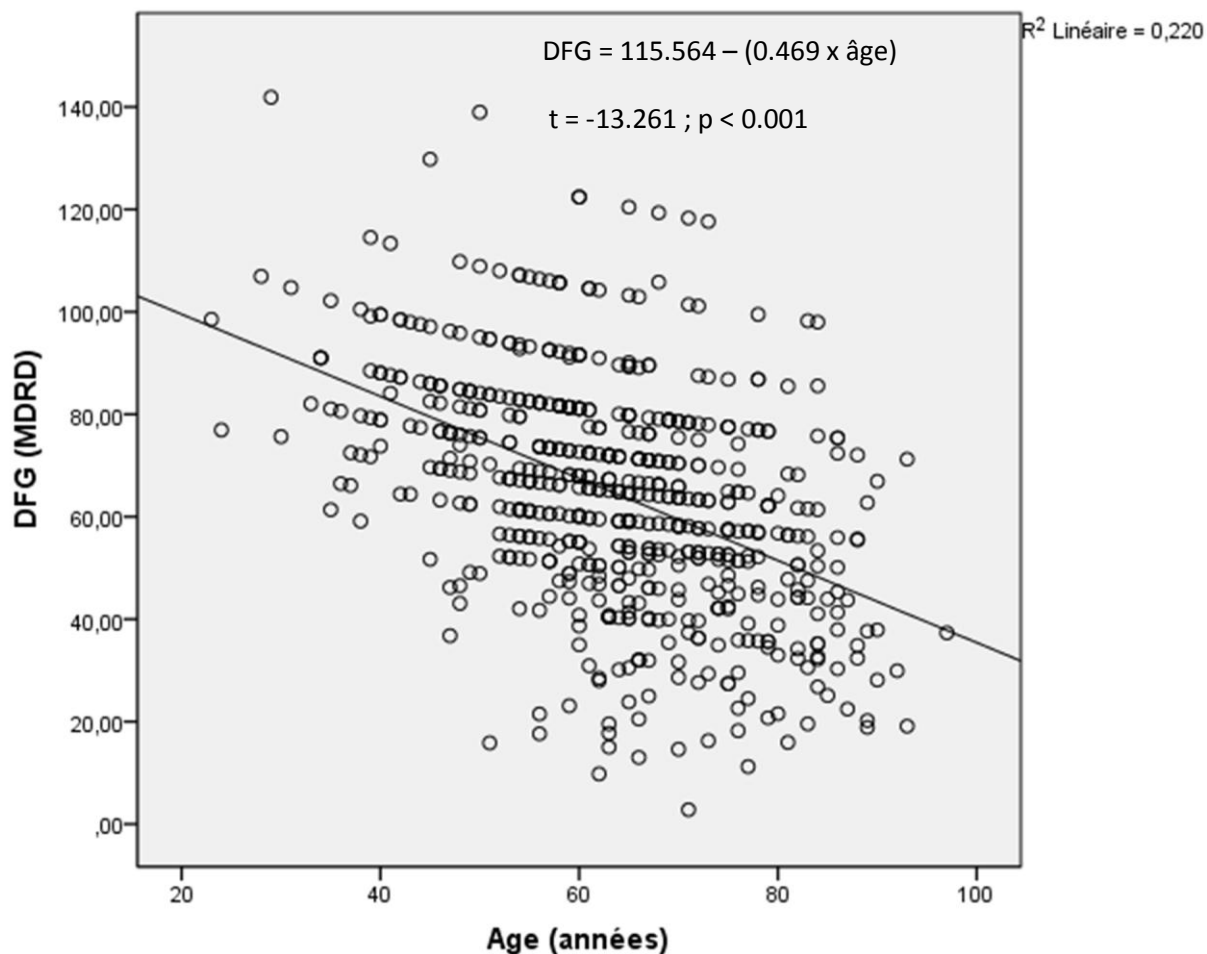


Fig. 20b. Relation entre l'âge et le DFG estimé (MDRD).

La dysfonction rénale était plus fréquente chez les femmes (57.9%) que chez les hommes (33.5%) de notre cohorte [Tab. 7 et Fig. 21]. Cette différence était statistiquement significative ($\chi^2 = 32.042$; ddl = 1 ; $p < 0.001$).

Catégories de sexe	Groupes de malades		Total	Fréquence de la dysfonction rénale (%)
	DFG supérieur ou égal à 60	DFG < 60		
Sexe masculin	294	148	442	33,5
Sexe féminin	77	106	183	57,9
Total	371	254	625	

Tab. 7. Fréquence de la dysfonction rénale selon le sexe.

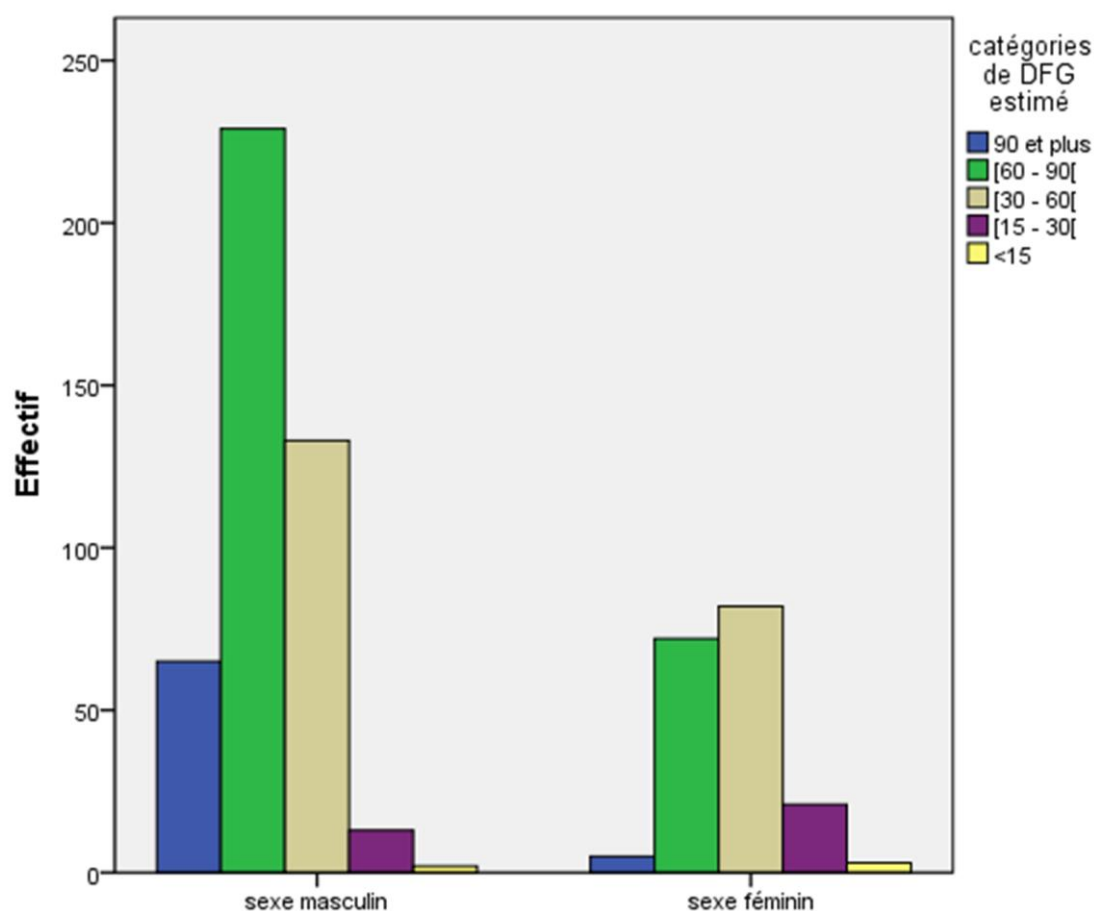


Fig. 21. Prévalence de la dysfonction rénale chez les hommes et les femmes.

La prévalence de la dysfonction rénale chez les patients avec STEMI et chez ceux avec NSTEMI-ACS était de 38.3% et de 44.3% respectivement [Tab. 8]. Cependant, la différence n'était pas statistiquement significative ($\chi^2 = 2.264$; ddl = 1 ; p = 0.132).

Types de SCA	Groupes de malades		Total	Prévalence de la dysfonction rénale (%)
	DFG ≥ 60	DFG < 60		
SCA ST +	234	145	379	38.3
SCA ST -	137	109	246	44,3
Total	371	254	625	

Tab. 8. Prévalence de la dysfonction rénale selon le type de SCA.

Comme il fallait s'y attendre, la dysfonction rénale était plus fréquente chez les patients qui avaient des antécédents d'hypertension artérielle par rapport à ceux qui n'en avaient pas (54.5% versus 29.4%), avec une différence statistiquement significative ($\chi^2 = 40.352$; ddl = 1 ; $p < 0.001$) [Tab. 9 et Fig. 22].

<i>Antécédents d'HTA</i>	<i>Groupes de malades</i>		<i>Total</i>	<i>Prévalence de la dysfonction rénale (%)</i>
	<i>DFG ≥ 60</i>	<i>DFG < 60</i>		
<i>Non</i>	243	101	344	29,4
<i>Oui</i>	128	153	281	54,5
<i>Total</i>	371	254	625	

Tab. 9. Fréquence de la dysfonction rénale selon la présence ou l'absence d'HTA.

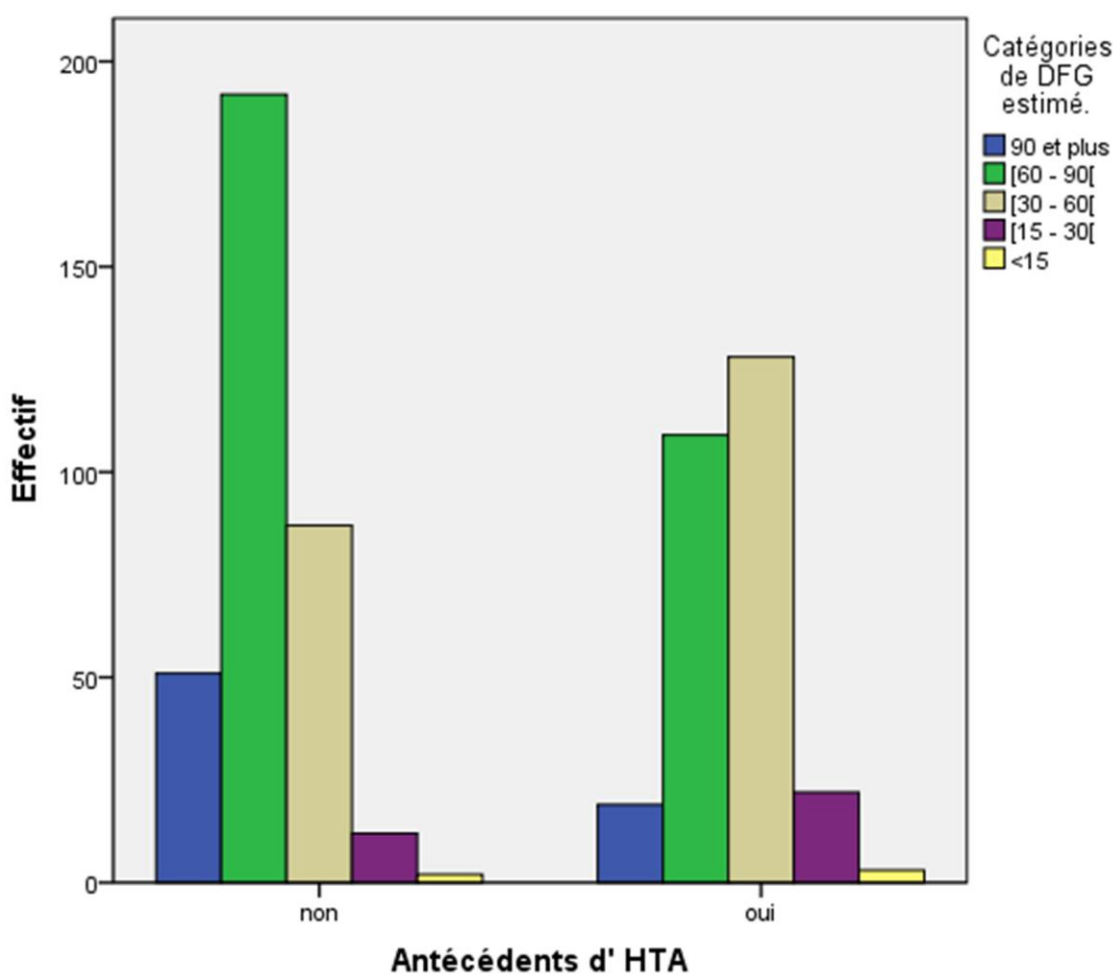


Fig. 22. Prévalence de la dysfonction rénale chez les normo et hypertendus.

La prévalence de la dysfonction rénale était également plus élevée chez les patients diabétiques par rapport à ceux qui ne l'étaient pas (53.2% versus 30.5%), avec une différence statistiquement significative ($\chi^2 = 32.939$; ddl = 1 ; $p < 0.001$) [Tab. 10 et Fig. 23].

<i>Antécédents de diabète</i>	<i>Groupes de malades</i>		<i>Total</i>	<i>Prévalence de la dysfonction rénale (%)</i>
	<i>DFG ≥ 60</i>	<i>DFG < 60</i>		
<i>Non</i>	241	106	347	30,5
<i>Oui</i>	130	148	278	53,2
<i>Total</i>	371	254	625	

Tab. 10. Fréquence de la dysfonction rénale selon la présence ou l'absence de diabète.

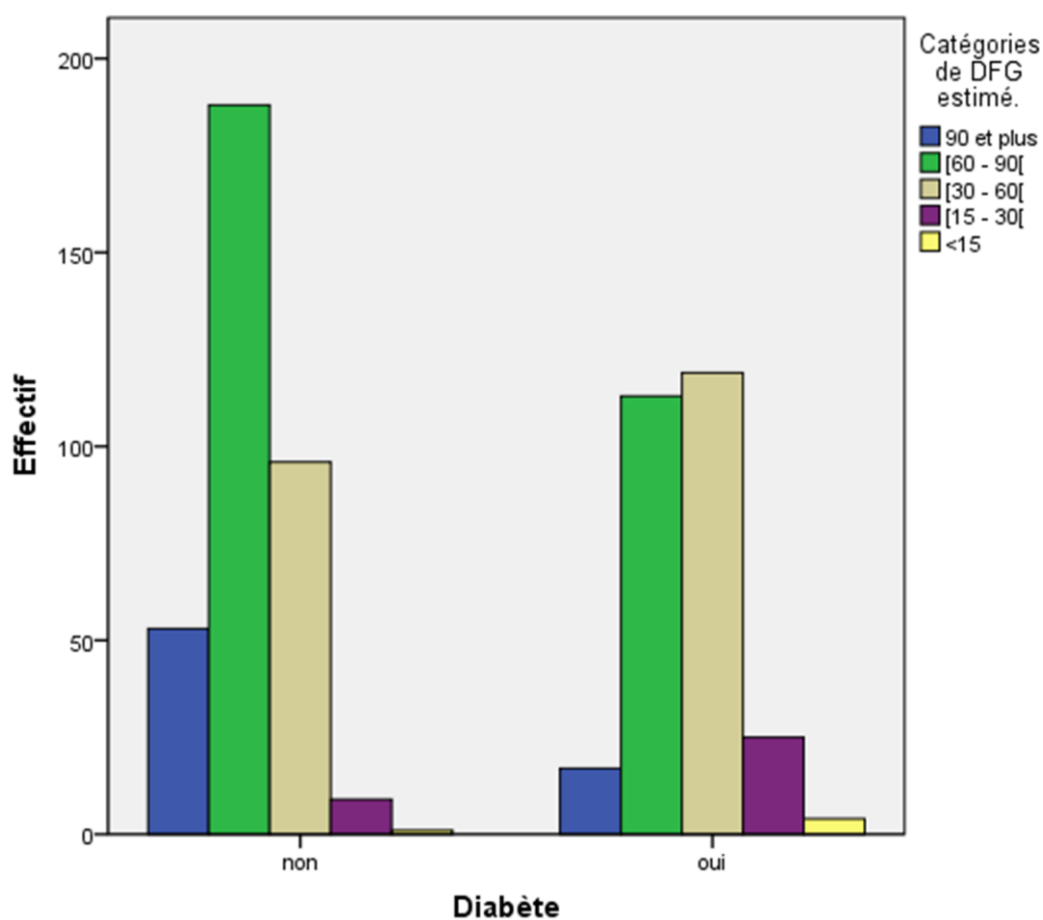


Fig. 23. Fréquence d'un DFG estimé < 60 ml/mn chez les diabétiques et les non diabétiques.

La dysfonction rénale était plus fréquente chez les patients avec FEVG altérée ($\leq 40\%$) que chez ceux avec FEVG préservée ($> 40\%$), puisqu'elle était de 48.7% chez les premiers et de 36.9% chez les autres, avec une différence statistiquement significative ($\chi^2 = 7.948$; ddl = 1 ; p = 0.005) [Tab. 11 et Fig. 24a].

<i>FEVG</i>	<i>Groupes de malades</i>		<i>Total</i>	<i>Prévalence de la dysfonction rénale (%)</i>
	<i>DFG ≥ 60</i>	<i>DFG < 60</i>		
> 0,40	269	157	426	36,9
$\leq 0,40$	102	97	199	48,7
<i>Total</i>	371	254	625	

Tab. 11. Fréquence de la dysfonction rénale en cas de FEVG préservée ou altérée.

Par ailleurs, plus la FEVG était basse, plus la dysfonction rénale était plus sévère [Fig. 24b].

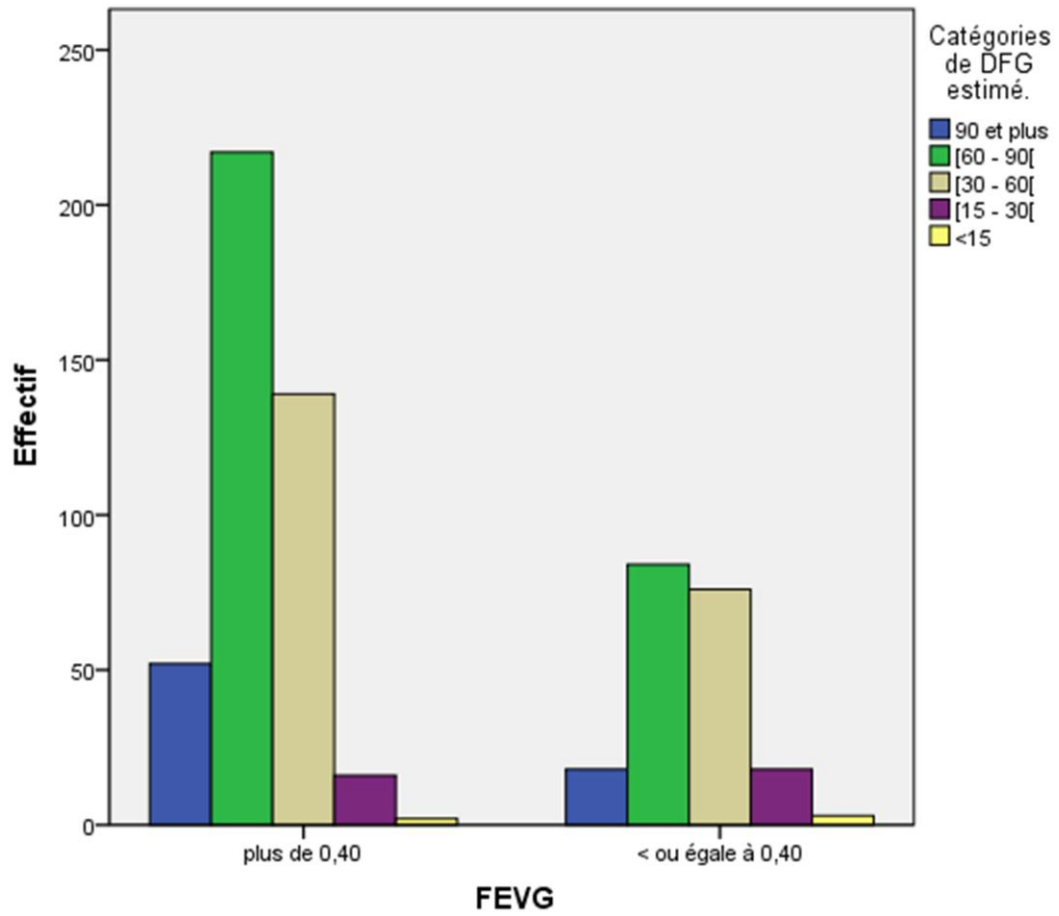


Fig. 24a. Prévalence de la dysfonction rénale chez les sujets avec ou sans altération de la FEVG.

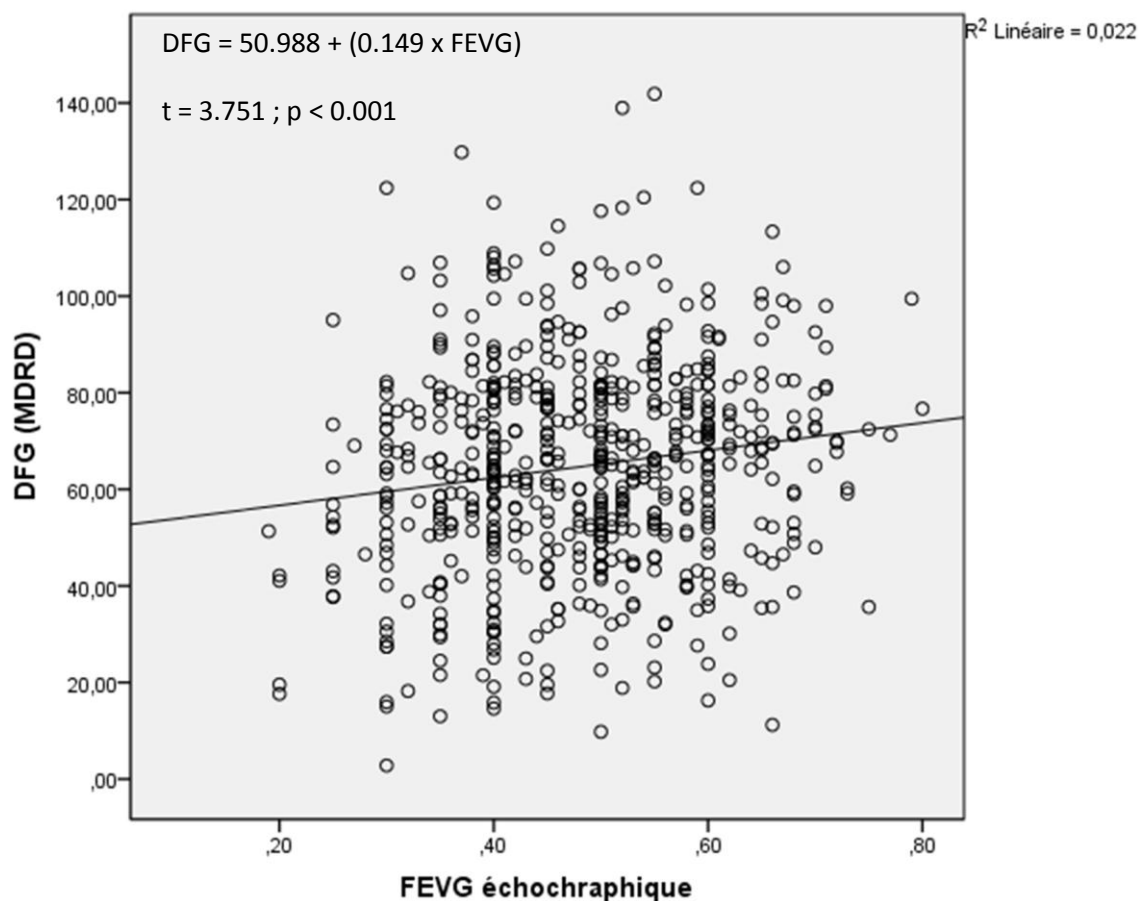


Fig. 24b. Relation entre FEVG et DFG estimé (MDRD).

IX.2.c/ Concordance entre le DFG estimé par l'équation MDRD et le DFG estimé par l'équation CKD-EPI

Pour étudier la concordance entre le DFG estimé par la formule MDRD et le DFG estimé par l'équation CKD-EPI dans notre population, nous avons procédé de deux façons. Dans la première, nous avons considéré le DFG estimé comme une variable quantitative continue, et dans la seconde nous l'avons transformé en une variable qualitative ordinaire.

➤ Le DFG estimé est considéré comme une variable quantitative continue :

Nous avons d'abord représenté graphiquement le nuage de points correspondant aux 625 couples d'estimations de DFG par les deux équations en portant sur l'axe des abscisses le DFG estimé par l'équation MDRD et sur l'axe des ordonnées le DFG estimé par l'équation CKD-EPI [Fig. 25].

Nous avons alors constaté visuellement que la plupart des points de ce graphique étaient proches de la droite d'équation $y = x$; ainsi, graphiquement la concordance entre le DFG (MDRD) et le DFG (CKD-EPI) paraissait relativement bonne.

Le coefficient de corrélation de Pearson entre le DFG (MDRD) et le DFG (CKD-EPI) a été estimé à $r = 0.978$ et la corrélation était significative ($t = 115.86$; $p < 0.001$). Le coefficient de détermination R^2 était estimé à 0.956 témoignant d'une forte liaison ou association entre les deux types de DFG estimés.

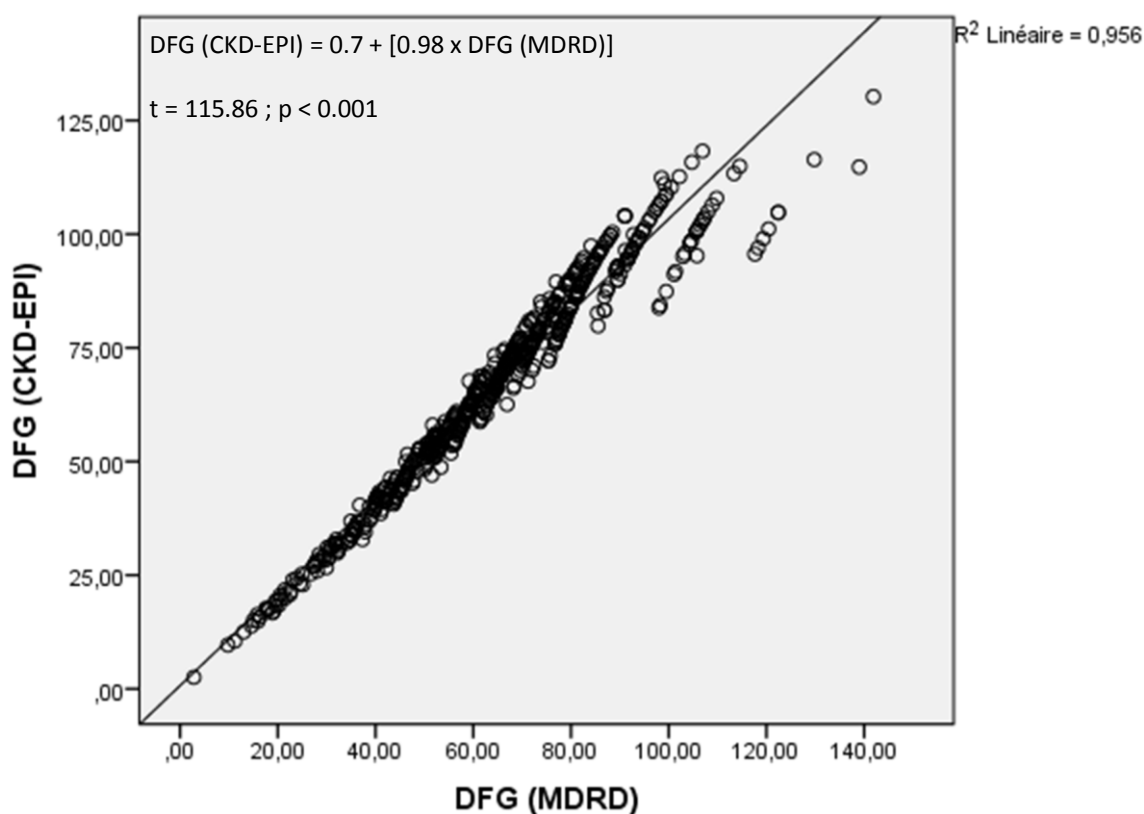


Fig. 25. Nuage de points représentant les couples de DFG estimé par les équations MDRD et CKD-EPI.

Mais cette corrélation élevée ($r \approx 1$) signifie seulement l'existence d'une relation linéaire étroite entre le DFG (MDRD) et le DFG (CKD-EPI), mais n'est pas suffisante pour mesurer la concordance (« l'égalité ») entre les deux types de DFG estimés. Ainsi, multiplier par exemple par 2, les valeurs du DFG (CKD-EPI) ne changerait pas la valeur du coefficient de corrélation mais changerait la concordance.

Pour mesurer de façon adéquate la concordance entre le DFG (MDRD) et le DFG (CKD-EPI), c'est-à-dire pour savoir si on pouvait remplacer dans notre

population la valeur du DFG (MDRD) par celle du DFG (CKD-EPI), nous avons procédé comme suit :

Nous avons défini la différence maximale acceptable entre le DFG (MDRD) et le DFG (CKD-EPI) estimés chez un même patient ; celle - ci était fixée à 10 ml/mn/1.73 m².

Nous avons représenté graphiquement les données en portant sur l'axe des ordonnées la différence (D) entre le DFG (MDRD) et le DFG (CKD-EPI) estimés pour chaque patient, et sur l'axe des abscisses la moyenne de ces deux valeurs. Ce choix est justifié par le fait que la moyenne et la différence de deux mesures sont statistiquement indépendantes [Fig. 26].

La moyenne (m) de D était estimée à (- 2.42) et son écart-type(s) à 4.92 ; en supposant que la différence D suive une loi normale (ceci a d'ailleurs été vérifié par le test de Kolmogorov - Smirnov), 95% des différences devraient donc se situer dans l'intervalle de fluctuation de D, c'est-à-dire entre m - 2s et m + 2s, soit entre (- 12.26) et (7.42).

Sur le diagramme 26, nous nous sommes aperçus que pour des valeurs de DFG ≤ 75 ml/mn/1.73 m², les bornes de l'intervalle de fluctuation de D ne dépassaient pas la différence maximale acceptable (10 ml/mn/1.73 m²) et que la concordance entre le DFG (MDRD) et le DFG (CKD-EPI) était donc bonne. Par contre, au-delà de 75 ml/mn/1.73 m², nous avons mis en évidence des discordances importantes entre les deux types de DFG estimés au sein de notre population puisque les bornes de l'intervalle de fluctuation de D dépassaient la différence maximale acceptable de 10 ml/mn/1.73 m².

Une autre façon de faire était également de calculer l'intervalle de confiance à 95% (IC) de la limite inférieure et de la limite supérieure de l'intervalle de fluctuation de D. Pour la limite inférieure, l'IC était de [- 12.94 ; - 11.58] et ne contenait pas la valeur correspondant à la différence maximale acceptable (- 10 ml/mn/1.73 m²). Pour la limite supérieure, l'IC était de [6.74 ; 8.1] et ne dépassait pas la valeur correspondant à la différence maximale acceptable (+ 10 ml/mn/1.73 m²). Ceci confirmait encore une fois, que la concordance entre le DFG (MDRD) et le DFG (CKD-EPI) dans notre population était assez bonne mais pas parfaite.

➤ **Le DFG est transformé en variable qualitative ordinale :**

Nous avons mesuré le taux de concordance entre le DFG (MDRD) et le DFG (CKD-EPI) en calculant le coefficient de concordance Kappa (K) de Fleiss, après avoir transformé ces deux variables quantitatives continues en variables qualitatives ordonnées en classant les DFG estimés par les deux équations selon les 5 stades de MRC définis par la « National Kidney Foundation » [Tab. 12].

<i>DFG (formule CKD-EPI)</i> <i>Catégories de DFG (MDRD)</i>	<i>90 et plus</i>	<i>[60 – 90[</i>	<i>[30 – 60[</i>	<i>[15 – 30[</i>	<i>< 15</i>	<i>Total</i>
<i>90 et plus</i>	67	3	0	0	0	70
<i>[60 - 90[</i>	40	258	3	0	0	301
<i>[30 - 60[</i>	0	22	190	3	0	215
<i>[15 - 30[</i>	0	0	0	33	1	34
<i><15</i>	0	0	0	0	5	5
<i>Total</i>	107	283	193	36	6	625

Tab. 12. Tableau croisé entre les catégories de DFG estimé (MDRD) et les catégories de DFG estimé (CKD-EPI)

Avec l'équation MDRD, 11.2% de nos patients avaient un DFG estimé ≥ 90 ml/mn/1.73 m² (versus 17.12% avec l'équation CKD-EPI), 48.16% avaient un DFG entre 60 et 90 ml/mn/1.73 m² (versus 45.28% avec l'équation CKD-EPI), 34.4% avaient un DFG entre 30 et 60 ml/mn/1.73 m² (versus 30.88% avec l'équation CKD-EPI), 5.44% avaient un DFG entre 15 et 30 ml/mn/1.73 m² (versus 5.76% avec l'équation CKD-EPI) et 0.8% avaient un DFG < 15 ml/mn/1.73 m² (versus 0.96% avec l'équation CKD-EPI).

Le coefficient de concordance kappa était estimé à 0.824 (taux de concordance de 82.4%) avec une concordance statistiquement significative ($p < 0.001$).

Nous nous sommes ensuite basés sur l'ordre de grandeur de Landis et Koch qui permet d'évaluer, sur une échelle, l'intensité de la concordance traduite par le coefficient Kappa :

- coefficient kappa < 0 : discordance ;
- coefficient kappa entre 0 et 0.2 : concordance très faible ;
- coefficient kappa entre 0.21 et 0.4 : concordance faible ;
- coefficient kappa entre 0.41 et 0.6 : concordance modérée ;
- coefficient kappa entre 0.61 et 0.8 : concordance forte ;
- coefficient kappa entre 0.81 et 1 : concordance presque parfaite ;
- coefficient kappa = 1 : concordance totale.

Nous avons alors conclu à une « concordance presque parfaite » entre le DFG (MDRD) et le DFG (CKD-EPI) dans notre population.

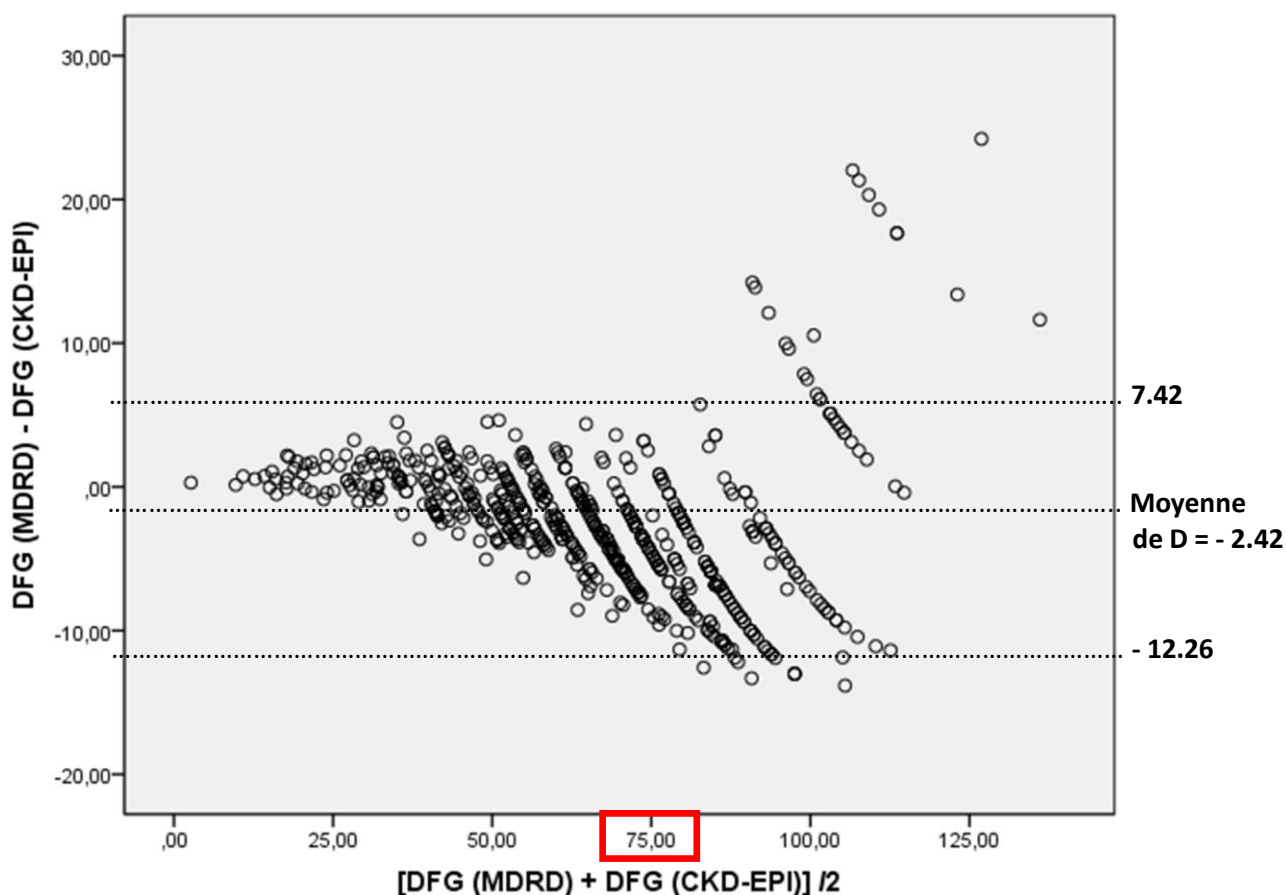


Fig. 26. Représentation graphique de la différence entre les DFG estimés par les équations MDRD et CKD-EPI en fonction de leur moyenne.

Le taux de concordance le plus bas concernait les valeurs de DFG estimé ≥ 90 ml/mn/1.73 m² ($K = 0.72$) ; le taux de concordance le plus élevé était observé avec les valeurs de DFG estimé comprises entre 15 et 30 ml/mn/1.73 m² ($K = 0.94$) ; par ailleurs, le coefficient K de concordance était de 0.78 pour les valeurs de DFG estimé comprises entre 60 et 90 ml/mn/1.73 m², de 0.90 pour les valeurs de DFG estimé comprises entre 30 et 60 ml/mn/1.73 m², et de 0.91 pour les valeurs de DFG estimé < 15 ml/mn/1.73 m².

IX.3/ Taux de survenue du critère de jugement composite en fonction du DFG estimé

IX.3.a/ Caractéristiques de base des patients selon le DFG estimé

<i>Caractéristique</i>	Groupe 1 (DFG > 60 ml/mn/1.73m²) (N = 371)	Groupe 2 (DFG < 60ml/mn/1.73m²) (N = 254)	p
Age (années)	59.1 ± 12.6	69.9 ± 10.5	< 0.001 ‡
Sexe Féminin (%)	77 (20.8)	106 (41.7)	< 0.001 †
STEMI (%)	234 (63.1)	145 (57.1)	0.13 †
Topographie antérieure SCA (%)	243 (65.5)	171 (67.3)	0.64 †
HTA (%)	128 (34.5)	153 (60.2)	< 0.001 †
Diabète (%)	130 (35)	148 (58.6)	< 0.001 †
Tabagisme (%)	158 (42.6)	53 (20.9)	< 0.001 †
Atcds ATL (6mois) ou PAC (%)	17 (4.6)	12 (4.7)	0.93 †
Atcds AVC (%)	11 (2.9)	30 (11.8)	< 0.001 †
Atcds AOMI (%)	19 (5.1)	40 (15.7)	< 0.001 †
Atcds FA (%)	43 (11.6)	33 (13)	0.59 †
Classe Killip à l'admission ≥ II (%)	42(11.3)	58 (22.8)	< 0.001 †
Troponines élevées (%)	317 (85.4)	219 (86.2)	0.78 †

Tab. 13. Caractéristiques démographiques et cliniques des patients des deux groupes 1 et 2. (‡) Test de Mann-Whitney bilatéral ; (†) Khi-deux de Pearson bilatéral à 1 ddl.

Caractéristique	DFG \geq 60 ml/mn/1.73m ² (N = 371)	DFG < 60 ml/mn/1.73m ² (N = 254)	p
FC (battements/mn)	88.2 \pm 18.1	90.7 \pm 23	0.15 †
PAS (mm Hg)	124.8 \pm 23	123.1 \pm 29	0.15 †
Créatininémie (mg/l)	10 \pm 1.6	17 \pm 9.8	< 0.001 †
Glycémie (g/l)	1.6 \pm 0.8	1.9 \pm 0.9	< 0.001 †
Hb (g/dl)	13.1 \pm 1.5	11.8 \pm 1.9	< 0.001 †
FEVG	0.50 \pm 0.11	0.46 \pm 0.12	< 0.001 *
Déviation ST (%)	307 (82.7)	206 (81.1)	0.59 †
MS récupérée à l'admission(%)	22 (5.9)	31 (12.2)	0.006 †
Index de risque moyen	0.27 \pm 0.16	0.39 \pm 0.18	< 0.001 *
Quartile 1 (0% - 14%)	143 (38.5%)	40 (15.7%)	
Quartile 2 (15% - 29%)	111 (29.9%)	63 (24.8%)	
Quartile 3 (30% - 43%)	72 (19.4%)	67 (26.4%)	
Quartile 4 (\geq 44%)	45 (12.2%)	84 (33.1%)	< 0.001 **
Score CRUSADE moyen	29.5 \pm 9.3	49.7 \pm 10.7	< 0.001 †
TFR (0 – 20)	57 (15.4%)	1 (0.4%)	
FR (21 – 30)	154 (41.5%)	3 (1.2%)	
RI (31 – 40)	110 (29.6%)	44 (17.3%)	
HR (41 – 50)	43 (11.6%)	90 (35.4%)	
THR (> 50)	7 (1.9%)	116 (45.7%)	< 0.001 * τ
Score GRACE	150 \pm 31.4	179.4 \pm 39.4	< 0.001 †
Risque faible (< 109)	32 (8.6%)	8 (3.1%)	
Risque intermédiaire (109-140)	109 (29.4%)	29 (11.4%)	
Haut risque (> 140)	230 (62%)	217 (85.5%)	< 0.001 ** τ

Tab. 14. Caractéristiques cliniques et scores de risque des patients des groupes 1 et 2. (†) : test de Mann-Whitney bilatéral ; (*) test t de Student bilatéral à 623 ddl ; (**): Test de Khi- deux de comparaison de 2 distributions à 3 ddl ; (* τ): Khi-deux de comparaison de 2 distributions à 4 ddl ; (** τ): Khi-deux de comparaison de 2 distributions à 2 ddl.

Caractéristique	DFG \geq 60 ml/mn/1.73m ²	DFG < 60 ml/mn/1.73m ²	p
Thrombolyse (STEMI)	129/234 (55.1%)	54/145 (37.2%)	< 0.001 †
Stratégie invasive précoce	201 (54.2%)	85 (33.5%)	< 0.001 †
Médications prescrites			
Aspirine	371 (100%)	237 (93.3%)	< 0.001 †
Clopidogrel	357 (96.2%)	233 (91.7%)	0.016 †
Héparines	371 (100%)	227 (89.4%)	< 0.001 †
Bloqueurs SRAA	355 (95.7%)	197 (77.6%)	< 0.001 †
Statines	369 (99.4%)	233 (77.5%)	< 0.001 †
Bêtabloqueurs	335 (90.3%)	183 (72.1%)	< 0.001 †
ARM	70 (19.1%)	27 (10.6%)	0.005 †

Tab. 15. Thérapies reçues par les sujets des groupes 1 et 2. (†) : Khi-deux de Pearson à 1 ddl.

En analysant les caractéristiques de base des patients, avec et sans dysfonction rénale, nous avons noté des différences significatives entre les deux groupes.

Les patients avec dysfonction rénale (DFG < 60 ml/mn/1.73 m²) étaient significativement plus âgés et comportaient plus de femmes [Tab. 13, Fig. 27a].

Les proportions d'hypertendus, de diabétiques et de fumeurs étaient significativement plus élevées dans le groupe avec dysfonction rénale [Tab. 13].

Par ailleurs, les antécédents d'AVC et d'AOMI étaient plus fréquents chez les patients dont le DFG était inférieur à 60 ml/mn/1.73 m² [Tab. 13]. Il en est de même des proportions de classe Killip \geq II et des morts subites récupérées à l'admission qui étaient significativement plus importantes dans le groupe de patients avec dysfonction rénale [Tab. 13 et 14].

L'index de risque était en moyenne significativement plus élevé dans le groupe avec DFG < 60 ml/mn/1.73 m² (39% versus 27%) [Tab. 14 et Fig. 27b].

Les patients avec dysfonction rénale étaient également à plus haut risque hémorragique puisque le score CRUSADE de saignement était en moyenne significativement plus élevé chez ces patients (49.7 versus 29.5) [Tab. 14 et Fig. 27c].

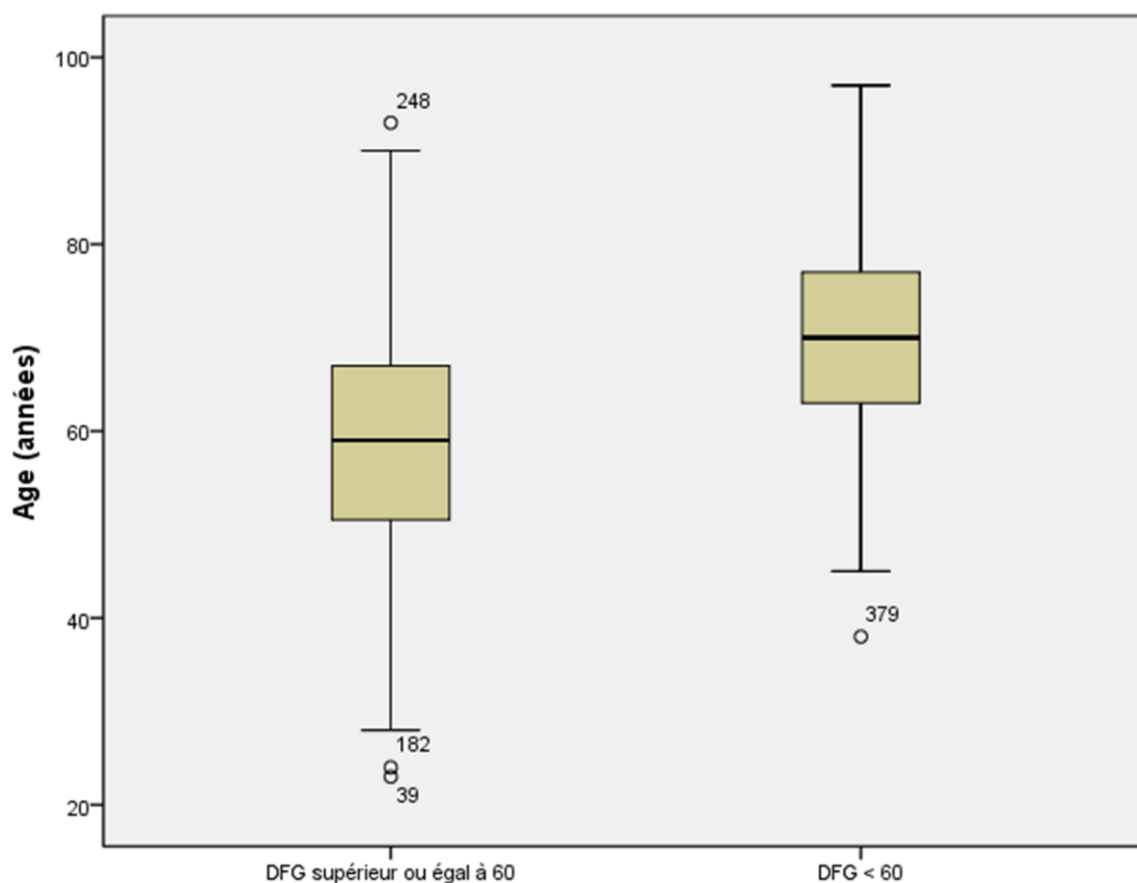


Fig. 27a. Quartiles d'âge des patients des groupes 1 et 2.

Certaines variables quantitatives connues pour avoir une valeur pronostique étaient significativement différentes entre les deux groupes de patients [Tab. 14]. C'est ainsi que le taux de glycémie à l'admission était en moyenne significativement plus élevé chez les patients avec dysfonction rénale [Fig. 28b], et que le taux d'hémoglobine et la FEVG étaient significativement plus basses dans le groupe avec DFG < 60 ml/mn/1.73 m² [Fig. 28a et 28c].

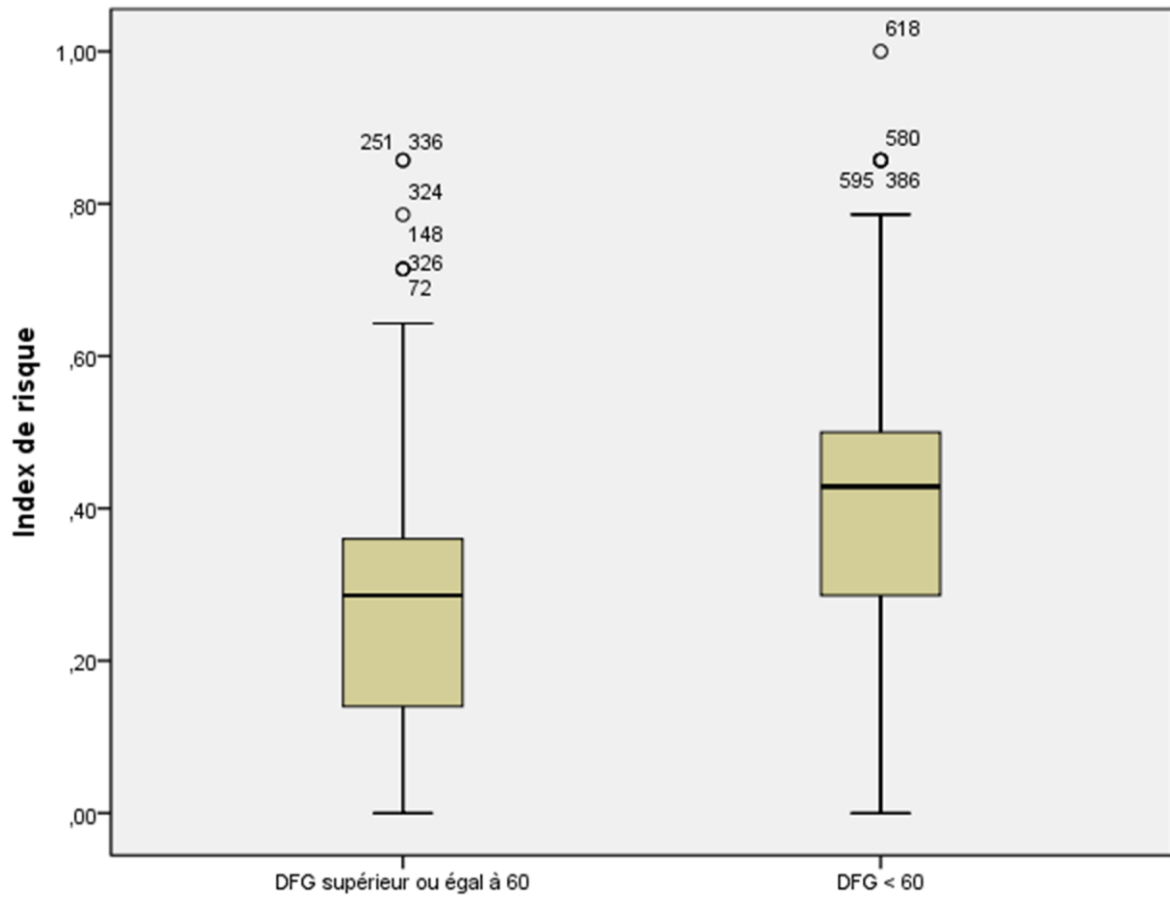


Fig. 27b. Quartiles d'index de risque des patients des groupes 1 et 2.

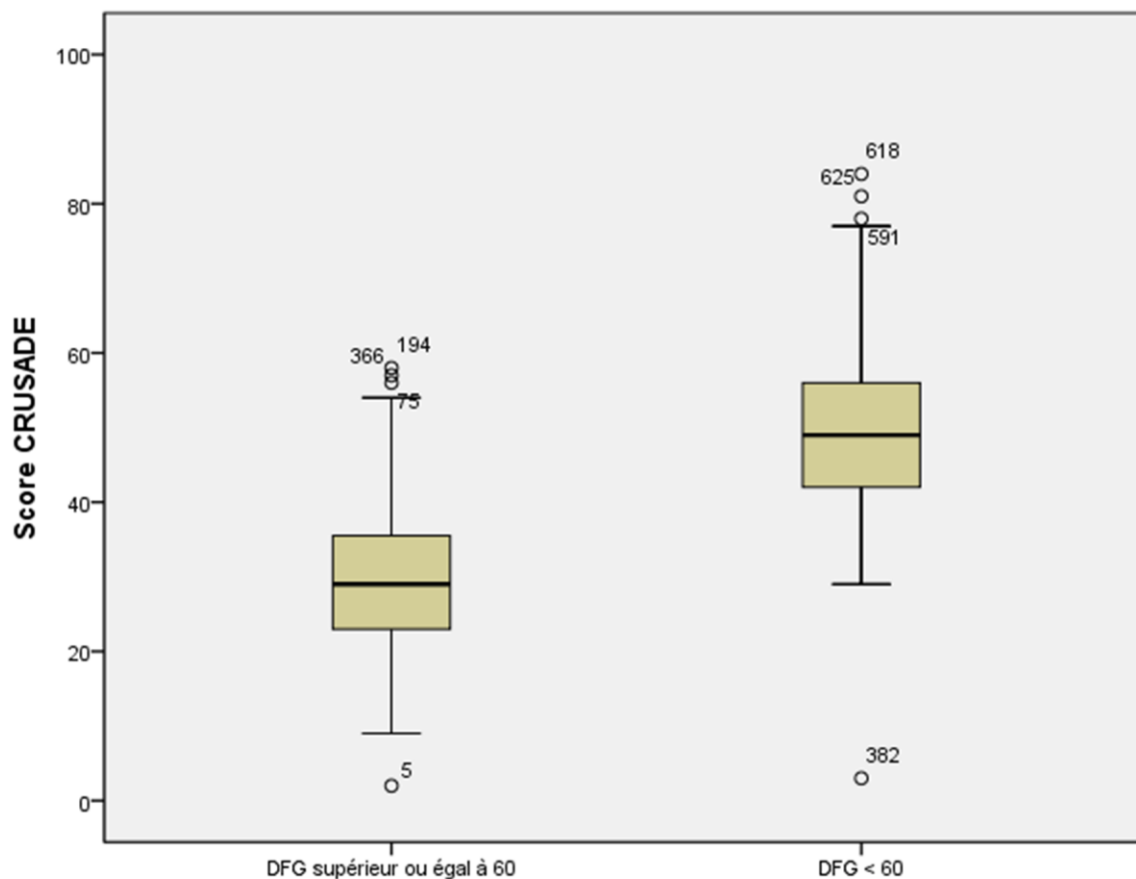


Fig. 27c. Quartiles de score de risque hémorragique des groupes 1 et 2.

Enfin, nous avons documenté une tendance statistiquement significative à une sous-utilisation des thérapies efficaces recommandées pour le traitement des SCA dans le groupe de patients avec dysfonction rénale comparativement à ceux ayant un $\text{DFG} \geq 60 \text{ ml/mn}/1.73 \text{ m}^2$, qu'il s'agisse de thrombolyse IV, de stratégie invasive précoce, d'antiagrégants plaquettaires, d'héparines, de bêtabloquants, de statines, de bloqueurs du SRAA ou encore d'ARM [Tab. 14].

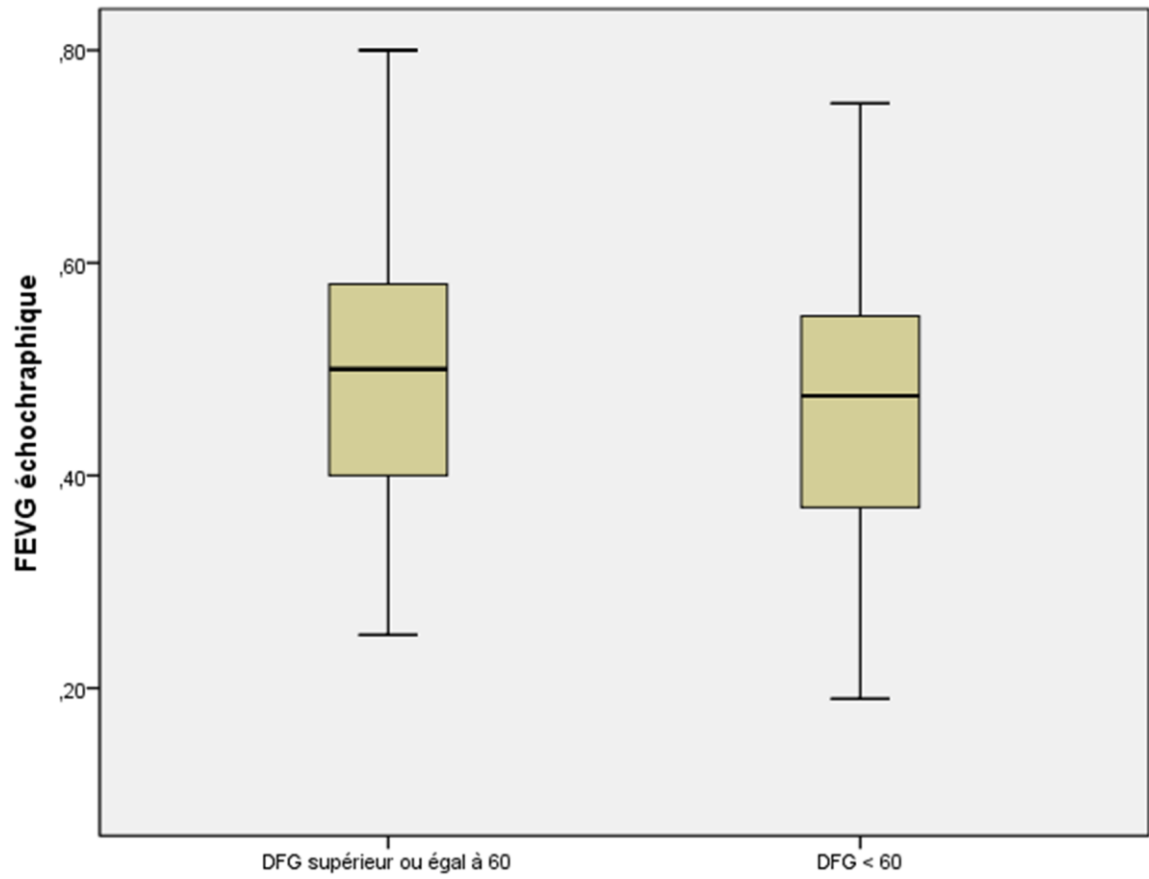


Fig. 28a. Quartiles de FEVG dans les groupes 1 et 2.

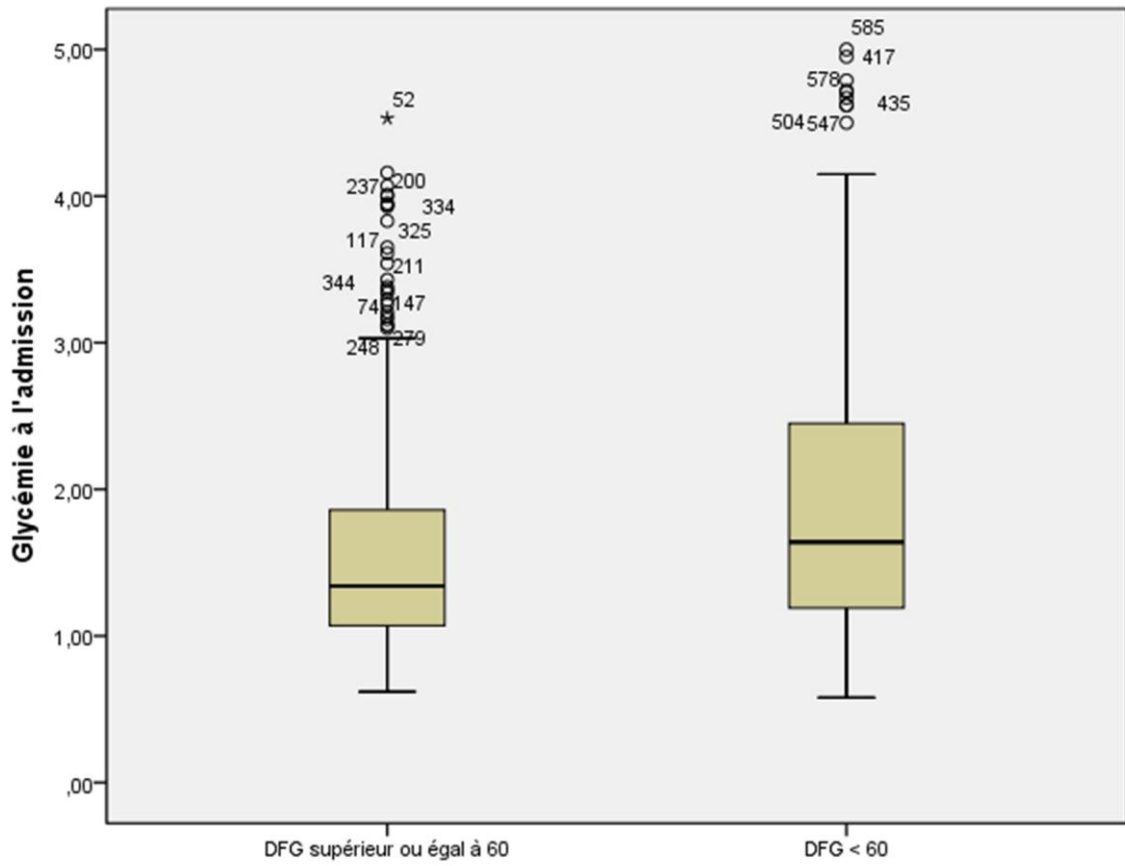


Fig. 28b. Quartiles du taux de glycémie à l'admission dans les groupes 1 et 2.

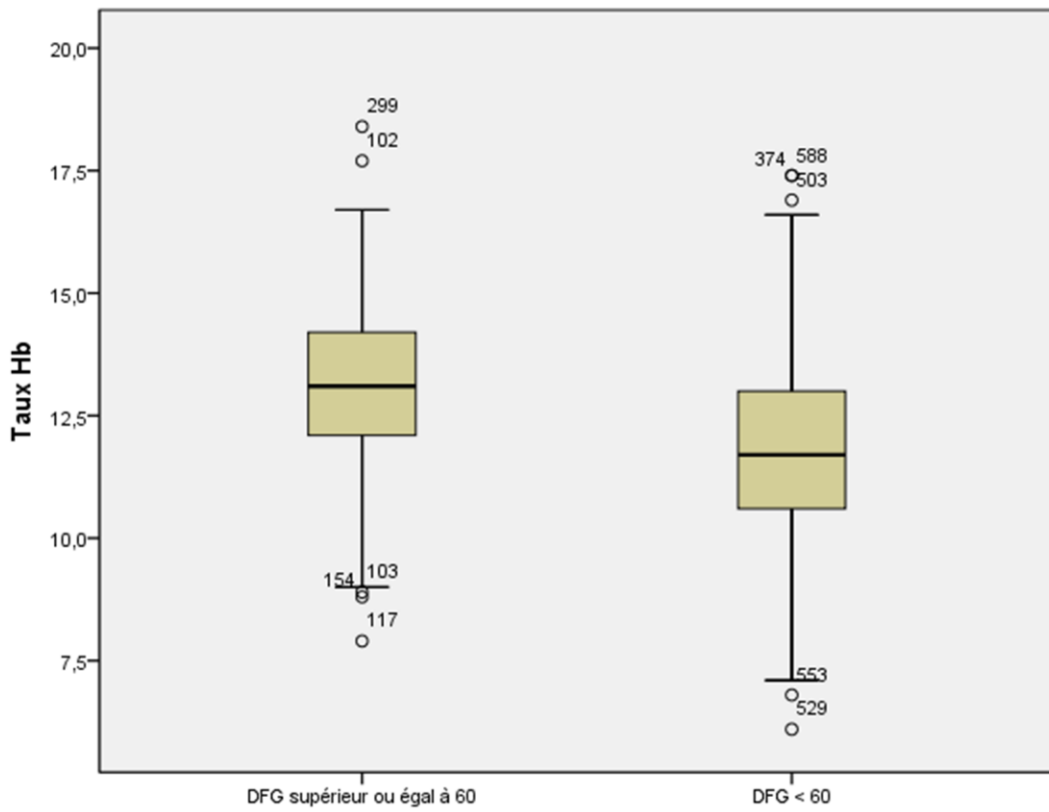


Fig. 28c. Quartiles des taux d'hémoglobine dans les groupes 1 et 2.

IX.3.b/ Taux du critère de jugement composite

Le recul (délai entre la date d'origine et la date de point) minimum de notre cohorte était de 6 mois et le recul maximum de 35 mois. Le suivi moyen était de 16.4 ± 6.7 mois. La médiane de suivi était de 15 mois.

Les taux de survie sans événements et les probabilités cumulées de survenue d'événements ont été estimés en utilisant la méthode de Kaplan - Meier.

Concernant le critère de jugement composite (décès toute cause, récurrence de SCA, insuffisance cardiaque, AVC), les temps de participation minimal, maximal et moyen des sujets étaient respectivement de 1 ; 35 ; et 14 (± 7.2) mois.

IX.3.b.1/ Taux cumulés du critère composite dans les groupes 1 et 2

Le nombre total d'événements du critère composite (1^{er} événement du critère composite par patient) survenus pendant toute la durée de l'étude était de 198, dont 79 (21.3%) étaient survenus chez les patients du groupe 1 ($DFG \geq 60$ ml/mn/1.73 m²) et 119 (46.9%) concernaient les patients du groupe 2 ($DFG < 60$ ml/mn/1.73 m²) [Tab. 16]. Nous avons par ailleurs, noté qu'un traitement de suppléance rénale par dialyse chronique, après avis néphrologique, a été initié chez 6 patients du groupe 2 (2.4%) durant le période de l'étude.

Le nombre de « perdus de vue » était de 18, soit 2.9% des sujets de la cohorte (7 dans le groupe sans dysfonction rénale et 11 dans le groupe avec dysfonction rénale). Le temps de participation moyen à l'étude de ces « perdus de vue » était de 16.1 mois (avec un minimum de 7 mois et un maximum de 25 mois).

	<i>Statut (critère composite)</i>			<i>Total</i>
	<i>Pas d'événements</i>	<i>Survenue d'un événement</i>	<i>Perdus de vue</i>	
DFG \geq 60 ml/mn/1.73	285	79	7	371
DFG $<$ 60 ml/mn/1.73	124	119	11	254
<i>Total</i>	409	198	18	625

Tab. 16. Nombre d'événements du critère composite survenus dans les groupes 1 et 2.

La répartition du type du premier événement du critère composite enregistré dans les groupes 1 et 2 s'établissait comme suit [Tab. 16a].

<i>Type du 1^{er} événement</i>	<i>Groupe 1</i>	<i>Groupe 2</i>
Décès	29	54
Récidive de SCA	26	30
Insuffisance cardiaque	19	28
AVC	5	7
<i>Total</i>	79 (21.3%)	119 (46.9%)

Tab. 16a. Type du 1^{er} événement du critère composite dans les groupes 1 et 2.

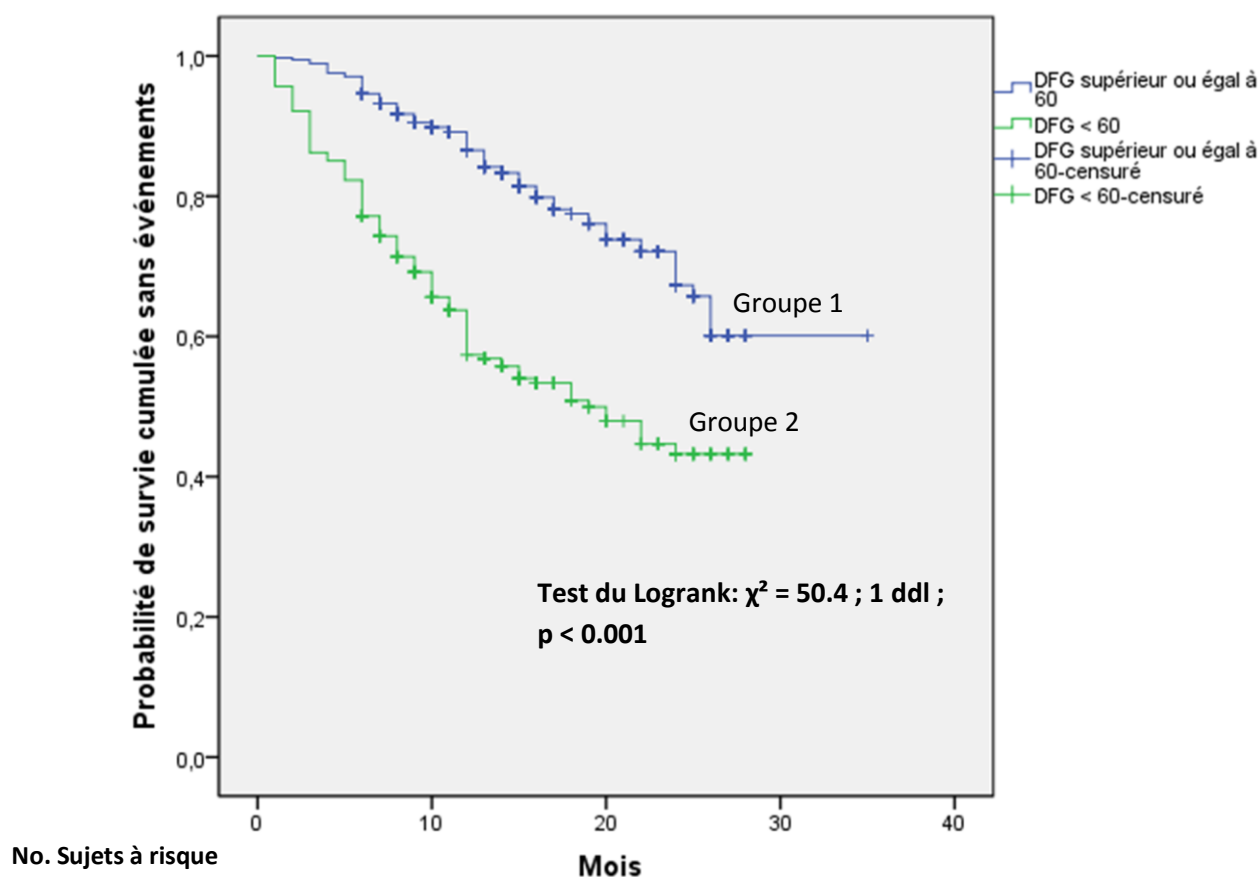


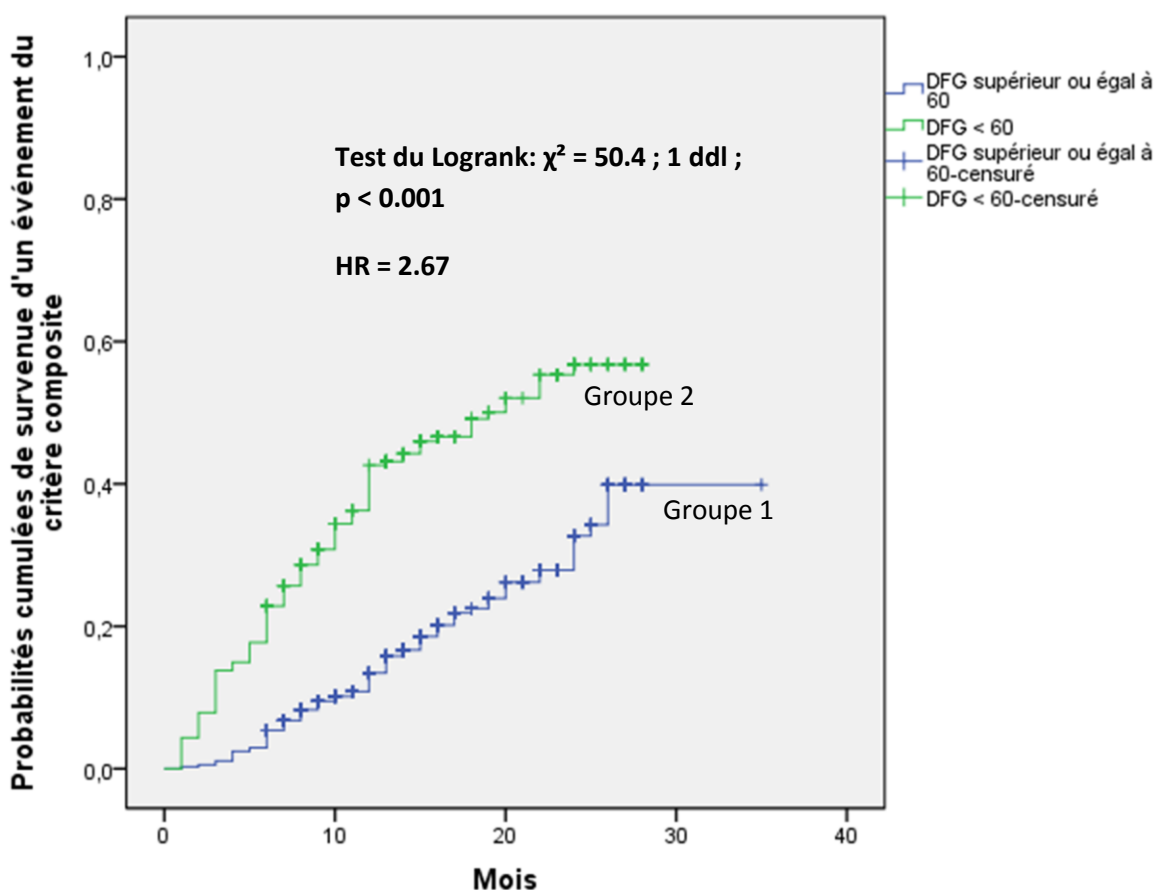
Fig. 29. Courbes de survie cumulée sans événements du critère composite estimées selon la méthode de Kaplan - Meier dans les groupes 1 et 2.

La médiane de survie sans événements était de 19 mois dans le groupe 2 (sujets avec dysfonction rénale), avec un intervalle de confiance à 95% de cette médiane compris entre [14 - 24 mois] ; ce qui signifie qu'après 19 mois de suivi, la moitié des patients avec dysfonction rénale a présenté un événement du critère composite.

La médiane de survie sans événements n'a pas pu être estimée dans le groupe 1 (sujets sans dysfonction rénale) car le taux de survie dans ce groupe était resté supérieur à 50% durant toute la période de suivi, mais en tout cas on pouvait conclure que la médiane de survie sans événements était supérieure à 19 mois.

Le « délai moyen » de survie sans événements était de 27.5 mois dans le groupe 1 ($DFG \geq 60$ ml/mn/1.73 m²) avec un intervalle de confiance à 95% de cette moyenne de survie compris entre [26.1 – 29 mois], et de 17.5 mois dans le groupe 2

(DFG < 60 ml/mn/1.73 m²) avec un intervalle de confiance à 95% de [23.5 - 25.8]. Il faut noter qu'ici l'estimation était limitée au délai de survie le plus long en cas de données censurées.



No. Sujets à risque

Groupe 1	371	336	299	285
Groupe 2	254	175	135	124

Fig. 30. Probabilités cumulées de survenue d'un événement du critère composite dans les groupes 1 et 2.

Les distributions des délais de survie sans événements du critère composite étaient significativement différentes entre les groupes 1 (DFG \geq 60 ml/mn/1.73 m²) et 2 (DFG < 60 ml/mn/1.73 m²). En effet, les taux de survie sans événements étaient significativement plus bas dans le groupe de patients avec dysfonction rénale ($p < 0.001$). Les deux courbes de survie correspondantes ont été comparées en utilisant

le test du Logrank dont les conditions de validité ont été satisfaites puisque les deux courbes ne se croisaient pas [Fig. 29].

Les taux cumulés d'événements du critère composite (associant mortalité toute cause, récurrence de SCA, insuffisance cardiaque ou AVC), estimés par la méthode de Kaplan - Meier, étaient significativement plus élevés dans le groupe de sujets avec dysfonction rénale ($DFG \geq 60$ ml/mn/1.73 m²), avec divergence précoce des courbes de Kaplan-Meier [Fig. 30].

Dans le groupe 2 ($DFG < 60$ ml/mn/1.73 m²), le taux cumulé d'événements du critère composite était de 4.3% (versus 0.3% dans le groupe 1) à un mois ; de 13.8% (versus 1.1% dans le groupe 1) à 3 mois ; de 22.8% (versus 5.4% dans le groupe 1) à 6 mois ; de 30.8% (versus 9.5% dans le groupe 1) à 9 mois ; de 42.6% (versus 13.4% dans le groupe 1) à 12 mois ; de 46% (versus 18.6% dans le groupe 1) à 15 mois ; de 49.1% (versus 22.5% dans le groupe 1) à 18 mois ; de 52.1% (versus 26.2% dans le groupe 1) à 21 mois ; de 56.8% (versus 32.7% dans le groupe 1) à 24 mois ; et de 56.8% (versus 39.9% dans le groupe 1) à 27 mois [Tab. XVII].

Le Hazard Ratio (HR) du groupe 2 ($DFG < 60$ ml/mn/1.73 m²) par rapport au groupe 1 ($DFG \geq 60$ ml/mn/1.73 m²) était de 2.66 ; l'intervalle de confiance à 95% du HR était de [2.00 ; 3.54] ; ce HR était significativement différent de 1 ($p < 0.001$). Ceci signifie que les patients avec dysfonction rénale avaient un risque (ou incidence) instantané de présenter un événement du critère composite qui était multiplié par un facteur 2.66, ou encore que les patients avec $DFG < 60$ ml/mn/1.73 m² avaient un excès de risque de 166% de présenter un décès, une récurrence de SCA, une insuffisance cardiaque ou un AVC, comparativement aux patients avec $DFG \geq 60$ ml/mn/1.73 m².

<i>Taux cumulés d'événements du critère composite</i>	<i>Groupe 1 (sans dysfonction rénale)</i>	<i>Groupe 2 (dysfonction rénale)</i>
1 mois	0.3% IC 95% [0.3% ; 1.7%]	4.3% IC 95% [2.4% ; 7.6%]
3 mois	1.1% IC 95% [0.5% ; 2.9%]	13.8% IC 95% [10.3% ; 18.6%]
6 mois	5.4% IC 95% [3.6% ; 8.3%]	22.8% IC 95% [18.1% ; 28.4%]
9 mois	9.5% IC 95% [7.1% ; 12.6%]	30.8% IC 95% [25.4% ; 36.8%]
12 mois	13.4% IC 95% [10.3% ; 17.3%]	42.6% IC 95% [36.4% ; 49%]
15 mois	18.6% IC 95% [14.6% ; 23.3%]	46% IC 95% [39.6% ; 52.6%]
18 mois	22.5% IC 95% [17.8% ; 27.9%]	49.1% IC 95% [42.4% ; 55.9%]
21 mois	26.2% IC 95% [20.9% ; 32.3%]	52.1% IC 95% [44.9% ; 59.2%]
24 mois	32.7% IC 95% [25.9% ; 40.3%]	56.8% IC 95% [48.9% ; 64.4%]
27 mois	39.9% IC 95% [31% ; 49.6%]	56.8% IC 95% [48.9% ; 64.4%]

Tab. 17. Taux cumulés d'événements du critère combiné estimés par la méthode de Kaplan-Meier, dans les groupes 1 et 2.

Cet excès de risque d'événements du critère composite chez les patients avec dysfonction rénale était par ailleurs homogène dans les différents sous-groupes pré spécifiés analysés [Tab. 18] : âge ≥ 65 ans ou < 65 ans ; hommes ou femmes ; STEMI ou NSTEMI-ACS [Fig. 31 et 32]; diabétiques ou non diabétiques [Fig. 33 et 34]; hypertendus ou non hypertendus ; index de risque \leq ou > 0.29 (médiane) ; FEVG $>$ ou ≤ 0.40 ; stratégie thérapeutique invasive précoce ou conservatrice [Fig. 35 et 36]. Ceci a été vérifié en effectuant des tests d'association et surtout des tests d'interaction (afin de maîtriser l'inflation du risque de première espèce alpha).

Sous-groupe	Groupe 1 (événements du critère composite)	Groupe 2 (événements du critère composite)	Valeur χ^2 (test du log Rank)	p (test d'association)	p (test d'interaction)
Age					0.34
< 65 ans (n= 325)	10.7%	30.9%	20.23	< 0.001	
≥ 65 ans (n= 300)	41.7%	54.3%	6.68	0.01	
Sexe					0.36
Hommes (n= 442)	20.4%	41.9%	27.89	< 0.001	
Femmes (n = 183)	24.7%	53.8%	13.60	< 0.001	
SCA					0.10
STEMI (n= 379)	22.2%	53.1%	45.60	< 0.001	
NSTE-ACS (n= 246)	19.7%	38.5%	9.32	0.002	
Topographie					0.66
SCA antérieur (n= 414)	25.5%	49.7%	29.92	< 0.001	
SCA inférieur (n= 211)	13.3%	40.9%	22.36	< 0.001	
Diabète					0.81
Oui (n= 278)	28.5%	50.7%	15.55	< 0.001	
Non (n= 347)	17.4%	41.5%	28.48	< 0.001	
HTA					0.25
Oui (n= 281)	26.6%	53.6%	21.83	< 0.001	
Non (n= 344)	18.5%	36.6%	14.95	< 0.001	
Index de risque					0.55
≤ 29% (n= 357)	5.5%	14.6%	7.23	0.007	
>29% (n= 268)	55.6%	68.9%	12.46	< 0.001	
FEVG					0.28
>0.40 (n= 426)	15.2%	35.0%	22.74	< 0.001	
≤ 0.40 (n= 199)	37.3%	65.9%	22.41	< 0.001	
Stratégie invasive					0.29
Oui (n= 286)	24.4%	45.9%	9.39	0.002	
Non (n= 339)	17.6%	47.3%	40.85	< 0.001	
Total (n=625)	21.3%	46.9%	50.44	< 0.001	

Tab. 18. Critère de jugement composite : Analyses en sous - groupes.

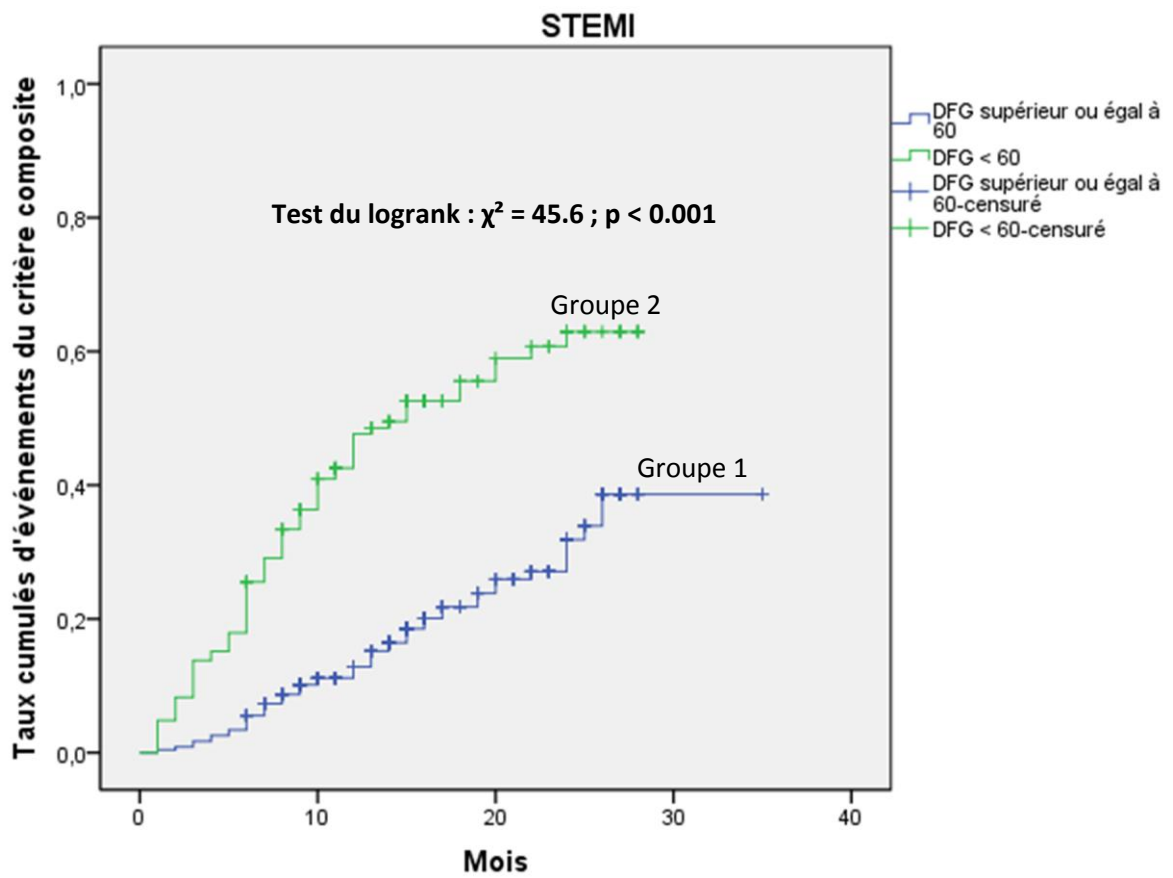


Fig. 31. Taux cumulés d'événements du critère composite dans le sous-groupe de patients avec STEMI.

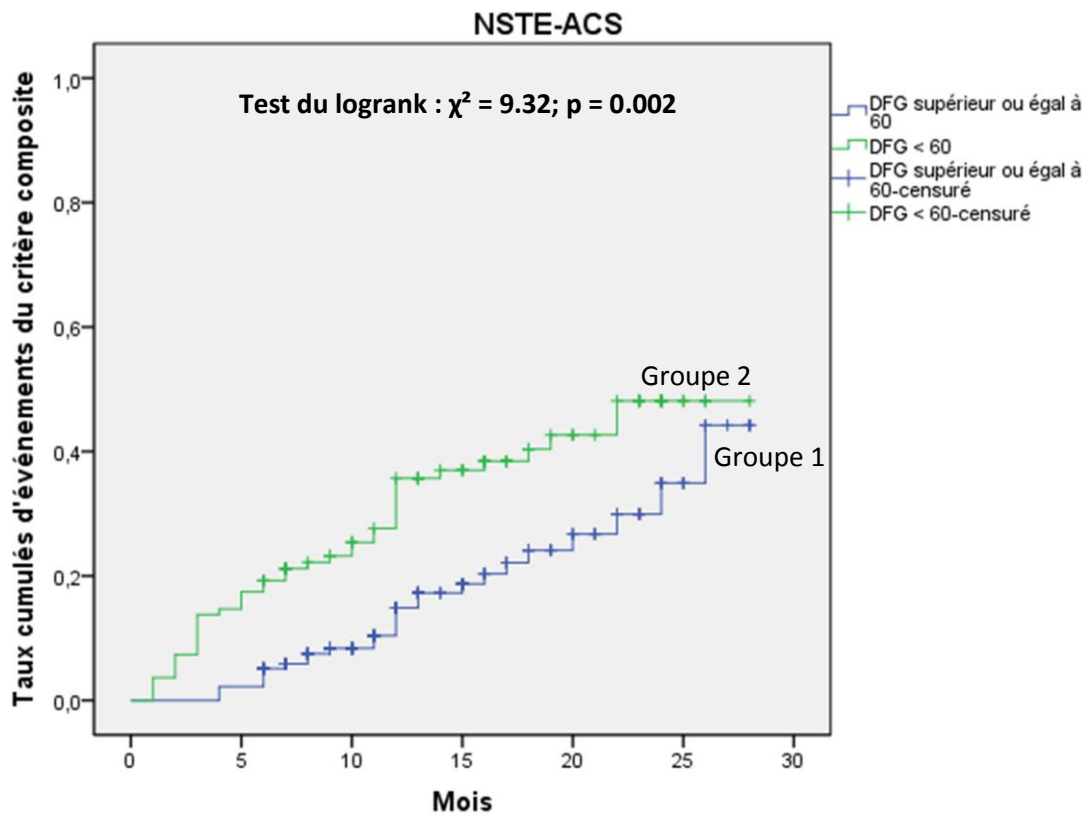


Fig. 32. Taux cumulés d'événements du critère composite dans le sous-groupe de patients avec NSTE-ACS.

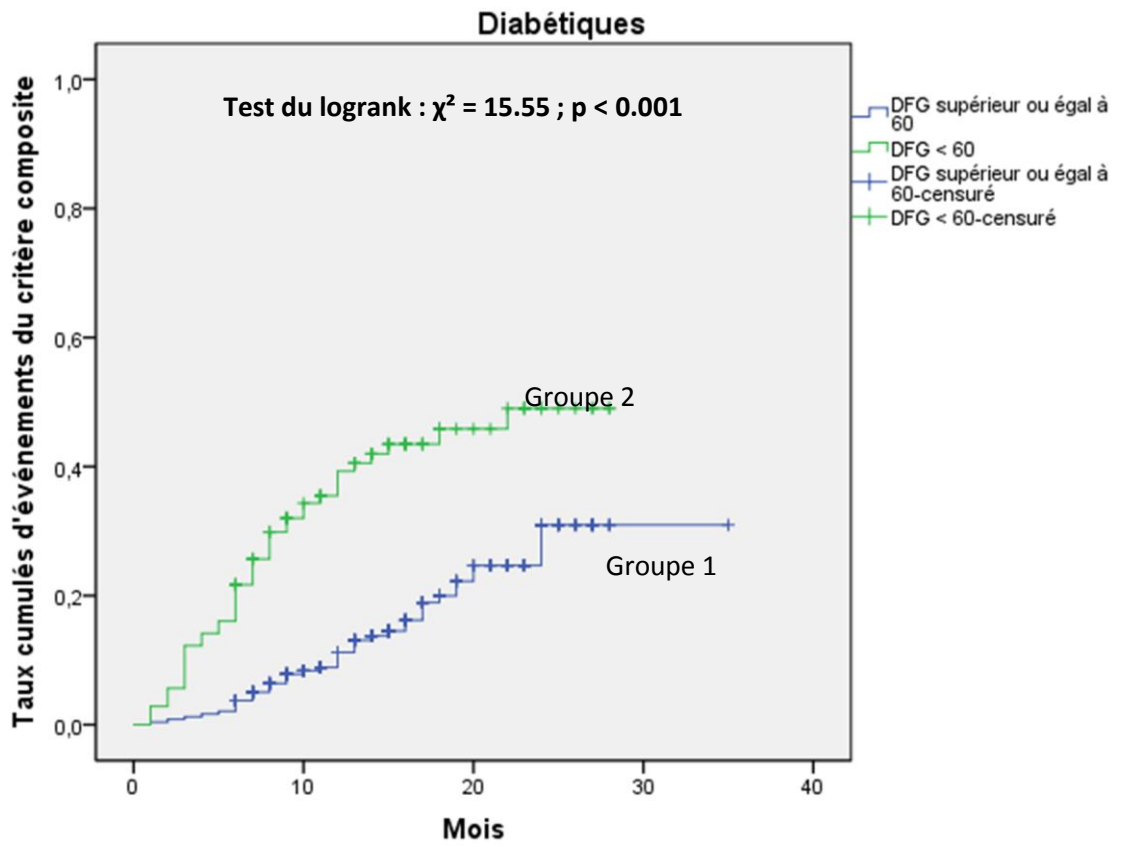


Fig. 33. Taux cumulés d'événements dans le sous-groupe des diabétiques.

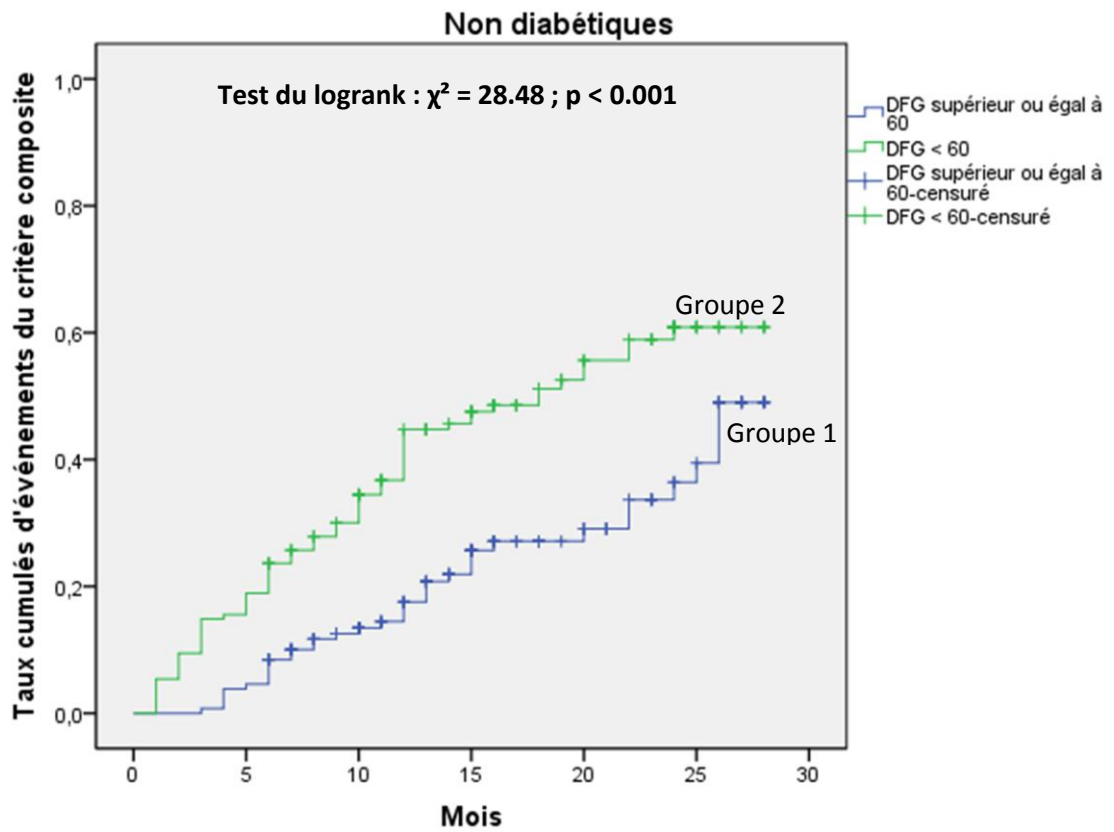


Fig. 34. Taux cumulés d'événements dans le sous-groupe des non diabétiques.

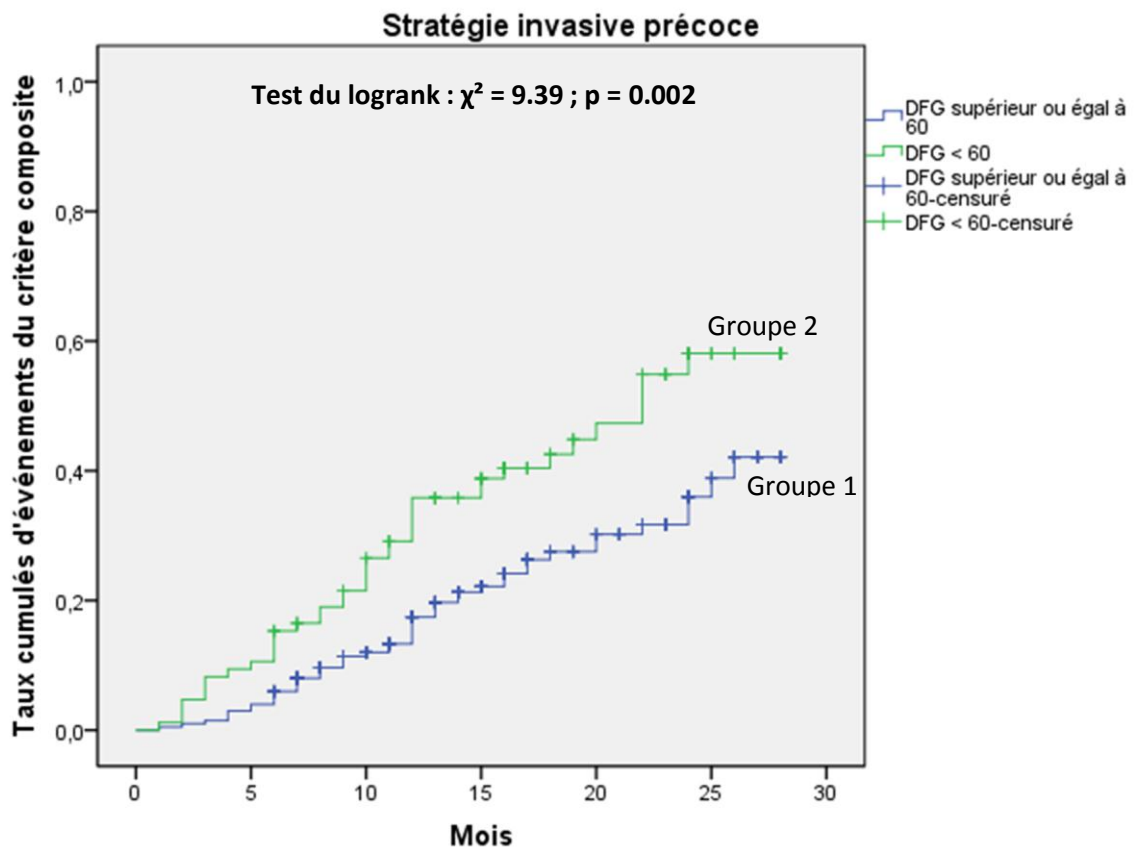


Fig. 35. Taux cumulés d'événements dans le sous-groupe « stratégie invasive ».

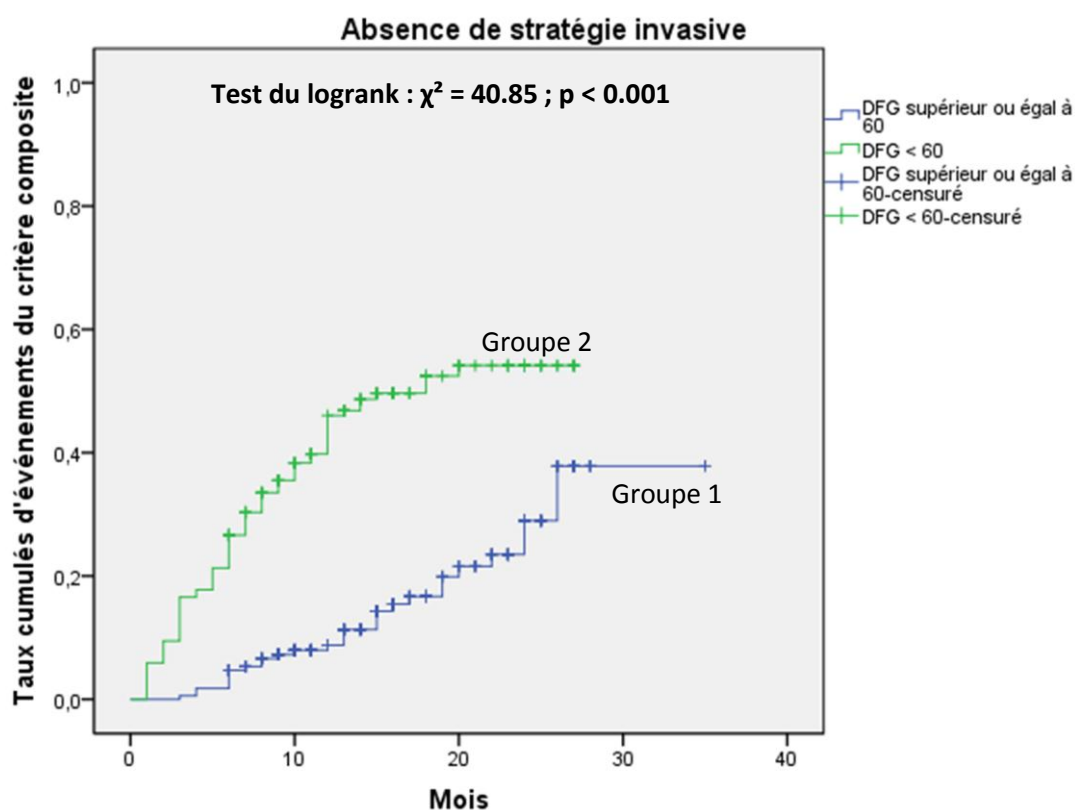


Fig. 36. Taux cumulés d'événements dans le sous-groupe « absence de stratégie invasive ».

IX.3.b.2/ Taux cumulés du critère composite dans les groupes 1A, 1B, 2A, 2B et 2C

Les événements du critère combiné se répartissaient comme suit : 42 (20.4%) dans le groupe 1A (DFG ≥ 75 ml/mn/1.73 m²) ; 37 (22.4%) dans le groupe 1B (DFG entre [60 – 75[) ; 55 (40.1%) dans le groupe 2A (DFG entre [45 – 60[) ; 38 (48.7%) dans le groupe 2B (DFG entre [30 – 45[) ; 26 (66.7%) dans le groupe 2C (DFG < 30 ml/mn/1.73 m²) [Tab. 19].

Catégories de DFG (ml/mn/1.73 m²)	Effectif de la catégorie	Nombre total d'événements par catégorie de DFG
75 et plus	206	42
[60 - 75[165	37
[45 - 60[137	55
[30 - 45[78	38
< 30	39	26
Global	625	198

Tab. 19. Nombre d'événements du critère composite par catégorie de DFG.

L'analyse des caractéristiques de base des patients a révélé des différences significatives entre les groupes définis par la catégorie de DFG estimé. Ainsi, plus le DFG était bas, plus les patients étaient plus âgés, avec des proportions de femmes, d'hypertendus et de diabétiques plus élevées. De plus, les patients avec DFG abaissé avaient un index de risque plus élevé et recevaient moins fréquemment les thérapeutiques dont l'efficacité est prouvée dans les SCA [Tab. 20].

Caractéristique	DGF ≥ 75 ml/mn/1.73m ²	DFG entre [60 – 75[DFG entre [45 – 60[DFG entre [30 – 45[DFG < 30	p
Age (années)	56.6 \pm 13	62.2 \pm 11.2	67.3 \pm 9.9	72.8 \pm 10.4	73.2 \pm 10.9	< 0.001 *
Femmes (%)	16.5	26.1	34.3	44.9	61.5	< 0.001 **
Diabète (%)	31.5	39.4	51.1	62.8	74.4	< 0.001 **
HTA (%)	31.1	38.8	52.5	71.8	64.1	< 0.001 **
Index de risque (moyen)	0.27 \pm 0.16	0.27 \pm 0.17	0.37 \pm 0.16	0.41 \pm 0.18	0.45 \pm 0.22	< 0.001 †
FEVG (moyenne)	0.50 \pm 0.11	0.49 \pm 0.12	0.47 \pm 0.11	0.46 \pm 0.12	0.42 \pm 0.11	= 0.001 †
Stratégie invasive (%)	57.3	50.3	43.1	24.4	17.9	< 0.001 **

Tab. 20. Caractéristiques de base des patients dans les différents groupes définis par le niveau de DFG. (*) : Test de Kruskal - Wallis ; (**) : test du Khi-deux de Pearson à 4 ddl ; (†) : ANOVA à un facteur.

Les distributions des délais de survie sans événements du critère combiné étaient significativement différents entre les sous-groupes 1A (DFG ≥ 75 ml/mn/1.73 m²), 1B (DFG entre [60 – 75[), 2A (DFG entre [45 – 60[), 2B (DFG entre [30 – 45[) et 2C (DFG < 30 ml/mn/1.73 m²) (test du logrank ; p < 0.001). Ainsi, les taux de survie sans événements, estimés par la méthode de Kaplan – Meier étaient d’autant plus bas que les valeurs de DFG estimé étaient basses [Fig. 37].

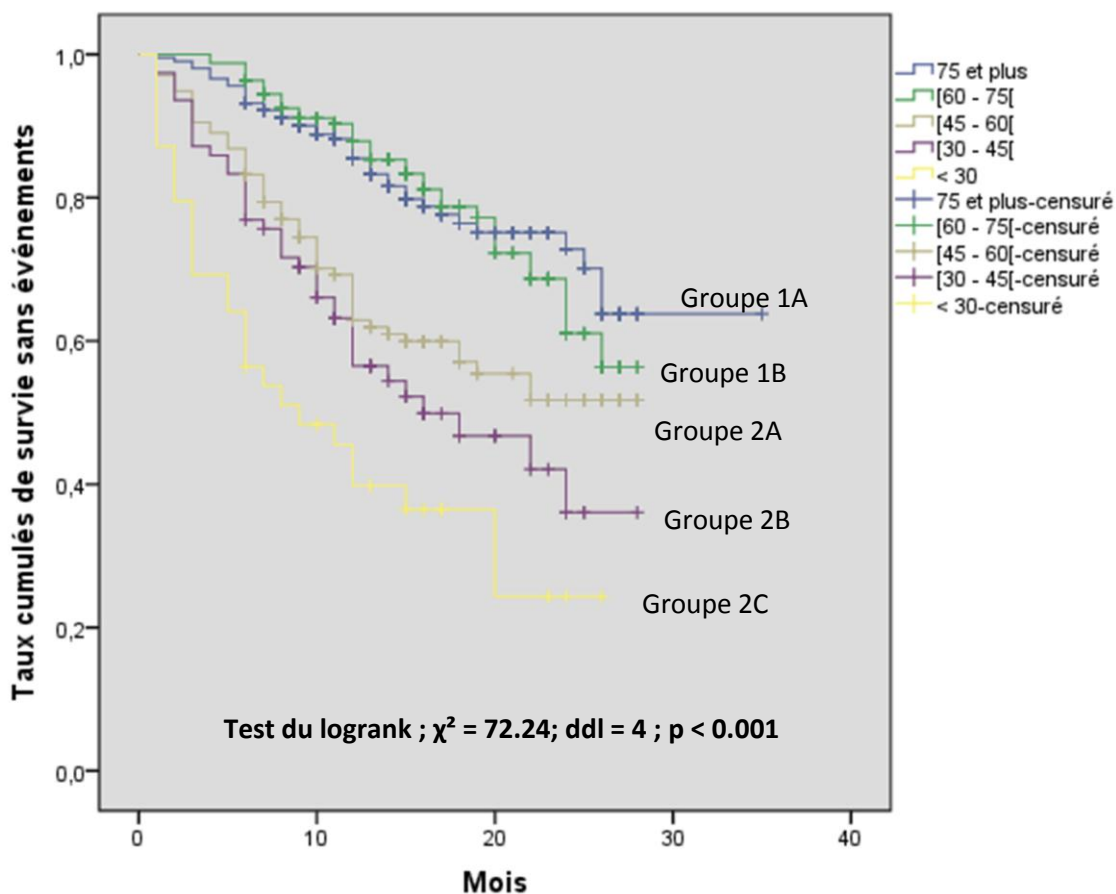


Fig. 37. Courbes de survie cumulée sans événements du critère composite en fonction de la catégorie de DFG.

Les taux cumulés d'événements associant décès, récurrence de SCA, insuffisance cardiaque ou AVC, estimés par la méthode de Kaplan - Meier étaient significativement différents entre les 5 sous-groupes et étaient d'autant plus élevés que le DFG était bas (p du logrank < 0.001) [Tab. 21 et Fig. 38].

<i>Taux cumulés d'événements</i>	Groupe 1A	Groupe 1B	Groupe 2A	Groupe 2B	Groupe 2C
1 mois	0.5%	0.0%	2.9%	2.6%	12.8%
3 mois	1.9%	0.0%	9.5%	12.8%	30.8%
6 mois	6.8%	3.6%	16.8%	23.1%	43.6%
9 mois	10.0%	8.9%	25.5%	29.7%	51.6%
12 mois	14.5%	12.1%	37.1%	43.5%	60.2%
15 mois	20.2%	16.7%	40.1%	47.8%	63.5%
18 mois	23.6%	16.7%	42.9%	53.3%	63.5%
21 mois	23.6%	27.7%	44.5%	53.3%	75.7%
24 mois	27.2%	39.0%	48.2%	63.9%	75.7%

Tab. 21. Taux cumulés d'événements dans les sous-groupes définis par le niveau de DFG (méthode de Kaplan – Meier).

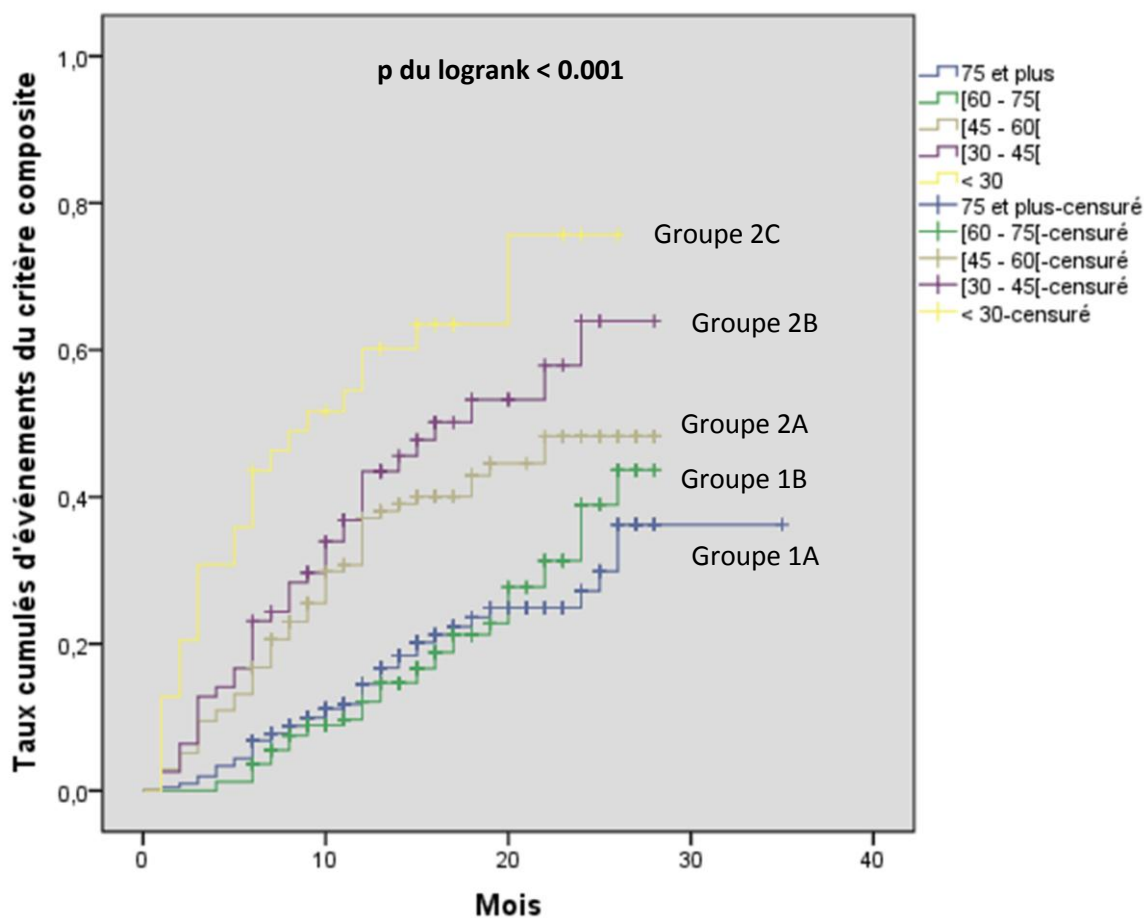


Fig. 38. Taux cumulés d'événements du critère combiné en fonction de la catégorie de DFG.

En considérant le groupe 1A (DFG \geq 75 ml/mn/1.73 m²) comme classe de référence [Fig. 38.a] :

- Le Hazard Ratio (HR) de survenue d'un événement du critère composite dans le groupe 1B (DFG entre 60 et 75 ml/mn/1.73 m²) était de 1.06 ; IC à 95% [0.68 - 1.64] ; (p = 0.82).
- Le HR de survenue d'un événement du critère composite dans le groupe 2A (DFG entre 45 et 60 ml/mn/1.73 m²) était de 2.16 ; IC à 95% [1.44 - 3.22] ; (p < 0.001).
- Le HR de survenue d'un événement du critère combiné dans le groupe 2B (DFG entre 30 et 45 ml/mn/1.73 m²) était de 2.96 ; IC à 95% [1.91- 4.60] ; (p < 0.001).
- Le HR de survenue d'un événement du critère combiné dans le groupe 2C (DFG < 30 ml/mn/1.73 m²) était de 4.97 ; IC à 95% [3.05 - 8.12] ; (p < 0.001).

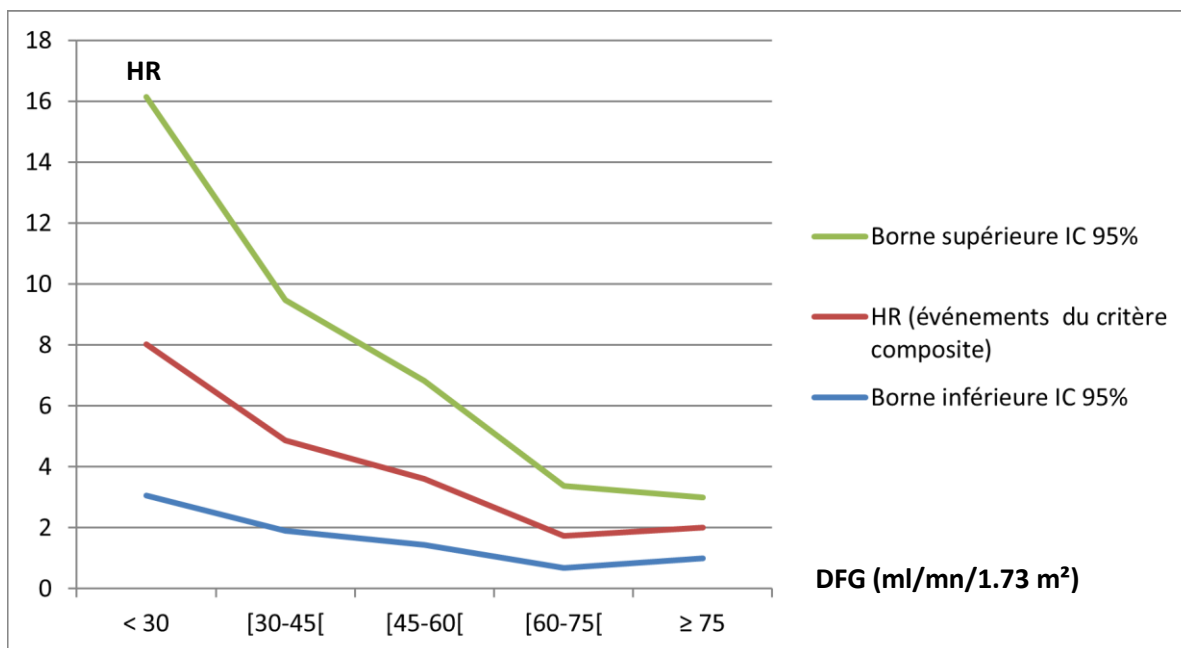


Fig. 38.a. Hazard Ratio de survenue d'un événement du critère composite par catégorie de DFG ; (un DFG ≥ 75 ml/mn/1.73 m² est pris comme référence).

Lorsque le DFG estimé était utilisé, en analyse univariée, comme une variable quantitative continue, il ressortait que toute diminution du DFG de 10 ml/mn/1.73 m² majorait le risque de présenter un événement du critère combiné de 30% ($p < 0.001$) [Tab. 22].

	Coefficient de régression (β)	Wald	Degré de liberté	Degré de Signification (p)	Hazard Ratio (HR)	IC à 95% du HR	
						Borne Inférieure	Borne Supérieure
DFG (MDRD) en ml/mn/1.73m²	-0,029	67,363	1	< 0.001	0,972 (pour toute augmentation du DFG de 1 ml/mn/1.73 m ²)	0,965	0,978

Tab. 22. Hazard Ratio de survenue d'un événement du critère composite pour toute augmentation du DFG de 1 ml/mn/1.73 m².

IX.3.b.3/ Analyse multivariée (modèle de Cox)

Pour évaluer l'impact propre de la dysfonction rénale sur la survenue des événements du critère composite, nous avons procédé à une analyse multivariée en utilisant le modèle de Cox.

Les covariables candidates pour l'inclusion dans le modèle initial étaient au nombre de 25 : âge ; sexe ; type de SCA ; topographie du SCA ; élévation des troponines cardiaques ; déviation du segment ST ; antécédents de diabète ; antécédents d'HTA ; antécédents de tabagisme ; antécédents de fibrillation atriale ; antécédents d'angioplastie ou de pontage aorto-coronaire ; index de risque ; fréquence cardiaque à l'admission ; pression artérielle systolique à l'admission ; taux d'hémoglobine à l'admission ; glycémie à l'admission ; FEVG à l'admission ; arrêt cardiaque récupéré à l'admission ; stratégie de reperfusion coronaire (thrombolyse ou angioplastie primaire ou stratégie pharmaco-invasive pour les STEMI ; stratégie invasive précoce pour les NSTEMI-ACS) ; traitement par aspirine ; traitement par clopidogrel ; traitement par statines ; traitement par bloqueurs SRAA ; traitement par bêtabloquants ; traitement par ARM.

Nous avons utilisé une procédure automatique de sélection des variables, dite « pas à pas » descendante. A chaque étape, la décision de maintenir ou de retirer la variable du modèle était basée sur le test du rapport de vraisemblance. L'hypothèse des risques proportionnels (variables qualitatives) et de log-linéarité (variables continues) ont été vérifiées sur nos données [Fig. 38b].

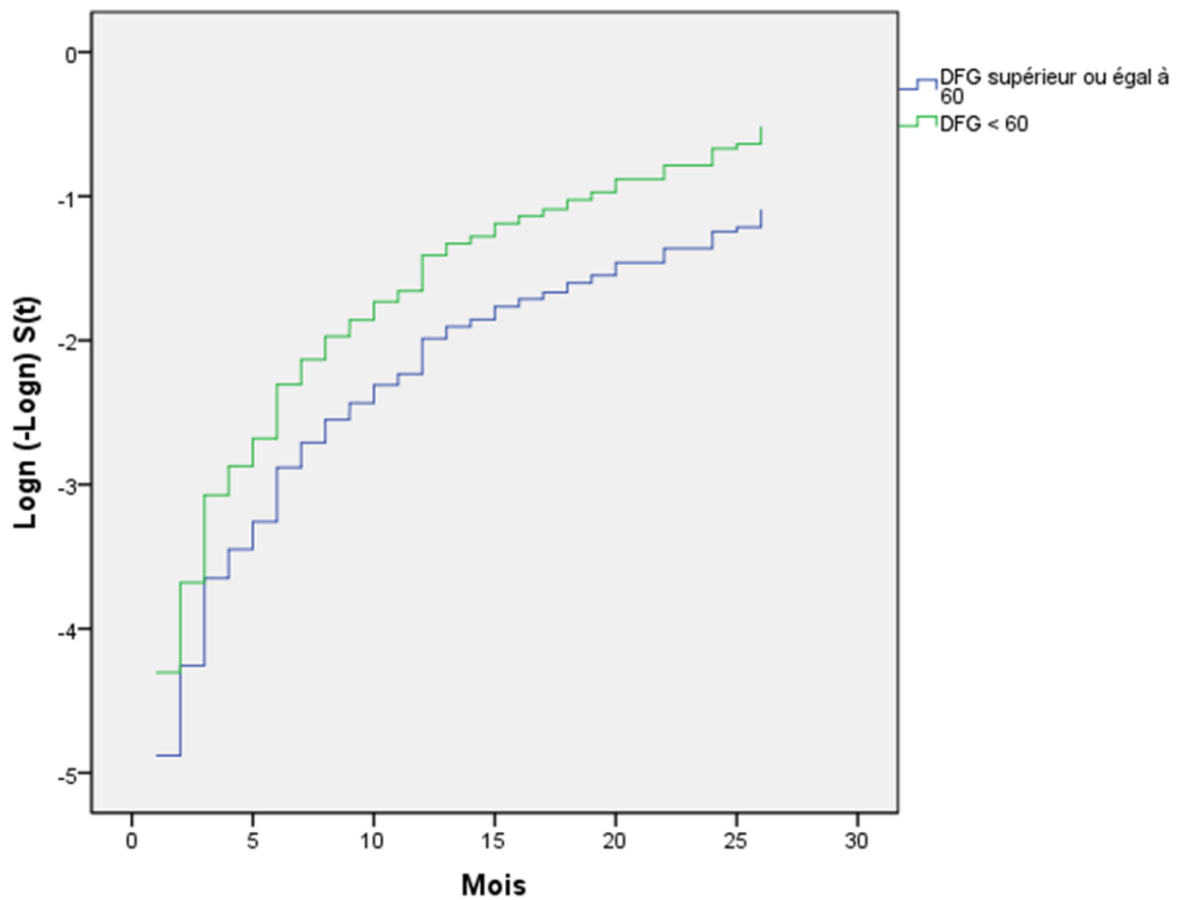


Fig. 38b. Modèle de Cox : hypothèse des risques proportionnels vérifiée pour la variable qualitative binaire ($DFG \geq$ ou < 60 ml/mn/1.73 m²) ; S(t) : taux de survie ; Logn : logarithme népérien.

Au final, après ajustement sur ces covariables simultanément, les taux cumulés d'événements du critère de jugement composite (décès, récurrence de SCA, insuffisance cardiaque, ou AVC) étaient significativement plus élevés dans le groupe 2 ($DFG < 60$ ml/mn/1.73 m²) comparativement au groupe 1 ($p < 0.001$) [Fig. 39 et 40].

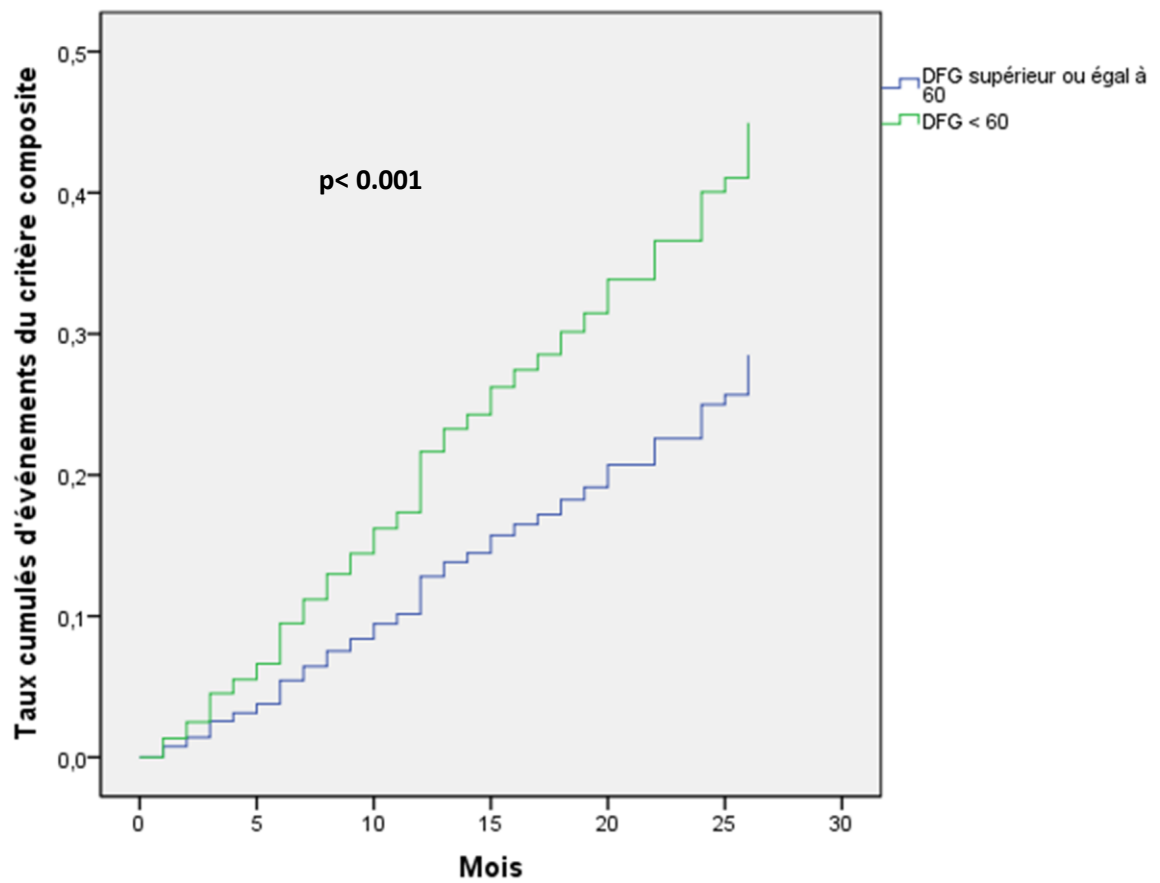


Fig. 39. Taux cumulés d'événements du critère composite dans les groupes 1 et 2 après ajustement sur des covariables pronostiques (analyse multivariée).

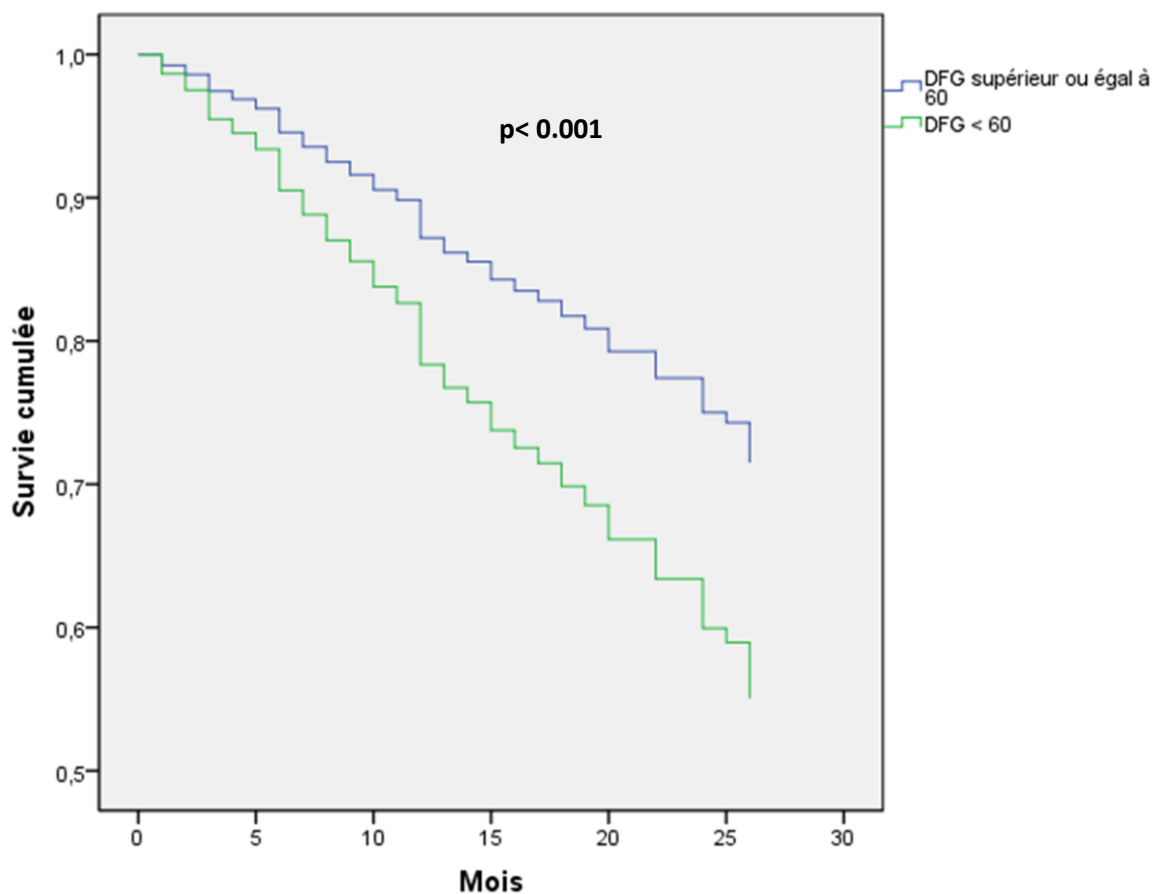


Fig. 40. Survie cumulée sans événements dans les groupes 1 et 2 (analyse multivariée).

Le Hazard Ratio ajusté (HRa) du groupe 2 par rapport au groupe 1 pour le critère composite était de 1.78 avec un intervalle de confiance à 95% du HR compris entre [1.33 – 2.39] ($p < 0.001$). En d'autres termes, les patients avec dysfonction rénale avaient un risque supplémentaire de 78% de développer un événement du critère composite par rapport aux sujets sans dysfonction rénale, même après prise en compte de l'effet de plusieurs autres variables simultanément [Tab. 23].

	Valeur du HR	IC à 95%	p
HR non ajusté (groupe 2/ groupe 1)	2.66	(2.0 – 3.54)	< 0.001
HR ajusté (groupe2/ groupe 1)	1.78	(1.33 – 2.39)	< 0.001

Tab. 23. Hazard ratio du groupe 2 par rapport au groupe 1 pour le critère composite

Nous avons également estimé le Hazard Ratio ajusté de chacun des sous-groupes 1B (DFG entre [60-75[), 2A (DFG entre [45-60[), 2B (DFG entre [30-45[) et 2C (DFG < 30 ml/mn/1.73 m²) par rapport au sous-groupe 1A (DFG ≥ 75 ml/mn1.73 m²) pris comme classe de référence, en utilisant le modèle de Cox avec les mêmes covariables.

Les taux cumulés d'événements du critère composite augmentaient à mesure que les valeurs de DFG estimé de la catégorie étaient basses, même après ajustement sur les différentes variables pronostiques ($p < 0.001$) [Fig. 41].

Les Hazard Ratio ajustés de survenue d'un événement du critère composite, par rapport au groupe 1A, étaient de 1.01 ; 1.63 ; 1.69 et 3.15 pour les groupes 1B ; 2A ; 2B et 2C respectivement [Tab. 24]. Ainsi, plus les valeurs de DFG d'une catégorie sont basses, plus le HR ajusté de survenue d'un événement du critère composite dans cette catégorie par rapport à la classe de référence était élevé [Fig. 41.a].

Hazard Ratio	Valeur du HR	IC à 95%	p
Groupe 1A (classe de référence)	-	-	-
Groupe 1B / 1A			
HR non ajusté	1.06	0.68 – 1.64	0.82
HR ajusté	1.01	0.65 – 1.58	0.96
Groupe 2A / 1A			
HR non ajusté	2.16	1.44 – 3.22	< 0.001
HR ajusté	1.63	1.09 – 2.45	0.018
Groupe 2B / 1A			
HR non ajusté	2.96	1.91 – 4.60	< 0.001
HR ajusté	1.69	1.08 – 2.66	0.023
Groupe 2C / 1A			
HR non ajusté	4.97	3.05 – 8.12	< 0.001
HR ajusté	3.15	1.89 – 5.24	< 0.001

Tab. 24. Hazard ratio non ajustés et ajustés des groupes 1B, 2A, 2B et 2C par rapport au groupe 1A (référence) pour le critère composite.

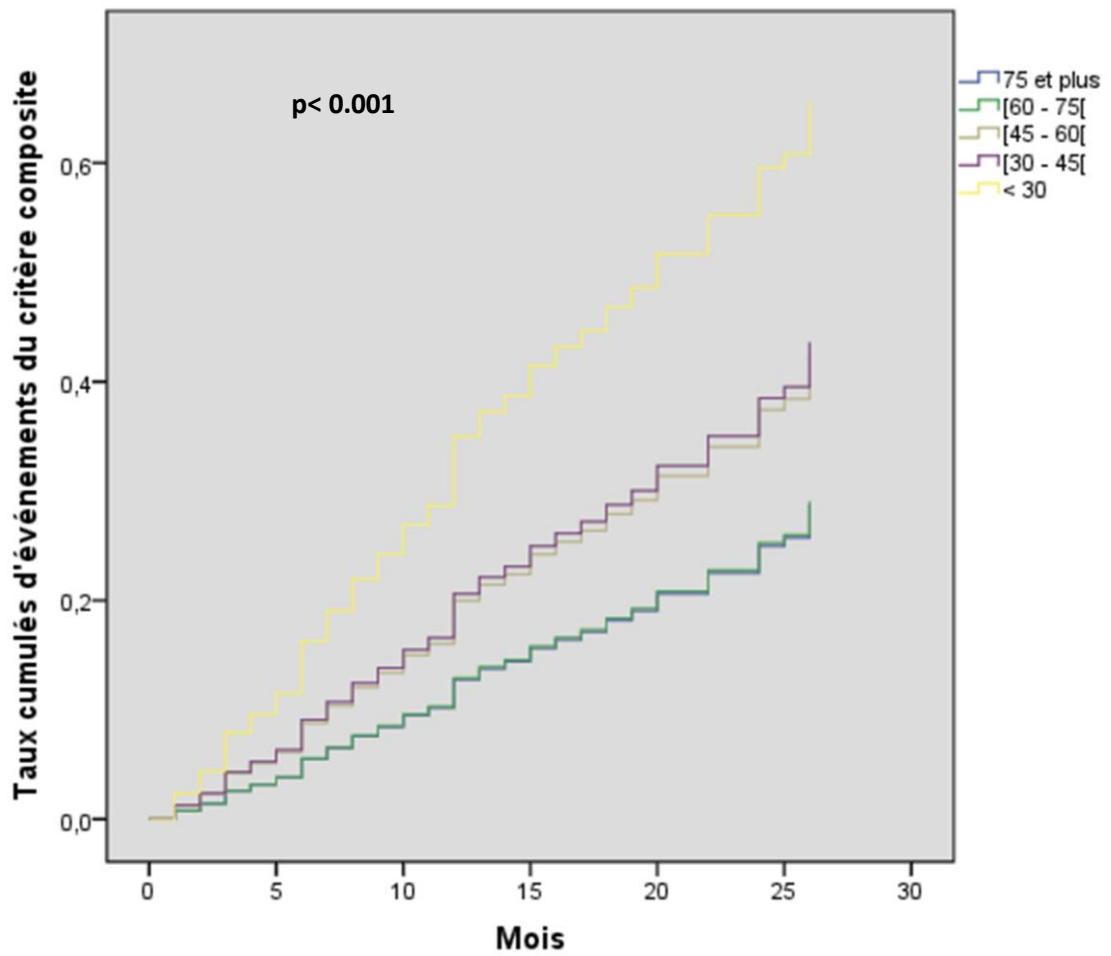


Fig. 41. Taux cumulés d'événements du critère composite dans les sous-groupes 1A, 1B, 2A, 2B et 2C (analyse multivariée).

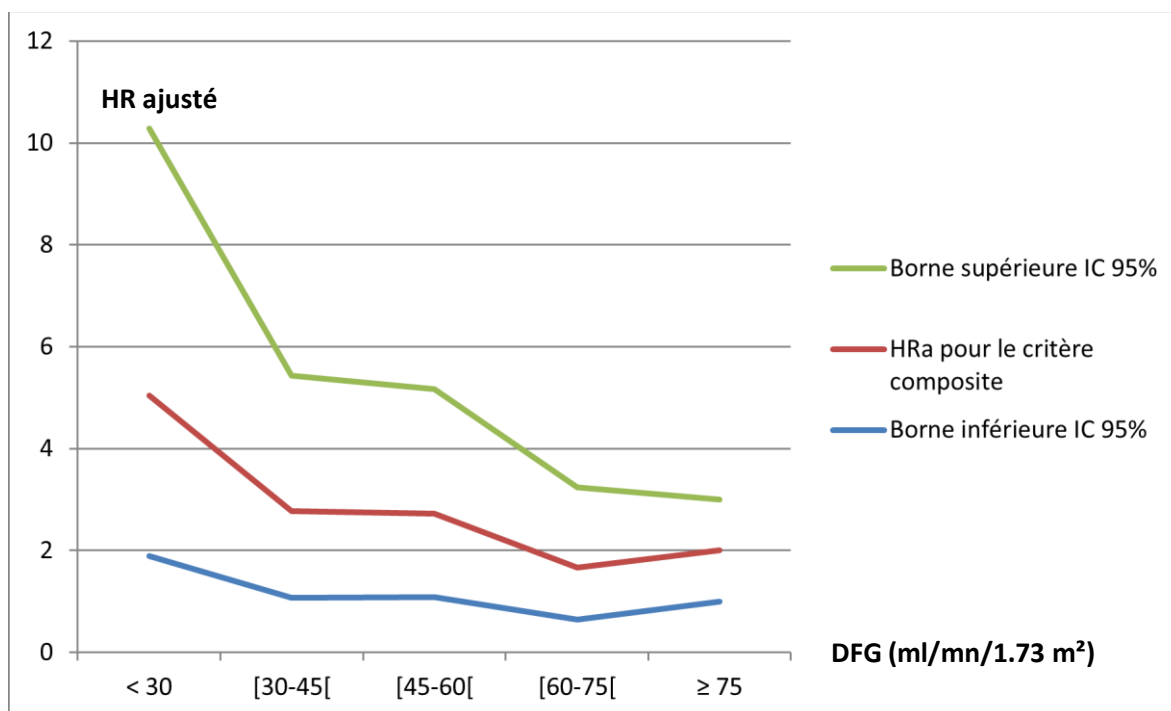


Fig. 41.a. Hazard Ratio ajusté pour le critère composite selon la catégorie de DFG ; (la classe DFG ≥ 75 ml/mn/1.73 m² est prise comme référence).

IX.4/ Taux de Mortalité totale

IX.4.a/ Taux cumulés de décès toute cause dans les groupes 1 et 2

Le nombre total de décès toute cause dans notre cohorte était de 83, dont 29 (29/371) étaient survenus dans le groupe 1 (DFG ≥ 60 ml/mn/1.73 m²) et 54 (54/271) dans le groupe 2 (DFG < 60 ml/mn/1.73 m²) [Tab. 25].

<i>Groupes de malades</i>	<i>Statut</i>			
	<i>vivant</i>	<i>décédé</i>	<i>perdu de vue</i>	<i>Total</i>
DFG \geq à 60	335	29	7	371
DFG $<$ 60	189	54	11	254
Total	524	83	18	625

Tab. 25. Nombre total de décès toute cause dans les groupes 1 et 2.

Les taux de survie cumulée ont été estimés par la méthode de Kaplan - Meier. Les distributions de survie étaient significativement différentes entre les deux groupes 1 et 2 (p du Logrank < 0.001), avec des délais de survie significativement plus longs dans le groupe 1 [Fig. 42].

Les médianes de survie n'ont pas été estimées car les taux de survie cumulée étaient supérieurs à 50% dans les deux groupes durant la période de l'étude. Les « délais moyens de survie » étaient de 32 mois [IC à 95% : 30.9 – 33] et de 23.2 mois [IC 95% : 22.2 – 24.4] dans les groupes 1 et 2 respectivement (en cas de censure, l'estimation était limitée au délai de survie le plus long).

Les taux cumulés de décès toute cause étaient significativement plus élevés dans le groupe avec DFG estimé < 60 ml/mn/1.73 m² comparativement au groupe avec DFG ≥ 60 ml/mn/1.73 m² (p du Logrank < 0.001) [Fig. 43].

Les taux cumulés de décès dans le groupe 2 étaient de 1.6% à 1 mois (versus 0% dans le groupe 1) ; de 5.1% à 3 mois (versus 0% dans le groupe 1) ; de 8.3% à 6 mois (versus 1.1% dans le groupe 1) ; de 12.6% à 9 mois (versus 2% dans le groupe 1) ; de 19.8% à 12 mois (versus 3.9% dans le groupe 1) ; de 22.1% à 15 mois (versus 7% dans le groupe 1) ; de 22.8% à 18 mois (versus 8.9% dans le groupe 1) ; de 22.8% à 21 mois (versus 12.1% dans le groupe 1) ; de 27% à 24 mois (versus 12.1% dans le groupe 1) et de 27% à 27 mois (versus 18.1% dans le groupe 1) [Tab. 26].

Taux cumulés de décès	Groupe 1 (DFG \geq 60)	Groupe (DFG < 60)
1 mois	0%	1.6% IC 95% (0.7% - 4.1%)
3 mois	0%	5.1% IC 95% (3% - 8.7%)
6 mois	1.1% IC 95% (0.6% - 2.9%)	8.3% IC 95% (5.5% - 12.4%)
9 mois	2% IC 95% (1.1% - 4.2%)	12.6% IC 95% (7.5% - 17.5%)
12 mois	3.9% IC 95% (2.3% - 6.8%)	19.8% IC 95% (15.1% - 25.5%)
15 mois	7% IC 95% (4.6% - 10.9%)	22.1% IC 95% (17.1% - 28.1%)
18 mois	8.9% IC 95% (5.9% - 13.4%)	22.8% IC 95% (17.7% - 28.9%)
21 mois	12.1% IC 95% (8.2% - 17.8%)	22.8% IC 95% (17.7% - 28.9%)
24 mois	12.1% IC 95% (8.2% - 17.8%)	27% IC 95% (20.5% - 34.6%)
27 mois	18.1% IC 95% (11.6% - 27.3%)	27% IC 95% (20.5% - 34.6%)

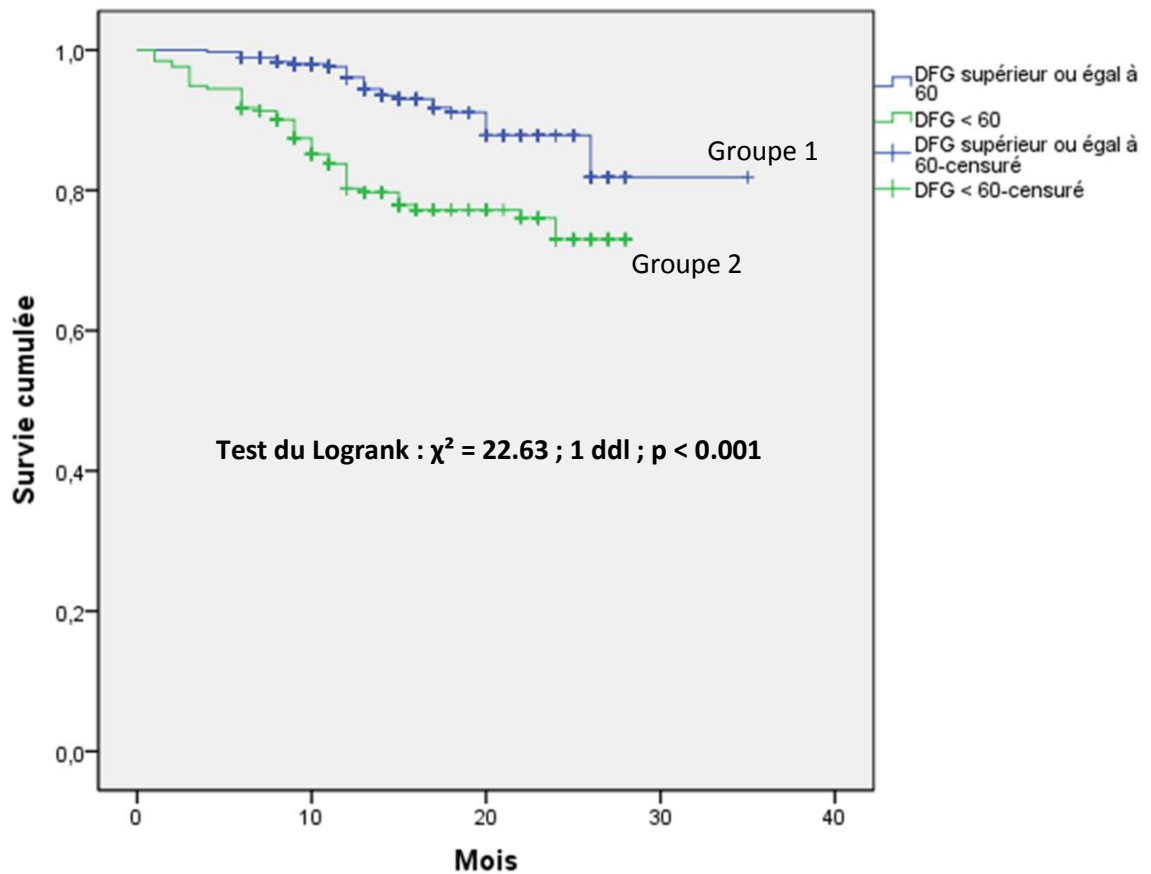
Tab. 26. Taux cumulés de décès toute cause dans les groupes 1 et 2, estimés par la méthode de Kaplan – Meier.

Le Hazard Ratio (HR) du groupe 2 (DFG < 60 ml/mn/1.73 m²) par rapport au groupe 1 (DFG ≥ 60 ml/mn/1.73 m²) concernant la mortalité totale était de 2.84, avec un intervalle de confiance à 95% du HR compris entre [1.81 – 4.45] (p < 0.001). Cela signifie que les patients avec dysfonction rénale avaient une incidence instantanée de décès qui était multipliée par un facteur 2.84 comparativement aux sujets sans dysfonction rénale.

Cet excès de mortalité chez les patients avec dysfonction rénale était par ailleurs homogène dans les différents sous-groupes pré spécifiés analysés [Tab. 27] : âge ≥ 65 ans ou < 65 ans ; hommes ou femmes ; STEMI ou NSTEMI-ACS [Fig. 44 et 45]; diabétiques ou non diabétiques [Fig. 46 et 47]; hypertendus ou non hypertendus ; index de risque ≤ ou > 0.29 (médiane) ; FEVG > ou ≤ 0.40 ; stratégie thérapeutique invasive précoce ou conservatrice [Fig. 48 et 49]. Ceci a été vérifié en effectuant des tests d'association et surtout des tests d'interaction (afin de maîtriser l'inflation du risque de première espèce alpha). Le p d'association était significatif (p < 0.05) dans tous les sous-groupes analysés sauf dans le sous-groupe « âge ≥ 65 ans », mais ceci était vraisemblablement en rapport avec un manque de puissance (inflation du risque de deuxième espèce β) puisqu'il n'y avait pas d'interaction entre la mortalité et la variable âge scindée en 2 catégories (âge < ou ≥ 65 ans) [p d'interaction = 0.29 donc supérieur à 0.05].

Sous-groupe	Groupe 1 (décès toute cause)	Groupe 2 (décès toute cause)	Valeur χ^2 (test du log rank)	p (test d'association)	p (test d'interaction)
Age					0.29
< 65 ans (n= 325)	8/244 (3.3%)	12/81 (14.8%)	13.84	< 0.001	
≥ 65 ans (n= 300)	21/127 (16.5%)	42/173 (24.3%)	2.38	0.12	
Sexe					0.27
Hommes (n= 442)	22/294 (7.5%)	28/148 (18.9%)	13	< 0.001	
Femmes (n = 183)	7/77 (9.1%)	26/106 (24.5%)	5.99	0.014	
SCA					0.43
STEMI (n= 379)	19/234 (8.1%)	32/145 (22.1%)	15.74	< 0.001	
NSTE-ACS (n= 246)	10/137 (7.3%)	22/109 (20.2%)	7.34	0.007	
Topographie					0.12
SCA antérieur (n= 414)	25/243 (10.3%)	44/171 (25.7%)	16.81	< 0.001	
SCA inférieur (n= 211)	4/128 (3.1%)	10/83 (12%)	6.14	0.013	
Diabète					0.47
Oui (n= 278)	12/130 (9.2%)	33/148 (22.3%)	8.06	0.005	
Non (n= 347)	17/241 (7.1%)	21/106 (19.8%)	12.89	< 0.001	
HTA					0.12
Oui (n= 281)	9/128 (7%)	36/153 (23.5%)	12.70	< 0.001	
Non (n= 344)	20/243 (8.2%)	18/101 (17.8%)	7.01	0.008	
Index de risque					0.20
≤ 29% (n= 357)	7/254 (2.8%)	9/103 (8.7%)	5.43	0.02	
>29% (n= 268)	22/117 (18.8%)	45/151 (29.8%)	4.93	0.026	
FEVG					0.14
> 0.40 (n= 426)	10/269 (3.7%)	20/157 (12.7%)	11.03	0.001	
≤ 0.40 (n= 199)	19/102 (18.6%)	34/97 (35.1%)	8.37	0.004	
Stratégie invasive					0.34
Oui (n= 286)	18/201 (9%)	18/85 (21.2%)	5.15	0.023	
Non (n= 339)	11/170(6.5%)	36/169 (21.3%)	17.42	< 0.001	
Total (n=625)	29/371 (7.8%)	54/254 (13.3%)	22.63	< 0.001	-

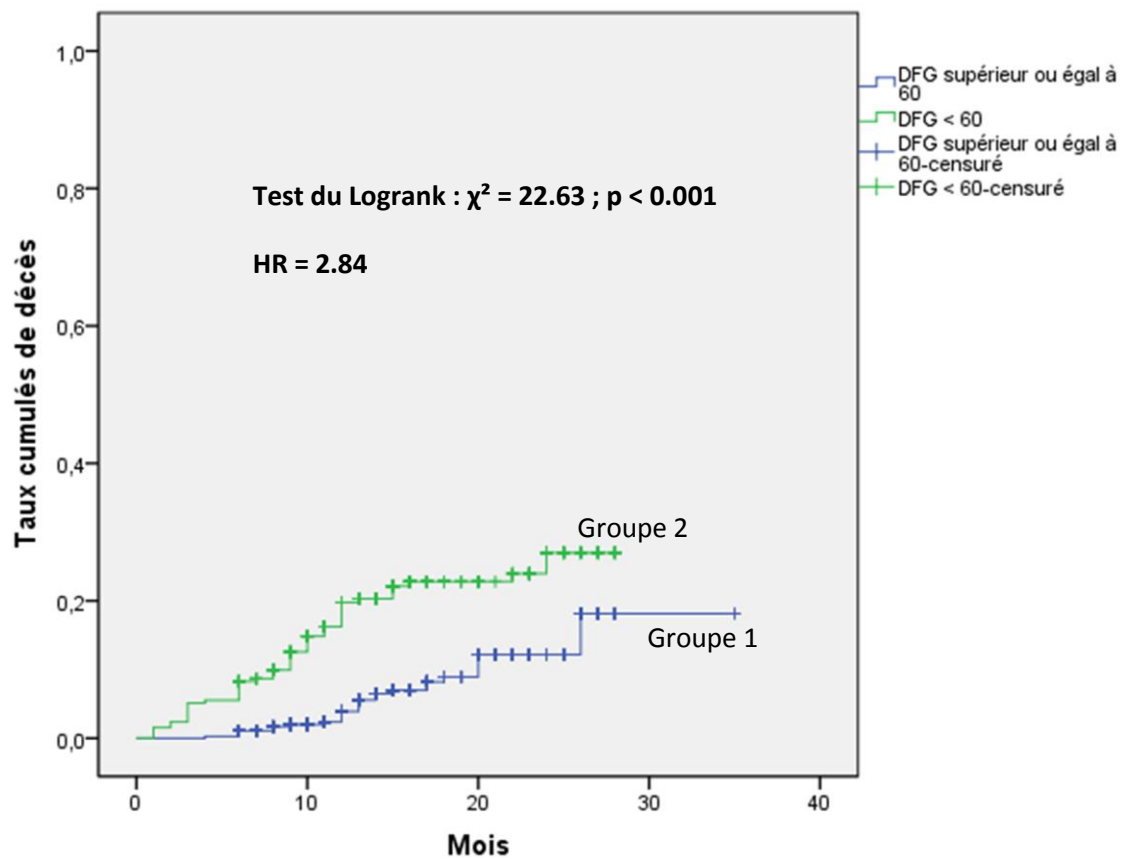
Tab. 27. Décès toute cause dans les groupes 1 et 2 : analyse en sous-groupes.



Sujets à risque

Groupe 1	371	363	343	335
Groupe 2	254	220	197	188

Fig. 42. Survie cumulée dans les groupes 1 et 2 (méthode de Kaplan-Meier).



Sujets à risque

Groupe 1	371	363	343	335
Groupe 2	254	220	197	188

Fig. 43. Taux cumulés de décès toute cause dans les groupes 1 et 2.

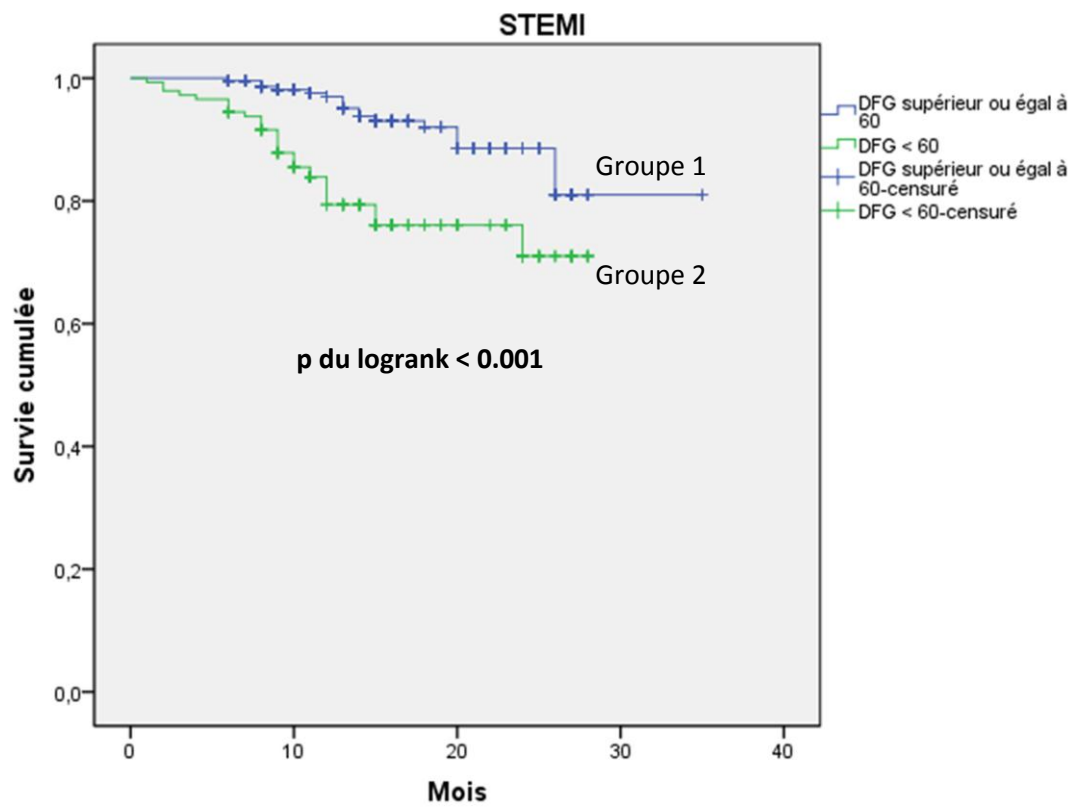


Fig. 44. Survie cumulée dans les groupes 1 et 2 : sous-groupe des patients avec STEMI.

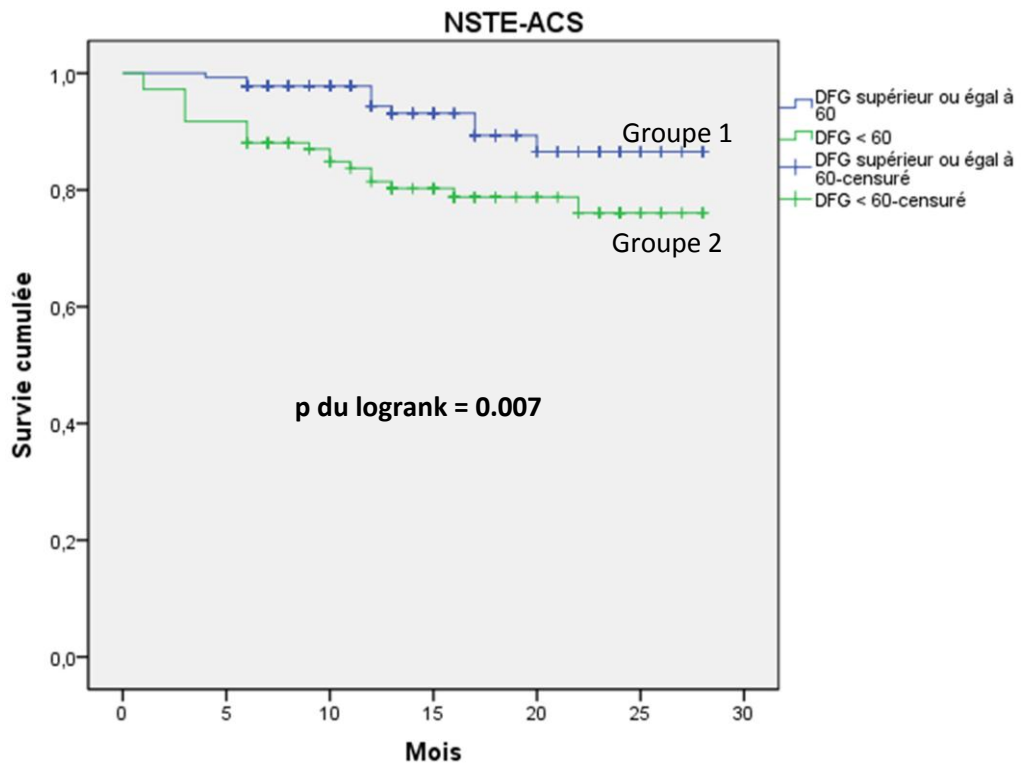


Fig. 45. Survie cumulée dans les groupes 1 et 2 : sous-groupe des patients avec NSTE-ACS.

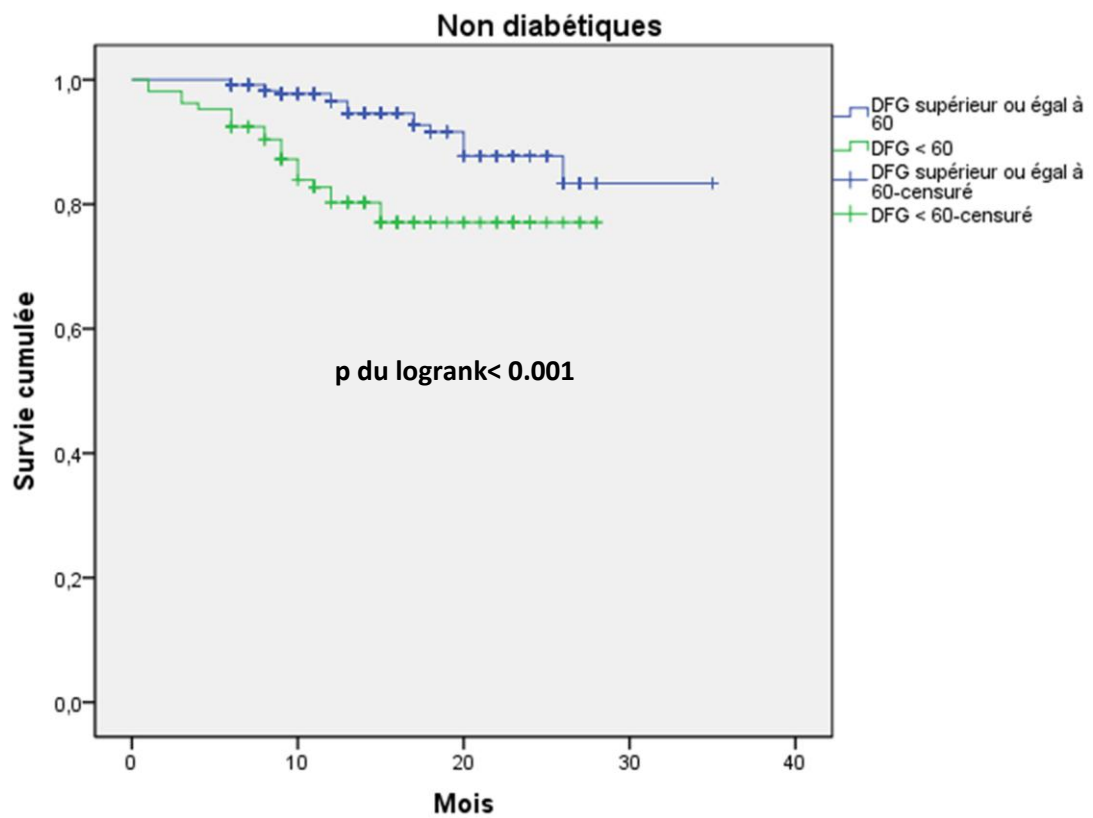


Fig. 46. Survie cumulée dans les groupes 1 et 2 : sous-groupe de patients non diabétiques.

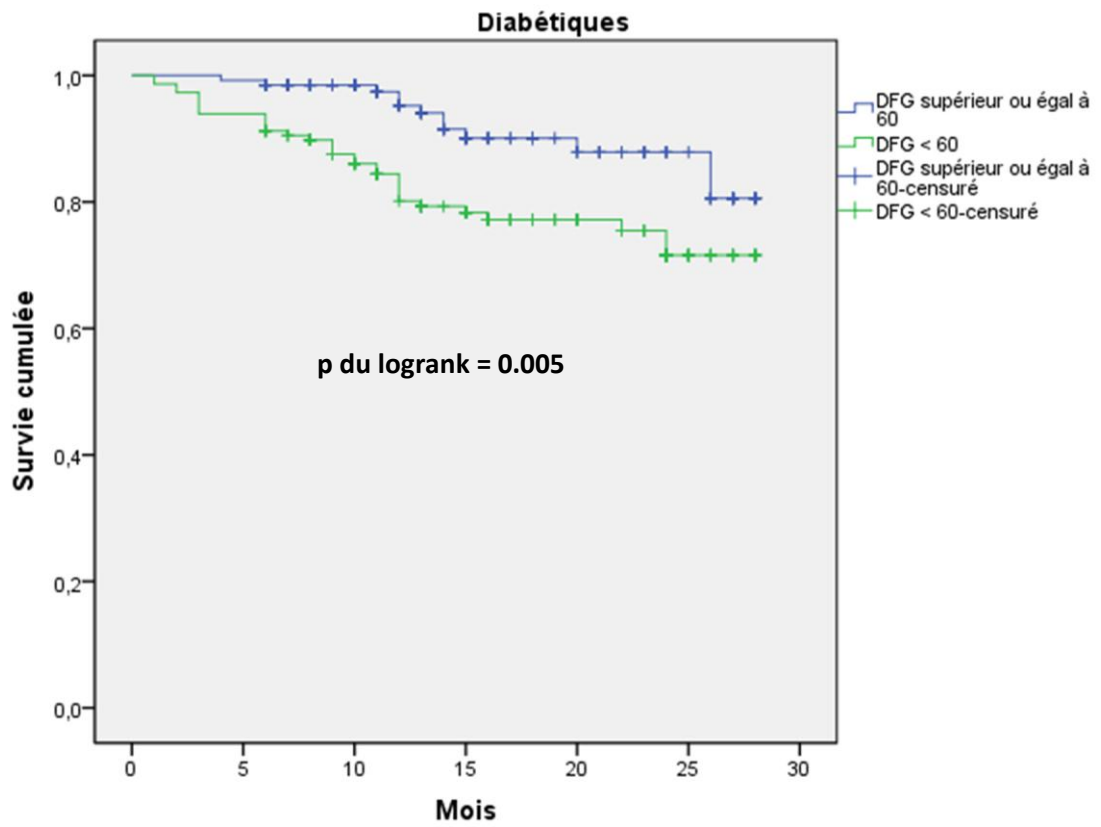


Fig. 47. Survie cumulée dans les groupes 1 et 2 : sous-groupe des diabétiques.

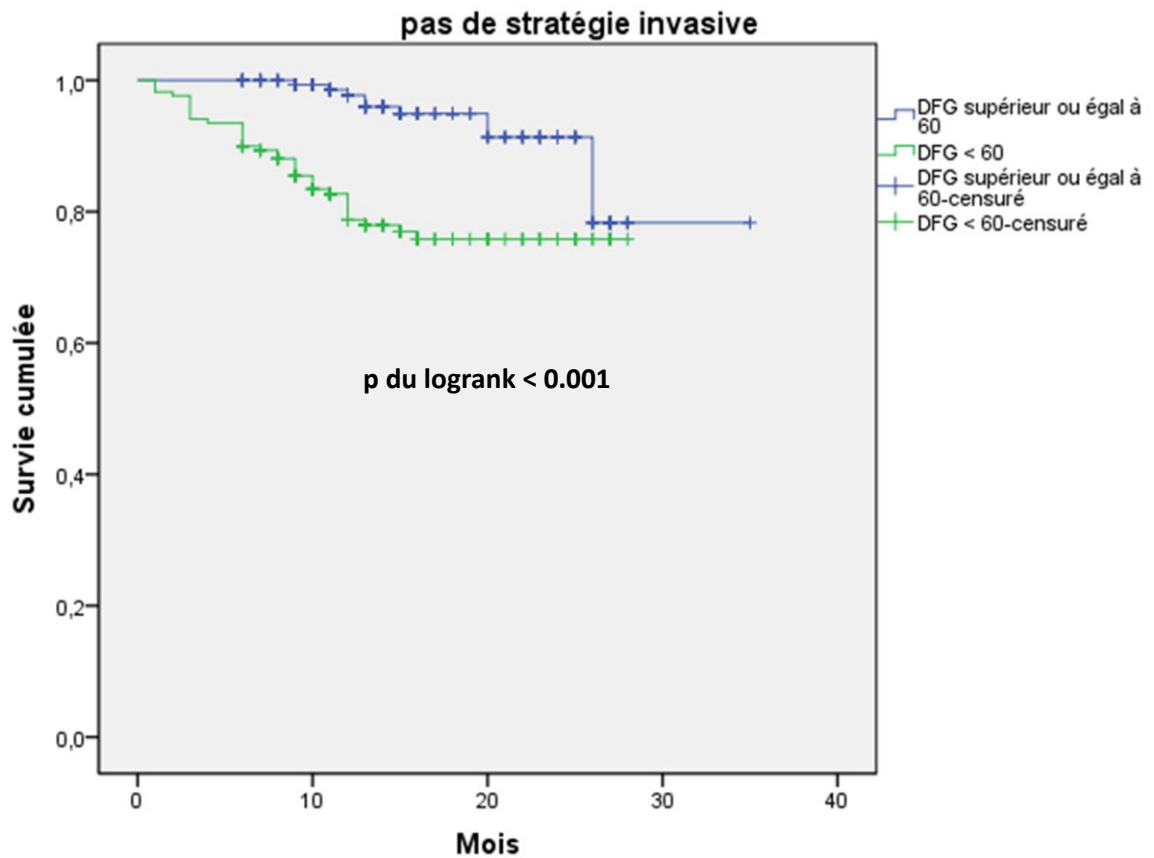


Fig. 48. Survie cumulée dans les groupes 1 et 2 : sous-groupe « pas de stratégie invasive ».

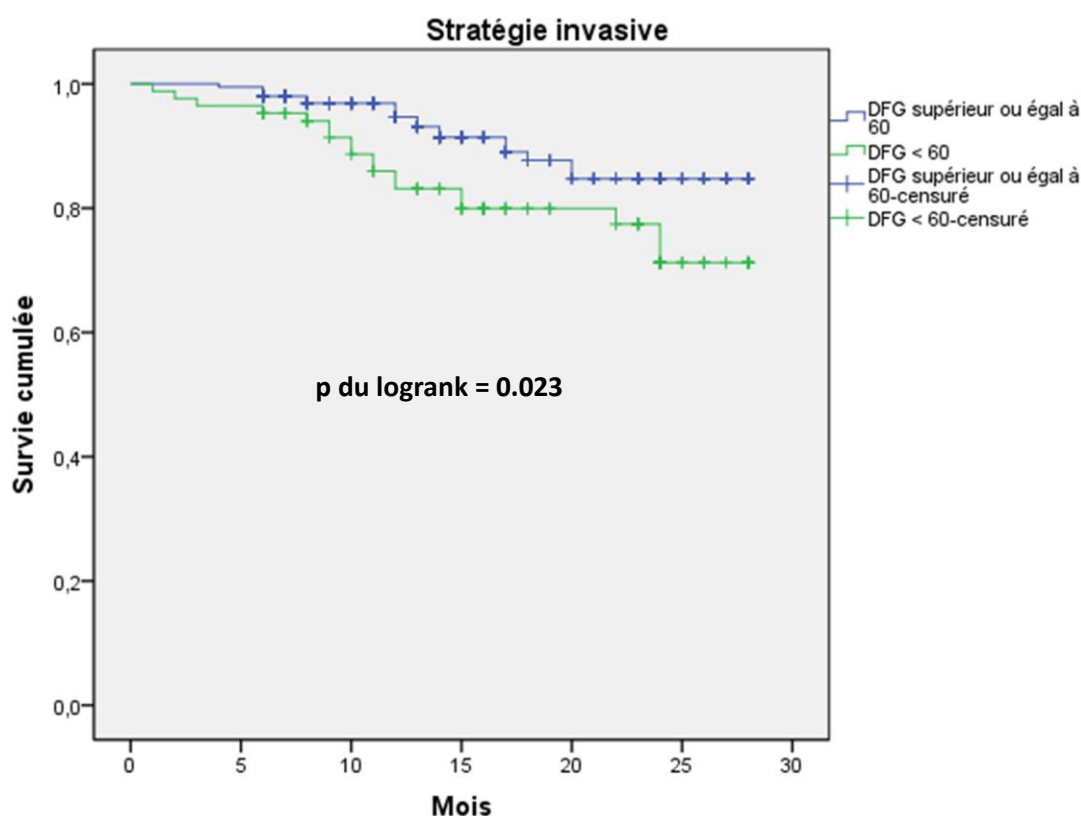


Fig. 49. Survie cumulée dans les groupes 1 et 2 : sous-groupe « stratégie invasive ».

IX.4.b/ Taux cumulés de décès toute cause dans les groupes 1A, 1B, 2A, 2B et 2C

Les décès toute cause se répartissaient comme suit : 13 (6.3%) dans le groupe 1A (DFG ≥ 75 ml/mn/1.73 m²) ; 16 (9.7%) dans le groupe 1B (DFG entre [60 – 75[) ; 23 (16.8%) dans le groupe 2A (DFG entre [45 – 60[) ; 19 (24.4%) dans le groupe 2B (DFG entre [30 – 45[) ; 12 (30.8%) dans le groupe 2C (DFG < 30 ml/mn/1.73 m²) [Tab. 28].

<i>Catégories de DFG (ml/mn/1.73 m²)</i>	<i>Effectif de la catégorie</i>	<i>Nombre total de décès par catégorie de DFG</i>
75 et plus	206	13
[60 - 75[165	16
[45 - 60[137	23
[30 - 45[78	19
< 30	39	12
<i>Global</i>	625	83

Tab. 28. Nombre total de décès toute cause par catégorie de DFG.

Les distributions des délais de survie étaient significativement différentes entre les sous-groupes 1A (DFG ≥ 75 ml/mn/1.73 m²), 1B (DFG entre [60 – 75[), 2A (DFG entre [45 – 60[), 2B (DFG entre [30 – 45[) et 2C (DFG < 30 ml/mn/1.73 m²) (test du logrank ; $p < 0.001$).

Ainsi, les délais de survie, estimés par la méthode de Kaplan – Meier, étaient d’autant plus courts que les valeurs de DFG estimé de la catégorie étaient basses [Fig. 50].

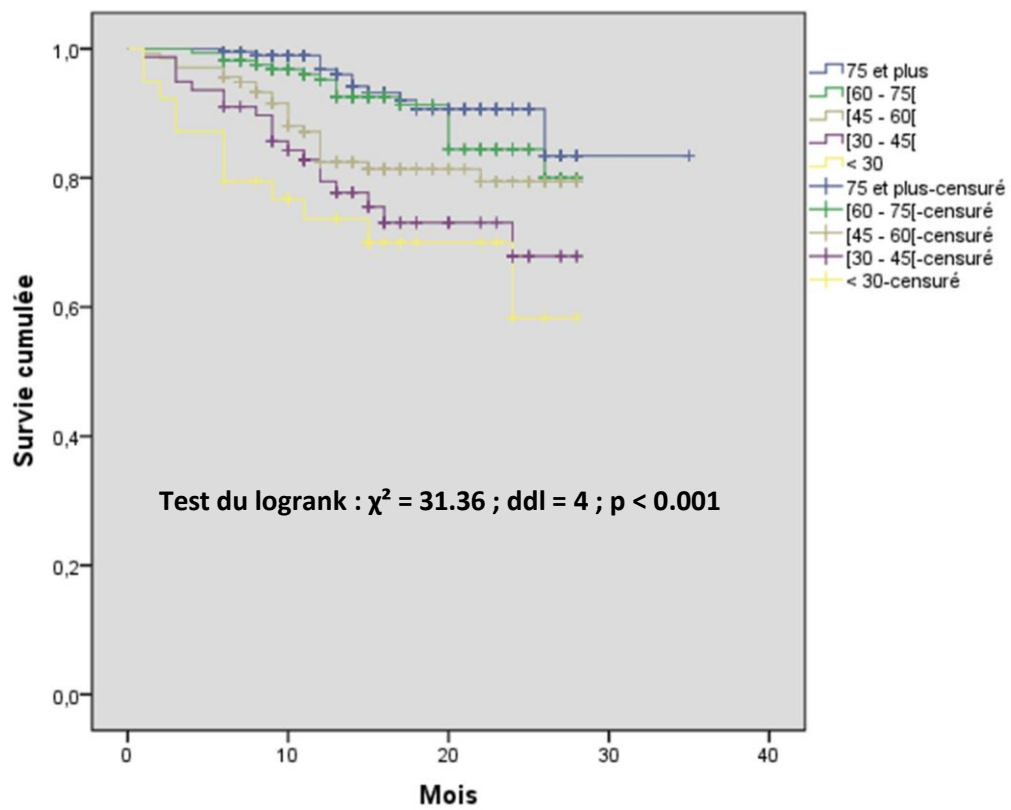


Fig. 50. Survie cumulée en fonction de la catégorie de DFG.

Les taux cumulés de décès, estimés par la méthode de Kaplan – Meier, étaient significativement différents entre les 5 sous-groupes (p du logrank < 0.001) et étaient plus élevés dans les catégories de DFG les plus basses [Tab. 29 et Fig. 51].

Taux cumulés d'événements	Groupe 1A	Groupe 1B	Groupe 2A	Groupe 2B	Groupe 2C
1 mois	0.0%	0.0%	0.7%	1.3%	5.1%
3 mois	0%	0.0%	2.9%	5.1%	12.8%
6 mois	0.5%	1.8%	4.4%	9.0%	20.5%
9 mois	1.0%	3.2%	8.4%	14.3%	23.3%
12 mois	3.2%	4.8%	17.5%	20.6%	26.3%
15 mois	6.8%	7.4%	18.6%	24.5%	30.0%
18 mois	9.3%	8.7%	18.6%	26.9%	30.0%
21 mois	9.3%	15.6%	18.6%	26.9%	30.0%
24 mois	9.3%	15.6%	20.6%	32.1%	41.7%
27 mois	16.6%	20.0%	20.6%	32.1%	41.7%

Tab. 29. Taux cumulés de décès par catégorie de DFG, estimés par la méthode de Kaplan – Meier.

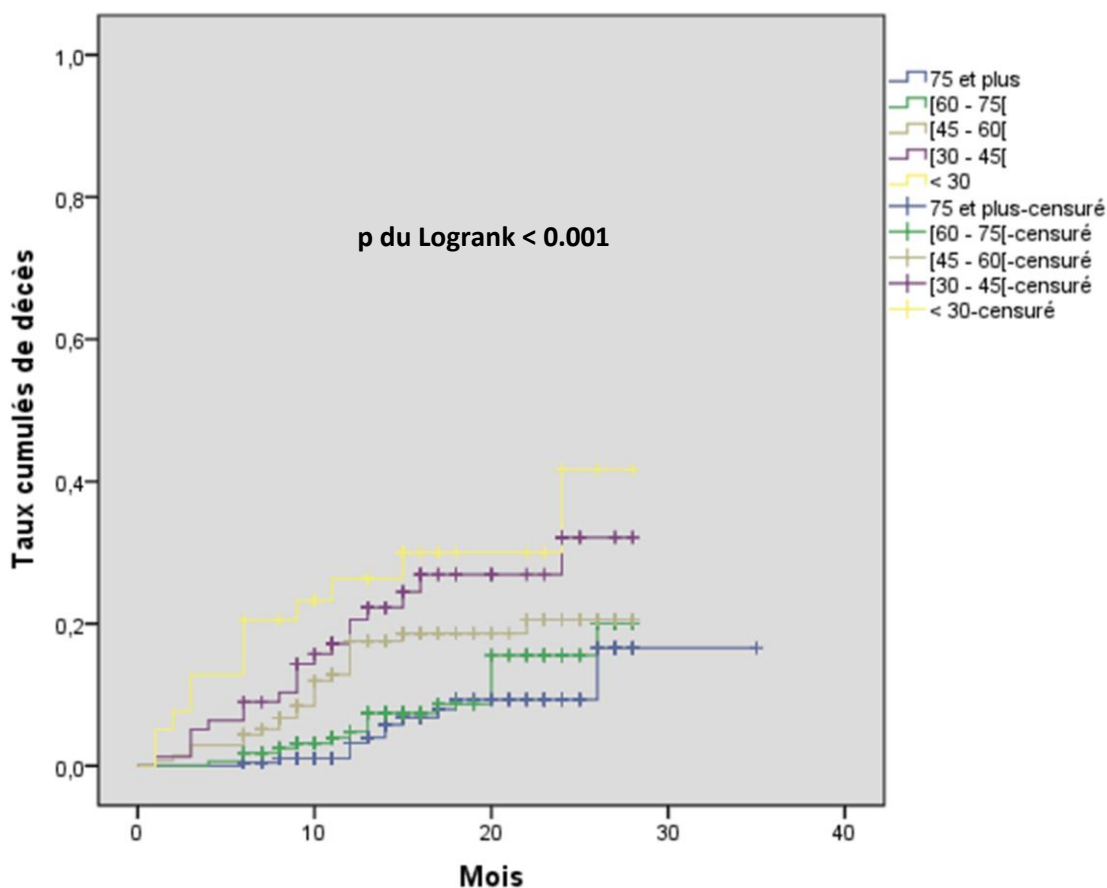


Fig. 51. Taux cumulés de décès par catégorie de DFG, estimés par la méthode de Kaplan-Meier.

En considérant le groupe 1A (DFG ≥ 75 ml/mn/1.73 m²) comme classe de référence [Fig. 52] :

- Le Hazard Ratio (HR) de survenue d'un décès dans le groupe 1B (DFG entre 60 et 75 ml/mn/1.73 m²) était de 1.47 ; IC à 95% [0.71 – 3.06] ; (p = 0.3).
- Le HR de survenue d'un décès dans le groupe 2A (DFG entre 45 et 60 ml/mn/1.73 m²) était de 2.61 ; IC à 95% [1.32 – 5.15] ; (p = 0.006).
- Le HR de survenue d'un décès dans le groupe 2B (DFG entre 30 et 45 ml/mn/1.73 m²) était de 4.09 ; IC à 95% [2.02 – 8.28] ; (p < 0.001).
- Le HR de survenue d'un décès dans le groupe 2C (DFG < 30 ml/mn/1.73 m²) était de 5.45 ; IC à 95% [2.49 – 11.95] ; (p < 0.001).

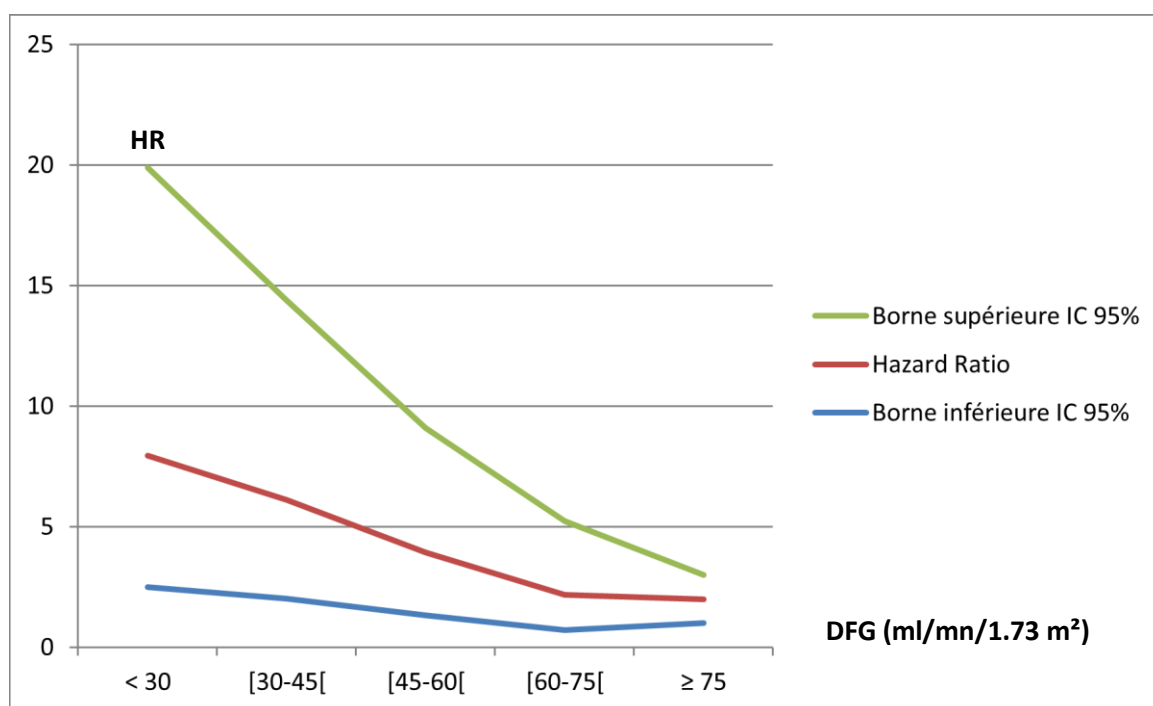


Fig. 52. Hazard Ratio de décès toute cause (assorti de son IC 95%) par catégorie de DFG ; (la classe de référence étant un DFG ≥ 75 ml/mn/1.73 m²).

Lorsque le DFG estimé était utilisé, en analyse univariée, comme une variable quantitative continue, il ressortait que toute diminution du DFG de 10 ml/mn/1.73 m² majorait le risque de décès toute cause de 34% ($p < 0.001$) [Tab. 30].

	Coefficient de régression (β)	Wald	Degré de liberté	Degré de signification (p)	Hazard Ratio (HR)	IC à 95% du HR	
						Borne Inférieure	Borne Supérieure
DFG en ml/mn/1.73m ²	-0,035	42,552	1	0,000	0,966 Pour toute augmentation du DFG de 1 ml/mn/1.73m ²	0,956	0,976

Tab. 30. Hazard Ratio de décès pour toute augmentation du DFG de 1 ml/mn/1.73 m².

IX.4.c/ Taux cumulés de décès : analyse multivariée.

Pour évaluer l'impact propre de la dysfonction rénale sur la survenue de décès toute cause, nous avons procédé à une analyse multivariée en utilisant le modèle de Cox. Les covariables incluses dans le modèle initial et les procédures de sélection des variables sont identiques à celles utilisées pour le critère composite [Cf. Chapitre. IX.3.b.3].

En analyse multivariée, les taux cumulés de décès toute cause étaient significativement plus élevés dans le groupe 2 (DFG < 60 ml/mn/1.73 m²) comparativement au groupe 1 ($p = 0.011$) [Fig. 53 et 54].

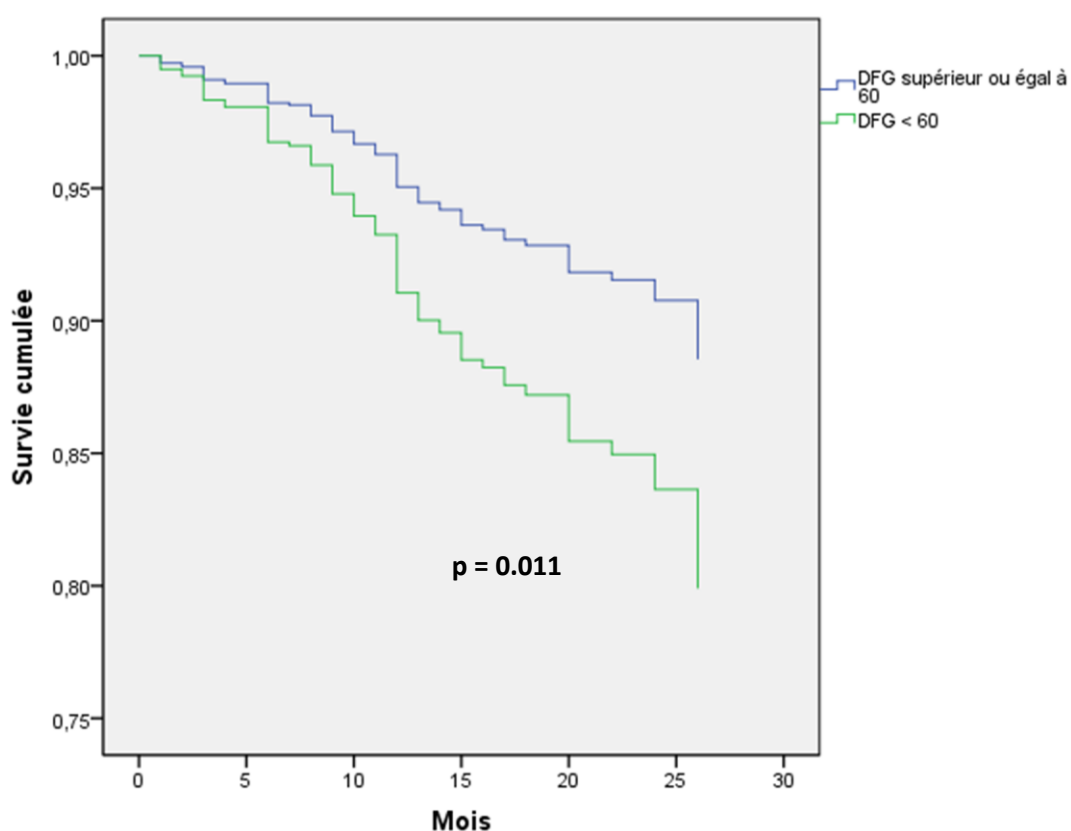


Fig. 53. Survie cumulée dans les groupes 1 et 2 en analyse multivariée.

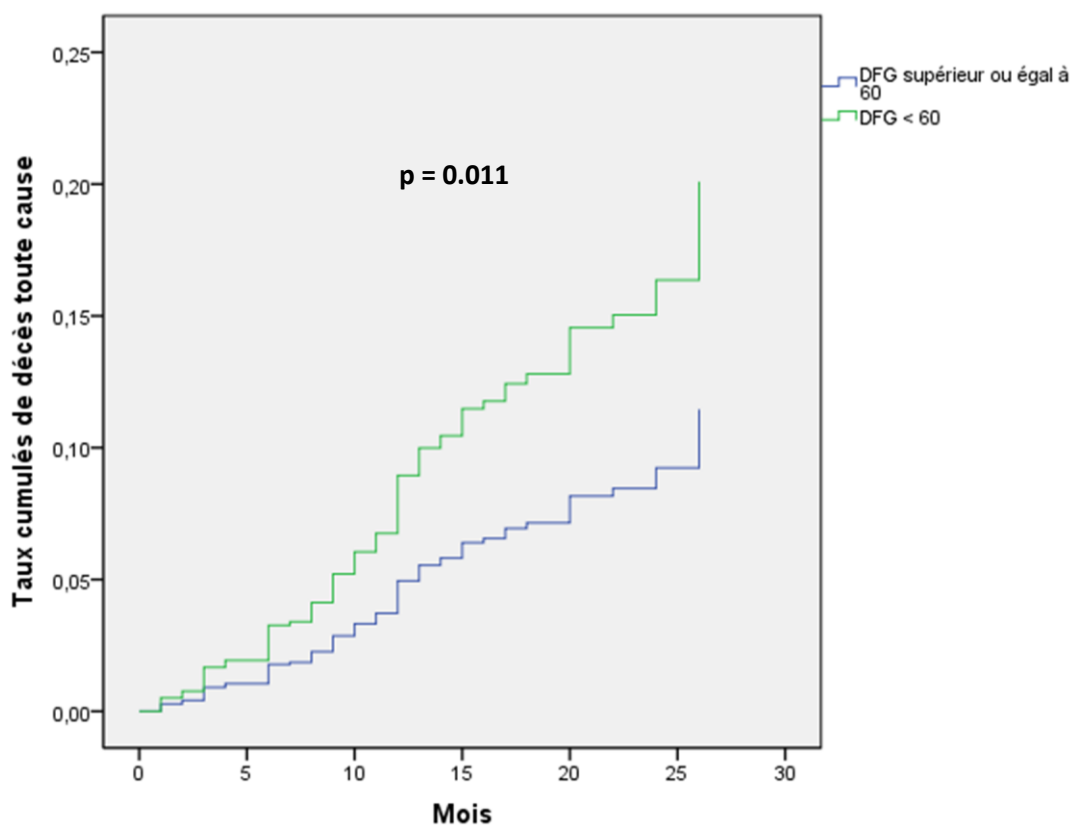


Fig. 54. Taux cumulés de décès toute cause dans les groupes 1 et 2 en analyse multivariée.

Le Hazard Ratio ajusté (HRa) du groupe 2 par rapport au groupe 1 pour la mortalité totale était de 1.85 avec un intervalle de confiance à 95% du HR compris entre [1.15 – 2.96] ($p = 0.011$). En d'autres termes, l'incidence instantanée de décès des patients avec dysfonction rénale est multipliée par un facteur 1.85 comparativement aux patients sans dysfonction rénale, ou encore, la présence d'une dysfonction rénale confère un risque supplémentaire de décès de 85% chez les patients avec SCA, même après prise en compte de l'effet de plusieurs autres variables simultanément [Tab. 31].

	Valeur du HR	IC à 95%	p
HR non ajusté (groupe 2/ groupe 1)	2.84	(1.81 – 4.45)	< 0.001
HR ajusté (groupe2/ groupe 1)	1.85	(1.15 – 2.96)	0.011

Tab. 31. Hazard Ratio non ajusté et ajusté de décès du groupe 2 par rapport au groupe 1

Nous avons également estimé le HR ajusté de chacun des sous-groupes 1B (DFG entre [60-75[), 2A (DFG entre [45-60[), 2B (DFG entre [30-45[) et 2C (DFG < 30 ml/mn/1.73 m²) par rapport au sous-groupe 1A (DFG ≥ 75 ml/mn1.73 m²) pris comme classe de référence, en utilisant le modèle de Cox avec les mêmes covariables.

Les taux cumulés de décès augmentaient à mesure que les valeurs de DFG estimé de la catégorie étaient basses, même après ajustement sur les différentes variables pronostiques (p = 0.02) [Fig. 55].

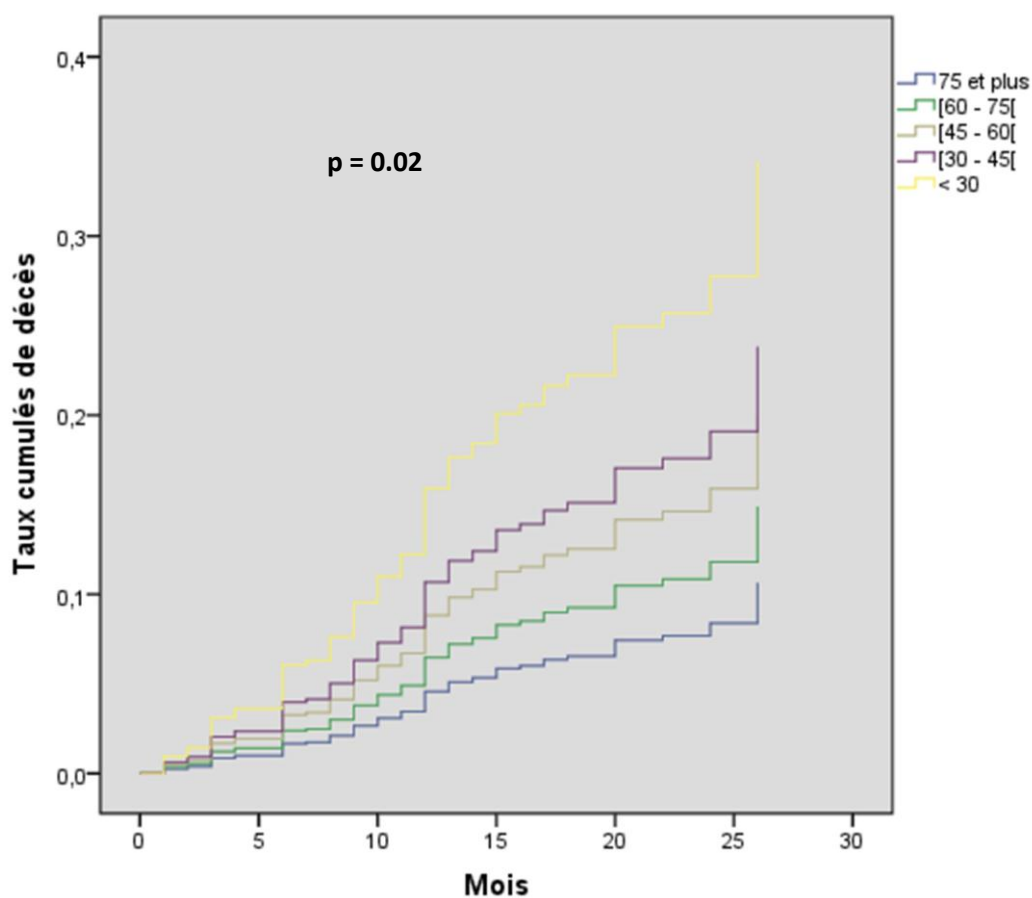


Fig. 55. Taux cumulés de décès dans les groupes 1A, 1B, 2A, 2B et 2C en analyse multivariée.

Les HR ajustés de décès, par rapport au groupe 1A, étaient de 1.44 ; 1.98 ; 2.42 et 3.71 pour les groupes 1B ; 2A ; 2B et 2C respectivement [Tab. 32]. Ainsi, plus basses étaient les valeurs de DFG de la catégorie considérée, plus élevé était le HR ajusté de décès de cette catégorie par rapport à la classe de référence [Fig. 56].

Hazard Ratio	Valeur du HR	IC à 95%	p
Groupe 1A (classe de référence)	-	-	-
Groupe 1B / 1A			
HR non ajusté	1.47	0.71 – 3.06	0.30
HR ajusté	1.44	0.69 – 2.99	0.34
Groupe 2A / 1A			
HR non ajusté	2.61	1.32 – 5.15	0.006
HR ajusté	1.98	1.00 – 3.93	0.05
Groupe 2B / 1A			
HR non ajusté	4.09	2.02 – 8.28	< 0.001
HR ajusté	2.42	1.16 – 5.04	0.018
Groupe 2C / 1A			
HR non ajusté	5.45	2.49 – 11.95	< 0.001
HR ajusté	3.71	1.64 – 8.38	0.002

Tab. 32. Hazard Ratio non ajustés et ajustés de décès des groupes 1B, 2A, 2B et 2C par rapport au groupe 1A (classe de référence).

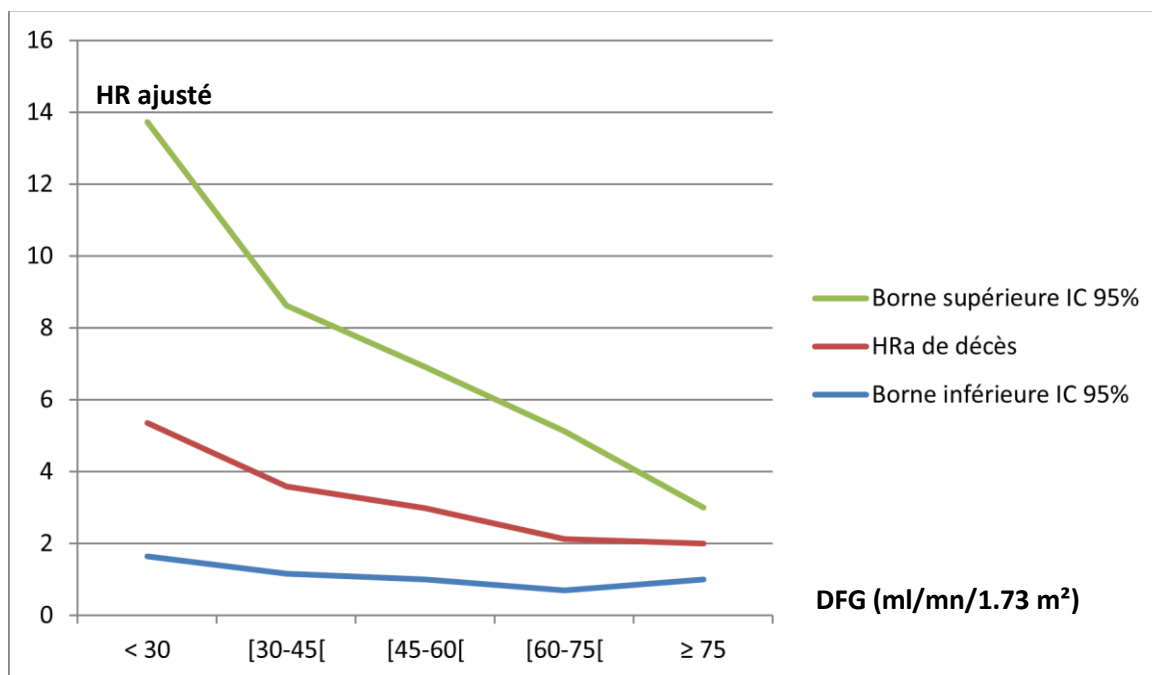


Fig. 56. Hazard Ratio ajusté de décès selon la catégorie de DFG ; (la catégorie DFG ≥ 75 ml/mn/1.73 m² est prise comme référence).

IX.5/ Taux de saignements

IX.5.a/ Taux cumulés de saignements dans les groupes 1 et 2

Le nombre total de saignements (1^{er} événement hémorragique par patient) enregistrés dans notre cohorte était de 77, dont 29 (29/371) concernaient le groupe 1 (DFG ≥ 60 ml/mn/1.73 m²) et 48 (48/271) le groupe 2 (DFG < 60 ml/mn/1.73 m²) [Tab. 33].

	effectif	Nombre de saignements
DFG ≥ 60	371	29 (7.8%)
DFG < 60	254	48 (18.9%)
Global	625	77 (12.3%)

Tab. 33. Nombre total d'hémorragies survenues dans les groupes 1 et 2.

Les taux cumulés de survie sans hémorragies ont été estimés par la méthode de Kaplan - Meier. Les distributions de survie sans saignements étaient significativement différentes entre les deux groupes 1 et 2 (p du Logrank < 0.001), avec des délais de survie sans saignements significativement plus longs dans le groupe 1 [Fig. 57].

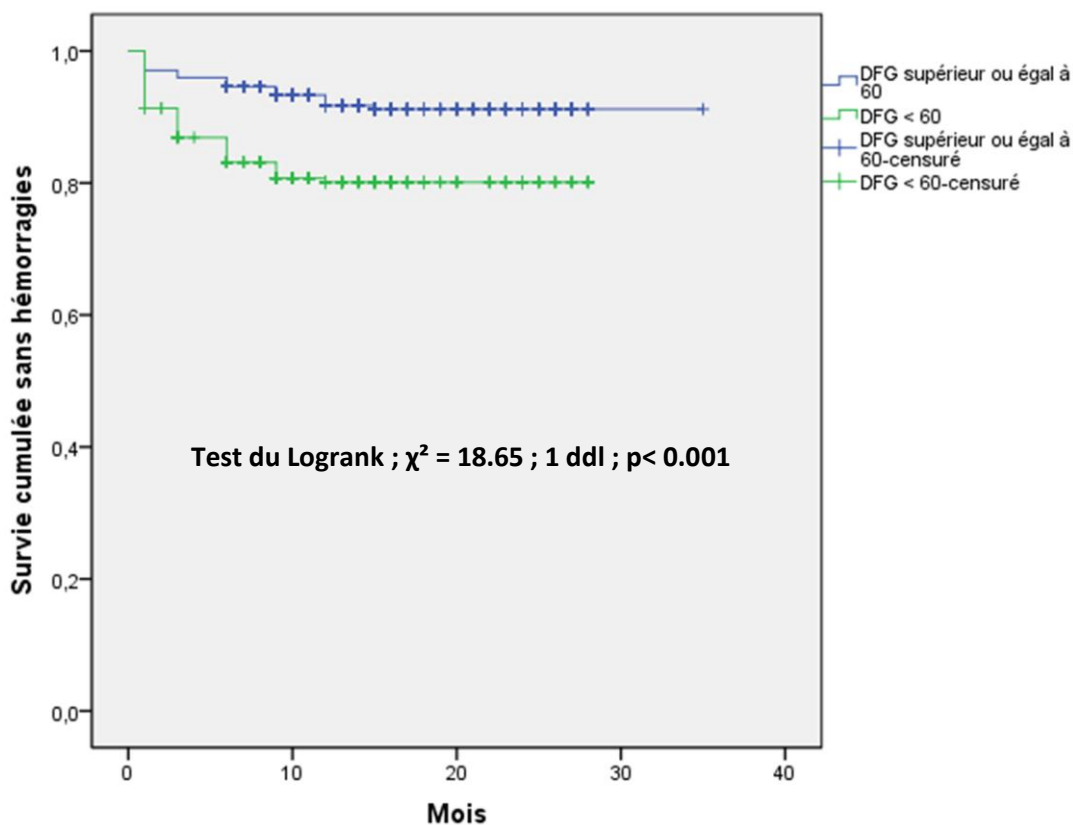


Fig. 57. Survie cumulée sans saignements dans les groupes 1 et 2.

Les taux cumulés d'hémorragies étaient significativement plus élevés dans le groupe avec DFG estimé < 60 ml/mn/1.73 m² comparativement au groupe avec DFG ≥ 60 ml/mn/1.73 m² (p du Logrank < 0.001) [Fig. 58].

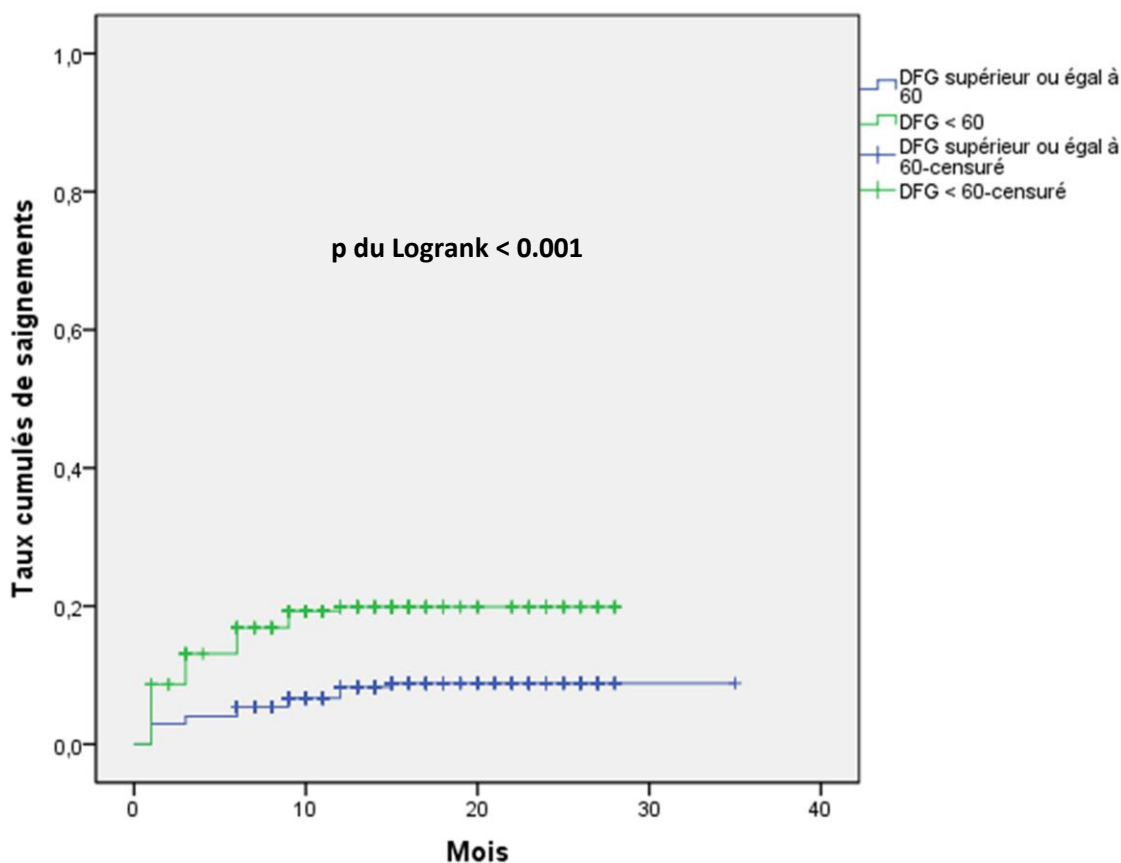


Fig. 58. Taux cumulés d'hémorragie dans les groupes 1 et 2 (méthode de Kaplan- Meier).

Les taux cumulés de saignements dans le groupe 2 étaient de 8.7% à 1 mois (versus 3% dans le groupe 1) ; de 13.1% à 3 mois (versus 4% dans le groupe 1) ; de 16.9% à 6 mois (versus 5.4% dans le groupe 1) ; de 19.3% à 9 mois (versus 6.7% dans le groupe 1) ; de 19.9% à 12 mois (versus 8.3% dans le groupe 1) ; de 19.9% à 15 mois (versus 8.8% dans le groupe 1) [Tab. 34].

Taux cumulés d'hémorragies	Groupe 1 (DFG \geq 60)	Groupe (DFG < 60)
1 mois	3% IC 95% (1.8%-5.4%)	8.7% IC 95% (6.0% - 12.8%)
3 mois	4% IC 95% (2.5%-6.6%)	13.1% IC 95% (9.6% - 17.9%)
6 mois	5.4% IC 95% (3.6% - 8.3%)	16.9% IC 95% (12.7% - 22.4%)
9 mois	6.7% IC 95% (4.7% - 9.8%)	19.3% IC 95% (14.8% - 25.0%)
12 mois	8.3% IC 95% (5.8% - 11.8%)	19.9% IC 95% (15.3% - 25.7%)
15 mois	8.8% IC 95% (6.2% - 12.6%)	19.9% IC 95% (15.3% - 25.7%)

Tab. 34. Taux cumulés de saignements dans les groupes 1 et 2 estimés par la méthode de Kaplan-Meier.

Le Hazard Ratio (HR) du groupe 2 (DFG < 60 ml/mn/1.73 m²) par rapport au groupe 1 (DFG \geq 60 ml/mn/1.73 m²) concernant les saignements était de 2.62, avec un intervalle de confiance à 95% du HR compris entre [1.65 – 4.15) ($p < 0.001$). Cela signifie que les patients avec dysfonction rénale avaient une incidence instantanée d'hémorragie qui était multipliée par un facteur 2.62 comparativement aux sujets sans dysfonction rénale.

Cet excès de saignements chez les patients avec dysfonction rénale était homogène dans les différents sous-groupes pré spécifiés analysés [Tab. 35] : âge \geq 65 ans ou < 65 ans ; hommes ou femmes ; STEMI ou NSTEMI-ACS [Fig. 59 et 60] ; diabétiques ou non diabétiques [Fig. 61 et 62] ; hypertendus ou non hypertendus ; index de

risque \leq ou $>$ 0.29 (médiane) ; FEVG $>$ ou \leq 0.40 ; stratégie thérapeutique invasive précoce ou conservatrice [Fig. 63 et 64]. Ceci a été vérifié en effectuant des tests d'association et surtout des tests d'interaction. Le p d'association était significatif ($p < 0.05$) dans la plupart des sous-groupes analysés sauf dans le sous-groupe « âge ≥ 65 ans », les femmes et les diabétiques, mais ceci était vraisemblablement en rapport avec un manque de puissance (inflation du risque de deuxième espèce β) puisqu'il n'y avait pas d'interaction entre la mortalité et les variables âge ($<$ ou ≥ 65 ans), sexe (hommes ou femmes) ou diabète (diabétiques ou non diabétiques) [p d'interaction = 0.12 ; 0.052 ; 0.12 respectivement].

Sous-groupe	Groupe 1 (hémorragies)	Groupe 2 (hémorragies)	Valeur χ^2 (test du Logrank)	P (test d'association)	P (test d'interaction)
Age					0.12
< 65 ans (n= 325)	14/244 (5.7%)	16/81 (19.8%)	15.53	< 0.001	
≥ 65 ans (n= 300)	15/127 (11.8%)	32/173 (18.5%)	2.79	0.09	
Sexe					0.052
Hommes (n= 442)	10/294 (3.4%)	22/148 (14.9%)	20.42	< 0.001	
Femmes (n = 183)	19/77 (24.7%)	26/106 (24.5%)	0.014	0.90	
SCA					0.45
STEMI (n= 379)	17/234 (7.3%)	27/145 (18.6%)	12.13	< 0.001	
NSTE-ACS (n= 246)	12/137 (8.8%)	21/109 (19.3%)	6.22	0.013	
Topographie					0.34
SCA antérieur (n= 414)	22/243 (9.1%)	33/171 (19.3%)	10.27	0.001	
SCA inférieur (n= 211)	7/128 (5.5%)	15/83 (18.1%)	8.79	0.003	
Diabète					0.12
Oui (n= 278)	22/130 (16.9%)	36/148 (24.3%)	2.87	0.09	
Non (n= 347)	7/241 (2.9%)	12/106 (11.3%)	10.56	< 0.001	
HTA					0.47
Oui (n= 281)	18/128 (14.1%)	35/153 (22.9%)	4.45	0.035	
Non (n= 344)	11/243 (4.5%)	13/101 (12.9%)	7.87	0.005	
Index de risque					0.39
≤ 29% (n= 357)	18/254 (7.1%)	17/103 (16.5%)	7.49	0.006	
>29% (n= 268)	11/117 (9.4%)	31/151 (20.5%)	7.08	0.008	
FEVG					0.29
>0.40 (n= 426)	19/269 (7.1%)	26/157 (16.6%)	9.95	0.002	
≤ 0.40 (n= 199)	10/102 (9.8%)	22/97 (22.7%)	6.90	0.009	
Stratégie invasive					0.28
Oui (n= 286)	14/201 (7%)	17/85 (20%)	10.75	0.001	
Non (n= 339)	15/170(8.8%)	31/169 (18.3%)	7.35	0.007	
Total (n=625)	29/371 (7.8%)	48/254 (18.9%)	18.65	< 0.001	-

Tab. 35. Taux cumulés de saignements dans les groupes 1 et 2 : analyses en sous-groupes.

Les taux cumulés de saignements étaient plus élevés dans le groupe 2 comparativement au groupe 1, quel que soit le type d'hémorragie considéré (définition

TIMI des hémorragies), bien que le seuil de significativité ne soit atteint que pour les hémorragies majeures et les hémorragies minimales [Tab. 35a]. Le HR du groupe 2 par rapport au groupe 1 concernant les hémorragies majeures était de 2.4 ; IC 95% du HR : [1.0 – 5.9] (p = 0.046).

Hémorragies (TIMI)	Groupe 1	Groupe 2	χ^2 du Logrank	p
Majeures	8(2.2%)	12 (4.7%)	3.98	0.046
Mineures	8 (2.2%)	9 (3.5%)	1.33	0.249
Nécessitant une attention médicale	3 (0.9%)	6 (2.4%)	3.10	0.078
Minimes	10 (2.7%)	21 (8.3%)	11.02	0.001
Total	29/371 (7.8%)	48/254 (18.9%)	18.65	< 0.001

Tab. 35a. Taux de saignements dans les groupes 1 et 2 selon la classification TIMI des hémorragies.

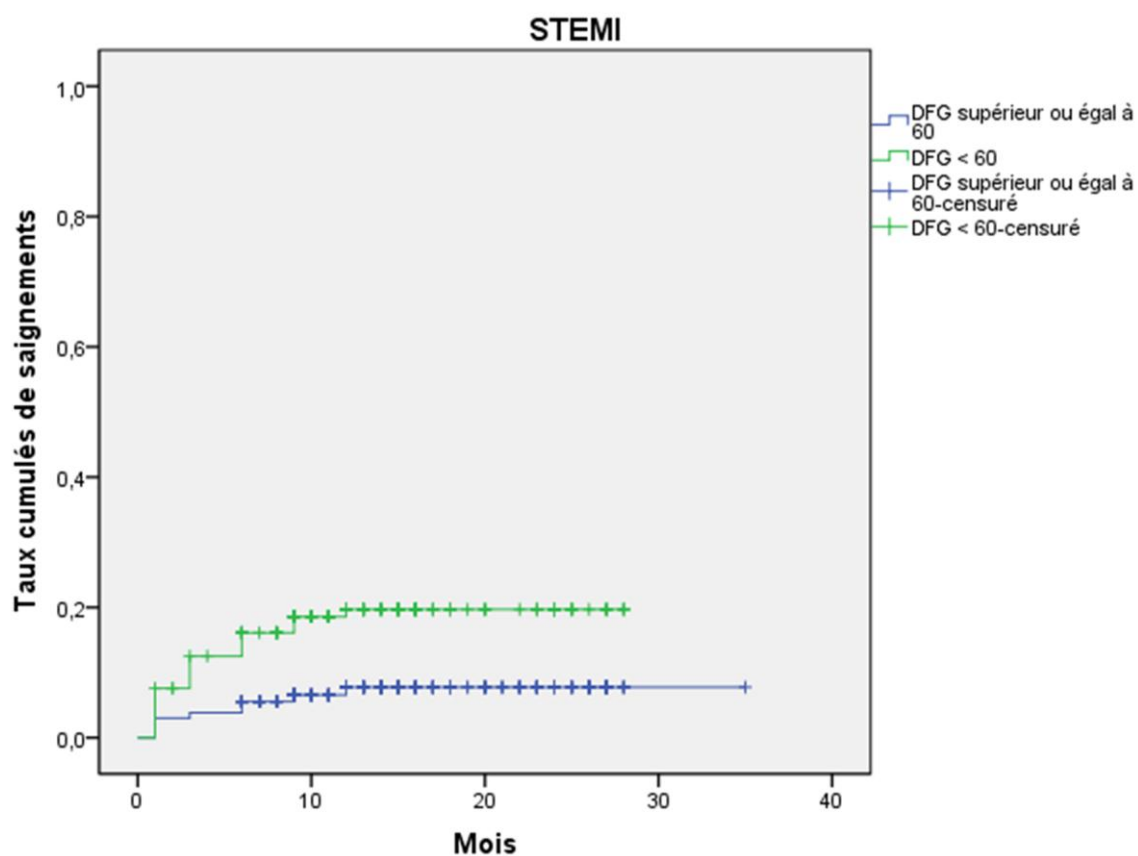


Fig. 59. Taux cumulés de saignements dans les groupes 1 et 2 : patients avec STEMI.

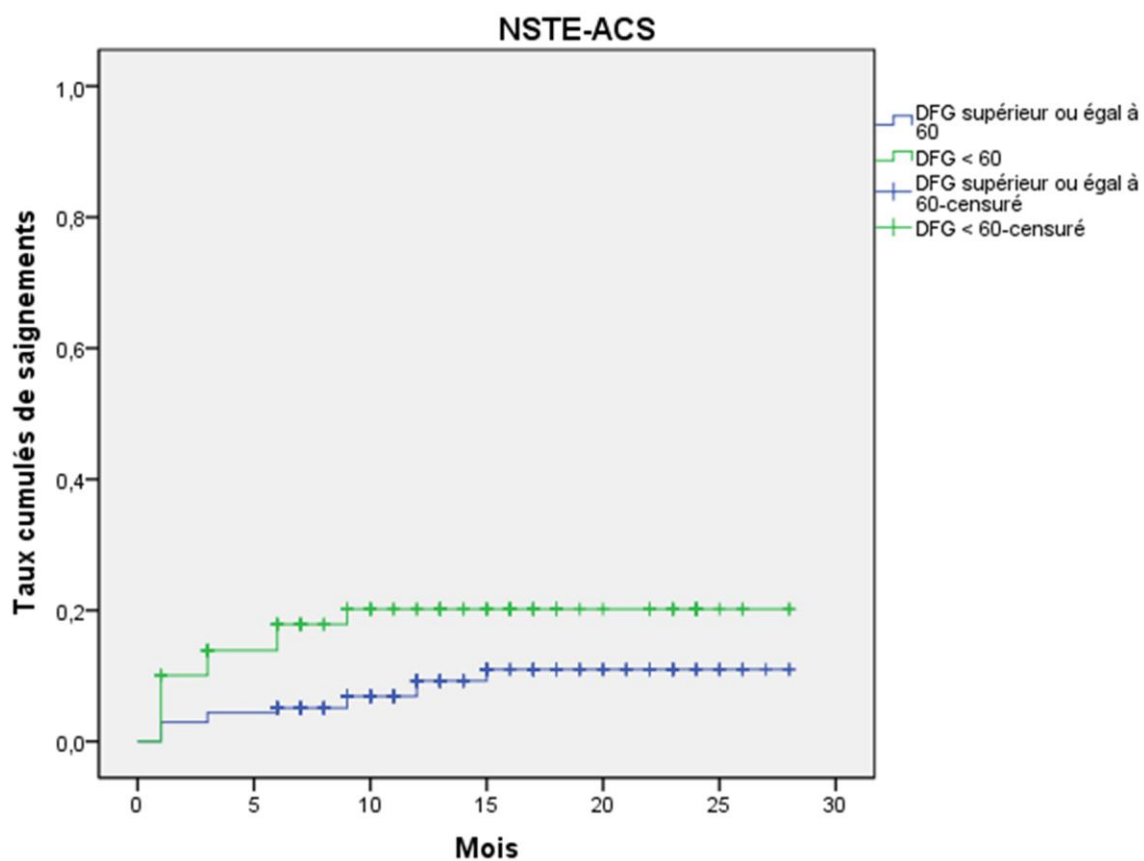


Fig. 60. Taux cumulés de saignements dans les groupes 1 et 2 : patients avec NSTE-ACS.

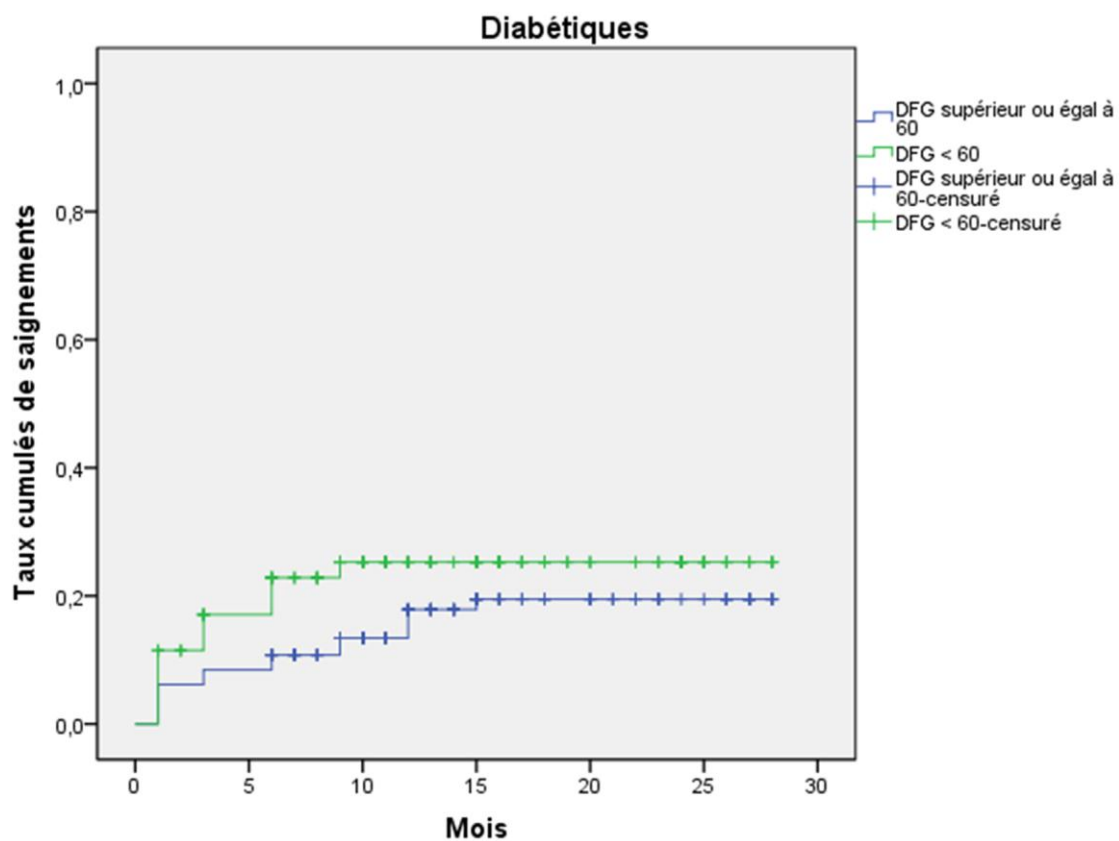


Fig. 61. Taux cumulé de saignements dans les groupes 1 et 2 : patients diabétiques.

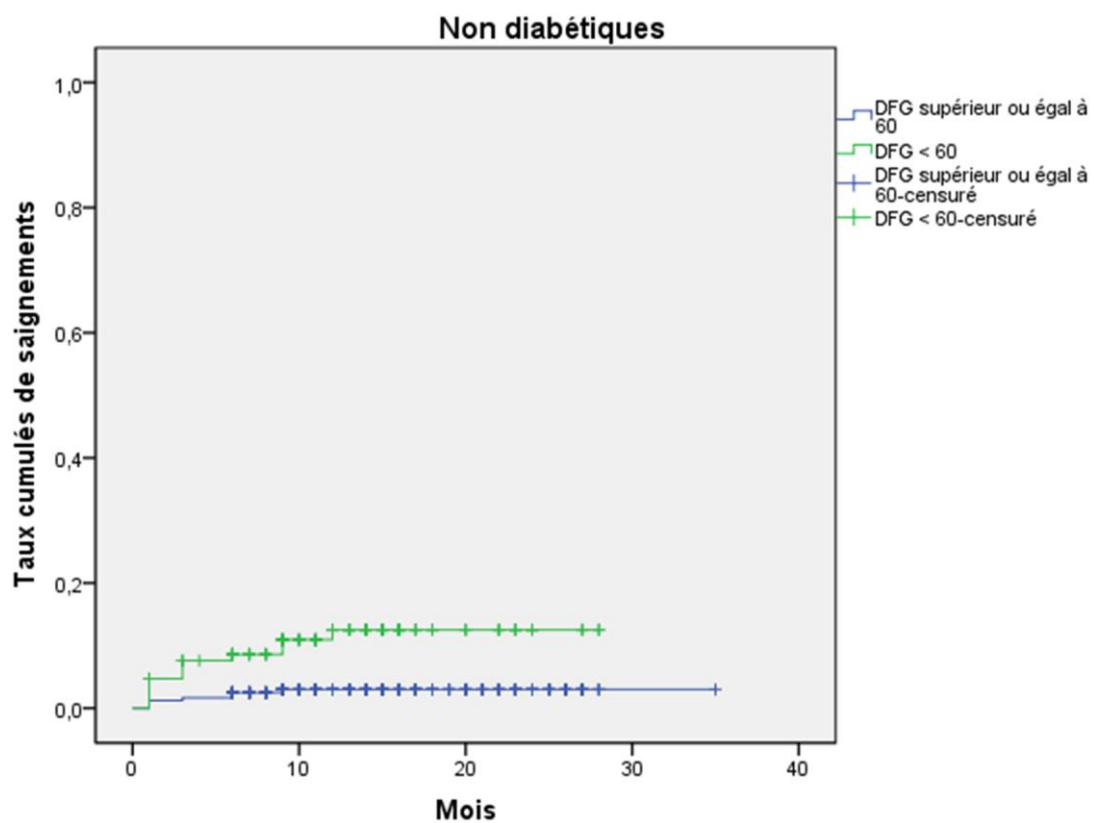


Fig. 62. Taux cumulé de saignements dans les groupes 1 et 2 : patients non diabétiques.

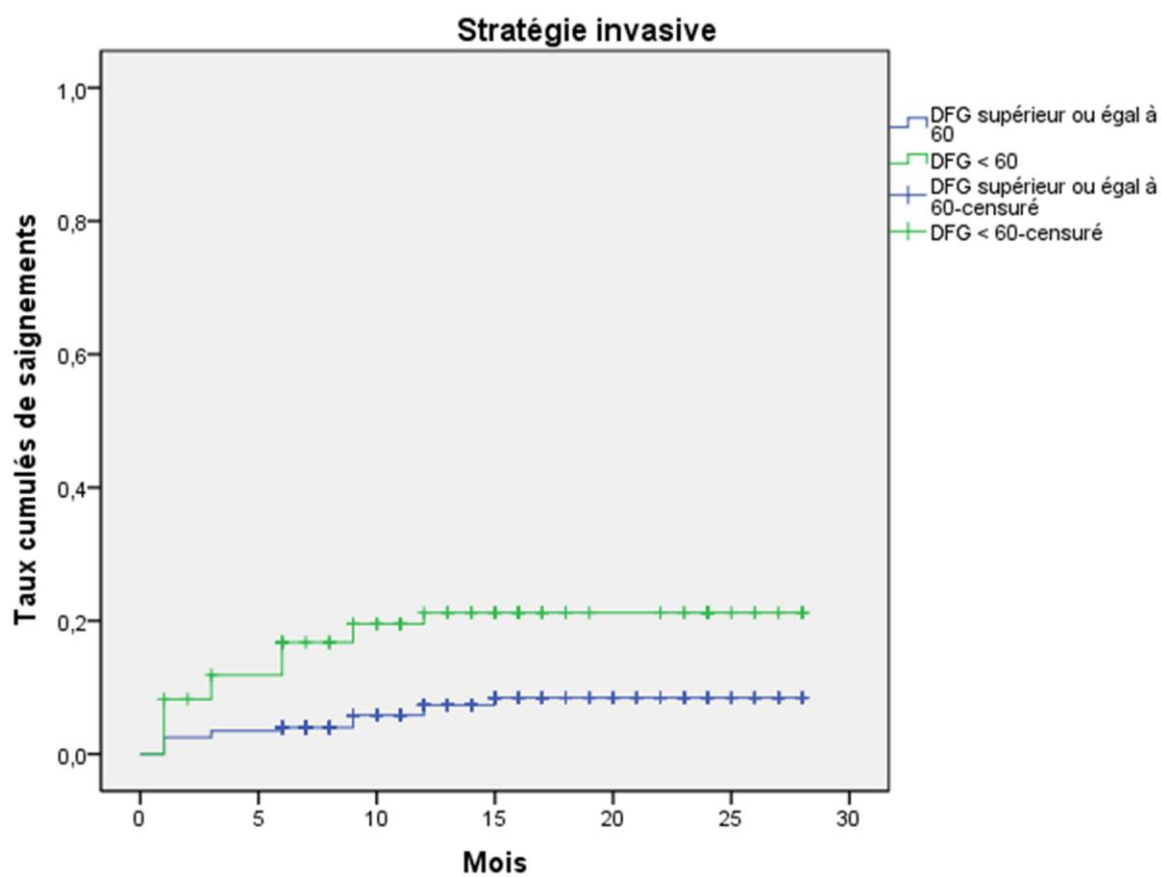


Fig. 63. Taux cumulés de saignements dans les groupes 1 et 2 : patients ayant subi une stratégie invasive précoce.

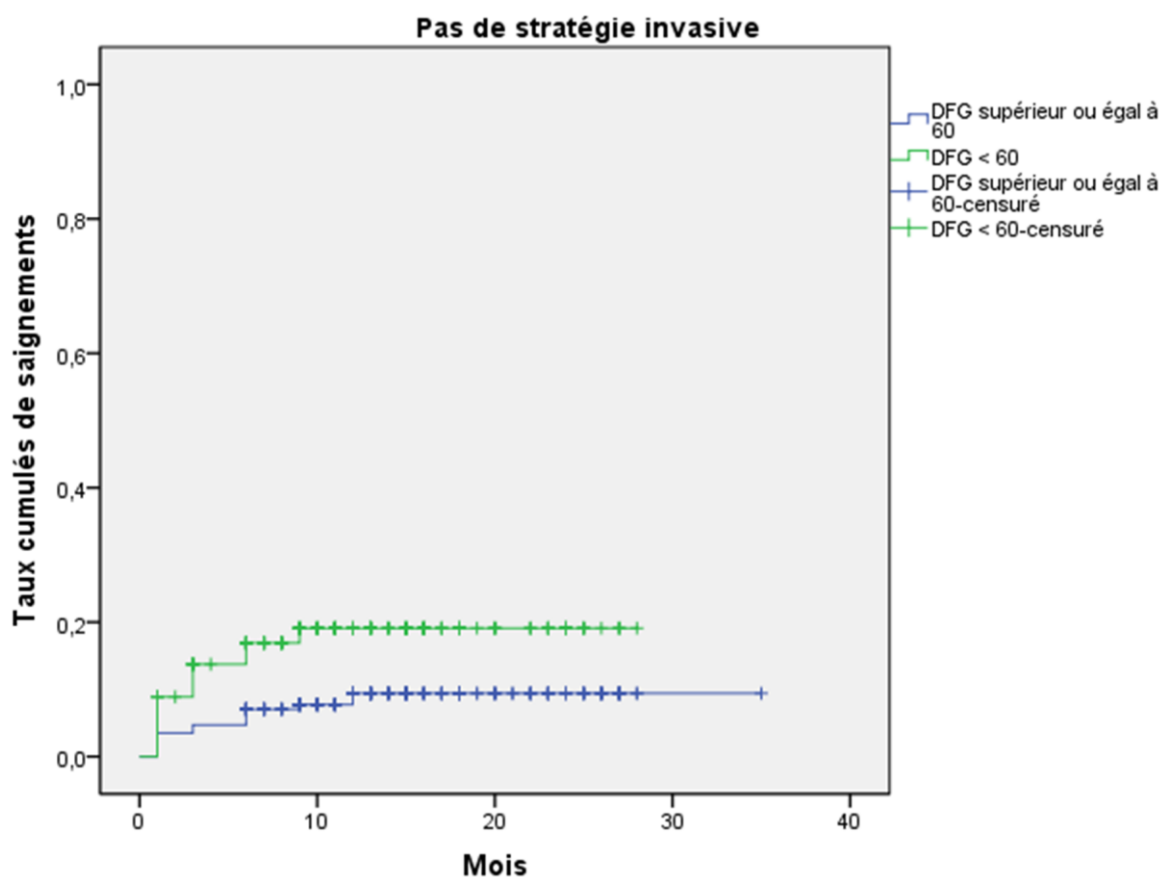


Fig. 64. Taux cumulés de saignements dans les groupes 1 et 2 : patients n'ayant pas subi de stratégie invasive précoce.

IX.5.b/ Taux cumulés de saignements dans les groupes 1A, 1B, 2A, 2B et 2C

Les événements hémorragiques se répartissaient comme suit : 15 (7.3%) dans le groupe 1A (DFG ≥ 75 ml/mn/1.73 m²) ; 14 (8.5%) dans le groupe 1B (DFG entre [60 – 75[) ; 15 (10.9%) dans le groupe 2A (DFG entre [45 – 60[) ; 18 (23.1%) dans le groupe 2B (DFG entre [30 – 45[) ; 15 (38.5%) dans le groupe 2C (DFG < 30 ml/mn/1.73 m²) [Tab. 36].

<i>Catégories de DFG (ml/mn/1.73 m²)</i>	<i>Effectif de la catégorie</i>	<i>Nombre total de saignements par catégorie de DFG</i>
75 et plus	206	15 (7.3%)
[60 - 75[165	14 (8.5%)
[45 - 60[137	15 (10.9%)
[30 - 45[78	18 (23.1%)
< 30	39	15 (38.5%)
Global	625	77 (12.3%)

Tab. XXXVI. Nombre total de saignements par catégorie de DFG.

Les distributions des délais de survie sans saignement étaient significativement différentes entre les sous-groupes 1A (DFG ≥ 75 ml/mn/1.73 m²), 1B (DFG entre [60 – 75[), 2A (DFG entre [45 – 60[), 2B (DFG entre [30 – 45[) et 2C (DFG < 30 ml/mn/1.73 m²) (test du Logrank ; $p < 0.001$).

Ainsi, les délais de survie sans saignement, estimés par la méthode de Kaplan - Meier, étaient d'autant plus courts que les valeurs de DFG estimé de la catégorie considérée étaient basses [Fig. 65].

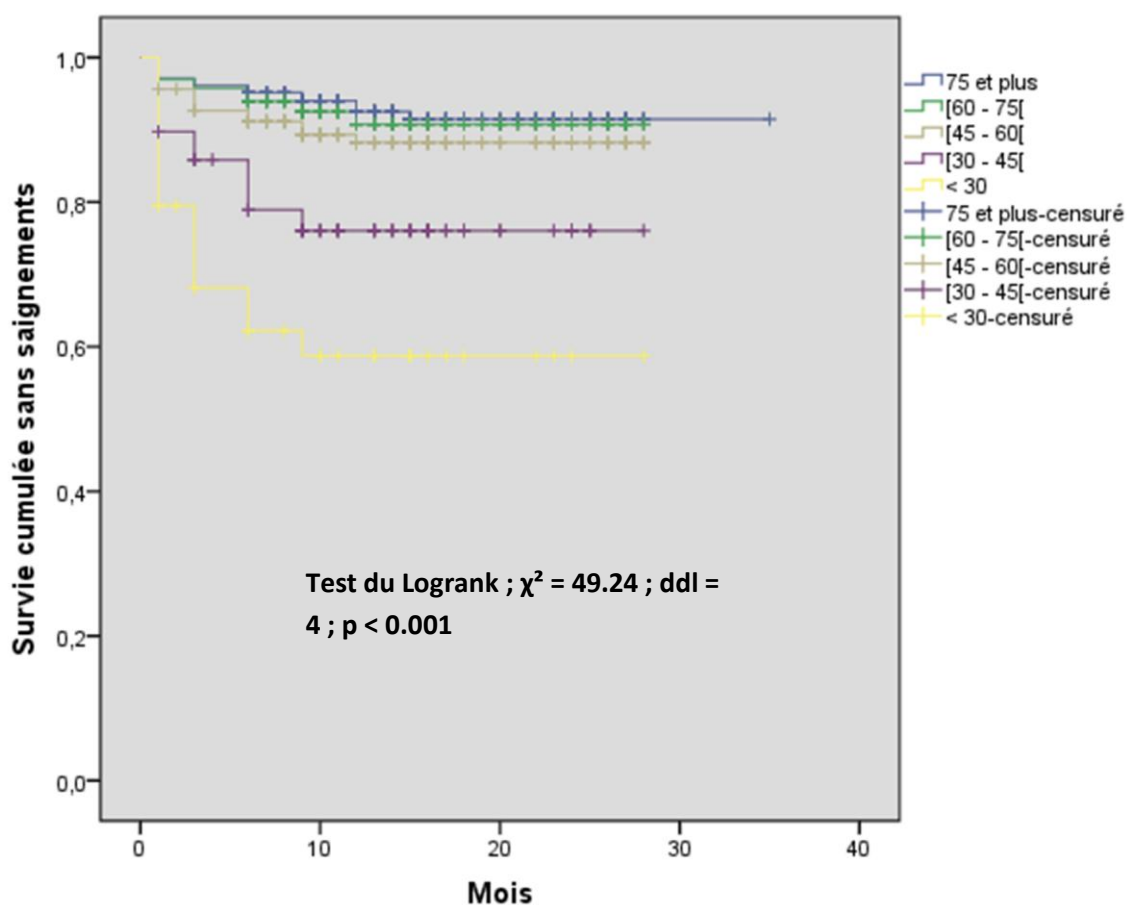


Fig. 65. Survie cumulée sans hémorragie par catégorie de DFG.

Les taux cumulés de saignements, estimés par la méthode de Kaplan – Meier, étaient significativement différents entre les 5 sous-groupes (p du Logrank < 0.001) et étaient plus élevés dans les catégories de DFG les plus basses [Tab. 37 et Fig. 66].

Taux cumulés d'hémorragies	Groupe 1A	Groupe 1B	Groupe 2A	Groupe 2B	Groupe 2C
1 mois	2.9%	3.0%	4.4%	10.3%	20.5%
3 mois	3.9%	4.2%	7.3%	14.2%	31.9%
6 mois	4.9%	6.1%	8.9%	21.1%	37.8%
9 mois	6.0%	7.5%	10.7%	24.0%	41.2%
12 mois	7.5%	9.2%	11.8%	24.0%	41.2%
15 mois	8.5%	9.2%	11.8%	24.0%	41.2%

Tab. 37. Taux cumulés de saignements par catégorie de DFG estimés par la méthode de Kaplan – Meier.

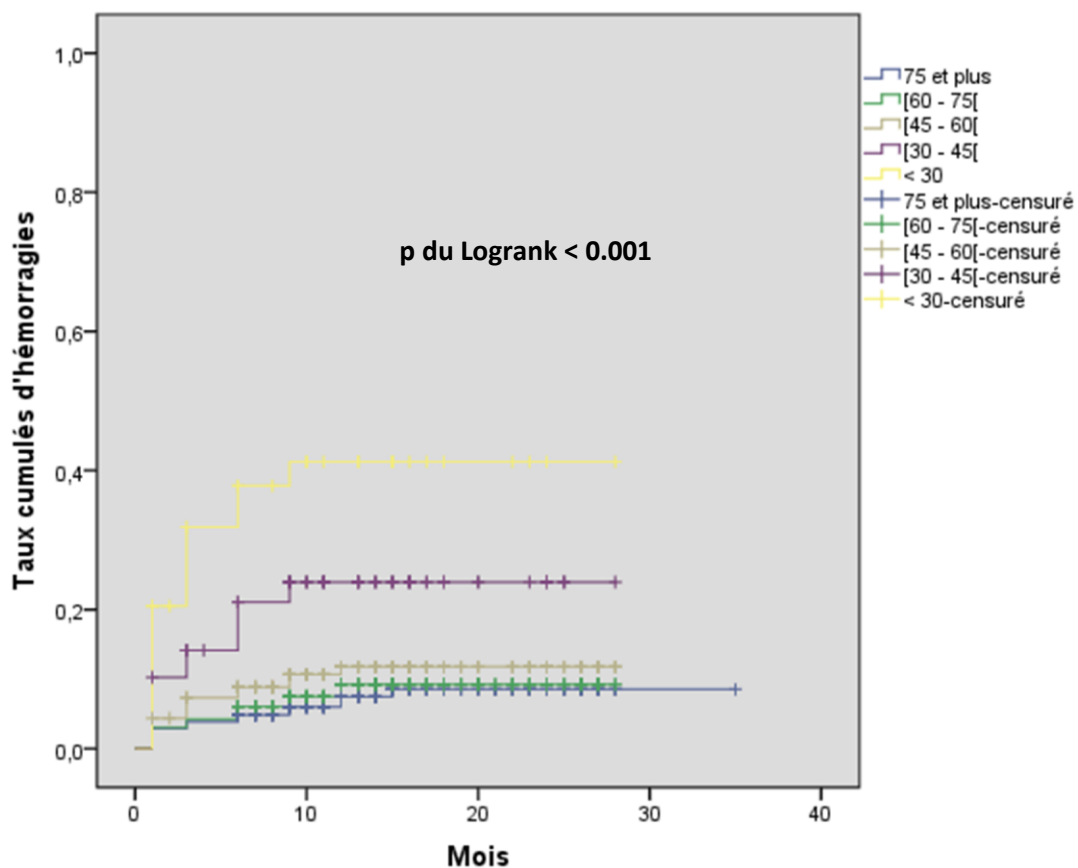


Fig. 66. Taux cumulés de saignements par catégorie de DFG.

En considérant le groupe 1A (DFG ≥ 75 ml/mn/1.73 m²) comme classe de référence [Fig. 67] :

- Le Hazard Ratio (HR) de survenue d'un saignement dans le groupe 1B (DFG entre 60 et 75 ml/mn/1.73 m²) était de 1.16 ; IC à 95% [0.56 – 2.41] ; (p=0.68).
- Le HR de survenue d'un saignement dans le groupe 2A (DFG entre 45 et 60 ml/mn/1.73 m²) était de 1.55 ; IC à 95% [0.76 – 3.18] ; (p = 0.23).
- Le HR de survenue d'un saignement dans le groupe 2B (DFG entre 30 et 45 ml/mn/1.73 m²) était de 3.47 ; IC à 95% [1.75 – 6.88] ; (p < 0.001).
- Le HR de survenue d'un saignement dans le groupe 2C (DFG < 30 ml/mn/1.73 m²) était de 6.74 ; IC à 95% [3.29 – 13.81] ; (p < 0.001).

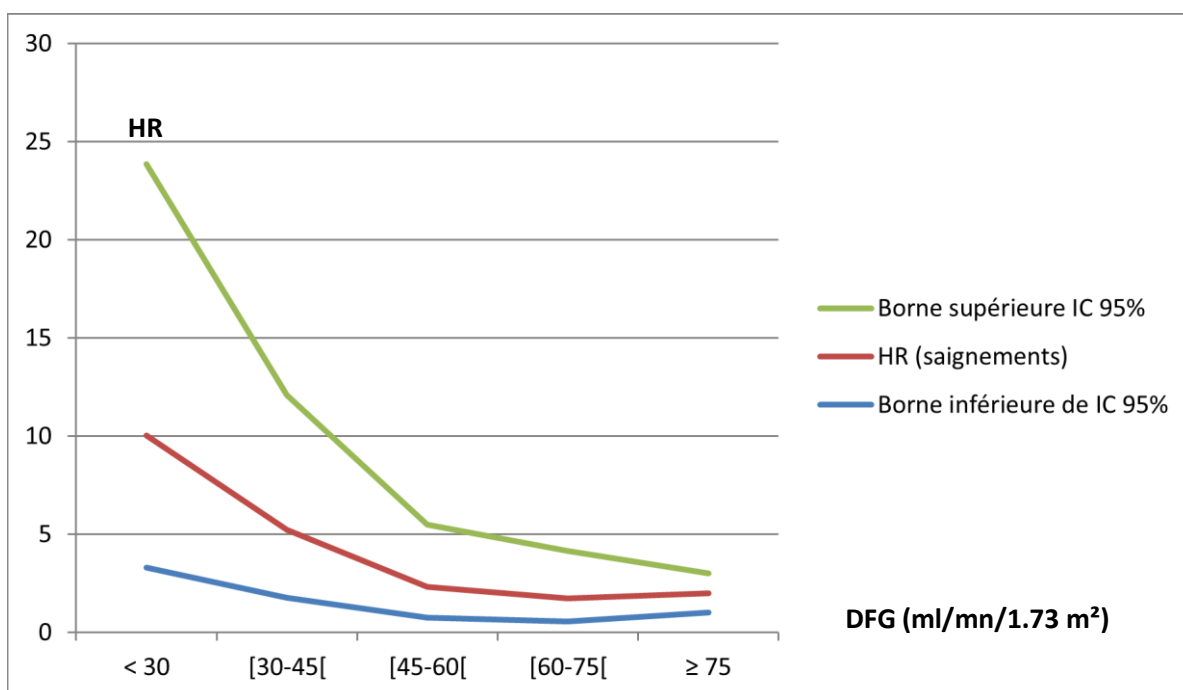


Fig. 67. Hazard ratio de survenue d'un saignement par catégorie de DFG ; (un DFG ≥ 75 ml/mn/1.73 m² est pris comme référence).

Lorsque le DFG estimé était pris en compte, en analyse univariée, comme une variable quantitative continue, il ressortait que toute diminution du DFG de 10 ml/mn/1.73 m² majorait le risque de saignement de 30% (p < 0.001) [Tab. 38].

	β	Wald	ddl	p	HR (par \uparrow DFG d'une unité)	95,% IC pour HR	
						Inférieure	Supérieure
DFG ml/mn/1.73m²	-0,034	38,405	1	<0.001	0,97	0,956	0,977

Tab. 38. Hazard ratio de saignement par augmentation de 1 ml/mn/1.73m² du DFG.

IX.5.c/ Taux cumulés de saignements : analyse multivariée

Pour évaluer l'impact propre de la dysfonction rénale sur la survenue des hémorragies, nous avons fait une analyse multivariée en utilisant le modèle de Cox. Les covariables incluses dans le modèle initial (ce sont celles habituellement reconnues comme liées au risque d'hémorragies dans les SCA) comprenaient l'âge ; le sexe ; le taux d'hémoglobine à l'admission ; la fréquence cardiaque à l'admission ; la PAS à l'admission ; la présence ou non d'un diabète ; la classe Killip à l'admission ; l'administration ou non d'héparines ; l'administration ou non de l'aspirine ; l'administration ou non du Clopidogrel ; l'utilisation ou non d'une stratégie de reperfusion (thrombolyse IV ou angioplastie primaire ou stratégie pharmaco-invasive pour les STEMI ; stratégie invasive précoce pour les NSTEMI-ACS). Les procédures de sélection des variables sont identiques à celles utilisées pour le critère composite [Cf. Chapitre. IX.3.b.3].

En analyse multivariée, les taux cumulés de saignements étaient significativement plus élevés dans le groupe 2 (DFG < 60 ml/mn/1.73 m²) comparativement au groupe 1 (p = 0.048) [Fig. 68].

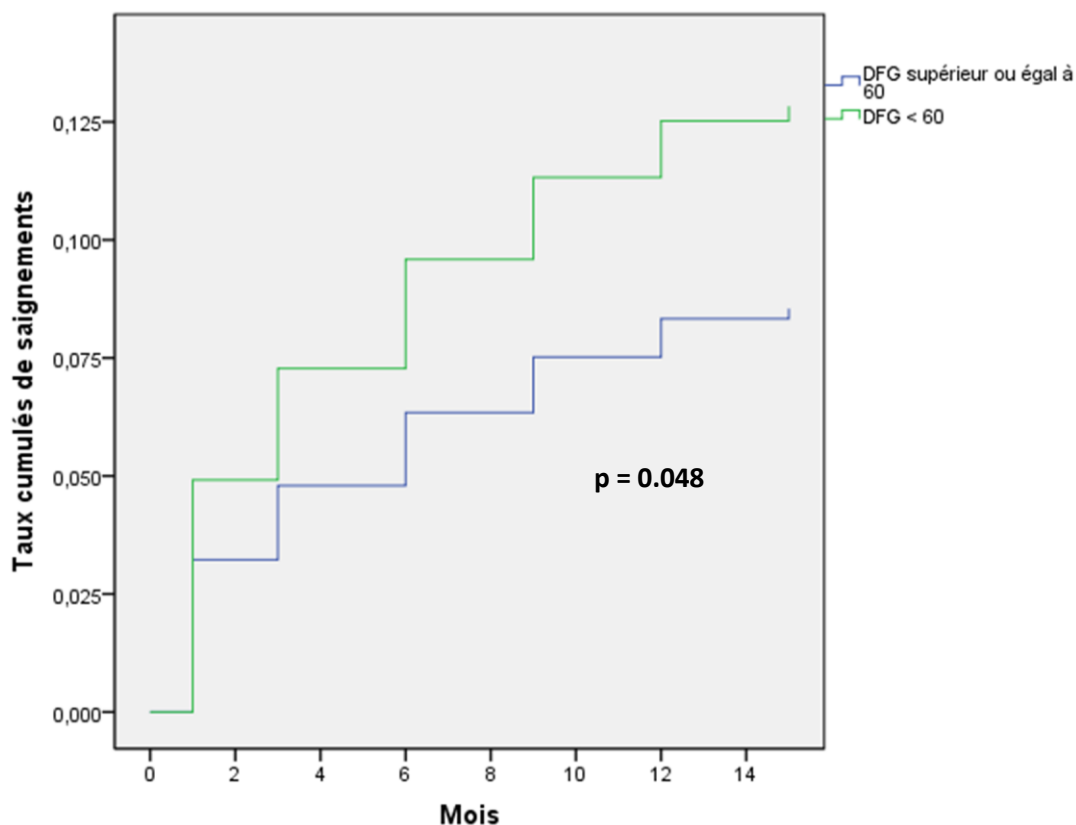


Fig. 68. Taux cumulé de saignements dans les groupes 1 et 2 en analyse multivariée.

Le Hazard Ratio ajusté (HRa) du groupe 2 par rapport au groupe 1 pour les hémorragies était de 1.54 avec un intervalle de confiance à 95% du HR compris entre [1.02 – 2.55] ($p = 0.048$). En d'autres termes, l'incidence instantanée de saignements des patients avec dysfonction rénale était multipliée par un facteur 1.54 comparativement aux patients sans dysfonction rénale, ou encore, la présence d'une dysfonction rénale conférait un risque supplémentaire d'hémorragies de 54% chez les patients avec SCA, même après ajustement sur plusieurs autres variables simultanément [Tab. 39].

	Valeur du HR	IC à 95%	p
HR non ajusté (groupe 2/ groupe 1)	2.62	(1.65 – 4.15)	< 0.001
HR ajusté (groupe2/ groupe 1)	1.54	(1.02 – 2.55)	0.048

Tab. 39. Hazard Ratio non ajusté et ajusté de saignement du groupe 2 par rapport au groupe 1.

Nous avons également estimé le HR ajusté de saignement de chacun des sous-groupes 1B (DFG entre [60-75[), 2A (DFG entre [45-60[), 2B (DFG entre [30-45[) et 2C (DFG < 30 ml/mn/1.73 m²) par rapport au sous-groupe 1A (DFG ≥ 75 ml/mn1.73 m²) pris comme classe de référence, en utilisant le modèle de Cox avec les mêmes covariables.

Les taux cumulés d'hémorragies augmentaient à mesure que le DFG estimé s'abaissait, même après ajustement sur les différentes covariables (p = 0.006) [Fig. 69].

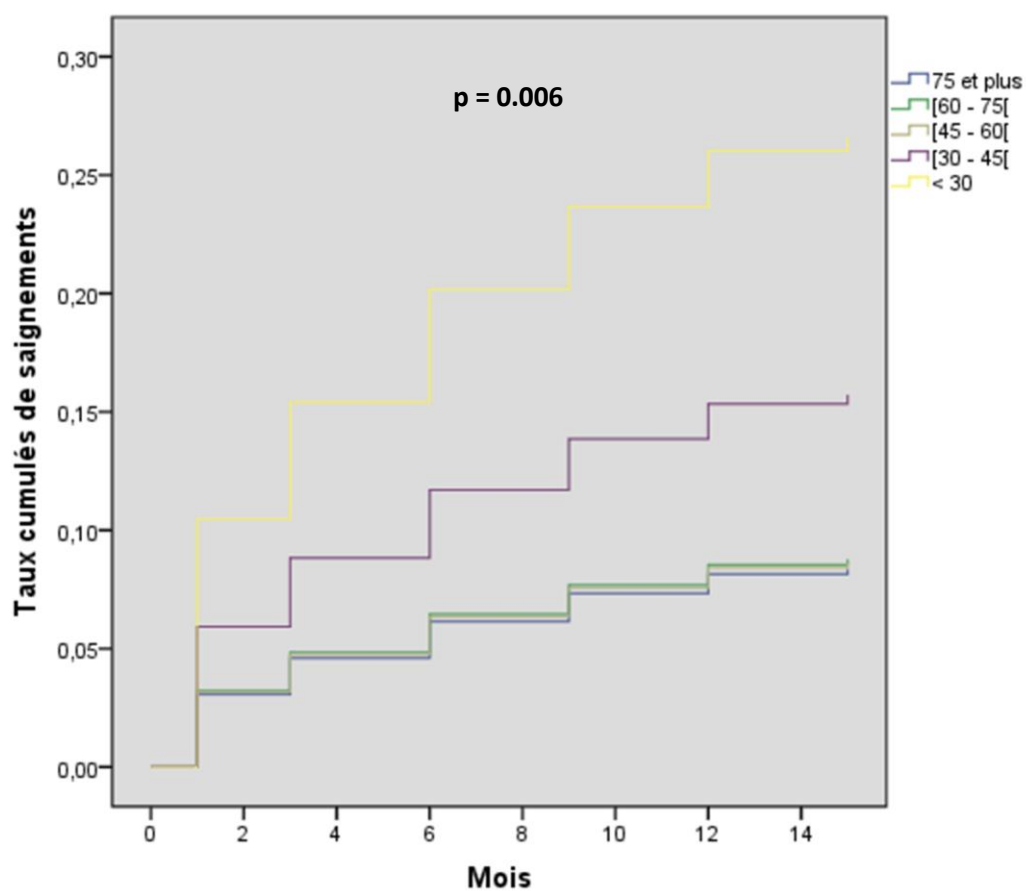


Fig. 69. Taux cumulé de saignements par catégorie de DFG en analyse multivariée.

Les HR ajustés de saignement, par rapport au groupe 1A, étaient de 1.05 ; 1.04 ; 1.96 et 3.55 pour les groupes 1B ; 2A ; 2B et 2C respectivement [Tab. 40]. Ainsi, plus basses étaient les valeurs de DFG de la catégorie considérée, plus élevé était le HR ajusté de saignement [Fig. 70].

<i>Hazard Ratio</i>	<i>Valeur du HR</i>	<i>IC à 95%</i>	<i>p</i>
Groupe 1A (classe de référence)	-	-	-
Groupe 1B / 1A			
HR non ajusté	1.16	0.56 – 2.41	0.68
HR ajusté	1.05	0.51 – 2.18	0.89
Groupe 2A / 1A			
HR non ajusté	1.55	0.76 – 3.18	0.23
HR ajusté	1.04	0.49 – 2.17	0.93
Groupe 2B / 1A			
HR non ajusté	3.47	1.75 – 6.88	< 0.001
HR ajusté	1.96	0.92 – 4.20	0.83
Groupe 2C / 1A			
HR non ajusté	6.74	3.29 – 13.81	< 0.001
HR ajusté	3.55	1.60 – 7.85	0.002

Tab. 40. Hazard Ratio non ajustés et ajustés de saignement des groupes 1B, 2A, 2B et 2C par rapport au groupe 1A (classe de référence).

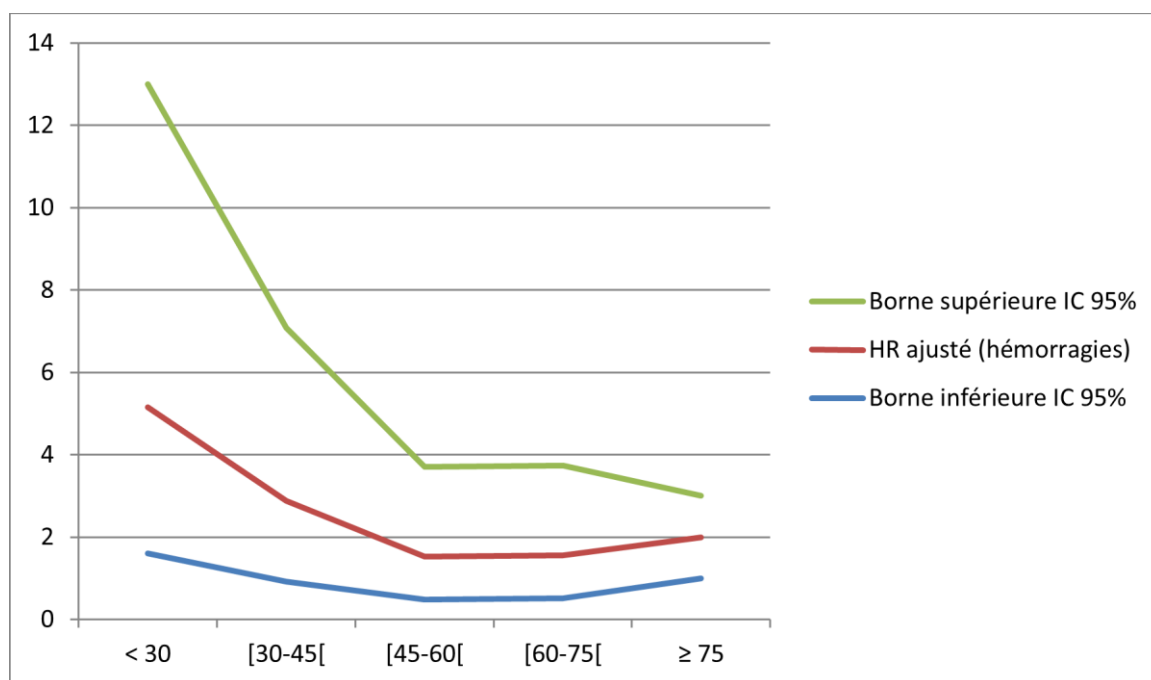


Fig. 70. Hazard ratio ajusté de saignement par catégorie de DFG ; (la classe DFG ≥ 75 ml/mn/1.73 m² est prise comme référence).

IX.6/ Incidence de la néphropathie induite par le contraste iodé

286 patients de notre cohorte (soit 45.8%) ont subi une procédure coronaire invasive lors de l'hospitalisation. Parmi ceux-ci, 76 (26.6%) étaient âgés de 70 ans ou plus ; 113 (39.5%) étaient diabétiques ; 94 (32.9%) avaient une FEVG $\leq 40\%$; 43 (15%) étaient en classe Killip 2 ou plus à l'admission ; et 85 (29.7%) avaient un DFG estimé inférieur à 60 ml/mn/1.73 m².

102 (35.7%) patients avaient pu bénéficier d'une hydratation correcte péri procédurale (hydratation par solution saline isotonique 12 heures avant et pendant les 24 heures suivant la procédure coronaire).

Au vu des lésions coronaires, 199 (69.6%) patients ont subi une angioplastie coronaire ; une indication de pontage aorto-coronaire a été posée chez 55 (19.2%) patients et un traitement purement médicamenteux a été préconisé chez 32 (11.2%) patients.

Pour estimer l'incidence de la néphropathie induite par le contraste (NIC) chez ces patients ayant subi une coronarographie, nous avons adopté la définition de la NIC qui est fréquemment utilisée dans les études publiées et retenue par la Société Européenne d'Urologie Radiologique [280] : élévation de la créatinine sérique $\geq 25\%$

par rapport à sa valeur de base ou augmentation absolue de la créatininémie ≥ 0.5 mg/dl (44 $\mu\text{mol/l}$) dans les 48 à 72 heures suivant l'administration du produit de contraste.

L'incidence de la néphropathie induite par le contraste était alors de 58/286 soit 20.3%. L'intervalle de confiance à 95% de cette incidence, était compris entre [15.5% - 24.9%] [Fig. 71].

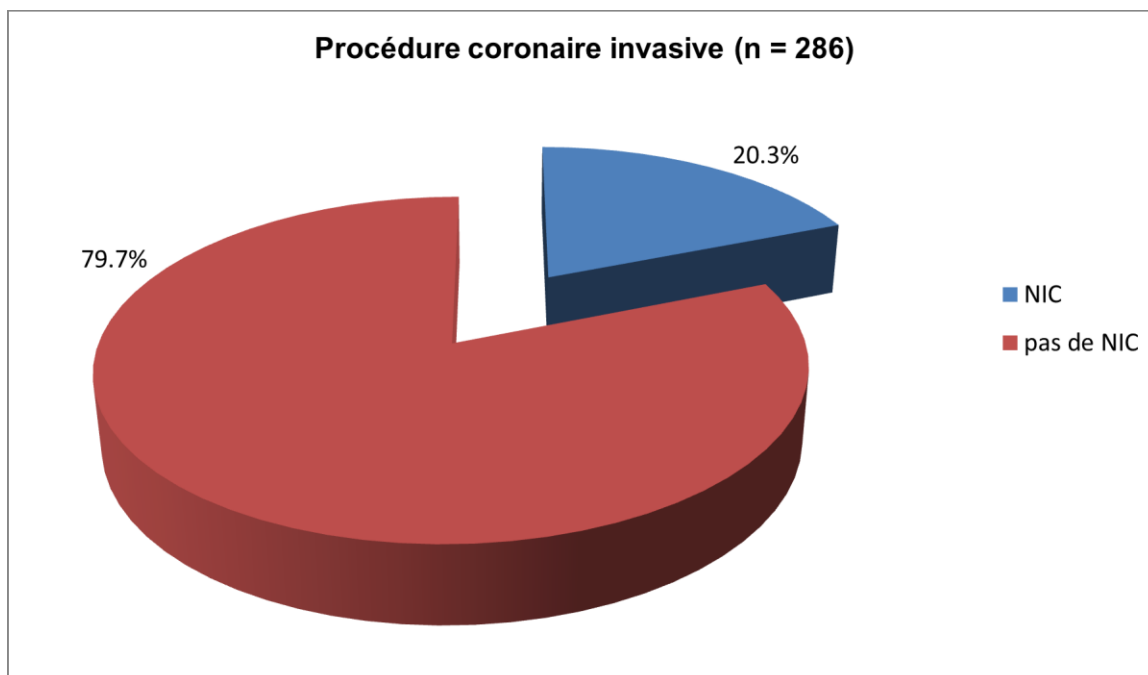


Fig. 71. Incidence de la Néphropathie induite par le contraste chez les patients ayant subi une coronarographie.

Le pourcentage de patients ayant vu leurs valeurs de créatinine sérique doublées dans les 48 à 72 heures suivant la coronarographie était de 1.7% (5/286) avec un intervalle de confiance à 95%, estimé en utilisant la loi binomiale, compris entre [0.35% - 3.5%].

Le pourcentage de sujets ayant nécessité une dialyse post-coronarographie était de 0.35% (1/286) avec un intervalle de confiance à 95%, estimé en utilisant la loi binomiale, compris entre [0% - 1.05%].

En analyse univariée (test χ^2 Wald), les variables qui étaient associées de façon significative à la survenue d'une néphropathie induite par le contraste étaient :

- L'âge ≥ 70 ans (versus < 70) : l'Odds ratio (OR) = 5.1 ; IC 95% [2.9 – 9.1] ; (p < 0.001).

- La présence d'un diabète (versus l'absence de diabète) : OR = 3.4 ; IC 95% [1.9 – 6.1] ; ($p < 0.001$).
- Un DFG estimé < 60 ml/mn/1.73 m² (versus ≥ 60) : OR = 4.4 ; IC 95% [2.4 – 8] ; ($p < 0.001$).
- Une FEVG $\leq 40\%$ (versus $> 40\%$) : OR = 2 ; IC 95% [1.2 – 3.5] ; ($p = 0.013$).
- Un indice de risque > 0.29 (versus ≤ 0.29) : OR = 2.6 ; IC 95% [1.5 – 4.5] ; ($p = 0.001$).
- Un taux d'hémoglobine < 12 g/dl (versus ≥ 12) : OR = 2.7 ; IC 95% [1.6 – 4.7] ; ($p < 0.001$).
- Des Troponines cardiaques élevées à l'admission (versus troponines normales) : OR = 3.3 ; IC 95% [1-10.7] ; ($p = 0.049$).
- La prescription d'un bloqueur du SRAA (versus l'absence de prescription) : OR = 2.4 ; IC 95% [1.2 – 4.8] ; ($p = 0.009$).
- L'absence d'hydratation péri procédurale : OR = 3.4 ; IC 95% [1.9 – 6.1] ; ($p < 0.001$).

Les autres variables testées en analyse univariée étaient le sexe (hommes ou femmes ; $p = 0.13$) ; les antécédents d'HTA (oui ou non ; $p = 0.17$) ; le type de SCA (STEMI ou NSTEMI-ACS ; $p = 0.82$) ; la non prescription de statines (oui ou non ; $p = 0.09$) ; la fréquence cardiaque à l'admission (≥ 100 ou < 100 /mn ; $p = 0.54$) ; la PAS à l'admission (≤ 100 ou > 100 /mm Hg ; $p = 0.17$) ; et la classe Killip à l'admission (classe $\geq II$ ou $= I$; $p = 0.12$). Ces variables n'étaient pas liées significativement à la survenue d'une NIC.

Nous avons ensuite procédé à une analyse multivariée en utilisant le modèle logistique (régression logistique). Les variables dont le p en analyse univariée était < 0.20 (pour limiter l'inflation du risque β) sont introduites dans le modèle initial. La procédure de sélection des variables adoptée était « automatique, pas à pas, descendante (test de Wald) ».

Au final, les variables qui étaient associées de façon significative ($p < 0.05$) à la survenue d'une néphropathie induite par le contraste et retenues dans le modèle final étaient : l'âge ≥ 70 ans ; la présence d'un diabète ; une FEVG $\leq 40\%$ (à la limite de la significativité) ; un DFG < 60 ml/mn/1.73 m² et l'absence d'hydratation périprocédurale [Tab. 41].

Variable	OR	IC 95% (Wald)	χ^2 Wald	p
Age \geq 70 ans	4.4	2.3 – 8.1	21.32	<0.001
Diabète	3.0	1.6 – 5.6	11.24	0.001
DFG < 60 ml/mn/1.73 m ²	2.0	1.1 – 3.9	4.46	0.035
FEVG \leq 40%	1.8	1.02 – 3.37	4.04	0.044
Absence d'hydratation	3.3	1.8 – 6.3	13.57	< 0.001

Tab. 41. Néphropathie induite par le contraste : analyse multivariée (régression logistique).

L'adéquation du modèle final aux données observées (« the goodness of fit »), évaluée en utilisant le test de Hosmer - Lemeshow, était bonne ($p = 0.53$). La capacité discriminative du modèle final (capacité à discriminer correctement les sujets qui développent une NIC de ceux qui ne la développent pas) était satisfaisante puisque c statistic = 0.81 (équivalent de l'aire sous la courbe ROC).

X/ Discussion

Notre étude a révélé que la dysfonction rénale, définie par un DFG estimé par l'équation MDRD inférieur strictement à 60 ml/mn/1.73 m², était fréquente chez les patients hospitalisés pour SCA. En effet, la prévalence de la dysfonction rénale dans cette population était de 40.6% [IC 95% : 36.7% - 44.5%]. Le plus souvent, cette dysfonction rénale était « méconnue » puisque seuls 11% de ces patients ont déjà été consultés en milieu spécialisé néphrologique.

Cette prévalence n'était pas trop éloignée de celles publiées dans la littérature. Dans l'étude d'Anavekar et al. [269] ayant porté sur 14527 patients de l'essai clinique VALIANT, souffrant d'infarctus myocardique aigu compliqué de signes d'insuffisance cardiaque et/ou de dysfonction ventriculaire gauche, et randomisés pour recevoir du Captopril ou du Valsartan ou les deux, la fréquence de la dysfonction rénale définie par un DFG estimé par la formule MDRD < 60 ml/mn/1.73 m² était de 32.4%. Celle-ci était probablement sous-estimée car les patients avec une créatininémie ≥ 2.5 mg/dl (221 μ mol/l) étaient exclus de l'essai VALIANT.

Dans l'étude de Schiele et al. [295] ayant inclus 754 patients admis pour STEMI ou NSTEMI, la fréquence de la dysfonction rénale définie par un DFG estimé par l'équation MDRD < 60 ml/mn/1.73 m² était de 71.5%.

Bertomeu-Gonzalez et al. [299] ont retrouvé sur une population de 549 patients consécutifs victimes d'un STEMI, une prévalence de la dysfonction rénale définie par un DFG estimé par la formule MDRD < 60 ml/mn/m² de l'ordre de 27.2%.

Dans une analyse post-hoc de 4 grands essais cliniques [267] : GUSTO-IIb, GUSTO- III, PURSUIT et PARAGON-A, totalisant 37925 sujets présentant un SCA avec ou sans sus-décalage du segment ST, la fréquence de la dysfonction rénale définie par une clairance de la créatinine estimée par la formule de Cockcroft-Gault < 70 ml/mn, était de 41.7% ; il faut souligner que dans 3 de ces études, un taux de créatinine sérique > 20 mg/dl était un critère d'exclusion.

Dans une autre analyse post-hoc de 3 essais randomisés [268] : TIMI-10, TIMI-14, et InTIME-II, ayant englobé 16635 patients avec STEMI traités par thrombolyse intraveineuse, la prévalence de la dysfonction rénale définie par une clairance de la créatinine estimée par la formule de Cockcroft-Gault < 60 ml/mn, était de 22.7%.

Dans l'étude de Wright et al [300] menée sur une cohorte rétrospective de 3106 sujets victimes d'un infarctus myocardique aigu, une clairance de la créatinine (Cockcroft-Gault) < 60 ml/mn était notée chez 43.7% des patients.

Enfin, la fréquence de la dysfonction rénale chez les patients avec SCA était estimée entre 30 et 40 % sur les données du registre Suédois des SCA (SWEDEHEART register 2010) [298], sur les données de l'« Euro Heart Survey ACS » [97] qui est une enquête prospective menée sur les patients avec SCA en Europe et dans le Bassin Méditerranéen, et sur les données issues de l'« European Public Health Outcome Research and Indicators Collection Project (2010) » [297].

La prévalence de la dysfonction rénale basée sur un taux de créatinine sérique > 14 mg/l (la « limite supérieure de la normale » utilisée par le laboratoire de notre institution étant de 14 mg/l), n'était que de 21.8% [IC 95% : 18.6% - 25%], soit pratiquement une prévalence inférieure de moitié à celle calculée par le DFG estimé par la formule MDRD, alors que nous avons montré dans notre étude que les événements cardiovasculaires majeurs et la mortalité totale étaient significativement plus élevés dans le groupe de patients avec un DFG estimé par l'équation MDRD < 60 ml/mn/1.73 m² comparativement au groupe de patients avec un DFG estimé ≥ 60 ml/mn/1.73 m². L'utilisation de ce seuil de 14 mg/l permettait de discriminer les patients avec DFG estimé < 60 ml/mn/1.73 m² de ceux ayant un DFG estimé ≥ 60 ml/mn/1.73 m² avec une spécificité et une valeur prédictive négative correctes de l'ordre de 99.8% et 79.6% respectivement, mais la sensibilité et la valeur prédictive positive étaient médiocres, estimées à 62.6% et 30% respectivement.

Ceci illustre bien la relation non linéaire entre l'augmentation de la créatininémie et la baisse du DFG et la nécessité d'utiliser préférentiellement une formule d'estimation du DFG pour évaluer le niveau de la fonction rénale et identifier correctement les patients à haut risque d'événements cardiovasculaires et de décès. La créatinine est soumise, en effet, à des fluctuations de son taux sérique qui ne dépendent pas de la filtration glomérulaire mais qui sont en rapport avec des variations de sa production (masse musculaire, régime alimentaire) et/ou de son élimination (sécrétion par le tube contourné proximal du néphron et sécrétion digestive). En raison de ces variations, l'utilisation de normes de créatininémie indiquées dans les résultats de laboratoire a peu de pertinence clinique à l'échelon individuel.

Ces 40% des sujets de notre cohorte présentant à la fois une atteinte cardiaque (SCA) et une dysfonction rénale (DFG estimé < 60 ml/mn/1.73 m²), souffraient donc d'un syndrome cardiorénal (SCR), en accord avec la nouvelle classification en cinq types des SCR établie sous l'égide du groupe de travail international « ADQI » [201]. Il s'agissait probablement d'un SCR de type 4 ou syndrome rénocardiaque chronique dans la plupart de cas (état de MRC contribuant progressivement à une augmentation du risque d'événements cardiovasculaires majeurs), et beaucoup plus rarement d'un SCR de type 1 ou syndrome cardiorénal aigu (détérioration brutale de la fonction cardiaque conduisant à une insuffisance rénale aiguë).

En effet, le DFG était estimé dans notre étude à partir de taux sériques de créatinine mesurés à l'admission des patients, qui se faisait dans les 12 premières heures suivant le début des symptômes dans la moitié des cas et dans les 24 premières heures dans 80% des cas. Ces taux sériques de créatinine reflétaient donc vraisemblablement le niveau de la fonction rénale préexistant peu avant le début de l'événement coronaire aigu, plutôt que les désordres hémodynamiques rénaux induits par la baisse du débit cardiaque et la congestion veineuse systémique.

Dans notre étude, nous avons non seulement observé que la dysfonction rénale était fréquente chez les patients admis pour SCA, mais avons également mis en évidence une association significative entre un DFG estimé par l'équation MDRD < 60 ml/mn/1.73 m² et la survenue, à court et à moyen termes, d'un événement du critère combiné (décès, récurrence de SCA, insuffisance cardiaque ou AVC constitué) chez les patients avec SCA.

En effet, un DFG estimé à moins de 60 ml/mn/1.73 m² multipliait le risque de survenue d'un événement cardiovasculaire majeur (événement du critère combiné) par un facteur 2.66 [IC 95% du HR : 2- 3.54], avec divergence précoce, dès les premiers jours, des courbes de Kaplan - Meier représentant les survies cumulées sans événements dans les groupes avec et sans dysfonction rénale. De plus, cet excès d'événements associé à la dysfonction rénale était significatif et homogène quel que soit le sous-groupe de patients analysé : âge de plus ou de moins de 65 ans ; sexe masculin ou féminin ; SCA avec ou sans sus-décalage du segment ST ; topographie antérieure ou inférieure du SCA ; diabétiques ou non diabétiques ; hypertendus ou non hypertendus ; FEVG conservée ou altérée ; index de risque global élevé ou faible ; stratégie thérapeutique invasive précoce ou conservatrice.

Par ailleurs, nous avons noté que plus bas était le DFG estimé, plus élevé était le risque de survenue d'un événement du critère composite : par rapport aux sujets avec $\text{DFG} \geq 75 \text{ ml/mn}/1.73 \text{ m}^2$ (pris comme référence), le risque d'événements était multiplié par un facteur 1.06 ; 2.16 ; 2.96 et 4.97 respectivement chez les patients avec DFG entre $[60 - 75[$; $[45-60[$; $[30-45[$ et $< 30 \text{ ml/mn}/1.73 \text{ m}^2$.

Nous avons également estimé sur nos données que globalement, toute diminution du DFG estimé de $10 \text{ ml/mn}/1.73 \text{ m}^2$ s'accompagnait d'une augmentation du risque d'événements du critère combiné de 30%.

Fait important à souligner aussi, est que la dysfonction rénale était associée, dans notre étude, de façon indépendante à la survenue d'événements cardiovasculaires majeurs puisque l'incidence instantanée de survenue d'un événement du critère composite était multipliée par un facteur 1.78 [IC 95% du HR ajusté : 1.33 – 2.39] lorsque le DFG estimé était $< 60 \text{ ml/mn}/1.73 \text{ m}^2$, même après ajustement en analyse multivariée (modèle de Cox) sur plusieurs covariables pronostiques connues telles que les caractéristiques démographiques des patients, les facteurs de risque cardiovasculaire classiques, l'index de risque global, le type de SCA, la FEVG ou encore l'utilisation d'une stratégie de reperfusion coronaire précoce et les traitements administrés.

Des résultats similaires ont été notés concernant la mortalité totale. La dysfonction rénale définie par un DFG estimé $< 60 \text{ ml/mn}/1.73 \text{ m}^2$ était associée de façon significative à la mortalité toute cause dont elle multipliait le risque par un facteur 2.84 [IC 95% du HR : 1.81 - 4.45], avec divergence précoce des courbes de survie des deux groupes avec et sans dysfonction rénale. Ce surcroît de mortalité globale associée à la dysfonction rénale était retrouvé quel que soit le sous-groupe de patients analysé. En outre, plus basse était la valeur du DFG estimé, plus élevé était le risque de décès. En effet, par rapport à la catégorie de DFG estimé $\geq 75 \text{ ml/mn}/1.73 \text{ m}^2$ (référence), l'incidence instantanée de décès toute cause était multipliée par un facteur 1.47 ; 2.61 ; 4.09 et 4.45 respectivement dans les catégories de DFG estimé entre $[60 - 75[$; $[45 - 60[$; $[30 - 45[$ et $< 30 \text{ ml/mn}/1.73 \text{ m}^2$.

Ainsi, nous avons estimé que toute diminution du DFG de $10 \text{ ml/mn}/1.73 \text{ m}^2$ était associée à une majoration du risque de décès toute cause de 34%. Comme pour le critère combiné, la dysfonction rénale constituait dans notre étude un facteur de risque indépendant de mortalité totale à court et à moyen termes, chez les patients admis pour SCA, puisque la dysfonction rénale multipliait le risque de décès par un facteur 1.85

[IC 95% du HR ajusté : 1.15 – 2.96], même après ajustement sur plusieurs covariables pronostiques simultanément.

Dans notre étude, la dysfonction rénale était non seulement un facteur de risque indépendant de survenue d'événements ischémiques majeurs et de décès chez les patients avec SCA, mais également un facteur de risque indépendant de survenue de saignements, y compris les saignements majeurs.

En effet, un DFG estimé < 60 ml/mn/1.73 m² multipliait le risque d'hémorragies totales par un facteur 2.62 [IC 95% du HR : 1.65 - 4.15] et celui de saignements majeurs (selon la définition TIMI des hémorragies) par un facteur 2.4 [IC 95% du HR : 1.0 - 5.9].

Ce sur risque hémorragique associé à la dysfonction rénale était homogène dans tous les sous-groupes de patients analysés et augmentait à mesure que les valeurs du DFG estimé étaient basses. En effet, en prenant comme classe de référence un DFG estimé ≥ 75 ml/mn/1.73 m², l'incidence instantanée de saignements était multipliée par un facteur 1.16 ; 1.55 ; 3.47 ; et 6.74 dans les catégories de DFG comprises entre [60-75[; [45-60[; [30-45[et < 30 ml/mn/1.73 m² respectivement.

Dans notre étude, toute diminution du DFG estimé de 10 ml/mn/1.73 m² majorait le risque d'hémorragies totales de 30%. Même en tenant compte de l'effet d'autres variables connues pour être liées aux hémorragies [197] telles que l'âge, le sexe, le diabète, le taux d'hémoglobine, la classe Killip, la fréquence cardiaque et la PAS à l'admission, les thérapies antithrombotiques et l'utilisation d'une stratégie thérapeutique invasive, l'association entre dysfonction rénale et survenue de saignements restait significative puisque le HR ajusté était de 1.54 [IC 95% du HR ajusté : 1.02 - 2.55].

Ces résultats étaient concordants avec d'autres études publiées portant sur des patients avec SCA. Dans l'article d'Anavekar et al. [269], par rapport à un DFG estimé ≥ 75 ml/mn/1.73 m², le HR pour le critère composite (associant décès de causes cardiovasculaires, récurrence d'infarctus myocardique, insuffisance cardiaque congestive, AVC ou arrêt cardiaque récupéré) était de 1.42 (1.33 pour la mortalité totale) ; 2.29 (1.92 pour la mortalité totale) ; et 3.78 (2.94 pour la mortalité totale) dans les catégories de DFG entre [60-75[; [45-60[; et < 45 ml/mn/1.73 m² respectivement.

Dans l'étude de Schiele et al. [295], par rapport aux patients sans dysfonction rénale (DFG estimé ≥ 60 ml/mn/1.73 m²), la mortalité totale à 1 an était multipliée par un facteur 3.5 chez les patients avec DFG estimé entre [30-60[et par un facteur 6.3 chez les sujets avec DFG estimé < 30 ml/mn/1.73 m², en analyse multivariée.

Bertomeu-Gonzalez et al. [299], ont rapporté dans leur article que la dysfonction rénale (DFG estimé < 60 ml/mn/1.73 m²) était associée de façon significative et indépendante à la mortalité toute cause et que toute diminution du DFG de 10 ml/mn/1.73 m² majorait le risque ajusté de décès de 15%.

Dans une analyse post-hoc des essais cliniques GUSTO-IIb, GUSTO-III, PURSUIT, et PARAGON-A [267], la mortalité à 180 jours augmentait de 30% en analyse univariée et de 20% en analyse multivariée, pour toute diminution de la clairance de la créatinine de 10 ml/mn.

Dans une autre analyse post-hoc d'essais randomisés ayant inclus des patients avec STEMI [268], par rapport aux patients avec une clairance de la créatinine (ClCr) ≥ 90 ml/mn (référence), le risque ajusté de décès était multiplié par 1.38 chez les patients avec ClCr entre [60-90] ; par 2.06 chez les patients avec ClCr entre [30-60] et par 3.81 chez les patients avec ClCr < 30 ml/mn.

Enfin, les observations établies à partir des données du registre GRACE [194] et de « l'Euro Heart Survey » [97], ont montré que la dysfonction rénale était un facteur prédictif indépendant de complications hémorragiques chez les patients présentant un SCA, avec un risque de saignements proportionnel à l'altération de la fonction rénale. Dans le registre GRACE, toute augmentation de 1 mg/dl du taux de créatinine sérique majorait le risque de décès de 20%.

Ces saignements sont d'autant plus importants à prendre en compte qu'il semble que certaines des hémorragies aient un rôle pronostique indépendant de survenue d'événements ischémiques (STEMI ; AVC) et de mortalité secondaires [187,193-195]. Le mécanisme de cette relation entre saignement et mortalité est plus complexe qu'il n'y paraît, faisant intervenir notamment l'arrêt des traitements antithrombotiques et antiplaquettaires lorsque survient le saignement (ce qui accroît le risque d'événements ischémiques, en particulier les thromboses de stents après angioplastie), les phénomènes prothrombotiques liés aux transfusions sanguines et les phénomènes inflammatoires induits par l'hémorragie ou la transfusion.

Les mécanismes par lesquels la MRC augmente le risque d'événements cardiovasculaires sont nombreux et complexes. Il a été rapporté, entre autres, une prévalence élevée des facteurs de risque cardiovasculaire classiques chez les patients avec dysfonction rénale [271]. Ceci a été observé dans notre cohorte, puisque les patients avec dysfonction rénale étaient significativement plus âgés et les proportions de

diabétiques et d'hypertendus étaient significativement plus élevés dans le groupe de patients avec DFG estimé < 60 ml/mn/1.73 m².

Il a également été rapporté une augmentation progressive des facteurs de risque cardiovasculaire non traditionnels avec le déclin de la fonction rénale tels que l'anémie, les anomalies de l'homéostasie phosphocalcique, la rigidité artérielle, le stress oxydatif, la micro inflammation chronique, la dysfonction endothéliale, l'hyperhomocystéinémie et l'accumulation de toxines urémiques [272-274]. Ceci a pu être vérifié dans notre étude en ce qui concerne l'anémie ; le taux d'hémoglobine moyen à l'admission était en effet, significativement plus bas chez les patients avec DFG estimé < 60 ml/mn/1.73 m² (11.8 versus 13.1 g/dl ; $p < 0.001$).

Enfin, il a été aussi rapporté une prise en charge thérapeutique suboptimale des patients présentant un SCA associé à dysfonction rénale, avec sous-utilisation dans cette population des thérapies ayant prouvé leur efficacité à réduire les événements cardiovasculaires majeurs et la mortalité [275]. Ce « nihilisme thérapeutique » a été constaté dans notre étude puisque les patients avec dysfonction rénale recevaient moins fréquemment de la thrombolyse intraveineuse en cas de STEMI, de l'aspirine, du clopidogrel, des statines, des bêtabloquants, des bloqueurs du SRAA, des ARM et étaient moins souvent soumis à une stratégie invasive précoce.

Cependant, comme déjà signalé dans d'autres publications [267-269,295,299,300], nous avons observé dans notre étude, que même après ajustement sur les facteurs de risque classiques, l'index de risque global et les thérapies reçues, la dysfonction rénale demeurait un facteur prédictif indépendant de survenue d'événements cardiovasculaires majeurs et de décès chez les patients avec SCA.

Dans notre étude, l'incidence de la néphropathie induite par le contraste, définie par une élévation de la créatinine sérique $\geq 25\%$ par rapport à sa valeur de base ou une augmentation absolue de la créatininémie ≥ 0.5 mg/dl (44 μ mol/l) dans les 48 à 72 heures suivant la coronarographie, était de 20.3% [IC 95% : 15.5% - 24.9%]. Le taux de patients ayant doublé leurs créatininémies et ceux ayant nécessité une dialyse post-coronarographie étaient de 1.7% et 0.35% respectivement. La définition de la NIC que nous avons utilisé dans notre étude est celle usuellement rapportée dans la plupart des articles publiés et retenue par la société européenne d'urologie radiologique (ESUR) [279].

L'incidence de la NIC rapportée dans la littérature varie de moins de 2% (chez les patients n'ayant aucun facteur de risque pour le développement de la NIC) jusqu'à plus de 50% (chez ceux qui en cumulent plusieurs) [280]. Parmi ces facteurs de risque de NIC, les plus fréquemment cités sont la MRC même aux stades peu avancés, le diabète sucré, l'insuffisance cardiaque, l'âge avancé, l'hypovolémie, l'administration d'un volume important de produit de contraste, ou la prise concomitante de drogues néphrotoxiques.

Dans notre étude, les facteurs liés de façon significative et indépendante à la survenue d'une NIC étaient l'âge ≥ 70 ans (OR ajusté = 4.4), la présence d'un diabète (OR ajusté = 3.3), un DFG estimé < 60 ml/mn/1.73 m² (OR ajusté = 2), une FEVG $\leq 40\%$ (OR ajusté = 1.8) et l'absence d'hydratation péri procédurale (OR ajusté = 3.3).

Certains points forts de notre étude méritent d'être mentionnés :

Il s'agit à notre connaissance de la première étude observationnelle prospective, à l'échelle nationale, évaluant la fréquence et l'impact pronostique de la dysfonction rénale dans une population de SCA.

Tous les patients consécutifs admis pour SCA durant la période de l'étude étaient inclus, avec très peu de critères d'exclusion (seuls 11 patients hospitalisés pour SCA n'ont en effet pas été inclus), ce qui permet d'extrapoler les résultats de notre étude à une large population de patients avec SCA vus en pratique quotidienne.

Les résultats de notre étude sont issus d'une démarche hypothético-déductive avec formulation à priori des hypothèses de recherche et des objectifs de l'étude et calcul du nombre de sujets nécessaires pour répondre à ces objectifs.

Les critères de jugement utilisés pour évaluer l'impact pronostique de la dysfonction rénale étaient cliniquement pertinents puisqu'il s'agissait de critères « durs » : critère combiné (associant décès, récurrence de SCA, insuffisance cardiaque ou AVC) et mortalité totale.

La taille de l'effet mise en évidence est également suffisamment importante au point de vue clinique puisque la dysfonction rénale doublait voire triplait les risques d'événements cardiovasculaires majeurs, de décès ou de saignements à court et à moyen termes chez les patients avec SCA. Ce résultat a de plus, été obtenu dans une population

de SCA relativement bien traitée, en accord avec les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie [109,172].

Les résultats de notre étude sont cohérents avec ceux d'autres études déjà publiées.

Les différences entre les taux des critères de jugement entre les groupes comparés (avec et sans dysfonction rénale) étaient statistiquement significatives ($p < 0.05$) et une méthode de contrôle de l'inflation du risque alpha a été utilisée en cas de répétition des tests statistiques.

S'agissant d'une étude observationnelle, la répartition des variables pronostiques pouvant influencer sur la survenue des critères de jugement n'était pas en moyenne comparable entre les deux groupes (ceci n'étant possible que dans les essais cliniques randomisés), et pour limiter ce biais, nous avons procédé à un ajustement en utilisant un modèle d'analyse multivariée.

Enfin, peu de perdus de vue ont été enregistrés (moins de 5% dans chaque groupe) et leurs temps de participation à l'étude ont été comptabilisés lors de l'estimation des taux cumulés de survie ou d'événements par la méthode de Kaplan-Meier.

Les limites de notre étude sont les suivantes :

Notre étude est monocentrique, ceci peut limiter l'extrapolation des résultats aux autres centres et aux patients des autres régions du pays.

Les patients n'ont pas donné par écrit leur consentement éclairé à participer à l'étude, bien qu'il ne s'agisse pas d'un essai thérapeutique.

Nous avons défini la dysfonction rénale dans notre étude uniquement par un DFG estimé par l'équation MDRD < 60 ml/mn/1.73 m² à l'admission, et n'avons pas mesuré les niveaux d'albumine urinaire ou le ratio urinaire albumine/créatinine, ni réalisé d'échographies rénales systématiquement chez tous les patients.

Nous n'avons pas étudié l'effet de la durée d'exposition au risque (durée de la dysfonction rénale) sur les événements cardiovasculaires et les décès car le niveau de la fonction rénale des patients avant l'hospitalisation pour SCA n'était pas connu dans la majorité des cas.

Nous n'avons pas aussi évalué l'influence d'éventuelles modifications de la fonction rénale, possiblement dues aux traitements, sur les événements cardiovasculaires et la mortalité, puisque nous n'avons pas effectué d'évaluation longitudinale de la fonction

rénale dans le temps avec dosages répétés, à intervalles réguliers et dans le même laboratoire, de la créatinine sérique chez tous les patients.

De même que nous n'avons pas évalué l'influence propre ou surajoutée de la néphropathie induite par le contraste sur les événements cardiovasculaires à moyen terme.

Bien que l'équation MDRD soit une méthode précise et validée d'estimation du DFG, elle a ses limites parce que le taux de créatinine sérique est influencé par d'autres facteurs indépendants de la filtration glomérulaire.

Ne s'agissant pas d'une étude randomisée (la randomisation étant impossible dans ce genre d'études observationnelles), il se peut qu'il y ait des facteurs de confusion (variables pronostiques) méconnus ou non recueillis, répartis différemment entre les groupes comparés, et susceptibles d'influer sur la survenue des critères de jugement.

Enfin, les analyses ont été effectuées en se basant sur les thérapies instaurées durant la période d'hospitalisation, mais la certitude d'une observance thérapeutique « en moyenne » identique entre les patients des groupes comparés durant le suivi ne peut être établie.

XI/ Conclusions

La dysfonction rénale est une situation fréquente chez les patients présentant un SCA, puisqu'elle concerne un peu moins d'un patient sur deux.

Cette dysfonction rénale est détectée au mieux par l'estimation du débit de filtration glomérulaire par l'équation MDRD, qui devrait se faire en pratique clinique quotidienne dans les services hospitaliers de cardiologie ou être reporté automatiquement par les laboratoires d'analyses médicales dont dépendent ces services.

La dysfonction rénale constitue un facteur prédictif puissant et indépendant de survenue d'événements cardiovasculaires majeurs et de mortalité totale chez les patients admis pour SCA. La dysfonction rénale double l'incidence de ces événements même après ajustement sur le risque de base des patients et les thérapies administrées.

La dysfonction rénale augmente de façon significative et indépendante le risque de complications hémorragiques, y compris les saignements majeurs, dont l'incidence est pratiquement doublée, chez les patients avec SCA. Ces saignements sont d'autant plus importants à prendre en compte qu'il est établi qu'ils ont eux-mêmes un rôle pronostique indépendant de survenue d'événements ischémiques et de mortalité secondaires.

Ainsi, l'estimation du DFG devrait être systématiquement intégrée dans l'évaluation à la fois du risque ischémique (et de décès) et du risque hémorragique dès l'admission des patients avec SCA.

Bien que les patients avec SCA et dysfonction rénale soient souvent sous-représentés dans les essais cliniques, il n'y a pas de raison particulière à ce que ces patients ne soient pas traités de la même façon que les sujets indemnes de dysfonction rénale, et ce, d'autant plus que nous avons montré que le risque d'événements cardiovasculaires majeurs et de décès de cette catégorie de patients était significativement plus élevé.

Certaines précautions sont cependant nécessaires, notamment en ce qui concerne la posologie et le nombre de médicaments antithrombotiques administrés puisque nous avons montré que les complications hémorragiques étaient plus fréquentes en présence d'un DFG estimé bas. De plus, le risque de néphropathie induite par le contraste doit toujours être mis en balance avec le risque ischémique lorsqu'une angioplastie coronaire urgente est envisagée chez les patients avec SCA et dysfonction rénale. En effet, dans

notre étude, la NIC concernait 1 patient sur 5 ayant subi une coronarographie et la présence d'une dysfonction rénale en multipliait le risque par 2. Une hydratation péri-procédurale correcte devrait être entreprise, autant que faire se peut, puisque dans notre étude, l'absence de celle-ci triplait le risque de NIC. Cette NIC est d'autant plus importante à considérer qu'il est établi qu'elle est elle-même associée à un mauvais pronostic aussi bien à la phase hospitalière qu'à distance.

Références.

1. Stengel B, Billon S, Van Dijk PCW, Jager KJ, Dekker FW, Simpson K, et al. Trends in the incidence of renal replacement therapy for end-stage renal disease in Europe, 1990-1999. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1824-33.
2. US Renal Data System: USRDS, 2003 Annual Data Report. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2003.
3. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007;298:2038-47.
4. Levey AS, Andreoli SP, Dubose T, Provenzano R, Collins AJ. CKD: common, harmful, and treatable-World Kidney Day 2007. *Am J Kidney Dis*. 2007;49:175-9.
5. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:Suppl 1:S1-S266.
6. Renal Data System 2005 Annual data report: atlas of end-stage renal disease in the United States. Bethesda, Md.: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2005.
7. REIN, rapport annuel 2004, *Nephrol Ther* 2004; S187-S226.
8. Enquête IRC/SROS 2004. *BEH* 2005;37-38 (www.invs.sante.fr/beh).
9. Stengel B, Couchoud C, Helmer C, Loos-Ayav C, Kessler M. Epidémiologie de l'insuffisance rénale chronique en France. *La Presse Médicale*. Décembre 2007. Vol 36-No 12-C2. P.1811-1821.
10. Agence de Biomédecine. Rapport annuel 2010. Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie. (REIN).
11. Source: site internet de la caisse d'assurance-maladie (CNOPS) du royaume du Maroc.
12. Belhadj R. Unité d'hémodialyse de la caisse de sécurité sociale Tunisienne. Données épidémiologiques issues du registre national tunisien de dialyse, mis en place en 1986. Communication orale lors du congrès Maghrébin de Néphrologie Rabat. Décembre 2005.
13. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en santé. Recommandations pour la pratique clinique. Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte. Septembre 2002, 124 pp (www.anaes.fr).
14. Bouhabel A, Laib Z, Hannache K, Aberkane A. Traitement de suppléance rénale par hémodialyse à Constantine (Algérie) : état des lieux. *Néphrologie et Thérapeutique* 10 (2014) : 39-43.
15. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, Shulman NB, Stamler J. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Eng J Med* 1996;334:13-8.
16. Brancati FL, Whelton PK, Randal BL, Neaton JD, Stamler J, Klag MJ. End-stage renal disease risk in diabetes mellitus: a prospective cohort study of 332544 men screened for MRFIT. *JAMA* 1997;278:2035-2122.
17. Orth SR, Ritz E, Schrier RW. The renal risks of smoking. *Kidney Int* 1997;51:1669-1677.
18. Kurella M, Lo JC, Chertow GM. Metabolic Syndrome and the risk for Chronic Kidney Disease among Nondiabetic Adults. *J Am Soc Nephrol*. 2005 May 18.
19. Taal MW, Brenner BM. Predicting initiation and progression of chronic kidney disease: Developing renal risk scores. *Kidney int*. 2006 Nov;70(10):1694-705.
20. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005;67:2089-100.
21. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-72.
22. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney disease as risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension* 2003;42:1050-65.
23. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing Kidney Function-Measured and Estimated Glomerular Filtration Rate. *N Engl J Med* 2006;354:2473-83.
24. Froissart M, Rossert J, Jacquot C, Paillard M, Houiller P. Predictive performance of the Modification of Diet in Renal Disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(3):763-73.
25. Zandi-Nejad K, Brenner BM. Strategies to retard the progression of chronic kidney disease. *Med Clin North Am* 2005;89:489-509.
26. Unger JK, Peters H. Hepatitis B in chronic kidney disease: moving toward effective prevention. *Kidney Int* 2008;73:799-801.

27. Fesler P, Ribstein J. Altération modérée de la fonction rénale et risqué cardiovasculaire. *Rev Med Interne* 2009;30:585-91.
28. Go A, Chertow G, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296-305.
29. Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG, et al. Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all cause mortality: a pooled analysis of community-based studies. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1307-15.
30. Coresh J, Astor B, Sarnak M. Evidence for increased cardiovascular disease risk in patients with chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004;13:73-81.
31. Flamant M, Boulanger H, Azar H, Vrtovsnik F. Mesure et estimation du débit de filtration glomérulaire: quels outils pour la prise en charge de la maladie rénale chronique? *Presse Médicale*. 2010;39:303-311.
32. Levey AS, Greene T, Schluchter MD, et al. Glomerular Filtration rate measurements in clinical trials: Modification of Diet in Renal Disease Study group and the Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *J Am Soc Nephrol* 1993;4:1159-71.
33. Coresh J, Toto RD, Kirk KA, et al. Creatinine clearance as a measure of GFR in screenees for the African-American Study of Kidney Disease and Hypertension pilot study. *Am J Kidney Dis* 1998;32:32-42.
34. Perrone RD, Steinman TI, Beck GJ, et al. Utility of radioisotopic filtration markers in chronic renal insufficiency: simultaneous comparison of ¹²⁵I-iothalamate, ¹⁶⁹Yb-DTPA, ^{99m}Tc-DTPA, and inulin. *Am J Kidney Dis* 1990;16:224-35.
35. Gaspari F, Perico N, Matalone M, et al. Precision of plasma clearance of iohexol for estimation of GFR in patients with renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:310-3.
36. Levey AS. Measurement of renal function in chronic renal disease. *Kidney Int* 1990;38:167-84.
37. Jones CA, McQuillan GM, Kusek JW, et al. Serum creatinine levels in the US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 1998;32:992-9.
38. Jafar TH, Chaturvedi N, Gul A, Khan AQ, Schmid CH, Levey AS. Ethnic differences and determinants of proteinuria among South Asian subgroups in Pakistan. *Kidney Int* 2003;64:1437-44.
39. Berglund F, Killander J, Pompeius R. Effect of trimethoprim-sulfamethoxazole on the renal excretion of creatinine in man. *J Urol* 1975;114:802-8.
40. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int* 1985;28:830-8.
41. Stevens LA, Levey AS. Measurement of kidney function. *Med Clin North Am* 2005;89:457-73.
42. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999;130:461-70.
43. Couchoud C, Pozet N, Labeeuw M, Poutei-Noble C. Screening early renal failure :cut-off values for serum creatinine as an indicator of renal impairment. *Kidney Int* 1999;55:1878-84.
44. Myers GL, Miller WG, Coresh J, et al. Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem* 2006;52:5-18.
45. Miller WG, Myers GL, Ashwood ER, Killeen AA, Wang E, Thienpont LM, et al. Creatinine measurement: state of the art in accuracy and interlaboratory harmonization. *Arch Pathol Lab Med* 2005;129:297-304.
46. Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem* 2002;48:699-707.
47. Tangri N, Stevens LA, Schmid CH, et al. Changes in dietary protein intake has no effect on serum cystatin C levels independent of the glomerular filtration rate. *Kidney Int* 2011;79:471-4.
48. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, et al. Factors other than glomerular filtration rate affect serum cystatin C levels. *Kidney Int* 2009;75:652-60.
49. Vinge E, Lindergard B, Nilsson-Ehle P, Grubb A. Relationships among serum cystatin C, serum creatinine, lean tissue mass and glomerular filtration rate in healthy adults. *Scand J Clin Lab Invest* 1999;59:587-92.
50. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med* 2005;352:2049-60.
51. Astor BC, Levey AS, Stevens LA, Van Lente F, Selvin E, Coresh J. Method of glomerular filtration rate estimation affects prediction of mortality risk. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:2214-22.

52. Waheed S, Matsushita K, Sang Y, et al. Combined association of albuminuria and cystatin C-based estimated GFR with mortality, coronary heart disease, and heart failure outcomes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Kidney Dis* 2012;60:207-16.
53. Shlipak MG, Praught ML, Sarnak MJ. Update on cystatin C: new insights into the importance of mild kidney dysfunction. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006;15:270-5.
54. Peralta CA, Shlipak MG, Judd S, et al. Detection of chronic kidney disease with creatinine, cystatin C, and urine albumin-to-creatinine ratio and association with progression to end-stage renal disease and mortality. *JAMA* 2001;305:1545-52.
55. Peralta CA, Katz R, Sarnak MJ, et al. Cystatin C identifies chronic kidney disease patients at higher risk for complications. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:147-55.
56. Mathisen UD, Melsom T, Ingebretsen OC, et al. Estimated GFR associates with cardiovascular risk factors independently of measured GFR. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:927-37.
57. Anderson AH, Yang W, Hsu CY, et al. Estimating GFR among participants in the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis* 2012;60:250-61.
58. Curhan G. Cystatin C: a marker of renal function or something more? *Clin Chem* 2005;51:293-4.
59. Grubb A, Blirup-Jensen S, Lindstrom V, Schmidt C, Althaus H, Zegers I. First certified reference material for cystatin C in human serum ERM-DA471/IFCC. *Clin Chem Lab Med* 2010;48:1619-21.
60. Blirup-Jensen S, Grubb A, Lindstrom V, Schmidt C, Althaus H. Standardization of cystatin C: development of primary and secondary reference preparations. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2008;241:67-70.
61. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, Kusek JW, Manzi J, Van Lente F, Zhang YL, Coresh J, Levey AS for the CKD-EPI investigators. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *NEJM* 2012;367:20-9.
62. Shlipak MG, Matsushita K, Arnlov J, Inker LA, Katz R, Polkinghorne KR, Rothenbacher D, Sarnak MJ, Astor BC, Coresh J, Levey AS, and Gansevoort RT, for the CKD Prognosis Consortium. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. *N Engl J Med* 2013;369:932-43.
63. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
64. Stevens LA, Levey AS. Frequently asked questions about GFR estimates. New York: National Kidney Foundation, 2004.
65. Wade WE, Spruill WJ. New serum creatinine assay standardization: implication for drug dosing. *Ann Pharmacother* 2007;41:475-80.
66. Klahr S, Levey AS, Beck G J, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, et al. The effects of dietary protein restriction and blood pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994;330:877-84.
67. Levey AS, Greene T, Kusek J, Beck G. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:155A. abstract.
68. Poggio ED, Wang X, Greene T, Van Lente F, Hall PM. Performance of the Modification of Diet in Renal Disease and Cockcroft-Gault equations in the estimating GFR in health and in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:459-66.
69. Lewis J, Agodoa L, Cheek D, et al. Comparison of cross-sectional renal function measurements in African Americans with hypertensive nephrosclerosis and of primary formulas to estimate glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis* 2001;38:744-53.
70. Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ, Slezak JM, Jacobsen SJ, Cosio FG. Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2004;141:929-37.
71. Cirillo M, Anastasio P, De Santo NG. Relationship of gender, age, and body mass index to errors in predicted kidney function. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1791-8.
72. Ibrahim H, Mondress M, Tello A, Fan Y, Koopmeiners J, Thomas W. An alternative formula to the Cockcroft-Gault and the Modification of Diet in Renal Disease formulas in predicting GFR in individuals with type 1 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1051-60.
73. Verhave JC, Fesler P, Ribstein J, du Cailar G, Mimran A. Estimation of renal function in subjects with normal serum creatinine levels: influence of age and body mass index. *Am J Kidney Dis* 2005;46:233-41.
74. Keith DS, Nichols GA, Guillion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004;164:659-63.

75. Coresh J, Astor BC, McQuillan G, et al. Calibration and random variation of the serum creatinine assay as critical elements of using equations to estimate the glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis* 2002;39:920-9.
76. Murthy K, Stevens LA, Stark PC, Levey AS. Variation in serum creatinine assay calibration: a practical application to glomerular filtration rate estimation. *Kidney Int* 2005;68:1884-7.
77. Froissart M, Rossert J. Comment estimer la fonction rénale des sujets âgés? *Rev Prat* 2005;55:2223-9.
78. Nankivell B, Gruenewald S, Allen R, Chapman J. Predicting glomerular filtration rate after kidney transplantation. *Transplantation* 1995;59:1683-9.
79. Marial C, Alamartine E, Afiani A, Thibaudin L, Laurent B, Berthoux P, et al. Predicting glomerular filtration rate in kidney transplantation : are the K/DOQI guidelines applicable ? *Am J Transplant* 2005;5:2698-703.
80. Schwartz GJ, Gauthier B. A simple estimate of glomerular filtration rate in adolescent boys. *J Pediatr* 1985;106:522-6.
81. Maynard SE, Thadhani R. Pregnancy and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:14-22.
82. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J, for the CKD-EPI. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604-612.
83. Inker LA, Eckfeldt J, Levey AS, et al. Expressing the CKD-EPI cystatin C equations for estimating GFR with standardized serum cystatin C values. *Am J Kidney Dis* 2011;58:682-4.
84. Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, et al. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine : a pooled analysis of 3418 individuals with CKD. *Am J Kidney Dis* 2008;51:395-406.
85. 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3(1):1-150.
86. Stevens PE, Levin A. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: Improving Global Outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2013;158:825-30.
87. Oterdoom LH, Gansevoort RT, Schouten JP, de Jong PE, Gans RO, Bakker SJ. Urinary creatinine excretion, an indirect measure of muscle mass, is an independent predictor of cardiovascular disease and mortality in the general population. *Atherosclerosis* 2009;207:534-40.
88. Hemmelgarn BR, Zhang J, Manns BJ, et al. Nephrology visits and health care resource use before and after reporting estimated glomerular filtration rate. *JAMA* 2010;303:1151-8.
89. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A, et al. Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *JAMA* 2010;303:423-9.
90. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2011;80:17-28.
91. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1498-1504.
92. WHO Fact sheet N8310, updated June 2011.
93. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007; 28:2525-2538.
94. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010;362:2155-2165.
95. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, de Belder M, Knot J, Aaberge L, Andrikopoulos G, Baz JA, Betriu A, Claeys M, Danchin N, Djambazov S, Erne P, Hartikainen J, and al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J* 2010;31:943-957.
96. McManus DD, Gore J, Yarzebski J, Spencer F, Lessard D, Goldberg RJ. Recent trends in the incidence, , and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *Am J Med* 2011;124:40-47.
97. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Filippatos G, Gitt A, Hasdai D, Hasin Y, Marrugat J, Van de Werf F, Wallentin L, Behar S. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J* 2006;27:2285-2293.
98. Terkelsen CJ, Lassen JF, Norgaard BL, Gerdes JC, Jensen T, Gotzsche LB, Nielsen TT, Andersen HR. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur Heart J* 2005;26:18-26.
99. Jernberg T, Johanson P, Held C, Svennblad B, Lindback J, Wallentin L. Association between adoption of evidence-based treatment and survival for patients with ST-elevation myocardial infarction. *J Am Med Assoc* 2011;305:1677-1684.

100. Fox KA, Steg PG, Eagle KA, Goodman SG, Anderson FA Jr., Granger CB, Flather MD, Budaj A, Quill A, Gore JM. Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999–2006. *J Am Med Assoc* 2007;297:1892-1900.
101. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, and al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *Br Med J* 2006;333:1091.
102. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, Mehran R, McPherson J, Farhat N, Marso SP, Parise H, Templin B, White R, Zhang Z, Serruys PW. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011;364:226-235.
103. Brieger D, Eagle KA, Goodman SG, Steg PG, Budaj A, White K, Montalescot G. Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. *Chest* 2004;126:461-469.
104. Rokos IC, French WJ, Koenig WJ, Stratton SJ, Nighswonger B, Strunk B, Jewell J, Mahmud E, and al. Integration of pre-hospital electrocardiograms and ST-elevation myocardial infarction receiving center (SRC) networks: impact on door-to-balloon times across 10 independent regions. *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2:339-346.
105. From AM, Best PJ, Lennon RJ, Rihal CS, Prasad A. Acute myocardial infarction due to left circumflex artery occlusion and significance of ST-segment elevation. *Am J Cardiol* 2010;106:1081-1085.
106. Yan AT, Yan RT, Kennelly BM, Anderson FA Jr., Budaj A, Lopez-Sendon J, Brieger D, Allegrone J, Steg G, Goodman SG. Relationship of ST elevation in lead aVR with angiographic findings and outcome in non-ST elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2007;154:71-78.
107. Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, Weaver WD, Betriu A, Col J, Simoons M, Aylward P, Van de Werf F, Califf RM. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41,021 patients. GUSTO-I Investigators. *Circulation* 1995; 91:1659-1668.
108. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, Cairns R, Murphy SA, de Lemos JA, Giugliano RP, McCabe CH, Braunwald E. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation* 2000;102:2031-2037.
109. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC) *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehs215.
110. Boersma E, Maas AC, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996;348: 771-775.
111. Boersma E. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur Heart J* 2006;27:779-788.
112. Gierlotka M, Gasior M, Wilczek K, Hawranek M, Szkodzinski J, Paczek P, Lekston A, Kalarus Z, Zembala M, Polonski L. Reperfusion by primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction within 12 to 24 hours of the onset of symptoms (from a prospective national observational study [PL-ACS]). *Am J Cardiol* 2011;107:501-508.
113. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, Dzavik V, Reynolds HR, Abramsky SJ, Forman S, Ruzyllo W, Maggioni AP, and al. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;355:2395-2407.
114. Widimsky P, Fajadet J, Danchin N, Wijns W. “Stent 4 Life” targeting PCI at all who will benefit the most. A joint project between EAPCI, Euro-PCR, EUCOMED and the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *EuroIntervention* 2009;4:555-557.
115. Zijlstra F, Hoorntje JC, de Boer MJ, Reiffers S, Miedema K, Ottervanger JP, van 't Hof AW, Suryapranata H. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999; 341:1413-1419.
116. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty vs. intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003;361:13-20.
117. Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, Groch L, Zelizko M, Aschermann M, Branny M, St'asek J, Formanek P. Long distance transport for primary angioplasty vs. immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial—PRAGUE-2. *Eur Heart J* 2003;24:94-104.

118. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, Thuesen L, Kelbaek H, Thayssen P, Abildgaard U, Pedersen F, Madsen JK, and al. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349:733-742.
119. Bonnefoy E, Steg PG, Boutitie F, Dubien PY, Lapostolle F, Roncalli J, Dissait F, Vanzetto G, Leizorowicz A, Kirkorian G, Mercier C, McFadden EP, Touboul P. Comparison of primary angioplasty and pre-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction (CAPTIM) trial: a 5-year follow-up. *Eur Heart J* 2009;30:1598-1606.
120. Pinto DS, Frederick PD, Chakrabarti AK, Kirtane AJ, Ullman E, Dejam A, Miller DP, Henry TD, Gibson CM. Benefit of transferring ST-segment-elevation myocardial infarction patients for percutaneous coronary intervention compared with administration of onsite fibrinolytic declines as delays increase. *Circulation* 2011;124:2512-2521.
121. Pinto DS, Kirtane AJ, Nallamothu BK, Murphy SA, Cohen DJ, Laham RJ, Cutlip DE, Bates ER, and al. Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: implications when selecting a reperfusion strategy. *Circulation* 2006;114:2019-2025.
122. Gershlick AH, Stephens-Lloyd A, Hughes S, Abrams KR, Stevens SE, Uren NG, de Belder A, Davis J, and al. Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2005;353:2758-2768.
123. Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B, Ducas J, Heffernan M, Cohen EA, Morrison LJ, Langer A, Dzavik V, Mehta SR, Lazzam C, Schwartz B, Casanova A, Goodman SG. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;360:2705-2718.
124. Di Mario C, Dudek D, Piscione F, Mielecki W, Savonitto S, Murena E, Dimopoulos K, Manari A, Gaspardone A, Ochala A, Zmudka K, Bolognese L, Steg PG, Flather M. Immediate angioplasty versus standard therapy with rescue angioplasty after thrombolysis in the Combined Abciximab REteplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction (CARESS-in-AMI): an open, prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2008;371:559-568.
125. Bohmer E, Hoffmann P, Abdelnoor M, Arnesen H, Halvorsen S. Efficacy and safety of immediate angioplasty versus ischemia-guided management after thrombolysis in acute myocardial infarction in areas with very long transfer distances results of the NORDISTEMI (NORwegian study on DIstrict treatment of ST-elevation myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol* 2010;55:102-110.
126. D'Souza SP, Mamas MA, Fraser DG, Fath-Ordoubadi F. Routine early coronary angioplasty versus ischaemia-guided angioplasty after thrombolysis in acute ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2011;32: 972-982.
127. Wald D, Morris JK, Wald NJ, et al. Randomized trial of preventive angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013;369:1115-1123.
128. Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, Niemela K, Xavier D, Widimsky P, Budaj A, Niemela M, Valentin V, and al. Radial vs. femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet* 2011;377:1409-142.
129. Kastrati A, Dibra A, Spaulding C, Laarman GJ, Menichelli M, Valgimigli M, Di Lorenzo E, Kaiser C, Tierala I, and al. A. Meta-analysis of randomized trials on drug-eluting stents vs. baremetal stents in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28: 2706-2713.
130. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, Kornowski R, Hartmann F, Gersh BJ, Pocock SJ, Dangas G, Wong SC, Fahy M, Parise H, Mehran R. Heparin plus a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor vs. bivalirudin monotherapy and paclitaxel-eluting stents vs. bare-metal stents in acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): final 3-year results from a multicentre, randomized controlled trial. *Lancet* 2011;377:2193-2204.
131. Svilaas T, Vlaar PJ, van der Horst IC, Diercks GF, de Smet BJ, van den Heuvel AF, Anthonio RL, Jessurun GA, Tan ES, Suurmeijer AJ, Zijlstra F. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2008; 358:557-567.
132. Frobert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK, and al. Thrombus aspiration during ST segment elevation myocardial infarction . *N Engl J Med* 2013;369:1587-1597.
133. Hahn j-Y, Song YB, Kim EK, and al. Ischemic postconditioning during primary percutaneous coronary intervention: the effects of post conditioning on myocardial reperfusion in patients with ST segment elevation myocardial infarction (POST) randomized trial. *Circulation* 2013;128:1889-1896.
134. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-2015.

135. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, and al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-1057.
136. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, Faxon DP, Rupprecht HJ, Budaj A, Avezum A, Widimsky P, Steg PG, Bassand JP, Montalescot G, and al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet* 2010;376:1233-1243.
137. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, Budaj A, Peters RJ, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KA. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA* 2006;295:1519-1530.
138. Montalescot G, Zeymer U, Silvain J, Boulanger B, Cohen M, Goldstein P, Ecollan P, Combes X, Huber K, Pollack C Jr., Benezet JF, Stibbe O, Filippi E, and al. Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: the international randomised open label ATOLL trial. *Lancet* 2011; 378:693-703.
139. Mehran R, Lansky AJ, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, Kornowski R, Hartmann F, Gersh BJ, and al. Bivalirudin in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): 1-year results of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1149-1159.
140. Steg PG, Van't Hof A, Hamm CW, et al. Bivalirudin started during emergency transport for primary PCI. *N Engl J Med* 2013;369:2207-2217.
141. Thiele H, Wohrle J, Hambrecht R, Rittger H, Birkemeyer R, Lauer B, Neuhaus P, Brosteanu O, Sick P, Wiemer M, Kerber S, Kleinertz K, Eitel I, Desch S, Schuler G. Intracoronary versus intravenous bolus abciximab during primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-elevation myocardial infarction: a randomised trial. *Lancet* 2012;379:923-931.
142. Frans Van de Werf et al. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. *Lancet* 2006;367:569-578.
143. Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, van Boven AJ, Widimsky P, Janssens L, Andersen HR, Betriu A, Savonitto S, Adamus J, Peruga and al. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358:2205-2217.
144. Sorajja P, Gersh BJ, Costantini C, McLaughlin MG, Zimetbaum P, Cox DA, Garcia E, Tchong JE, Mehran R, Lansky AJ, Kandzari DE, Grines CL, Stone GW. Combined prognostic utility of ST-segment recovery and myocardial blush after primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2005;26:667-674.
145. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1000 patients. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. *Lancet* 1994;343:311-322.
146. Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, Sawadsky BV, Cook DJ. Mortality and pre-hospital thrombolysis for acute myocardial infarction: A meta-analysis. *JAMA* 2000;283:2686-2692.
147. Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, Lapostolle F, Dubien PY, Cristofini P, Leizorovicz A, Touboul P. Impact of time to treatment on mortality after pre hospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation* 2003;108:2851-2856.
148. Armstrong PW, Gershlick A, Goldstein P, Wilcox R, Danays T, Bluhmki E, Van de Werf F. The Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction (STREAM) study. *Am Heart J* 2010;160:30-35.
149. Van De Werf F, Adgey J, Ardissino D, Armstrong PW, Aylward P, Barbash G, Betriu A, Binbrek AS, et al. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 doubleblind randomised trial. *Lancet* 1999;354:716-722.
150. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The GUSTO investigators. *N Engl J Med* 1993; 329:673-682.
151. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988;2:349-360.
152. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, Claeys MJ, Cools F, Hill KA, Skene AM, McCabe CH, Braunwald E. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005;352:1179-1189.

153. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, Collins R, Liu LS. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1607-1621.
154. Giraldez RR, Nicolau JC, Corbalan R, Gurfinkel EP, Juarez U, Lopez-Sendon J, Parkhomenko A, Molhoek P, Mohanavelu S, Morrow DA, Antman EM. Enoxaparin is superior to unfractionated heparin in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing fibrinolysis regardless of the choice of lytic: an ExTRACT-TIMI 25 analysis. *Eur Heart J* 2007;28:1566-1573.
155. Peters RJ, Joyner C, Bassand JP, Afzal R, Chrolavicius S, Mehta SR, Oldgren J, Wallentin L, Budaj A, Fox KA, Yusuf S. The role of fondaparinux as an adjunct to thrombolytic therapy in acute myocardial infarction: a subgroup analysis of the OASIS-6 trial. *Eur Heart J* 2008;29:324-331.
156. Borgia F, Goodman SG, Halvorsen S, Cantor WJ, Piscione F, Le May MR, Fernandez-Aviles F, Sanchez PL, Dimopoulos K, Scheller B, Armstrong PW, Di Mario C. Early routine percutaneous coronary intervention after fibrinolysis vs. standard therapy in ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2010;31:2156-2169.
157. Fox KA, Carruthers KF, Dunbar DR, Graham C, Manning JR, De Raedt H, Buysschaert I, Lambrechts D, Van de Werf F. Underestimated and underrecognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK– Belgian Study). *Eur Heart J* 2010;31:2755-2764.
158. Gwon HC, Hahn JY, Park KW, Song YB, Chae IH, Lim DS, Han KR, Choi JH, et al. Six-Month versus Twelve-Month Dual Antiplatelet Therapy after Implantation of Drug-Eluting Stents: 'EXCELLENT' Randomized, Multicenter Study. *Circulation* 2012;125:505-513.
159. Park SJ, Park DW, Kim YH, Kang SJ, Lee SW, Lee CW, Han KH, Park SW, et al. Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2010;362:1374-1382.
160. Valgimigli M, Campo G, Percoco G, Monti M, Ferrari F, Tumscitz C, Zuffi A, et al. Randomized comparison of 6- versus 24-month clopidogrel therapy after balancing anti-intimal hyperplasia stent potency in all-comer patients undergoing percutaneous coronary intervention Design and rationale for the PROlonging Dual-antiplatelet treatment after Grading stent-induced Intimal hyperplasia study (PRODIGY). *Am Heart J* 2010;160:804-811.
161. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, Burton P, et al. Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:9-19.
162. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-1818.
163. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, Solomon SD, Swedberg K, Van de Werf F, White H, Leimberger JD, Henis M, et al. . Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893-1906.
164. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-1321.
165. van Domburg RT, van Miltenburg-van Zijl AJ, Veerhoek RJ, Simoons ML. Unstable angina: good long-term outcome after a complicated early course. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1534-1539.
166. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Mafriaci A, Cavallini C, Melandri G, Thompson TD, Vahanian A, Ohman EM, Califf RM, Van de Werf F, Topol EJ. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 1999;281:707-713.
167. Keller T, Zeller T, Peetz D, Tzikas S, Roth A, Czyz E, Bickel C, Baldus S, Warnholtz A, and al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;361:868-877.
168. Weber M, Bazzino O, Estrada JN, Miguel R, Salzberg S, Fuselli JJ, Liebetrau C, Woelken M, Moellmann H, Nef H, Hamm C. Improved diagnostic and prognostic performance of a new high-sensitive troponin T assay in patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2011;162:81-88.
169. Bandstein N, Ljung R, Johansson M, Holzmann MJ. Undetectable high sensitivity cardiac troponin T in the emergency department and risk of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2014;DOI: 10.2016/j.jacc.2014. 03.017 (in press).
170. Keller T, Tzikas S, Zeller T, and al. Copeptin improves early diagnosis of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2096-106.

171. Mockel M, Searle J, Hamm C et coll. BIC-8 : Instant early rule-out using cardiac troponin and copeptin in low – to intermediate – risk patients with suspected ACS : a prospective, randomized multicenter study. Session Hot Line IV. European Society of Cardiology congress. Amsterdam September 2013.
172. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) *European Heart Journal* (2011); 32:2999-3054.
173. Holmvang L, Clemmensen P, Lindahl B, Lagerqvist B, Venge P, Wagner G, Wallentin L, Grande P. Quantitative analysis of the admission electrocardiogram identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit the most from early invasive treatment. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:905-915.
174. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, Fischer GA, Fung AY, Thompson C, Wybenga D, Braunwald E. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996;335:1342-1349.
175. Steg PG, FitzGerald G, Fox KA. Risk stratification in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: troponin alone is not enough. *Am J Med* 2009;122:107-108.
176. Thygesen K, Mair J, Mueller C, Huber K, Weber M, Plebani M, Hasin Y, Biasucci LM, Giannitsis E, and coll. Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care: a position statement from the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *Eur Heart J* 2011;10.1093/eurheartj/ehq509.
177. Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, Simoons ML. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable angina REfractory to standard treatment trial. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:1535-1542.
178. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, Mautner B, Corbalan R, Radley D, Braunwald E. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000;284:835-842.
179. Miller CD, Roe MT, Mulgund J, Hoekstra JW, Santos R, Pollack CV Jr., Ohman EM, Gibler WB, Peterson ED. Impact of acute beta-blocker therapy for patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Med* 2007;120:685-692.
180. Montalescot G, Bolognesi L, Dudek D, et al. Pre-treatment with prasugrel in non ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2013;369:999-1010.
181. Roe MR, Armstrong PW, Fox KA, et al. Prasugrel versus Clopidogrel for ACS patients managed without revascularization. *N Engl J Med* 2012;367:1297-1309.
182. Mega JL, Simon T, Collet JP, et coll. Reduced function CYP 2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI. A meta-analysis. *JAMA* 2010;306 (16):1821-30.
183. Collet JP, Cuisset T, Rangé G, et coll. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N Engl J Med* 2012;367:2100-2109.
184. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Moliterno DJ, and al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition in acute coronary syndromes. Gradient of benefit related to the revascularisation strategy. *Eur Heart J* 2002; 23:1441-1448.
185. Stone GW, Bertrand ME, Moses JW, Ohman EM, Lincoff AM, Ware JH, Pocock SJ, McLaurin BT, Cox DA, and al. Routine upstream initiation vs deferred selective use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: the ACUITY Timing trial. *JAMA* 2007;297:591-602.
186. Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, and al. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment. *JAMA* 2006;295:1531-1538.
187. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, Budaj A, Peters RJ, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KA. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;354: 1464-1476.
188. Murphy S, Gibson C, Morrow D, Van de Werf F, Menown I, Goodman S, and al. Efficacy and safety of the low-molecular weight heparin enoxaparin compared with unfractionated heparin across the acute coronary syndrome spectrum: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2007;28:2077-2086.
189. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, White HD, Pocock SJ, Ware JH, and al. ACUITY Investigators. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;355:2203-2216.

190. Steg PG, Mehta SR, Pollak Jr CV, Bode C, et al. Anticoagulation with Otamixaban and ischemic events in non ST elevation acute coronary syndromes: the TAO randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:1145-1155.
191. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, Cannon CP, Clayton TC, et al. Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300:71-80.
192. Fox KA, Clayton TC, Damman P, Pocock SJ, de Winter RJ, Tijssen JG, Lagerqvist B, Wallentin L. Long-term outcome of a routine versus selective invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome a meta-analysis of individual patient data. *J Am Coll Cardiol* 2010;55: 2435-2445.
193. Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Xie C, Fox KA, Yusuf S. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006;114:774-782.
194. Fox KA, Carruthers K, Steg PG, Avezum A, Granger CB, Montalescot G, Goodman SG, Gore JM, Quill AL, Eagle KA. Has the frequency of bleeding changed over time for patients presenting with an acute coronary syndrome? The global registry of acute coronary events. *Eur Heart J* 2010;31:667-675.
195. Mehran R, Pocock SJ, Stone GW, Clayton TC, Dangas GD, Feit F, Manoukian SV, and al. Associations of major bleeding and myocardial infarction with the incidence and timing of mortality in patients presenting with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a risk model from the ACUITY trial. *Eur Heart J* 2009;30:1457-1466.
196. Standardized Bleedin definition for cardiovascular clinical trials: A consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation* 2011;123:2736-2747.
197. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, and al.. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHAGuidelines) Bleeding Score. *Circulation* 2009;119:1873-1882.
198. Alexander KP, Chen AY, Wang TY, Rao SV, Newby LK, LaPointe NM, and al. Transfusion practice and outcomes in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2008;155:1047-1053.
199. Dar O, Cowie MR. Acute heart failure in the intensive care unit: epidemiology. *Crit Care Med* 2008;36:S3-8.
200. Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, et al; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J.* 2005;149:209-216.
201. Ranco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal Syndrome. *JACC* 2008;52:1527-39.
202. Cotter G. Acute Cardiac Care congress of the European Society of Cardiology. Session "Acute heart failure: what's new in 2008?" Versailles, octobre 2008.
203. Konstam MA, Gheorghide M, Burnett JC Jr, et al.: Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST outcome trial. *JAMA* 2007, 297:1319-1331.
204. Nohria A, Hasselblad V, Stebbins A, et al. Cardiorenal interactions- insights form the ESCAPE trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;51:1268-74.
205. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Stough WG, and al. Day of admission and clinical outcomes for patients hospitalized for heart failure. Findings from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Circulation : Heart Failure* 2008;1:50-57.
206. Bagshaw SM, Cruz DN, Aspromonte N, et al.: Epidemiology of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25:1406-1416.
207. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al: Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11:R31.
208. Waikar SS, Bonventre JV: Creatinine kinetics and the definition of acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:672-679.
209. Smith GL, Vaccarino V, Kosiborod M. Worsening renal function: what is clinically meaningful change in creatinine during hospitalization with heart failure? *J Card Fail* 2003;9:13-25.
210. Logeart D, Tabet JY, Hittinger L, Thabut G, Jourdain P, Maison P, et al. Transient worsening of renal function during hospitalization for acute heart failure alters outcome. *Int J Cardiol* 2008;127:228-32.

211. Schrier RW, Abraham WT: Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341:577-585.
212. Wencker D: Acute cardio-renal syndrome: progression from congestive heart failure to congestive kidney failure. *Curr Heart Fail Rep* 2007; 4:134-138.
213. Liang KV, Williams AW, Greene EL, Redfield MM: Acute decompensated heart failure and the cardiorenal syndrome. *Crit Care Med* 2008, 36(Suppl 1):S75-S88.
214. Tang WH, Mullens W: Cardiorenal syndrome in decompensated heart failure. *Heart* 2010; 96:255-260.
215. Testani JM, Chen J, McCauley BD, et al.: Potential effects of aggressive decongestion during the treatment of decompensated heart failure on renal function and survival. *Circulation* 2010;122: 265-272.
216. Damman K, van Deursen VM, Navis G, et al.: 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;53:582-588.
217. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, et al.: Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:589-596.
218. Mullens W, Abrahams Z, Skouri HN. Elevated intra-abdominal pressure in acute decompensated heart failure: a contributor to worsening renal function? *J Am Coll Cardiol* 2008;51:300-6.
219. Ganda A, Onat D, Demmer RT, et al.: Venous congestion and endothelial cell activation in acute decompensated heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2010;7:66-74.
220. Colombo PC, Jorde UP: The active role of venous congestion in the pathophysiology of acute decompensated heart failure. *Rev Esp Cardiol* 2010;63:5-8. (abstract).
221. Malbrain MD, Deeren D, De Potter TJ: Intra-abdominal hypertension in the critically ill: it is time to pay attention. *Curr Opin Crit Care* 2005;11:156-171.
222. Felker GM, Pang PS, Adams KF, et al.: Clinical trials of pharmacological therapies in acute heart failure syndromes: lessons learned and directions forward. *Circ Heart Fail* 2010;3:314-325.
223. Testani JM, Chen J, McCauley BD, et al: Potential effects of aggressive decongestion during the treatment of decompensated heart failure on renal function and survival. *Circulation* 2010;122:265-272.
224. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR. NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011;364:797-805.
225. Heymans S, Hirsch E, Anker SD, et al.: Inflammation as a therapeutic target in heart failure? A scientific statement from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2009;11:119-129.
226. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal* (2012) 33;1787-1847.
227. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, et al.: Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:675-683.
228. Costanzo MR, Saltzberg MT, Jessup M, et al: Ultrafiltration is associated with fewer rehospitalizations than continuous diuretic infusion in patients with decompensated heart failure: results from UNLOAD. *J Card Fail* 2010;16:277-284.
229. O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, Armstrong PW, et al. Effect of Neseritide in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011;365:32-43.
230. Chen H, Anstrom KJ, Givertz MM, et coll. Low dose dopamine or low dose neseritide in acute heart failure with renal dysfunction: the ROSE acute heart failure trial. *JAMA*;2013(23):2533-43.
231. Teerlink JR, Cotter G, Davison BA, Felker GM, Filippatos G, and coll. Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial *Lancet* 2013;381:29-39.
232. Jondeau G, Neuder Y, Eicher JC, et al. B-CONVINCED : Beta-blocker continuation versus interruption in patients with congestive heart failure hospitalized for a decompensation episode. *Eur Heart J* 2009;30:1-7.
233. Alasdair Gray, M.D., Steve Goodacre, Ph.D., David E. Newby, M.D., Moyra Masson, M.Sc., Fiona Sampson, M.Sc., and Jon Nicholl, M.Sc. for the 3CPO Trialists Noninvasive Ventilation in Acute Cardiogenic Pulmonary Edema *N Engl J Med* 2008;359:142-151.
234. Barry M. Massie, M.D., Christopher M. O'Connor, M.D., Marco Metra, M.D., Piotr Ponikowski, and al for the PROTECT Investigators and Committees Rolofylline, an Adenosine A1- Receptor antagonist in acute heart failure. *N Engl J Med* 2010;363:1419-1428.

235. Mori K, Nakao K. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as the real-time indicator of active kidney damage. *Kidney Int* 2007;71:967-70.
236. Bignami E, Frati E, Ceriotti F, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an early predictor of prolonged intensive care unit stay after cardiac surgery. *Ann Card Anaesth*. 2012;15:13-17.
237. Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J, Sitniewska E, Malyszko JS, Dobrzycki S. Neutrophil-gelatinase-associated lipocalin and renal function after percutaneous coronary interventions. *Am J Nephrol* 2006;26:287-92.
238. Aghel A, Shrestha K, Mullens W, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in predicting worsening renal function in acute decompensated heart failure. *J Card Fail*. 2010;16:49-54.
239. Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P, et al. Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery-a prospective cohort study. *Crit Care Med*. 2009;37:553-560.
240. Devarajan P. Emerging urinary biomarkers in the diagnosis of acute kidney injury. *Expert Opin Med Diagn*. 2008;2:387-398.
241. Xin C, Yulong X, Yu C, et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin and interleukin-18 predict acute kidney injury after cardiac surgery. *Ren Fail*. 2008;30:904-913.
242. Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA, et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation* 2006;113:671-8.
243. Damman K, Navis G, Voors AA. Worsening renal function and prognosis in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Card Fail* 2007;13:599-608.
244. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 2006;355:260-9.
245. Damman K et al (2010) Congestion in chronic systolic heart failure is related to renal dysfunction and increased mortality. *Eur J Heart Fail* 12:974-982.
246. Weber KT. Aldosterone in congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345:1689-1697.
247. Leineweber K, Heinroth-Hoffmann I, Pönicke K, et al. Cardiac beta-adrenoceptor desensitization due to increased beta-adrenoceptor kinase activity in chronic uremia. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:117-124.
248. Colombo PC, Ganda A, Lin J, Onat D, Harxhi A, Iyasere Je, Uriel N, Cotter G. Inflammatory activation: cardiac, renal, and cardio-renal interactions in patients with the cardiorenal syndrome. *Heart Fail Rev* 2012;17:177-190.
249. Ruiz-Ortega M et al (2002) Angiotensin II regulates the synthesis of proinflammatory cytokines and chemokines in the kidney. *Kidney Int* 62(Supplement 82):S12-S22.
250. Charalambous B et al (2007) Role of bacterial endotoxin in chronic heart failure: the gut of the matter. *Shock* 28(1):15-23.
251. Colombo P et al. Endothelial cell activation in patients with decompensated heart failure. *Circulation* 2005; 111:58-62.
252. Hedayat M et al. Proinflammatory cytokines in heart failure: double edged swords. *Heart Fail Rev* 2010; 15(6):543-562.
253. Elahi M, Asopa S, Matata B. NO-cGMP and TNF-alpha counter regulatory system in blood: understanding the mechanisms leading to myocardial dysfunction and failure. *Biochemica et Biophysica Acta* 2007;1772(1):5-14.
254. DiPetrillo K, Coutermarsh B, Gesek FA. Urinary tumor necrosis factor contributes to sodium retention and renal hypertrophy during diabetes. *AmJ Physiol Renal Physiol* 2003;284(1):F113-F121.
255. De Silva R, Nikitin NP, Witte KK. Effects of applying a standardized management algorithm for moderate to severe renal dysfunction in patients with chronic stable heart failure. *Eur J Heart Fail* 2007;9:415-23.
256. Saltzman HF, Sharma K, Mather PJ, Rubin S, Adams S, Whellan DJ. Renal dysfunction in heart failure patients: what is the evidence? *Heart Fail Rev* 2007;12:37-47.
257. Shlipak MG. Pharmacotherapy for heart failure in patients with renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2003;138:917-24.
258. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004;351:543-51.
259. Ghaldi JK, Anand IS, Abraham WT. Randomized double blind trial of darbepoetin alfa in patients with symptomatic heart failure and anemia. *Circulation* 2008;117:526-35.
260. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009;361:2436-48.

261. Kjekshus J et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;357(22):2248-2261.
262. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates S, Ronco C. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med* 2006;34:1913-7.
263. Austin WJ, Bhalla V, Hernandez-Arce I, et al. Correlation and prognostic utility of B-type natriuretic peptide and its amino terminal fragment in patients with chronic kidney disease. *Am J Clin Pathol* 2006;126:506-12.
264. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, House A, Rabbat C, FokM, et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2034-47.
265. 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;56:2214-9.
266. Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, Fried LF, Newman AB, Stehman-Breen C, et al. Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2006;145:237-46.
267. Al Suwaidi J, Reddan DN, Williams K, et al. Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;106:974-80.
268. Gibson CM, Pinto DS, Murphy SA, et al. Association of creatinine and creatinine clearance on presentation in acute myocardial infarction with subsequent mortality. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1535-43.
269. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351:1285-95.
270. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001;134:629-36.
271. Sarnak MJ, Coronado BE, Greene T, Wang SR, Kusek JW, Beck GJ, et al. Cardiovascular disease risk factors in chronic renal insufficiency. *Clin Nephrol* 2002;57:327-35.
272. Muntner P, He J, Astor BC, Folsom AR, Coresh J. Traditional and nontraditional risk factors predict coronary heart disease in chronic kidney disease: results from the atherosclerosis risk in communities study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:529-38.
273. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, Patterson DJ, Seliger SL, Young B, et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:520-8.
274. Liu S, Lekawanvijit S, Kompa AR, et al. Cardiorenal syndrome: pathophysiology, preclinical models, management and potential role of uremic toxins. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 2012;39:692-700.
275. French WJ, Wright RS. Renal insufficiency and worsened prognosis with STEMI: a call for action. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1544-6.
276. Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? *Arch Intern Med* 2000;160:685-93.
277. Wanyin Hou, Jicheng Lv, Vlado Perkovic, Lihong Yang et al. Effect of statin therapy on cardiovascular and renal outcomes in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2013;34:1807-1817.
278. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002;39:930-936.
279. Stacul F, van der Molen AJ, Reimer P et al. Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. *Eur Radiol* 2011;21:2527-2541.
280. Toprak O, Cirit M. Risk factors for contrast-induced nephropathy. *Kidney Blood Press Res* 2006;29:84-93.
281. Dangas G, Iakovou I, Nikolsky E, et al. Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables. *Am J Cardiol* 2005;95:13-19.
282. Best PJ, Lennon R, Ting HH, Bell MR, Rihal CS, Holmes DR, Berger PB. The impact of renal insufficiency on clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1113-1119.

283. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guidelines on Acute Kidney Injury: Part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy. The ad-hoc working group of ERBP: Danilo Fliser, Maurice Laville, Adrian Covic, Denis Fouque, Raymond Vanholder, Laurent Juillard and Wim Van Biesen. *Nephrol Dial Transplant* (2012) 27:4263-4272.
284. Bruce RJ, Djamali A, Shinki K et al. Background fluctuation of kidney function versus contrast-induced nephrotoxicity. *AJR Am J Roentgenol* 2009;192:711-718.
285. Ribichini F, Graziani M, Gambaro G et al. Early creatinine shifts predict contrast-induced nephropathy and persistent renal damage after angiography. *Am J Med* 2010;123:755-763.
286. Bucaloiu ID, Kirchner HL, Norfolk ER et al. Increased risk of death and de novo chronic kidney disease following reversible acute kidney injury. *Kidney Int* 2012;81:477-485.
287. Tumlin J, Stacul F, Adam A, et al. Pathophysiology of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol* 2006;98(6A):14K-20K.
288. Nuis RJ, Van Mieghem NM, Tzikas A; et al. Frequency determinants, and prognostic effects of acute kidney injury and red blood cell transfusion in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2011;77:881-889.
289. Cho R, Javed N, Traub D et al. Oral hydration and alkalization is noninferior to intravenous therapy for prevention of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *J Interv Cardiol* 2010;23:460-466.
290. Vashghani-Farahani A, Sadigh D, Kassaian SE, et al. Sodium bicarbonate plus isotonic saline versus saline for prevention of contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2009;54:610-618.
291. Navaneethan SD, Singh S, Appasamy S, et al. Sodium bicarbonate therapy for prevention of contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2009;53:617-627.
292. Otavio Berwanger, for the ACT investigators. Acetylcysteine for Prevention of Renal Outcomes in Patients Undergoing Coronary and Peripheral Vascular Angiography. Main Results From the Randomized Acetylcysteine for Contrast-Induced Nephropathy Trial (ACT). *Circulation.* 2011;124:1250-1259.
293. Zhang T, Shen LH, et al. Statins for the prevention of contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Nephrol.* 2011;33:344-351.
294. Patti G, Ricottini F, Nusca A, et al. Short-term, high dose Atorvastatin pretreatment to prevent contrast induced nephropathy in patients with ACS undergoing PCI (from the ARMYDA-CIN trial). *Am J Cardiol* 2011;108:1-7.
295. Schiele F, Legalery P, Didier K, Meneveau N, et al. Impact of renal dysfunction on 1-year mortality after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2006 ;151:661-7.
296. *Epidémiologie. Principes et méthodes quantitatives.* J. Bouyer, D.Hémon, S.Cordier. Editions INSERM, 1995.
297. Goldenberg I, Subirana I, Boyko V, Vila J, Elosua R, Permanyer-Miralda G, Ferreira-Gonzalez I, et al. Relation between renal function and outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: real-world data from the European Public Health Outcome Research and Indicators Collection Project. *Arch Intern Med* 2010;170:888-895.
298. Szummer K, Lundman P, Jacobson SH, Schon S, Lindback J, et al. Stenestrand U, Relation between renal function, presentation, use of therapies and in-hospital complications in acute coronary syndrome: data from the SWEDEHEART register. *J Intern Med* 2010;268:40-49.
299. Bertomeu-Gonzalez V, Nunez J, Nunez E, Facila L, et al. Prognostic effect of renal dysfunction after ST-segment elevation myocardial infarction with and without heart failure. *International Journal of Cardiology.* 2006;112:159-165.
300. Scott Wright R, Reeder GS, Herzog CA, Albright RC et al. Acute myocardial infarction and renal dysfunction: a high risk combination. *Ann Intern Med* 2002;137:563-570.

Annexe I: Questionnaire utilisé pour le recueil des données.

Nom

Prénom

Date de naissance

Adresse

Téléphone

Date d'inclusion

Type SCA

ST+

ST-

Topographie SCA

Antérieure

Inférieure

Déviation ST

oui

non

Délai douleur-présentation urgences (heures)

Créatinine sérique (mg/l)

DFG (MDRD) [ml/mn/1.73 m²]

Hb (g/dl) et Ht (%)

Glycémie admission (g/l)

Diabète

oui

non

(ou Gly > 2g/l admission)

HTA

oui

non

Tabac

oui

non

Atcds

PAC

ATL (\leq 6 mois)

Atcds CV

SCA

AVC

AOMI

FA

Autres (préciser)

FC admission (bat/ mn)

PAS admission (mm Hg)

Killip

Annexes.

Arrêt card récupéré admission	oui	non
Troponines cardiaques ↑	oui	non
FEVG écho (%) admission		
Traitements (hospitalisation)		
• Angioplastie	oui	non
• Thrombolyse	oui	non
• Aspirine	oui	non
• Clopidogrel	oui	non
• HNF	oui	non
• HBPM	oui	non
• Statine	oui	non
• Bloqueur SRAA	oui	non
• β bloquant	oui	non
• ARM	oui	non
Créatinine sérique (mg/l) 48 à 72 h après angioplastie :		
Evénements CV		
• Décès (date)	oui	non
• récurrence SCA (date)	oui	non
• AVC (date)	oui	non
• I. cardiaque (date)	oui	non
• Hémorragie (type et date)	oui	non

Annexe II : Principaux facteurs influençant la production de créatinine.

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

Annexe III : Principaux facteurs influençant la sécrétion tubulaire et digestive de la créatinine.

<i>Facteur</i>	<i>Effet sur la créatinine sérique</i>
Insuffisance rénale	Augmentation de la sécrétion tubulaire et tendance à la baisse de la créatinine sérique
Insuffisance rénale	Augmentation de la sécrétion digestive et tendance à la baisse de la créatinine sérique
Médicaments (cimétidine triméthoprime)	Diminution de la sécrétion tubulaire et augmentation de la créatinine sérique
Orthostatisme/clinostatisme	Augmentation en orthostatisme
Jour/nuit	Augmentation durant le jour

Annexe IV : Formule CKD-EPI présentée sous une forme facilement utilisable par les laboratoires d'analyse.**Sujets de race noire****• Femme**

Si créatininémie ≤ 62 $\mu\text{mol/l}$ (≤ 0.7 mg/dl) :

$$\text{DFG} = 166 \times (\text{CrS}/0.7)^{-0.329} \times (0.993)^{\text{âge}}$$

Si créatininémie > 62 (>0.7) :

$$\text{DFG} = 166 \times (\text{CrS}/0.7)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{âge}}$$

• Homme

Si créatininémie ≤ 80 (< 0.9) :

$$\text{DFG} = 163 \times (\text{CrS}/0.9)^{-0.411} \times (0.933)^{\text{âge}}$$

Si créatininémie > 80 (> 0.9) :

$$\text{DFG} = 163 \times (\text{CrS}/0.9)^{-1.209} \times (0.933)^{\text{âge}}$$

Sujets de race blanche ou autre**• Femme**

Si créatininémie ≤ 62 $\mu\text{mol/l}$ (≤ 0.7 mg/dl) :

$$\text{DFG} = 144 \times (\text{CrS}/0.7)^{-0.329} \times (0.993)^{\text{âge}}$$

Si créatininémie > 62 $\mu\text{mol/l}$ (> 0.7 mg/dl) :

$$\text{DFG} = 144 \times (\text{CrS}/0.7)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{âge}}$$

• Homme

Si créatininémie ≤ 80 (< 0.9) :

$$\text{DFG} = 141 \times (\text{CrS}/0.9)^{-0.411} \times (0.933)^{\text{âge}}$$

Si créatininémie > 80 (> 0.9) :

$$\text{DFG} = 141 \times (\text{CrS}/0.9)^{-1.209} \times (0.933)^{\text{âge}}$$

Annexe V : **Classification de Killip Kimball utilisée pour stratifier la gravité des IDM aigus.** (American Journal of Cardiology 1967; 20 : 457-46)

Classe I	Pas de signes d'insuffisance cardiaque.
Classe II	Présence d'un B3 à l'auscultation ou de râles crépitants ne dépassant pas la moitié inférieure des deux champs pulmonaires.
Classe III	Œdème pulmonaire franc.
Classe IV	Choc cardiogénique.

Annexe VI : Score TIMI (STEMI).

Antécédents <ul style="list-style-type: none"> • Age 65-74 ans <li style="padding-left: 20px;">≥ 75 ans • Diabète et/ou HTA et/ou antécédents d'angor 	2 points 3 points 1 point
Examen physique <ul style="list-style-type: none"> • PAS < 100 mm Hg • Fréquence cardiaque > 100/ mn • Classe Killip II-IV • Poids < 67 kg 	3 points 2 points 2 points 1 point
Présentation <ul style="list-style-type: none"> • STEMI antérieur ou BBG • Délai au traitement (reperfusion) > 4 heures 	1 point 1 point
Score de risque TIMI	Total : 0-14

Annexe VIa : Variables incluses dans le score TIMI.

Score TIMI	OR de décès à 30 jours et IC 95% (la référence est la mortalité moyenne)
0	0.1 (0.1 – 0.2)
1	0.3 (0.2 – 0.3)
2	0.4 (0.3 – 0.5)
3	0.7 (0.6 – 0.9)
4	1.2 (1.0 – 1.5)
5	2.2 (1.9 – 2.6)
6	3.0 (2.5 – 3.6)
7	4.8 (3.8 – 6.1)
8	5.8 (4.2 – 7.8)
>8	8.8 (6.3 – 12)

Annexe VI.b : Score TIMI et OR de décès à 30 jours.

Annexe VII : Classification de l'Angor selon la Société Cardiovasculaire Canadienne. (Campeau L. Grading of angina pectoris. Circulation 1976; 54: 522–523)

Classe I	Angor d'apparition récente (< 2 mois), sévère (> 3 crises/j) ou aggravation d'un angor ancien. Absence d'angor de repos dans les 2 mois précédents.
Classe II	Angor d'apparition récente (< 2 mois), sévère (> 3 crises/j) ou aggravation d'un angor ancien. Absence d'angor de repos dans les 2 mois précédents.
Classe III	Angor de repos aigu. Existence d'un ou plusieurs épisodes d'angor de repos durant les dernières 48 heures.

Annexe VIII : Score de risque GRACE

Catégorie de risque	Score GRACE	Mortalité hospitalière
Bas	≤ 108	< 1 %
Intermédiaire	109-140	1-3 %
Elevé	>140	>3%

VI.a : score GRACE et mortalité hospitalière.

Catégorie de risque	Score GRACE	Mortalité à 6 mois
Bas	≤ 88	< 3 %
Intermédiaire	89-118	3-8 %
Elevé	>118	>8 %

VI.b : score GRACE et mortalité à 6 mois.

Annexe IX : Score de risque TIMI (NSTE-ACS).

Les variables incluses dans le score TIMI sont

Age \geq 65 ans

\geq 3 facteurs de risque coronaire

Cardiopathie ischémique reconnue

Prise d'aspirine au cours des 7 derniers jours

Douleur angineuse récente

Augmentation des enzymes cardiaques

Dépression du segment ST >0.5 mm

Le score varie de 0 à 7 ; il permet de prédire la mortalité à J14

<i>Score TIMI</i>	<i>Mortalité à J14</i>
1	5%
2	8%
3	13%
4	20%
5	26%
6	41%
7	-

Annexe X : Définitions des saignements dans les essais de SCA.

<i>Essai</i>	<i>Définition</i>
TIMI	<p>Saignement non associé à un pontage aorto-coronaire</p> <p>Majeur</p> <ul style="list-style-type: none"> • Toute hémorragie intracrânienne (exclue les microhémorragies <10 mm visibles uniquement en séquences IRM en écho de gradient). • Hémorragie extériorisée associée à une chute de l'hémoglobine ≥ 5 g/dl. • Saignement mortel. <p>Mineur</p> <ul style="list-style-type: none"> • Saignement extériorisé (inclue l'imagerie), induisant une chute de l'hémoglobine de 3 à <5 g/dl. <p>Nécessitant une attention médicale</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tout signe d'hémorragie extériorisée qui présente l'une des caractéristiques suivantes et n'entre pas dans la définition de saignement majeur ou mineur: • nécessitant une intervention ; • provoquant ou prolongeant une hospitalisation ; • conduisant à une évaluation par un professionnel de santé. <p>Minime</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tout saignement extériorisé qui ne correspond pas aux critères ci-dessus. <p>Saignement associé à un pontage aorto-coronaire.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Saignement mortel. • Hémorragie intracrânienne périopératoire. • Réintervention dans le but de contrôler l'hémorragie. • Transfusion d'au moins 5 unités de sang total ou de concentré de globules rouges dans les 48 heures. <p>Drainage thoracique d'au moins 2 litres dans les 24 heures</p>
GUSTO	<p>Sévère ou menaçant le pronostic vital</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hémorragie intracérébrale. • Troubles hémodynamiques nécessitant un traitement. <p>Modéré</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nécessitant une transfusion mais sans troubles hémodynamiques. <p>Léger</p> <p>Saignement ne correspondant pas aux critères ci-dessus</p>
CURE	<p>Saignement majeur</p> <ul style="list-style-type: none"> • Engageant le pronostic vital (chute d'hémoglobine ≥ 5 g/dl ou nécessitant ≥ 4 unités de sang) • Autres saignements majeurs (transfusion de 2 à 3 U, intraoculaire) <p>Mineur</p> <p>Conduit à l'arrêt du traitement médicamenteux</p>

PLATO	<p>Menaçant le pronostic vital</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortel. • Intracrânien. • Intrapéricardique avec tamponnade. • Choc hypovolémique ou hypotension sévère nécessitant l'administration de vasoconstricteurs ou de chirurgie. • Saignement extériorisé associé à une chute d'hémoglobine > 5 g/dl. • Nécessitant une transfusion ≥ 4 U de sang total ou de concentré de globules rouges. <p>Autres saignements majeurs</p> <ul style="list-style-type: none"> • Significativement invalidant. • Induisant une chute de l'hémoglobine de 3 à 5 g/dL. • Nécessitant une transfusion de 2 à 3 U de sang total ou de concentré de globules rouges <p>Tout saignement majeur</p> <ul style="list-style-type: none"> • Correspondant à tout critère ci-dessus. <p>Mineur</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nécessitant une intervention médicale pour arrêter ou traiter le saignement. <p>Minime</p> <p>Tout autre saignement ne nécessitant pas d'intervention ou de traitement.</p>
ACUITY HORIZON	<p>Majeur</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hémorragie intracrânienne ou intraoculaire. • L'accès à l'hémorragie nécessite une intervention. • Hématome ≥ 5 cm • Saignement rétropéritonéal. • Chute de l'hémoglobine ≥ 4 g/dl sans saignement extériorisé. • Chute de l'hémoglobine ≥ 3 g/dl avec saignement extériorisé. • Réintervention pour saignement. • Transfusion sanguine
ESSENCE	<p>Majeur</p> <ul style="list-style-type: none"> • Saignement extériorisé mortel. • Hémorragie intracrânienne symptomatique. • Saignement rétropéritonéal. • Hémorragie intraoculaire entraînant une perte de la vision significative. • Chute de l'hémoglobine ≥ 3 g/dl. • Saignement nécessitant une transfusion ≥ 2 U de globules rouges ou l'équivalent de sang total. <p>Mineur</p> <p>Tout autre saignement significatif différent de saignement majeur et qui a conduit à l'interruption de l'étude pendant au moins 24 heures, à une intervention chirurgicale ou à une transfusion ≥ 1 unité de sang.</p>

Annexe XI : Score CRUSADE de risque hémorragique.

Facteur prédictif	Score
Hématocrite de base (%)	
< 31	9
31-33.9	7
34-36.9	3
37-39.9	2
≥ 40	0
Clairance de la créatinine (ml/mn)	
≤ 15	39
] 15-30]	35
] 30-60]	28
] 60-90]	17
] 90-120]	7
>120	0
Fréquence cardiaque	
≤ 70	0
71-80	1
81-90	3
91-100	6
101-110	8
111-120	10
≥ 121	11
Sexe	
Masculin	0
Féminin	8
Signes d'insuffisance cardiaque à l'admission	
NON	0
OUI	7
Antécédents de maladie vasculaire	
NON	0
OUI	6
Diabète	
NON	0
OUI	6
PAS (mm Hg)	
≤ 90	10
91-100	8
101-120	5
121-180	1
181-200	3
≥ 201	5

Annexe XII : Classifications RIFLE et AKIN de l'IRA.**Classification RIFLE**

Catégorie	Critères basés sur la créatininémie (CrS) ou le DFG	Critères basés sur le débit urinaire (DU)
Risk (risque)	CrS > 150% ou (↓) du DFG > 25%	DU < 0.5 ml/kg/h durant plus de 6 heures
Injury (atteinte)	CrS > 200% ou ↓ DFG > 50%	DU < 0.5 ml/kg/h durant plus de 12 heures
Failure (insuffisance)	CrS > 300% ou ↓ DFG > 75% ou CrS ≥ 4 mg/dl avec augmentation aigüe ≥ 0.5 mg/dl	DU < 0.3 ml/kg/h durant plus de 24 heures ou anurie durant plus de 12 heures
Loss (perte)	IRA persistante = perte complète de la fonction rénale > 4 semaines	
End stage (stade terminal)	Maladie rénale au stade terminal (> 3 mois)	

Classification AKIN

Stade	Critères basés sur la créatininémie (CrS)	Critères basés sur le débit urinaire (DU)
1	↑CrS ≥ 0.3 mg/dl ou CrS > 150-200%	DU < 0.5 ml/kg/h durant plus de 6 heures
2	CrS > 200-300%	DU < 0.5 ml/kg/h durant plus de 12 heures
3	CrS > 300% ou CrS ≥ 4 mg/dl avec augmentation aigüe ≥ 0.5 mg/dl	DU < 0.3 ml/kg/h durant plus de 24 heures ou anurie durant plus de 12 heures.

Résumé

Titre : Syndromes coronaires aigus et dysfonction rénale.

Justification de l'étude : Des études observationnelles et des données de registres ont établi que la dysfonction rénale était fréquente chez les patients admis pour syndrome coronaire aigu (SCA) et que celle-ci était associée à une augmentation de la morbidité cardiovasculaire.

Question de recherche : Ces données s'appliquent-elles à une population algérienne de syndromes coronaires aigus ?

Objectifs : évaluer la prévalence de la dysfonction rénale chez des patients hospitalisés pour SCA ; évaluer l'impact pronostique propre de la dysfonction rénale sur la mortalité, les événements cardiovasculaires majeurs et les saignements ; estimer l'incidence de la néphropathie induite par le contraste chez les patients traités de manière invasive.

Méthodologie : entre avril 2011 et août 2013, nous avons recruté 625 patients consécutifs atteints de SCA datant de moins de 72 heures, d'âge moyen de 63 ans, avec 70% d'hommes. Le débit de filtration glomérulaire (DFG) était estimé chez tous les patients avec l'équation MDRD simplifiée. Les patients ont été subdivisés en 2 groupes : groupe 1 avec $DFG \geq 60$ ml/mn/1.73 m² (sans dysfonction rénale), groupe 2 avec $DFG < 60$ ml/mn/1.73 m² (dysfonction rénale). Les taux cumulés d'événements ont été estimés par la méthode de Kaplan-Meier. Les courbes de survie ont été comparées par le test du logrank. Le modèle de Cox était utilisé pour l'ajustement sur les variables pronostiques.

Résultats : La prévalence de la dysfonction rénale dans notre population était de 40.6% (IC 95% : 36.7% - 44.5%). Les taux cumulés d'événements du critère composite (associant décès, récurrence de SCA, insuffisance cardiaque ou accident vasculaire cérébral ischémique), de décès toute cause et de saignements étaient significativement plus élevés dans le groupe avec dysfonction rénale avec des hazard ratio (HR) qui étaient respectivement de 2.67 ; 2.84 et 2.62. Toute diminution du DFG de 10 ml/mn/1.73m² était associée à une majoration de 30% des événements cardiovasculaires. Des résultats similaires étaient observés même en analyse multivariée. L'incidence de la néphropathie induite par le contraste était de 20.3% (IC 95% : 15.5% - 24.9%).

Conclusions : La dysfonction rénale est fréquente chez les patients avec SCA. Elle est au mieux dépistée par le DFG estimé par l'équation MDRD. La dysfonction rénale constitue un facteur prédictif puissant et indépendant d'événements cardiovasculaires chez les patients avec SCA.

Mots clés : syndrome coronaire aigu ; maladie rénale chronique ; syndrome cardiorénal ; débit de filtration glomérulaire ; événements cardiovasculaires.

Discipline : Cardiologie

Directeur de thèse : Professeur Farid HADDOUM. Chef de service de Néphrologie. CHU d'Hussein-Dey. Hôpital « Néfissa Hamoud ». Faculté de Médecine d'Alger.

Auteur : Docteur Brahim KICHOU. Service de cardiologie. CHU de Tizi-ouzou. Faculté de Médecine de Tizi-ouzou.

Résumé

Titre : Syndromes coronaires aigus et dysfonction rénale.

Justification de l'étude : Des études observationnelles et des données de registres ont établi que la dysfonction rénale était fréquente chez les patients admis pour syndrome coronaire aigu (SCA) et que celle-ci était associée à une augmentation de la morbidité cardiovasculaire.

Question de recherche : Ces données s'appliquent-elles à une population algérienne de syndromes coronaires aigus ?

Objectifs : évaluer la prévalence de la dysfonction rénale chez des patients hospitalisés pour SCA ; évaluer l'impact pronostique propre de la dysfonction rénale sur la mortalité, les événements cardiovasculaires majeurs et les saignements ; estimer l'incidence de la néphropathie induite par le contraste chez les patients traités de manière invasive.

Méthodologie : entre avril 2011 et août 2013, nous avons recruté 625 patients consécutifs atteints de SCA datant de moins de 72 heures, d'âge moyen de 63 ans, avec 70% d'hommes. Le débit de filtration glomérulaire (DFG) était estimé chez tous les patients avec l'équation MDRD simplifiée. Les patients ont été subdivisés en 2 groupes : groupe 1 avec $DFG \geq 60$ ml/mn/1.73 m² (sans dysfonction rénale), groupe 2 avec $DFG < 60$ ml/mn/1.73 m² (dysfonction rénale). Les taux cumulés d'événements ont été estimés par la méthode de Kaplan-Meier. Les courbes de survie ont été comparées par le test du logrank. Le modèle de Cox était utilisé pour l'ajustement sur les variables pronostiques.

Résultats : La prévalence de la dysfonction rénale dans notre population était de 40.6% (IC 95% : 36.7% - 44.5%). Les taux cumulés d'événements du critère composite (associant décès, récurrence de SCA, insuffisance cardiaque ou accident vasculaire cérébral ischémique), de décès toute cause et de saignements étaient significativement plus élevés dans le groupe avec dysfonction rénale avec des hazard ratio (HR) qui étaient respectivement de 2.67 ; 2.84 et 2.62. Toute diminution du DFG de 10 ml/mn/1.73m² était associée à une majoration de 30% des événements cardiovasculaires. Des résultats similaires étaient observés même en analyse multivariée. L'incidence de la néphropathie induite par le contraste était de 20.3% (IC 95% : 15.5% - 24.9%).

Conclusions : La dysfonction rénale est fréquente chez les patients avec SCA. Elle est au mieux dépistée par le DFG estimé par l'équation MDRD. La dysfonction rénale constitue un facteur prédictif puissant et indépendant d'événements cardiovasculaires chez les patients avec SCA.

Mots clés : syndrome coronaire aigu ; maladie rénale chronique ; syndrome cardiorénal ; débit de filtration glomérulaire ; événements cardiovasculaires.

Discipline : Cardiologie

Directeur de thèse : Professeur Farid HADDOUM. Chef de service de Néphrologie. CHU d'Hussein-Dey. Hôpital « Néfissa Hamoud ». Faculté de Médecine d'Alger.

Auteur : Docteur Brahim KICHOU. Service de cardiologie. CHU de Tizi-ouzou. Faculté de Médecine de Tizi-ouzou.