

# PRISE EN CHARGE DES MALADIES CARDIOVASCULAIRES CHEZ LES PATIENTS INSUFFISANTS RÉNAUX AU XXI<sup>e</sup> SIÈCLE

par

A. GAASBEEK et T. J. RABELINK\*

Le nombre de patients en insuffisance rénale terminale (IRT) dans le monde est en augmentation : le taux de croissance annuel de 8 p. 100 est bien supérieur au taux de croissance de la population de 1,3 p. 100. Au cours de la dernière décennie, la population IRT a plus que doublé. Cela coïncide avec une pandémie de diabète de type II et d'hypertension artérielle (fig. 1) [1, 2].

Cette pandémie est accentuée par l'insulinorésistance et l'obésité, ainsi que par le vieillissement de la population dans les sociétés occidentales. Si le diabète et l'hypertension artérielle sont aujourd'hui reconnus comme les principales causes de l'insuffisance rénale, la communauté médicale a de plus en plus pris conscience du fait que l'insuffisance rénale contribue en elle-même de manière importante à la mortalité cardiovasculaire. De vastes enquêtes de population [4] ont montré que l'insuffisance rénale légère, c'est-à-dire un TFG inférieur à 60 ml/min, est déjà associée à une augmentation exponentielle du risque d'événements cardiovasculaires [4-7]. Le risque d'événements cardiovasculaires est augmenté de 1,4 pour un TFG de 45 à 59 ml par minute, de 2,0 pour un TFG de 30 à 44 ml par minute, de 2,8 pour un TFG de 15 à 29 ml par minute et de 3,4 pour un TFG inférieur à 15 ml par minute [4].

Non seulement le risque d'événements cardiovasculaires est plus élevé, mais le taux de mortalité des cas d'événements cardiaques est aussi considérablement plus important [8]. Un excédent de mortalité a récemment été observé chez des patients urémiques ayant subi un infarctus du myocarde ; le taux de mortalité à un an a été de 55,4 p. 100 chez les patients urémiques diabétiques et de 62,3 p. 100 chez les patients urémiques indemnes de diabète contre environ 10 à 15 p. 100 chez les patients non urémiques [9].

\* Centre Médical de l'Université de Leiden ; Service de Néphrologie, Leiden, Pays-Bas.

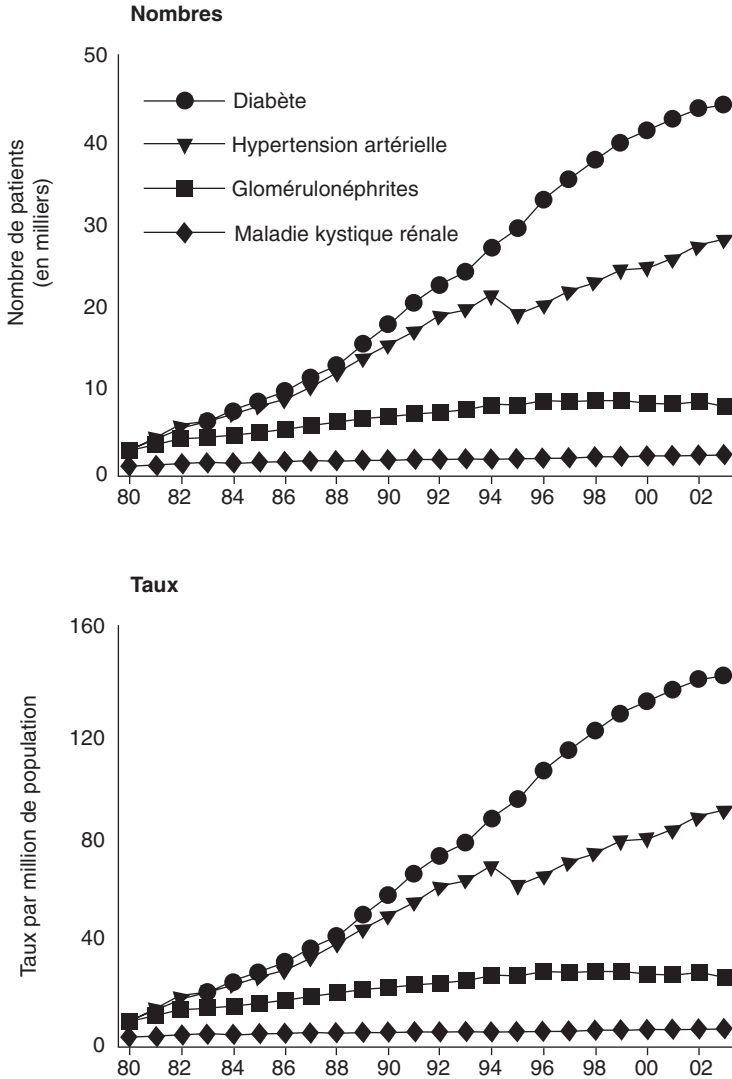


FIG. 1. — Incidence des patients en insuffisance rénale terminale (IRT) entre 1980 et 2003. Taux ajustés pour l'âge, le sexe et l'origine ethnique, en fonction de la maladie causale. Système RENDER de l'United States Renal Data System (USRDS) (<http://www.usrds.org>) [3].

Le phénotype de ces événements cardiovasculaires est double :

– tout d'abord, il existe une accélération de l'athérosclérose. Dès 1974, Lindner et al. avaient remarqué que les patients sous dialyse présentaient une progression exceptionnellement rapide de l'athérosclérose [10]. Des plaques d'athérome, qui traduisent un stade avancé du processus athérosclérotique, sont présentes chez jusqu'à 30 p. 100 des patients atteints de maladie rénale chronique [9]. Comme

nous le verrons ci-dessous, l'accumulation des facteurs de risque lors de la baisse du TFG peut en soi accélérer le processus athérosclérotique [9, 11] ;

– ensuite viennent s'ajouter d'autres facteurs comme la calcification des vaisseaux, l'anémie chronique et la surcharge volumique chronique qui vont faciliter le développement d'une fibrose cardiaque et de l'instabilité électromécanique qui lui est associée. Cela pourrait expliquer l'incidence élevée de mort subite chez les patients en insuffisance rénale terminale. La première cause de mortalité chez les patients dialysés est liée à des mécanismes arythmiques, puisque 61 p. 100 des décès cardiaques sont décrits comme arrêt cardiaque/arythmie. La mise en place d'un défibrillateur automatique implantable chez les survivants d'un arrêt cardiaque sous dialyse est associée à un allongement de la survie [12].

## STRATÉGIES DE PRISE EN CHARGE DES MALADIES CARDIOVASCULAIRES CHEZ CES PATIENTS

La stratégie traditionnelle chez les patients avec un risque cardiovasculaire important consiste à identifier le profil des facteurs de risque et à essayer de le corriger à l'aide d'un traitement pharmacologique. Ainsi, les recommandations de la National Kidney Foundation KDOQI sont essentiellement basées sur ce principe. Par exemple, les recommandations de la K/DOQI pour la prise en charge des dyslipidémies proposent de traiter les patients atteints de maladie rénale chronique avec un taux de cholestérol LDL supérieur ou égal à 100 mg/dl (2,59 mmol/l) par le régime alimentaire et par une statine [13]. Même s'il s'agit de la pratique actuellement utilisée, on peut se demander s'il s'agit réellement d'une manière efficace de combattre l'incidence élevée des maladies cardiovasculaires chez ces patients. Compte tenu de l'abondance des facteurs de risque, il semble quasiment impossible que cette stratégie soit efficace.

Une autre stratégie consisterait à cibler le risque absolu plutôt que les facteurs de risque. En effet, des enquêtes épidémiologiques ont montré qu'il n'y a pas de valeur seuil pour la plupart des facteurs de risque. La réduction des facteurs de risque est proportionnelle ce qui signifie que lorsque l'on passe, par exemple, d'un taux de cholestérol de 7 mmol/l à 6 mmol/l, la même réduction du risque relatif est obtenue que lorsque l'on passe de 5 à 4 mmol/l. Cette dernière diminution du cholestérol n'est habituellement pas recherchée parce que le risque absolu chez les patients normaux est très faible. Dans le cas des patients rénaux, le risque absolu est toutefois élevé, ce qui signifie que même une réduction du risque à l'intérieur de l'intervalle des valeurs normales devrait générer des bénéfices absolus substantiels. Le même raisonnement pourrait être appliqué à la relation entre risque cardiovasculaire et pression artérielle (fig. 2).

En effet, l'étude « pravastine » fondée sur une vaste base de données étudiant la baisse du cholestérol chez les patients insuffisants rénaux [15], donne des résultats concordants avec le concept selon lequel la réduction du risque est plus importante chez les patients dont la fonction rénale est la plus mauvaise [15]. Il en est de même pour l'hypertension artérielle. Il y a là aussi une réduction proportionnelle du risque sur un vaste éventail de valeurs tensionnelles. Si l'on examine la sous-analyse de l'étude RENAAL, en accord avec le concept mentionné ci-dessus, les effets les plus importants de la baisse de la pression artérielle sur l'atteinte des

Mortalité par cardiopathie ischémique et pression artérielle  
Pression artérielle systolique

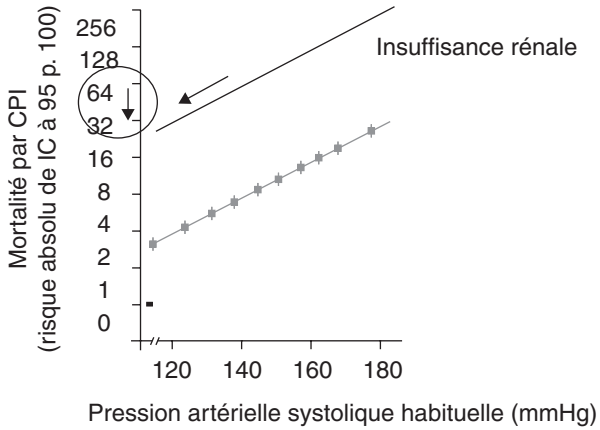


FIG. 2. — Pour une même pression artérielle, on peut supposer que les patients insuffisants rénaux présenteraient une accélération de l'athérosclérose, et bénéficieraient donc d'une réduction plus importante du risque absolu, avec le traitement antihypertenseur (D'après Lewington S, Clarke R, Qizilbash N et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality : a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*, 2002 ; **360** : 1903-1913).

organes cibles, comme l'insuffisance cardiaque, ont été observés chez les patients ayant le risque le plus élevé, à savoir les patients dont la fonction rénale est la plus mauvaise [16].

Avec ce raisonnement, on pourrait se prononcer en faveur d'un traitement anti-hypertenseur et hypocholestérolémiant, quelles que soient les valeurs initiales du cholestérol ou de la pression artérielle des patients. Un argument majeur contre ce mode de raisonnement est fourni par des articles qui soulignent l'existence d'une épidémiologie inverse chez les patients en insuffisance rénale terminale. Il a été montré qu'un faible taux de cholestérol est associé à une augmentation de la mortalité, de même qu'une faible pression artérielle.

L'explication majeure à cette épidémiologie inverse semble être le fait qu'un sous-groupe de patients en IRT présente des épisodes inflammatoires récidivants. En dialyse, ces épisodes sont habituellement dus à l'infection de l'abord de dialyse ainsi qu'à une bio-incompatibilité du matériel de dialyse. Il en résulte un syndrome d'inflammation/malnutrition qui débouche sur une épidémiologie inverse. D'une certaine façon, ces patients sont tellement malades que les faibles valeurs de cholestérol ou de pression artérielle sont le reflet de leur mauvais état de santé. Si l'on retire ces patients, il semble qu'il y ait une relation parfaitement normale entre les facteurs de risque et les maladies cardiovasculaires, y compris chez les patients en insuffisance rénale terminale [17] (fig. 3).

Un autre facteur confondant pourrait être qu'au stade terminal de la maladie rénale, la mortalité cardiovasculaire n'est pas seulement déterminée par les événements athérosclérotiques, mais aussi par la mort subite. Comme il a été expliqué plus haut, la surcharge volumique chronique, l'anémie et la rigidité des vaisseaux

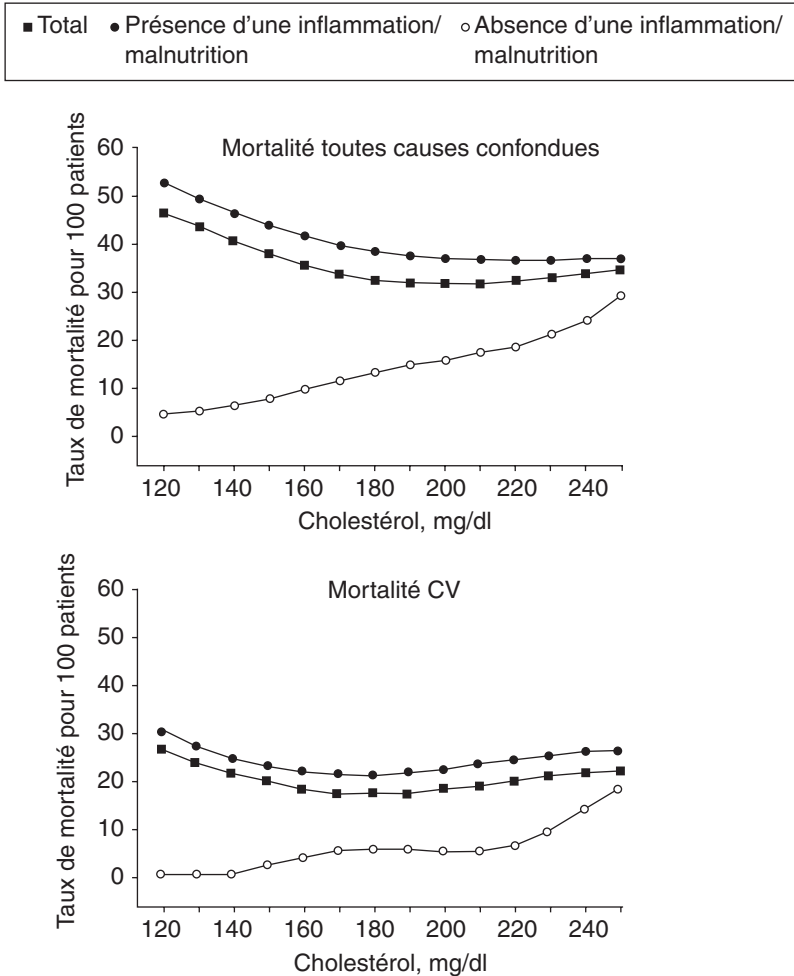


FIG. 3. — Mortalité toutes causes confondues et mortalité cardiovasculaire (CV) à 3 ans en fonction du taux de cholestérol (D'après Liu Y, Coresh J, Eustace JA et al. Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients, role of inflammation and malnutrition. JAMA, 2004 ; **291** : 451-459. Si l'on corrige pour l'inflammation, la relation normale entre cholestérol et mortalité CV est rétablie.

peuvent induire une instabilité électromécanique. Il n'est guère probable que le traitement hypolipémiant ou antihypertenseur puisse avoir un effet bénéfique sur de tels événements. Compte tenu de ces deux facteurs confondants, il va être difficile d'établir les effets bénéfiques de la réduction des facteurs de risque chez les patients en insuffisance rénale terminale dans le contexte classique des essais cliniques. En effet, dans l'étude 4D, aucun effet du traitement hypocholestérolémiant n'a pu être démontré chez des patients diabétiques sous dialyse [18]. Nous pensons que des études conduites chez des patients en phase de pré-dialyse, phase au cours de laquelle ces facteurs confondants sont moins importants, seraient plus appropriées pour démontrer un effet bénéfique de la réduction des facteurs de risque.

TABLEAU I. — FACTEURS DE RISQUE DE MALADIE CARDIOVASCULAIRE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE MALADIE RÉNALE CHRONIQUE [19, 20].

CLASSIQUES	NON CLASSIQUES
Hypertension artérielle	Produits terminaux de glycation avancée (AGE)
Diabète	Stress oxydatif et oxyde nitrique (NO)
Dyslipidémie	Diméthylarginine asymétrique (ADMA)
Âge avancé	Inflammation chronique
Obésité	Homocystéine
Tabagisme	Phosphate et produit phosphocalcique
Sexe masculin	Acide urique
Prédisposition génétique	

Une autre approche pour étudier la prise en charge du risque cardiovasculaire chez les patients en insuffisance rénale terminale consiste à considérer les mécanismes principaux en cause. En effet, nombre de facteurs de risque classiques et non classiques s'accumulent (tableau I) chez les patients en IRT à mesure que le TFG diminue.

Toutefois, tous ces facteurs de risque agissent probablement par une voie commune qui stimule l'accélération de l'athérosclérose. L'activation des cellules endothéliales et le recrutement de cellules inflammatoires qui s'en suit dans la paroi vasculaire jouent un rôle essentiel dans cette voie.

L'activation des cellules endothéliales est marquée par le passage d'un phénotype où les voies de signalisation du monoxyde d'azote sont inactives à un phénotype où les voies de signalisation redox sont activées. Des données récentes ont identifié les voies principales dans cette signalisation redox [21]. Des enzymes endothéliales telles que la NADPH oxydase et la monoxyde d'azote syntétase fonctionnent comme des modulateurs essentiels de la signalisation redox dans la paroi vasculaire. Des études de type « preuve du concept » conduites chez des patients ayant par exemple une hypercholestérolémie ou un diabète ont montré que, même si le facteur de risque est toujours présent, on peut réduire l'activation des cellules endothéliales par certaines substances pharmacologiques ou une supplémentation en cofacteurs enzymatiques. Par exemple, l'administration de tétrahydrobioptérine, un cofacteur essentiel pour l'oxyde nitrique synthase endothéliale, prévient la signalisation redox générée par cette enzyme et l'activation des cellules endothéliales qui en résulte, même avec un cholestérol atteignant 12 mmol/l [22]. Ces stratégies n'ont pas été explorées chez les patients atteints de maladie rénale, mais il serait intéressant de le faire.

Enfin, un autre thème central dans la prise en charge du risque cardiovasculaire chez les patients en insuffisance rénale terminale est l'organisation réelle des soins aux patients. Des enquêtes ont montré que l'observance, par exemple, du traitement par antihypertenseurs est très médiocre [23, 24]. Dans le cas des patients en insuffisance rénale terminale, l'observance peut même être pire car ces patients, par la force des choses, reçoivent de multiples médicaments. Pour améliorer

l'observance, un soutien intensif de ces patients en ce qui concerne les aspects comportementaux, motivationnels et éducatifs est nécessaire. Par ailleurs, pour les sociétés d'assurance, il serait utile d'envisager de placer les incitations financières du côté de la prévention plutôt que du côté du traitement de suppléance rénale.

On estime que le coût de l'IRT pour Medicare, qui représente environ 72 p. 100 du coût total, atteindra 28,3 milliards de \$ d'ici 2010 aux États-Unis. Le ralentissement de 10 p. 100 de la progression de la diminution du TFG chez les personnes avec un TFG de 60 ml/min ou moins permettrait des économies en soins de santé d'environ 18,56 milliards de \$ au cours des dix prochaines années [25].

Des stratégies de santé plus efficaces sont clairement nécessaires pour réduire l'impact cardiovasculaire et économique disproportionné dans cette population.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. JONES CA, KROLEWSKI AS, ROGUS J et al. Epidemic of end-stage renal disease in people with diabetes in the United States population : do we know the cause ? *Kidney Int*, 2005 ; **67** : 1684-1691.
2. HSU CY, VITTINGHOFF E, LIN F et al. The incidence of end-stage renal disease is increasing faster than the prevalence of chronic renal insufficiency. *Ann Intern Med*, 2004 ; **141** : 95-101.
3. The RenDER United States Renal Data System. Data downloadable from <http://www.usrds.org>
4. GO AS, CHERTOW GM, FAN D et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*, 2004 ; **351** : 1296-1305.
5. MUNTNER P, HE J, HAMM L et al. Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States. *J Am Soc Nephrol*, 2002 ; **13** : 745-753.
6. MANJUNATH G, TIGHIOUART H, IBRAHIM H et al. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol*, 2003 ; **41** : 47-55.
7. MANJUNATH G, TIGHIOUART H, CORESH J et al. Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly *Kidney Int*, 2003 ; **63** : 1121-1129.
8. AMANN K, GROSS ML, RITZ E. Pathophysiology underlying accelerated atherogenesis in renal disease : closing in on the target. *J Am Soc Nephrol*, 2004 ; **15** : 1664-1666.
9. AMANN K, TYRALLA K, GROSS ML et al. Special characteristics of atherosclerosis in chronic renal failure. *Clin Nephrol*, 2003 ; **60** : S13-S21.
10. LINDNER A, CHARRA B, SHERRARD DJ et al. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med*, 1974 ; **290** : 697-701.
11. CHADE AR, LERMAN A, LERMAN LO. Kidney in early atherosclerosis. *Hypertension*, 2005 ; **45** : 1042-1049.
12. HERZOG CA, LI S, WEINHANDL ED et al. Survival of dialysis patients after cardiac arrest and the impact of implantable cardioverter defibrillators. *Kidney Int*, 2005 ; **68** : 818-825.
13. K/DOQI clinical practice guidelines for management of dyslipidemias in patients with kidney disease. *Am J Kidney Dis*, 2003 ; **41** : S1-S91
14. LEWINGTON S, CLARKE R, QIZILBASH N et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality : a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*, 2002 ; **360** : 1903-1913.
15. TONELLI M, ISLES C, CURHAN GC et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in people with chronic kidney disease. *Circulation*, 2004 ; **110** : 1557-1563.
16. REMUZZI G, RUGGENENTI P, PERNA A et al. Continuum of renoprotection with losartan at all stages of type 2 diabetic nephropathy : a post hoc analysis of the RENAAL trial results. *J Am Soc Nephrol*, 2004 ; **15** : 3117-3125.
17. LIU Y, CORESH J, EUSTACE JA et al. Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients : role of inflammation and malnutrition. *JAMA*, 2004 ; **291** : 451-459.

18. WANNER C, KRANE V, MARZ W et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*, 2005 ; **353** : 238-248.
19. COZZOLINO M, BRANCACCIO D, GALLIENI M et al. Pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease. *Kidney Int*, 2005 ; **68** : 429-436.
20. QUNIBI WY. Reducing the burden of cardiovascular calcification in patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, 2005 ; **16** : S95-S102.
21. RABELINK TL. Endothelial nitric oxide synthase : the endothelium's host defence enzyme. *ATVB. In press.*
22. STROES E, KASTELEIN J, COSENTINO F et al. Tetrahydrobiopterin restores endothelial function in hypercholesterolemia. *J Clin Invest*, 1997 ; **99** : 41-46.
23. Euroaspire I and II Group. *Lancet*, 2001 ; 357 (9261) 995-1001.
24. KROUSEL-WOOD M, THOMAS S, MUNTNER P. et al Medication adherence : a key factor in achieving blood pressure control and good clinical outcomes in hypertensive patients. *Curr Opin Cardiol*, 2004 ; **19** : 357-362.
25. TRIVEDI HS, PANG MM, CAMPBELL A et al. Slowing the progression of chronic renal failure : economic benefits and patients' perspectives. *Am J Kidney Dis*, 2002 ; **39** : 721-729.