

Les facteurs de progression de l'insuffisance rénale autre que la dyslipidémie

H. Mazouz, I. Kacso, R. Oprisiu, N. El Esper, R. Makdassi, A. Pruna et A. Fournier

Service de néphrologie, CHU d'Amiens

■ Introduction

En dehors de la dyslipidémie, d'autres facteurs de risque de progression de l'insuffisance rénale ont été mis en évidence: le sexe, la nature de la néphropathie, la protéinurie, la pression artérielle, les apports de protéides et de sel, l'albuminémie, l'acidose et le produit phosphocalcique. Dans la présente étude, nous nous proposons de montrer comment ces facteurs ont une action additive avec l'hypercholestérolémie.¹

■ Patients et méthodes

Parmi les 179 patients traités par hémodialyse en 1997, 49 (26H et 23F) ont été sélectionnés sur la base de la disponibilité de leur bilan trimestriel dans les deux ans précédant leur mise en dialyse. Ce bilan comportait les paramètres suivants: PA, créatininémie, hémoglobininémie, calcémie, phosphorémie, protidémie, bicarbonatémie, excrétion urinaire des 24 heures de créatinine, urée, sodium et protéine. Les taux de cholestérol total et triglycérides ont également été relevés, mais n'étaient disponibles que chez 38 patients annuellement et chez 18 patients lors de tous les bilans trimestriels. Le but de l'étude était d'établir un lien entre ces différents facteurs et la baisse de la clairance de la créatinine (calculée par la formule de Cockcroft) durant les deux dernières années précédant la mise en dialyse.

■ Résultats

Le taux de clairance de la créatinine chez l'ensemble des patients était de 14 ± 15 ml/min. Il n'y avait pas de différence de baisse de la clairance de la créatinine entre les deux sexes, notamment lorsque le taux de clairance de la créatinine était exprimé en pourcentage par rapport à la clairance initiale. La vitesse de dégradation de la fonction rénale entre les différentes néphropathies n'était pas significativement différente, bien que les écarts étaient nets en valeur absolue en raison de la grandeur des écarts types du fait des petits nombres (N. glomérulaire: 17 ± 8 ml/min; $n = 14$; N. diabétique: 12 ± 6 ; $n = 7$; néphro-angiosclérose 15 ± 8 , $n = 5$; N. interstitielle 12 ± 10 , $n = 14$ et PKD: 11 ± 12 , $n = 9$). Les patients recevant un traitement antihypertenseur ($n = 42$) présentaient une chute de la clairance de la créatinine plus marquée par rapport aux patients sans traitement antihypertenseur ($n = 7$): baisse de 15 ± 14 vs 7 ± 7 ml/min en dépit d'une pression artérielle comparable. Cependant les hypertendus traités avaient une protéinurie plus élevée.

En analyse univariée la baisse de clairance de la créatinine était significativement liée de façon directe aux valeurs initiales des bicarbonates, du cholestérol, de l'hémoglobine et de la protéinurie et inversement à celles de la protidémie. Par rapport aux valeurs moyennées sur deux ans, la baisse de la Ccr était liée directement à la PAD et à la PAM, à la cholestérolémie, l'hémoglobininémie et la protéinurie et inversement à la protidémie.

En régression multiple, les facteurs de risque de progression indépendants retenus sont seulement l'hypoprotidémie (à la fois pour sa valeur initiale et celle moyennée sur deux ans) et l'hypertension diastolique moyennée sur deux ans.

L'analyse multivariée n'ayant retenu que seize patients ayant des données trimestrielles sur tous les paramètres nous avons évalué l'effet synergique éventuel entre les différents facteurs de risque associés deux à deux dans différentes sous-populations. Les résultats de cette analyse matricielle sont résumés dans le tableau I qui montre une baisse significativement plus forte de la Ccr pour toutes les associations à l'exception de la PAD et l'hypoprotidémie.

■ Discussion

Cette étude confirme le rôle majeur bien établi par l'étude MDRD² de l'hypertension diastolique chez les malades ayant une protéinurie (> 1 g/jour) et de la protéinurie. En accord avec l'étude MDRD² le rôle de la protéinurie apparaît dans notre étude plus important que celui de la nature de la néphropathie et du sexe. L'absence de rôle de l'acidose, du produit phosphocalcique, de l'apport de protéides et de sel est compatible avec les observations contradictoires de la littérature concernant ces facteurs.¹ Le rôle aggravant d'une relative hypoprotidémie est à rapprocher du rôle aggravant de l'hypoalbuminémie mise en évidence par l'étude MDRD.² Elle ne peut s'expliquer par l'hémodilution puisque Hb et protidémie étaient corrélées négativement. Elle ne peut non plus s'expliquer par la dénutrition car l'hypoprotidémie franche (< 60 g/l) n'était présente que dans quatre cas et que nos patients ingéraient 0,8 g/kg de protéides par jour. Ceci nous amène à incriminer une hypoprotidémie en rapport avec l'état inflammatoire induit par l'insuffisance rénale,³ état inflammatoire qui, par lui-même, accélérerait la progression de l'insuffisance rénale. L'effet protecteur apparent de l'anémie peut s'expliquer par l'amélioration des mécanismes d'ultrafiltration (augmentation du flux plasmatique rénal pour un même débit d'oxygène délivré au rein). Ce dernier phénomène a été bien démontré par l'abaissement du Kt/V des malades dialysés dont le

Tableau 1: Diminution de la clairance de la créatinine (ml/mn) sur deux ans en fonction de la combinaison deux à deux des paramètres suivants : protidémie, pression diastolique, hémoglobémie, protéinurie et cholestérolémie.

	Protidémie (g/l)		PA D (mmHg)		Hémoglobine (g/dl)		Protéinurie (g/24h)	
	< 66	> 66	< 90	> 90	< 11	> 11	< 3	> 3
Pression diastolique								
< 90 mmHg	19,4 ± 17	6,9 ± 5						
> 90 mmHg	17,5 ± 12	12,1 ± 15						
Hémoglobine (g%ml)								
< 11	9,2 ± 3	4,6 ± 5	6,8 ± 4,4	6,5 ± 5,7				
> 11	23,5 ± 1 ^{a₃b₃}	13,4 ± 14	16,3 ± 16	20 ± 16 ^{a₁b₁}				
Protéinurie (g/24h)								
< 3	11,3 ± 2	9,4 ± 3	6,2 ± 5	12,6 ± 14	5,2 ± 5	16,4 ± 15		
> 3	26,8 ± 5 ^{a₃b₃}	5,6 ± 1	10,7 ± 3	25,2 ± 19 ^{a₁b₁}	8,8 ± 4	28,4 ± 18 ^{a₃b₃}		
Cholestérolémie (mmol/l)								
< 5	10,4 ± 3	3,7 ± 2	4,8 ± 3	13,7	8,8 ± 5	21,6 ± 23	4,3 ± 2	11,8 ± 2
> 5	28 ± 5 ^{a₂b₂}	4,7 ± 2	9,2 ± 7	22 ± 20 ^{b₁}	5,2 ± 5	22,4 ± 16 ^{a₂b₃}	2,6 ± 2	30 ± 6 ^{a₂b₃}

Anova: a₁ = 0,05; a₂ = 0,01; a₃ = 0,005. Test non paramétrique (Kruskal-Wallis): b₁ = 0,05; b₂ = 0,01; b₃ = 0,005.

taux d'hémoglobine avait été normalisé par érythropoïétine.⁴ Cette amélioration de l'ultrafiltration n'est cependant pas synonyme d'une moindre sclérose glomérulaire et ne doit pas faire contre-indiquer une correction partielle d'une anémie mal tolérée et ce d'autant qu'en l'absence d'aggravation de l'HTA, l'accélération de progression de l'insuffisance rénale lors d'un traitement par érythropoïétine n'a pas été observée dans des essais contrôlés.⁵

Cette étude montre enfin que même si la cholestérolémie est corrélée à la protéinurie et à l'hypoprotidémie, ces trois paramètres jouent un rôle indépendant vis-à-vis de la progression de l'insuffisance rénale car leur addition deux à deux est associée à un déclin plus important de la clairance de la créatinine. Il en est de même en ce qui concerne l'hypercholestérolémie et l'hypertension diastolique, en accord avec les données de Samuelson.⁶

■ En conclusion

L'hypertension diastolique, l'hypoprotidémie sont des facteurs de risque indépendants de progression de l'insuffisance rénale. L'anémie semble favoriser par contre la conservation de la filtration glomérulaire par amélioration des mécanismes d'ultrafiltration.

L'hypercholestérolémie joue un rôle aggravant vis-à-vis de la progression de l'insuffisance rénale, rôle indépendant de l'hypertension diastolique, de l'hypoprotidémie, de l'absence d'anémie et de la protéinurie. Ceci justifie des études visant à démontrer la néphroprotection par la correction des dyslipidémies.



Références

1. Kacso I, Gherman M, Mazouz H, Ghazali A, El Esper N, Morinière Ph, Makdassi R, Hardy P, Westeel PF, Achard JM, Pruna A, Fournier A. Facteurs de progression de l'insuffisance rénale dans les deux ans précédant la mise en dialyse. *Néphrologie* 1999 ; 20 : 19-28.
2. Modification of diet in renal disease study group, prepared by Hunsicker LG, Adler S, Caggiula A, England BK, Greene T, Kusek JW, Rogers NL, Teschan PE. Predictors of the progression of renal disease in the modification of diet in renal disease study. *Kidney Int* 1997 ; 51 : 1908-19.
3. Witko-Sarsat, Friedlander M, Thao Nguyen K, Jungers P, Drüeke T, Descamps-Latscha B. Advanced oxidation protein products as novel mediators of inflammation and monocyte activation in chronic renal failure. *The Journal of Immunology* 1998 ; 161 : 2524-32.
4. Bessarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie J, Goodkin DA. The effect of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoietin. *N Eng J Med* 1998 ; 339 : 584-90.
5. Koch KM, Koene RAP, Messinger D, Guarder O, Scyalla P. The use of epoetin in anemic predialysis patients with chronic renal failure. *Clin Nephrol* 1995 ; 3 : 201-8.
6. Samuelsson O, Mulec H, Knight-Gibson C, Attman PO, Kron B, Larsson R, Weiss L, Wedel H, Alaupovic P. Lipoprotein abnormalities are associated with increased rate of progression in human chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 1997 ; 12 : 1908-15.

Adresse de correspondance :

Pr A. Fournier
Service de néphrologie
CHU - Hôpital Sud
Avenue René Laënnec Salouel
F-80054 Amiens Cedex 1