

Les complications vasculaires sont la première cause de mortalité chez les patients en insuffisance rénale chronique (IRC) terminale. L'athérosclérose, qui est l'un des aspects de la maladie artérielle, est le principal facteur de risque d'événements coronariens et d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques qui a eux seuls représentent 20% de toutes les causes de mortalité.

Après avoir été longtemps considérée comme secondaire à l'accumulation de lipides dans la paroi artérielle, l'athérosclérose apparaît aujourd'hui comme étant la conséquence d'une série de réponses cellulaires et moléculaires très spécifiques qui en font en fait une maladie inflammatoire.

En 1974, Lindner faisait l'hypothèse que le traitement par hémodialyse itérative favorisait l'apparition chez les patients atteints d'IRC terminale d'une athérosclérose « accélérée ». Un certain nombre d'arguments épidémiologiques sont en faveur de cette hypothèse, par exemple, l'augmentation de la prévalence d'atteintes athéromateuses carotidiennes chez l'hémodialysé comparé à des sujets contrôles de même âge. Mais plusieurs faits remettent ce concept en cause : les facteurs de risque athérogène existent chez l'urémique bien avant le début de la dialyse et il a été bien démontré que l'incidence des complications cardiovasculaires athéromateuses était augmentée chez l'urémique non dialysé. L'importance de la mortalité de cause cardio-vasculaire n'est pas une preuve de l'accélération de la maladie. Cette mortalité élevée pourrait tout simplement être la conséquence de l'addition de nombreux facteurs de risque classiquement reconnus dans la population générale.

■ L'hypertension artérielle

Elle joue un rôle important dans l'athérogenèse. Elle augmente la perméabilité endothéliale aux macromolécules, ce qui active directement les canaux ioniques sensibles au stress. Elle a également une action pro-inflammatoire en augmentant la formation de peroxyde d'hydrogène et de radicaux libres dans le plasma. Ces substances diminuent la formation de NO par l'endothélium et augmentent l'adhésion leucocytaire et les résistances périphériques. Une HTA, le plus souvent mal contrôlée est présente chez 80% des patients débutant l'hémodialyse. Par ailleurs des chiffres tensionnels anormalement élevés sont retrouvés chez un trop grand nombre de sujets hémodialysés.

■ Les anomalies lipidiques

L'association entre la morbi-mortalité cardiovasculaire et l'hypercholestérolémie est actuellement bien établie dans la population générale. C'est le cholestérol HDL qui, modifié par oxydation, glycation, agrégation, association avec des protéoglycans ou

incorporation dans des complexes immuns, est la cause majeure de lésions de l'endothélium ou du muscle lisse.

On observe chez l'hémodialysé de nombreuses anomalies lipidiques à la fois quantitatives et qualitatives pouvant avoir une responsabilité potentielle, mais non clairement démontrée dans l'athérogenèse. Les modifications des LDL par oxydation et par les produits avancés de la glycation (AGES) qui sont observées fréquemment chez l'urémique jouent probablement un rôle important.

■ Les anomalies du métabolisme glucidique

La résistance à l'insuline est fréquente chez l'IRC. Elle perturbe l'activation de la lipoprotéine lipase et entraîne une accumulation des VLDL et LDL. Sa responsabilité dans l'athérogenèse des obèses hypertendus a été récemment évoquée.

En France 1/4 des patients arrivant en IRC terminale sont actuellement diabétiques (de type 2). Leur risque athérogène est augmenté à la fois par les nombreuses anomalies métaboliques induites par le diabète, mais également par le rôle délétère pour l'endothélium des protéines modifiées par les AGES.

■ L'hyperhomocystéinémie

Sa responsabilité dans le développement d'un athérome est clairement démontré lorsqu'elle est très importante comme dans l'homocystinurie, maladie génétique homozygote. Nous ne disposons pas actuellement d'argument formel permettant d'incriminer une augmentation modérée de l'homocystéinémie telle qu'elle est fréquemment observée chez le dialysé.

■ L'hyperparathyroïdie

L'augmentation du produit phosphocalcique est responsable des calcifications des plaques athéromateuses qui peuvent également être favorisées par la situation d'os adynamique et le traitement par vitamine D. La PTH interfère également avec de nombreuses enzymes régulant les lipoprotéines (lipoprotéine lipase, triglycéride lipase hépatique et LCAT).

■ Le stress oxydatif

Toutes les modifications enzymatiques et non enzymatiques observées chez le dialysé suggèrent une augmentation du stress

oxydatif. Si l'interaction sang-membrane biocompatible a été incriminée dans ce phénomène, il semble bien qu'en fait il soit l'une des conséquences de l'état urémique. En effet, d'une part il est observé également en dialyse péritonéale et d'autre part le stress oxydatif s'améliore après une séance d'hémodialyse, même lorsqu'elle est réalisée avec une membrane bio-incompatible, ce qui suggère la présence dans le plasma d'inhibiteurs des anti-oxydants ou oxydants dialysables.

Le stress oxydatif intervient dans l'athérogenèse en créant des lésions endothéliales et en favorisant l'oxydation des LDL par les radicaux libres.

Il reste à établir, par des études épidémiologiques et des essais thérapeutiques utilisant une supplémentation en anti-oxydants, le rôle potentiel de cette anomalie dans la prévalence élevée des maladies cardiovasculaires chez le dialysé.

Parmi les autres facteurs de risque potentiel liés à l'IRC il faut citer le déséquilibre dans la production de substances vasoactives par l'endothélium et les plaquettes, l'augmentation de la production de certains facteurs de la coagulation (Von Willebrand, activateur du plasminogène, fibrinogène et thrombo-moduline) et l'intervention de certaines cytokines ayant une activité proathérogène.

Il a été démontré récemment que de nombreux sujets hémodialysés avaient des taux élevés de protéine C réactive et que cette anomalie de la réponse à la phase aiguë constituait un facteur de risque indépendant de mortalité cardiovasculaire.

Enfin, certaines anomalies telles que la carence œstrogénique, les modifications de la fonction des polynucléaires neutrophiles, injections virales (CMV) et l'utilisation répétée d'héparine pourraient également jouer un rôle mineur dans l'athérogenèse.

En conclusion, les facteurs de risque athérogène déterminés dans la population générale sont retrouvés en grand nombre chez l'insuffisant rénal chronique à tous les stades de son évolu-

tion et justifient une prise en charge thérapeutique précoce. Les facteurs de risque spécifique de l'urémie restent à ce jour hypothétiques et nécessitent la mise en route d'études contrôlées sur les effets de leur contrôle sur la morbi-mortalité cardio-vasculaire.

Adresse de correspondance :

Pr M. Kessler
Service de néphrologie
CHU
Hôpitaux de Brabois Adultes
Rue du Morvan
F-54511 Vandoeuvre-Lès-Nancy



Références

1. London GM, Druéke T. Atherosclerosis and arteriosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1997 ; 51 : 1678-95.
2. Epstein FH. Atherosclerosis an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 115-26.
3. Lindner A, Charra B, Sherrard DJ, Scribner BH. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 1974 ; 290 : 697-701.
4. Jungers P, Massy ZA, Nguyen Khoa T, Fumeron C, Labrunie M, Lacour B, Descamps-Latscha B, Man NK. Incidence and risk factors of atherosclerotic cardiovascular accidents in predialysis chronic renal failure patients: A prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 1997 ; 12 : 2597-602.