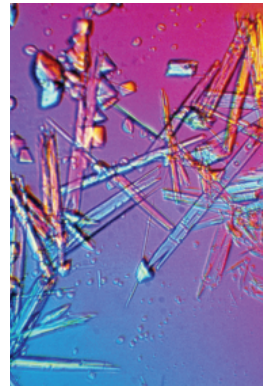


> Les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique (IRC) présentent un taux important de maladies cardiovasculaires (MCV). En effet, la prévalence des MCV est 10 à 30 fois plus élevée chez ces patients que dans la population générale. Cet excès est lié en partie à une prévalence accrue de facteurs de risque « classiques » tels que l'hypertension artérielle, le diabète et la dyslipidémie. Cependant, plusieurs autres facteurs de risque « non traditionnels » ont été identifiés au cours des dernières années et contribuent également à la prévalence accrue des MCV dans cette population. Les facteurs les plus étudiés et les plus influents en termes de risque cardiovasculaire sont l'inflammation et le stress oxydatif. Cet article présente, de façon critique, les données concernant l'impact de ces facteurs sur le développement de l'athérosclérose chez les sujets ayant une IRC, en mettant l'accent sur l'aspect épidémiologique et les recommandations thérapeutiques en matière d'insuffisance rénale. <

Facteurs de risque vasculaire et insuffisance rénale

François Madore



Centre de recherche et service de néphrologie, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Université de Montréal, 5400, boulevard Gouin Ouest, Montréal, Québec, H4J 1C5 Canada.

f-madore@crhsc.umontreal.ca

rielle [4]. Ces prévalences sont nettement plus élevées que dans

de grandes cohortes représentatives de la population générale comme l'étude NHANES III (*third national health and nutrition examination survey*) où l'on retrouve des prévalences de 5% pour le diabète et de 23% pour l'hypertension artérielle [5]. En revanche, certains facteurs de risque « classiques » identifiés dans les études de Framingham ont un poids relatif moins important chez les patients avec IRC que dans la population générale. Ainsi, la prévalence de l'hypercholestérolémie n'est pas plus importante chez les patients dialysés que dans la population générale. Le « risque cardiovasculaire absolu », calculé à partir des équations issues de Framingham, en tenant compte des facteurs de risque « classiques », est nettement moins élevé que le risque réel observé chez les insuffisants rénaux. En d'autres termes, l'excès de morbidité-mortalité cardiovasculaire chez les patients avec IRC n'est pas totalement expliqué par la prévalence des facteurs de risque traditionnels. Cela suggère qu'outre les facteurs de risque « classiques », il existe une série d'autres facteurs qui contribuent au risque cardiovasculaire (Tableau I) [6, 7].

Facteurs directement liés à l'urémie

Parmi ces facteurs, on retrouve certains facteurs directement associés à l'urémie tels que la rétention hydro-

Les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique (IRC) présentent un taux élevé de maladies cardiovasculaires (MCV) [1, 2]. En effet, les complications cardiovasculaires sont la première cause de morbidité et de mortalité chez les patients dialysés. De plus, la prévalence des MCV est 10 à 30 fois plus importante chez ces patients que dans la population générale, après ajustement pour l'âge, le sexe et l'ethnie. Cet excès est lié en partie à une prévalence accrue de certains facteurs de risque « classiques » (Tableau I) [3]. Ainsi, la prévalence du diabète et de l'hypertension artérielle est très élevée chez les insuffisants rénaux. Par exemple, dans le cadre d'une étude récente (étude CHOICE, *choices for healthy outcomes in caring for end-stage renal disease*) visant à préciser les caractéristiques de base des patients débutant les traitements de dialyse, des prévalences de 54% et de 96% ont été rapportées respectivement pour le diabète et l'hypertension arté-

sodée, l'anémie et l'hyperparathyroïdie (*Tableau 1*). La rétention hydrosodée, notamment, contribue à l'hypertension artérielle, l'hypertrophie ventriculaire gauche, et l'augmentation de l'épaisseur de la paroi artérielle. Tous ces éléments concourent à l'augmentation du risque cardiovasculaire. Des études prospectives ont montré que l'anémie était un facteur de risque d'insuffisance cardiaque et de mortalité cardiovasculaire chez le patient dialysé. Chaque diminution du taux d'hémoglobine de 1 g/100 ml augmente de 28% le risque d'insuffisance cardiaque [8]. Les anomalies du métabolisme phosphocalcique (hyperparathyroïdie, hyperphosphorémie, élévation du produit phosphocalcique) jouent un rôle central dans l'apparition de calcifications vasculaires et cardiaques et sont associées à une augmentation du risque de mortalité cardiaque. Ainsi, chaque augmentation de 10 mg/l de la phosphorémie augmente le risque relatif de décès de 6% chez les hémodialysés [9].

Facteurs « non urémiques »

D'autres facteurs non directement associés à l'urémie ont également été proposés. Les mieux étudiés et les plus influents en termes de risque cardiovasculaire sont l'inflammation et le stress oxydatif (*Tableau 1*). L'hyperhomocystéinémie et des taux élevés de facteurs thrombotiques, de lipoprotéine(a) (Lp[a]) et de molécules associées à l'apoptose ont également été proposés comme facteurs de risque potentiels.

Inflammation

L'inflammation joue vraisemblablement un rôle central dans la physiopathologie et l'évolution de l'athérosclérose [10]. Des données expérimentales, tant chez l'animal que chez l'homme, suggèrent que la progression des lésions athérosclérotiques au niveau vasculaire est intimement liée à la sécrétion de médiateurs pro-inflammatoires (interleukines, molécules d'adhérence...) et à l'accumulation progressive de cellules inflammatoires (lymphocytes T, monocytes...). Le rôle

de l'inflammation dans le développement de la MCV est également confirmé par des données épidémiologiques. Ainsi, plusieurs études ont démontré qu'une augmentation de la protéine C réactive (CRP, *C-reactive protein*) est un facteur prédictif indépendant d'événements coronariens dans la population générale [11, 12].

Des taux anormalement élevés de CRP ont été rapportés chez 30% à 60% des patients avec IRC. Cette élévation est d'origine multifactorielle. L'urémie elle-même est associée à une réponse immunitaire anormale et à un état pro-inflammatoire. Par ailleurs, plusieurs facteurs peuvent stimuler la réponse inflammatoire durant la dialyse (contamination du dialysat, biocompatibilité des membranes, accès vasculaires...). Plusieurs études ont mis en évidence une association entre taux de CRP et MCV chez le dialysé. Ainsi, l'étude CREED (*cardiovascular extended evaluation in dialysis*) a montré que les niveaux de CRP étaient corrélés au nombre de plaques d'athérosclérose chez les dialysés [13]. Deux autres études ont également montré que la mortalité cardiovasculaire est proportionnelle à l'augmentation des niveaux de CRP. Dans l'une de ces études, les patients présentant les concentrations de CRP les plus élevées avaient un risque relatif de mortalité cardiovasculaire 5 fois plus élevé que celui des patients ayant les concentrations les plus basses [14]. L'élévation de la CRP est associée non seulement à une augmentation du risque de mortalité cardiovasculaire, mais aussi à une augmentation du risque de décès de toute cause dans la population dialysée.

Le traitement de l'inflammation en tant que facteur de risque cardiovasculaire demeure mal défini. Aucune étude n'a pu démontrer qu'une modulation de la réponse inflammatoire pouvait améliorer le risque cardiovasculaire. Cependant, certaines données concernant les effets anti-inflammatoires de l'aspirine et des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines) ont été rapportées au cours des dernières années dans la population générale. Ainsi, le bénéfice cardiovasculaire associé à la prise quotidienne d'aspirine est directement proportionnel aux niveaux de CRP [15] chez des sujets n'ayant pas de maladie rénale. L'aspirine est d'autant plus efficace pour prévenir les MCV que les taux de CRP sont élevés. Le bénéfice cardiovasculaire associé à la prise de statines est plus important chez les patients ayant un taux élevé de CRP que chez ceux dont le taux est normal. Plusieurs études ont démontré que l'administration de statines permet de réduire les niveaux de CRP [16]. Cependant, à l'heure actuelle, il est difficile de formuler des recom-

Facteurs « classiques »	Âge	
	Sexe masculin	
	Histoire familiale	
	Diabète	
Autres facteurs	Tabagisme	Facteurs urémiques
	Hypertension - hypertrophie ventriculaire gauche	
	Hyperlipidémie	
	Surcharge hydrosodée	
	Anémie	
	Hyperparathyroïdie	
	Inflammation	
	Stress oxydatif	
	Hyperhomocystéinémie	
	lipoprotéine a	
Facteurs thrombogènes		
Apoptose		

Tableau 1. Facteurs de risque de maladie cardiovasculaire et insuffisance rénale.

mandations thérapeutiques. On pourrait néanmoins suggérer que les insuffisants rénaux à haut risque cardiovasculaire soient traités avec de l'aspirine. Si un patient doit recevoir une médication hypolipémiante, le choix d'un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase pourrait être privilégié.

Stress oxydatif

Il existe un équilibre dynamique entre les substances pro-oxydantes (productrices de radicaux libres) et les systèmes de défense anti-oxydants [17]. Un déséquilibre en faveur des composés pro-oxydants conduit à un état de stress oxydatif pouvant induire des dommages cellulaires et tissulaires importants. Les cibles privilégiées des radicaux libres sont l'ADN, les lipides membranaires et les protéines. Il est actuellement admis que la peroxydation des lipoprotéines de basse densité (LDL, *low density lipoproteins*) est une étape essentielle dans la constitution de la plaque athéromateuse [18]. En effet, les LDL oxydées sont à l'origine de la transformation des macrophages en cellules spumeuses et induisent la migration et la prolifération des cellules musculaires lisses dans l'intima. Les LDL oxydées peuvent également induire plusieurs autres effets favorisant la progression de l'athérosclérose: elles accentuent le dommage endothélial, augmentent l'expression des molécules d'adhérence et stimulent l'apoptose des cellules endothéliales. Il est généralement admis que l'urémie est associée à un état de stress oxydatif [19]. En effet, chez les patients avec IRC, on observe une augmentation des composés pro-oxydants et une diminution des composés anti-oxydants. Chez le patient dialysé, le traitement de dialyse pourrait contribuer à accentuer le stress oxydatif. En effet, le contact du sang avec la membrane de dialyse et le circuit extracorporel peut augmenter la production de radicaux libres. De plus, les dialysés présentent un déficit de substances anti-oxydantes lié aux pertes pendant la dialyse et aux apports diététiques restreints.

Plusieurs marqueurs de stress oxydatif ont été décrits au cours des dernières années: malondialdéhyde, lipides hydroperoxydés, LDL oxydées, F₂-isoprostanés, produits d'oxydation des protéines... Malheureusement, l'absence de standardisation dans la mesure de ces différents marqueurs rend difficile l'interprétation de la littérature et explique l'absence de données concordantes. Néanmoins, la plupart des études tendent à montrer une production accrue de marqueurs de stress oxydatif dès le stade précoce de l'IRC. Par ailleurs, il existe une corrélation entre les marqueurs de stress oxydatif et le risque de complications cardiovasculaires dans l'IRC. Une étude réalisée chez des hémodialysés a montré que les patients présentant les taux les plus élevés de malondialdéhyde avaient un risque de MCV deux fois plus élevé que les patients présentant les niveaux les plus bas [20].

Il n'existe à ce jour aucune mesure ayant fait la preuve de son efficacité dans la prévention du stress oxydatif chez le patient urémique. Plusieurs études ont mis en évidence un abaisse-

ment des marqueurs de stress oxydatif associé à l'administration de vitamine E. Cependant, peu d'études ont étudié l'impact de la vitamine E sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires. Dans le cadre de l'étude SPACE (*secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in end-stage renal disease*), l'efficacité de la vitamine E à dose élevée (800 UI/jour) a été évaluée au sein d'une population d'hémodialysés [21]. L'administration de vitamine E pendant deux ans a entraîné une baisse significative des événements cardiovasculaires (infarctus du myocarde, épisodes d'angor instable...) qui, cependant, ne retentit pas sur la mortalité en rapport avec une MCV ou une autre cause. Il est donc difficile de formuler des recommandations thérapeutiques en l'absence de données probantes. Cependant, il paraît raisonnable de prescrire de la vitamine E aux insuffisants rénaux à des doses correspondant au moins aux apports quotidiens recommandés pour la population générale.

Autres facteurs

Outre les facteurs de risque déjà mentionnés, d'autres facteurs non directement associés à l'urémie ont également été proposés. Quatre études récentes chez des hémodialysés suggèrent que l'hyperhomocystéinémie est un facteur de risque indépendant de complications athérotrombotiques fatales ou non [22, 25]. Cependant, le traitement de l'hyperhomocystéinémie reste controversé, puisqu'aucune étude n'a pu montrer qu'une correction des niveaux d'homocystéine améliorerait le risque cardiovasculaire. Par ailleurs, des études prospectives ont établi une association entre la lipoprotéine a (Lp[a]) et la maladie coronarienne dans la population générale [26]. Une augmentation de la Lp(a) est fréquemment observée chez les patients dialysés, mais toutes les études ne sont pas concordantes quant à la relation entre les taux de Lp(a) et le risque cardiovasculaire chez les dialysés. Des facteurs thrombogènes ont également été proposés comme facteurs de risque potentiels. Un taux élevé de fibrinogène est un facteur de risque cardiovasculaire dans la population générale [27]. Mais les résultats des études évaluant l'association entre fibrinogène et MCV chez les dialysés sont encore très contradictoires. Enfin, des données récentes suggèrent qu'une régulation inappropriée de l'apoptose cellulaire au niveau de la paroi vasculaire joue un rôle majeur dans le développement de l'athérosclérose [28]. Des études transversales et prospectives ont montré que des concentrations plasmatiques élevées de molécules associées à l'apoptose, telles que le Fas soluble, sont associées à un risque accru de MCV chez les dialysés [29].

Conclusions et perspectives

Les patients en IRC présentent un taux élevé de MCV. Ce risque important est en partie attribuable à une prévalence accrue de facteurs de risque «classiques». Cependant, plusieurs

autres facteurs, directement associés ou non à l'urémie, contribuent également à expliquer cet excès de risque. Les données provenant d'études épidémiologiques et cliniques sont actuellement insuffisantes pour préciser le rôle et l'interaction des différents facteurs. En effet, les données existantes proviennent d'études qui sont souvent limitées par des problèmes d'ordre méthodologique (taille d'échantillon insuffisante, groupe témoin inapproprié ou inexistant, biais de sélection et d'interprétation...). De plus, l'étude du rôle des différents facteurs de risque est d'autant plus difficile que certains de ces facteurs sont étroitement liés. Ainsi, inflammation et anémie sont directement corrélées, un stimulus inflammatoire chronique entraînant une anémie secondaire. Enfin, peu d'études d'intervention ont été entreprises chez les patients avec IRC pour évaluer l'impact d'interventions visant à réduire le risque cardiovasculaire dans cette population. La plupart des études effectuées ont davantage porté sur des questions intermédiaires (nombre d'épisodes d'angor instable) que sur des critères plus stricts de mortalité cardiovasculaire. Ainsi, les données provenant d'études d'intervention sont actuellement insuffisantes pour établir des recommandations précises quant à la correction des différents facteurs de risque. La recherche doit donc être intensifiée afin de développer et de valider des stratégies d'identification et de réduction des facteurs de risque cardiovasculaire chez les insuffisants rénaux. ♦

SUMMARY

Cardiac risk factors in renal disease

Patients with chronic kidney disease (CKD) have a substantially increased risk of cardiovascular disease (CVD) compared with the general population. The high prevalence of established traditional risk factors for atherosclerosis (diabetes, hypertension, dyslipidemia) in these patients undoubtedly contributes to the accelerated rate of vascular disease. In addition, several hypotheses have emerged to explain the high prevalence of CVD in patients with chronic renal failure. Growing evidence has been gathered over the last 15 years regarding the role of uremia-related risk factors such as inflammation and oxidant stress in the pathogenesis of atherosclerosis in subjects with renal failure. This paper will review current knowledge regarding the potential role of these non-traditional or uremia-related risk factors for atherosclerosis with special emphasis on prevalence, cardiac risk, and management in patients with CKD. ♦

RÉFÉRENCES

- Levey AS, Beto JA, Coronado BE, et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease. What do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National kidney foundation task force on cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 853-906.
- Parfrey P, Foley R. The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1606-15.
- Uhlig K, Levey A, Sarnak M. Traditional cardiac risk factors in individuals with chronic kidney disease. *Semin Dial* 2003; 16: 118-27.
- Longenecker J, Coresh J, Powe N, et al. Traditional cardiovascular disease risk factors in dialysis patients compared with the general population: the CHOICE study. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1918-27.
- US department of health and human services. National center for health statistics, third national health and nutrition examination survey, 1988-1994. *NHANES III*. Hyattsville, MD: Centers for Disease Control and Prevention, 1994.
- Oparil S, Oberman A. Nontraditional cardiovascular risk factors. *Am J Med Sci* 1999; 317: 193-207.
- Madore F. Uremia-related metabolic cardiac risk factors in chronic kidney disease. *Semin Dial* 2003; 16: 148-56.
- Foley R, Parfrey P, Harnett J, et al. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 53-61.
- Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, et al. Association of elevated serum PO(4), Ca x PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2131-8.
- Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26.
- Ridker PM, Buring JE, Shih J, et al. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998; 98: 731-3.
- Ridker PM, Henekens CH, Furing JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836-43.
- Anonymous. C-reactive protein and atherosclerosis in dialysis patients. *Nephrol Dial Transpl* 1998; 13: 2710-1.
- Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, et al. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55: 648-58.
- Ridker P, Cushman M, Stampfer M, et al. Inflammation, aspirin, and risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973-9.
- Ridker P, Rifai N, Pfeffer M, et al. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The cholesterol and recurrent events (CARE) investigators. *Circulation* 1999; 100: 230-5.
- Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Exp Physiol* 1997; 82: 291-5.
- Kita T, Kume N, Minami M, et al. Role of oxidized LDL in atherosclerosis. *Ann NY Acad Sci* 2001; 947: 199-205.
- Hasselwander O, Young IS. Oxidative stress in chronic renal failure. *Free Radic Res* 1998; 29: 1-11.
- Boaz M, Matas Z, Biro A, et al. Serum malondialdehyde and prevalent cardiovascular disease in hemodialysis. *Kidney Int* 1999; 56: 1078-83.
- Boaz M, Smetana S, Weinstein T, et al. Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in endstage renal disease (SPACE): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2000; 356: 1213-8.
- Moustapha A, Naso A, Nahlawi M, et al. Prospective study of hyperhomocysteinemia as an adverse cardiovascular risk factor in end-stage renal disease. *Circulation* 1998; 97: 138-41.
- Bostom AG, Shemin D, Verhoef P, et al. Elevated fasting total plasma homocysteine levels and cardiovascular disease outcomes in maintenance dialysis patients. A prospective study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 2554-8.
- Mallamaci F, Zoccali C, Tripepi G, et al. Hyperhomocysteinemia predicts cardiovascular outcomes in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 61: 609-14.
- Jungers P, Massy ZA, Khoa TN, et al. Incidence and risk factors of atherosclerotic cardiovascular accidents in predialysis chronic renal failure patients: a prospective study. *Nephrol Dial Transpl* 1997; 12: 2597-602.
- Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein(a) and coronary heart disease. Meta-analysis of prospective studies. *Circulation* 2000; 102: 1082-5.
- Ernst E, Resch K. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1993; 118: 956-63.
- Han D, Haudenschild C, Hong M, et al. Evidence for a possible role of apoptosis in atherogenesis. *Am J Pathol* 1995; 147: 267-77.
- Troyanov S, Hebert MJ, Masse M, et al. Soluble Fas: a novel predictor of atherosclerosis in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 1043-51.

TIRÉS À PART

F. Madore