



**HAL**  
open science

# Calcification de l'aorte abdominale et rigidité artérielle chez les insuffisants rénaux chroniques terminaux en attente de transplantation rénale

Julien Santini

► **To cite this version:**

Julien Santini. Calcification de l'aorte abdominale et rigidité artérielle chez les insuffisants rénaux chroniques terminaux en attente de transplantation rénale. Sciences du Vivant [q-bio]. 2010. hal-01731897

**HAL Id: hal-01731897**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01731897v1>**

Submitted on 14 Mar 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**THESE**

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement dans le cadre

Du troisième cycle de Médecine Spécialisée en Néphrologie

par

**Julien SANTINI**

Le 18 Octobre 2010.

**CALCIFICATIONS DE L'AORTE ABDOMINALE ET  
RIGIDITE ARTERIELLE CHEZ LES INSUFFISANTS  
RENAUX CHRONIQUES TERMINAUX EN ATTENTE DE  
TRANSPLANTATION RENALE.**

Examineurs de la Thèse :

Monsieur le Professeur Luc FRIMAT

Madame le Pr Michèle KESSLER

Monsieur le Professeur Michel CLAUDON

Monsieur le Professeur Athanase BENETOS

Madame le Docteur Cécile BACHELET-ROUSSEAU

Président

Juge

Juge

Juge

Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1  
**FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY**

-----

**Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE**

**Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE**

**Vice Doyen Mission « sillon lorrain » : Professeur Annick BARBAUD**

**Vice Doyen Mission « Campus » : Professeur Marie-Christine BÉNE**

**Vice Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN**

**Vice Doyen Mission « Recherche » : Professeur Jean-Louis GUÉANT**

**Assesseurs :**

- Pédagogie :	<b>Professeur Karine ANGIOÏ-DUPREZ</b>
- 1 <sup>er</sup> Cycle :	<b>Professeur Bernard FOLIGUET</b>
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »	<b>M. Christophe NÉMOS</b>
- 2 <sup>ème</sup> Cycle :	<b>Professeur Marc DEBOUVERIE</b>
- 3 <sup>ème</sup> Cycle :	
« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	<b>Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI</b>
« DES Spécialité Médecine Générale	<b>Professeur Francis RAPHAËL</b>
- Filières professionnalisées :	<b>M. Walter BLONDEL</b>
- Formation Continue :	<b>Professeur Hervé VESPIGNANI</b>
- Commission de Prospective :	<b>Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT</b>
- Recherche :	<b>Professeur Didier MAINARD</b>
- Développement Professionnel Continu :	<b>Professeur Jean-Dominique DE KORWIN</b>

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Pierre ALEXANDRE – Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Jean BEUREY

Patrick BOISSEL - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET  
Daniel BURNEL - Claude CHARDOT Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE  
Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Michel DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ -  
Jean-Bernard DUREUX Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre  
GAUCHER - Hubert GERARD

Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET

Christian JANOT - Jacques LACOSTE Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE

Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Michel MANCIAUX -  
Jean-Pierre MALLIÉ Pierre MATHIEU - Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre NABET - Jean-Pierre  
NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN Gilbert PERCEBOIS Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc  
PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU – Jacques POUREL Jean PREVOT Antoine RASPILLER -  
Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Paul SADOUL

Daniel SCHMITT - Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT -  
Augusta TREHEUX Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT – Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel  
VIDAILHET - Michel WAYOFF

Michel WEBER

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS  
PRATICIENS HOSPITALIERS**  
(Disciplines du Conseil National des Universités)

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cytologie et histologie)**

Professeur Bernard FOLIGUET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)**

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

-----

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire)**

Professeur Ali DALLOUL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Nutrition)**

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT

-----

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)**

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)**

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

-----

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine et santé au travail)**

Professeur Christophe PARIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)**

Professeur Henry COUDANE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)**

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

-----

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)**

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY  
Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)**

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

-----

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,  
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence)**

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ  
Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation médicale ; médecine d'urgence)**

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT  
Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)**

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,  
HANDICAP et RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI  
Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE  
Professeur Thierry CIVIT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)**

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean PAYSANT

-----

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE  
PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD  
Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénérologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

-----

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie ; addictologie)**

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL  
Professeur Christian de CHILLOU

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT - Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACÉ  
4<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)  
Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

-----

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE**

1<sup>ère</sup> sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-  
BIROULET

2<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie digestive*)

3<sup>ème</sup> sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4<sup>ème</sup> sous-section : (*Urologie*)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

-----

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE**

1<sup>ère</sup> sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie*)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY

2<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie générale*)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-  
OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

1<sup>ère</sup> sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER

Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER

2<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3<sup>ème</sup> sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4<sup>ème</sup> sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale*)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

-----

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

1<sup>ère</sup> sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2<sup>ème</sup> sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

### 42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1<sup>ère</sup> sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT

2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3<sup>ème</sup> sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Béatrice MARIE

-----

### 43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

2<sup>ème</sup> sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Docteur Damien MANDRY

-----

### 44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

2<sup>ème</sup> sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Nicole LEMAU de TALANCE

3<sup>ème</sup> sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

4<sup>ème</sup> sous-section : (*Nutrition*)

Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

-----

### 45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1<sup>ère</sup> sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD

2<sup>ème</sup> sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

-----

### 46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1<sup>ère</sup> sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT

3<sup>ème</sup> sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

4<sup>ème</sup> sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Pierre GILLOIS – Docteur Nicolas JAY

-----

### 47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1<sup>ère</sup> sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteur François SCHOONEMAN

2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : oncologie (type mixte : biologique)*)

Docteur Lina BOLOTINE

3<sup>ème</sup> sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4<sup>ème</sup> sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET



**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,  
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)**

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)**

Docteur Patrick ROSSIGNOL

-----

**50<sup>ème</sup> Section : RHUMATOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Docteur Anne-Christine RAT

-----

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-  
OBSTÉTRIQUE,  
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)**

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

**5<sup>ème</sup> section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE**

Monsieur Vincent LHUILLIER

-----

**40<sup>ème</sup> section : SCIENCES DU MÉDICAMENT**

Monsieur Jean-François COLLIN

-----

**60<sup>ème</sup> section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE**

Monsieur Alain DURAND

-----

**61<sup>ème</sup> section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

**64<sup>ème</sup> section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

-----

**65<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY  
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS  
Madame Natalia DE ISLA – Monsieur Pierre TANKOSIC

-----

**66<sup>ème</sup> section : PHYSIOLOGIE**

Monsieur Nguyen TRAN

-----

**67<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE**

Madame Nadine MUSSE

## PROFESSEURS ASSOCIÉS

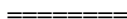
### Médecine Générale

Professeur associé Alain AUBREGE  
Professeur associé Francis RAPHAEL

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

### Médecine Générale

Docteur Jean-Marc BOIVIN  
Docteur Jean-Louis ADAM  
Docteur Elisabeth STEYER  
Docteur Paolo DI PATRIZIO



## PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Jean-Marie ANDRÉ - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY – Professeur Patrick BOISSEL  
Professeur Michel BOULANGÉ - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean FLOQUET  
Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Henri LAMBERT  
Professeur Alain LARCAN - Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS  
Professeur Guy PETIET - Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL  
Professeur Jacques ROLAND - Professeur Michel STRICKER- Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Hubert UFFHOLTZ Professeur Paul VERT - Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET



## DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)  
*Université de Stanford, Californie (U.S.A)*  
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)  
*Université Catholique, Louvain (Belgique)*  
Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*  
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*  
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)  
*Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)*  
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*  
Harry J. BUNCKE (1989)  
*Université de Californie, San Francisco (U.S.A)*  
Professeur Daniel G. BICHET (2001)  
*Université de Montréal (Canada)*  
Professeur Brian BURCHELL (2007)  
*Université de Dundee (Royaume Uni)*

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*  
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)  
*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*  
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)*  
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*  
Professeur James STEICHEN (1997)  
*Université d'Indianapolis (U.S.A)*  
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*  
Professeur Marc LEVENSTON (2005)  
*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

**A notre Président de Jury de Thèse**

**Mr le Professeur Luc FRIMAT**

Professeur de Néphrologie

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter la présidence de ce Jury de Thèse et nous vous en remercions.

Pendant ces quatre années d'Internat, nous avons pu bénéficier de vos qualités d'enseignant tant sur le plan pratique que théorique, mais aussi de vos qualités humaines et de votre soutien. Nous vous demandons de considérer ce travail comme le témoignage de notre profonde reconnaissance et de notre respectueuse admiration.

**A Madame le Professeur Michèle KESSLER**

Professeur de Néphrologie  
Chevalier de la Légion d'Honneur  
Chevalier de l'Ordre National du Mérite  
Chevalier de l'Ordre des Palmes Académiques

Vous nous avez fait l'honneur de nous guider tout au long de ce travail de Thèse. Nous avons pu profiter de la grande richesse de votre enseignement, et apprécier votre disponibilité et vos qualités d'écoute. Votre sens clinique nous a beaucoup appris au cours de notre internat. Veuillez trouver dans notre travail nos remerciements et notre profond respect.

**A Mr le Professeur Michel CLAUDON**

Professeur de Radiologie

Vous nous avez fait l'honneur de nous soutenir pendant la durée de ce travail. Nous avons pu profiter de votre appui scientifique, ainsi que vos grandes qualités humaines et relationnelles, votre écoute et votre disponibilité. Pour nous avoir encouragé, veuillez acceptez nos sincères remerciements et notre profonde reconnaissance.

**A Mr le Professeur Athanase BENETOS**

Professeur de Médecine Interne, Gériatrie et Biologie du vieillissement

Vous nous avez l'honneur de nous guider tout au long de ce travail de Thèse. Nous avons pu profiter de votre appui scientifique, de votre disponibilité et vos qualités d'écoute. Veuillez trouver dans ce travail nos remerciements et notre reconnaissance.

**A Mme le Dr Cécile BACHELET-ROUSSEAU**

Assistante, chef de clinique en Néphrologie

Vous nous avez fait l'honneur de nous guider et nous soutenir tout au long de ce travail et nous vous en remercions. De nos premiers pas en néphrologie jusqu'à aujourd'hui, nous avons pu bénéficier de votre savoir, votre rigueur et votre gentillesse. C'est avec plaisir que nous poursuivrons notre « binôme » dans les années à venir.  
Veuillez trouver dans notre travail notre gratitude et notre profond respect.

**A ma mère Vivianne** : tu as choisi le plus difficile des métiers : élever ton fils unique. Les gens jugeront de la qualité de ton travail mais je trouve personnellement que tu t'es bien débrouillée. Ton soutien tout au long de mes études et tes sacrifices ont fait de moi un médecin. Je ne pourrai jamais te rendre tant tu m'as donné mais j'essaierai...

**A mon père Christian** : les gens qui nous connaissent disent qu'on se ressemble beaucoup et je prends ça comme un compliment. J'ai pu, tout au long de ces années, profiter de ton expérience qui m'a été d'une aide précieuse. Je souhaite pouvoir dire un jour que ma vie a été aussi accomplie que la tienne.

**A Orianne** : la femme la plus courageuse du monde. Supporter mes humeurs et mon sale caractère durant cette période éprouvante est digne de louange. Ton soutien m'a été indispensable dans l'écriture de cette thèse comme tes corrections d'orthographe dans sa lecture. Cette thèse, c'est un peu la tienne. Merci de tout mon cœur.

**A ma famille** : tous vous m'avez soutenu et encouragé dans cette entreprise. Ce travail est mon remerciement.

**A mes grands-parents** qui seraient probablement fier de moi aujourd'hui.

**A Morgan**, mon ami, mon frère. Du lycée à aujourd'hui, mon partenaire dans nos voyages qui ont formé les adultes que nous sommes aujourd'hui. Je te félicite pour tes brillantes études et te souhaite beaucoup de bonheur.

**A Vanessa**, mon amie, mon « moi au féminin », celle qui m'a suivi et soutenu durant ces longues années de formation médicale. Je te souhaite beaucoup de bonheur à toi et ta petite famille, Fabien et Mia, que j'ai d'ores et déjà adopté.

**A Fabio**, mon ami, la Corse est notre lien et une vie ne suffirait pas pour raconter nos aventures sur l'île de beauté. Je vous souhaite beaucoup de bonheur à Martine et à toi.

**A Emilie, Aurélien et Alice** : Ma « famille d'accueil » lorsque, tombé du nid, je suis arrivé à Nancy. Vous m'avez fait l'honneur d'être le parrain de votre fille Alice. Je saurai me montrer digne et serai toujours présent pour elle malgré la distance qui nous séparera bientôt.

**A mes néphrologues préférés** : Dr Cridlig, Dr Cao, Dr Ladrière et Dr Peters qui ne sont pas étrangers dans mon choix de devenir néphrologue. Ce sera avec plaisir que je continuerai à travailler à vos côtés.

**A mes co-internes de néphrologie** : ce fut un plaisir de travailler avec vous durant ces quatre années d'internat. Je vous souhaite bon courage dans vos carrières respectives.

**A mes amis de Corse, de Marseille, de Nancy et d'ailleurs...**

Remerciement spécial au Dr Anna Kearney-Schwartz pour son aide si précieuse et sans qui ce travail n'aurait jamais pu voir le jour.



## **Serment**

*« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*

*Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.*

*Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.*

*J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.*

*Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».*

# SOMMAIRE

<b>I. INTRODUCTION</b> .....	1
<b>II. EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE DES PATHOLOGIES CARDIOVASCULAIRES CHEZ LES PATIENTS EN INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE TERMINALE</b> .....	3
<i>A. Données américaines</i> .....	3
<i>B. Données françaises</i> .....	7
<b>III. FACTEURS DE RISQUE CARDIOVASCULAIRE DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE TERMINALE</b> .....	10
<i>A. Facteurs de risque traditionnels</i> .....	10
<i>B. Facteurs de risque non traditionnels</i> .....	10
1. L'anémie.....	10
2. Le syndrome inflammatoire biologique.....	11
3. L'hyperhomocystéinémie.....	11
4. Les anomalies du bilan phosphocalcique.....	12
<b>IV. RIGIDITE ARTERIELLE</b> .....	13
<i>A. Structure des parois artérielles</i> .....	13
<i>B. Fonctions des gros troncs artériels</i> .....	15
1. Fonction de conduction.....	15
2. Fonctions endocrines et paracrines.....	16
3. Fonction d'amortissement.....	16

<b>C. La vélocité de l'onde de pouls</b> .....	17
1. Définition.....	17
2. Mesure de la vélocité de l'onde de pouls.....	20
3. Facteurs influençant la VOP dans la population générale.....	23
a) Age.....	23
b) Pression artérielle.....	23
c) Sexe.....	23
d) Fréquence cardiaque.....	24
e) Diabète.....	24
f) Fonction rénale.....	24
g) Calcifications vasculaires.....	25
<b>D. Impact de la rigidité artérielle sur la survie dans l'insuffisance rénale chronique terminale</b> .....	25
<b>V. CALCIFICATIONS VASCULAIRES</b> .....	28
<b>A. Mortalité cardiovasculaire</b> .....	28
<b>B. Les anomalies du métabolisme phosphocalcique</b> .....	30
1. Phosphore et calcium.....	30
2. Vitamine D.....	30
3. Parathormone.....	30
<b>C. Le rôle des inhibiteurs de précipitation</b> .....	31
1. La fétuine-A ou $\alpha$ 2-Heremans-Schmid Glycoprotein.....	31
2. La MGP.....	32
3. L'ostéopontine.....	33

<b><i>D. L'ossification vasculaire, un phénomène puissamment régulé</i></b> .....	33
1. Origine des cellules osseuses.....	33
2. Le système OPG–receptor activator of NFkB (RANK)–RANK ligand (RANKL) : un régulateur essentiel de l'homéostasie du tissu osseux.....	34
3. Le système OPG–RANK–RANKL vasculaire.....	36
4. Le système OPG–RANK–RANKL et calcifications vasculaires chez l'urémique.....	37
<b><i>E. Evaluation des calcifications vasculaires</i></b> .....	37
<b>VI. TRANSPLANTATION RENALE ET MORTALITE CARDIOVASCULAIRE</b> .....	39
<b><i>A. Facteurs de risque liés à l'insuffisance rénale chronique terminale</i></b> .....	39
<b><i>B. Facteurs de risque imputables à la transplantation rénale</i></b> ...41	
<b><i>C. Rigidité artérielle et transplantation rénale</i></b> .....41	
<b><i>D. TRANSARTE ET TRANSARTE II</i></b> .....42	
<b><i>E. Transplantation rénale et calcifications vasculaires</i></b> .....43	
<b>VII. ETUDE TRANSVERSALE MONOCENTRIQUE</b> .....	45
<b><i>A. Objectif principal</i></b> .....45	
<b><i>B. Matériels et méthodes</i></b> .....45	
1. Population étudiée.....	45
2. Mesure de la vitesse d'onde de pouls.....	47
3. Mesure des pressions artérielles.....	47
4. Echographie carotidienne.....	47
5. Scanner abdominal.....	47

6. Données biologiques.....	49
7. Analyses statistiques.....	49
<b>C. Résultats.....</b>	<b>49</b>
1. Caractéristiques cliniques de la population.....	49
2. Caractéristiques biologiques.....	51
3. Caractéristiques vasculaires.....	51
4. Corrélations.....	55
<b>D. Discussion.....</b>	<b>58</b>
1. Population.....	58
2. Vitesse d'onde de pouls et calcifications vasculaires.....	58
3. Calcifications vasculaires et autres facteurs de risque.....	59
4. Calcifications vasculaires et imagerie.....	59
5. Calcifications vasculaires et anomalies du bilan phosphocalcique.....	61
6. Limites.....	64
<b>VIII. Conclusion.....</b>	<b>65</b>

# I. INTRODUCTION

L'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) se définit comme la destruction irréversible et quasi totale du parenchyme rénal par une maladie chronique ne permettant plus à celui-ci de gérer de manière autonome ses fonctions endocrines et exocrines. La conséquence directe de cette destruction est le recours indispensable à une technique de suppléance : L'hémodialyse, la dialyse péritonéale ou la transplantation rénale.

L'IRCT constitue en France, comme dans la plupart des pays industrialisés, un problème majeur de santé publique. En effet, les patients souffrant d'IRCT présentent un taux de maladies cardiovasculaires (MCV) dix à trente fois plus élevé que dans la population générale ce qui en fait la première cause de mortalité dans cette population. Ceci peut s'expliquer par l'exposition de ces patients à des facteurs de risque cardiovasculaire « non traditionnels », spécifiques de l'insuffisance rénale chronique, qui potentialisent les effets des facteurs de risque dits « traditionnels ».

Parmi ces facteurs dits « non traditionnels », la rigidité artérielle (RA) est considérée comme un facteur de risque indépendant, associée à un pronostic cardiovasculaire péjoratif. Cette maladie d'origine multifactorielle est fortement corrélée chez les IRCT aux anomalies du bilan phosphocalcique par l'intermédiaire des calcifications ectopiques. En effet, ces anomalies apparaissent précocement dans l'insuffisance rénale et sont responsables du développement de calcifications vasculaires, véritables métaplasies osseuses, qui conditionnent le développement de la RA.

Actuellement, la transplantation rénale est le traitement privilégié de l'IRCT. Chez ces patients, on a constaté une diminution des événements cardiovasculaires dont le nombre reste cependant supérieur à celui de la population générale. Plusieurs théories ont été avancées pour expliquer ce phénomène. Pour certains auteurs, il s'agirait du rétablissement partiel de la fonction rénale qui permettrait cette diminution de mortalité. Pour d'autres, certains effets secondaires des traitements immunosuppresseurs empêcheraient le pronostic cardiovasculaire des patients greffés de retrouver le niveau de la population générale. Il existe actuellement peu

de données décrivant la RA et les calcifications vasculaires en post-greffe et sont souvent contradictoires.

Dans un premier temps, nous présenterons les dernières données épidémiologiques des pathologies cardiovasculaires chez le patient hémodialysé ainsi que les facteurs de risque auxquels il est soumis.

Dans un deuxième temps, nous nous intéresserons à la physiopathologie de la RA, plus particulièrement chez le patient IRCt, ses méthodes d'investigation et ses répercussions cardiovasculaires. Nous développerons plus particulièrement la genèse de son principal substratum chez le patient urémique : les calcifications vasculaires.

Puis nous ferons un point sur les données de la littérature concernant les connaissances actuelles sur l'évolution de la RA et des calcifications vasculaires chez le patient greffé rénal avant de présenter une étude transversale sur la corrélation entre les calcifications vasculaires et la RA chez des patients IRCt inscrits sur liste d'attente de transplantation rénale.

# II. EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE DES PATHOLOGIES CARDIOVASCULAIRES CHEZ LES PATIENTS EN INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE TERMINALE

## A. Données américaines

Les patients atteints d'une maladie rénale au stade terminal sont exposés à un risque élevé d'affection cardiovasculaire prématurée [1].

Aux Etats-Unis, la mortalité d'origine cardiaque est environ cent fois plus élevée chez les patients dialysés âgés de moins de 45 ans que dans la population générale. Ce pronostic est comparable à celui observé chez les sujets âgés de plus de 85 ans, exempts d'affection rénale [2] (Figure 1).

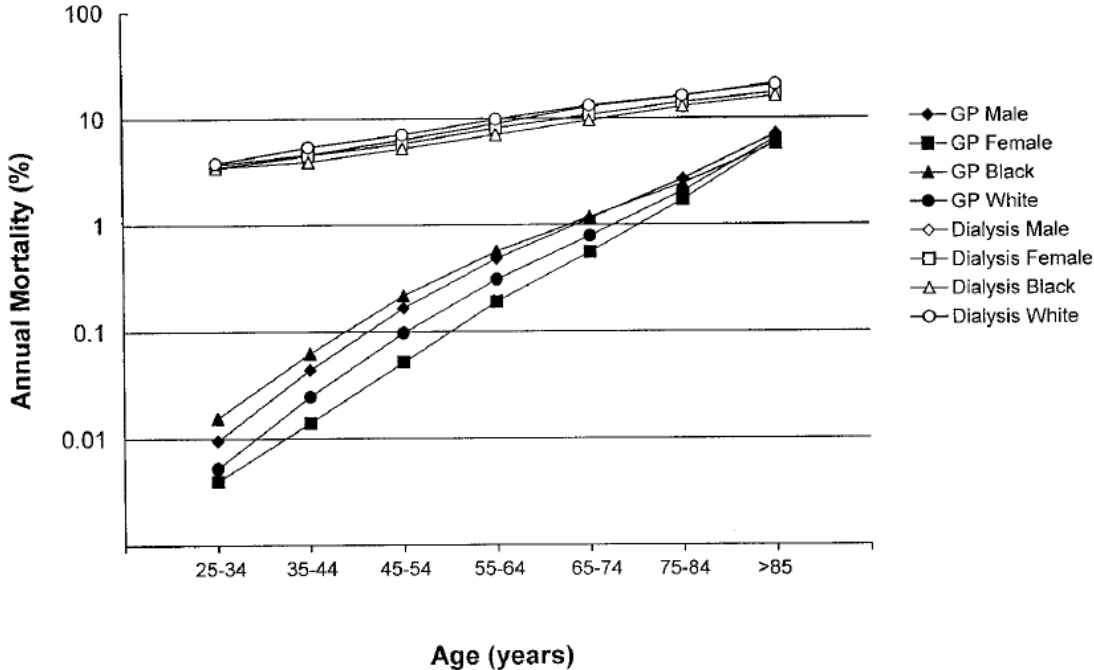


Figure 1 : Mortalité cardiovasculaire chez les patients dialysés aux Etats-Unis par rapport à la population générale en fonction de l'âge, le sexe et l'origine ethnique [2].



Si nous nous intéressons aux données les plus récentes issues du registre USRDS américain (US Renal Data System ou registre américain de données sur les maladies rénales), on compte en 2007, aux Etats-Unis, 354 nouveaux cas d'IRCt par million d'habitants pour une prévalence de 1.665 patients par million d'habitants. D'après ce registre, on se rend compte que, bien que la part des décès d'origine cardiovasculaire décroisse depuis ces dix dernières années, elle reste la première cause de mortalité dans la première année de dialyse (Figure 2) et la deuxième cause d'hospitalisation, derrière les pathologies d'origine infectieuse (la première chez les plus de 75 ans) (Figure 3) [3] (Figure 3).

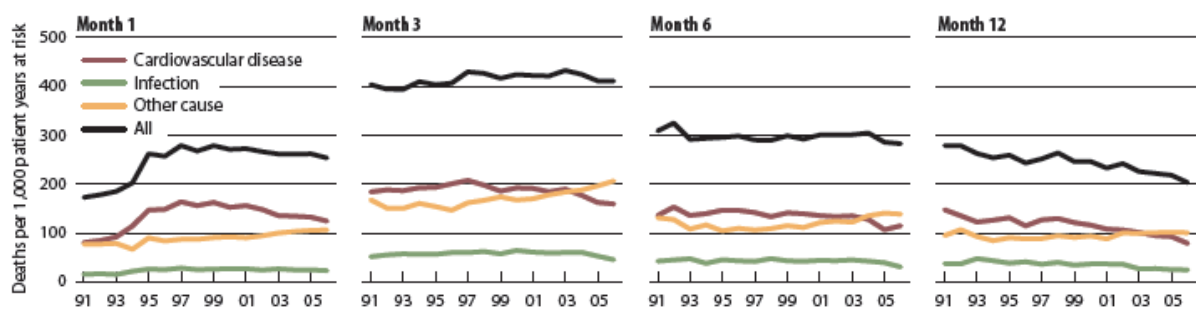


Figure 2 : Causes de mortalité chez les patients dans les premiers mois suivant la mise en dialyse entre 1991 et 2005 aux Etats-Unis [3].

Ces données faisant état d'une surmortalité chez les patients au stade terminal de l'IRC, ont été confirmées chez les patients en IRC non dialysés. Ainsi, la méta-analyse de Vanholder et coll. conclut qu'il existe un lien indéniable entre la dysfonction rénale et le risque cardiovasculaire, rappelant qu'une dysfonction rénale nécessite la mise en place de mesures préventives concernant le risque cardiovasculaire [4]. Effectivement, il est largement démontré que la baisse du débit de filtration glomérulaire est un facteur de risque indépendant de maladie cardiovasculaire [5].

Parmi l'ensemble des traitements actuels proposés dans l'IRCt, la transplantation rénale représente le traitement de référence. On compte 159.000 patients transplantés aux Etats-Unis le 1<sup>er</sup> janvier 2008. Oniscu et coll. ont démontré qu'après un mois de transplantation rénale, la survie des patients greffés devient supérieure à celle des patients restés en hémodialyse (Figure 4). Ceci est valable chez les « receveurs » les plus fragiles. C'est en réduisant

notamment le nombre d'évènements cardiovasculaires que la TR permet d'augmenter la survie de ces patients [6].

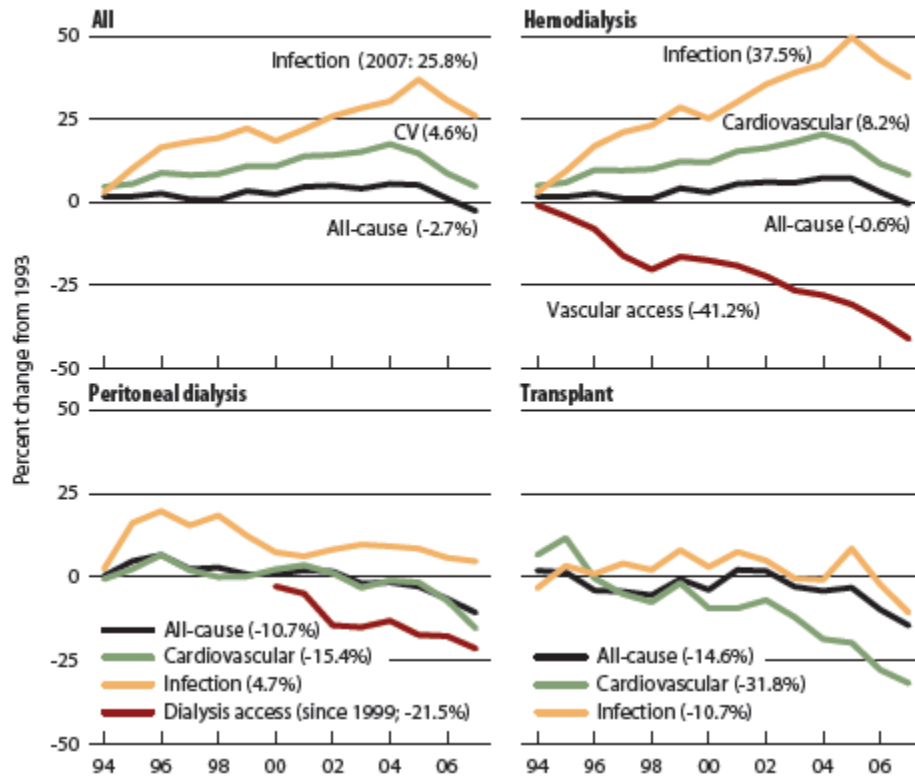


Figure 3 : Causes spécifiques d'hospitalisation en fonction de la modalité de traitement de l'insuffisance rénale chronique terminale entre 1994 et 2006 aux Etats-Unis [3].

Malgré l'amélioration du pronostic vital en post opératoire d'une greffe de rein lors de ces vingt dernières années, les maladies cardiovasculaires restent cependant la première cause de mortalité [7] chez les transplantés rénaux représentant entre 2005 et 2007, 30% de la mortalité toutes causes confondues (Figure 5). Elles représentent la troisième cause d'hospitalisation derrière les dysfonctions du greffon et les pathologies infectieuses (Figure 6).

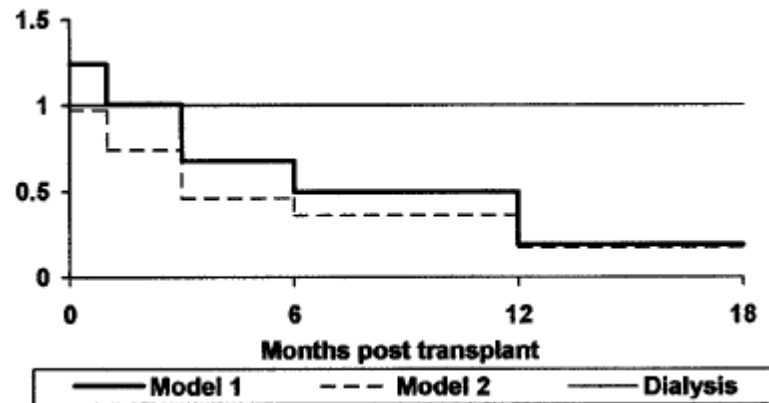


Figure 4 : Risque relatif de mortalité après transplantation rénale par rapport aux patients restés en dialyse ajusté à l'âge, le sexe, la maladie rénale initiale, la durée d'attente sur liste de greffe (model 1) et la comorbidité (model 2) [6].

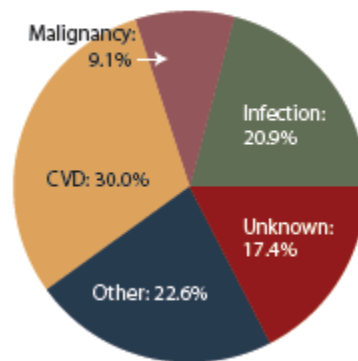


Figure 5 : Causes de décès des patients greffés rénaux entre 2005 et 2007 aux Etats-Unis, avec greffon fonctionnel [3].

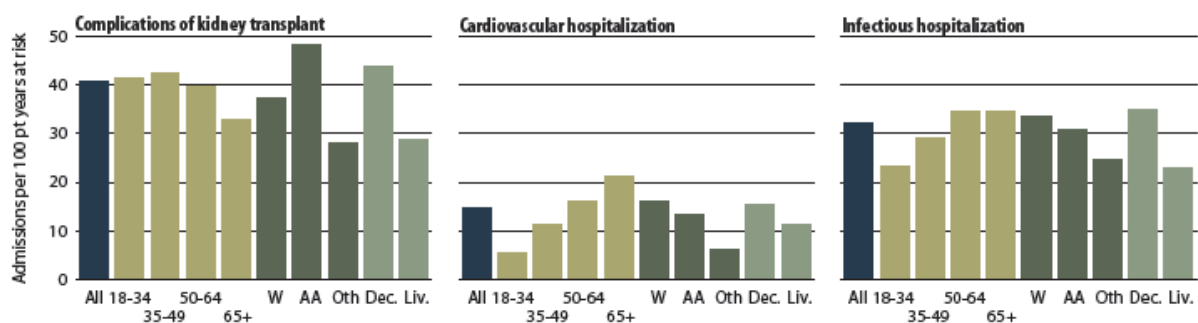


Figure 6 : Taux d'hospitalisation durant la première année post transplantation rénale en fonction de la cause, l'âge, l'origine ethnique et le type de donneur en 2007 aux Etats-Unis (W : White, AA : Afro-Americans, Oth : Other, Dec : Deceased donor, Liv : Living donor) [3].

## B. Données françaises

L'insuffisance rénale chronique terminale (IRct) touche en France, au 1<sup>er</sup> janvier 2009, 68.000 personnes, soit plus d'une personne sur 1.000. Avec une prévalence de 1.060 personnes traitées par million d'habitants, l'IRct (au coût social et humain particulièrement élevé) constitue dans notre pays, comme dans la plupart des pays industrialisés, un problème majeur de santé publique.

Le Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie (REIN) a pour objectif général de décrire :

- l'incidence et la prévalence des traitements de suppléance de l'insuffisance rénale chronique
- les caractéristiques de la population traitée
- les modalités de prise en charge et la qualité du traitement en dialyse
- l'accès à la liste d'attente et à la greffe ainsi que la survie des malades.

Sa finalité est de contribuer à l'élaboration et à l'évaluation de stratégies sanitaires visant à améliorer la prévention et la prise en charge de l'insuffisance rénale chronique et de favoriser la recherche clinique et épidémiologique.

En 2008 en France, environ 9.300 personnes ont commencé une dialyse soit 147 patients par million d'habitants. La prévalence des patients hémodialysés est de 37.000

personnes soit 577 par million d'habitants. On compte en France 31.000 greffés à la même période. Le nombre total de malades traités par dialyse ou greffe augmente de 4% par an.

Le suivi dans vingt régions françaises entre 2002 et 2008 d'une cohorte de 34.198 nouveaux patients ayant débuté la dialyse en 2002, nous a permis de mettre en évidence la prévalence de mortalité d'origine cardiovasculaire dans cette population. En effet, 10.228 (30%) sont décédés au 31/12/2008 dans un délai médian de 10,89 mois. Les maladies cardiovasculaires représentaient 29% des causes principales de décès des nouveaux patients. Les maladies infectieuses et les cancers arrivaient ensuite (12%) (Tableau 1) [8].

Cause principale de décès	n	%
Maladies cardiovasculaires	2 608	28,7
Maladies cérébrovasculaires	515	5,7
Insuffisance cardiaque	652	7,2
Infarctus du myocarde	417	4,6
Troubles du rythme	149	1,6
Autres cardiopathies ischémiques	116	1,3
Embolie pulmonaire	45	0,5
Cardiopathie hypertensive	22	0,2
Autres maladies de l'appareil circulatoire	692	7,6
Maladies infectieuses	1 058	11,6
Cancer	1 043	11,5
Maladies rénales	26	0,3
Diabète	21	0,2
Cachexie	593	6,5
Hyperkaliémie	74	0,8
Maladies du foie	84	0,9
Autres causes connues	1 593	17,5
Mort rapide ou inattendue, choc sans précision	1 200	13,2
Cause inconnue	797	8,8
TOTAL	9 097	100,0

NB : 11% de données manquantes ou non agrégées

Tableau 1 : Causes de mortalité chez les patients hémodialysés prévalents entre 2002 et 2008 en France [8].

En ce qui concerne la mortalité des patients greffés, une étude menée entre 1997 et 2006 dans notre région a montré que, sur 334 patients greffés, 53 sont décédés et que la mortalité cardiovasculaire représentait 28,2% des causes juste derrière les origines infectieuses [9].

Les maladies d'origine cardiovasculaire restent la première cause de mortalité chez les patients hémodialysés et même si la greffe permet d'améliorer ce pronostic, cette population est beaucoup plus à risque de décès cardiovasculaires que ne l'est la population générale.

Comment expliquer alors que les pronostics cardiovasculaires du dialysé et du patient exempt d'insuffisance rénale soient si différents ? Un début d'explication se trouve probablement dans l'exposition à des facteurs de risque cardiovasculaire spécifiques de l'IRC.

### **III. FACTEURS DE RISQUE CARDIOVASCULAIRE DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE TERMINALE**

#### ***A. Facteurs de risque traditionnels***

Si chez le patient présentant une IRCt le risque cardiovasculaire est élevé, le poids des facteurs de risque est encore mal connu. Les facteurs traditionnels de la population générale ne sont pas partagés par des patients en IRCt comme le confirme l'étude de Framingham [10]. L'âge, le sexe masculin, le diabète et le tabagisme sont des facteurs communs aux patients dialysés et à la population générale en termes de mortalité cardiovasculaire. Toutefois, il n'est pas démontré clairement que l'hypertension artérielle et l'hypercholestérolémie fassent partie des facteurs de risque cardiovasculaire chez le dialysé. Ainsi, les études prospectives liant la pression artérielle à la survie des patients dialysés sont contradictoires. Dans l'étude de Zager et coll, il existait une relation en « U » entre les valeurs de pressions artérielles et la mortalité cardiovasculaire chez les patients hémodialysés [11]. A l'heure actuelle, il n'y a aucune preuve émanant d'études contrôlées qui permette d'établir un lien entre l'hyperlipidémie et le pronostic cardiovasculaire [12].

Les facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels sont donc insuffisants pour expliquer la prévalence élevée des événements cardiovasculaires observés chez les patients en IRCt. C'est parmi des facteurs de risque dits « non traditionnels », spécifiques de l'IRC qu'il faut rechercher la cause de cette surmortalité dans cette population.

#### ***B. Facteurs de risque non traditionnels***

Ils sont nombreux et comprennent notamment : L'anémie, le syndrome inflammatoire biologique, l'hyperhomocystéinémie et les anomalies du bilan phosphocalcique.

##### **1. L'anémie**

La prévalence de l'anémie accroît avec la diminution du débit de filtration glomérulaire [13]. Son origine est multifactorielle : une carence en érythropoïétine sécrétée normalement par le rein, un syndrome inflammatoire biologique, une carence martiale, une thrombopathie urémique. Ce sont autant d'anomalies responsables de la diminution du taux d'hémoglobine.

Sa principale conséquence sur le système cardiovasculaire est une hypertrophie du ventricule gauche avec augmentation des besoins myocardiques en oxygène. On comprend mieux pourquoi l'anémie est associée à une augmentation des infarctus du myocarde et de la mortalité toutes causes confondues chez les patients IRCt [14]. Cependant, aucune étude n'a montré de bénéfice à normaliser l'hémoglobine avec au contraire un risque de mortalité augmenté associée à des hypertensions non contrôlées et des thromboses d'abords vasculaires [15]. Les recommandations actuelles sont plus proches de 11-12 g/dl d'hémoglobine [16].

## **2. Le syndrome inflammatoire biologique**

Le syndrome inflammatoire biologique a été corrélé avec le développement d'une cardiopathie ischémique [17]. Là encore, l'augmentation du taux de CRP dans le sang est multifactorielle et principalement secondaire à la dialyse : bio incompatibilité des membranes, liquide de dialyse contaminé et abord vasculaire infecté. Cependant, ce syndrome inflammatoire biologique a été mis en évidence aux stades plus précoces de la maladie. En effet, le stress oxydatif, secondaire au syndrome urémique, est pourvoyeur d'inflammation systémique [18]. L'obésité a aussi été incriminée par libération d'interleukine 6, précurseur de la CRP, par les adipocytes. Néanmoins, le syndrome inflammatoire biologique est souvent associé à d'autres facteurs de risque cardiovasculaire comme l'anémie et les calcifications vasculaires.

## **3. L'hyperhomocystéinémie**

L'homocystéine est un acide aminé soufré dont le métabolisme dépend de l'acide folique et de la vitamine B12. L'hyperhomocystéinémie a été décrite dans la population générale comme un facteur de risque cardiovasculaire. Elle est plus particulièrement présente chez les patients en IRCt du fait d'un défaut de métabolisme [19]. De nombreuses études menées aux Etats-Unis ont montré une réduction des infarctus du myocarde par supplémentation en folates et vitamine B 12 mais sans succès sur les autres évènements coronariens [20].



#### **4. Les anomalies du bilan phosphocalcique**

Les patients IRC présentent une altération de l'homéostasie phosphocalcique qui entraîne ultérieurement une ostéodystrophie et une calcification des tissus mous et des vaisseaux [21]. L'hyperphosphorémie résulte d'une diminution de filtration par le rein et stimule la sécrétion de la PTH qui augmente le turn-over osseux. Cette stimulation est aggravée par le déficit en vitamine D par défaut d'hydroxylation de la vitamine D native. En 1998, Block et coll. ont analysé une cohorte de 6.000 patients dialysés et ont mis en évidence que le risque de mortalité augmentait lorsque le phosphore était supérieur à 65 mg/l. Dans la même étude, l'augmentation du produit phosphocalcique était aussi associée à une élévation des évènements cardiovasculaires d'origine ischémique [22].

Nous venons de voir dans ce chapitre que la surmortalité cardiovasculaire des patients insuffisants chroniques terminaux pouvait s'expliquer en partie par l'exposition à des facteurs de risque spécifiques aux patients en IRCt. Y'a-t-il une maladie vasculaire spécifique au patient en IRCt, pouvant expliquer cette mortalité augmentée ?

## **IV. RIGIDITE ARTERIELLE**

Une macroangiopathie se développe rapidement chez les patients urémiques et se trouve être à l'origine d'une forte incidence d'insuffisance coronaire, d'hypertrophie ventriculaire gauche, d'insuffisance cardiaque congestive, de mort subite et d'accidents vasculaires cérébraux. Ces complications sont souvent la conséquence de l'athérosclérose accélérée de l'insuffisant rénal, mais peuvent également survenir en absence d'athérome cliniquement significatif. Dans cette dernière situation, la principale modification de la structure des artères consiste en une RA accrue associée à une hypertrophie et à une dilatation des artères.

Pour mieux comprendre la physiopathologie de la RA, nous allons développer dans ce paragraphe l'anatomie des structures artérielles, les moyens d'investigation de la compliance vasculaire, ainsi que les déterminants altérant cette fonction, plus particulièrement chez le patient urémique. Nous finirons par les répercussions cardiovasculaires de cette RA.

### ***A. Structure des parois artérielles***

La paroi artérielle est constituée de trois couches individualisées de la lumière à la périphérie : l'intima, la média et l'adventice (Figure 7).

L'intima est la couche la plus interne de la paroi, en contact direct avec la lumière vasculaire. A l'état physiologique, l'intima se réduit histologiquement à l'endothélium, elle est constituée d'une monocouche de cellules endothéliales et d'une membrane basale extracellulaire. Les cellules endothéliales sont impliquées dans la vasomotricité et la vasotrophie en situation normale et pathologique. La structure et la taille de l'intima sont en partie contrôlées par diverses substances dérivées de l'endothélium (monoxyde d'azote, prostaglandines...), et libérées notamment aux variations de flux sanguin. Dans certaines conditions pathologiques, notamment l'athérosclérose, l'intima s'épaissit considérablement devenant le siège de prolifération cellulaire, de sclérose et de dépôts lipidiques qui réduisent le diamètre endo-luminal.

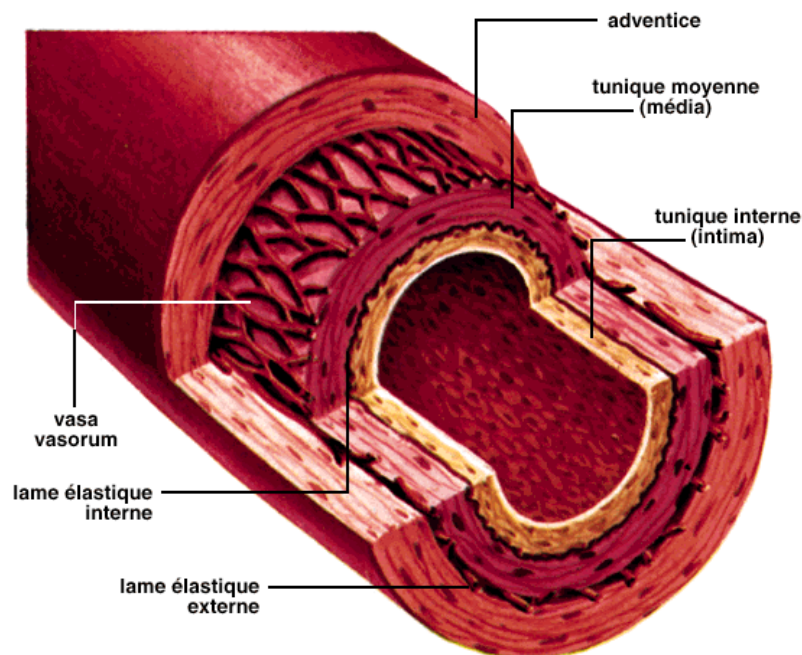


Figure 7 : Structure histologique d'une artère

La média, couche centrale la plus épaisse de la paroi artérielle, est le déterminant principal des propriétés mécaniques des gros troncs artériels. Elle ne contient généralement qu'un seul type cellulaire : la cellule musculaire lisse vasculaire (CMLV), s'appuyant sur une matrice extracellulaire majoritairement composée d'élastine, de collagène et de protéoglycanes. La média artérielle est composée par l'empilement de feuillets musculo-élastiques. Chaque feuillet consiste en une monocouche de CMLV enveloppées par des fibres élastiques orientées suivant le grand axe des cellules pour permettre une distribution uniforme des contraintes mécaniques au sein des vaisseaux. A l'intérieur de ce réseau élastique dense se trouve une matrice interstitielle composée de collagène fibrillaire (majoritairement de type III), de diverses protéines de structure (fibronectines), de protéoglycanes et une lame basale comportant principalement du collagène de type IV et des laminines qui recouvrent les cellules et en assurent la cohésion.

L'adventice est constituée de tissus conjonctifs fibreux inextensibles. Les types cellulaires y sont les fibroblastes et des monocytes-macrophages quiescents. L'adventice joue un rôle nutritif pour la partie externe de la média, mais également, un rôle mécanique important en s'opposant à l'augmentation de la longueur du vaisseau sous l'effet de la

pulsatilité sanguine. L'adventice est impliquée dans la régulation de la vasomotricité et de la vasotrophie artérielles, par l'intermédiaire de terminaisons nerveuses libérant de nombreux neurotransmetteurs dont la noradrénaline, responsable de signaux trophiques pour les cellules musculaires lisses de la média.

Les propriétés mécaniques des gros troncs artériels résultent principalement du comportement mécanique de la média. On dissocie classiquement les propriétés mécaniques actives, dues à la contraction des CMLV, assurant un tonus musculaire permanent, et les propriétés passives, dues au maillage de la trame extracellulaire (réseau de collagène et d'élastine). Les fibres élastiques sont sollicitées à bas niveau de pression artérielle lorsque le vaisseau est compliant, tandis qu'un niveau élevé de pression sollicite principalement les fibres de collagène, très peu distensibles, ce qui rend le vaisseau très rigide. C'est notamment le déséquilibre entre la production d'élastine et de collagène en faveur de ce dernier qui est à l'origine d'une RA pathologique [23].

## ***B. Fonctions des gros troncs artériels***

Pendant de nombreuses années, l'artère a été considérée comme un simple conduit dont la fonction principale est de conduire le sang du cœur vers la périphérie et de le distribuer par l'arborisation du système artériel aux différents organes. Actuellement, il est bien établi que l'artère constitue un organe « vivant » et fonctionnel à part entière, possédant plusieurs fonctions physiologiques :

- Fonction de conduction
- Fonction endocrines et paracrines
- Fonction d'amortissement

### **1. Fonction de conduction :**

C'est la fonction la plus anciennement connue. Le système artériel, par son arborisation, conduit le sang depuis sa sortie du ventricule gauche jusqu'aux artéioles. Cette conduction est jumelée à une fonction de distribution : celle-ci permet la distribution de la masse sanguine

aux différents territoires et règle, par l'intermédiaire de la vasomotricité, le débit sanguin des différents organes.

## **2. Fonctions endocrines et paracrines**

L'arbre artériel est tapissé à l'intérieur par une couche monocellulaire : l'endothélium qui constitue l'interface entre le sang et la paroi artérielle. Ces dernières années ont été marquées par de nombreux travaux qui ont décrit et précisé le rôle de l'endothélium dans l'homéostasie de la fonction circulatoire. En effet, il constitue le siège de synthèse et de sécrétion de nombreuses substances vasoactives qui interviennent dans la régulation de la vasomotricité artérielle.

Parallèlement à ces fonctions de synthèse et de sécrétion, l'endothélium est le siège de nombreux récepteurs pour différentes substances vasoactives. De plus, il est à souligner qu'en dehors de l'endothélium, les autres tuniques de la paroi artérielle constituent à moindre degré un site de synthèse de substances vasoactives et possèdent des unités fonctionnelles qui jouent un rôle important dans la physiologie de l'arbre artériel.

## **3. Fonction d'amortissement**

Cette fonction reflète la distensibilité des parois des gros troncs artériels, elle permet la transformation du débit cardiaque intermittent en un débit périphérique continu. En effet, l'onde systolique éjectée par le ventricule gauche fait distendre les parois aortiques qui emmagasinent une certaine quantité de sang pendant la systole pour la restituer lors de leur contraction pendant la diastole. Cette fonction d'amortissement dépend essentiellement des propriétés viscoélastiques de la paroi des artères de gros ou moyen calibre : elle est souvent exprimée en termes de compliance ou de distensibilité.

Lors de la systole, le volume sanguin éjecté par le ventricule produit une perfusion systolique, mais la plus grande partie du volume éjecté est mise en réserve par les artères élastiques. Lors de la diastole, la rétraction élastique des parois artérielles maintient un flux diastolique jusqu'à la systole suivante (Figure 8).

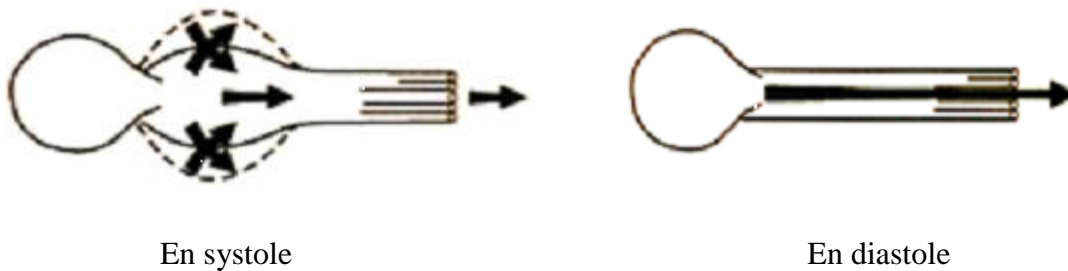


Figure 8 : Rôle des propriétés viscoélastiques de la paroi artérielle

## ***C. La vitesse de l'onde de pouls***

### **1. Définition**

L'éjection de sang du ventricule vers l'aorte entraîne des pulsations de flux, de pression et de diamètre tout au long de l'arbre artériel. Habituellement, le pouls correspond à l'onde de pression artérielle qui peut être palpée au niveau des troncs artériels périphériques.

La pulsatilité artérielle est dépendante, d'une part de la contractilité ventriculaire, mais aussi des propriétés artérielles et artériolaires. Il est bien établi que l'onde de pulsation résulte de la sommation de deux ondes séparées : l'onde incidente se dirigeant du cœur vers la périphérie et l'onde réfléchie de la périphérie et des sites de réflexion vers le cœur [24].

L'onde incidente dépend de l'éjection ventriculaire gauche et de la RA, alors que l'onde réfléchie dépend de la RA mais aussi de la localisation et du nombre des sites de réflexion [25].

Chez les adultes jeunes, l'onde réfléchie arrive au niveau de l'aorte initiale après la contraction cardiaque, c'est-à-dire en diastole, en raison d'une distensibilité artérielle importante, donc d'une vitesse de l'onde de pouls faible et en raison des sites de réflexion peu nombreux et éloignés du cœur. En effet, chez le sujet âgé, en raison de l'accélération de la vitesse de transit des ondes, de la multiplication des sites de réflexion et de la proximité centrale de certains de ces sites, l'onde réfléchie se superpose à l'onde incidente pendant la contraction cardiaque [26] (Figure 9).

Du fait de la sommation de l'onde incidente et de l'onde réfléchie, mais aussi de différences structurales des différentes artères de l'organisme, l'onde de pulsation a une morphologie différente selon le site de mesure [25].

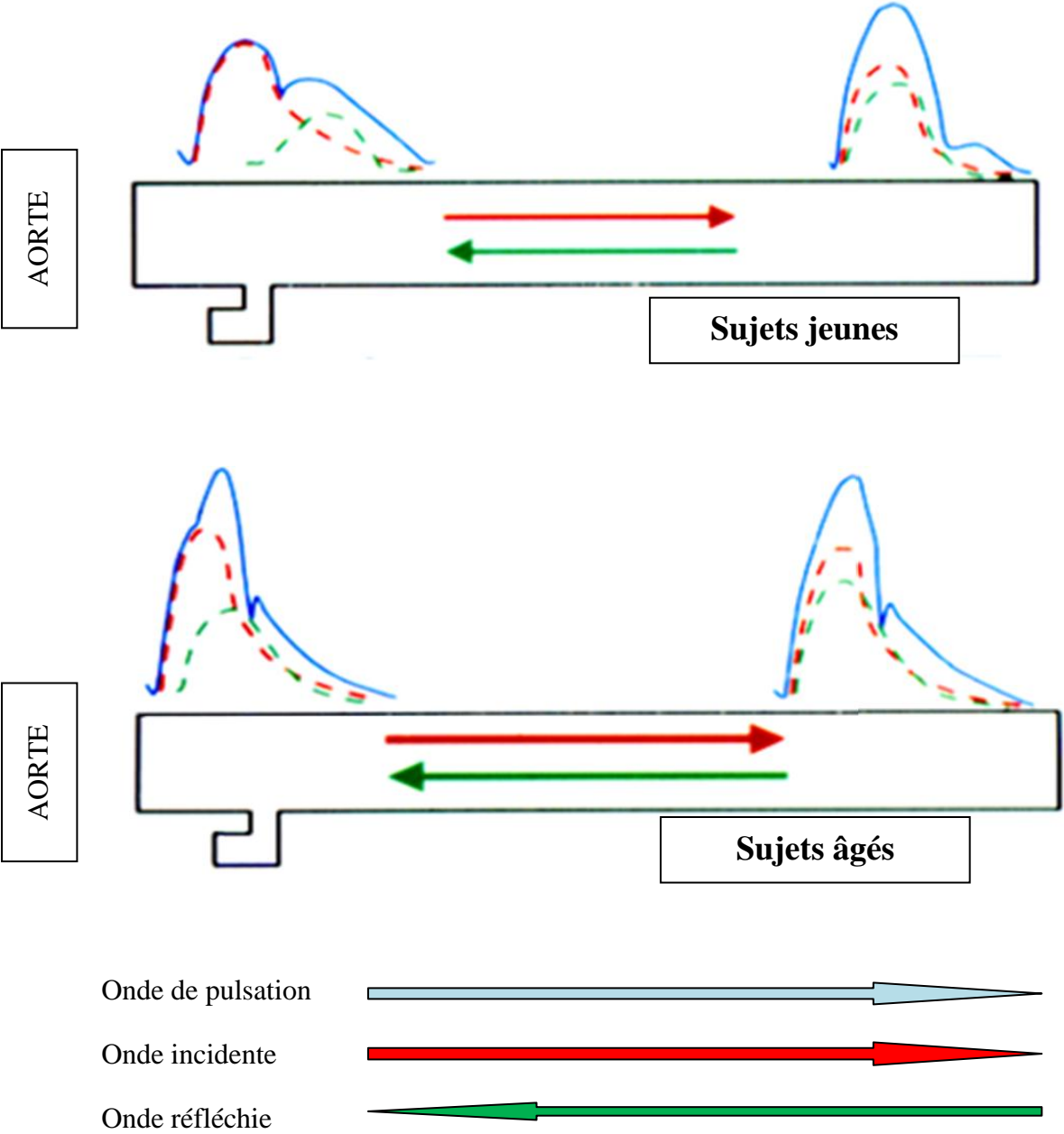


Figure 9 : L'onde de pulsation résulte de la somme de l'onde incidente et l'onde réfléchie.

Au niveau de l'aorte, l'éjection du sang ventriculaire génère une onde de pression de sommet arrondi comportant une seconde onde survenant, soit après la fermeture des valves aortiques (en diastole) chez le sujet jeune, soit pendant l'éjection aortique (en systole), chez les sujets âgés et/ou hypertendus.

Au niveau des membres inférieurs, la pression pulsée augmente progressivement entre l'aorte et les membres inférieurs. L'augmentation de la pression systolique est secondaire à la sommation de l'onde incidente et de l'onde réfléchie puisqu'en s'éloignant de l'aorte initiale, on se rapproche des sites de réflexion.

Au niveau des membres supérieurs, la pression systolique est plus importante qu'au niveau de l'aorte. Le plus souvent, l'onde pulsatile présente un pic systolique précoce suivi d'un pic systolique retardé, le premier étant en rapport avec l'onde incidente, le second avec l'onde réfléchie (Figure 9-10).

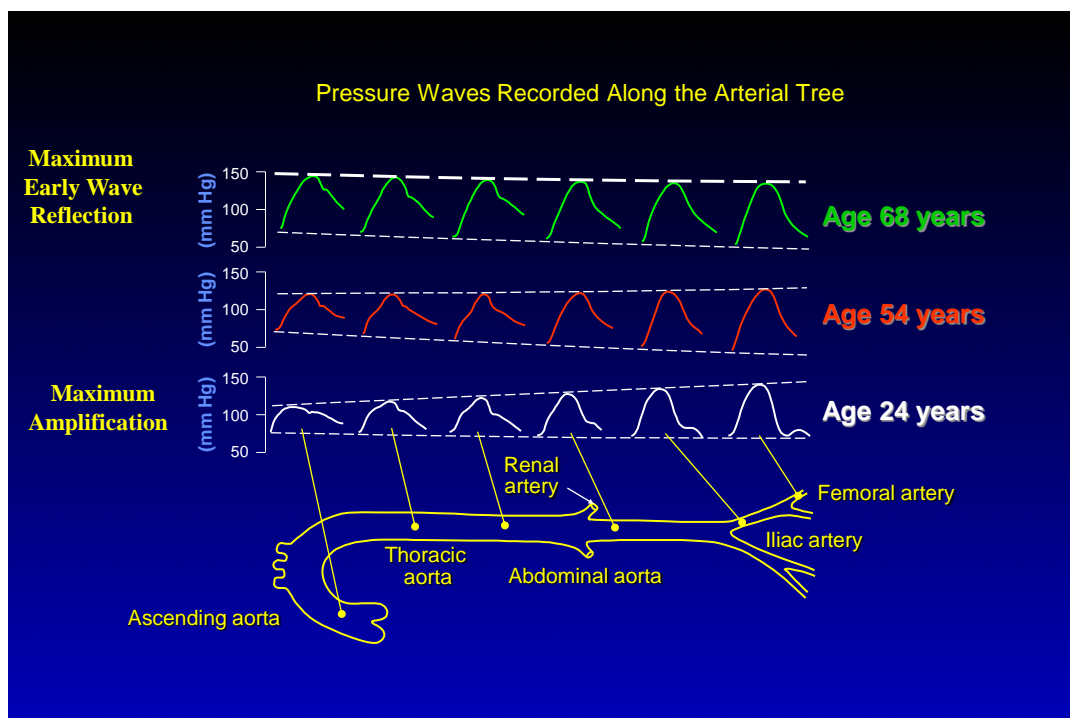


Figure 10 : Morphologie de l'onde de pulsation en fonction de l'âge et du site de mesure.



Pauca et coll. ont montré, par l'utilisation de méthodes hémodynamiques invasives, que la différence de pression entre l'artère radiale et l'aorte chez les sujets normotendus entre 48 et 77 ans était d'environ 12 mmHg pour la systolique, 1 mmHg pour la moyenne et 1 mmHg pour la diastolique [27].

## 2. Mesure de la vitesse de l'onde de pouls

La vitesse de transmission de l'onde de pouls a été utilisée comme un index clinique d'élasticité artérielle pour la première fois par Bramwell et Hill en 1922 [28].

L'onde de pression est propagée tout au long de l'arbre artériel à une vitesse qui dépend des propriétés géométriques et élastiques du mur artériel et des caractéristiques du fluide contenu. Les propriétés du mur artériel, son épaisseur et sa lumière sont donc des déterminants majeurs de la vitesse de l'onde de pouls (VOP).

Les relations existantes entre la VOP, la pression, la tension, la distensibilité et le diamètre artériel ont largement été étudiés [25]. Ces concepts physiques ont été formalisés dans plusieurs modèles mathématiques. L'étude de modèles prenant en considération les caractéristiques principales du mur artériel humain a confirmé que la VOP donnée par l'équation de Moens-Korteweg [29, 30] ou par l'équation de Bramwell et Hill [28] présente une bonne approximation de cette vitesse.

- L'équation de Moens-Korteweg :  $VOP^2 = E \times h / 2 \times r \times \rho$  où VOP est la vitesse de l'onde de pouls, h l'épaisseur pariétale, r le diamètre interne,  $\rho$  la densité du sang et E le module élastique de Young qui représente la pente de la relation déformation/contrainte, il est calculé par la formule :  $E = \Delta P \times d / h \times \Delta D$  où  $\Delta P$  et  $\Delta D$  sont les modifications respectivement de pression et de diamètre.
- L'équation de Bramwell-Hill :  $VOP^2 = \Delta P \times V / \Delta V \times \rho$  où  $\Delta P$  et  $\Delta V$  sont les modifications respectivement de pression et de volume, V le volume initial et  $\rho$  la densité du sang. Finalement, l'équation de Bramwell-Hill peut s'écrire sous la forme :  $VOP^2 = 1/\rho \times \text{distensibilité}$

Différents appareils permettent à l'heure actuelle de mesurer cette VOP qui s'exprime en m/s. La VOP aortique est dépendante de différents facteurs dont l'âge. Pour un sujet jeune en bonne santé, elle est d'environ 9 m/s. L'augmentation de la VOP carotido-fémorale reflète

principalement la rigidité aortique dont on sait qu'il s'agit de la première artère touchée par le phénomène de rigidité [31]. En effet, elle s'est avérée être un paramètre fiable, peu coûteux et reproductible qui évalue les propriétés viscoélastiques des grosses artères [32, 33]. C'est un facteur pronostique de mortalité cardiovasculaire dans la population générale [34]. Différents outils sont à notre disposition actuellement :

La première technique de mesure utilisée comporte des capteurs mécanographiques qui sont placés à deux sites superficiels d'un axe artériel dont le trajet est rectiligne (carotido-fémoral, carotido-radial ou fémoro-tibial). Le premier capteur est placé au niveau du premier site et le second au niveau du deuxième site. Les déformations successives des membranes des capteurs sous le choc de l'onde de pouls sont transformées en signal électrique et traitées par un programme de calcul informatisé. Les deux ondes sont enregistrées simultanément avec une vitesse de défilement qui doit permettre une détermination optimale du temps de transit (intervalle de temps qui sépare les deux pieds des deux ondes). La distance parcourue par l'onde de pression est celle qui sépare les deux capteurs. La mesure est réalisée sur un patient au repos, allongé depuis quelques minutes pour atteindre un niveau de base stable. La mesure automatisée est aisément réalisée grâce à un appareil appelé Complior® dont le programme informatique permet un calcul quasi instantané [35].

Une autre technique existe pour mesurer la VOP : Le PulsePen®. Elle fait appel à la tonométrie d'aplanation qui mesure la pression pulsée locale. Elle est basée sur la technique utilisée chez les ophtalmologues pour mesurer la pression intraoculaire. On emploie une sonde crayon munie d'un capteur quartz piézoélectrique à son extrémité, sensible aux variations de pression, que l'on applique au regard de l'artère, en exerçant une pression suffisante pour aplanir sa surface. L'utilisation du PulsePen® a pour objectif la mesure de la VOP entre 2 points, A et B. L'onde qui naît au niveau du ventricule gauche met un temps T1 pour arriver au niveau du site A et un temps T2 plus long pour arriver au site B. Ce temps est calculé à partir du pic de l'onde R et le « pied » de l'onde de pression. La différence entre T1 et T2 donne le temps de propagation de l'onde pouls entre le point A et le point B. Nous obtenons ainsi le temps de transit de l'onde. La mesure de la distance L entre nos deux sites A et B nous permet de déduire la vitesse par le rapport  $L/T2-T1$ .

En pratique, le PulsePen® est raccordé à des électrodes à électrocardiogramme, ce dernier servant de repère chronologique, à un ordinateur permettant le calcul semi automatique de la VOP et à un capteur ou sonde qui va être placé au niveau des sites artériels explorés. Cette méthode permet de mesurer la VOP et d'analyser les courbes de pressions

artérielles recueillies au niveau des différents sites artériels. Elle a été validée en comparaison avec des enregistrements invasifs des courbes de pressions artérielles, au cours de cathétérisme cardiaque, chez des patients coronariens. La reproductibilité interobservateur et intraobservateur de la mesure a été publiée dans de nombreuses revues internationales (Figure 11) [36].



Figure 11: Le système PulsePen®

Chacune de ces deux techniques possède ses avantages et ses inconvénients. Concernant le Complior®, l'acquisition se fait par le biais de mécanorecepteurs posés sur la peau aux sites carotidiens et fémoraux. Elle est simultanée, ce qui rend la mesure relativement facile. Sa rapidité d'acquisition explique que cette technique a pu être largement employée dans de nombreuses populations. Néanmoins, aucune analyse des courbes de pressions ne peut être effectuée avec cette technique.

Le système PulsePen® analyse ses données par rapport au signal ECG enregistré simultanément, ceci rend l'examen plus précis, mais très difficile techniquement en cas d'arythmie cardiaque, notamment de tachy-arythmie par fibrillation auriculaire. De plus, l'analyse de l'onde de pression artérielle permet d'avoir accès à des paramètres vasculaires telles les pressions artérielles centrales.

### **3. Facteurs influençant la VOP dans la population générale :**

La vitesse avec laquelle l'onde de pouls progresse au sein du mur artériel dépend de nombreux facteurs physiopathologiques, hémodynamiques ou biochimiques.

#### **a) Age**

L'âge constitue un déterminant majeur de la distensibilité artérielle et donc de la vitesse de l'onde de pouls. De nombreuses études ont montré l'existence d'une corrélation linéaire positive entre l'âge et la VOP dans différentes populations. Plusieurs observations mettent en évidence que l'effet de l'âge est prédominant sur les artères élastiques centrales en comparaison aux artères musculaires périphériques. Au niveau de l'aorte, les modifications de la VOP font qu'entre l'âge de 10 ans et l'âge de 50 ans, cette vitesse augmente d'environ 60%, alors qu'au niveau périphérique, cette augmentation est plus proche de 20% [37].

#### **b) Pression artérielle**

De nombreuses études ont montré l'existence d'une corrélation linéaire positive entre la VOP et la pression artérielle. En effet, plus la pression intra-artérielle est élevée (pression de distension de l'artère) plus la paroi artérielle est distendue et rigide, donc la VOP élevée. Les différentes pressions artérielles (systolique, diastolique, moyenne et pulsée) sont toutes corrélées à la VOP.

Dans l'hypertension artérielle, de nombreuses études ont mis en évidence l'existence d'une altération fonctionnelle et structurale de la paroi artérielle qui se traduit par une augmentation de sa rigidité avec une élévation de la VOP à un stade même précoce de la maladie hypertensive. Ainsi, la VOP d'un sujet hypertendu est plus élevée que celle d'un sujet normotendu du même âge.

Finalement, le niveau de pression artérielle constitue un déterminant indépendant de la VOP [38].

#### **c) Sexe**

Il existe dans la littérature des rapports discordants sur l'influence du sexe sur le niveau de VOP, notamment carotido-fémoral. Au final, il semble qu'à l'âge adulte, la VOP soit plus élevée chez l'homme que chez la femme. Néanmoins, cette différence n'existe probablement pas pendant l'enfance et semble disparaître chez le sujet âgé. De plus, il semble que la

différence de taille moyenne entre l'homme et la femme puisse être partie prenante dans les différences hémodynamiques observées [38].

#### **d) Fréquence cardiaque**

Plusieurs publications font état d'une relation positive existante entre la fréquence cardiaque et la VOP carotido-fémorale. Cependant, après ajustement sur l'âge, la pression artérielle, le sexe et la taille des individus, il n'est pas certain que cette association persiste [38]. Quoiqu'il en soit, la fréquence cardiaque n'explique qu'une faible part de la variance de la VOP carotido-fémorale.

#### **e) Diabète**

On observe chez les patients diabétiques ou atteints d'un syndrome métabolique une augmentation de la rigidité artérielle et donc de la VOP quel que soit l'âge [23]. L'hyperglycémie chronique serait responsable localement d'une activation du système rénine-angiotensine-aldostérone et de l'expression vasculaire du récepteur de l'angiotensine de type 1 responsables d'une hypertrophie du mur artériel [23, 39]

#### **f) Fonction rénale**

Nous avons vu qu'avec l'âge ou l'hypertension artérielle, il se produisait une altération de structure des artères responsables de l'accroissement de la rigidité artérielle, notamment au niveau des gros troncs artériels comme l'aorte ou la carotide, compte tenu de leur structure riche en élastine. Chez le patient dialysé, cette altération de la distensibilité est une caractéristique majeure et fait intervenir plusieurs mécanismes [23] :

- Un épaissement de l'épaisseur intima-média en réponse aux contraintes de cisaillement, secondaire à l'hypertension,
- une augmentation de la production de collagène (au dépend de celle de l'élastine) dans la matrice extracellulaire et une prolifération des cellules musculaires lisses secondaire à l'activation systémique et locale du système rénine-angiotensine-aldostérone,
- une augmentation de la glycation enzymatique, augmentée chez le patient urémique et responsable de la diminution de la dégradation du collagène par formation de ponts entre les fibres,
- le développement des calcifications médiales.

Ainsi, les travaux de Gérard London ont démontré que les IRC dialysés présentaient une VOP carotido-fémorale plus élevée que la population générale. En effet, à un même niveau d'âge et de pression artérielle moyenne, les sujets insuffisants rénaux hémodialysés, en comparaison à une population à fonction rénale conservée, présentaient une élévation de la pression pulsée (PA systolique augmentée, PA diastolique diminuée) associée à des modifications structurales de la paroi artérielle comprenant une augmentation des diamètres et des épaisseurs artériels. Cette augmentation de la pression pulsée serait surtout la conséquence d'une RA accrue [26].

### **g) Calcifications vasculaires**

Chez les patients dialysés, une association entre la VOP et les calcifications aortiques et coronaires a été démontrée. En 2001, Blacher et coll. ont montré chez 110 patients hémodialysés une corrélation entre calcifications vasculaires, évaluées par une méthode semi-quantitative, et augmentation de la vitesse d'onde de pulsation aortique [40]. En 2007, Raggi et coll. ont mis en évidence une forte corrélation entre les calcifications de l'aorte abdominale et la VOP, là encore chez 131 patients hémodialysés [41]. Toutefois, le lien entre la rigidité vasculaire et les calcifications artérielles chez les patients en IRC aux stades légers à modérés restent à déterminer bien qu'une étude récente ait retrouvé un lien entre calcifications vasculaires et RA aux stades précoces de l'insuffisance rénale [42]

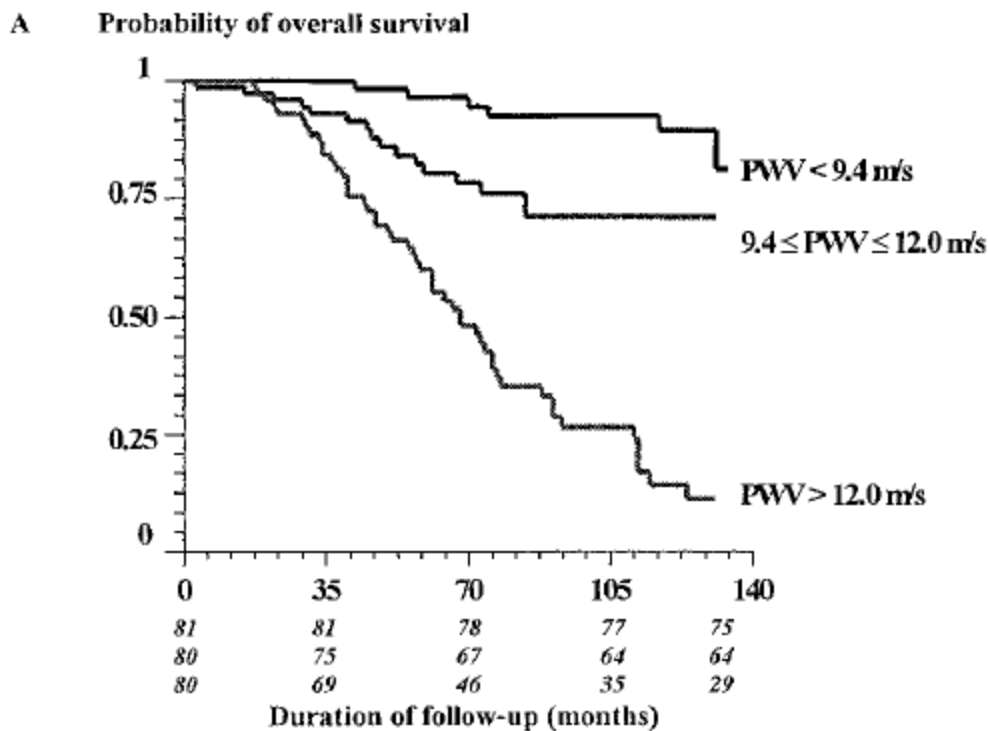
### ***D. Impact de la rigidité artérielle sur la survie dans l'insuffisance rénale chronique terminale***

La conséquence la plus apparente de l'accroissement de la RA est la majoration de la pression pulsée, due à une pression artérielle systolique plus élevée et à une pression artérielle diastolique plus faible. Cette augmentation entraîne une post-charge accrue et une perfusion coronaire altérée. Ainsi, les principales conséquences cliniques de ces altérations artérielles (rigidité, hypertrophie et dilatation) sont l'hypertrophie du ventricule gauche et l'insuffisance coronaire non athéromateuse.

Il est connu qu'une pression artérielle systolique élevée, une pression artérielle diastolique basse, une pression pulsée élevée et une hypertrophie du ventricule gauche ont été

identifiées comme des facteurs indépendants de morbi-mortalité cardiovasculaire, aussi bien dans la population générale que chez les patients en IRCt.

L'impact de la RA sur la survie d'une population d'insuffisants rénaux hémodialysés a été étudié. Ainsi Blacher et coll. ont suivi une cohorte de 241 hémodialysés pendant six années et ont mis en évidence que certains paramètres comme l'âge, la RA, la pression artérielle diastolique (association négative) ainsi que l'hémoglobine (ce dernier paramètre n'étant associé qu'à la mortalité cardio-vasculaire) expliquaient les évènements mortels. Après ajustement sur les variables confondantes, le tertile des sujets présentant la VOP carotido-fémorale la plus élevée (supérieure à 12m/s), comparé à celui des sujets présentant la VOP la plus basse (inférieure à 9.4 m/S) présentait un odds ratio de 5.4 pour la mortalité toutes causes confondues et 5.9 pour la mortalité cardiovasculaire (Figure 12) [43].



**B Probability of event-free survival**

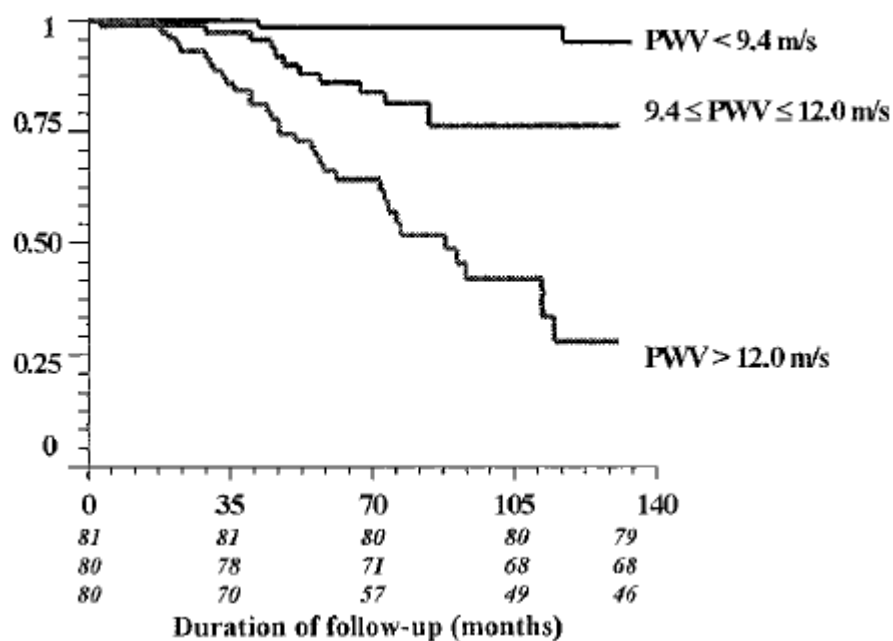


Figure 12 : Probabilité de survie des patients hémodialysés en fonction du niveau de VOP. Décès toutes causes confondues (A), décès d'origine cardiovasculaire (B).

La RA est associée à une mortalité cardiovasculaire élevée chez le patient en IRCt. D'origine multifactorielle, nous allons maintenant nous pencher sur les calcifications vasculaires qui constituent, pour certains auteurs, le principal déterminant de la RA dans cette population.



## V. CALCIFICATIONS VASCULAIRES

### A. *Mortalité cardiovasculaire*

Une calcification excessive des parois artérielles est fréquemment associée à l'insuffisance rénale, au vieillissement, au diabète, à l'hypervitaminose D et à l'athérosclérose. D'un point de vue anatomopathologique, il est primordial de différencier les calcifications intimaux (athérosclérose) des calcifications médiales (artériosclérose ou médiocalcose) [44] (Figure 13).

Les calcifications intimaux se développent au sein d'une plaque d'athérome, le principal risque de ces plaques est l'obstruction vasculaire entraînant des événements ischémiques cardiovasculaires. Ces calcifications interviennent plus tardivement et elles sont évidentes dans les lésions de grade IV et V selon la classification de Stary [45].

Longtemps considérée comme une simple découverte radiologique bénigne, la médiocalcose est maintenant reconnue comme un facteur de risque d'événements cardiovasculaires, que ce soit dans la population générale, chez les diabétiques de type 2 ou chez les insuffisants rénaux chroniques [46, 47]. Alors que certains vaisseaux comme les coronaires sont le siège d'une atteinte intimaux, les petits vaisseaux périphériques sont plus sujets à des atteintes de la média. En ce qui concerne les gros vaisseaux comme l'aorte, l'atteinte est mixte.

Chez les patients IRCT, le rôle pronostic des calcifications vasculaires a été très tôt démontré en utilisant des moyens semi-quantitatifs (radiologie, échographie) comme dans l'étude de Blacher et coll. C'est aussi dans cette étude qu'un lien entre calcifications vasculaires et RA a été démontré comme il l'a été expliqué plus haut [40]. Ce lien a été confirmé en utilisant des scores de calcification utilisant le scanner comme méthode d'imagerie [46, 48]. La présence de médiocalcose fémorale est un facteur prédictif indépendant de mortalité totale (RR ajusté : 1,6 ; IC 95% 1,2-2,2) et cardiovasculaire (RR ajusté : 1,6 ; IC 95% 1,1-2,2) [49]. Dans le territoire coronarien, les calcifications intimaux ou médiales sont corrélées positivement avec la charge athéroscléreuse et les événements cliniques, en particulier le risque d'infarctus du myocarde [50].

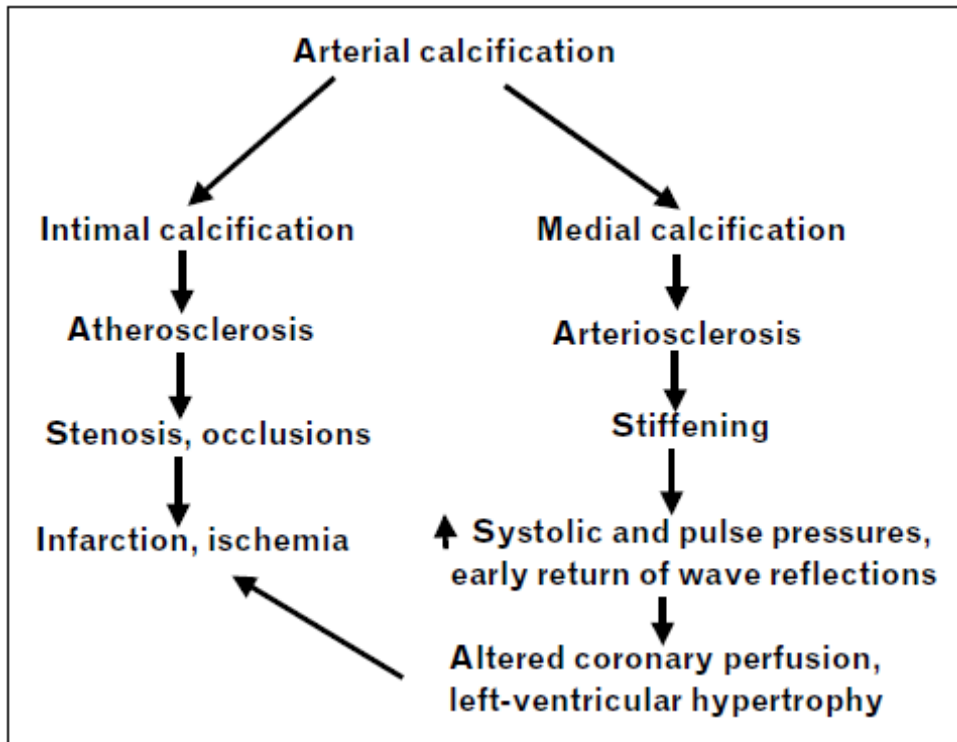


Figure 13 : Répercussions vasculaires des calcifications médiales et intinales.

Ainsi, des preuves de plus en plus nombreuses permettent d'associer calcifications vasculaires, morbi-mortalité cardiovasculaire et RA. Cependant, les mécanismes responsables de ces calcifications sont encore imprécis. Longtemps considérées comme un phénomène passif dû à la précipitation non régulée de calcium et de phosphore, les calcifications vasculaires sont désormais décrites comme un phénomène actif similaire à celui de la formation osseuse [51]. Déjà, en 1863, Virchow décrivait la calcification des artères comme une ossification (« *vascular calcification is an ossification and not a mere calcification* »). Plus de 100 ans après, les travaux de Bostrom et coll. ont montré la présence de protéines et de matrice extracellulaire osseuses dans la paroi artérielle et ont permis de rapprocher les phénomènes de calcification vasculaire aux processus de calcification physiologique se déroulant lors de la formation des os, du cartilage et du développement dentaire [52].

Nous allons dans ce chapitre préciser trois des axes physiopathologiques évoqués dans les calcifications vasculaires : les anomalies du métabolisme phosphocalcique, la présence d'inhibiteurs de calcification et l'ostéogenèse in situ.

## ***B. Les anomalies du métabolisme phosphocalcique***

Du fait de l'existence d'une ostéodystrophie, ces calcifications ectopiques ont souvent été attribuées à la présence d'une hyperparathyroïdie, à une hypervitaminose D et à l'augmentation du produit phosphocalcique pouvant atteindre le seuil de précipitation [46, 53]. Les interactions entre anomalies du métabolisme minéral, l'altération de la structure et de la composition osseuse et les calcifications des tissus mous ou des vaisseaux ont conduit à proposer le nouveau terme de « désordre minéral et osseux lié à l'insuffisance rénale chronique » [54].

### **1. Phosphore et calcium**

L'hyperphosphorémie a été très tôt identifiée comme un facteur prédictif de mortalité cardiovasculaire chez les sujets dialysés et chez les insuffisants rénaux avant le stade de la prise en charge. Ces données classiques ont récemment pu être confirmées, par des analyses multivariées, sur des cohortes de grande taille prenant en compte soit seulement un dosage initial, soit en intégrant dosage initial et variation des taux en fonction du temps. De la même façon, les données multicentriques retrouvent qu'une calcémie élevée est un facteur de risque vasculaire. Le produit phosphocalcique reste l'un des indicateurs des troubles phosphocalciques classiquement associé au risque de mortalité cardiovasculaire [55].

Dans certaines études monocentriques, plus que les calcémies moyennes, ce sont les épisodes d'hypercalcémie ( $\text{Ca} > 2,6 \text{ mmol/l}$ ) qui apparaissent, là encore, comme un facteur prédictif du score de calcification [56].

### **2. Vitamine D**

En ce qui concerne la vitamine D, les données sont controversées. La vitamine D joue un rôle dans la physiologie des cellules musculaires lisses vasculaires notamment dans sa différenciation et sa prolifération [57]. Des tests *in vitro* ont montré qu'une dose supra-physiologique de calcitriol induisait des calcifications vasculaires en inhibant notamment la PTH related peptide (PTHrp), puissant inhibiteur de calcification [51]. C'est aussi le cas chez l'animal lorsque l'on administre de fortes doses de calcitriol. Cependant, dans ces études, ces doses étaient assez importantes pour induire une hypercalcémie et une hyperphosphorémie

pouvant entraîner à elles seules une calcification vasculaire. Aucune étude, n'a montré qu'un dosage suffisant, permettant de lutter contre l'hyperparathyroïdie secondaire, sans induire d'augmentation du bilan phosphocalcique, était responsable de calcifications vasculaires. Parallèlement à ces constatations, il a aussi été démontré qu'une concentration sérique basse de vitamine D devait contribuer aussi à augmenter le risque de mortalité d'origine cardiovasculaire. Effectivement, certaines études ont décrit que la supplémentation en analogue de la vitamine D (active ou native) permettait d'améliorer la survie des patients IRC indépendamment des taux sériques de calcium, phosphore et produit phosphocalcique [58].

### **3. Parathormone**

Puisque l'hyperparathyroïdisme joue un rôle important dans les anomalies observées au cours du syndrome urémique (augmentation du produit phosphocalcique, ostéodystrophie rénale), la PTH a été très tôt envisagée comme candidate pour stratifier le risque vasculaire. Pourtant, les grandes études multicentriques ont toutes montré que le risque relatif de décès, toutes causes confondues (en particulier d'origine cardiovasculaire), en fonction des tertiles de PTH, décrit une courbe en « U » [55]. La surmortalité associée aux taux de PTH inférieurs aux recommandations KDOQI pourrait témoigner d'un os adynamique, identifié comme un risque majeur de calcification vasculaire [56]. À l'inverse, la mortalité associée à l'hyperparathyroïdie pourrait être liée au remodelage osseux.

#### ***C. Le rôle des inhibiteurs de précipitation***

Au cours de la dernière décennie, des protéines, comme la fétuine-A, la matrice Gla protéine (MGP) ou l'ostéopontine, ont été identifiées comme des inhibiteurs des calcifications vasculaires [59].

##### **1. La fétuine-A ou $\alpha 2$ -Heremans-Schmid Glycoprotein**

La fétuine-A est une glycoprotéine ubiquitaire synthétisée par le foie qui est un puissant inhibiteur des dépôts calciques extraosseux. C'est également une protéine négative de l'inflammation dont les taux diminuent au cours d'une inflammation aiguë ou chronique. Les souris invalidées (-/-) en fétuine-A développent des calcifications extraosseuses des organes et

des tissus mous, surtout en présence de vitamine D [60]. La féтуine-A inhibe la précipitation du produit phosphocalcique par son pouvoir tampon mais ne permet pas la dissolution des cristaux d'hydroxyapatite déjà formés. Son action passe par la formation transitoire de particules solubles appelées « calciprotéines », composées de féтуine-A, de calcium et de phosphore. Ces « calciprotéines » assurent le transport et l'élimination des dépôts phosphocalciques insolubles des sites extraosseux vers l'os ou le système réticulohystiocytaire. Dans le sang, la féтуine-A pourrait également circuler sous la forme d'un complexe avec la MGP, le calcium et le phosphore. Son rôle est essentiellement la limitation des calcifications ectopiques.

Chez les patients hémodialysés, les taux bas de féтуine-A sont associés à la présence d'un syndrome inflammatoire, documenté par des taux élevés de CRP, et constituent un facteur prédictif de mortalité. Actuellement, plusieurs études ont démontré une association significative entre le déficit en féтуine-A et l'étendue des calcifications vasculaires ou la rigidité artérielle [61].

## **2. La MGP**

La MGP est une protéine de 10 kDa contenant cinq résidus acide gammacarboxyglutamique (Gla). Elle est normalement exprimée à un niveau élevé dans le cartilage et le muscle lisse. Les souris *-/-* en MGP meurent dans les deux premiers mois de vie de rupture artérielle et d'infarctus du myocarde en raison du développement de calcifications vasculaires extensives. De plus, ces souris présentent des calcifications au niveau du cartilage et une ostéopénie. La MGP apparaît comme un régulateur local des calcifications vasculaires. Plusieurs mécanismes peuvent expliquer le potentiel inhibiteur de la MGP : inhibition de la précipitation de l'hydroxyapatite par chélation du calcium au niveau des résidus Gla, augmentation de la clairance du calcium et du phosphore par formation de complexes circulants, masquage des sites de nucléation par liaison à l'élastine. De plus, la MGP serait capable d'inhiber l'activité de la BMP-2 et empêcher ainsi la différenciation ostéogénique [61]. Pour être active, la MGP doit être g-carboxylée en présence de vitamine K. L'inhibition de cette étape d'activation pourrait, en partie, expliquer la fréquence et l'extension des calcifications vasculaires en présence d'antivitamine K. Récemment, des taux abaissés de MGP ont été observés chez les patients hémodialysés [62].

### **3. L'ostéopontine**

L'ostéopontine est une phosphoprotéine acide normalement présente dans les tissus minéralisés comme les os et les dents. Malgré son rôle potentiel comme inhibiteur de la croissance des dépôts d'hydroxyapatite et comme promoteur des fonctions ostéoclastiques, les souris +/- en ostéopontine ne développent pas de calcification vasculaire.

#### ***D. L'ossification vasculaire, un phénomène puissamment régulé***

La médiacalcosse, les lésions athérosclérotiques et les valves cardiaques calcifiées contiennent des vésicules matricielles habituellement responsables de la minéralisation de l'os endochondral. Plusieurs travaux ont montré que les cellules ostéoblastiques sont à l'origine de cette matrice osseuse.

#### **1. Origine des cellules osseuses**

L'origine des cellules osseuses dans la plaque reste discutée : pour certains, les ostéoblastes pourraient dériver de précurseurs présents dans l'adventice ou provenant de la circulation [52]. Pour d'autres, les ostéoblastes pourraient résulter d'une transdifférenciation des CMLV [51]. Cette transdifférenciation ostéoblastique est caractérisée par une augmentation de l'expression du facteur de transcription osseux Core Binding Factor 1 (Cbfa1) et une diminution de l'expression des marqueurs de la lignée musculaire. Une expression de Cbfa1 dans les CMLV adjacentes aux calcifications de la media et de l'intima a par la suite été montrée dans les artères épigastriques inférieures lors de la transplantation rénale [63]. Ces cellules ostéoblastiques sont alors capables de synthétiser de la matrice osseuse qui sera minéralisée dans un second temps. La transdifférenciation ostéoblastique peut être obtenue *in vitro* en présence de plusieurs stimuli parmi lesquels le b-glycérophosphate, le sérum urémique, l'hyperhomocystéinémie ou l'augmentation du stress oxydant [59, 63].

Le processus de calcification vasculaire chez l'IRC peut être schématisé en trois étapes (Figure 14) [64] :

- transdifférenciation ostéoblastique des CMLV favorisée par les toxines urémiques. L'augmentation du facteur de transcription ostéoblastique Cbfa1 pourrait être un mécanisme essentiel de différenciation ;
- synthèse par ces cellules osteoblast-like de protéines de la matrice osseuse ;
- minéralisation de cette matrice osseuse, accélérée chez le patient IRC par les désordres du métabolisme phosphocalcique. Un déficit en inhibiteur des calcifications pourrait renforcer ce phénomène.

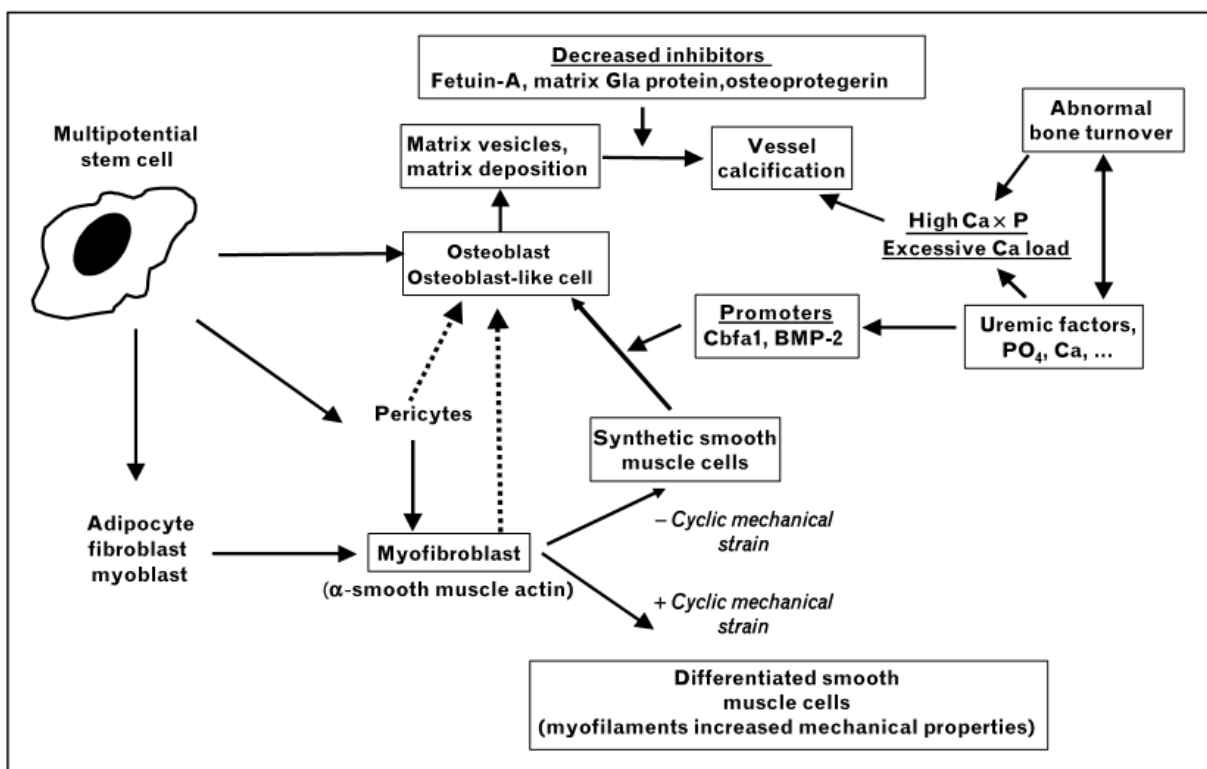


Figure 14 : Différenciation des cellules musculaires lisses en ostéoblastes

## **2. Le système OPG–receptor activator of NFκB (RANK)–RANK ligand (RANKL) : un régulateur essentiel de l'homéostasie du tissu osseux**

Le système OPG–RANKL régule l'activité des ostéoclastes et représente un mécanisme régulateur essentiel dans l'homéostasie du tissu osseux. La résorption osseuse induite par RANKL est bloquée par l'OPG, membre de la famille des récepteurs au TNF et empêche donc l'activation du récepteur RANK. Le système OPG–RANK–RANKL est désormais également reconnu comme un mécanisme régulateur important impliqué dans les calcifications vasculaires [65].

RANKL est une protéine transmembranaire de 316 acides aminés exprimée exclusivement par les cellules de la lignée ostéoblastique, les cellules stromales dans le tissu osseux et par les cellules T dans le tissu lymphoïde. RANKL est également présente sous forme soluble, soit directement sécrétée par les cellules T, soit issue du clivage enzymatique de la forme transmembranaire par des protéases TNF- $\alpha$ -converting enzymelike protease (TACE). La liaison de RANKL à son récepteur RANK, exprimé par les cellules de la lignée mono- ou macrocytaire (ostéoclastes et cellules dendritiques) et par leurs précurseurs, initie des cascades de signalisations qui régulent la différenciation vers l'ostéoclaste, la fonction et la survie cellulaire.

L'OPG est une glycoprotéine de 380 acides aminés appartenant à la famille des récepteurs tumor necrosis factor (TNF) et est produite par de nombreux tissus dont les vaisseaux et les cellules de la lignée ostéoblastique dans le tissu osseux. Elle est présente sous forme soluble monomérique de 60 kDa ou homodimérique de 120 kDa. L'OPG constitue un récepteur leurre pour RANKL et prévient ainsi l'interaction RANKL–RANK. Elle est également un récepteur leurre pour TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL), un ligand cytotoxique produit par les cellules immunitaires [66]. La liaison OPG–TRAIL neutralise l'activité proapoptotique de TRAIL dont les récepteurs sont situés sur les cellules tumorales.

Si l'implication du couple RANKL–OPG dans la régulation de la masse osseuse est majeure, il joue également un rôle essentiel dans le contrôle de la fonction immunitaire en régulant l'activité des cellules dendritiques, l'organogenèse des ganglions lymphatiques et le développement lymphocytaire. Enfin, des données récentes montrent que le système RANKL–RANK–OPG est impliqué dans la physiopathologie vasculaire. Il pourrait participer,



à la fois, au processus de calcification vasculaire en contrôlant la différenciation des cellules ostéogéniques et à la modulation de la réponse inflammatoire et immunitaire des vaisseaux.

### **3. Le système OPG–RANK–RANKL vasculaire**

Les cellules endothéliales et les CMLV expriment l'OPG de manière constitutive. Par comparaison, RANKL est souvent indétectable dans la paroi artérielle normale. Une expression d'OPG, provenant soit des CMLV soit des cellules endothéliales, a été mise en évidence au niveau de la media et de l'intima des artères calcifiées. Toutefois, Tyson et coll. [67] montrent que les CMLV provenant de calcifications vasculaires expriment moins d'OPG que celles provenant d'artères saines. Les études de transgénèse soutiennent fortement un rôle protecteur de l'OPG sur les calcifications vasculaires. En effet, les souris dont le gène de l'OPG a été invalidé présentent une ostéoporose et développent des calcifications de la média aortique et des artères rénales. RANKL et RANK sont indétectables dans les artères de souris normales mais sont exprimés dans les artères calcifiées des animaux invalidés où l'on retrouve de larges cellules multinucléées RANK<sup>+</sup> analogues aux ostéoclastes. La réintroduction de l'OPG en milieu de gestation à l'aide d'un transgène prévient le développement des calcifications vasculaires, alors qu'une administration transitoire d'OPG en postnatal ne permet pas leur réversibilité. Ces données suggèrent que l'OPG pourrait avoir un rôle préventif sur le processus de calcification vasculaire en bloquant un mécanisme de remodelage analogue à celui de l'os, tout en étant incapable d'agir sur les calcifications en place. Un rôle préventif de l'OPG a pu aussi être mis en évidence vis-à-vis des calcifications induites par la warfarine (antivitamine K) ou de fortes doses de vitamine D.

Les données humaines ne soutiennent cependant pas l'hypothèse d'un rôle protecteur de l'OPG vis-à-vis du processus de calcification vasculaire. En effet, l'OPG est paradoxalement associée positivement aux calcifications vasculaires, et son absence, par délétion homozygote du gène, ne s'accompagne pas d'anomalie vasculaire [68]. Initialement mis en évidence chez la femme âgée, le lien entre maladie cardiovasculaire et taux élevé d'OPG a été confirmé en population générale [69].

Il est donc assez difficile de concilier les données animales et humaines pour définir le rôle de l'OPG sur le processus de calcification vasculaire. L'une des hypothèses actuellement avancée est que l'OPG pourrait être impliquée dans la lutte contre les calcifications et que son

augmentation traduirait alors l'activation de ce système qui serait toutefois dépassé ou insuffisamment efficace.

#### **4. Le système OPG-RANK-RANKL et calcifications vasculaires chez l'urémique**

Les taux sériques d'OPG du patient dialysé sont supérieurs à ceux de la population générale [70]. Ils sont corrélés avec le degré d'insuffisance rénale chez le patient pré-dialysé [71] et avec la durée de dialyse chez l'hémodialysé. In vitro, l'incubation de CMLV avec du sérum urémique entraîne une augmentation de l'expression de l'OPG [61].

L'apparent paradoxe présent dans la population générale qui associe taux élevé d'OPG (inhibiteur des calcifications vasculaires) et augmentation des calcifications vasculaires, est également retrouvé chez le sujet IRC. En effet, l'OPG est corrélée au degré de calcifications vasculaires chez l'hémodialysé [72] à la rigidité vasculaire [73] et représente un facteur prédictif de la progression de ces [74]. Plus récemment, des concentrations élevées d'OPG ont été rapportées comme facteurs prédictifs de mortalité dans cette population [75].

#### ***E. Evaluation des calcifications vasculaires***

Les méthodes d'investigation des calcifications vasculaires ont évolué depuis ces dix dernières années avec l'avènement de techniques d'imagerie de plus en plus performantes. En 2001, une étude de Blacher and coll. ont démontré, au sein d'une population d'IRCt, un lien entre calcifications vasculaires et mortalité cardiovasculaire. Le score de calcification utilisé était un score semi-quantitatif [40].

Le développement de mesures non invasives, en particulier les scanners multicoups sans injection de contraste ou Multirow-detector Spiral Computed Tomography (MSCT), a permis de préciser les données épidémiologiques et les liens avec la mortalité cardiovasculaire. Ainsi, chez l'urémique, les scores de calcification déterminés par Electron Beam Computed Tomography (EBCT) sont systématiquement supérieurs aux sujets à la fonction rénale normale, y compris ceux présentant une artériopathie [76]. La prévalence des calcifications vasculaires chez le patient hémodialysé se situe entre 60 et 90% selon les études.

Les scores de calcification sont nombreux et plus ou moins spécifiques des artères mesurées : le plus connu est le score d'Agatston [77]. Ce score a initialement été décrit pour mesurer les calcifications coronaires mais est aussi utilisé pour mesurer les calcifications de l'aorte thoracique et des valves cardiaques.

En ce qui concerne les calcifications de l'aorte abdominale, les scores scannographiques sont plus variés. Ils consistent pour la plupart à évaluer de manière semi quantitative les calcifications vasculaires [78, 79], d'autres utilisent des reconstructions en trois dimensions [42].

Si le pronostic cardiovasculaire des patients hémodialysés est sombre, celui des patients greffés rénaux est bien différent. En effet, la transplantation semble constituer un facteur « protecteur » des évènements cardiovasculaires.

S'il est reconnu que la RA et les calcifications vasculaires constituent des facteurs de mortalité élevée dans la population des IRCt, peu d'étude ont été menées chez le greffé rénal.

## **VI. TRANSPLANTATION RENALE ET MORTALITE CARDIOVASCULAIRE**

Actuellement, malgré les progrès réalisés dans le domaine de la dialyse qu'il s'agisse de la dialyse péritonéale ou de l'hémodialyse, la TR reste le traitement de référence de l'IRCt. En effet, elle permet dans le meilleur des cas, une récupération quasi complète des fonctions exocrines et endocrines du rein, ce qui est impossible avec les techniques de dialyse. Alors que les pathologies cardiovasculaires restent l'une des premières causes d'hospitalisation et de décès dans la population des insuffisants rénaux [80], l'incidence des maladies cardiovasculaires chez les greffés rénaux est inférieure à celle des patients restés en hémodialyse. Cette incidence reste néanmoins supérieure à celle de la population générale [81]. La TR ne protège pas les « receveurs » des facteurs de risque cardiovasculaire dits « classiques » comme le sexe, l'âge ou les antécédents familiaux, ni des effets indésirables athérogènes dont sont responsables certains immunosuppresseurs. De plus, certains auteurs ont démontré que la diminution des évènements cardiovasculaires était directement corrélée au niveau de fonction rénale [82]. En effet, au-delà d'une certaine valeur de la créatininémie, il existe un risque accru et significatif de décès cardiovasculaire chez les greffés rénaux après un an de transplantation.

### ***A. Facteurs de risque liés à l'insuffisance rénale chronique terminale***

Chez les patients transplantés rénaux développant des évènements cardiovasculaires, les facteurs de risque traditionnels sont habituellement présents avant la TR. L'âge, le sexe, le cholestérol total, le tabac et l'HTA sont responsables, surtout dans les huit premières années de greffe, d'une morbi-mortalité accrue chez le patient transplanté par rapport à la population générale.

Cependant, les données sur l'HTA sont difficiles à confirmer du fait d'une politique de traitement optimal de cette affection. Dans l'étude Vanrenterghem et coll, l'utilisation d'un traitement antihypertenseur efficace est associée à une diminution significative du risque de mortalité mais pas avec celle du nombre d'évènements cardiovasculaires [83]. De plus, l'emploi d'un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou antagoniste du

récepteur de l'angiotensine de type 2 (ARA II) ne semble pas avoir d'effet sur la prévalence des pathologies cardiovasculaires. Des résultats similaires ont été retrouvés dans l'étude d'Opelz et coll. en 2006 ne retrouvant pas d'amélioration de survie du greffon chez des receveurs traités par IEC ou ARA II [84]. Ces données vont à l'encontre de nos connaissances actuelles chez les insuffisants rénaux modérés. En effet, l'étude de Tokmakova et coll. en 2004 (étude SAVE) montrait une réduction des évènements cardiovasculaires des patients sous IEC [85].

Pour certains auteurs, on retrouve certains facteurs de risque traditionnels comme l'IMC supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup> qui définit le stade de l'obésité et les antécédents personnels qui sont des facteurs de risque cardiovasculaire forts chez le transplanté [86].

Chez le patient hémodialysé, il a été montré que l'hypoalbuminémie retrouvée au début de la dialyse était fortement corrélée à un risque élevé de mortalité. Des informations plus récentes ont mis l'accent sur des associations entre malnutrition, inflammation et athérosclérose chez le patient insuffisant rénal ce qui tend à expliquer cette corrélation [87]. Cependant, il n'est pas possible actuellement de définir l'origine nutritionnelle ou inflammatoire de cette hypoalbuminémie, il s'agit probablement d'une origine mixte.

En ce qui concerne le bilan lipidique, l'association entre un taux élevé de triglycérides, l'augmentation des évènements cardiovasculaires et la diminution de la survie n'est pas une surprise. Kasiske et coll. ont démontré, dans l'une de leurs études, que le HDL-cholestérol était le meilleur marqueur d'évènements cardiovasculaires [88]. Cependant, l'utilisation de statines en post greffe a montré que normaliser le cholestérol total ou le LDL-cholestérol sur 5 à 6 ans diminuait les décès d'origine cardiaque mais pas les AVC ni la mortalité toutes causes confondues [89].

Chez les greffés, il est reconnu qu'un taux d'hémoglobine bas est lié à une augmentation de la morbi-mortalité cardiovasculaire [90].

Avancée dans plusieurs études, la durée d'exposition à la dialyse avant la greffe est proportionnelle au risque de développer une pathologie cardiovasculaire d'où l'intérêt de promouvoir les greffes préemptives permettant ainsi une amélioration du pronostic vital des patients greffés [91].

## ***B. Facteurs de risque imputables à la transplantation rénale***

Des facteurs métaboliques et pharmacologiques, intervenant dès le début de la transplantation rénale, influencent la survenue d'évènements cardiovasculaires. La prise de corticoïdes dans le cadre du traitement immunosuppresseur est un des éléments les plus péjoratifs. Effectivement, des études réalisées sur des schémas d'immunosuppression dépourvus de corticoïdes ont montré une diminution des évènements cardiovasculaires à court [92] et à long terme [93]. Les analyses sur la greffe avec corticothérapie limitée à un an trouvent des résultats similaires aux connaissances actuelles. Pour certains auteurs, le diabète cortico-induit serait une explication supplémentaire au rôle athérogène des corticoïdes [94].

En ce qui concerne les autres immunosuppresseurs, l'adjonction et le choix de l'anticalcineurine n'a pas d'impact sur les évènements cardiovasculaires et sur la survie des patients comme l'ont confirmé certains auteurs [95]. L'étude de Varenterghem et coll. a mis en évidence avec surprise que les patients sous azathioprine ont développé plus d'évènements cardiovasculaires que les patients sous mycophénolate mofétil ou ne recevant pas d'antimétabolite. Aucune autre donnée dans la littérature ne retrouve une telle observation. Néanmoins, on ne peut exclure le fait que les patients sous azathioprine ont reçu une dose cumulée de corticoïdes plus importante que les patients sous mycophenolate mofétil ou ne recevant pas d'antimétabolite [83].

Pour certains auteurs, le niveau élevé de créatinine un an après la transplantation rénale peut être un facteur de risque cardiovasculaire [82, 96].

## ***C. Rigidité artérielle et transplantation rénale***

S'il semble convenu que l'amélioration du pronostic cardiovasculaire dépend de la fonction rénale, son mécanisme est encore mal compris. Comme nous l'avons expliqué auparavant, la RA est un facteur prédictif cardiovasculaire indépendant de mortalité cardiovasculaire chez le patient hémodialysé et les effets de la transplantation rénale sur cette anomalie sont peu connus. Si on compare la RA chez les patients transplantés rénaux et la population générale, on retrouve une RA plus élevée chez les greffés [97]. Plusieurs travaux ont été réalisés afin de connaître l'évolution de la RA après la TR ainsi que son implication

dans l'amélioration du pronostic cardiovasculaire et on constate que les résultats varient d'une étude à l'autre.

Certaines études ont montré une amélioration significative des indicateurs vasculaires comme l'équipe Covic et coll en 2003 [98]. Cette équipe a montré une diminution de la VOP et de l'index d'augmentation, autre marqueur de RA, chez vingt greffés comparativement à vingt patients restés en hémodialyse. Cependant, pas de différence significative avec le groupe contrôle n'a pu être mise en évidence. Plus récemment l'équipe de Keven et coll. a décrit des résultats similaires [99].

D'autres auteurs ont au contraire, retrouvé une augmentation de la RA. Les rejets aigus et le tabac ressortaient comme les principaux facteurs de progression de la RA ainsi que la diminution du débit de filtration glomérulaire [100, 101]

En ce qui concerne le traitement immunosuppresseur, certains auteurs ont insisté sur son rôle comme déterminant de l'évolution de la RA en post greffe. C'est le cas de la ciclosporine qui a été incriminée comme facteur favorisant de la RA ainsi que du développement d'affections cardiovasculaires [102]. D'autres études n'ont pas retrouvé cependant de différence significative entre un traitement par ciclosporine et tacrolimus [103]. Le traitement par everolimus serait lui moins déterminant dans le développement de la RA [104].

Devant ces résultats contradictoires, nous avons débuté, en 2007, notre propre étude sur l'évolution de la RA après TR.

#### ***D. TRANSARTE et TRANSARTE II***

Afin d'étudier l'évolution de la rigidité artérielle chez le patient transplanté rénal nous avons débuté en 2007 au CHU de Nancy, la première étude prospective longitudinale comparant les données vasculaires chez 100 patients inscrits sur liste d'attente de greffe : TRANSARTE.

Ce premier protocole avait pour objectif principal l'étude des effets de la transplantation rénale sur l'évolution de la rigidité artérielle dans une population de patients insuffisants rénaux terminaux. La première visite lors de l'inclusion comprenait la mesure de la RA, de l'épaisseur intima-média, ainsi que la recherche de calcifications vasculaires des troncs supra-

aortiques. La 2<sup>ème</sup> visite était réalisée un an après et comprenait la mesure des mêmes paramètres. Pour les patients greffés entre les deux visites, la 2<sup>ème</sup> a été réalisée au moins 3 mois après la transplantation. Nous avons pu alors constituer deux groupes et comparer l'évolution de la RA chez les patients transplantés rénaux et ceux restés en hémodialyse. Les résultats avaient montré qu'il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes. Cependant, le recul entre la TR et la 2<sup>ème</sup> mesure de RA était relativement court (médiane à 7 mois). C'est pourquoi nous avons décidé de poursuivre les mesures dans un nouveau protocole : TRANSARTE II.

Dans TRANSARTE II, la population étudiée est la même que dans TRANSARTE (13 patients sont sortis d'étude entre les deux premières visites). Le design de ce nouveau protocole prévoit pour les 34 patients ayant bénéficié d'une mesure de la RA après la TR, une nouvelle visite à 3, 4 et 5 ans de la date anniversaire de la greffe. Pour les patients ayant été transplantés après la deuxième visite de TRANSARTE II, une mesure de la RA sera réalisée dans l'année suivant la greffe (comme ont pu en bénéficier les patients greffés dans TRANSARTE II) puis à 3, 4 et 5 ans. Une mesure annuelle de la RA est réalisée chez les patients hémodialysés. Ce suivi sur plusieurs années nous permet d'avoir un recul plus conséquent que dans TRANSARTE.

Cependant, devant l'absence de résultats significatifs dans TRANSARTE, il nous a semblé intéressant d'étudier d'autres paramètres déterminants dans la genèse de la RA, à savoir, les calcifications vasculaires.

### ***E. Transplantation rénale et calcifications vasculaires :***

Les effets de la TR sur les calcifications vasculaires sont mal connus. Une étude a montré en 2004 des évolutions différentes en fonction de la localisation des calcifications. Les calcifications des artères coronaires ralentissent ou se stabilisent après une transplantation rénale réussie, tandis que les calcifications aortiques tendent à poursuivre leur progression [48]. D'autres études plus récentes montrent au contraire une régression des calcifications coronaires [105].



Finalement, peu ou pas d'étude sur l'évolution des calcifications vasculaires aortiques après TR ont été réalisées. Nous savons cependant que ces calcifications correspondent à un facteur prédictif de mortalité cardiovasculaire chez le transplanté rénal [106].

Afin de mesurer l'évolution des calcifications vasculaires en post greffe, nous allons vous proposer une étude intermédiaire qui permettra de valider une technique scannographique de mesure des calcifications, jamais utilisée dans cette population. Nous allons comparer la RA et le volume des calcifications chez des patients sur liste d'attente de greffe.

## VII. ETUDE TRANSVERSALE MONOCENTRIQUE

### ***A. Objectif principal :***

L'objectif principal de ce travail est d'étudier la relation entre calcifications vasculaires et RA dans une population d'insuffisants rénaux chroniques terminaux inscrits sur liste d'attente de greffe.

### ***B. Matériels et méthodes***

#### **1. Population étudiée**

Pour mieux comprendre comment les patients ont été inclus, nous allons reprendre successivement les critères d'inclusion de TRANSARTE et TRANSARTE II puis ceux du travail présenté dans cette thèse (Figure 15).

Pour TRANSARTE, 100 patients en IRC sont recrutés à partir de la liste d'attente de transplantation rénale. Tous les patients sont dialysés ou en instance de dialyse ( $\text{Clcr} \leq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, définie selon la formule du MDRD), et répartis dans les centres de dialyse de Lorraine et du Luxembourg. Les critères d'inclusion sont les suivants : âge compris entre 35 et 65 ans (afin d'obtenir une population homogène), patients candidats à une première transplantation rénale et inscrits sur liste d'attente, IRC stade 4, 5 ou 5D. Les critères d'exclusion sont les suivants : transplantation rein-pancréas, contre-indication à la greffe rénale, antécédent de greffe rénale antérieure.

Les inclusions se sont déroulées sur la période de Janvier à Août 2007. Après information du patient et recueil du consentement éclairé, une première mesure de RA a été effectuée chez tous les patients. Une deuxième visite est réalisée un an après la première entre Janvier et Août 2008. Entre les deux visites, 13 patients sont sortis d'étude : 3 décès, 4 exclus en cours d'étude pour évènements cliniques intercurrents graves, 6 retraits de consentement.

Le critère d'inclusion de TRANSARTE II est d'avoir fait partie de la cohorte TRANSARTE. Les inclusions ont débuté le 1<sup>er</sup> janvier 2010 et devraient se terminer au 31 décembre de la même année selon notre planning prévisionnel. Au 1<sup>er</sup> septembre 2010, 55 patients ont été inclus dans TRANSARTE II, 21 patients de la cohorte initiale ne participent pas à ce nouveau protocole (8 refus, 3 inclus dans un autre protocole, 8 événements cliniques intercurrents graves, 2 décès), 11 sont en attente de la première visite de TRANSARTE II. Nous avons sélectionné parmi les 55 patients inclus dans TRANSARTE II, 37 qui ont été transplantés et qui ont bénéficié d'un scanner en péri-greffe (J-1, J+21). La visite prise en compte est celle qui précède la TR, le délai entre celle-ci et la réalisation du scanner varie entre 1 et 6 mois.

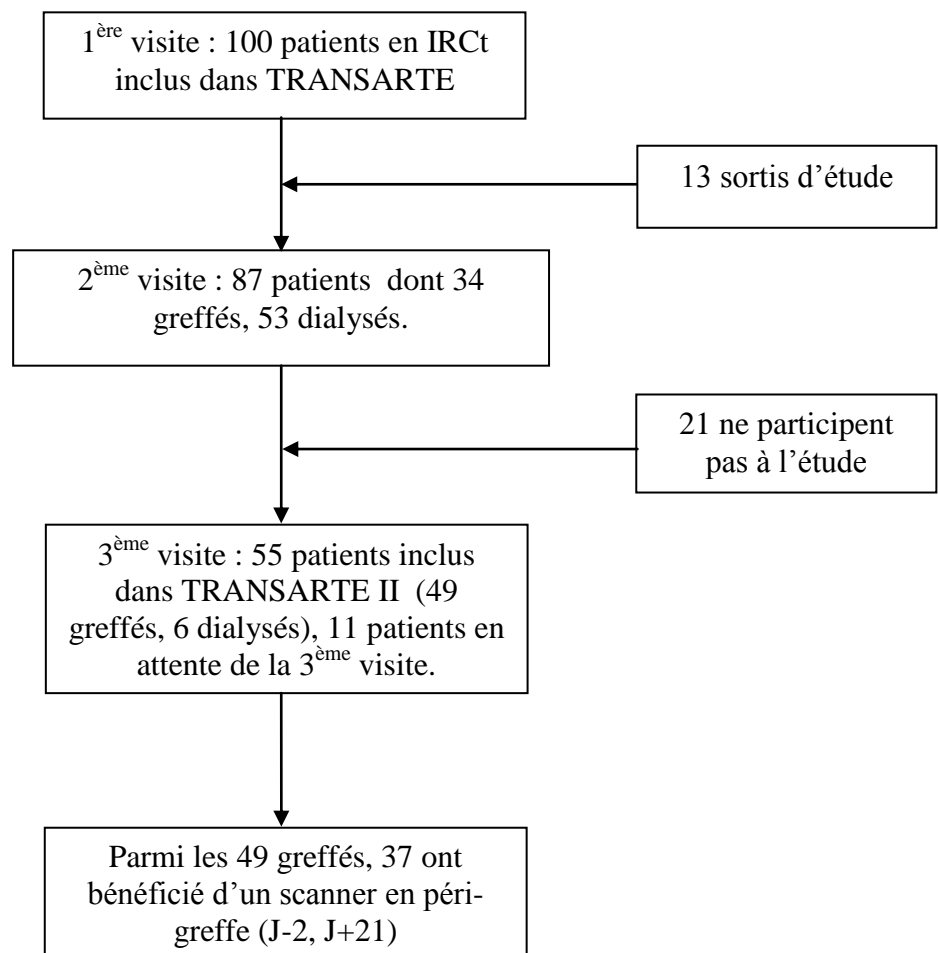


Figure 15 : Flow chart de l'étude clinique

## **2. Mesure de la VOP**

La mesure de la VOP a été évaluée par deux méthodes différentes, le système Complior® [35] et le système PulsePen® [36], pour les raisons suivantes : le Complior® a déjà été utilisé chez les insuffisants rénaux terminaux à la différence du PulsePen®. L'utilisation de ces deux méthodes nous a permis de comparer les données issues de PulsePen® à celles issues d'un système bien connu dans cette population. Nous avons testé la corrélation entre ces deux méthodes, qui est positive ( $r = 0,71$ ,  $p < 0,0001$ ). De plus, le PulsePen® fournit des informations non accessibles avec Complior®. En effet, cette technique permet d'évaluer les pressions centrales.

## **3. Mesure des pressions artérielles**

Les pressions artérielles périphériques sont obtenues à l'aide d'un sphygmomanomètre semi-automatique (DYNAMAP®). La mesure de la pression artérielle moyenne centrale (PAMc) est obtenue par la formule suivante :  $PAMc = PAsc - PPc/3$  où la PAsc correspond à la pression artérielle systolique centrale, PPc correspond à la pression pulsée centrale qui est obtenue en calculant la différentielle entre PAsc et PADc (Pression Artérielle Diastolique centrale).

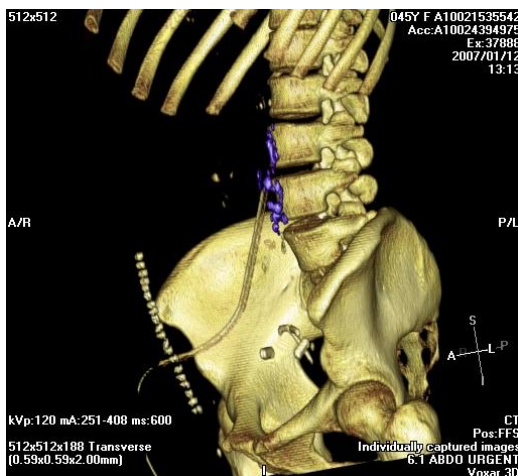
## **4. Echographie carotidienne**

Chaque patient a bénéficié d'une échographie carotidienne, les images ont été obtenues à partir d'un échographe haute résolution (ESAOTE AU5) avec un transducteur (7,5 MHz) en mode bidimensionnel. Les coupes ont été effectuées de la carotide commune jusqu'à la bifurcation carotidienne. Pour chaque patient, l'existence ou non de plaques d'athérome a été relevée.

## **5. Scanner abdominal**

Pour quantifier les calcifications vasculaires de l'aorte abdominale, tous les patients ont bénéficié d'un scanner non injecté, 64 barrettes (Lightspeed VCT, GE Healthcare, Milwaukee, Winsconsin, USA). L'évaluation des calcifications de l'aorte abdominale s'est faite en plusieurs étapes (Figure 16) :

- Nous avons débuté par une reconstruction en trois dimensions de l'aorte abdominale par le logiciel Voxar 3D®.
- Puis nous avons sélectionné la portion de l'aorte à étudier en commençant au niveau du hiatus diaphragmatique pour la limite supérieure jusqu'à 5 cm au dessus de la bifurcation aortique pour la limite inférieure. Nous avons préféré exclure la bifurcation dans nos mesures, cette dernière étant fréquemment calcifiée indépendamment du reste de l'aorte.
- Pour finir, nous avons réalisé trois mesures de volume de calcification en prenant des seuils croissants d'atténuation (exprimés en Unité Hounsfield, UH). Un seuil d'atténuation correspond à la densité minimale des éléments reconstruits : un seuil supérieur à 130 UH, valeur précédemment utilisée dans cette population [78] et dans le score d'Agatston [77] un supérieur à 100 UH et un supérieur à 160 UH. Pour chaque seuil, nous avons ensuite sélectionné manuellement les voxels correspondant aux calcifications vasculaires. Un voxel est un pixel en trois dimensions, utilisé en imagerie médicale 3D par traitement numérique de coupes 2D issues des appareils d'investigation. Le volume total des calcifications, exprimé en  $\text{cm}^3$ , a été calculé comme la somme de tous les voxels sélectionnés.



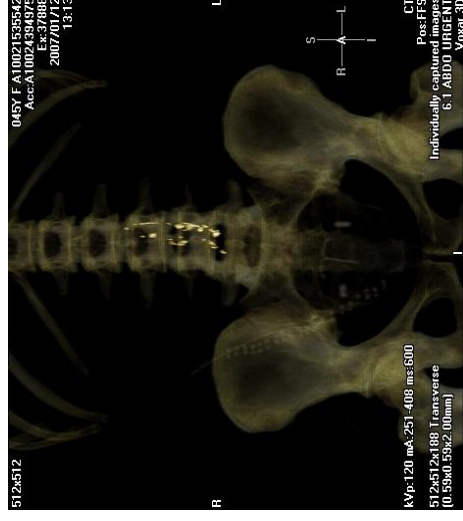


Figure 16 : Mesure de calcification de l'aorte abdominale. Voxar®

## 6. Données biologiques

Elles comprennent l'hémoglobine, la créatininémie, la CRP, la calcémie, la phosphorémie et la glycémie.

## 7. Analyses statistiques

Le critère de jugement principal est la corrélation entre VOP et calcifications vasculaires. Le critère secondaire est l'évaluation des facteurs déterminant le développement de ces calcifications. Les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS V8.2 (SAS Institute, Cary, NC, USA). Elles ont été conduites au seuil de risque bilatéral  $\alpha = 5\%$ . Pour les procédures de corrélation, nous avons utilisé le coefficient de Spearman.

## C. Résultats

### 1. Caractéristiques cliniques de la population

Les caractéristiques cliniques et biologiques de la population sont décrites dans les tableaux 2, 3 et 4. L'âge moyen de la population est de  $52 \pm 7$  ans. Le sex-ratio est de 17 hommes pour 20 femmes. L'indice de masse corporelle est de 27,8 en moyenne  $\pm 4,5$  kg/m<sup>2</sup>.

Sept patients (19 %) présentent des antécédents d'évènements cardiovasculaires (cardiopathie coronarienne, accident vasculaire cérébral, artériopathie oblitérante des membres inférieurs), 5 (14 %) sont diabétiques, 17 (46 %) sont fumeurs ou d'anciens fumeurs. Trente trois (89 %) présentent des antécédents d'hypertension artérielle, 14 (38%) d'hypercholestérolémie. Vingt et un (57 %) patients sont sous IEC et/ou ARAAII. La pression artérielle systolique moyenne est de 136 +/- 19 mmHg, la pression artérielle diastolique moyenne est 81 +/- 13 mmHg. Vingt huit (76%) patients sont dialysés, 8 (22%) en insuffisance rénale chronique de stade 5, 1 (2%) au stade 4. La moyenne d'ancienneté de dialyse est de 23 mois (1-49).

<b>PATIENTS (N = 37)</b>	
Age (année)	52 +/- 7 (36-63)
Sexe masculin (%)	17 (46)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28 +/- 4 (17-36)
PAS (mmHg)	136 +/- 19 (97-195)
PAD (mmHg)	81 +/- 13 (56-112)
Pulsations (bpm)	75 +/- 11 (52-95)
Antécédents :	
• Diabète (%)	5 (14)
• Tabac (%)	17 (46)
• HTA (%)	33 (89)
• Hypercholestérolémie (%)	14 (38)
• Evènements cardiovasculaires (%)	7 (19)
Insuffisance rénale chronique :	
• Stade 4 (%)	1(2)
• Stade 5 (%)	8 (22)
• Dialyse (%)	28 (76)
Traitement : IEC et/ou ARAA 2 (%)	21 (57)
Hémoglobine (g/dl)	11,6 +/- 1,3 (7,2-14,2)
Glycémie (g/l)	1,4 +/- 1,1 (0,71-4,7)
CRP (mg/l)	3,2 +/- 3,73 (0-13)
Calcémie (mg/l)	91 +/- 7,7 (70-108)
Phosphorémie (mg/l)	56 +/- 15 (34-100)

Tableau 2 : Caractéristiques cliniques et biologiques de la population

## 2. Caractéristiques biologiques

En moyenne, l'hémoglobine est de 11,6 +/-1,3 g/dl, la CRP de 3,2 +/- 3,73 mg/l, la glycémie de 1,4 +/- 1,1 g/l, la calcémie de 91 +/- 8 mg/l et la phosphorémie de 56 +/- 15 mg/l.

## 3. Caractéristiques vasculaires

La mesure de VOP est de 10,15 +/- 2,7 m/s en moyenne selon PulsePen® et 8,7 +/- 2,4 m/s avec Complior®. Les valeurs de pressions artérielles centrales sont : systolique 123 +/- 18 mmHg, diastolique 81 +/- 13 mmHg, pulsée 99 +/- 14 mmHg. Dix patients (27 %) ont des plaques d'athérome carotidien. Parmi ces patients, un présente trois plaques, six en ont deux et trois en ont développé qu'une seule. Le volume de calcifications vasculaires > à 100 UH est de 2,27 +/- 3,03 cm<sup>3</sup>, > à 130 UH de 1,86 +/- 2,53 cm<sup>3</sup> et > 160 UH de 1,67 +/- 2,3cm<sup>3</sup> (tableau 3).

	<b>PATIENTS (n = 37)</b>
VOP Complior® (m/s)	8,6 +/- 2,4 (4,8-13,7)
VOP PulsePen® (m/s)	10,2 +/- 2,7 (5,4-16,6)
PAS centrale (mmHg)	123 +/- 18 (88-184)
PAD centrale (mmHg)	81 +/- 13 (55-112)
PAM centrale (mmHg)	99 +/- 14 (69-129)
Plaques d'athérome carotidien (%)	10 (27)
Volume de calcifications aortiques (cm <sup>3</sup> )	
• > 100 UH	2,27 +/- 3,03 (0-11,56)
• > 130 UH	1,86 +/- 2,53 (0-9,23)
• > 160 UH	1,67 +/- 2,3 (0-7,9)

Tableau 3 : Caractéristiques vasculaires de la population



<b>Patients (N°)</b>	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
<b>Age (année)</b>	45	60	51	49	47	36	46	40	60	47	53	52	48
<b>Sexe</b>	F	H	F	H	H	H	H	F	F	H	F	F	F
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	22,3	27,7	29,4	20,6	23,9	17,3	25	25 ,5	30,7	30 ,9	20 ,8	31,6	32
<b>PAS (mmHg)</b>	147	195	127	141	168	117	145	148	149	131	137	140	151
<b>PAD (mmHg)</b>	83	96	71	84	112	78	92	90	76	56	99	80	99
<b>Antécédents</b>													
• HTA	O	O	O	O	O	N	O	O	O	O	O	O	O
• Diabète	N	O	N	N	N	N	N	N	O	N	N	O	N
• Tabac (actuel ou ancien)	O	O	N	O	O	N	N	O	N	N	N	N	N
• Hypercholestérolémie	N	N	O	O	O	N	N	N	O	N	O	N	N
• Evènements cardiovasculaires	N	N	N	N	O	N	N	N	O	N	O	O	N
<b>Ancienneté de dialyse (mois)</b>	0	36	15	24	22	1	15	32	13	19	25	37	0
<b>Traitement IEC et/ou ARA II</b>	N	O	N	O	O	O	N	N	O	N	N	N	N
<b>VOP selon Complior (m/s)</b>	10,4	12,1	7,4	7,7	9,8	5,7	4,9	6,1	11,3	6,3	8,4	11,7	7,6
<b>VOP selon PulsePen (m/s)</b>	8,015	12,07	11,75	10,7	11,71	7,04	7,94	8,02	14 ,63	7 ,17	9,69	16,58	7,38
<b>Volumes de calcification vasculaire (cm<sup>3</sup>)</b>													
• > 100 UH	1,29	5,08	4,74	9,21	2,75	0	0	0,02	6,95	0,38	3,66	5,2	0
• > 130 UH	1	4,17	4,05	8,19	2,35	0	0	0,02	6,07	0,33	3,03	4,18	0
• > 160 UH	0,85	3,67	3,7	7,78	2,23	0	0	0,01	5,58	0,3	2,74	3,73	0

<b>Patients (N°)</b>	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
<b>Age (année)</b>	53	59	51	55	42	50	62	63	46	39	43	55	61
<b>Sexe</b>	F	H	H	H	F	F	F	F	F	H	H	F	F
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	33,3	26,2	32,1	25,6	35,9	25,8	26,9	32,9	34,9	26,3	29,7	30	20
<b>PAS (mmHg)</b>	127	149	118	97	141	133	127	138	102	164	129	132	172
<b>PAD (mmHg)</b>	77	92	68	63	91	84	72	60	56	109	97	88	82
<b>Antécédents</b>													
• HTA	O	O	O	O	O	N	O	O	N	O	O	O	O
• Diabète	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	O	N
• Tabac	N	O	O	O	N	N	N	N	N	N	O	O	N
• Hypercholestérolémie	N	N	N	O	N	N	N	N	O	O	N	N	N
• Evènements cardiovasculaires	N	N	O	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
<b>Ancienneté de dialyse (mois)</b>	49	0	0	20	30	0	40	44	38	36	36	0	0
<b>Traitement IEC et/ou ARA II</b>	N	N	N	O	N	N	O	O	N	O	O	O	O
<b>VOP selon Complior (m/s)</b>	9	11,2	8,3	9,5	7,1	8,5	10	9,1	7,3	7,6	5,2	12,8	13,7
<b>VOP selon PulsePen (m/s)</b>	10,7	13,2	8,7	7,8	8,33	8,35	11,46	9,22	7,18	9,36	9,59	15,61	14,91
<b>Volumes de calcification vasculaire (cm<sup>3</sup>)</b>													
• > 100 UH	0,31	1,51	7,93	11,56	0,02	0,03	3,02	0,54	0	0,03	0,54	0,38	2,53
• > 130 UH	0,25	1,12	6,42	9,23	0,02	0,02	2,44	0,44	0	0,02	0,46	0,29	1,69
• > 160 UH	0,21	1	5,72	7,99	0	0,02	2,12	0,4	0	0,01	0,41	0,25	1,39

<b>Patients (N°)</b>	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37
<b>Age (année)</b>	59	42	53	50	60	52	58	59	47	57	50
<b>Sexe</b>	H	F	F	H	H	F	F	H	H	F	H
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	22,2	28,1	22,6	25,7	30,1	30,1	25,3	26,1	35,3	32	28,4
<b>PAS(mmHg)</b>	131	113	116	113	142	108	135	136	136	119	131
<b>PAD (mmHg)</b>	81	73	68	68	76	73	78	80	79	72	83
<b>Antécédents</b>											
• HTA	N	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O
• Diabète	N	N	N	N	O	N	N	N	N	N	N
• Tabac	O	O	O	O	O	O	N	N	O	N	N
• Hypercholestérolémie	O	N	N	O	O	N	O	N	O	O	N
• Evènements cardiovasculaires	O	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
<b>Ancienneté de dialyse (mois)</b>	29	16	0	2	21	0	9	17	16	1	1
<b>Traitement IEC et/ou ARA II</b>	N	O	O	O	O	O	O	N	O	O	O
<b>VOP selon PulsePen (m/s)</b>	10,6	6,5	8,4	5,8	11,4	6,5	7,2	6,5	11,5	4,8	7,7
<b>VOP selon Complior (m/s)</b>	11,1	8,17	8,12	5,4	14,76	7,19	10,5	10,56	11,1	9,15	9,17
<b>Volumes de calcification vasculaire (cm<sup>3</sup>)</b>											
• > 100 UH	2,37	1,93	0,12	0,06	1,85	0,1	0,85	7,81	0,58	0,51	0,11
• > 130 UH	1,74	1,67	0,07	0,03	1,58	0,05	0,67	6,45	0,39	0,37	0,08
• > 160 UH	1,48	1,52	0,07	0,02	1,42	0,03	0,59	6,03	0,31	0,33	0,06

Tableau 4 : Récapitulatif des données cliniques et vasculaires pour chaque patient.

## 4. Corrélation

Le coefficient de corrélation entre les volumes de calcifications > 100 UH et ceux > 130 UH est  $r = 0,99$  avec  $p < 0,0001$ . Les mêmes valeurs sont retrouvées entre les volumes > 130 UH et ceux > 160 UH (Tableau 5).

Nous avons décidé de vous présenter uniquement les corrélations > 130 UH (seuil d'atténuation le plus utilisé dans la littérature), les corrélations avec les autres seuils d'atténuation étant similaires.

On ne met pas en évidence de relation entre les calcifications vasculaires et les valeurs du bilan phosphocalcique (calcémie, phosphorémie et produit phosphocalcique). Parmi tous les facteurs testés avec les calcifications de l'aorte abdominale, on ne retrouve de corrélations significatives qu'avec l'âge ( $p = 0,0006$ ), les antécédents cardiovasculaires ( $p = 0,03$ ) et les plaques d'athérome ( $p = 0,03$ ). On ne constate pas de différence significative entre les deux groupes, dialysés et non dialysés, en termes de volume de calcifications vasculaires (Tableau 6). Aucun lien entre l'ancienneté de dialyse et le volume des calcifications n'a été mis en évidence.

Il existe une corrélation entre la VOP selon PulsePen® et Complior® et le volume des calcifications vasculaires > 130 UH avec respectivement  $r = 0,55$  ( $p = 0,001$ ) et  $r = 0,38$  ( $p = 0,03$ ). Après ajustement sur l'âge, le sexe, les pressions artérielles périphériques systoliques, les antécédents de diabète, la dialyse et le traitement par IEC et/ou ARA II, la corrélation est toujours significative avec PulsePen®  $r = 0,4$  ( $p = 0,04$ ) mais pas avec Complior®  $r = 0,3$  ( $p = 0,14$ ) (Figure 17).

	CALCIFICATIONS VASCULAIRES > 100 HU	CALCIFICATIONS VASCULAIRES > 130 HU	CALCIFICATIONS VASCULAIRES > 160 HU
VOP PulsePen® (m/s)	<b>0,0003</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>
VOP Complior® (m/s)	<b>0,02</b>	<b>0,03</b>	<b>0,004</b>
VOP PulsePen® (m/s) ajustée	<b>0,03</b>	<b>0,04</b>	<b>0,04</b>
VOP Complior® (m/s) ajustée	0,1	0,14	0,19
Calcémie (mg/l)	0,47	0,49	0,58
Phosphorémie (mg/l)	0,42	0,42	0,44
Produit phospho-calcique	0,31	0,31	0,33
Age (année)	<b>0,0006</b>	<b>0,0006</b>	<b>0,0009</b>
Sexe (H/F)	0,36	0,34	0,37
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	0,44	0,45	0,41
PAS (mmHg)	0,63	0,65	0,74
PAD (mmHg)	0,48	0,5	0,46
Patient dialysé	0,47	0,38	0,41
Traitement IEC et/ou ARAA 2	0,32	0,28	0,27
Antécédents :			
• Diabète	0,08	0,09	0,09
• Tabac	0,28	0,31	0,31
• Hypercholestérolémie	0,13	0,15	0,13
• HTA	0,36	0,34	0,32
• Cardiovasculaires	<b>0,02</b>	<b>0,03</b>	<b>0,03</b>
Ancienneté de dialyse (mois)	0,5	0,42	0,52
Plaques d'athérome (présence/absence)	<b>0,0006</b>	<b>0,0009</b>	<b>0,0003</b>
PAS centrale (mmHg)	0,45	0,47	0,47
PAD centrale (mmHg)	0,46	0,48	0,48
PAM centrale (mmHg)	0,78	0,79	0,79

Tableau 5 : Corrélation entre les calcifications vasculaires selon trois seuils d'atténuation de mesure et les principales variables

	<b>PATIENTS DIALYSES (n = 28)</b>	<b>PATIENTS NON DIALYSES (n = 9)</b>	<b>P</b>
Volume de calcifications aortiques (cm <sup>3</sup> ) :			
• > 100 UH	2,5 +/- 3,18 (0-11,56)	1,54 +/- 2,55 (0-7,93)	0,47
• > 130 UH	2,08 +/- 2,66 (0-9,23)	1,18 +/- (0-6,42)	0,38
• > 160 UH	1,88 +/- 2,42 (0-7,99)	1,04 +/- 1,83 (0-5,72)	0,4

Tableau 6 : Comparaison des volumes de calcification selon trois seuils de mesure entre la population dialysée et non dialysée

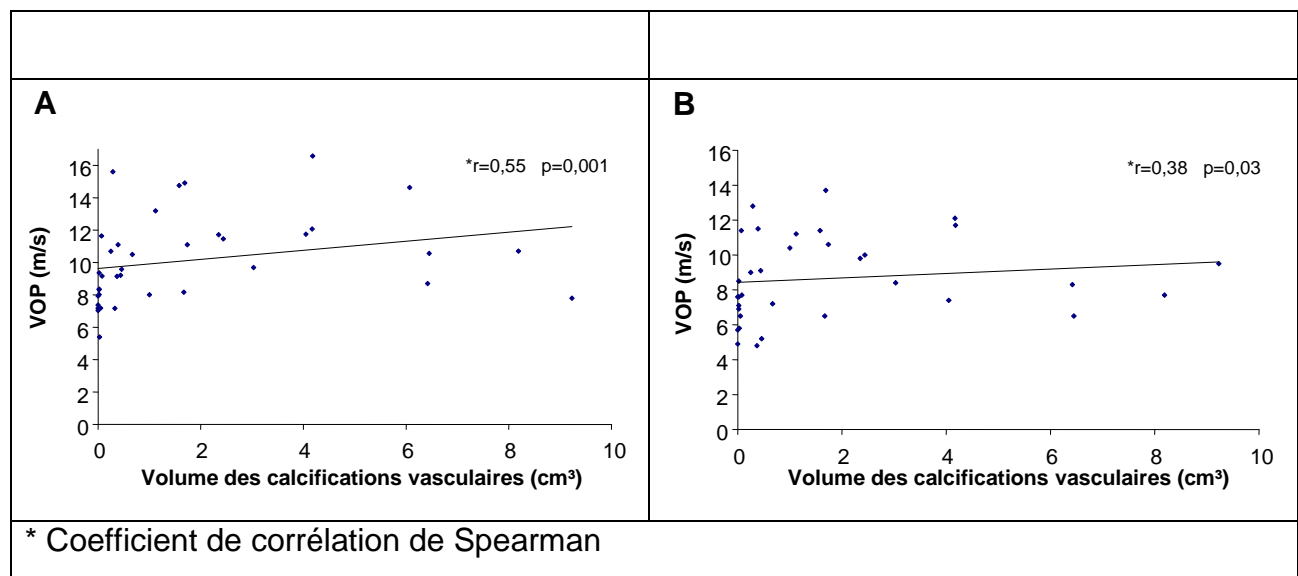


Figure 17 : Relation entre calcifications vasculaires > 130 UH et VOP selon PulsePen® (A) et Complior® (B).

## ***D. Discussion***

### **1. Population**

La population étudiée ici est une population d'IRC de stade 4, 5 et 5D sélectionnée puisque elle est inscrite sur liste d'attente de greffe et donc exempte, en théorie, d'une comorbidité lourde, notamment cardiovasculaire : faible proportion de patients diabétiques, HTA bien contrôlée, peu d'antécédents cardiovasculaires. Nous avons choisi d'exclure les patients ayant déjà bénéficié d'une première TR car nous ne connaissons pas actuellement les conséquences d'un traitement immunosuppresseur à long terme sur la RA. En effet, il a été décrit que les anticalcineurines étaient responsables d'une modification de la compliance artérielle avec accroissement du risque cardiovasculaire [107]. Les phénomènes de rejet pourraient avoir des conséquences sur la mesure de la VOP et de la RA [100]. De plus, on ne connaît pas l'effet de la modification de l'anatomie vasculaire sur la mesure de la VOP, ce pourquoi nous avons exclu les greffes rein-pancréas qui ajoutent la présence de deux lits vasculaires en parallèle de l'aorte, rein et pancréas étant branchés sur l'iliaque externe. Nous avons choisi de limiter l'inclusion aux patients âgés de 35 à 65 ans ce qui a permis d'éliminer les receveurs les plus âgés, afin d'éviter les facteurs confondants. On constate par ailleurs que les taux d'hémoglobine sont dans les cibles thérapeutiques requises, le syndrome inflammatoire reste modéré, calcémie et phosphorémie sont proches des recommandations des KDIGO 2009 [108]. Ceci montre à nouveau que cette population diffère par rapport à la population prévalente des IRCt dans nos centres de dialyse [109].

### **2. VOP et calcifications vasculaires**

Comme il a été démontré précédemment avec d'autres méthodes d'investigation, nous avons retrouvé dans notre étude une corrélation entre le volume des calcifications vasculaires et la RA [40, 56]. Si d'autres études ont montré des résultats similaires avec le Complior® [42] c'est la première qui permet de mettre en évidence une telle corrélation entre la RA évaluée par PulsePen® et les calcifications vasculaires dans cette population. Ce d'autant plus, que la corrélation avec le PulsePen® est confirmée après ajustement avec l'âge, le sexe,

les pressions artérielles périphériques systoliques, les antécédents de diabète, la dialyse, le traitement par IEC et/ou ARA II qui sont les principaux facteurs confondants dans l'augmentation de la RA [37-39].

Ces résultats sont d'autant plus intéressants qu'ils vont permettre le suivi dans cette cohorte des pressions centrales évaluées uniquement par le PulsePen®.

### **3. Calcifications vasculaires et autres facteurs de risque**

Hormis les troubles du bilan phosphocalcique dans l'IRCt, les facteurs de risque de développement des calcifications vasculaires sont principalement l'âge, élément que l'on retrouve dans cette étude ( $r = 0,53$ ,  $p = 0,0006$ ) et l'ancienneté de dialyse [53] non retrouvée de manière significative ici. L'HTA systolique et la dyslipidémie ont aussi été mises en évidence par certains auteurs [48].

Ces deux dernières données ne sont pas mises en évidence du fait d'un bon contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire dans cette population et du fait qu'il s'agisse ici d'une étude transversale.

### **4. Calcifications vasculaires et imagerie**

Peu d'études ont utilisé notre score de calcification par reconstruction en trois dimensions de l'aorte abdominale pour étudier la VOP. En effet, les premiers scores utilisés pour comparer les calcifications vasculaires à la RA utilisaient des scores semi-quantitatifs qui comprenaient la réalisation d'une échographie carotidienne, de l'aorte abdominale, des axes iliofémoraux et des jambes. Ces données étaient complétées par une radiographie de l'abdomen et du pelvis [40, 56]. L'avantage de ces deux techniques réside dans leur simplicité d'utilisation et d'interprétation, leur faible coût et dans la possibilité de différencier les calcifications médiales et intimes [76]. Cependant, ces techniques sont peu utilisées pour étudier la progression des calcifications vasculaires dans le temps et leurs sensibilités sont relativement faibles [51].

La considération du scanner comme « Gold Standard » dans l'évaluation des calcifications vasculaires provient de sa meilleure sensibilité dans la recherche de ces



anomalies. De plus, il permet un meilleur suivi dans l'évolution des calcifications ce qui nous a encouragé à utiliser cet examen dans notre étude. L'inconvénient de cette technique est l'incapacité de distinguer les deux principaux sites de calcifications artérielles : L'intima et la média [76].

Les scores de calcification en imagerie scannographique sont nombreux et dépendent des sites artériels étudiés. Le score d'Agatston est actuellement le score le plus utilisé pour mesurer les calcifications coronaires. Selon la formule adoptée par ses auteurs, le score de calcification est calculé en tenant compte de la surface de chaque foyer coronarien calcique présentant une densité d'atténuation minimale supérieure à 130 unités Hounsfield (UH). Cette surface est ensuite multipliée par un facteur de densité variant de 1 à 4 selon l'atténuation maximale (1 pour 130-199 UH, 2 pour 200-299 UH, 3 pour 300-399 UH, et 4 pour > 400 UH). L'évaluation des calcifications de l'aorte thoracique et des valves cardiaques font aussi appel à ce score d'Agatston [77].

En ce qui concerne les calcifications de l'aorte abdominale, un score est plus souvent utilisé et consiste à choisir dix « tranches » de l'aorte abdominale, de diviser chaque section en douze parties égales et de compter combien de parties comprennent des calcifications vasculaires [78, 79]. Il s'agit d'évaluation semi-quantitative.

A notre connaissance, nous sommes l'une des premières équipes à utiliser une reconstruction trois dimensions pour mesurer ces calcifications et la première à s'en servir dans le suivi post greffe. Dans notre étude, nous avons initialement décidé de prendre trois seuils d'atténuation différents dans l'hypothèse où plus une plaque est dense plus elle est pourvoyeuse de RA. Nous nous sommes servis des seuils d'atténuation les plus fréquents dans l'étude des calcifications vasculaires.

Ce choix de différents seuillages ne se limite pas à cette étude transversale. En effet, il a probablement son intérêt dans le suivi de ces calcifications à long terme. L'évolution de ces calcifications peut dépendre de la densité de la plaque. On peut aisément imaginer que la régression d'une plaque plus dense est plus difficile à obtenir que celle d'une plaque moins dense.

Cependant, le coefficient de corrélation entre les différentes variables est le même quel que soit le seuil de densité. Les corrélations entre les trois densités de volume sont très fortes et significatives  $r = 0,99$ ,  $p < 0,0001$ . Dans cette étude transversale, le choix d'un des trois

seuils de densité n'apporte finalement que peu d'intérêt en termes de corrélation avec la RA. Néanmoins, on imagine qu'un seuil > 100 UH permet de gagner en sensibilité vis-à-vis d'un dépistage précoce des calcifications vasculaires par rapport à un seuillage > 160 UH.

Peut-on alors se servir du scanner abdominal comme outil de dépistage des calcifications vasculaires ? Actuellement, les KDIGO préconisent l'utilisation d'une radiographie [108]. Si cet examen est beaucoup plus accessible, moins irradiant et moins coûteux que le scanner, il est moins sensible. La question posée est de savoir si les calcifications détectées au scanner et non en radiographie a un intérêt sur l'histoire naturelle de ces plaques et donc sur la morbidité des patients IRCt. Nous confirmons cependant que ce score prendrait peut être tout son intérêt dans une étude longitudinale. En effet, si on observe l'évolution des calcifications vasculaires sur le long terme, en comparant deux scanners réalisés à distance l'un de l'autre, il semble intéressant d'analyser sur quel élément porte l'évolution, si elle existe, de ces plaques calcifiées, en d'autres termes, s'il existe une variation de volume et/ou de densité.

Qu'en est-il de la greffe ? Il est convenu que l'évolution de la RA après transplantation rénale dépend d'un certain nombre de déterminants avec d'une part, les facteurs influençant classiquement la RA comme l'âge, le sexe ou la pression artérielle mais aussi des éléments propres à la greffe : le temps d'ischémie froide, le type de traitement immunosuppresseur... La corrélation entre calcifications de l'aorte abdominale et RA n'a jamais été étudiée au cours de la transplantation rénale encore moins à l'aide d'un score scannographique utilisant la reconstruction 3D. Notre choix s'est posé sur le scanner car plus sensible que la radiographie. La corrélation retrouvée entre ces deux anomalies dans une population de patients inscrits sur liste de greffe nous laisse penser que l'évolution de la RA après une TR ne peut s'envisager indépendamment de l'étude des calcifications vasculaires.

## **5. Calcifications vasculaires et anomalies du bilan phosphocalcique**

Nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre la calcémie, la phosphorémie, le produit phosphocalcique et les calcifications vasculaires. Il est pourtant admis que dans l'insuffisance rénale, ces calcifications ectopiques ont souvent été attribuées à la présence d'anomalies

comme l'hyperparathyroïdie, l'hyperphosphorémie et l'augmentation du produit phosphocalcique [46, 53].

Cependant, malgré une probable intervention des désordres phosphocalciques dans la genèse des calcifications vasculaires, nous n'avons pas mis en évidence de corrélation entre eux. Ceci peut s'expliquer par une calcémie et une phosphorémie plutôt bien équilibrées même si la phosphorémie moyenne est relativement élevée. De plus, il est important de rappeler par ailleurs qu'il s'agit d'une étude transversale et que les valeurs biologiques utilisées ne sont pas forcément représentatives. La calcémie et la phosphorémie apparaissent donc ici comme des indicateurs limités des anomalies du bilan phosphocalcique. Effectivement, ils peuvent être influencés, voire normalisés, par les mécanismes adaptateurs, les manœuvres diététiques, la dialyse, les chélateurs du phosphore.

Devant ces limites, le FGF-23 pourrait apparaître comme un marqueur précoce des calcifications vasculaires. Il s'agit d'un peptide de 251 acides aminés sécrété par les ostéoblastes [110]. Au niveau rénal, il se fixe à son récepteur (FGF-R) et se complexe avec les protéines klotho. Il diminue la réabsorption du phosphore en inhibant l'expression des cotransporteurs Na-phosphore (types 2a et 2c) et réprime l'expression de la 1-alpha-hydroxylase entraînant la diminution de la 1,25 di(OH) vitamine D.

Les souris invalidées (-/-) pour le FGF-23 développent une hyperphosphorémie, une élévation de la 1,25 di(OH) vitamine D et des calcifications vasculaires étendues. Ces calcifications peuvent être prévenues par un régime pauvre en phosphore mais non par un régime pauvre en vitamine D [111].

Au cours de l'insuffisance rénale, le FGF-23 augmente précocement pour normaliser la phosphorémie en augmentant la phosphaturie [110]. La signification de ce mécanisme compensateur sur les calcifications vasculaires est encore mal connue.

Deux études japonaises ne retrouvent aucune association entre les calcifications aortiques et les taux circulants de FGF-23 [112, 113]. Inaba et coll. observent même une association négative entre calcification radiale et FGF-23 sur 32 patients diabétiques et 56 non diabétiques [112]. Cependant, Jean et coll. ont démontré que les taux de FGF-23 sont associés au score de calcification vasculaire [72], comme l'ont aussi démontré Nasrallah et coll. récemment [79]. Toutefois, l'étude de Gutierrez et coll. [114], publiée plus récemment à partir d'une étude cas témoin de 400 patients issus d'une cohorte de 10.044 sujets incidents en

dialyse et ne recevant pas de vitamine D active, montre clairement que les taux de FGF-23 sont un facteur prédictif de mortalité chez les patients hémodialysés. Dans cette étude, les auteurs rapportent que l'association entre taux de FGF-23 et mortalité n'est significative que si le phosphore est dans les normes KDOQI, c'est-à-dire, inférieur à 1,78 mmol/l.

Le gène *klotho* code pour une protéine transmembranaire qui est exprimée principalement dans le rein. Les souris qui n'expriment pas *klotho* présentent un vieillissement accéléré associant diminution de la durée de vie, atrophie musculaire et cutanée, ostéoporose, emphysème pulmonaire et artériosclérose. Le gène *klotho* agit comme un gène anti âge. Les souris invalidées en *klotho* et FGF-23 développent le même phénotype de vieillissement accéléré. Il a donc été démontré que *klotho* se lie avec plusieurs récepteurs de FGF et fonctionne comme co-facteur du FGF-23 [115]. Le polymorphisme du gène *klotho* a été mis en évidence dans des pathologies comme l'ostéoporose, les infarctus du myocarde, les maladies coronariennes, le bilan phospho-calcique, le HDL cholestérol et la pression artérielle. Une récente étude a montré qu'une expression augmentée du gène *klotho* a pour conséquence un rachitisme avec hyper phosphorémie ainsi qu'un hyperparathyroïdisme. *Klotho* agit aussi sur la vitamine D en diminuant l'activité de la 1- $\alpha$ -hydroxylase dans le rein. Ainsi un traitement par vitamine D active augmente l'expression du gène *klotho* par rétrocontrôle négatif.

Le FGF-23 augmente en cas de déficience en *klotho* surtout du fait d'absence de rétrocontrôle. Dans l'étude de Friedman et coll., il a été démontré que le variant du gène *Klotho* rs577912 est associé à un risque de mortalité accru chez le patient hémodialysé (essentiellement chez le génotype CC) surtout chez le patient ne recevant pas de vitamine D. Dans ce génotype, on note une tendance à une expression moins importante de la protéine *klotho*. Les génotypes AA et AC expriment 16 % de plus la protéine *klotho* que les autres génotypes. La vitamine D active serait un stimulateur du gène *klotho* [116].

De plus, on retrouve une association entre calcifications vasculaires et plaques athéromateuses calcifiées qui témoigne d'un phénomène généralisé. On ne peut cependant pas conclure sur l'origine intimale ou médiale des calcifications aortiques.

## 6. Limites

Les limites de notre étude résident dans la taille de l'effectif (37 patients) mais il a fallu nous adapter aux contraintes imposées par TRANSARTE (100 patients initialement) et par des facteurs intercurrents comme le côté aléatoire de la TR, la nécessité de réaliser un scanner abdominal au cours de la greffe et le nombre conséquent de patients sortis d'étude pour des évènements cliniques intercurrents graves.

Le design de cette étude transversale : au sens strict, elle examine une coupe transversale de la population, sans tenir compte du temps, mesurant l'exposition et la morbidité d'une manière ponctuelle. C'est une étude de prévalence qui se veut essentiellement descriptive. Il est difficile d'interpréter dans ce genre d'étude les données biologiques fluctuantes d'un moment à l'autre, surtout dans la vie d'un dialysé. Ce type d'étude est cependant utile pour déterminer la prévalence d'une maladie déterminée ou pour évaluer un nouveau test diagnostique.

Nous nous sommes servis dans cette étude de scanners réalisés au cours de la greffe pour des indications très variables : suspicion de saignement non extériorisé, syndrome inflammatoire sans point d'appel retrouvé, suspicion de fuite urinaire. Les greffes dont l'hospitalisation s'est déroulée sans incident n'ont pas bénéficié de scanner et donc pas de mesure des calcifications vasculaires.

Les protocoles de TRANSARTE et TRANSARTE II prévoyaient une mesure annuelle de la RA pour les patients n'ayant pas encore été greffés. Nous avons donc des temps très variables entre la greffe, le scanner et la visite précédant la greffe.

La PTH et la vitamine D n'ont pas été testées du fait d'un trop grand nombre de données manquantes.

Notre score de calcification présente aussi deux limites : D'une part, l'écart entre chaque seuil de densité est faible (30 UH). Si on prend le score d'Agatston, les seuils d'atténuation utilisés sont pour certains, supérieurs à 400 UH. D'autre part, il ne prend pas en compte la taille de l'aorte. Il semble, à priori, que pour un même volume de calcification, la proportion de l'aorte qu'elle affecte doit avoir des répercussions différentes sur la VOP et par conséquent la RA.

## VIII. Conclusion

Cette étude préliminaire a permis de retrouver une corrélation positive et significative entre notre score de calcification, quel que soit le seuil utilisé, et la RA mesurée avec deux systèmes différents et notamment le système PulsePen ®.

La reconstruction en trois dimensions des calcifications vasculaires semble en effet un bon moyen d'évaluation de leurs volumes et de leurs densités. Le suivi en est d'autant plus facilité comparativement à d'autres techniques d'investigation comme l'échographie ou la radiographie.

Dans cette étude transversale, l'utilisation de différents seuils d'atténuation n'apporte pas d'éléments déterminants contrairement à une étude longitudinale où son intérêt résiderait dans l'observation du volume ou de la densité des plaques calcifiées.

C'est pourquoi dans TRANSARTE II, un bilan phosphocalcique à chaque visite est prévu comprenant la calcémie, la phosphorémie, la vitamine D native, la PTH 1-84, le FGF-23 et un phénotypage du gène klotho. De plus, un scanner sera réalisé à trois ans de la TR afin d'évaluer l'évolution des calcifications chez le transplanté.

L'étude de la genèse des calcifications de l'aorte abdominale ainsi que leur évolution en post transplantation rénale, nous permettra de mieux prévenir cette anomalie dès les stades les plus précoces de l'insuffisance rénale et probablement de réduire la mortalité cardiovasculaire chez les patients insuffisants rénaux.

## Bibliographie :

1. Zoungas S, Cameron JD, Kerr PG, Wolfe R, Muske C, McNeil JJ, McGrath BP: Association of carotid intima-medial thickness and indices of arterial stiffness with cardiovascular disease outcomes in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2007 Oct;50(4):622-30
2. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ: Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1998;32:S112-9
3. United States Renal Data System : 2009 annual Report.
4. Vanholder R, Massy Z, Argiles A, Spasovski G, Verbeke F, Lameire N: Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20:1048-56
5. Manjunath G, Tighiouart H, Coresh J, Macleod B, Salem DN, Griffith JL, Levey AS, Sarnak MJ: Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly. *Kidney Int.* 2003 Mar;63(3):1121-9
6. Oniscu GC, Brown H, Forsythe JL: Impact of cadaveric transplantation on survival in patients listed for transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2005 Jun;16(6):1859-65. Epub 2005 Apr 27
7. Ojo AO, Hanson JA, Wolfe RA, Leichtman AB, Agodoa LY, Port FK: Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. *Kidney Int.* 2000 Jan;57(1):307-13
8. REIN : Registre annuel 2008
9. Bayat S, Kessler M, Briançon S, Frimat L: Survival of transplanted and dialysed patients in a French region with focus on outcomes in the elderly. *Nephrol Dial Transplant.* 2010 Jan;25(1):292-300
10. Cullerton BF, Larson MG, Evans JC, Wilson PW, Barrett BJ, Parfrey PS, Levy D: Prevalence and correlates of elevated serum creatinine levels: the Framingham Heart Study. *Arch Intern Med.* 1999 Aug 9-23;159(15):1785-90
11. Zager PG, Nikolic J, Brown RH, Campbell MA, Hunt WC, Peterson D, Van Stone J, Levey A, Meyer KB, Klag MJ, Johnson HK, Clark E, Sdler JH, Teredesai P: "U" curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. Medical Directors of Dialysis Clinic, Inc. *Kidney Int.* 1998 Aug;54 (2):561-9
12. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdass H, Bannister K, Beutler J, Chae DW, Chevaile A, Cobbe SM, Grönhagen-Riska C, De Lima JJ, Lins R, Mayer G,

- McMahon AW, Parving HH, Remuzzi G, Samuelsson O, Sonkodi S, Sci D, Süleymanlar G, Tsakiris D, Tesar V, Todorov V, Wiecek A, Wüthrich RP, Gottlow M, Johnsson E, Zannad F; AURORA Study Group: *New Engl J Med.* 2010 Apr 2;360(14):1395-407
13. Astor BC, Muntner P, Levin A, Eustace JA, Coresh J: Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med.* 2002;162:1401-8
  14. Walker AM, Schneider G, Yeaw J, Nordstrom B, Robbins S, Pettitt D: Anemia as a predictor of cardiovascular events in patients with elevated serum creatinine. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:2293-8
  15. Phromminintkul A, Haas SJ, Elsie M, Krum H: Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet.* 2007;369:381-8
  16. KDOQI clinical practice guideline and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target. *Am J Kidney Dis.* 2007;50:471-530
  17. Parekh RS, Plantinga LC, Kao WH: The association of sudden cardiac death with inflammation and other traditional risk factors. *Kidney Int.* 2008;74:1335-42
  18. Wanner C, Metzger T: C-reactive protein a marker for all-cause and cardiovascular mortality in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17 Suppl 8:29-32, discussion 39-40
  19. Shishehbor MH, Oliveira LP, Lauer MS: Emerging cardiovascular risk factors that account for a significant portion of attributable mortality risk in chronic kidney disease. *Am J Cardiol.* 2008;101:1741-6
  20. Yang Q, Botto LD, Erickson JD: Improvement in stroke mortality in Canada and the United States, 1990 to 2002. *Circulation.* 2006;113:1335-43
  21. McCullough PA, Agrawal V, Danielewicz E, Abela GS: Accelerated atherosclerotic calcification and Monckeberg's sclerosis: a continuum of advanced vascular pathology in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:1585-98
  22. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK: Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: A national study. *Am J Kidney Dis.* 1998;31:607-17
  23. Zieman SJ, Melenovsky V and Kass DA: Mechanisms, pathophysiology and therapy of arterial stiffness. *Arterioscl Thromb Vasc Biol.* 2005;25:932-943



24. Millar JA, Lever AF, Burke V: Pulse pressure as a risk factor cardiovascular events in the MRC Mild Hypertension Trial. *J. Hypertens.* 1999 Aug;17(8):1065-72
25. Safar ME LG. The arterial system in human hypertension. Text book of hypertension 1994: Swales JD editor
26. London G, Guerin A, Pannier B, Marchais S, Benetos A, Safar M: Increased systolic pressure in chronic uremia. Role of arterial wave reflections. *Hypertension.* 1992 Jul;20(1):10-9
27. Pauca AL, Wallenhaupt SL, Kon ND, Tucker WY: Does radial artery pressure accurately reflect aortic pressure? *Chest.* 1992 Oct;102(4):1193-8
28. Bramwell JC HA. The velocity of the pulse wave in man: *Proc. Royal. Soc. London.* 1922;96:298-306
29. Korteweg. *Ann. Phys. Chem.* 1878:525
30. Moens: Die pulsecurve. 1878
31. Wimmer NJ, Townsend RR, Joffe MM, Lash JP, Go AS; Chronic Renal Insufficiency Cohort Study Investigators. Correlation between pulse wave velocity and other measures of arterial stiffness in chronic kidney disease, *Clin Nephrol.* 2007 Sep;68(3):133-43
32. Khoshdel AR, Carney SL, Nair BR and Gillies A: Better management of cardiovascular diseases by pulse wave velocity: combining practice with clinical research using evidence-based medicine. *Clin Med and Res.* 2007;5:45-52
33. Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM: Cardiovascular disease in the dialysis population : prognostic significance of arterial disorders, *Curr Opin Nephrol Hypert.* 2006;15:105-110
34. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A: Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension.* 2001;37:1236-41
35. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent S, Pannier B, Brisac AM, Target R, Levy BY: Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies, *Hypertension.* 1995;26(3):485-90
36. Salvi P, Lio G, Labat C, Ricci E, Pannier B, Benetos A: Validation of a new non-invasive portable tonometer for determining arterial pressure wave and pulse wave velocity: the Pulse Pen device, *J Hypertens.* 2004;22:2285-9

37. Asmar RG: Noninvasive evaluation of arterial abnormalities in hypertensive patients. *Pathol Biol (Paris)*. 1999 Sep;47(7):685-95
38. London GM, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Stimpel M: Influence of sex on arterial hemodynamics and blood pressure. Role of body height. *Hypertension*. 1995 Sep;26(3):514-9
39. London GM, Marchais SJ, Guerin AP and Pannier B: Arterial Stiffness: pathophysiology and clinical impact. *Clin and Exp Hypert*. 2004;26:689-699
40. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM: Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension*. 2001 Oct;38(4):938-42
41. Raggi P, Bellasi A, Ferramosca E, Islam T, Muntner P, Block GA: Association of pulse wave velocity with vascular and valvular calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2007 Apr;71(8):802-7
42. Temmar M, Liabeuf S, Renard C, Czernichow S, Esper NE, Shahapuni I, Presne C, Makdassi R, Andrejak M, Tribouilloy C, Galan P, Safar ME, Choukroun G, Massy Z: Pulse wave velocity and vascular calcification at different stages of chronic kidney disease. *J Hypertens*. 2010 Jan;28(1):163-9
43. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM: Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation*. 1999 May 11;99(18):2434-9
44. Ketteler M, Biggar PH: Review article: Getting the balance right: assessing causes and extent of vascular calcification in chronic kidney disease, *Nephrology*. 2009 Jun;14(4):389-94. Review
45. Stary HC: Natural history of calcium deposits in atherosclerosis progression and regression. *Z. Cardiol*. 2000.89 Suppl 2:28-35
46. Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, Amin N, Dillon M, Burke SK, Chertow GM: Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol* 2002 Feb 20;39(4):695-701
47. Zelinger A, Wahs R, Graboys TB, Tavel ME: Asymptomatic coronary artery disease: choices in evaluation. *Chest*. 2002;121:1684-7
48. Moe SM, O'Neill KD, Reslerova M, Fineberg N, Persohn S, Meyer CA: Natural history of vascular calcification in dialysis and transplant patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2004 Sep;19(9):2387-93

49. Letho S, Niskanen L, Suhonen M, Rinnemaa T, Laakso M: Medial artery calcification. A neglected harbinger of cardiovascular complications in non-insulin-dependent mellitus: *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996 Aug;16(8):978-83
50. Greenland P, Bonow Ro, Brundage BH, Budoff MJ, Eisenberg MJ, Grundy SM, and al: ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on electron Beam Computed Tomography). *Circulation.* 2007 Jan 23;115(3):402-26
51. London GM, Marchais SJ, Guérin AP, Métivier F. Arteriosclerosis, vascular calcifications and cardiovascular disease in uremia. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2005 Nov;14(6):525-31
52. Bostrom K, Watson KE, Horn S, Wortham C, Herman IM, Demer LL: Bone morphogenetic protein expression in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest.* 1993;91:1800-9
53. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Métivier F, Pannier B, Adda H: Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant.* 2003 Sep;18(9):1731-40
54. Moe SM, Drueke T, Cunningham J, Goodman W, Olgaard K, Ott S, Sprague S, Lameire N, Eknoyan G: Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophie: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2006 Jun;69(11):1945-53
55. Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Rediger DL, Kovesdy CP, Kilpatrick RD, Shinaberger CS, McAllister CJ, Budoff MJ, Salusky IB, Kopple JD: Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2006 Aug;70(4):771-80
56. Guerin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2000 Jul;15(7):1014-21
57. Cardus A, Parisi E, Gallego C, Aldea M, Fernandez E, Valdivielso JM: 1,25-Dihydrovitamin D3 stimulates vascular smooth muscle cell proliferation through a VEGF-mediated pathway. *Kidney Int.* 2006 Apr;69(8):1377-84

58. Tentori F, Hunt WC, Stidley CA, Rohrscheib MR, Bedrick EJ, Meyer KB, Johnson HK, Zager PG: Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. *Kidney Int.* 70: 1858-1865, 2006
59. Cozzolino M, Brancaccio D, Gallieni M, Slatopolsky E: Pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease, *Kidney Int.* 2006 Jan;69(1):195
60. Schafer C, Heiss A, Schwarz A, Westenfeld R, Ketteler M, Floege J, Muller-Esterl W, Schinke T, Jahn-Dechent W: The serum protein alpha 2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. *J Clin Invest.* 2003 Aug;112(3):357-66
61. Moe SM, Reslerova M, Ketteler M, O'Neill K, Duan D, Koczman J, Westenfeld R, Jahn-Dechent W, Chen NX: Role of calcification inhibitors in the pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease (CKD). *Kidney Int.* 2005 Jun;67(6):2295-304
62. Cranenburg EC, Vermeer C, Koos R, Boumans ML, Hackeng TM, Bouwman FG, Kwaijtaal M, Brandenburg VM, Ketteler M, Schurges LJ: The circulating inactive form of matrix Gla Protein (ucMGP) as a biomarker for cardiovascular calcification. *J Vasc Res.* 2008;45(5):427-36
63. Moe SM, Duan D, Doehle BP, O'Neil KD, Chen NX: Uremia induces the osteoblast differentiation factor Cbfa 1 in human blood vessels. *Kidney Int.* 2003;63:1003-11
64. Moe SM: Uremic vasculopathy. *Semin Nephrol.* 2004 Sep;24(5):413-6
65. Schoppet M, Preissner KT, Hofbauer LC: RANK ligand and osteoprotegerin: paracrine regulators of bone metabolism and vascular function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002 Apr 1;22(4):549-53
66. Emery JG, McDonnell P, Burke MB, Deen KC, Lyn S, Silverman C, Dul E, Appelbaum ER, Eichman C, DiPrinzio R, Dodds RA, James IE, Rosenberg M, Lee JC, Young PR: Osteoprotegerin is a receptor for cytotoxic ligand TRAIL. *J Biol Chem.* 1998 Jun 5;273(23):14363-7
67. Tyson KL, Reynolds JL, McNair R, Zhang Q, Weissberg PL, Shanahan CM: Osteo/chondrocytic transcription factors and their target genes exhibit distinct patterns of expression in human arterial calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003 Mar 1;23(3):489-94
68. Whyte MP, Obrecht SE, Finnegan PM, Jones JL, Podgornik MN, McAlister WH, Mumm S: Osteoprotegerin deficiency and juvenile Paget's disease. *N Engl J Med.* 2002 Jul 18;347(3):175-84

69. Kiechl S, Schett G, Wenning G, Redlich K, Oberhollenzer M, Mayr A, Santer P, Smolen J, Poewe W, Willeit J: Osteoprotegerin is a risk factor for progressive atherosclerosis and cardiovascular disease. *Circulation*. 2004 May 11;109(18):2175-80
70. Doi S, Yorioka N, Masaki T, Ito T, Shigemoto K, Harada S: Increased serum osteoprotegerin level in older and diabetic hemodialysis patients. *Ther Apher Dial*. 2004 Aug;8(4):335-9
71. Kazama JJ, Shigematsu T, Yano K, Tsuda E, Miura M, Iwasaki Y, Kawagushi Y, Geyjo F, Kurokawa K, Fukagawa M: Increased circulating levels of osteoclastogenesis inhibitory factor (osteoprotegerin) in patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis*. 2002 Mar;39(3):525-32
72. Jean G, Bresson E, Terrat JC, Vanel JC, Hurrot JM, Lorriaux C, Mayor B, Chazot C: Peripheral vascular calcification in long-haemodialysis patients: associated factors and survival consequences. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Mar;24(3):948-55
73. Shroff RC, Shah V, Hiorns MP, Schoppet M, Hofbauer LC, Hawa G, Schurgers LJ, Singhal A, Merryweather I, Borgan P, Shanahan C, Deanfield J, Rees L: The circulating inhibitors, fetuin-A and osteoprotegerin, but not matrix Gla protein, are associated with vascular stiffness and calcification in children on dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 Oct;23(10):3263-71
74. Nitta K, Akiba T, Uchida K, Otsubo S, Takei T, Yumura W, Kabaya T, Nihei H: Serum osteoprotegerin levels and the extent of vascular calcification in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2004 Jul;19(7):1886-9
75. Morena M, Terrier N, Jaussent I, Leray-Moragues H, Chalabi L, Rivory JP, Maurice F, Delcourt C, Cristol JP, Canaud B, Dupuy AM: Plasma osteoprotegerin is associated with mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Jan;17(1):262-70
76. Goldsmith D, Ritz E, Covic A: Vascular calcification: a stiff challenge for the nephrologist: does preventing bone disease cause arterial disease? *Kidney Int*. 2004 Oct;66(4):1315-33
77. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R: Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1990 Mar 15;15(4):827-32

78. Hanada S, Ando R, Naito S, Kobayashi N, Wakabayashi M, Hata T, Sasaki S: Assessment and significance of abdominal aortic calcification in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Jun;25(6):1888-95
79. Nasrallah MM, El-Shehaby AR, Salem MM, Osman NA, El Sheikh E, Sharaf El Din UA: Fibroblast growth factor-23 (FGF-23) is independently correlated to aortic calcification in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Aug;25(8):2679-85
80. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004 Sep 23;351(13):1296-305
81. Pilmore H, Dent H, Chang S, Mc Donald SP, Chadban SJ: Reduction in cardiovascular death after kidney transplantation. *Transplantation*. 2010 Apr 15;89(7):851-7
82. Meier-Kriesche HU, Baliga R, Kaplan B: Decreased renal function is a strong risk factor for cardiovascular death after renal transplantation. *Transplantation*. 2003 Apr 27;75(8):1291-5
83. Vanrenterghem YF, Claes K, Montagnino G, Fieuws S, Maes B, Villa M, Ponticelli C: Risk factors for cardiovascular events after successful renal transplantation. *Transplantation*. 2008 Jan 27;85(2):209-16
84. Opelz G, Zeier M, Laux G, Morath C, Döhler B: No improvement of patients of graft survival in transplant recipients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II type 1 receptor blockers: a collaborative transplant study report. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Nov;17(11):3257-62
85. Tokmakova MP, Skali H, Kenchaiah S, Braunwald E, Rouleau JL, Packer M, Chertow GM, Moyé LA, Pfeffer MA, Solomon SD: Chronic kidney disease, cardiovascular risk, and response to angiotensin-converting enzyme inhibition after myocardial infarction: the Survival And Ventricular Enlargement (SAVE) study. *Circulation*. 2004 Dec 14;110(24):3667-73
86. Meier-Kriesche HU, Arndorfer JA, Kaplan B: The impact of body mass index on renal transplant outcomes: a significant independent factor graft failure and patient death. *Transplantation*. 2002 Jan 15;73(1):70-4
87. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, Diczfalusy U, Wang T, Berglund L, Jogestrand T: Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int*. 1999 May;55(5):1899-911

88. Kasiske BL, Guijarro C, Massy ZA, Wiederkehr MR, Ma JZ: Cardiovascular disease after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 1996 Jan;7(1):158-65
89. Holdaas H, Fellström B, Jardine AG, Holme I, Nyberg G, Fauchald P, Grönhagen-Riska C, Madsen S, Neumayer HH, Cole E, Maes B, Ambühl P, Olsson AG, Hartmann A, Solbu DO, Pedersen TR; Assessment of Lescol in Renal Transplantation (ALERT) Study Investigators: Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomized, placebo-controlled trial: *Lancet.* 2003 Jun 14;361(9374):2024-31
90. Molnar MZ, Czira M, Ambrus C, Szeifert L, Szentkiralyi A, Beko G, Rosivall L, Rempert A, Novak M, Mucsi I: Anemia is associated with mortality in kidney-transplanted patients-a prospective cohort study. *Am J Transplant.* 2007 Apr;7(4):818-24
91. Meier-Kriesche HU, Kaplan B: Waiting on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes: a paired donor kidney analysis. *Transplantation.* 2002 Nov 27;74(10):1377-81
92. Pascual J, van Hooff JP, Salmela K, Lang P, Rigotti P, Budde K: Three-year observational follow-up of a multicenter, randomized trial on tacrolimus-based therapy with withdrawal of steroids or mycophenolate mofetil after renal transplant. *Transplantation.* 2006 Jul 15;82(1):55-61
93. Opelz G, Döhler B, Laux G; Collaborative Transplant Study: Long-term prospective study of steroid withdrawal in kidney and heart transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2005 Apr;5(4 Pt 1):720-8
94. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ: Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant.* 2003 Feb;3(2):178-85
95. Bunnapradist S, Daswani A, Takemoto SK: Graft survival following living-donor renal transplantation: a comparison of tacrolimus and cyclosporine microemulsion with mycophenolate mofetil and steroids. *Transplantation.* 2003 Jul 15;76(1):10-5
96. Fellström B, Holdaas H, Jardine AG, Nyberg G, Grönhagen-Riska C, Madsen S, Neumayer HH, Cole E, Maes B, Ambühl P, Olsson AG, Staffler B, Pedersen TR; Assessment of Lescol in Renal Transplantation Study Investigators: Risk factors for reaching renal endpoints in the assessment of Lescol in renal transplantation (ALERT) trial. *Transplantation.* 2005 Jan 27;79(2):205-12

97. Verbeke F, Van Biesen W, Peeters P, Van Bortel LM, Vanholder RC. Arterial stiffness and wave reflections in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Oct;22(10):3021-7
98. Covic A, Goldsmith DJ, Gusbeth-Tatomir P, Buhaescu I, Covic M: Successful renal transplantation decreases aortic stiffness and increases reactivity in dialysis patients. *Transplantation*. 2003 Dec 15;76(11):1573-7
99. Keven K, Calayoglu R, Sengule S, Dincer I, Kutlay S, Erturk S, Erbay B, Nergizoglu G: Comparative effects of renal transplantation and maintenance dialysis on arterial stiffness and left ventricular mass index. *Clin Transplant*. 2008 May-Jun;22(3):360-5.
100. Kneifel M, Scholze A, Burkert A, Offermann G, Rothermund L, Zidek W, Tepel M: Impaired renal allograft function is associated with increased arterial stiffness in renal transplant recipients. *Am J Transplant*. 2006 Jul;6(7):1624-30
101. Bahous SA, Stephan A, Barakat W, Blacher J, Asmar R, Safar ME: aortic pulse wave velocity in renal transplant patients. *Kidney Int*. 2004 Oct;66(4):1486-92
102. Strozecki P, Adamowicz A, Wlodarczyk Z, Manitius J: The influence of calcineurin inhibitors on pulse wave velocity in renal transplant recipients. *Ren Fail*. 2007;29(6):679-84
103. Martinez-Castelao A, Sarrias X, Bestard O, Gil-Vernet S, Seron D, Cruzado JM, Moreso F, Diez-Noguera A, Grinyo JM: Arterial elasticity measurement in renal transplant patients under anticalcineurin immunosuppression. *Transplant Proc*. 2005 Nov;37(9):3788-90
104. Seckinger J, Sommerer C, Hinkel UP, Hoffmann O, Zeier M, Schwenger V: Switch of immunosuppression from cyclosporine A to everolimus: impact on pulse wave velocity in stable de-novo renal allograft recipients. *J Hypertens*. 2008 Nov;26(11):2213-9
105. Abedi SA, Tarzamni MK, Nakhjavani MR, Bohloolo A: Effect of renal transplantation on coronary artery calcification in hemodialysis patients. *Transplant proc*. 2009 Sep;41(7):2829-31
106. DeLoach SS, Joffe MM, Mai X, Goral S, Rossa SE: Aortic calcification predicts cardiovascular events and all-cause mortality in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Apr;24(4):1314-9. Epub 2009 Jan 22



107. Cohen DL, Warburton KM, Warren G, Bloom RD, Townsend RR: Pulse wave analysis to assess vascular compliance changes in stable renal transplant recipients. *Am J Hypertens*. 2004 Mar;17(3):209-12
108. Jean G, Chazot C: The French clinician's guide to the Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) for chronic kidney disease-mineral and bone disorders (CKD-MBD). *Nephrol Ther*. 2010 Jun;6(3):151-7
109. Bayat S, Frimat L, Thilly N, Loos C, Briancon S, Kessler M: Medical and non-medical determinants to access to renal transplant waiting list in a French community-based network of care. *Nephrol Dial Transplant*. 2006 Oct; 21(10):2900-7
110. Seiler S, Heine GH, Filser D: Clinical relevance of FGF-23 in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2009 Dec;(114):S34-42
111. Stubbs JR, Liu S, Tang W, Zhou J, Wang Y, Yao X, Quarles LD: Role of hyperphosphatemia and 1,25-dihydroxyvitamin D in vascular calcification and mortality in fibroblastic growth factor 23 null mice. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Jul;18(7):2116-24
112. Inaba M, Okuno S, Imanishi Y, Yamada S, Shioi A, Yamakawa T, Ishimura E, Nishizawa Y: Role of fibroblast growth factor-23 in peripheral vascular calcification in non-diabetic hemodialysis patients. *Osteoporos Int*. 2006 Oct;17(10):1506-13
113. Kojima F, Uchida K, Ogawa T, Tanaka Y, Nitta K: Plasma levels of fibroblast growth factor-23 and mineral metabolism in diabetic and non-diabetic patients on chronic hemodialysis. *Int. Urol. Nephrol*. 2008;40(4):1067-74
114. Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah H, Smith K, Lee H, Thadhani R, Jüppner H, Wolf M: Fibroblast factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N. Engl. J. Med*. 2008 Aug 7;359(6):584-92
115. Kurosu H, Ogawa Y, Miyoshi M, Yamamoto M, Nandi A, Rosenblatt KP, Baum MG, Schiavi S, Hu MC, Moe OW, Kuro-O M: Regulation of fibroblast growth factor-23 signaling by klotho. *J Biol Chem*. 2006 Mar 10;281(10):6120-3. Epub 2006 Jan 25
116. Friedman DJ, Afkarian M, Tamez H, Bhan I, Isakova T, Wolf M, Ankers E, Ye J, Tonelli M, Zoccali C, Kuro-o M, Moe O, Karumanchi SA, Thadhani R: Klotho variants and chronic hemodialysis mortality. *J bone Miner Res*. 2009 Nov;24(11):1847-55

VU

**NANCY, le 16 septembre 2010**

Le Président de Thèse

*Professeur L. FRIMAT*

**NANCY, le 16 septembre 2010**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Par délégation,

**Mme le Professeur K. ANGIOI**

**AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE**

**NANCY, le 21 septembre 2010**

**LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1**

Par délégation

**Madame C. CAPDEVILLE-ATKISON**

---

## **RESUME DE LA THESE :**

Les maladies cardiovasculaires constituent la première cause de mortalité dans la population des insuffisants rénaux chroniques terminaux. La rigidité artérielle, anomalie structurelle fréquente chez les insuffisants rénaux et secondaire aux calcifications vasculaires a été déterminé dans cette population comme un facteur de risque cardiovasculaire majeur. Cette rigidité est évaluée de manière simple et reproductible par la mesure de la vitesse d'onde de pouls. La transplantation rénale permet d'améliorer le pronostic de ses patients et son action sur la rigidité artérielle et dépendante d'un certain nombre de déterminants. Peu d'étude ont utilisé le scanner, « gold standard » dans l'évolution des calcifications vasculaires, pour mesurer la corrélation entre les calcifications de l'aorte abdominale et la rigidité artérielle chez les patients insuffisants rénaux.

37 patients inscrits sur liste de transplantation rénale ont bénéficié d'un scanner abdominal au moment de leur greffe et d'une mesure des calcifications de l'aorte abdominale avec 3 seuils de densité différents et progressifs :  $\geq$  à 100, 130 et 160 unités Hounsfield (UH). Cette mesure de calcification a été comparée à la vitesse d'onde de pouls mesurée avant la transplantation rénale à l'aide de techniques : Complior<sup>®</sup>, méthode de référence dans cette population et PulsePen<sup>®</sup> avec lequel d'autres mesures peuvent être réalisées comme les pressions centrales. L'âge moyen de la population est de 52 +/- 7 ans. Le sex-ratio est de 17 hommes pour 20 femmes. Les valeurs de VOP est de 10,15 +/- 2,7 m/s en moyenne selon la technique PulsePen<sup>®</sup> et 8,7 +/- 2,4 m/s avec le Complior<sup>®</sup>. Le volume de calcifications vasculaires > à 100 UH est de 2,27 +/- 3,03 cm<sup>3</sup>, > à 130 UH, 1,86 +/- 2,53 cm<sup>3</sup>, > 160 UH, 1,67 +/- 2,3 cm<sup>3</sup>. La corrélation entre le volume de calcification > 100 UH et celui > 130 UH est  $r = 0,99$  avec  $p < 0,0001$ , idem entre le volume > 100 UH et celui > 160 UH. Nous avons retrouvé une corrélation positive entre la vitesse d'onde de pouls et les calcifications vasculaires avec les deux techniques de mesure de la rigidité artérielle et cela quel que soit le seuil de densité utilisé. Cette corrélation reste significative après ajustement avec les principaux facteurs confondants comme l'âge, le diabète et la pression artérielle systolique. Nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre la calcémie, la phosphorémie, le produit phosphocalcique et les calcifications vasculaires, corrélation classiquement décrite.

Notre score de calcification permet de confirmer la relation entre rigidité artérielle et calcifications de l'aorte abdominale mais l'utilisation de différents seuillage semble limiter dans le cadre d'une étude transversale mais pourrait être intéressante dans le suivi de cette cohorte dans les années suivants leurs greffes. Les limites sur l'absence de lien entre les anomalies du bilan phosphocalcique et les calcifications de l'aorte abdominale ouvrent la porte à de nouveaux marqueurs du comme la protéine FGF-23 et le gène Klotho dont les déficits induisent une calcification vasculaire accélérée.

---

## **TITRE EN ANGLAIS :**

Abdominal aortic calcifications and arterial stiffness in kidney transplant waited list patient

---

## **MOTS-CLES :**

Rigidité artérielle, calcifications aortiques, transplantation rénale, métabolisme phospho-calcique

---

## **INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR :**

**Faculté de Médecine de Nancy**

9, Avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE les NANCY Cedex.