

Université de Montréal

**Facteurs de risque de calcifications vasculaires en insuffisance
rénale constituant une contre-indication à la greffe rénale**

par

Samira Sadowski MD

Département des Sciences Biomédicales

Faculté de médecine

Mémoire présenté à la Faculté de médecine
en vue de l'obtention du grade de M.Sc. Sc. Biomédicales
en Sciences Biomédicales
option Recherche Clinique

Août, 2012

©, Samira Sadowski, 2012

Université de Montréal
Faculté de médecine

Ce mémoire intitulé :

Facteurs de risque de calcifications vasculaires en insuffisance rénale
constituant une contre-indication à la greffe rénale

présenté par :

Samira Sadowski

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Josée Bouchard
président-rapporteur

Agnès Râkel
directrice de recherche

Marie-Josée Hébert
codirectrice

Suzon Collette
membre du jury

Résumé et mots clefs

On estime que des calcifications vasculaires (CVs) sont présentes chez 60% des patients avec insuffisance rénale terminale (IRT) et que ces CVs contribuent à l'augmentation de la maladie cardiovasculaire chez ces patients. La maladie cardiovasculaire est la première cause de mortalité chez les patients en IRT. La transplantation rénale est le traitement de choix en IRT mais peut être contre-indiquée pour des raisons chirurgicales liées au CVs ou en raison d'un risque de complications cardiovasculaires postopératoires trop élevé associé à la présence de CVs sévères. Il est donc primordial de déterminer quels facteurs sont associés à la présence de CVs qui rendraient le patient non-éligible pour une greffe rénale. En particulier il serait intéressant de vérifier si un produit phosphocalcique élevé est un facteur de risque de non-éligibilité pour une greffe rénale en raison de CVs.

L'étude actuelle utilise la base de données de transplantation du CHUM. C'est une étude de type cas-témoins avec une cohorte de 1472 patients de 1992 à 2009. Les cas sont les patients jugés non-éligibles pour une transplantation rénale en raison de la présence de CVs sévères. Les contrôles sont les patients jugés éligibles: 80 cas et 80 contrôles ont été inclus.

Les facteurs de risque qui ont été identifiés pour la non-éligibilité en raison de CVs sont le diabète (adjusted Odds Ratio (OR): 5.55 (1.98 - 15.59)), l'âge (OR: 1.14 (1.09 - 1.2)), le tabagisme (OR: 9.51 (2.55 - 35.51)) et la dialyse (OR: 6.83 (2.33 - 20.05)). La durée de la dialyse a aussi été identifiée comme facteur de risque (OR: 8.61 (2.34-31.68) pour une durée de dialyse de 8 mois et plus, OR: 4.57 (1.42-14.65) pour une durée de dialyse de 1 à 7 mois. Bien que significatif en univarié, le produit phosphocalcique n'a pas été identifié comme facteur de risque significatif dans les analyses multivariées.

En conclusion, cette étude montre que le produit phosphocalcique pourrait être un marqueur d'une insuffisance rénale prolongée et moins bien contrôlée plutôt qu'un facteur de risque de calcifications rendant le patient non-éligible à la greffe. De plus cette étude met de l'emphase sur la notion qu'il est primordial 1) de référer précocement les patients à haut risque de CVs vers un centre de transplantation

pour une évaluation et 2) de prendre en charge agressivement l'arrêt du tabac chez tous les patients qui sont potentiellement éligibles pour une transplantation.

Mots clefs : calcifications vasculaires, insuffisance rénale terminale, produit phosphocalcique, transplantation rénale, étude cas-témoins.

Abstract and keywords

Background: Vascular calcifications (VCs) are observed in 60% of patients with end-stage renal disease (ESRD) and are thought to increase the risk of cardiovascular disease and mortality. The purpose of this study was to identify the risk factors associated with VCs preventing the eligibility for a kidney transplant (KTx).

Methods: We conducted a case control study in a cohort of 1472 adults evaluated for KTx from 1992 to 2009. Cases were defined as patients who were refused for KTx because of severe VCs and controls as patients who were accepted for KTx.

Results: The study included 80 cases and 80 controls. In multivariate models, the strongest risk factors for VCs preventing eligibility for KTx were diabetes (adjusted Odds Ratio (OR): 5.55 (1.98 - 15.59)), age (OR: 1.14 (1.09 - 1.2)), smoking (OR: 9.51 (2.55 - 35.51)) and dialysis (OR: 6.83 (2.33 - 20.05)). Although significant in univariate analyses, the phosphocalcic product (CaxP) was not a significant predictor in multivariate models.

Conclusion: This study suggests that the CaxP could be a marker of prolonged ESRD rather than a risk factor of VCs preventing eligibility for KTx and emphasizes the importance of early referral for transplantation and aggressive smoking cessation management for all patients with ESRD.

Key words: vascular calcification, end-stage renal disease, phosphocalcic product, renal transplantation, case-control study.

1.4.2	Présentation clinique	17
1.4.3	Investigations	19
1.5	Évolution naturelle de la maladie	20
1.5.1	Le métabolisme phosphocalcique en insuffisance rénale chronique	20
1.5.1.1	L'hyperphosphorémie	20
1.5.1.2	Le déficit en calcitriol	21
1.5.1.3	L'hypocalcémie	22
1.5.1.4	L'hyperparathyroïdie	22
1.5.2	La maladie osseuse métabolique associée à l'insuffisance rénale terminale	25
1.5.3	Complications cardiovasculaires en insuffisance rénale terminale	27
1.6	Le traitement et la prise en charge de l'insuffisance rénale terminale	28
1.6.1	Traitements médicamenteux	29
1.6.1.1	La diète/ restriction de phosphore	30
1.6.1.2	Chélateur de phosphore	30
1.6.1.2.1	Chélateur calcique de phosphore : Carbonate de calcium	30
1.6.1.2.2	Chélateur non calcique de phosphore : Sevelamer	31
1.6.1.3	Analogue de la vitamine D : Calcitriol, Alphacalcidol.	31
1.6.1.4	Calcimimétique : Cinacalcet	32
1.6.2	La dialyse	33
1.6.3	La transplantation rénale	35
1.6.3.1	La situation actuelle au Canada	35
1.6.3.2	Les bénéfices pour la survie et la qualité de vie	35
1.6.3.3	Les indications et contre-indications médicales et chirurgicales	37
1.6.3.4	La transplantation préemptive	40
1.6.3.5	La durée de dialyse et son effet sur la transplantation	41
1.6.3.6	Le métabolisme phosphocalcique et l'hyperparathyroïdie après transplantation rénale	42

1.6.3.7	La technique chirurgicale	43
Chapitre 2. Les calcifications vasculaires en insuffisance rénale terminale		
2.1	Définition	45
2.2	Épidémiologie et implication clinique des calcifications vasculaires	48
2.3	Pathogénèse des calcifications vasculaires	51
2.4	Facteurs de risque pour les calcifications vasculaires	52
2.4.1	Les facteurs de risque traditionnels	53
2.4.2	Les facteurs de risque spécifiques à l'insuffisance rénale	55
2.5	Les méthodes diagnostiques et recommandations pour les calcifications vasculaires	59
2.6	Le score de sévérité des calcifications vasculaires	63
Chapitre 3. Objectifs de l'étude		65
Chapitre 4. Hypothèses de l'étude		67
Chapitre 5. Méthodologie		69
5.1	Devis de l'étude et source des données	69
5.2	Définition de la cohorte étudiée	70
5.3	Définition des cas	73
5.4	Définition des contrôles	75
5.5	Définition des critères de jugement et des co-variables	76
5.5.1	Variable principale	78
5.5.2	Variables confondantes	79
5.6	Analyse statistique	81
5.7	Calcul de la taille d'échantillon	82
Chapitre 6. Article		83
Chapitre 7. Résultats		107

Chapitre 8. Discussion	115
8.1 Analyse des résultats	115
8.1.1 Facteurs de risque traditionnels	117
8.1.2 Facteurs de risque non traditionnels	122
8.2 Les forces et les limites de l'étude	130
8.2.1 Les forces de l'étude	130
8.2.2 Les limites de l'étude	131
Conclusion	135
Bibliographie	137

Liste des tableaux

Chap 1.4.1 : Tableau I. Facteurs de risque de susceptibilité et d'initiation pour le développement d'une insuffisance rénale chronique	16
Chap 5.5 : Tableau II. Définition des variables et leurs descriptions	76
Chap 7 : Tableau III. Caractéristiques démographiques, cliniques et biochimiques	108
Chap 7 : Tableau IV. Résultats de l'analyse univariée	111
Chap 7 : Tableau V. Résultats de l'analyse multivariée	113
Chap 8 : Tableau VI. Les anciennes et nouvelles cibles	128

Liste des figures

Chap 1.2.1 : Figure 1. Taux d'incidence de l'IRT en fonction du stade d'IRC	8
Chap 1.2.2 : Figure 2. Taux de prévalence des patients en dialyse au Canada	10
Chap 1.3 : Image 1. a) Anatomie du système rénal et b) de sa partie fonctionnelle glomérulaire	13
Chap 1.5.1 : Figure 3. Site d'action de la PTH	23
Chap 1.5.1 : Figure 4. Métabolisme phosphocalcique dans l'insuffisance rénale et hyperparathyroïdie secondaire	24
Chap 1.6.1 : Figure 5. Métabolisme phosphocalcique et son traitement	29
Chap 1.6.3.2 : Figure 6. Taux de survie chez les patients transplantés comparé aux dialysés au Canada	37
Chap 2.1 : Image 2. Calcification dans la couche médiale d'un vaisseau artériel	47
Chap 2.5 : Image 3. Calcifications de l'aorte abdominale sur une radiographie abdominale	61
Chap 5.2 : Figure 7. Structure de l'étude et flux des patients	72

Liste des abréviations et des sigles

Accident ischémique transitoire	AIT
Accident vasculaire cérébral	AVC
Cardiovascular disease	CVD
Calcifications vasculaires	CVs
Calcium corrigé	Cacorr
Calcium Sensing Receptor	CaSR
Canadian Institute for Health Information	CIHI
Cytomegalovirus	CMV
Électrocardiogramme	ECG
Endstage renal disease	ESRD
Facteurs de risque	FR
Hormone parathyroïdienne	PTH
Hazard ratio	HR
Hypertension artérielle	HTA
Index de Masse Corporelle	IMC
Insuffisance rénale chronique	IRC
Insuffisance rénale terminale	IRT
Intervalle de confiance	IC
Kidney Disease Outcome Quality Initiative	K/DOQI
Kidney Disease: Improving Global Outcomes	KDIGO
Kidney Transplant	KTx
Modification of Diet in Renal Disease	MDRD
Minutes	min
Millilitre	ml
Micromol	umol
Myocardial Infarction	MI
National Health and Nutrition Examination Survey	NHANES
Picomol	pmol
Produit phosphocalcique	CaxP

Récepteur de la vitamine D	VDR
Risque relatif	RR
Taux de filtration glomérulaire	TFG
Taux par million de population	TPMP
Transplantation	TX

Remerciements

Je remercie ma directrice de thèse, la Dr Agnès Râkel, pour son soutien, sa collaboration et la relecture de cette thèse. La Dr Râkel m'a initiée à l'endocrinologie et m'a encouragée à poursuivre ma formation chirurgicale dans ce domaine. C'est devenu ma passion.

De même, j'aimerais remercier la Dr Marie Josée Hébert pour sa contribution professionnelle en tant que néphrologue et chercheuse au sujet de cette thèse. De plus j'aimerais remercier Dr Hébert de m'avoir donné accès à son laboratoire de recherche en néphrologie et au département de transplantation.

En dernier j'aimerais remercier toute ma famille, particulièrement ma maman Charlotte, pour son soutien tout au long de ma carrière!

Introduction

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est actuellement un problème majeur de santé publique affectant 5-10% de la population mondiale [1, 2]. Aux États Unis, la prévalence et l'incidence de l'IRC sont en augmentation : le nombre de patients en insuffisance rénale terminale (IRT) a augmenté de 10 000 en 1973 à 86 354 en 1983 et à 527 283 patients en 2007 [3]. Cela représente un coût de santé publique considérable, estimé à 35 milliards de dollars US en 2007 [3]. Au Canada, la situation est similaire où 36 638 personnes vivaient avec une IRT à la fin de 2008, ce qui représente une augmentation de 57% par rapport à 1999. De ces patients en IRT, 21 754 (59%) ont eu recours à la dialyse [4].

La survie chez les patients en dialyse est inférieure à celle de la population générale, en raison d'une augmentation de la mortalité cardiovasculaire. Jusqu'à 50% des décès peuvent être attribués à la maladie cardiovasculaire dans cette population [3]. Certains auteurs suggèrent que ce sont les calcifications coronariennes qui pourraient être associées à cette augmentation de mortalité cardiovasculaire [5-8]. Selon une méta analyse de Rennenberg publiée en 2009, les calcifications vasculaires (CVs) seraient présentes en moyenne chez 57,5% des cas d'IRT [9]. Il est donc important de connaître les facteurs de risque associés au développement de ces calcifications. Dans la littérature actuelle, les facteurs de risque de CVs sont souvent classés en facteurs traditionnels, c'est à dire des facteurs connus comme favorisant la maladie cardiovasculaire dans la population générale; et en facteurs de risque spécifiques à l'IRC, ou non traditionnels.

Les facteurs traditionnels que la littérature associe généralement au développement de telles calcifications sont le diabète, un niveau de HDL cholestérol bas, l'hypertension, le tabac, une hypertrophie ventriculaire gauche et l'âge avancé (au-dessus de 60 ans) [10].

Les facteurs de risque non traditionnels décrits jusqu'à présent résultent directement de la perte de la fonction rénale ou de son traitement. Ces facteurs de risque sont l'hyperphosphatémie [11, 12], l'hyperparathyroïdie secondaire [13, 14], l'hypercalcémie, la prise de chélateurs du phosphore contenant du calcium

nécessaires pour le traitement d'une hyperphosphatémie ou pour éviter l'apparition de l'hyperparathyroïdie secondaire, un traitement à la vitamine D [15-17], la génétique [18], et la durée de la dialyse [19, 20].

En raison du taux de mortalité élevé associé aux CVs dans la population des dialysés [9], et du caractère modifiable de certains facteurs, les sociétés médicales de néphrologie ont mis beaucoup d'emphasis sur la prévention du déséquilibre phosphocalcique. En effet, il existe aujourd'hui une multitude de lignes directrices suggérant des niveaux sanguins de phosphore, de calcium et d'hormone parathyroïdienne (PTH), afin d'aider le clinicien à limiter ou prévenir l'apparition de calcifications [21, 22]. Ces lignes directrices aident à prendre en charge les patients en IRT, à décider du choix thérapeutique et à adapter le traitement en cas de complications.

Actuellement, le traitement de choix pour l'IRT est la transplantation rénale. Une transplantation rénale améliore la qualité de vie et la survie en comparaison avec la dialyse [23, 24]. En raison du nombre limité d'organes disponibles, il est primordial pour les équipes de transplantation de faire une évaluation détaillée et précise des patients et de leurs comorbidités afin d'améliorer les chances de réussite de la greffe. Outre les infections ou maladies tumorales, les CVs sévères constituent une contre-indication relative à la greffe car celles-ci contribuent à l'augmentation de la mortalité cardiovasculaire en postopératoire [25, 26]. L'étude des facteurs de risque pour le développement de CVs assez sévères pour rendre le patient non éligible à une transplantation rénale n'a jamais été faite dans la littérature.

Nous pensons qu'il est primordial d'évaluer l'association entre les facteurs de risque de CVs et les CVs sévères qui constituent une contre-indication à la greffe rénale. Ceci pourrait aider à identifier des stratégies cliniques permettant d'améliorer l'éligibilité des patients pour la greffe rénale.

Chapitre 1. L'insuffisance rénale

1.1 Définitions

1.1.1 Définition de l'insuffisance rénale

La « Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI) » de la fondation nationale du rein définit l'insuffisance rénale chronique (IRC) comme «**1. la présence d'un trouble rénal présent depuis 3 mois consécutifs ou plus, défini par des critères d'ordre structural ou fonctionnel du rein, avec ou sans baisse du taux de filtration glomérulaire (TFG) qui se manifeste soit par des anomalies pathologiques soit par des anomalies au niveau des analyses de sang, d'urine, ou de radiologie**
ou
2. la présence du taux de filtration glomérulaire (TFG) < 60 ml/min/1.73m² présent pendant 3 mois consécutifs ou plus, avec ou sans la présence de lésions rénales, et indépendamment de la cause [1]. »

Cette définition de l'IRC a été acceptée internationalement dans le but de simplifier, clarifier et d'uniformiser les définitions et les classifications [27].

1.1.2 Outils utilisés pour évaluer la fonction rénale

Une lésion rénale ou une anomalie de la fonction rénale est diagnostiquée en utilisant une mesure de la concentration de créatinine dans le sang.

Les outils utilisés pour évaluer la fonction rénale ou la présence d'une lésion rénale sont :

1.1.2.1 Créatininémie

Lors d'une prise de sang, la concentration de créatinine est mesurée. Les valeurs normales sont 70- 114 $\mu\text{mol/L}$ (unité internationales) chez les hommes et 53-88 $\mu\text{mol/L}$ chez les femmes. La valeur est inférieure chez les femmes parce que leur masse musculaire est inférieure et donc leur taux de production de créatinine inférieure à celui des hommes.

1.1.2.2 Clairance de la créatinine (méthode de référence) :

La clairance de la créatinine est le coefficient d'épuration plasmatique ou le nombre de millilitre (ml) de plasma complètement épurés de créatinine par le rein, rapporté au temps. Elle permet d'estimer la filtration glomérulaire (**TFG**) et plus globalement la fonction rénale. La mesure de la clairance de la créatinine nécessite une collecte urinaire.

$$\bullet \text{ Clairance [ml/min]} = \frac{\text{créatinine urine [}\mu\text{mol]} \times \text{volume urine [ml]}}{\text{créatinine plasma [}\mu\text{mol/L]} \times \text{durée [min] de récolte urinaire}}$$

Les valeurs normales de clairance de la créatinine se situent autour de 100 à 120ml/min.

1.1.2.3 Équations permettant d'estimer le niveau de fonction rénale:

a. Clairance de la créatinine estimée selon Cockcroft & Gault

- Homme : Clairance [ml/min] = $1.23 \times (\text{poids corporel [kg]} \times (140 - \text{âge [année]})) / \text{créatininémie [umol/L]}$
- Femme : Clairance [ml/min] = $1.03 \times (\text{poids corporel [kg]} \times (140 - \text{âge [année]})) / \text{créatininémie [umol/L]}$

b. Estimation du TFG selon la formule MDRD « Modification of Diet in Renal Disease ». Cette formule prend en compte l'âge, le sexe, la race et le taux de créatinine sanguin. Selon *Levey et al.* [28], les K/DOQI guidelines et une banque de données de NHANES « National Health and Nutrition examination Survey » aux États Unis, cette estimation du TGF est meilleure que les autres formules. La formule du MDRD a été largement validée pour les patients âgés entre 18 et 70 ans. Cette équation ne requiert pas le poids et elle est normalisée pour la surface corporelle moyenne chez l'adulte = 1,73 m².

- TFG estimé selon MDRD [ml/min/ 1.73m²]
 $= 186.3 \times \text{Créatinine}_{\text{sg}}^{-1.154} \times \text{âge}^{-0.203} \times 1.212$ (si Afro-Américain) $\times 0.742$
 (si femme)

Selon cette définition, un TFG < 60 ml/min/1.73m² correspond à une insuffisance rénale et représente un marqueur de lésion rénale.

1.1.2.4 Micro albuminurie :

La valeur normale d'excrétion rénale d'albumine est inférieure à 20 mg/jour. Des valeurs persistantes entre 30 et 300 mg/jour correspondent à une micro albuminurie, et des valeurs supérieures à 300 mg/jour à une albuminurie. Une excrétion augmentée de protéines, surtout une micro albuminurie est un signe précoce de néphropathie diabétique, et la présence de micro albuminurie seule est un marqueur précoce d'insuffisance rénale [29].

1.1.3 Stades de l'insuffisance rénale

En utilisant les marqueurs susmentionnés pour diagnostiquer l'insuffisance rénale, nous pouvons ainsi classer les stades d'insuffisance rénale en fonction de sa sévérité.

Cette classification est importante car elle permet une uniformité internationale et une prise en charge adaptée en fonction de la sévérité de la maladie rénale.

Cette classification est basée sur l'étude NHANES qui a eu lieu entre 1999 et 2004, adaptée par les sociétés de néphrologie K/DOQI et KDIGO [1, 29, 30] :

Stade 1	TFG normal (>90 ml/min/ 1.73m^2) et albuminurie persistante
Stade 2	TFG entre 60-89 ml/min/ 1.73m^2 et albuminurie persistante
Stade 3	TFG entre 30-59 ml/min/ 1.73m^2
Stade 4	TFG entre 15-29 ml/min/ 1.73m^2
Stade 5	TFG < 15 ml/min/ 1.73m^2 ou insuffisance rénale terminale

Comme mentionné dans la classification, l'IRT correspond au stade 5.

1.2 Épidémiologie de l'insuffisance rénale terminale

L'IRT est un problème majeur de santé publique. Aux États Unis, l'incidence et la prévalence de l'IRT ont doublé dans les dix dernières années et compte tenu de la tendance mondiale au vieillissement, il n'est pas surprenant que la prévalence de l'IRT continue à croître dans tous les pays. De plus, l'IRT est associée à une morbidité et mortalité importante et résulte par conséquent en un coût de la santé majeur.

1.2.1 Incidence

Aux États-Unis, les données du « Annual Data Report of the US Renal Data System » [31] montrent que l'incidence (le nombre de nouveaux cas de patients en IRT diagnostiqué) en 1998 était de 85 000, ou 308 par million d'individus à risque par année. Le nombre de patients dialysés a triplé de 123 000 en 1989 à 366 000 en 2007.

Au Canada, l'incidence d'IRT était de 5431 en 2008 [4]. Ceci représente une augmentation de 19% par rapport à 1999 (où 45 551 nouveaux cas ont été diagnostiqués). Il est important de noter que l'incidence d'IRT est la plus élevée dans la tranche d'âge au dessus de 75 ans.

De plus, le risque d'atteindre le stade terminal de l'insuffisance rénale augmente progressivement chez les patients en stade 4 et 5 de l'IRC ; le risque est jusqu'à 100x plus élevé que chez les patients en stades 1 à 3. De même pour les événements cardiovasculaires, dont l'incidence est plus élevée chez les patients en IRC que chez ceux sans maladie rénale (Figure 1).

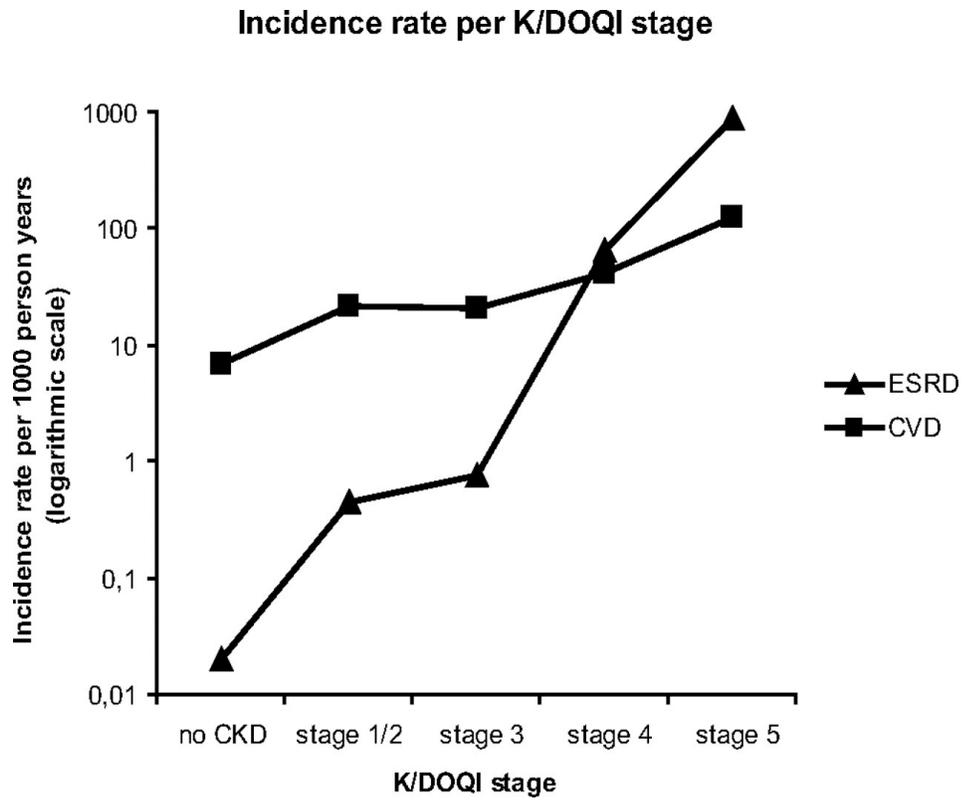


Figure 1. Taux d'incidence de l'IRT et de maladie cardiovasculaire en fonction du stade d'IRC. (ESRD= End Stage renal Disease, CVD= Cardiovascular disease) [32].

1.2.2 Prévalence

La prévalence continue d'augmenter surtout dans les stades précoces de l'insuffisance rénale. Selon les données de NHANES, récoltées entre 1999 et 2004 aux États Unis, voici la distribution de la prévalence en fonction des stades d'IRC tels que définis plus tôt (pourcent de la totalité de la population US)[29, 30] :

- Stade 1 : 1.8%
- Stade 2 : 3.2%
- Stade 3 : 7.7%
- Stade 4 : 0.35%
- Stade 5 : 2.4%

La prévalence au 31 décembre 2007 se situait à 527 283 individus, une augmentation nette par rapport aux 10 000 en 1973 et aux 86 354 individus en 1983 [31]. Un autre point important à mentionner, est la différence de prévalence de l'IRT en fonction de la race et de l'ethnicité. En 2005, les taux d'incidence pour l'IRT étaient de 268 par million de population chez les Caucasiens, de 991 chez les Afro-Américains, de 335 chez les Américains Asiatiques et de 516 chez les Américains Indiens et d'Alaska [33]. Un facteur génétique a été impliqué pour expliquer ce risque augmenté d'IRT chez les Afro-Américains [34].

Au Canada, selon le « Canadian Institute for Health Information CIHI » et le « Canadian Organ Replacement register CORR » [4], il y avait 36 638 personnes en IRT en 2008. Ceci représente une augmentation de la prévalence du nombre de personnes vivant avec une IRT de 57% depuis 1999. Environ la moitié des cas, 48% (n=17 765), ont initié une hémodialyse en tant que traitement, 41% ont eu une transplantation rénale, et 11%, donc 3 989 cas, ont initié la dialyse péritonéale en tant que traitement de l'IRT.

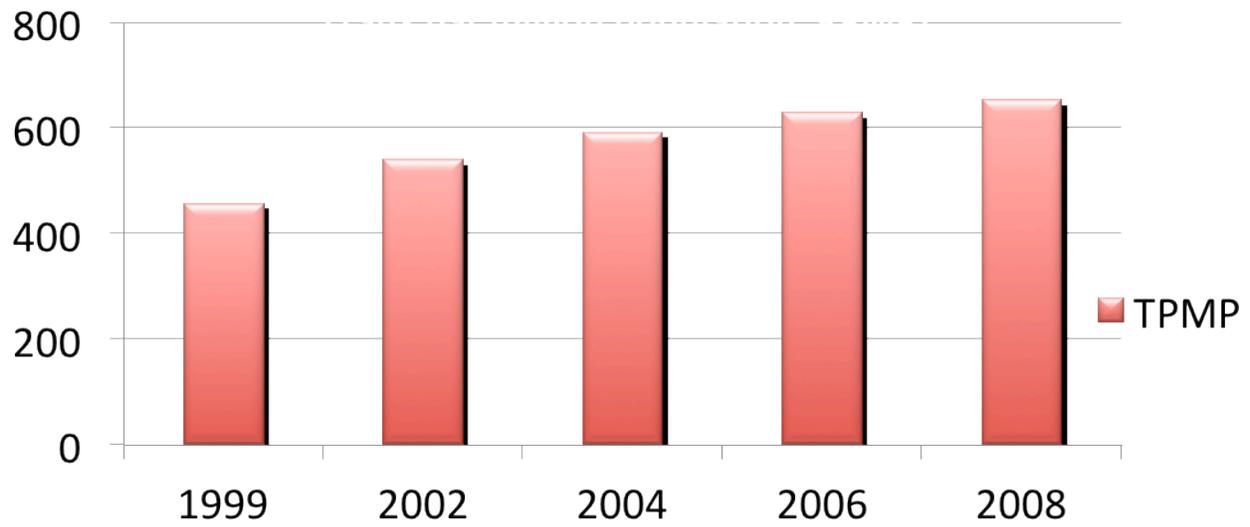


Figure 2. Taux de prévalence des patients en dialyse au Canada, 1999-2008 [4], (TPMP Taux par million de population).

1.2.3 Conséquences de l'insuffisance rénale terminale

1.2.3.1 Mortalité

Bien qu'un grand effort de recherche et des grosses sommes d'argents soient investis dans les programmes de prise en charge de l'insuffisance rénale, et bien qu'il y ait une amélioration dans la qualité du traitement et dans la qualité de dialyse, les patients en IRC continuent à avoir des taux de morbidité et mortalité nettement supérieurs à la population générale : aux Etats Unis, en 2007, plus de 87 812 patients en IRT sont décédés. Ceci représente un excès du taux de mortalité annuel pour les patients dialysés de 20% par rapport à la population générale [31].

Les probabilités de survie pour les patients en dialyse à un, deux et cinq ans, sont de 81, 65, 34% respectivement. La survie attendue des patients traités par dialyse est nettement inférieure à celle de la population générale du même âge : elle est de 7.1 à 11.5 années pour les patients âgés de 40 à 44ans, et de 2.7 à 3.9 années pour les patients âgés de 60 à 64 ans [33]. De plus, 50% des patients en dialyse ont trois ou plus de comorbidités, et leur qualité de vie subjective est inférieure à la moyenne générale.

1.2.3.2 Impact de l'IRT au niveau du système de santé collectif/Coûts

L'IRT est une maladie grave qui entraîne des coûts considérables en terme de coûts de complications possibles et en terme de coûts de traitement tel que la dialyse ou la transplantation [35].

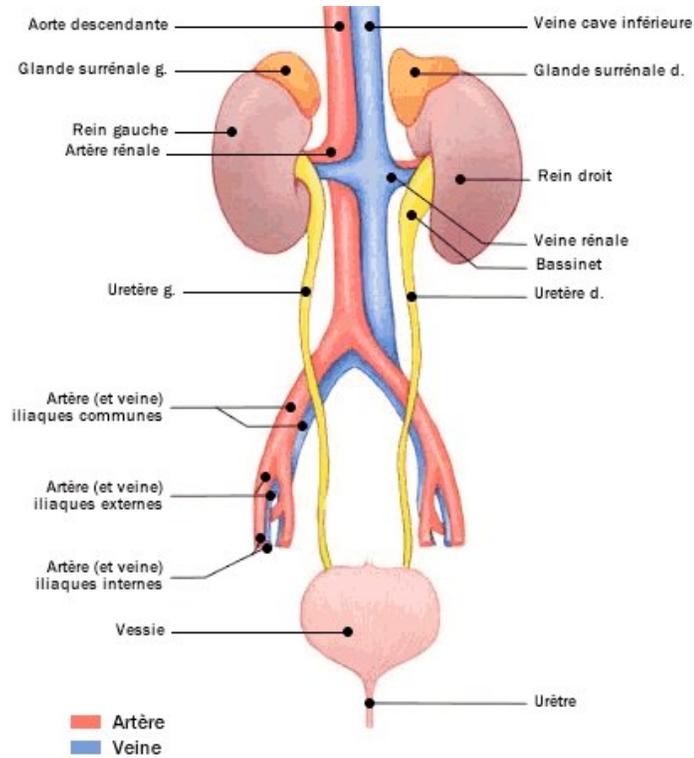
Aux États-Unis en 2007, le coût total du programme de l'IRT était de 35 milliards de dollars américains, avec une estimation pour 2010 d'une augmentation de 28 milliards par année en plus pour Medicare [3]. Moins de 0.1% des Canadiens ont une IRT, mais le coût lié à cette maladie était de 1.3 milliards de dollars canadiens en 2000. Si on ajoute à cela le coût indirect de la morbidité et mortalité, il augmente alors à 1.9 milliards de dollars canadiens [35]. Au Canada, selon une étude récente [36], le coût moyen pour un traitement de dialyse est de 63 225 dollars canadiens par année.

1.3 Étiologies et pathogénèse de l'IRC

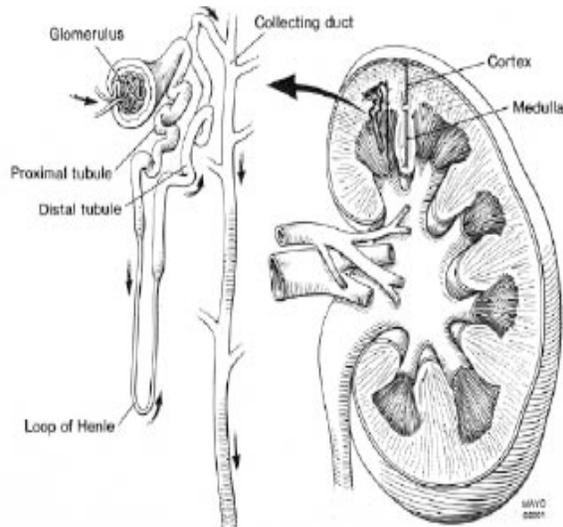
Le fonctionnement des reins peut être classé en quatre étapes selon le flux sanguin puis urinaire (cf. Image 1) :

1. Le sang des artères rénales coule vers le glomérule.
2. Le glomérule, la portion fonctionnelle du rein, filtre le sang et forme un ultra filtrat libre de protéines et de cellules sanguines. Cet ultra filtrat coule par la suite dans les tubules du rein.
3. Les tubules réabsorbent et secrètent de l'eau et des solutés à partir de l'ultra filtrat.
4. Le liquide final, l'urine, passe à travers le pelvis rénal, dans l'uretère puis dans la vessie et de la vessie à travers l'urètre pour la miction.

Image 1. a) Anatomie du système rénal et b) de sa partie fonctionnelle glomérulaire (tiré de doctissimo.fr) :



L'appareil urinaire



Les pathologies rénales peuvent atteindre le système rénal à une ou plusieurs de ces étapes, ce qui mène à une classification très simple : causes pré rénales (problème de perfusion), rénales, et post rénales (obstructives). Cette distinction est cliniquement importante, car les causes pré et post rénales sont souvent réversibles si elles sont découvertes précocement :

Niveau de l'atteinte	Étiologie	Exemples
Pré-rénal	Hypovolémie	Saignement, polyurie 3 ^{ème} espace Pertes gastro-intestinales Choc, bas débit cardiaque
	Syndrome hépato-rénal Médicaments	Anti-inflammatoires non stéroïdiens, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, Diurétiques
Rénal	Nécrose tubulaire aigue	Ischémie Néphrotoxines exogènes (aminosides, amphotericin B, vancomycine, pentamidine, produit de contraste) Néphrotoxines endogènes (myoglobines, hémoglobine)
	Glomérulonéphrite Néphrite interstitielle	Médicaments Ischémie Maladies auto-immunes Infections Sarcoidose
	Vasculaire	Thrombose artère ou veine rénale, HTA maligne, vasculite, embolie, syndrome hémolytique urémique, inhibiteur de la calcineurine
Post rénal	Intrarénal	Myélome multiple, cristaux
	Extrarénal	Hypertrophie bénigne de la prostate, néoplasie, fibrose rétropéritonéale, lithiases bilatérales

1.4 Diagnostic

L'IRC reste souvent silencieuse au début de sa progression. Pour cette raison, l'évaluation clinique repose la plupart du temps sur les données de laboratoires et sur les images diagnostiques radiologiques. Très souvent, les patients sont asymptomatiques et une anomalie est détectée par hasard lors d'un examen de routine. L'approche diagnostique consiste alors à faire l'anamnèse de la maladie et de ses facteurs de risque, à faire un examen physique minutieux et des examens complémentaires que nous allons détailler par la suite. Cette approche guidera le clinicien et l'aidera à 1-) établir la cause de la maladie rénale, 2-) évaluer la sévérité de la maladie en fonction des stades de l'insuffisance rénale, puis, grâce à cette évaluation, le clinicien pourra 3-) procéder à la prise en charge et au traitement adapté.

1.4.1 Facteurs de risque pour l'insuffisance rénale

D'après les lignes directrices de la K/DOQI pour l'IRC, il est recommandé de faire un dépistage chez tous les individus lors d'un examen de santé de routine, afin de pouvoir établir le risque de développer une insuffisance rénale [1, 37]. Malheureusement, un dépistage de routine universel est impossible, car trop coûteux. Il est actuellement recommandé de procéder à des investigations uniquement en présence de facteurs de risque pour une maladie rénale.

Tableau I. Facteurs de risque de susceptibilité et d'initiation pour le développement d'une IRC [1].

Facteurs cliniques	Facteurs sociodémographiques
Diabète	Âge avancé (>60 ans)
Hypertension artérielle	Origine d'une minorité ethnique : Afro-Américain, Indien, Hispanique ou Asiatique
Maladie cardiovasculaire	
Maladies auto-immunes	
Infections systémiques	
Infections du système urinaire	
Calculs rénaux	
Obstructions des voies urinaires	
Néoplasies	
Anamnèse familiale positive pour les maladies rénales	
Antécédent d'une insuffisance rénale aiguë	
Atrophie rénale	
Exposition à des médicaments néphrotoxiques	

Les facteurs de risques les plus importants pour le développement d'une IRC sont le diabète, l'hypertension et la maladie cardiovasculaire [37].

1.4.2 Présentation clinique

La présentation clinique est très variable et inclue la liste des symptômes cliniques suivants:

- Signes et symptômes résultant directement d'une anomalie de la fonction rénale :
 - baisse de la diurèse ou absence totale de miction,
 - douleur au flanc,
 - œdème cutané généralisé,
 - hypertension artérielle,
 - urine avec anomalie de coloration (rouge=hématurie).

- Signes et symptômes évoquant une insuffisance rénale (terme clinique : urémie) :
 - faiblesse et fatigabilité due à l'anémie,
 - anorexie,
 - vomissement,
 - altération des fonctions cognitives/ confusion, ultérieurement des convulsions,
 - œdème.

- Symptômes et signes systémiques :
 - fièvre,
 - arthralgies, purpura et lésions pulmonaires qui sont suggestifs de maladies systémiques sous-jacentes, de types vasculites.

La présence de certains de ces signes et symptômes évoque la possibilité d'une étiologie sous-jacente. Par exemple, une douleur unilatérale du flanc évoque un calcul rénal, un infarctus rénal, une infection ou une obstruction. Par contre, une

absence totale d'urine (anurie) est observée dans le cas d'obstruction bilatérale urétérale ou artérielle, ou même en cas de choc systémique.

1.4.3 Investigations

Tel que décrit au point 1.1.2, le dépistage initial se fait par une **prise de sang** qui permet de calculer le TFG afin d'avoir une mesure approximative du nombre de néphrons qui fonctionnent dans les reins. Ce TFG ne permet pas d'obtenir l'étiologie de l'IRC.

L'**analyse d'urine** est un outil essentiel pour parvenir au diagnostic. Avant même l'analyse microscopique, les analyses d'urine simples peuvent être faites avec un bâtonnet trempé dans l'urine. En fonction de sa coloration celui-ci donne des informations sur l'acidité de l'urine (mesure du pH), sur la présence de protéines, de glucose (sucre), et sur la présence de globules rouges (hématurie) ou de cellules infectieuses (pyurie). L'analyse microscopique de l'urine, correspond quant à elle à un test non invasif très important, où l'on examine le sédiment urinaire sous un microscope. Selon l'aspect de l'urine et le type de cellules retrouvées dans l'urine, un diagnostic différentiel peut être établi. De plus, le fait de trouver des protéines dans les urines parle en faveur d'une maladie glomérulaire ou tubulaire du rein. Une autre mesure est le volume total d'urine produite en 24 heures. Ce volume peut être très différent d'un patient à l'autre même s'ils ont le même TFG.

Une échographie rénale fait partie du bilan de routine de l'investigation d'une insuffisance rénale chronique : c'est un outil d'investigation facile à utiliser et dont le rapport coût-bénéfice est très bon. L'échographie permet d'analyser la forme et la taille du rein ce qui donne des informations sur la fonction du rein. Elle permet de voir s'il y a une obstruction sur les voies urinaires, s'il y a la présence de calculs, de masses, de kystes ou de pathologies vasculaires. Si l'échographie n'est pas concluante quant à l'origine du problème, on peut procéder à des examens plus élaborés de type scanner spiralé.

Enfin, si les examens non invasifs radiologiques n'ont pas permis d'établir un diagnostic, on procède à une **biopsie rénale transcutanée** sous guidance radiologique [38, 39].

1.5 Évolution naturelle de la maladie et ses complications

Comme nous l'avons vu dans les chapitres précédents, la présentation clinique de l'insuffisance rénale peut être très variée, pouvant aller du patient asymptomatique au patient qui nécessite une dialyse.

Selon les lésions et le degré d'atteinte, le rein va adapter sa fonction homéostatique afin de veiller à garder un équilibre électrolytique très strict le plus longtemps possible. Il va alors régler les concentrations sanguines de sodium, du potassium, du calcium et du phosphore, tout en gardant le volume corporel circulant dans la limite de la norme.

Au début de la dysfonction rénale, la première fonction du rein consiste à faire une hyperfiltration afin de se décharger du surplus de liquide, d'électrolytes et de substances accumulées. Cette mesure initiale est bénéfique. Mais au fur et à mesure que la maladie progresse et que la dysfonction s'aggrave, une insuffisance s'installe, car les capacités d'adaptation du rein sont dépassées.

En raison de cette dysfonction on se retrouve progressivement en présence d'une surcharge volémique, d'une hyperkaliémie, d'une acidose métabolique, d'une hyperphosphorémie, d'une hypocalcémie, d'une hypertension, d'une anémie et d'une dysfonction du métabolisme osseux.

Dans ce chapitre, nous allons surtout nous concentrer sur le métabolisme phosphocalcique. Celui-ci est à la base de notre projet de recherche.

1.5.1 Le métabolisme phosphocalcique en IRC

Le dérèglement du métabolisme phosphocalcique commence dans les stades précoces de l'insuffisance rénale et continue pendant toute la durée de la progression de la maladie.

1.5.1.1 Hyperphosphorémie

Un des premiers événements de l'insuffisance rénale est la baisse de la filtration du phosphore [21], qui survient dès que la filtration glomérulaire baisse. Une

augmentation compensatoire de la PTH s'ensuit, ce qui permet de maintenir l'homéostasie du phosphore. Lorsque la fonction rénale atteint un niveau de fonctionnement inférieur à 30%, il peut en résulter une augmentation sanguine de la concentration en phosphore, tel que montré dans la figure 4.

1.5.1.2 Déficit en calcitriol

La vitamine D₃ (cholécalférol) est produite à partir de 7-dehydrocholestérol dans la peau grâce à la lumière ultraviolette. Celle-ci est transformée par hydroxylation dans le foie en 25-hydroxyvitamine D (calcifidiol, 25-(OH)-D). Par la suite l'activation de la vitamine D se fait dans le rein, où une hydroxylation la transforme en 1,25-dihydroxycholecalciférol (calcitriol, 1,25-(OH)₂D). C'est la forme active de la vitamine D. L'hydroxylation dans le rein se fait par une 1 α -hydroxylase qui est stimulée par la PTH, l'hypophosphatémie, et des taux bas de calcitriol. Elle est inhibée par l'hyperphosphatémie et l'hypercalcémie. Le calcitriol agit à 3 niveaux (Figure 3):

- Parathyroïdes : inhibition de la synthèse de la PTH.
- Intestin : stimulation de l'absorption de calcium.
- Os : augmentation de la résorption osseuse.

Lorsque la fonction rénale se détériore, la production de calcitriol diminue. De plus une rétention de phosphore produit une baisse de la synthèse rénale de calcitriol (1,25 dihydroxy vit D), ce qui résulte en une absorption intestinale diminuée de calcium, qui elle est régulée par le calcitriol (Figure 4). Le résultat final est une chute de la concentration de calcium qui elle va favoriser une augmentation compensatoire de la PTH. À la longue ceci va entraîner une hyperplasie des parathyroïdes [40]. Le phosphore per se, indépendamment du calcitriol et du calcium produit également un effet de stimulation directe sur les parathyroïdes (Figure 4) [41-43]: De plus un déficit en calcitriol diminue les niveaux tissulaires de récepteurs de vitamine D (VDR) sur les cellules parathyroïdiennes ce qui favorise l'hyperplasie des parathyroïdes.

1.5.1.3 Hypocalcémie

Lorsque la fonction rénale se détériore, une hypocalcémie s'installe en raison d'une diminution de l'absorption intestinale de calcium. Cette diminution de calcium stimule la sécrétion de PTH. L'action du calcium au niveau de la cellule parathyroïdienne se fait via le Calcium Sensing receptor (CaSR). Il a été démontré que l'expression du CaSR était supprimée par un déficit en calcitriol ce qui explique en partie la résistance des parathyroïdes au calcium.

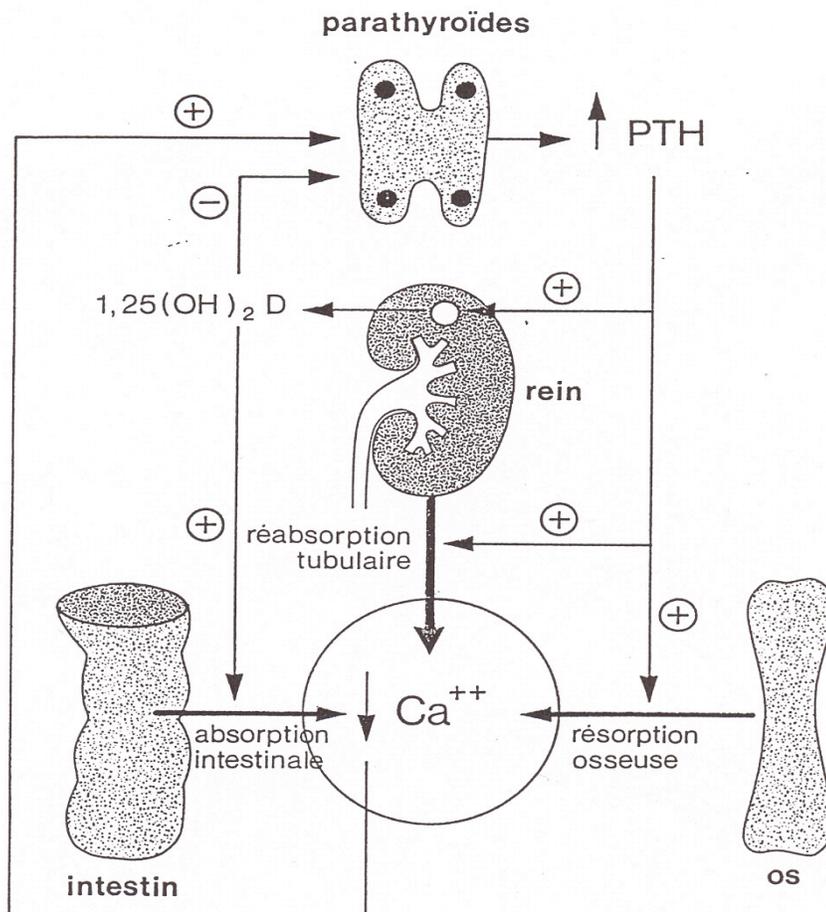
1.5.1.4 Hyperparathyroïdie

Tel qu'expliqué précédemment, tous les mécanismes convergent vers une augmentation de production de la PTH. La PTH agit au niveau du rein et de l'os et entraîne (Figure 3) :

1. une résorption osseuse par les ostéoclastes avec en conséquence du relâchement de calcium et phosphore.
2. la réabsorption tubulaire rénale de calcium.
3. l'inhibition de la réabsorption tubulaire rénale de phosphore.
4. la synthèse rénale de calcitriol.

Elle permet dans les phases précoces de l'IRC une diminution du phosphore et une augmentation du calcium [40, 44]. Voici une figure qui montre que l'hypocalcémie stimule la sécrétion de PTH par les parathyroïdes et qui énumère les sites d'actions de la PTH (Figure 3).

Figure 3. Sites d'actions de la PTH (reproduit avec l'accord du Dr D'Amour):



En IRC, la taille des parathyroïdes augmente en raison d'une hyperplasie des parathyroïdes mais dans certains cas, une croissance monoclonale peut entraîner la formation de nodules. L'hyperparathyroïdie soutenue va favoriser le développement d'ostéodystrophie rénale. Il peut s'en suivre une hypercalcémie délétère qui provoque les calcifications, et une maladie osseuse [45].

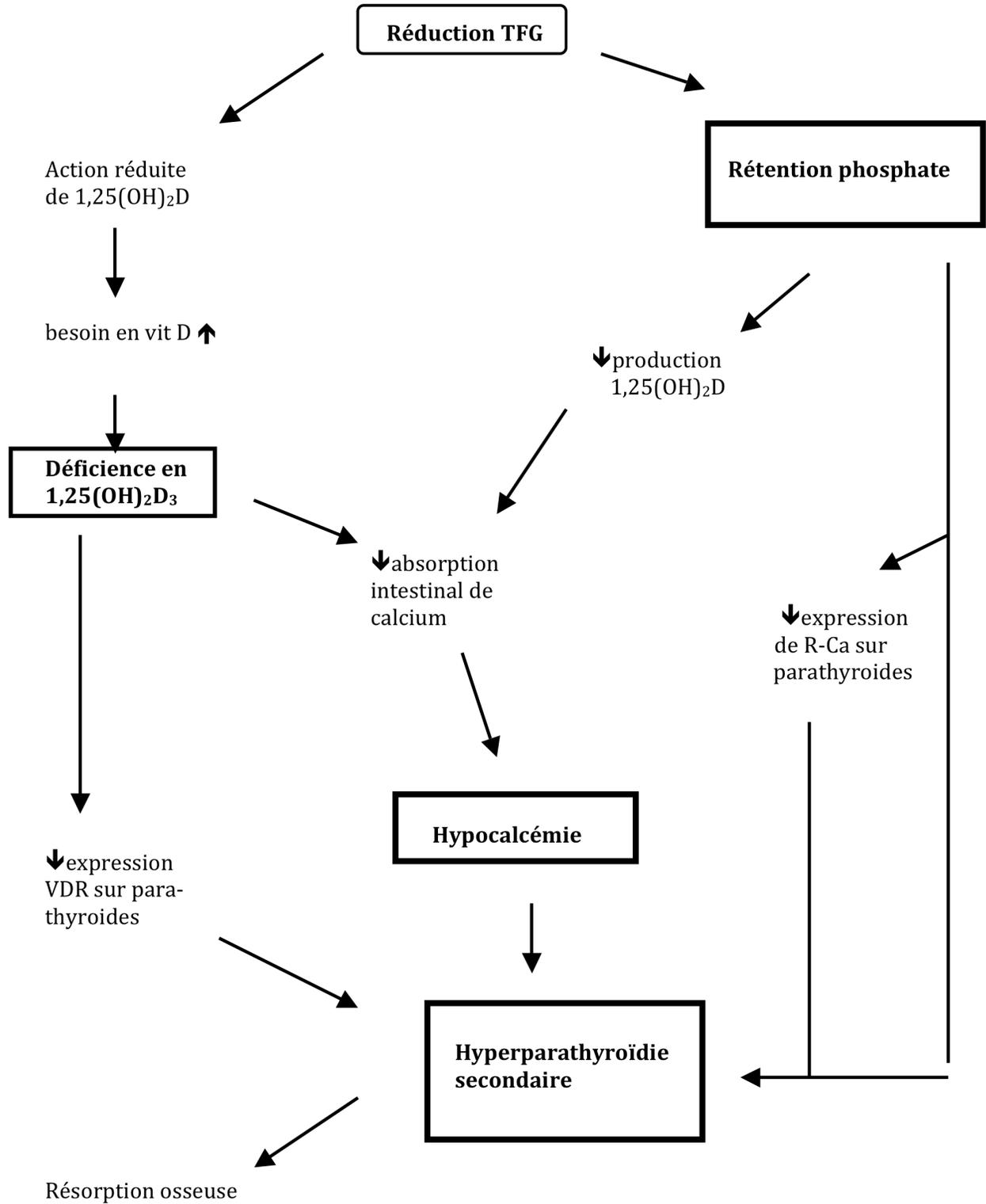


Fig 4. Métabolisme phosphocalcique [21]

1.5.2 La maladie osseuse métabolique associée à l'insuffisance rénale terminale

Les anomalies osseuses associées à l'insuffisance rénale sont appelées

« **ostéodystrophie rénale** ». Quatre types d'atteintes osseuses sont décrits :

1. **L'ostéite fibreuse kystique** : elle résulte de l'action d'une PTH élevée, qui provoque un turnover accéléré et un défaut de minéralisation osseuse. Ce type de dystrophie est lié à l'hyperparathyroïdie secondaire. Cliniquement elle est associée à des douleurs osseuses et un risque accru de fractures.
2. **Maladie osseuse adynamique** : Cette maladie s'appelle adynamique, parce que la régénération osseuse est supprimée et il y a une absence d'activité des ostéoblastes (formation de l'os) et des ostéoclastes (résorption de l'os). Il en est de même de la minéralisation de l'os, qui est le processus de fortification. Les facteurs de risque pour la maladie osseuse adynamique sont l'âge avancé et le diabète. Dans la plupart des cas, les patients sont asymptomatiques. Mais des fractures et des hypercalcémies peuvent survenir, avec typiquement des concentrations basses de PTH intacte. Comparé à la population générale, le risque de fractures de hanche peut être de 14 et 17 fois plus élevé pour les hommes et les femmes avec une IRT, respectivement [46]. En plus des risques de fractures, les patients avec une maladie osseuse adynamique sont à risque de faire une hypercalcémie et des CVs. De ce fait ils ont une mortalité élevée. L'augmentation du calcium est due en partie au manque d'absorption et d'intégration du calcium dans l'os. Une association a même été trouvée entre la régénérescence osseuse abaissée et les CVs, et ceci est d'autant plus vrai quand l'os est adynamique [47, 48].

Selon les guidelines K/DOQI, l'os adynamique devrait être traité principalement en laissant remonter le niveau de la PTH [21]. Ceci peut être

fait grâce à la diminution d'utilisation de chélateurs calciques de phosphore et de vitamine D et de passer à une utilisation préférentielle de chélateurs de phosphate non calciques.

3. **Ostéomalacie** : L'ostéomalacie est une maladie osseuse où le turnover est diminué. Elle est caractérisée par une augmentation du volume d'os non minéralisé (ostéoïde). C'est souvent la conséquence d'un manque de vitamine D.
4. **Ostéodystrophie mixte** : Cette pathologie osseuse inclut des éléments de turnover élevé et diminué.

La distribution des différentes formes de dystrophie a changé ces dernières années. La prévalence d'ostéite fibreuse a diminué chez les patients en dialyse alors que la maladie adynamique est en nette augmentation (prévalence de 59%) [49, 50]. Ces changements sont probablement dus aux nouvelles thérapies, aux nouvelles techniques de dialyse, à l'utilisation précoce de suppléments de vitamine D et aux nouveaux chélateurs de phosphates.

1.5.3 Complications cardiovasculaires en insuffisance rénale terminale

La maladie cardiovasculaire est la cause de 50% des décès chez les patients en IRT et représente un des déterminants principaux de mortalité dans cette population [33]. De ces décès, jusqu'à 20% sont liés à des événements coronariens.

Les taux de mortalité dus à la maladie cardiovasculaire chez les patients en IRT sont 15 fois plus élevés que dans la population générale [51]. Par conséquent, tous les patients en IRC devraient être considérés comme des sujets à haut risque de faire des événements cardiovasculaires.

Dans la littérature actuelle, il est de plus en plus accepté que cet excès de mortalité s'explique par la présence de CVs et surtout de calcifications coronariennes. Ce sujet sera développé davantage dans le chapitre 2.

1.6 Le traitement et la prise en charge de l'insuffisance rénale terminale

Le traitement général de l'IRC comprend la prise en charge des causes réversibles de l'insuffisance rénale et la prévention de la progression de la maladie. Une fois les causes réversibles exclues, le traitement doit viser les complications liées à l'insuffisance rénale. Dans ce chapitre nous aborderons essentiellement le traitement de l'hyperphosphatémie et de l'hyperparathyroïdie secondaire avec son évolution à long terme vers une ostéodysptrophie rénale. Ce sont ces deux complications qui sont intimement liées à l'équilibre phosphocalcique et impliquées dans la pathologie des CVs.

Afin de limiter le développement de calcifications et de la maladie osseuse, les guidelines K/DOQI ont émis des recommandations pour le niveau sanguin de calcium, de phosphore et de PTH selon les stades d'IRC [21] :

	TFG	PTH cible	Calcium corrigé	Phosphore	CaxP
Stade 3	30-59	35-70 pg/ml (3.85-7.7 pmol/L)	Valeurs normales du laboratoire	2.7 et 4.6 mg/dl (0.87 et 1.49 mmol/L)	<55mg ² /dl ²
Stade 4	15-29	70-110 pg/ml (7.7-12.1 pmol/L)	Valeurs normales du laboratoire	2.7 et 4.6 mg/dl (0.87 et 1.49 mmol/L)	<55mg ² /dl ²
Stade 5	<15 ou dialyse	150 et 300pg/mL (16.5-33 pmol/L)	8.4 et 9.5 mg/dl (2.10 – 2.37 mmol/L)	3.5 et 5.5 mg/dl (1.13 et 1.78 mmol/L)	<55mg ² /dl ²

1.6.1 Traitement médicamenteux

Pour la prévention et/ou le traitement de l'hyperphosphatémie, deux options existent : la restriction de l'ingestion de phosphore et si ceci est insuffisant, on peut administrer un chélateur de phosphore.

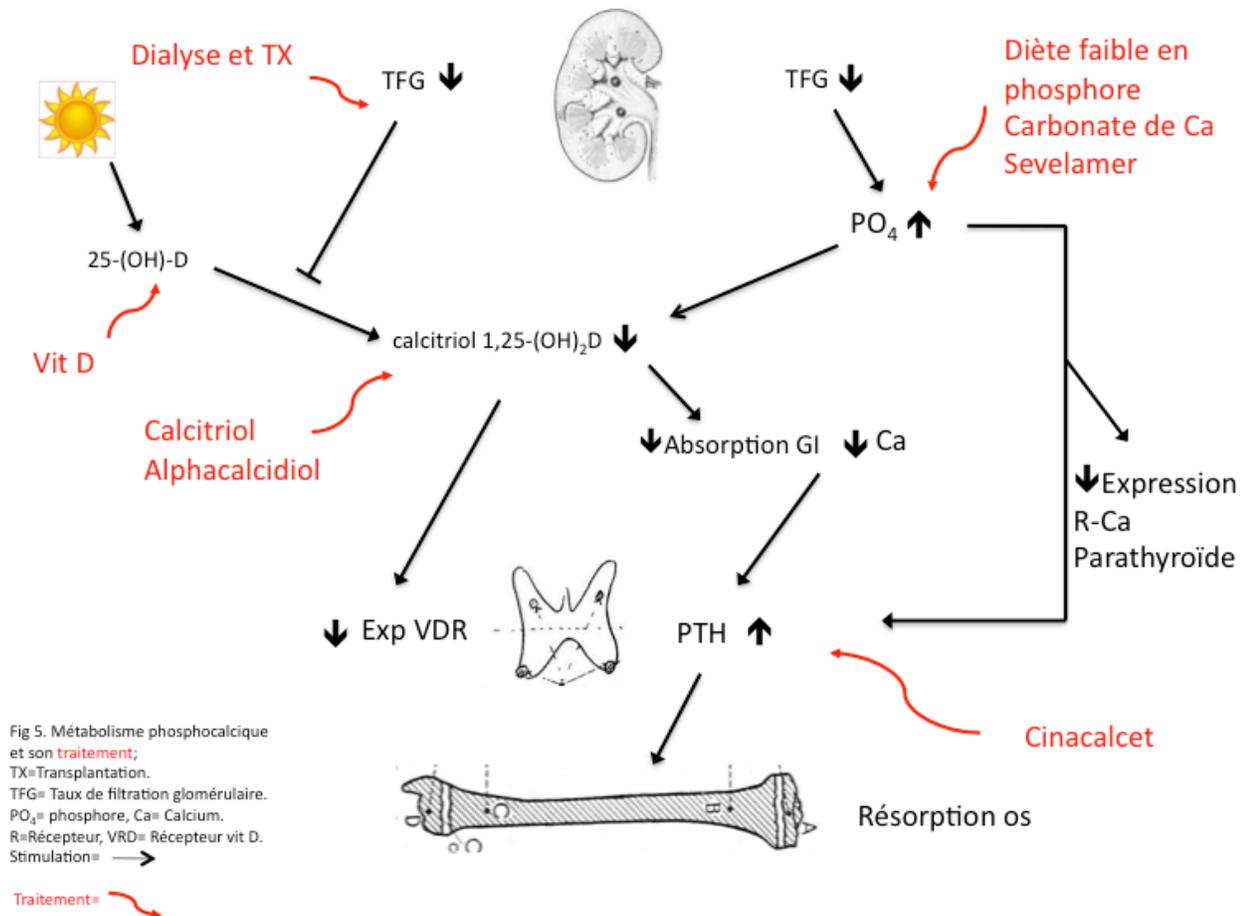


Figure 5. Métabolisme phosphocalcique et son traitement.

1.6.1.1 La diète/ restriction de phosphore

Selon les lignes directrices de la K\DOQI, l'ingestion de phosphore devrait être restreinte à 800-1000 mg/jour quand les taux de phosphore sanguin sont élevés [21]. Ce taux sérique de phosphore doit être mesuré une fois par mois dès l'initiation de la restriction. Ces limites peuvent être atteintes en limitant principalement l'alimentation contenant des protéines et en portant un intérêt particulier à l'ingestion de suppléments nutritifs, contenant une source sous-estimée de phosphore [52].

Une étude randomisée évaluant l'effet de la restriction de phosphore sur les CVs a montré qu'une diète faible en phosphore ne prévient pas à elle seule la progression des calcifications chez les patients avec une IRT non dialysée [52].

1.6.1.2 Chélateur de phosphore

Beaucoup de patients avec une IRT et la plupart des patients dialysés, chez qui l'excrétion de phosphore est nulle, ont besoin d'un traitement de chélateur de phosphore afin de baisser leurs taux sanguins de phosphore. Ce traitement limite l'absorption intestinale de phosphore. *Isakova et al.* [53] ont montré dans une étude prospective que l'utilisation d'un chélateur de phosphore baisse la mortalité à un an. Les traitements oraux sont de deux classes : les chélateurs contenant du calcium et ceux sans calcium.

1.6.1.2.1 Chélateur calcique de phosphore : carbonate de calcium

Dès que le taux de phosphore est réfractaire à une restriction diététique seule, un traitement avec le carbonate de calcium peut être instauré [54].

Le danger de ce type de traitement est l'élévation de la calcémie, qui peut provoquer l'augmentation de CVs [55].

1.6.1.2.2 Chélateur non calcique de phosphore : Sevelamer

Le Sevelamer hydrochloride (Renagel®) est un agent non absorbable sans calcium qui lie le phosphore intestinal par un échange ionique, empêchant son absorption dans la circulation sanguine. Plusieurs études ont trouvé une bonne efficacité du Sevelamer à baisser le phosphore sanguin et par conséquent à diminuer la progression des CVs [6, 56, 57].

Comme mentionné dans les chapitres précédents, la glande parathyroïde chez les patients en insuffisance rénale est stimulée par une hypocalcémie, une déficience en 1,25-dihydroxyvitamine D et une hyperphosphatémie. Le traitement de l'hyperparathyroïdie secondaire consiste à administrer des chélateurs de phosphore (cf. chap. 1.6.1.2), des analogues de la vitamine D et des calcimimétiques.

1.6.1.3 Analogue de la vitamine D : Calcitriol, alphacalcidol

Chez les patients avec un taux élevé de PTH de >300pg/ml, il est recommandé de commencer un traitement de calcitriol [58]. Le calcitriol correspond à la 1,25 dihydroxyvitamine D3, qui est la forme active de la vitamine D produite chez l'humain. Sa forme orale est le Rocaltrol®. Son effet est triple (cf. chap. 1.5.1.2) : 1-) inhiber la sécrétion de PTH, 2-) stimuler l'absorption de calcium et du phosphore intestinal et 3-) améliorer la santé (densité) osseuse.

L'alphacalcidol est une 1-hydroxyvitamine D (One-alpha®) qui est métabolisée dans le foie en sa forme active, le calcitriol. L'effet désiré dans le cas de l'insuffisance rénale est principalement l'inhibition de la PTH.

L'administration d'analogues de la vitamine D est contre-indiquée tant que le calcium et phosphore sérique ne sont pas contrôlés. La thérapie est souvent faite conjointement avec le Sevelamer afin d'empêcher l'hyperphosphatémie, et de ce fait, éviter les CVs.

1.6.1.4 Calcimimétique : Cinacalcet

Les calcimimétiques sont des agents qui augmentent la sensibilité du récepteur calcique au calcium, qui se trouve au niveau de la glande parathyroïde.

Lorsqu'activé, ce récepteur est responsable de diminuer la sécrétion de la PTH. Le cinacalcet (Sensipar®) permet une diminution de la sécrétion de PTH en activant de façon allostérique le récepteur de calcium. Selon la monographie canadienne, le SENSIPAR® (chlorhydrate de cinacalcet) est indiqué dans le traitement de l'hyperparathyroïdie secondaire chez les patients atteints de néphropathie chronique (NC) dialysés pour maîtriser les taux d'hormone parathyroïdienne, de calcium et de phosphore ainsi que le produit phosphocalcique. Le cinacalcet est indiqué chez les patients dialysés qui ont des taux de PTH >300pg/ml, ceci malgré un traitement traditionnel optimal [59]. Son efficacité pour baisser les valeurs de calcium, phosphore et de la PTH a été démontrée [60, 61].

Au Québec, selon le régime public d'assurance-médicament, le traitement par Sensipar® de l'hyperparathyroïdie secondaire grave chez une personne dialysée, sera remboursé seulement si malgré un traitement optimal par chélateur de phosphore et vitamine D, la PTH est >88pmol/L (mesurée à deux reprises sur une période de trois mois) et le patient présente soit une hypercalcémie (CaT \geq 2.54 mmol/L), soit une phosphorémie \geq 1.78 mmol/L, soit un produit phosphocalcique \geq 4.5 mmol²/L² ou soit des manifestations ostéo-articulaires symptomatiques (2005).

1.6.2 La dialyse

La dialyse est un traitement de remplacement de la fonction du rein, quand celui-ci ne peut plus en assurer sa fonction, correspondant au stade 5 de l'IRC. La dialyse est un traitement de longue durée et implique une charge importante pour le patient et l'équipe soignante.

Selon l'Institut de Santé au Canada [62], 5375 nouveaux patients ont été diagnostiqués avec une IRT en 2009, ce qui représente une augmentation de 12% depuis 2000, et une augmentation de 58% depuis 1990. La prévalence de patients traités pour IRT au Canada en 2009 est de 37 744, dont 59% (n=22310) sont traités par dialyse et 41% (n= 15 434) vivent avec un rein transplanté. De ces patients dialysés en 2009, 48.3% ont eu une hémodialyse et 10.7% ont eu une dialyse péritonéale.

Aux États Unis, la survie à 5 ans des patients dialysés est de 30 - 50% chez les non diabétiques et de 25% chez les diabétiques. La survie moyenne à 49 ans chez les patients dialysés est de seulement 7 ans, alors qu'elle est de 33 ans en moyenne dans la population générale [31].

L'insuffisance rénale évolue de façon variable selon les individus et selon la pathologie sous-jacente. Il est très important de préparer les patients au moins un an avant de débiter la dialyse, car le néphrologue peut conseiller les équipes pour choisir le meilleur traitement et limiter la progression de la maladie. Dans ces situations, les patients en IRC devraient être référés chez un néphrologue tôt dans l'évolution de la maladie, préférablement avant que le TFG soit inférieur à 30ml/min/1.73m².

Des études ont démontré un bénéfice en terme de coût et de morbidité/mortalité en cas de prise en charge précoce par des équipes spécialisées dans le domaine de l'IRC, de la dialyse et de transplantation rénale [63, 64].

Selon les lignes directrices de la K/DOQI, dès qu'un patient présente un TFG < 30ml/min/1.73m², il a une indication à être préparé pour un traitement de remplacement rénal [65]. Des conseils et des informations devraient être donnés

sur les trois options thérapeutiques : l'hémodialyse, la dialyse péritonéale ou/et la transplantation rénale.

Actuellement, comme on le verra dans le prochain chapitre, la transplantation est la thérapie de choix, et il est primordial que le patient soit référé précocement à un centre de transplantation rénale et ceci, si possible une année avant qu'une dialyse soit nécessaire [26, 66].

Concernant la dialyse, il faut également prévoir l'accès vasculaire, que ce soit une fistule artério-veineuse ou un cathéter veineux tunnelisé. L'autre possibilité est la dialyse péritonéale.

Les indications pour la dialyse chez les patient en IRT sont [65]:

- Péricardite ou pleurite (urgent)
- Encéphalopathie ou neuropathie urémique (confusion, asterixis, épilepsie) (urgent)
- Diathèse hémorragique liée à l'urémie (urgent)
- Surcharge volémique réfractaire aux diurétiques
- Hypertension ne répondant pas aux antihypertenseurs
- Troubles électrolytiques réfractaires au traitement médicamenteux (hyperkaliémie, acidose métabolique, hyperphosphatémie et hypercalcémie)

Ces indications sont urgentes, et chez la plupart des patients en IRT il est préférable de commencer la dialyse avant que ces situations urgentes ne se présentent. Le groupe K/DOQI propose donc de considérer une indication à une dialyse en cas de TFG < 15 ml/min/1.73m² [65].

1.6.3 La transplantation rénale

1.6.3.1 La situation actuelle au Canada

La transplantation rénale est actuellement le traitement de choix pour les patients en IRT. La survie moyenne des patients et du greffon se sont améliorées, mais dépendent malheureusement de la disponibilité d'organes. La greffe de donneurs vivants a permis de contourner ce problème et joue un rôle de plus en plus important en transplantation rénale. En 2009, il y avait 23 programmes de transplantation rénale actifs au Canada, ceci dans 7 provinces. Selon l'institut de Santé au Canada [62], entre 2000 et 2009 inclus, il y a eu 10 641 procédures de greffe rénale chez les patients âgés plus de 18 ans. De ceux là, 1141 (11%) ont été des re-transplantations. Des 9430 premières greffes, 61% ont été des allogreffes de donneurs décédés. En 2009, 1224 patients en IRT ont reçu un greffon et de ceux là 187 de manière préemptive, c'est à dire sans recevoir de dialyse lors de l'évolution au stade terminal. Ce type de traitement devient de plus en plus important au Canada (cf. chap. 1.6.3.4). La durée d'attente moyenne pour un greffon de donneur décédé pour la période de 2007 à 2009 était de 3.6 années. Depuis 2000, la proportion de receveur d'une greffe au dessus de 60 ans a augmenté de 20 à 36% et la moyenne d'âge du receveur a augmenté de 48.2 à 53.8 ans.

1.6.3.2 Les bénéfices pour la survie et la qualité de vie

La transplantation rénale est le traitement de choix pour l'IRT en terme de qualité de vie [23]. Elle réduit la mortalité comparée à la dialyse [67], et ceci même chez les patients âgés [24].

Selon une étude de *Wolfe et al.* en 1999 [67], le taux de mortalité annuel pour les patients dialysés sur la liste d'attente pour une transplantation est de 6.3/100 patients-années, de 16.1/100 patients-années pour tous les patients dialysés, et de 3.8/100 patients-années chez les patients transplantés. Ce qui fait un taux de

mortalité de 48% plus bas chez les transplantés que chez les patients en liste d'attente.

De plus, les coûts à long terme sont moindres pour la transplantation que pour la dialyse [68].

Entre 2000 et 2004, selon l'Institut canadien d'information sur la Santé (CIHI) [62], le taux de survie à 5 ans pour une greffe au Canada était de 84% pour les receveurs de donneurs vivants et de 75% pour les receveurs de donneurs cadavériques. Pour la dialyse, le taux de survie à 5 ans est de 87% chez les patients < 18 ans, et de 25% pour les patients > 75ans. Pour les patients entre 18 et 44 ans elle est de 81%. Chez les patients diabétiques et dialysés, la survie à 5 ans est de 38%.

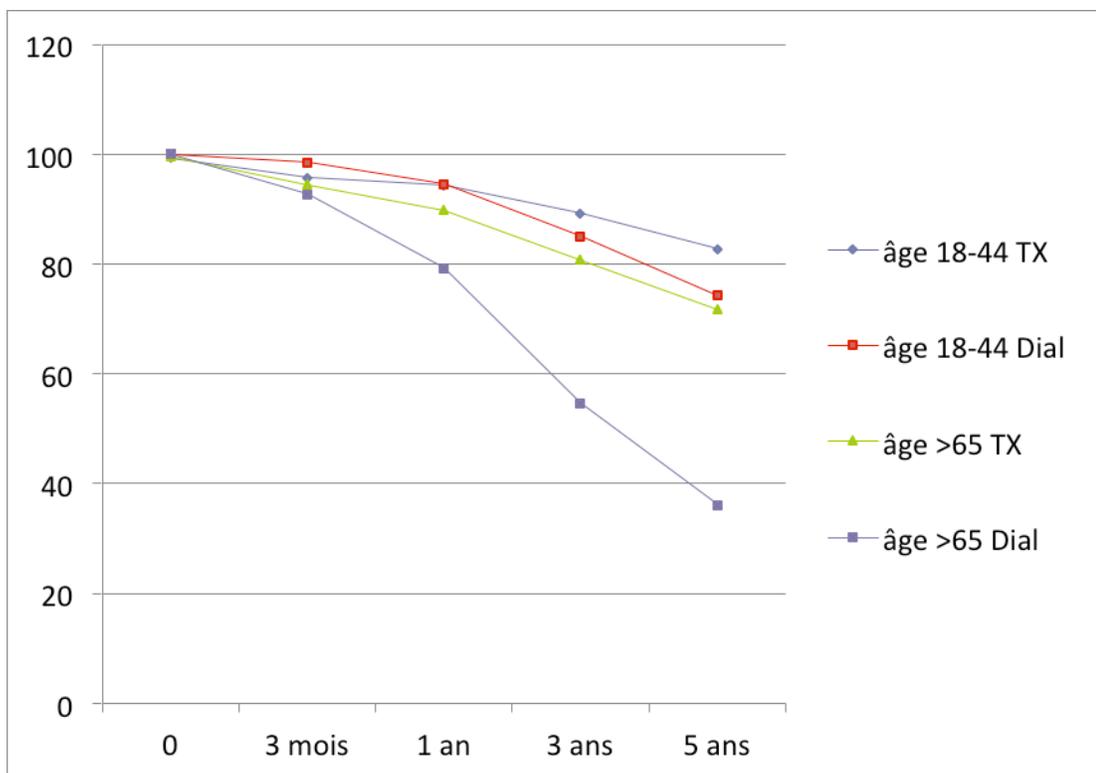


Figure 6. Taux de survie (en pourcentage) chez les patients transplantés avec donneur cadavérique, et les patients dialysés au Canada, de 2000 à 2009, selon l'âge [62]. TX= transplantés, Dial= dialysés.

1.6.3.3 Les indications et contre-indications médicales et chirurgicales

Nous avons vu précédemment que la transplantation rénale est le traitement de choix pour l'IRT, avec une diminution de la mortalité par rapport à la dialyse. Malheureusement, il existe en Amérique du nord une pénurie considérable d'organes, et la liste d'attente pour une transplantation augmente de manière alarmante [69].

Il est donc primordial que les receveurs potentiels soient soigneusement évalués afin de détecter et traiter les comorbidités qui pourraient entraver leurs mises en liste et surtout influencer leur survie post-transplantation.

Lors de la première consultation de mise en liste pour une transplantation, il est nécessaire d'effectuer une anamnèse complète. Par la suite un examen physique s'impose, avec un intérêt particulier pour l'abdomen et les pouls périphériques. Les examens complémentaires incluent une prise de sang (coagulation, fonction rénale et hépatique, VIH, CMV, Hépatites A/B/C), un sédiment urinaire, la recherche de tuberculose, une radiographie du thorax, un électrocardiogramme, un dépistage de néoplasies selon l'âge, le sexe et les antécédents familiaux du patient. De plus, une échographie abdominale et cardiaque et une scintigraphie myocardique au thallium ou une échographie cardiaque de stress seront effectuées, afin de pouvoir évaluer la probabilité pré-transplantation de maladie cardiovasculaire.

Les critères pour la transplantation rénale sont [26, 70]:

- IRT avec un TFG $< 15 \text{ ml/min/1.73m}^2$
 Au Québec, un patient ne peut être listé pour une greffe que lorsque le TFG atteint $< 15 \text{ ml/min}$. Il n'accumulera des « points d'attente » qu'à partir du moment où il sera en dialyse. Sa probabilité d'être greffé est pratiquement nulle avant d'être dialysé à moins d'un match HLA 6/6 (situation où le patient passera en tête de pointage).
- La transplantation préemptive est la modalité de choix

Les contre-indications sont [26, 71]:

- Infection actuelle non traitée
- Maladie maligne active avec survie courte
- Maladie chronique avec survie inférieure à un an
- Maladie psychiatrique non contrôlée
- Abus de substances

Les contre-indications relatives sont :

- Infection active
- Maladie coronarienne ischémique

- Maladie vasculaire périphérique
- Hépatite active
- Maladie peptique active
- Accident vasculaire cérébral
- Non-compliance médicale
- VIH positif

La prévalence de mortalité cardiovasculaire est très élevée après la transplantation rénale : plus de la moitié des décès survenant dans les 30 jours après la transplantation rénale sont dus à des infarctus myocardiques [20, 26, 31].

La transplantation rénale est contre-indiquée chez les patients avec une maladie coronarienne ischémique dans les situations suivantes [26] :

- Patients avec symptômes progressifs d'angine de poitrine.
- Patients avec un infarctus myocardique durant les 6 mois précédents.
- Patients sans examens complémentaires appropriés qui permettent d'évaluer le risque de maladie cardiovasculaire.
- Patients ayant une maladie diffuse avec des examens cardiovasculaires positifs et chez qui une intervention au niveau vasculaire n'est pas possible.

Concernant la maladie vasculaire périphérique, elle ne représente pas de contre-indication absolue, mais elle doit être investiguée, car elle augmente la mortalité per-opératoire [72].

Dans la population générale, la mortalité chez les personnes avec une maladie vasculaire périphérique symptomatique est élevée, avec une survie de seulement 50% à 6 ans [73]. Ils ont un risque de décès augmenté de 15 fois par rapport aux personnes sans maladie vasculaire périphérique.

Chez les patients dialysés, la maladie vasculaire périphérique est présente chez environ 15% des patients débutant une dialyse. Elle est associée à une mortalité augmentée par rapport aux non dialysés (HR ajusté : 1.9; 95% CI 1.6-2.3) [74].

Selon *Knoll et al.* [26], les patients avec des anévrismes abdominaux non traitables,

une maladie occlusive sévère de l'iliaque commune, de la gangrène active ou un phénomène thromboembolique récent, ne sont pas des candidats pour la transplantation.

Chirurgicalement, la maladie occlusive bilatérale de l'artère iliaque commune pose un risque de flux sanguin réduit pour le greffon et met donc en jeu sa fonction et sa viabilité. De plus, une artère iliaque athérosclérotique peut rendre impossible l'anastomose artérielle du greffon et mener vers une perte du greffon. La maladie thromboembolique pose également un risque pour la survie du greffon.

1.6.3.4 La transplantation préemptive

La transplantation préemptive est la technique qui prévoit de faire la transplantation le plus vite possible lors du diagnostic de l'IRT, sans passer par la dialyse. Elle a gagné son intérêt dans le traitement de l'IRT quand il a été démontré dans la littérature que le taux de mortalité des patients sur les listes d'attente (donc en dialyse) est le double de celui des patients après transplantation [75-77].

Selon *Meier-Kriesche et al.* [75], basé sur 73 103 patients américains, le taux de mortalité après transplantation augmente de 21% après des temps d'attentes de 6-12 mois et de 72% après >48 mois, par rapport à la transplantation préemptive. Ceci peut être expliqué par le fait que la dialyse est associée à l'accumulation de substances qui peuvent mener à des complications, telles que l'athérosclérose accélérée, la malnutrition et une inflammation chronique, décrits dans le chapitre 2.5.2. Ces complications peuvent expliquer l'augmentation de morbidité et de mortalité liées à la dialyse prolongée, particulièrement d'origine cardiovasculaire. La transplantation préemptive permet d'éviter ces effets secondaires [78].

Au Canada en 2009, seuls 187 des 1224 receveurs ont été transplantés directement sans dialyse [62]. Selon les recommandations de la « Société Canadienne de Transplantation » [26], la transplantation préemptive devrait être le traitement de choix de l'IRT. Elle est indiquée pour un TFG inférieur à 20 ml/min/1.73m² et s'il y

a une détérioration progressive et irréversible de la fonction rénale sur les derniers 6-12 mois.

1.6.3.5 La durée de dialyse et son effet sur la transplantation

L'impact de la dialyse sur la transplantation dépend de sa durée. Plus la durée de dialyse avant une transplantation est longue, plus le risque de perdre le greffon et la mortalité après la transplantation sont élevés. Ceci a été démontré dans une analyse rétrospective de la base de données des États Unis, qui montre qu'une durée de 0 à 6 mois de dialyse avant la transplantation est associée à une augmentation de 17% de perte de greffon par rapport à la transplantation préemptive [75].

Une autre étude montre un effet significatif entre la durée de l'IRT et la perte de greffon seulement après 6 mois de dialyse [79].

Selon *Meier-Kriesche et al* [80], la survie du greffon à 10 ans chez les patients avec transplantation préemptive est de 69% alors qu'elle est de seulement 39% chez les patients transplantés après 2 ans ou plus de dialyse.

1.6.3.6 Le métabolisme phosphocalcique et l'hyperparathyroïdie après la transplantation

Une transplantation rénale réussie corrige les mécanismes physiologiques et métaboliques responsables de l'hyperparathyroïdie secondaire [81, 82]. Le taux de la PTH diminue progressivement de manière biphasique après une transplantation réussie : il y a une baisse rapide (chez 50% des cas) pendant les 3 à 6 premiers mois (attribuée à une réduction de la masse des glandes parathyroïdiennes en post transplantation) [82], puis une diminution lente de la PTH par la suite [83].

Il persiste une PTH élevée chez 25% des patients à 1 année de la transplantation, et ceci malgré une fonction rénale du greffon préservée [83, 84]. Lorsque cette hyperparathyroïdie s'accompagne d'hypercalcémie, on parle d'hyperparathyroïdie tertiaire. Elle résulte en une hypercalcémie et un déséquilibre du bilan osseux à long terme, nécessitant un recours à une parathyroïdectomie pour certains patients.

Les facteurs de risque associés à une hyperparathyroïdie persistante postopératoire sont une insuffisance rénale prolongée, une longue durée de dialyse, un produit phosphocalcique (CaxP) et une PTH élevés au moment de la transplantation rénale [83]. Ce sont ces facteurs qui prédisent la sévérité de l'hyperparathyroïdie tertiaire post transplantation, de même que la fonction du greffon rénal.

1.6.3.7 La technique chirurgicale

La transplantation du rein est la greffe d'organe solide la plus fréquente. Elle est effectuée à partir d'un greffon de donneur décédé dans la plupart des cas.

L'étape primordiale est le rétablissement de sa vascularisation artérielle, car il n'y a pas de réseau de collatéralisation entre le rein et le système vasculaire avoisinant.

Les structures anatomiques transplantées sont :

- le rein, sans sa graisse péri-néphrique,
- l'artère rénale avec un patch vasculaire provenant de l'aorte,
- les veines rénales avec un patch vasculaire de la veine cave inférieure,
- l'uretère.

L'implantation se fait de manière hétérotopie, c'est à dire, pas dans sa position normale. Normalement elle se fait au niveau de la fosse iliaque sur les artères iliaques externes. Les reins natifs, non fonctionnels, sont généralement laissés en place.

L'abord se fait dans l'espace rétropéritonéal, avec la confection d'une anastomose de la veine rénale sur la veine iliaque externe. Deuxièmement, l'artère rénale est anastomosée sur l'artère iliaque externe de manière termino-latérale.

À la fin, l'implantation de l'uretère du greffon se fait dans la vessie du receveur, avec ou sans mis en place de sonde en double J pour assurer sa fonction en postopératoire et l'étanchéité de l'anastomose.

Après avoir détaillé le déséquilibre phosphocalcique en IRT et l'importance de la transplantation rénale, nous allons aborder en détails la pathophysiologie et les facteurs de risque des CVs chez les patients en insuffisance rénale dans le prochain chapitre. Nous allons principalement évoquer l'implication clinique des CVs chez les patients en IRT, en analysant leurs effets sur la transplantation rénale.

Chapitre 2. Calcifications vasculaires en insuffisance rénale chronique

2.1 Définition

Avant d'élaborer dans les prochains paragraphes le lien entre l'insuffisance rénale, son traitement et les CVs, nous allons définir les calcifications afin de mieux comprendre leur biologie, leurs causes et leur importance pour la transplantation.

Toutes les artères du corps humain peuvent se calcifier, c'est à dire avoir un dépôt de calcium, que ce soit les artères élastiques de grandes tailles, les artères musculaires de moyenne taille ou les petites artérioles. Les veines se calcifient uniquement en cas de lésions vasculaires. Anatomiquement, les calcifications peuvent se retrouver dans les artères au niveau du cœur, de l'abdomen, des carotides et des membres périphériques.

Les CVs peuvent être définies selon deux critères : d'une part selon leurs compositions chimiques et d'autre part selon leurs localisations.

Les premières découvertes de CVs ont été faites dans les années 1970 chez les patients urémiques qui avaient des dépôts de calcium sous forme de cristaux d'hydroxyapatite [85]. Ils correspondent à la même forme de calcifications que ceux au niveau du squelette osseux humain. Un autre type de calcifications a été décrit par la suite, sous forme de précipitations phosphocalciques, présentes dans les régions vasculaires calcifiées et sténosées. Ce type de calcifications a été mis en évidence dans un modèle animal traité par calcitriol [86], imitant le traitement de l'IRT.

Un vaisseau est constitué de trois couches. La plus interne, c'est à dire celle qui touche la lumière vasculaire et contient l'endothélium, correspond à l'intima. Celle-ci est suivie par la média, qui contient du tissu conjonctif et la couche musculaire. À l'extérieur se trouve l'adventice, constituée de tissu conjonctif qui est un tissu de soutien.

- **Intima** : c'est dans cette couche que se produit l'artériosclérose. C'est un dépôt de graisse qui est associée à l'occlusion vasculaire progressive et par la suite aux phénomènes de maladie cardiovasculaire de type infarctus et aux évènements thromboemboliques. Le processus d'artériosclérose débute dans l'enfance et les plaques peuvent se calcifier par la suite. Ce phénomène n'est pas unique aux patients avec une insuffisance rénale [87].
- **Média** : la calcification médiale désigne un dépôt de calcium entre les lames élastiques de la média d'artères de grande et moyenne taille, anciennement appelé « Calcinose médiale de Monckeberg » (Image 2). Cette calcification médiale est particulièrement fréquente chez les patients en hémodialyse ou en insuffisance rénale et résulte en une rigidification de la paroi vasculaire. C'est cette rigidification médiale qui serait la cause des événements cardiovasculaires fréquents dans la population de patients dialysés et donc de leur mortalité [8, 88, 89].
- **Adventice** : à ce niveau, les cellules mésenchymateuses pro-génitrices répondent aux stimuli ostéogéniques avec une dédifférenciation. Celles-ci soutiennent le processus de calcification intimal et médial. L'adventice procure également le soutien nourricier grâce à une néovascularisation [90].

Chez les patients en IRC, il y a la présence de calcifications intimes et médiales, et ceci dans les artères coronaires, aortiques et dans la circulation vasculaire ilio-fémorale.

Pour pouvoir définir et mettre en évidence la présence de CVs, il faut pouvoir les mesurer. Il est important de comprendre que le « gold standard » du diagnostic et de la détection des CVs est l'analyse post mortem du tissu vasculaire. Ceci est évidemment une méthode invasive et inutilisable dans les études cliniques. Il existe un bon nombre de mesures diagnostiques non invasives, dont la plupart sont radiologiques. Ces mesures seront décrites en détails dans les chapitres suivants. Pour faciliter la compréhension initiale, il est important de noter que les calcifications, en raison de leur contenu calcique, sont radio dense et sont donc

déTECTABLES par une radiographie simple. Dans la littérature ceci est reconnu comme une technique fiable de diagnostic pour les CVs [91]. Une autre technique peu invasive pour la détection de CVs est l'ultrason [92].

Il est reconnu aujourd'hui par les lignes directrices des sociétés de néphrologie que des investigations supplémentaires devraient être faites chez les patients en dialyse chez qui des CVs ont été diagnostiquées par une radiographie simple [58].

Toutes ces méthodes ne permettent pas une quantification ou estimation de la sévérité des calcifications, mais uniquement la confirmation de la présence de calcifications.

Pour faire une quantification, il faut des examens radiologiques de type scanner à faisceau d'électron (electron beam scanner). Il existe des scores de quantification, dont le plus utilisé est le score Agatson, basé sur la densité calcique et sur la taille des plaques (calcul de volume) [93]. Ces examens permettent une détermination exacte et globale des CVs. Cependant, elle sont coûteuses et peu adaptées au dépistage et à une utilisation universelle chez tous les patients dialysés [58, 94].

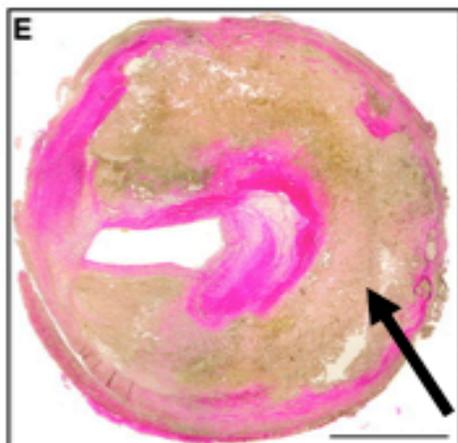


Image 2. Calcification dans la couche médiale (->) d'un vaisseau artériel, tiré de « Hellings et al. Stroke 2008 [95]».

2.2 Épidémiologie et implication clinique des calcifications vasculaires

La maladie cardiovasculaire est la cause de décès la plus fréquente chez les patients en IRT. L'incidence de la maladie cardiovasculaire chez les insuffisants rénaux est plus difficile à déterminer, car elle dépend de la définition utilisée, et du fait que la maladie coronarienne se présente cliniquement de manière atypique ou même silencieuse chez les patients dialysés.

Définissons d'abord la maladie cardiovasculaire [58] : elle englobe la maladie coronarienne avec l'infarctus du myocarde, la péricardite, la maladie cardiaque valvulaire, la cardiomyopathie, l'arythmie cardiaque, l'insuffisance cardiaque congestive et la maladie cérébro-vasculaire et périphérique.

Environ 40% des patients dialysés souffrent d'une maladie cardiaque ischémique [96], avec un taux annuel d'infarctus cardiaque ou d'angine coronarienne d'environ 10% [33]. Selon la base de données « United States Renal Data System » [31], 75.47 (42.2%) des 178.92 décès par 1000 patients années à risque sont causés par la maladie cardiovasculaire. De ces décès, 36.51 (46%) sont dus à des arrêts cardiaques.

Les données récentes dans la littérature émettent l'hypothèse que des facteurs urémiques liés à la dialyse sont impliqués dans la pathogénèse de cette maladie cardiovasculaire. Ceci est basé sur la constatation que la mortalité cardiovasculaire diminue après la transplantation, et ceci même chez les patients à haut risque [24, 67].

Depuis longtemps, l'athérosclérose accélérée chez les patients dialysés a été mise de l'avant comme explication du risque cardiovasculaire accru [97]. Ceci est démontré par le fait que la mortalité cardiovasculaire est plus élevée chez les patients en IRT que chez les patients avec une fonction rénale normale [98]. Récemment, cette augmentation de mortalité a été mise sur le compte d'un excès de CVs, surtout sous forme de calcifications coronariennes, observées même chez des patients dialysés très jeunes [5, 8, 55].

Selon une méta-analyse de *Rennenberg et al.* [9] sur les CVs comme marqueur du risque cardiovasculaire, la prévalence médiane de CVs dans la population générale est de 57.5% dans toutes les études confondues. La présence de calcifications dans n'importe quelle artère est associée à un risque de mortalité ou d'événement cardiovasculaire de 3-4 fois plus élevé. Chez les sujets en IRT, cette méta-analyse montre que le risque de subir un événement cardiovasculaire en présence de CVs est encore plus élevé. Il augmente à 6 fois (rapport de cotes 6.22; 95% IC : 2.73-14.14). Ils en concluent que chez les patients en insuffisance rénale, la présence de CVs est la valeur prédictive la plus importante pour un événement cardiovasculaire [9].

Selon une étude de *London et al.* [8] chez 202 patients en hémodialyse, chez qui les CVs sont observées par radiographie et par ultrasonographie, les résultats montrent :

- Les calcifications intimales sont présentes chez les patients âgés qui ont une anamnèse de facteurs de risque pour l'athérosclérose.
- Les calcifications médiales sont présentes chez les patients jeunes, sans facteurs de risque d'athérosclérose, mais sont associées à la durée de l'hémodialyse et aux troubles de l'équilibre phosphocalcique.
- La survie est moindre chez les patients avec CVs que chez les patients sans calcifications (Risque relatif (RR) ajusté pour la mortalité chez les patients avec CVs médiales versus sans CVs, RR : 15.7 (4.8-51.4); $p < 0.00001$)

Nous avons vu que la quantité de calcium dans les artères coronariennes chez les patients dialysés est plus élevée que chez les personnes non dialysées du même âge et du même sexe. Elle est aussi plus élevée que chez les patients ayant une maladie coronarienne sans insuffisance rénale [5].

De plus, il y a une association entre le score d'Agatston (densité de calcium vasculaire) et la prévalence de la maladie athérosclérotique chez les patients en hémodialyse [94]. L'étendue de la calcification coronarienne est plus importante en

cas d'âge avancé, sexe mâle, diabète, longue durée de dialyse et en cas de concentration sanguine en calcium et phosphore élevée.

Du point de vue clinique, la présence de CVs dans la couche médiale mène à une rigidité des artères chez les insuffisants rénaux [88, 99-101]. Cette diminution de la compliance vasculaire augmente la tension artérielle différentielle (différentielle entre pression systolique et diastolique), ce qui réduit la perfusion coronarienne et abolit la fonction vasomotrice endothéliale autonome.

Cette rigidité vasculaire artérielle peut rendre impossible d'effectuer des anastomoses vasculaires (fistules A-V, greffes vasculaires) ou des interventions coronariennes (angioplasties, stents, pontages) [102].

Cette rigidité a clairement un impact négatif sur la survie des patients dialysés [99, 103], chez qui 95% des patients avaient des CVs au moment du décès.

Au niveau de la mortalité, la rigidité artérielle est associée à un rapport de cotes de 5.4 pour la mortalité globale et de 5.9 pour la mortalité cardiovasculaire chez les patients dialysés [104]. Ainsi, la tension artérielle différentielle augmentée a été associée à une mortalité plus élevée dans une analyse multivariée de *Foley et al.* [105] : une augmentation de 10mmHg de tension artérielle différentielle équivaut à une augmentation de 8% du RR pour la mortalité globale chez les dialysés.

2.3 Pathogénèse des calcifications vasculaires

Comme décrit dans le paragraphe précédent sur la définition des CVs, il y a un dépôt de calcium dans la média des vaisseaux des patients dialysés [19]. D'après certains auteurs, ce dépôt serait un processus actif consistant en une ossification vasculaire qui conduirait à la différenciation de cellules musculaires lisses en ostéoblastes [18, 106]. Selon *Shantouf et al.* [106], des protéines ostéogéniques et la phosphatase alcaline seraient augmentées dans la paroi des vaisseaux calcifiés des patients en IRT.

En insuffisance rénale, une perturbation du métabolisme minéral s'ajoute et plus particulièrement le déséquilibre entre le calcium, le phosphore et la PTH. Il n'est alors pas étonnant de penser que ces éléments participent à la calcification vasculaire. L'hyperphosphatémie est un stimulus majeur de calcifications dans un modèle animal [11] et peut augmenter la minéralisation vasculaire [107]. En cas d'hyperparathyroïdie, la concentration en calcium intracellulaire augmente, de même les calcifications médiales vasculaires, surtout au niveau aortique et coronarien [13, 14].

La vitamine D peut être une toxine vasculaire si elle est prise en excès en cas d'insuffisance rénale pour traiter l'hyperparathyroïdie. Démontré *in vitro* par *Shioi et al.* [16], elle prédispose à des phénomènes de calcification.

De plus, en raison du traitement par la vitamine D, une augmentation de la calcémie et du CaxP peuvent s'observer. Ceci prédispose également à des CVs, principalement coronariennes [108]. Le même phénomène est démontré lors de la prise orale de calcium [55].

2.4 Facteurs de risque pour les calcifications vasculaires

La mortalité chez les patients en IRT est due principalement à la maladie cardiovasculaire, qui est responsable de presque 50% des décès [31]. De ces décès, jusqu'à 20% sont dues à la maladie coronarienne ischémique.

La maladie cardiovasculaire et la mortalité accrue chez les patients dialysés sont intimement liées aux CVs [8] [55]. Selon *Cianciolo et al* [109], les facteurs de risque traditionnels ne sont pas à eux seuls capables d'expliquer cette hausse de la maladie cardiovasculaire chez les patients dialysés. D'autres facteurs spécifiques à l'IRT se rajoutent tels que l'état inflammatoire et l'altération du produit phosphocalcique (Ca \times P) [110, 111]. De quelle manière ces facteurs spécifiques à l'IRT peuvent augmenter le risque cardiovasculaire est moins claire. En effet, bien que les calcifications coronariennes ont souvent été associées à la maladie osseuse chez les patients en IRT, leur association avec le phosphore, le calcium et la PTH n'est pas constante [112-114].

Nous allons donc revoir ces facteurs et leur rôle dans le développement de CVs. Ils sont classés en deux groupes : les facteurs de risque traditionnels et les facteurs de risque spécifiques à l'insuffisance rénale.

FR traditionnels pour la maladie cardiovasculaire	FR pour la maladie cardiovasculaire spécifiques à l'IRC
Âge avancé	IRC
Sexe homme	Baisse du TFG (<60)
Race blanche	Proteinurie
Hypertension artérielle	Surcharge volémique
Cholestérol LDL augmenté	Trouble du métabolisme phosphocalcique
Cholestérol HDL abaissé	Dyslipidémie
Diabète	Anémie
Tabagisme	Malnutrition
Sédentarité	Inflammation
Stress psychosocial	Infection
Ménopause	Facteurs thrombogéniques
Anamnèse familiale positive pour la maladie cardiovasculaire	Toxines urémiques

2.4.1 Les facteurs de risque traditionnels

Selon *Longenecker et al.* et l'étude CHOICE [10], un grand nombre de patients présentent des facteurs de risque pour la maladie cardiovasculaire lors de l'initiation de la dialyse (prévalence en parenthèse):

- Diabète (54%)
- Cholestérol HDL bas (33%)

- Hypertension artérielle (96%)
- Hypertrophie ventriculaire gauche (22%)
- Age avancé (âge moyen >60 ans)
- Inactivité physique (80%)
- Tabagisme (61% actuel et ancien)

Ces mêmes facteurs de risque ont été associés avec un taux de décès lié à la maladie cardiovasculaire augmenté chez les patients en IRC [115] :

- pour l'hypertrophie ventriculaire : 25/1000 personnes-année
- pour le tabagisme actif : 20/1000 personnes-année
- pour l'inactivité physique : 15/1000 personnes-année
- pour l'hypertension : 14/1000 personnes-année
- pour diabète : 14/1000 personnes-année

Selon *Xue et al.* [116], la présence concomitante de diabète et d'HTA (ce qui est le cas chez presque 40% des patients en dialyse aux États-Unis) augmente le risque d'événements cardiaques de 5 à 6 fois. Ces facteurs de risque sont plus prévalent chez les patients dialysés que dans la population générale, ce qui peut expliquer la forte prévalence de maladie cardiovasculaire dans cette population. De plus, le nombre de facteurs de risque a une corrélation avec le degré de sévérité de l'insuffisance rénale.

Le tabagisme est un facteur de risque pour la maladie cardiovasculaire [117]. Dans une étude clinique chez des patients hémodialysés, le tabagisme était associé à la présence de CVs [118]. Le tabac a un effet nocif au niveau vasculaire et provoque une athérogenèse en passant par une carbamylation de lipoprotéines [119].

2.4.2 Les facteurs de risque spécifiques à l'insuffisance rénale

Il existe des facteurs de risque spécifiques à l'insuffisance rénale. Ils résultent directement de la perte de la fonction rénale ou alors secondairement au traitement mis en place pour remplacer cette perte de fonction. Certains de ces facteurs sont modifiables et il est essentiel de les reconnaître et de savoir comment les contrôler.

- 1. L'insuffisance rénale :** L'insuffisance rénale est un facteur de risque indépendant pour le développement de la maladie coronarienne [120, 121]. Ceci a pu être démontré chez des populations ayant déjà des facteurs de risque pour la maladie cardiovasculaire : 41% d'événements cardiovasculaires chez les patients en IRT versus 13% chez ceux avec une fonction rénale normale. Selon *Segura et al.* [122], dans une analyse multivariée, le facteur de risque indépendant le plus significatif pour un événement cardiovasculaire est le fait de développer une IRC (HR 2.5; 95% IC : 1.3-4.8).
La sévérité de l'insuffisance rénale a aussi été identifiée comme un facteur de risque de maladie cardiovasculaire [123]: en comparaison avec un TFG > 60ml/min/1.73m², le HR pour un évènement cardiovasculaire est de 1.4 pour un TFG entre 45-59 et de 2.0 pour un TFG entre 30-44ml/min/1.73m². En résumé, pour une insuffisance rénale avancée de stade 3, le risque de développer un évènement cardiovasculaire est deux fois plus élevé que pour un stade 2.
- 2. La dialyse :** L'urémie et la dialyse sont associés à un stress oxydatif, à la production de fragments de cytokines, à l'augmentation de molécules d'adhésion à la paroi vasculaire et à d'autres facteurs pro-inflammatoires [124]. *Braun et al.* [5] a démontré l'association entre la dialyse et le développement de CVs (cf. chapitre 2.2).

3. **La durée de dialyse :** *Moe et al.* [125] [126] et d'autres [55, 92] ont démontré que la durée de dialyse est un facteur de risque pour les calcifications coronariennes : en comparant les patients avec ou sans calcifications coronariennes chez un groupe en dialyse, la durée de dialyse de 35 vs 55 mois a été démontré comme facteur de risque significatif, $p=0.004$. De plus, selon une méta-analyse, la durée de dialyse est un facteur déterminant et constant pour les CVs [19].

4. **Les anomalies du métabolisme phosphocalcique :**
 - a. **L'hyperphosphatémie et le produit phosphocalcique:** chez les patients en IRT, un phosphore et un CaxP élevés sont des facteurs de risque significatifs pour les CVs [11, 127]. Ils sont également des prédicteurs de la mortalité cardiovasculaire [9, 88, 128, 129]. Selon *Block et al.* [130], un CaxP $> 4.4 \text{ mmol}^2/\text{L}^2$ est associé à un taux de mortalité élevé (RR de décès 1.14; 95% IC : 1.05-1.23). Ceci a également été démontré chez *Wald et al.* [131], avec une augmentation du risque de mortalité de 40% pour un CaxP élevé. Par contre, selon une méta-analyse récente [132], l'association entre le taux de phosphore et de CaxP avec le risque d'évènements cardiovasculaires et la mortalité est moins constante dans la littérature : uniquement 6 des 9 études concernant le lien entre le calcium et la mortalité cardiovasculaire ont pu démontrer un lien.

 - b. **L'hyperparathyroïdie secondaire :** selon *Neves et al.* [13] sur un modèle animal, l'hyperparathyroïdie induite suite à l'hyperphosphatémie de l'insuffisance rénale produit une activation du métabolisme osseux et de la calcification vasculaire (médiale). Depuis les années 80, la PTH a été associée à la toxicité urémique [14] via un dérèglement du métabolisme phosphocalcique et du

remodelage osseux. Le RR de mortalité est de 1.18 pour des valeurs de PTH > 56.2 pmol/L comparé à celui du groupe PTH entre 3.7-10 pmol/L [108, 128].

Selon la méta-analyse de *Covic et al.* [132], le lien entre une PTH élevée et la mortalité est moins évident dans la littérature. Il y a une grande variabilité dans les études dans l'évaluation de ce paramètre, avec 7 de 11 études qui ont pu démontrer une association entre une hyperparathyroïdie et la mortalité cardiovasculaire [132]. De plus, il n'est pas clair si le contrôle de la PTH dans les limites établies par les K/DOQI puisse diminuer le risque de mortalité cardiovasculaire chez les patients dialysés. Ceci est montré dans cette étude multicentrique et prospective de 1997 à 2004, qui a résulté en un risque non significatif de morbidité cardiovasculaire et de mortalité pour une PTH > 300 pg/mL (référence: 150-300) dans l'analyse multivariée et ajustée [133].

- c. **L'hypercalcémie due à l'utilisation de chélateur de phosphore contenant du calcium:** la prise de chélateur de phosphore calcique résulte en une augmentation de concentration de calcium au niveau vasculaire, avec une progression de calcifications coronariennes mesurées sur un scanner à faisceaux d'électrons [92, 134]. Selon *Goodmann et al.* [55], dans une étude observationnelle, les calcifications coronariennes progressives furent associées à la double dose de prise de chélateur de phosphore calcique. Ceci est mis en doute par d'autres auteurs [135], qui argumentent que ces études ne démontrent pas la séquence biologique entre la prise de calcium et les plaques intimes. Ils argumentent que les calcifications coronariennes sont présentes également chez des patients sans médication calcique et que d'autres facteurs de risque pour les CVs que la prise de calcium sont présents chez les patients dialysés, par exemple le dialysat.

- d. **La vitamine D** : tel que déjà discuté précédemment, la vitamine D agit en tant que toxine vasculaire et est associée à la formation in vivo de plaques de calcifications [16, 17]. L'administration de vitamine D résulte en une augmentation de la calcémie et une élévation du CaxP. Ceci peut accélérer la progression de CVs [15].

2.5 Les méthodes diagnostiques et recommandations pour les calcifications vasculaires

Selon les recommandations de pratique clinique de la fondation nationale du rein K/DOQI [58], il est essentiel d'investiguer les facteurs de risque de maladie cardiovasculaire et de traiter l'atteinte d'organes chez les patients en IRT.

1. Il est recommandé de rechercher les facteurs de risque et de dépister la maladie cardiovasculaire lors d'une initiation de dialyse. Pour ceci, une échographie cardiaque devrait être effectuée à l'initiation de la dialyse et répétée tous les 3 ans [58].
2. Pour la maladie coronarienne, le suivi nécessaire dépend de l'état de santé actuel du patient et de son risque coronarien propre :
 - a. Si l'évaluation initiale est négative et le patient est diabétique : tous les 12 mois
 - b. Si le patient est à haut risque et non diabétique : tous les 24 mois
 - c. S'il y a présence de maladie coronarienne : tous les 12 mois

L'évaluation de la maladie coronarienne consiste d'effectuer un électrocardiogramme (ECG) et une échocardiographie, avec répétition de l'ECG chaque année pendant la dialyse. Si ces investigations sont positives ou si l'on veut faire une stratification du risque, il faut procéder avec une échocardiographie de stress ou une scintigraphie. Actuellement le CT d'émission d'électrons n'est pas recommandé pour faire le diagnostic de CVs chez les patients dialysés [58].

3. Pour la maladie vasculaire périphérique, un examen des pouls périphériques et de la peau est recommandé. S'il y a présence d'anomalies, un ultrason des membres devraient être effectué chez tous patients débutant une dialyse.
4. **Pour la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires spécifiques à l'IRT et l'urémie, voici les lignes directrices [58]:**

- a. Tous les patients prévus pour une dialyse devraient avoir une mesure de la tension artérielle différentielle, afin de pouvoir instaurer un traitement antihypertenseur, surtout si la pression systolique est au-delà de 135 mmHg.
- b. Pour l'identification et le traitement des CVs:
 - i. S'il y a présence de CVs au niveau de l'aorte abdominale, des artères carotidiennes, de l'axe iléo-fémoral ou femoro-poplitée sur une radiographie simple il faut procéder à une recherche globale de CVs.
 - ii. S'il y a présence de CVs à deux sites ou plus, il faut introduire un chélateur de phosphore non calcique.
- c. Tous les patients prévus pour une dialyse devraient être pris en charge pour le calcium, phosphore et PTH avec les cibles thérapeutiques suivantes:
 - i. Phosphore entre 1.13-1.78 mmol/L
 - ii. PTH mesuré tous les 3 mois : entre 150-300 pg/mL pour la prévention de la maladie cardiovasculaire.

Dans le prochain paragraphe, nous allons aborder les différentes techniques radiologiques utilisées pour faire le diagnostic des CVs.

Ce diagnostic se fait par des examens radiologiques, dont le plus précis est un scanner à faisceaux d'électrons. Ceci est un examen coûteux, et de ce fait, ne se fait pas en routine médicale pour chaque patient. Selon les lignes directrices de la K/DOQI [58], la radiographie simple de l'abdomen est reconnue comme étant l'examen de dépistage des CVs.

D'après la littérature, la radiographie simple combinée à l'ultrason donne des résultats comparables au scanner [91] [92]. Ceci représente la situation courante chez les patients en pré-dialyse car tous ces patients ont eu au moins une radiographie simple ou un ultrason.

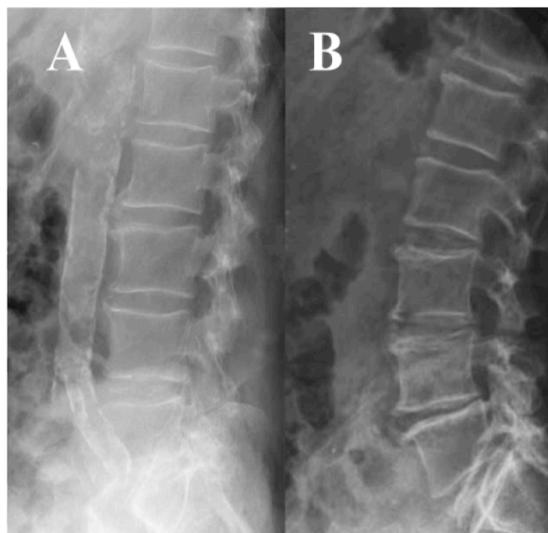
Selon *Bellasi et al.* [91], dans une étude comparant la radiographie abdominal simple et le score de calcium mesuré par le CT à faisceaux d'électron chez les patients dialysés, la sensibilité et spécificité de ces deux mesures est corrélée (Rapport de vraisemblance= 7.50 ; IC 95% : 2.89-19.5 pour le score de l'aorte abdominale). Pour la mesure de la calcification par radiographie abdominale, ils utilisaient la technique de *Kaupila et al.* [136], qui est une estimation qualitative de calcification sur une vue latérale de l'aorte abdominale (Image 3).

Dans une étude récente [137], la présence de CVs au niveau de l'aorte abdominale, mesurée par simple radiographie, était associée significativement avec la mortalité cardiovasculaire et la mortalité de toute cause.

Image 3. Calcification de l'aorte abdominale sur une radiographie abdominale simple.

A : Présence de CVs, B : Absence de CVs.

Image tiré de « London G.M. et al, *Nephrol Dial Transplant*, 2003 [8]».



Pour l'ultrason abdominal, *Guerin et al.* [92] et *Blacher et al.* [88] ont fait des études prospectives chez les patients dialysés, en faisant un ultrason au niveau de 1-) la

carotide pour estimer sa distensibilité et 2-) au niveau de l'aorte abdominale, de l'axe ilio-fémoral et au niveau des membres inférieurs pour déterminer la présence de CVs.

La présence de CVs était déterminée qualitativement (présent ou absent) avec un score de 0-4 en fonction du nombre de sites atteints. Ce score était fortement et indépendamment prédictif du risque de mortalité [88].

Le gold standard pour mesurer la quantité de calcium dans les vaisseaux est le scanner tomographique à faisceaux d'électron, qui permet une quantification précise du calcium [5, 94]. Selon *Braun et al.* [5], la sensibilité de ce scanner est de 93% et la spécificité 73% pour la détection de calcifications coronariennes, comparé à l'angiographie. Dans leur étude, le score calcique coronarien moyen est de 4290 chez les patients dialysés comparé à un score de 406 chez les non-dialysés. La technique de quantification utilisée par le scanner est la mesure de la densité de calcium en unités Hounsfield, score de calcium selon Agatston [93]

2.6 Le score de sévérité des calcifications vasculaires

En se basant sur les résultats de *Blacher et al.* [88, 138], on peut établir un score de sévérité de CVs basé sur le nombre de sites ou d'organes atteints sur un examen simple, qui est l'ultrason. Les CVs sont qualifiées comme présentes ou absentes au niveau de quatre sites (0-4) : carotide, cœur, aorte abdominale/axe ilio-fémoral et membres inférieurs. Selon leurs résultats, plus le nombre de sites augmente, plus la survie diminue. Par exemple, pour une augmentation de 1 unité du score de CVs (donc 1 site anatomique en plus) le HR de mortalité cardiovasculaire est de 1.7 (95% IC : 1.2-2.4; $p < 0.01$) [88]. La présence et l'étendue de calcifications représentent une valeur prédictive de la mortalité cardiovasculaire chez les patients dialysés.

Chapitre 3. Objectifs de l'étude

Dans les chapitres 1 et 2, nous avons vu que la mortalité chez les patients en IRT est augmentée. Cette augmentation de mortalité pourrait être due à un excès de CVs, surtout sous forme de calcifications coronariennes. Les facteurs de risque traditionnels tels que le diabète, la dyslipidémie, l'hypertension le tabagisme et l'âge expliquent en partie l'augmentation de telles calcifications. Certains facteurs liés directement à l'insuffisance rénale tels que l'hyperphosphatémie, l'utilisation de chélateurs calciques, la vitamine D et la durée de la dialyse ont aussi été associées dans certaines études avec l'augmentation de calcifications et de mortalité cardiovasculaire. Le traitement de choix pour l'IRT est la transplantation rénale, car elle améliore la qualité de vie et diminue le risque de mortalité lié à cette maladie. Or, les CVs sévères et la maladie cardiovasculaire peuvent constituer une contre-indication relative à la greffe car elles augmentent le risque de complications cardiovasculaires en postopératoire.

Pour ces raisons, notre objectif primaire était de déterminer dans la population de patients en IRT qui ont été évalués pour une greffe rénale à l'hôpital Notre-Dame de 1992 à 2009, si un produit phosphocalcique élevé augmente le risque d'être refusé pour une greffe rénale en raison de la présence de CVs sévères.

Nos objectifs secondaires étaient de rechercher si les facteurs de risque traditionnels et ceux spécifiques à l'IRT influencent le risque d'être refusé pour une greffe rénale en raison de CVs sévères.

Chapitre 4. Hypothèses de l'étude

Notre hypothèse est que chez les patients en IRT, un produit phosphocalcique ≥ 4.4 comparé à ≤ 4.4 mmol²/L² augmente le risque d'être refusé pour une greffe rénale en raison de CVs trop sévères.

Nous pensons que les facteurs de risque traditionnels connus pour la maladie cardiovasculaire sont aussi associés au risque pour le refus de la greffe en raison de CVs sévères.

Chapitre 5. Méthodologie

5.1 Devis de l'étude et source de données

Notre étude est une étude rétrospective, de type cas-témoins.

Pour l'étude nous avons utilisé la base de données de transplantation du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM).

Cette base de données informatisée comprend :

- Les informations démographiques : âge, sexe, origine, index de masse corporelle.
- Toutes les dates de rendez vous, de procédures et d'interventions.
- Toutes les informations médicales :
 - Histoire médicale antérieure
 - Les diagnostics et les antécédents (stade de l'insuffisance rénale)
 - Les interventions radiologiques et thérapeutiques
 - Les données biochimiques de prises de sang
 - Les médications actuelles et antérieures

Cette base de données fut créée en 2005, raison pour la quelle nous avons dû chercher les informations concernant les patients évalués avant 2005 dans les archives, donc sur des dossiers papier.

Dans cette base de données de transplantation, les sujets sont classés en fonction de leur état actuel par rapport à la transplantation:

- **Refusé** (patient dont la candidature est refusée pour une transplantation).
- **Retiré** (patient déjà inscrit sur la liste d'attente, mais dont la candidature pour une transplantation est retirée).
- **Transplanté** (patient transplanté).
- **Receveur immédiat** (patient sur la liste d'attente, prêt pour être greffé).

La date index est la date du rendez-vous d'évaluation pour une greffe rénale. En raison d'un manque de données ou de procédures effectuées chez les patients avant cette date, nous avons décidé d'utiliser les valeurs de laboratoires et les examens complémentaires tel que la radiologie faits à cette date à + ou - 4 mois, tant qu'ils soient faits en pré-greffe.

Cette étude a été soumise au comité d'éthique du CHUM, et a été acceptée (cf. Annexe 3. Approbation du comité d'éthique).

Le plan d'étude fut estimé à une durée totale de 10 mois pour la récolte de données et de son analyse.

5.2 Définition de la cohorte étudiée

Tous les adultes au dessus de 18 ans, en insuffisance rénale de stade 5 (terminale), et référés au Service de transplantation de l'Hôpital Notre-Dame pour une évaluation pré greffe, ont été inclus dans l'étude. La période d'inclusion s'étend de janvier 1992 à juin 2009.

Les critères d'exclusion sont :

- Absence de décision finale sur l'éligibilité de la transplantation lors de la date d'évaluation.
- Évaluation pour une deuxième greffe.
- Patients décédés en attendant une transplantation ou après transplantation.

Tel que montré sur la figure 7, un total de 1472 patients ont été évalués par l'équipe de transplantation du CHUM pendant la durée de notre étude. Ces patients correspondent à notre base de données initiale. 881 de ces patients avaient les critères d'inclusion et étaient classés dans les quatre catégories décisionnelles. Ces 881 patients constituent notre cohorte étudiée et étaient subdivisés selon la décision de l'équipe de transplantation :

- Refusés : 64 patients
- Retirés : 89 patients
- Transplantés : 542 patients
- Receveurs immédiat : 186 patients

Après investigation de la cohorte de nos patients, 23 patients supplémentaires ont dû être exclus : 4 n'avaient pas de décision finale, 7 étaient adressés pour une deuxième transplantation, 1 patient était adressé pour une transplantation double (rein-pancréas) et 11 étaient perdus pendant le suivi ou transférés dans un autre centre de transplantation.

Par la suite, afin de pouvoir faire un appariement un à un avec les cas pour la date d'évaluation, nous avons sélectionné au hasard 80 contrôles. Ceux là constituent les contrôles dans notre étude.

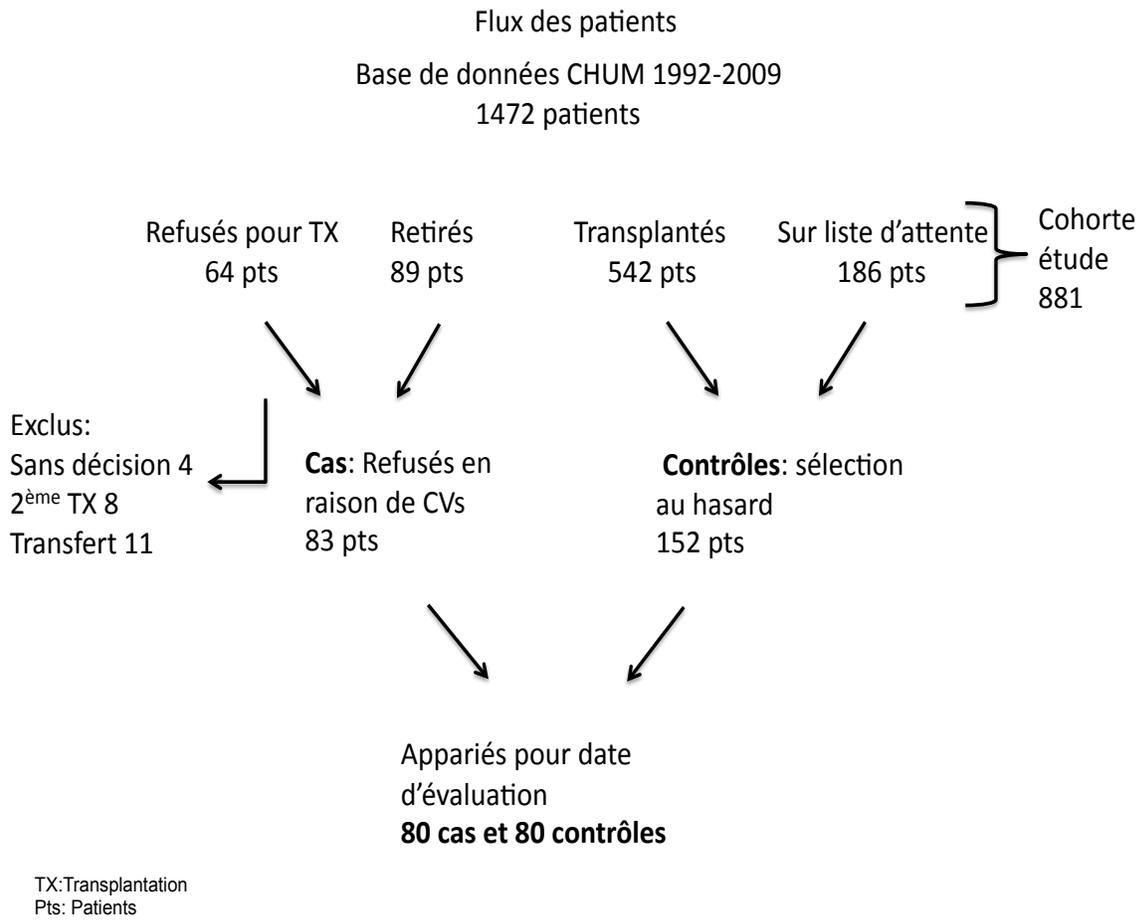


Figure 7. Structure de l'étude et flux des patients.

5.3 Définition des cas

Nos cas ont été définis comme les patients étant refusés par l'équipe de transplantation en raison de contre-indications chirurgicales liées aux calcifications sévères et/ou en raison d'un haut risque cardiovasculaire associé à la présence de CVs sur au moins un organe cible.

Chez les patients identifiés comme ayant un risque cardiovasculaire élevé, on devait pouvoir démontrer la présence de maladie coronarienne et de maladie vasculaire périphérique. Les sujets avec maladie coronarienne devaient avoir une anamnèse positive pour un infarctus myocardique, une angine de poitrine, une angioplastie avec ou sans pose de stent vasculaire et un pontage aorto-coronarien. Les sujets avec maladie vasculaire périphérique devaient avoir une anamnèse positive pour une claudication artérielle, une intervention vasculaire aux membres inférieurs pour une ischémie (athérosclérose) ou un anévrisme de l'aorte.

Voici le détail du pourcentage des 83 cas chez qui on a identifié une anamnèse cardiovasculaire positive:

- 11 (13.3%) cas avaient une maladie coronarienne symptomatique.
- 21 (25.5%) cas avaient une maladie coronarienne et périphérique symptomatique.
- 20 (24%) cas avaient une maladie coronarienne symptomatique et périphérique asymptomatique.
- 17 (20.5%) cas avaient une maladie périphérique symptomatique.
- 14 (17%) cas avaient une maladie coronarienne et périphérique asymptomatique.

Selon la définition, chaque patient parmi les cas devait présenter au moins un site atteint de CVs.

Le diagnostic de CVs s'est fait par des examens radiologiques. Nous avons utilisé la radiographie simple de l'abdomen, l'ultrason abdominal et des membres inférieurs,

le scanner abdominal, l'ultrason des carotides, l'échocardiographie et la coronarographie pour établir la présence de CVs. La présence de CVs a été analysée au niveau de trois sites anatomiques : le cœur, les carotides, l'aorte abdominale avec l'axe ilio-fémoral incluant les membres inférieurs. Par la suite, les calcifications artérielles à chaque site ont été analysées qualitativement comme absentes (0) ou présentes (1) en se basant sur le rapport radiologique disponible. Avec ces données, nous avons pu calculer un score de calcification de 0 à 3 pour chaque patient, adapté selon la méthode de *Blacher et al.* [88] précédemment décrit dans le chapitre 2.5. Ce score est la somme du nombre de sites atteints de CVs (carotides, cœurs et aorto-iliaque) sur les examens d'ultrasonographies et de radiographies simples. La condition pour pouvoir calculer ce score était qu'au moins 3 résultats d'examens (0/1) soient disponibles chez chaque patient, sinon la valeur était notée manquante.

Dans notre population, les patients ont tous eu au moins une radiographie simple et un ultrason.

5.4 Définition des contrôles

Les contrôles ont été sélectionnés au hasard parmi tous les patients de la cohorte qui étaient acceptés et éligibles pour une transplantation rénale (Figure 7. Flux des patients).

Pour éviter un biais séculaire de traitement entre les cas et les contrôles, dû à la longue période de notre étude et aux possibles changements de la prise en charge de l'IRT et de la transplantation entre 1992 et 2009, nous voulions appairer chaque cas avec 2 contrôles. Parmi les 728 patients éligibles, 152 sujets choisis au hasard ont été sélectionnés. Malheureusement, l'appariement pour la date d'évaluation n'a pu être fait qu'avec 80 sujets (ratio 1 :1) et ce même en élargissant la période d'appariement de la date d'évaluation à ± 1 an. De ces 152 sujets, 80 contrôles ont donc été appariés avec 80 cas pour la date d'évaluation ± 1 an.

5.5 Définition des critères de jugement et des co-variables

Dans ce chapitre, nous allons décrire les variables utilisées.

Tableau II. Définition et description des variables

Variables	Description	Cat. or continues
Démographie		
Âge	En années	Cont.
Ethnie	0=caucasien, 1=afro-américain, 2=hispanique, 3=asiatique	4 cat.
Sexe	mâle=0, femme=1	2 cat.
Tabagisme	Non=0, actif=1, arrêté=2	3 cat.
IMC	kg/m ²	Cont.
Date d'évaluation	Avant=0, après 2000=1	2 cat.
Causes de l'IRT	Diagnostic au moment de l'évaluation pré-transplantation (Diabète, Hypertension, Polykystose, Infection, Reflux, autres), Non=0, Oui=1	2 cat.
Diabète type	Non=0, type I=1, type II=2	3 cat.
Durée Diabète	En années	Cont.
Dialyse type	Non=0, 1=hémodialyse, 2=péritoneale	3 cat.
Durée dialyse	En mois	Cont.
Calcifications vasculaires	Examens radiologiques	
Aorte abdominale et membres inférieurs	Ultrason abdominal et périphérique Non=0, Oui=1, manquante=9	3 cat.
Carotide	Ultrason carotidien Non=0, Oui=1, manquante=9	3 cat.
Cardiaque	Echocardiographie (valves) Non=0, Oui=1, manquante=9	3 cat.
Cardiaque	Coronarographie Non=0, Oui=1, manquante=9	3 cat.
Score de sévérités CVs 3 Sites: carotides/coeur/ aorto-iléo-fémoral sur US ou RX	Pas de CVs=0, 1 site avec CVs=1, 2 sites avec CVs =2 3 sites avec CVs =3	4 cat
Comorbidités		
Hypertension	Non=0, Oui=1	2 cat.
Maladie coronarienne	Histoire d'un infarctus myocardique, angine de poitrine, angioplastie avec/sans stent, Pontage cardiaque Non=0, Oui=1	2 cat.
Maladie cérébrovasculaire	Histoire d'AVC, d'AIT, endarteriectomie carotidienne Non=0, Oui=1	2 cat.
Maladie vasculaire périphérique	Histoire de claudication, interventions membres inférieurs pour l'athérosclérose, anévrisme aortique Non=0, Oui=1	2 cat.

Parathyroïdectomie	Non=0, Oui=1 Si oui, année de la parathyroïdectomie	2 cat.
Médications	Au moment de l'évaluation	
Inhibiteur canaux calciques	Non=0, Oui=1	2 cat.
Statines	Non=0, Oui=1	2 cat.
Coumadin®	Non=0, Oui=1	2 cat.
Calcium	g/j	Cont.
Renagel®	g/j	Cont.
One alpha®	mcg/sem	Cont.
Rocaltrol®	mcg/sem	Cont.
Vitamine D	Non=0, Oui=1	2 cat.
Laboratoire		
Calcium corr.	mmol/L, calcium ajusté pour albumine: calcium total+ 0.8 x (4.0 - albumine g/dl)	Cont.
Phosphore	mmol/L	Cont.
Produit phosphocalcique	mmol ² /L ²	Cont.
Produit phosphocalcique >4	Non=0, Oui=1	2 cat.
Produit phosphocalcique >4.4	Non=0, Oui=1	2 cat.
Albumine	g/dl	Cont.
PTH intacte	Pmol/L	Cont.
Cholestérol total	mmol/L	Cont.
Cholestérol LDL	mmol/L	Cont.
Triglycérides	mmol/L	Cont.

Cat. : variable catégorielle.

Cont. : variable continue.

AVC : accident vasculaire cérébral.

AIT : accident ischémique transitoire.

PTH : hormone parathyroïdienne.

Calcium corr. : calcémie corrigée.

LDL : low-density lipoprotein.

5.5.1 Variable principale

La variable principale de notre étude, telle que définie dans notre hypothèse est le produit phosphocalcique (CaxP).

Le CaxP est défini comme le produit du taux sanguin du phosphore multiplié par la calcémie corrigée. La calcémie corrigée est définie comme le calcium sanguin ajusté à la concentration sanguine d'albumine (calcium total + 0.8 x (4.0- albumine g/dl)).

$$\text{CaxP} = [\text{phosphore}]_{\text{sg}} \times ([\text{calcium total}]_{\text{sg}} + 0.8 \times (4.0 - [\text{albumine}]_{\text{sg}})) = \text{mmol}^2/\text{L}^2$$

Pour l'analyse nous avons dichotomisé le CaxP en $< 4.4 \text{ mmol}^2/\text{L}^2$ versus $\geq 4.4 \text{ mmol}^2/\text{L}^2$.

Nous avons choisi cette valeur de CaxP sur la base des recommandations thérapeutiques dans l'IRT pour le calcium et phosphore sanguin de la K/DOQI [1]. De plus, dans la littérature actuelle, un lien de type exponentiel a été établi entre la valeur du CaxP chez les patients en IRT et la mortalité. Selon une étude de *Block et al.* [130], la mortalité augmente pour une valeur au-dessus de $4.4 \text{ mmol}^2/\text{L}^2$.

Dans des analyses secondaires, nous avons analysé la variable CaxP de manière continue. Toutes les valeurs biochimiques de laboratoires utilisées pour nos calculs étaient choisies le jour du rendez-vous de l'évaluation pré greffe (date index) ± 4 mois.

5.5.2 Variables confondantes

Voici la liste des variables confondantes étudiés dans notre analyse statistique, toutes analysés au moment de la date index (Tableau III. Définition des variables et leurs descriptions):

1. Variables démographiques : âge, sexe et origine ethnique.
2. Facteurs qui augmentent le risque de CVs :
 - Médicaments au moment de l'évaluation : calcium (g/j) et vitamine D (oui/non).
 - Dialyse.
 - Durée de la dialyse (en mois avant la date index et dichotomisée en < vs > 8 mois afin de distribuer les patients équitablement dans les deux groupes).
 - Tabagisme (absence, tabagisme actif, tabagisme ancien).
3. Comorbidités :
 - Maladie coronarienne (oui/non): histoire d'infarctus du myocarde, angine de poitrine, angioplastie sans/avec stent, pontage cardiaque.
 - Maladie cérébrovasculaire (oui/non) : histoire d'AVC, d'AIT, endartériectomie carotidienne.
 - Maladie vasculaire périphérique (oui/non) : histoire de claudication, interventions aux membres inférieurs pour athérosclérose, anévrisme aortique.
 - Diabète (non/type 1/type 2) et durée du diabète (en années).
 - Hypertension artérielle (oui/non).

4. Facteurs protecteurs contre les CVs :

- Chélateurs de phosphore.
- Statines.

5. Score de sévérités de CVs (cf. chap. 2.6 pour la définition) : Diagnostic de CVs au niveau de 3 sites anatomiques (carotides/ cœur/ axe aorto-iléo-fémoral) en utilisant la radiologie (ultrason et radiographie de l'abdomen).

Classification selon : absence de CVs=0, 1 site avec CVs=1, 2 sites avec CVs=2, 3 sites avec CVs=3.

5.6 Analyse statistique

Pour comparer les patients acceptés pour une transplantation avec les patients refusés pour une transplantation en raison de CVs, des analyses descriptives ainsi que des tests de t et des chi-carrés ont été faits. Les résultats sont notés en proportions (pourcentage) et moyennes (+/- déviation standard).

Nous avons calculé des rapports de cotes bruts (crude odds ratio) et des intervalles de confiance de 95% en utilisant un modèle de régression logistique conditionnelle pour évaluer si un CaxP au-dessus de $4.4 \text{ mmol}^2/\text{L}^2$ constitue un facteur de risque pour les CVs suffisamment sévères pour rendre le patient non-éligible à la transplantation.

Dans un modèle de régression logistique conditionnelle multivariée, nous avons testé l'association entre le CaxP et l'éligibilité pour une greffe en contrôlant pour les facteurs confondants décrits dans le chapitre précédent. Ceci nous permet d'identifier les facteurs de risque indépendants potentiels de telles calcifications, en calculant des rapports de cotes ajustés (adjusted odds ratio).

Les données ont été analysées avec le logiciel SAS version 9.1.

5.7 Calcul de la taille d'échantillon

Pour atteindre un rapport de cotes au-dessus de 2.5, nous avons calculé que 80 patients sont nécessaires dans chaque groupe, pour un niveau de signifiante à $\alpha=0.05$ et une puissance à 80%.

Nous avons estimé au début de l'étude que la proportion des patients du groupe contrôle qui ont des niveaux de CaxP au-dessus de $4.4 \text{ mmol}^2/\text{L}^2$ est de 40%, et qu'il existe un coefficient de corrélation estimé à 0.2 pour une erreur d'appariement entre deux sujets.

Chapitre 6. Article

L'article est actuellement soumis au Journal « Clinical Transplantation » et nous attendons la réponse de l'éditeur.

Description de la répartition et du rôle de chaque auteur :

- a. Samira Sadowski: élaboration du devis de l'étude, récolte de données, analyse statistique des données et interprétation, écriture du papier.
- b. Marie-Josée Hébert: élaboration du devis de l'étude, relecture du papier.
- c. François Madore: élaboration du devis de l'étude, relecture du papier.
- d. Marc Dorais: analyse statistique.
- e. Agnès Râkel: élaboration du devis de l'étude, interprétation des données, relecture du papier.

Title Page

Risk Factors for Vascular Calcifications Preventing the Eligibility for a Kidney Transplant

Samira Sadowski¹, MD, Marie-Josée Hébert ¹, MD, François Madore², MD, Marc Dorais³, Agnès Râkel¹, MD

¹Research Center, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal, QC, Canada

²Nephrology Division, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, Montréal, QC, Canada

³Statsciences Inc., Notre-Dame de l'Île-Perrot, Québec, Canada

Key words: vascular calcification, end-stage renal disease, phosphocalcic product, renal transplantation, case-control study.

Word Count: Abstract 199 words; Text 2999 words.

Tables and Figures : Tables : 3, Figure : 1.

Footnotes

Support : The study was an investigator-initiated study supported financially by Genzyme. All aspects of the design, conduct, and analysis were under the sole authority of the authors, without any restriction on publication. All co-authors have had full access to the data and take responsibility for the accuracy of the data analysis.

Disclosure: The authors of this manuscript have no conflicts of interest to disclose as described by Clinical Transplantation. The results presented in this paper have not been published previously in whole or part, except in abstract form.

Abbreviations

CAD, coronary artery disease; CaxP, phosphocalcic product; CHUM, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal; CI, confidence interval; CKD, chronic kidney disease; Corr Calcium, corrected calcium; CVD, cardiovascular disease; ESRD, end-stage renal disease; OR, odds ratio; PTH, parathyroid hormone; PVD, peripheral vascular disease; US, ultrasound; VCs, vascular calcifications.

Abstract

Background: Vascular calcifications (VCs) are observed in 60% of patients with end-stage renal disease (ESRD) and are thought to increase the risk of cardiovascular disease and mortality. The purpose of this study was to identify the risk factors associated with VCs preventing the eligibility for a kidney transplant (KTx).

Methods: We conducted a case control study in a cohort of 1472 adults evaluated for KTx from 1992 to 2009. Cases were defined as patients who were refused for KTx because of severe VCs and controls as patients who were accepted for KTx.

Results: The study included 80 cases and 80 controls. In multivariate models, the strongest risk factors for VCs preventing eligibility for KTx were diabetes (adjusted Odds ratio (OR): 5.55 (1.98 - 15.59)), age (OR: 1.14 (1.09 - 1.2)), smoking (OR: 9.51 (2.55 - 35.51)) and dialysis (OR: 6.83 (2.33 - 20.05)). Although significant in univariate analyses, the phosphocalcic product (CaxP) was not a significant predictor in multivariate models.

Conclusion: This study suggests that the CaxP could be a marker of prolonged ESRD rather than a risk factor of VCs preventing eligibility for KTx and emphasizes the importance of early referral for transplantation and aggressive smoking cessation management for all patients with ESRD.

Introduction

Chronic kidney disease (CKD) is a major health problem, affecting almost 10% of the world's population [1, 2]. The prevalence and incidence of CKD in the United States is increasing at a rapid pace. The number of patients with end-stage renal disease (ESRD) increased from 10,000 in 1973 to 527,283 in 2007 [3].

In ESRD patients, mortality rates are 20% higher than in the general population and life expectancy in patients undergoing dialysis is believed to be inferior because of cardiovascular mortality. In 2008, in the United States, up to 50% of deaths in the dialysis population were caused by cardiovascular events [3]. Some authors suggest that this may be secondary to coronary artery calcifications [4-7]. According to a meta-analysis published in 2009, vascular calcifications (VCs) are present in 57.5% of cases with ESRD and their presence is associated with a 3-4 fold higher risk for mortality and cardiovascular events [8].

Conventional risk factors such as diabetes, dyslipidemia, hypertension, smoking and age above 60 are thought to be associated with the development of such calcifications [9]. Additional risk factors such as hyperphosphataemia [10, 11], secondary hyperparathyroidism [12, 13], hypercalcaemia, use of calcium containing oral phosphate binders, vitamin D [14-17] and duration of dialysis [18, 19] are linked to renal failure and are also thought to be associated with VCs. Since these non-conventional risk factors are potentially modifiable, multiple guidelines have been proposed regarding the serum levels of phosphorus, calcium and PTH in order to prevent the development of VCs [20, 21]. Kidney transplantation has become the treatment of choice for ESRD. Successful kidney transplant improves the quality of life and reduces the mortality risk when compared to dialysis [22, 23]. However, severe pre-transplant VCs constitute relative contraindications for transplantation because they either increase the risk of cardiovascular disease (CVD) in patients after transplant or constitute a technical contraindication to surgery [24, 25]. Therefore, patients with severe pre-transplant calcifications may be denied access to transplantation.

The purpose of this study was to evaluate 1-) the association between the phosphocalcic product (CaxP) and the risk of severe VCs preventing eligibility to kidney transplantation and 2-) the association between conventional and non-conventional risk factors related to the development of VCs and the risk of severe VCs preventing the eligibility to kidney transplantation.

Materials and methods

Study design and data source

We conducted a retrospective case-control study using data obtained from Centre Hospitalier de l'Université de Montréal's (CHUM) transplantation database. Such database included demographic information, medical information (past history, diagnostic, radiological and therapeutic procedures, biochemical data, and medication). The CHUM's Ethics Board approved the study.

Study population

All subjects above 18 years of age with ESRD (stage 5) who had been referred to the CHUM transplant team for a pre-transplant evaluation from January 1992 to June 2009 were included in the study (Figure 1). Patients were not included in the study if the pre-transplant evaluation had not been completed and no final decision on the eligibility was found. Patients evaluated for a second transplant were excluded from the study, as well as the deceased patients.

Cases were subjects from the cohort who were refused for a kidney transplant either by the surgeon for technical contraindications linked to severe VCs or by the transplant team because of high cardiovascular risk associated with at least one organ site with VCs. Coronary artery disease (CAD) was defined as a history of previous myocardial infarction, angina pectoris, angioplasty with or without stent and coronary artery bypass graft and peripheral vascular disease (PVD) as a history of claudication, lower extremity interventions for atherosclerosis or aortic aneurysm. Among the cases, all patients had at least one organ site with VCs and only 14 (17%) had asymptomatic peripheral and coronary calcifications. The majority had either symptomatic CAD or PVD or both. The presence of VCs was evaluated at four anatomical sites: heart, carotids, abdominal aorta and ileo-femoral axis including the lower extremities. Simple abdominal radiography, abdominal and lower extremity ultrasound, abdominal CT scan, carotid ultrasound, echocardiography or angiography were used for the definition of VCs. Arterial

calcifications at each available site were quantified qualitatively as absent (0) or present (1) according to the radiographic report. A calcification score from 0 to 3 adapted from Blacher et al.'s method was calculated for each patient [31]. This score was a summary of the number of organ sites (carotids, heart and aorto-iliac) with VCs seen on ultrasound and/or simple radiography.

Controls were randomly selected from all patients in the cohort who were accepted for a kidney transplant (Figure 1). Controls were matched to cases for the same evaluation date (\pm one year) to account for temporal trends in medical treatment of ESRD and in transplantation management. One control was selected for each case.

The CaxP was defined as the product of the blood level of phosphorus and that of corrected calcium (Corr calcium). Corr calcium was defined as serum calcium adjusted for serum albumin (total measured calcium + $0.8 \times (4.0 - \text{albumin g/dl})$). The CaxP was dichotomized for analysis ($<4.4 \text{ mmol}^2/\text{L}^2$ vs $\geq 4.4 \text{ mmol}^2/\text{L}^2$). This level was based upon the suggested therapeutical values of the K/DOQI guidelines [1]. In secondary analyses, the CaxP was analysed as a continuous variable. The laboratory values were selected on the pre-transplant evaluation date (± 4 months). The evaluation date for transplant eligibility was identified as the "index date".

The following potential confounding variables were assessed at the index date: 1. Demographic variables: age, sex and race; 2. Factors that increase the risk of VCs: use of medication such as calcium and vitamin D, duration of dialysis (in months before the index date), smoking (no smoking, active and past smoking); 3. Co-morbidity factors: CVD, diabetes, hypertension, dyslipidemia; 4. Factors that may protect from VCs: phosphate binders and statins. The use of medication was defined as current use during the evaluation period.

Statistical analyses

The study compared the patients accepted for transplantation with patients refused for transplantation because of VCs. Chi square and t-tests were used to compare the two groups and results were expressed as means and proportions. Crude odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) were calculated using univariate conditional logistic regression models to evaluate if a CaxP above 4.4 mmol²/L² was a predictor of VCs severe enough to prevent transplant eligibility. Multivariate conditional logistic regression models were used to assess the association between CaxP and transplant eligibility. All statistical analyses were performed using SAS release 9.1.

Results

The initial dataset included 1472 adults, who were evaluated by the CHUM transplant team during the study period (Figure 1). Of these subjects, 881 met our inclusion criteria and constituted our study cohort. They were subdivided into 4 groups: refused (64), withdrawn (89, on waiting list then refused), transplanted (542) and on waiting list (186). Twenty-three additional subjects were excluded (no decision (4), 2nd transplant (7), 1 double organ transplant, 11 lost during follow up). We have also excluded 92 patients who died after transplantation and 19 who died while waiting for transplantation.

Among cohort members, 83 patients were denied access to the waiting list because of VCs or high cardiovascular risk associated with VCs on at least one radiological site. These constituted the study cases. Among 152 potential controls, 80 controls were randomly selected and matched for the evaluation date (\pm one year). Demographic and clinical characteristics of cases and controls are summarized with biochemical characteristics in table 1. Univariate analyses revealed that cases and controls were similar with respect to sex, race and BMI. Cases were more likely than controls to have a history of smoking, and to be older, with the cases and controls having a mean age of 58 ± 10.7 and 44 ± 11.9 years, respectively. Comorbid conditions such as diabetes, CAD, cerebrovascular disease and PVD were more frequent in cases than in controls. Diabetes was present in 58.8% of the cases and in 18.8% of the controls. More cases than controls were on dialysis at the index date (81.3% (n=65) of the cases and 46.3% (n=37) of the controls). In addition, duration of dialysis was longer in cases (19 months) than controls (9 months) at the evaluation date. Time on waiting list before transplantation was 26 month.

Univariate analyses revealed that patients with a CaxP above $4.4 \text{ mmol}^2/\text{L}^2$ before evaluation were two and a half times more likely to be refused for transplantation than patients with a CaxP below $4.4 \text{ mmol}^2/\text{L}^2$ (crude OR: 2.46; 95% CI: 1.1-5.5) (Table 2).

The calcification score allowed to quantify the increased risk of being refused for transplantation in the cases compared to controls: each 1 unit increase in the calcification score (which means one additional organ site with VCs) was associated with a five-fold higher risk to be refused for transplant (crude OR: 5.38; 95%CI: 2.7-10.6)(Table 2).

After adjustment for age, smoking and diabetes, a pre-transplant CaxP above 4.4 mmol²/L² remained a significant predictor of transplant refusal (adjusted OR: 4.44; 95% CI: 1.3-15.14) (Table 3, Model A= CaxP, age, smoking and diabetes). However, when dialysis was added to the multivariate analysis, the CaxP did not appear to be a significant risk factor of refusal for transplantation because of VCs (Table 3, Model A + dialysis), nor when dialysis duration was added (Table 3, Model A + dialysis duration). Dialysis revealed to be a very strong risk factor for transplant refusal because of VCs (adjusted OR: 6.83; 95% CI: 2.33-20.05) (Table 3, Model A + dialysis). Length of dialysis was also associated with the presence of severe calcifications in our study (adjusted OR for dialysis 1-7 month: 4.57; 95% CI: 1.42-14.65 and adjusted OR for dialysis >8 month: 8.6; 95% CI: 2.34-31.68)(Table 3, Model A + dialysis duration).

Discussion

In our study, diabetes, age and smoking, known as conventional risk factors for VCs have been strongly correlated to the presence of VCs preventing the eligibility to kidney transplantation. Among non-conventional risk factors of VCs such as increased CaxP, hyperphosphatemia, use of calcium containing oral phosphate binders, secondary hyperparathyroidism, vitamin D therapy or dialysis, only dialysis and dialysis duration have been correlated to VCs preventing the eligibility to kidney transplantation.

The prevalence of diabetes among patients with ESRD is high (approximately 40%). Diabetes is a known risk factor for cardiovascular mortality in this population [9, 26] and is thought to be associated with VCs causing CAD, PVD, stroke, retinopathy or neuropathy, which are responsible for most of the mortality and morbidity attributable to diabetes. This can be explained by the fact that diabetes represents a direct insult to the vessel wall with subsequent calcification [27]. Not surprisingly, our study showed in multivariate analysis that diabetes was a very strong predictor of transplant refusal because of severe VCs (Table 3, model A).

Another well-known cardiovascular risk factor is smoking. In a clinical study in haemodialysis patients, the history of smoking was associated with the presence of VCs [28]. In our study, a history of smoking increased drastically the risk for refusal of transplantation because of severe VCs by 7.89 times (Table 3, model A). Aggressive smoking cessation management should therefore be considered for all patients with ESRD to increase their eligibility potential for a kidney transplant.

In ESRD patients, elevated phosphorus and CaxP are both known significant predictors of VCs [10, 27] and cardiovascular mortality [8, 29-31]. A high mortality risk has been demonstrated with a CaxP above $4.4 \text{ mmol}^2/\text{L}^2$ [32]. According to univariate analysis, a high CaxP enhanced the risk of being refused for transplantation because of severe VCs or increased cardiovascular risk associated

with at least one radiological site demonstrating VCs (Table 2). In the multivariate model A (Table 3), a high CaxP enhanced the risk of being refused for transplantation. However, when dialysis was added to the model, the CaxP did not remain statistically significant (Table 3, Model A + dialysis), although a trend was shown. In our study, dialysis was associated with an increased CaxP (32% of the cases on dialysis had an increased CaxP versus 25% of the controls on dialysis), suggesting that dialysis and CaxP exert a confounding effect on the risk of refusal for transplantation because of VCs. In the multivariate models, dialysis increased the risk of being refused for kidney transplantation by 6 and a dose-response relationship was demonstrated with dialysis duration reinforcing this association (Table 3, Model A + dialysis and dialysis duration). In the literature, an association has been demonstrated between dialysis and the development of VCs by Braun et al. in 1996 [4]. Moe et al. also showed that the time on dialysis represents a risk factor for coronary calcification [7, 33-35]. Therefore, a higher CaxP product in patients evaluated for transplantation could be a marker of prolonged disease (indicating severe bone disease, or noncompliance with dialysis, drugs and diet) rather than a predictor of VCs itself. Another reason that could explain why CaxP did not remain significant after adjustment for the other factors is the power of the study. Indeed, for the sample size calculations, we assumed that the proportion of patients with a pre-transplant level of CaxP $>4,4 \text{ mmol}^2/\text{L}^2$ was 40% in controls. In fact, it was closer to 23% in controls and 40% in cases. This corresponds to a sample size of 104 cases. Because of the cross-sectional nature of the data collection, another reason that could explain why the CaxP was not a significant predictor of refusal of transplantation because of severe VCs in multivariate analyses is that we used the values of laboratory data only at the time of transplantation evaluation. Future studies with multiple continuous measurements should be done to confirm this assumption. Our study suggests that the longer the time on dialysis before evaluation for a transplant, the higher the risk to develop calcifications that can potentially jeopardize the transplant eligibility. Combined with the notions that dialysis is associated with higher morbidity and mortality when compared to kidney transplantation [36] and that pre-transplant dialysis is also associated with

decreased survival of the transplant recipient [37], these results suggest that the clinician should consider preemptive kidney transplantation, especially in patients with multiple risk factors for VCs.

Among the possible non-conventional factors increasing the risk of VCs, drugs such as calcium channel blocker, statins, calcium, sevelamer, alphacalcidol, calcitriol and vitamin D have been identified. It should be noted, however, that these associations are still controversial since the interpretation of many cross-sectional studies is difficult as a result of confounding factors. In our study, each of these drugs at the transplantation eligibility evaluation date was looked at. None has been identified as a risk or a protective factor for VCs influencing the transplant eligibility. This can be explained by the fact that all patients with ESRD, with or without VCs, evaluated for kidney transplant eligibility are treated relatively similarly by the nephrologists. It can also be explained by the cross-sectional nature of our data collection because past use of these drugs could not be measured.

Our study has several advantages. First, it included all eligible subjects with ESRD (stage 5) who have been referred to the CHUM transplant team for a pre-transplant evaluation from January 1992 to June 2009, thus limiting selection bias. Second, its case-control design provided the opportunity to study multiple risk factors at the same time and its power allowed a multivariate analysis. Third, cases and controls were matched for the date of evaluation. This allowed us to control for changes in treatment that may have occurred over time between 1992 and 2009. The design and the power of this study did not allow us to look at phosphate binding treatment trends as risk factors for VCs during that period.

Our study has some limitations, which in our view, as discussed below, do not have any material adverse effects on its results. First, the evaluation of VCs was done by a retrospective qualitative (yes/no) method using the existing radiological films, such as simple abdominal radiography, and not by doing a quantitative analysis with an electron beam CT, known as the gold standard for measuring the calcium

load in blood vessels [4, 38]. This is likely to underestimate the real quantitative calcium load in the arteries even if, according to a recent study, simple imaging tests of cardiovascular calcifications correlate with electron beam tomography [39]. Second, different radiologists read radiological films. While such factor may cause inexact analysis, it is unlikely that the evaluation was differential between cases and controls. Third, for some patients, certain data such as PTH level were missing. Although the lack of adjustments for some of these factors may have resulted in residual confounding, it is unlikely that it affected the results substantively. Furthermore, a systematic review of the evidence underlying the association between mineral metabolism disturbances and risk of all-cause mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular events in CKD, found that the association between cardiovascular mortality and PTH remains controversial [40]. Lastly, deceased patients have been excluded from our analysis. Since these patients are all potential controls, if the cause of their death was predominantly cardiovascular, their exclusion from the analysis could have decreased the difference between cases and controls as regards to our exposure, thus reducing the significance of our results. According to analysis of the causes of death, however, less than 30% of the patients died of CAD. Therefore, we do not think their exclusion affected our results in a substantive manner.

In conclusion, this study showed that diabetes, age and smoking, known as conventional risk factors for VCs, are strongly correlated to the presence of VCs preventing the eligibility to kidney transplantation. Among non-conventional risk factors, dialysis has been identified as a strong risk factor of VCs preventing the eligibility to kidney transplantation. Our study suggests that the longer the time on dialysis before evaluation for a transplant, the higher the risk to develop calcifications that can potentially jeopardize the transplant eligibility. Consequently, it is crucial to emphasize 1-) the importance of early referral of patients at high risk of VCs to a transplant team for evaluation 2-) aggressive smoking cessation management for all patients potentially eligible for a kidney transplant.

Acknowledgements

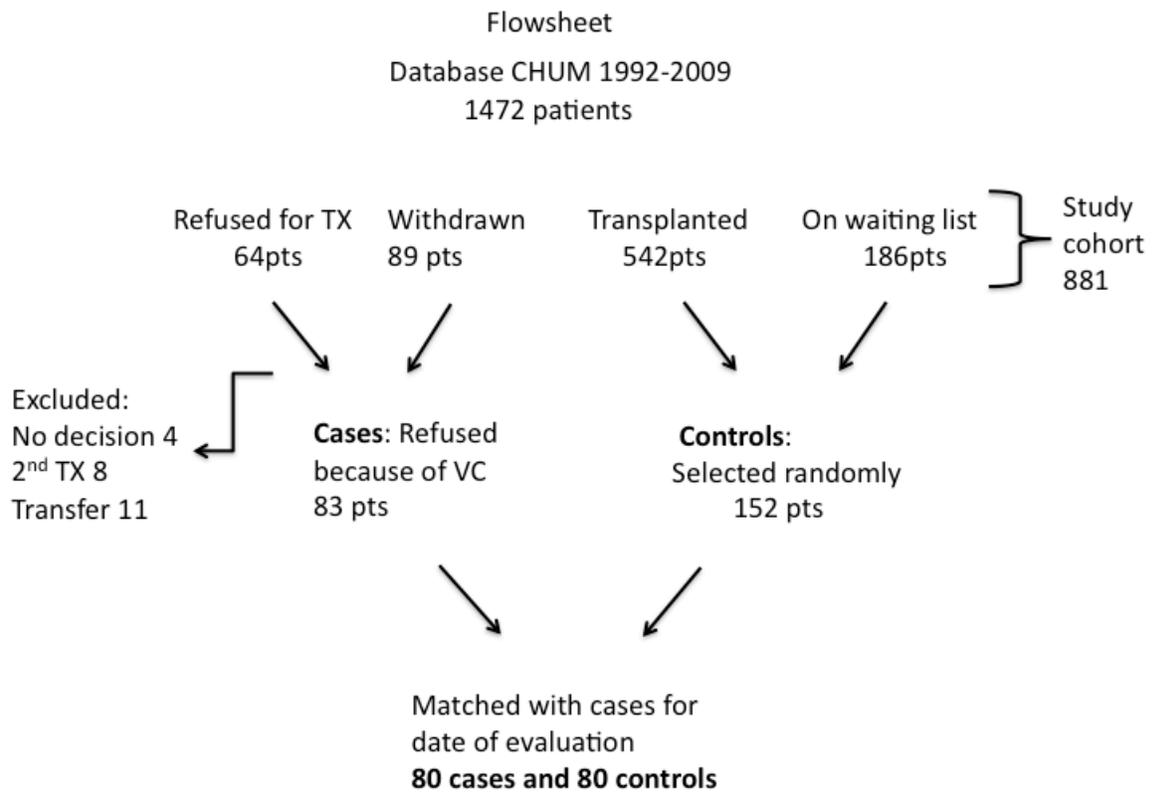
We thank Ms. Jo-Ann Fugère, Manager of the transplant database, for her help and time and Ms Manon Livernois for her assistance in the preparation of the manuscript. The study was an investigator-initiated study supported financially by Genzyme. All aspects of the design, conduct, and analysis were under the sole authority of the authors, without any restriction on publication. All co-authors have had full access to the data and take responsibility for the accuracy of the data analysis.

References

1. *K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification.* Am J Kidney Dis, 2002. 39(2 Suppl 1): p. S1-266.
2. Eknoyan, G., et al., *The burden of kidney disease: improving global outcomes.* Kidney Int, 2004. 66(4): p. 1310-4.
3. Collins, A.J., et al., *United States Renal Data System 2008 Annual Data Report.* Am J Kidney Dis, 2009. 53(1 Suppl): p. S1-374.
4. Braun, J., et al., *Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients.* Am J Kidney Dis, 1996. 27(3): p. 394-401.
5. Chertow, G.M., S.K. Burke, and P. Raggi, *Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients.* Kidney Int, 2002. 62(1): p. 245-52.
6. Goodman, W.G., et al., *Vascular calcification in chronic kidney disease.* Am J Kidney Dis, 2004. 43(3): p. 572-9.
7. London, G.M., et al., *Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality.* Nephrol Dial Transplant, 2003. 18(9): p. 1731-40.
8. Rennenberg, R.J., et al., *Vascular calcifications as a marker of increased cardiovascular risk: a meta-analysis.* Vasc Health Risk Manag, 2009. 5(1): p. 185-97.
9. Longenecker, J.C., et al., *Traditional cardiovascular disease risk factors in dialysis patients compared with the general population: the CHOICE Study.* J Am Soc Nephrol, 2002. 13(7): p. 1918-27.
10. Stubbs, J.R., et al., *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. 18(7): p. 2116-24.
11. Mathew, S., et al., *Reversal of the adynamic bone disorder and decreased vascular calcification in chronic kidney disease by sevelamer carbonate therapy.* J Am Soc Nephrol, 2007. 18(1): p. 122-30.
12. Neves, K.R., et al., *Vascular calcification: contribution of parathyroid hormone in renal failure.* Kidney Int, 2007. 71(12): p. 1262-70.
13. Slatopolsky, E., K. Martin, and K. Hruska, *Parathyroid hormone metabolism and its potential as a uremic toxin.* Am J Physiol, 1980. 239(1): p. F1-12.
14. Jono, S., et al., *1,25-Dihydroxyvitamin D3 increases in vitro vascular calcification by modulating secretion of endogenous parathyroid hormone-related peptide.* Circulation, 1998. 98(13): p. 1302-6.
15. Shioi, A., et al., *Mechanism of atherosclerotic calcification.* Z Kardiol, 2000. 89 Suppl 2: p. 75-9.
16. Tukaj, C., J. Kubasik-Juraniec, and M. Kraszpuski, *Morphological changes of aortal smooth muscle cells exposed to calcitriol in culture.* Med Sci Monit, 2000. 6(4): p. 668-74.

17. Davies, M.R. and K.A. Hruska, *Pathophysiological mechanisms of vascular calcification in end-stage renal disease*. *Kidney Int*, 2001. 60(2): p. 472-9.
18. McCullough, P.A., et al., *Determinants of coronary vascular calcification in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease: a systematic review*. *J Nephrol*, 2004. 17(2): p. 205-15.
19. Rosas, S.E., et al., *Coronary artery calcification in renal transplant recipients*. *Am J Transplant*, 2005. 5(8): p. 1942-7.
20. *K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease*. *Am J Kidney Dis*, 2003. 42(4 Suppl 3): p. S1-201.
21. *KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)*. *Kidney Int Suppl*, 2009(113): p. S1-130.
22. Suthanthiran, M. and T.B. Strom, *Renal transplantation*. *N Engl J Med*, 1994. 331(6): p. 365-76.
23. Bonal, J., M. Cleries, and E. Vela, *Transplantation versus haemodialysis in elderly patients*. *Renal Registry Committee*. *Nephrol Dial Transplant*, 1997. 12(2): p. 261-4.
24. Braun, W.E., *Long-term complications of renal transplantation*. *Kidney Int*, 1990. 37(5): p. 1363-78.
25. Knoll, G., et al., *Canadian Society of Transplantation consensus guidelines on eligibility for kidney transplantation*. *CMAJ*, 2005. 173(10): p. 1181-4.
26. Shlipak, M.G., et al., *Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors*. *JAMA*, 2005. 293(14): p. 1737-45.
27. Mizobuchi, M., D. Towler, and E. Slatopolsky, *Vascular calcification: the killer of patients with chronic kidney disease*. *J Am Soc Nephrol*, 2009. 20(7): p. 1453-64.
28. Damjanovic, T., et al., *Clinical features of hemodialysis patients with intimal versus medial vascular calcifications*. *J Nephrol*, 2009. 22(3): p. 358-66.
29. Block, G.A., et al., *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(4): p. 607-17.
30. Stevens, L.A., et al., *Calcium, phosphate, and parathyroid hormone levels in combination and as a function of dialysis duration predict mortality: evidence for the complexity of the association between mineral metabolism and outcomes*. *J Am Soc Nephrol*, 2004. 15(3): p. 770-9.
31. Blacher, J., et al., *Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease*. *Hypertension*, 2001. 38(4): p. 938-42.
32. Block, G.A., et al., *Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis*. *J Am Soc Nephrol*, 2004. 15(8): p. 2208-18.
33. Goodman, W.G., et al., *Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis*. *N Engl J Med*, 2000. 342(20): p. 1478-83.
34. Guerin, A.P., et al., *Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease*. *Nephrol Dial Transplant*, 2000. 15(7): p. 1014-21.

35. Moe, S.M., et al., *Assessment of vascular calcification in ESRD patients using spiral CT*. *Nephrol Dial Transplant*, 2003. 18(6): p. 1152-8.
36. Moe, S.M., et al., *Natural history of vascular calcification in dialysis and transplant patients*. *Nephrol Dial Transplant*, 2004. 19(9): p. 2387-93.
37. Cosio, F.G., et al., *Patient survival after renal transplantation: I. The impact of dialysis pre-transplant*. *Kidney Int*, 1998. 53(3): p. 767-72.
38. Agatston, A.S., et al., *Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography*. *J Am Coll Cardiol*, 1990. 15(4): p. 827-32.
39. Bellasi, A., et al., *Correlation of simple imaging tests and coronary artery calcium measured by computed tomography in hemodialysis patients*. *Kidney Int*, 2006. 70(9): p. 1623-8.
40. Covic, A., et al., *Systematic review of the evidence underlying the association between mineral metabolism disturbances and risk of all-cause mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular events in chronic kidney disease*. *Nephrol Dial Transplant*, 2009. 24(5): p. 1506-23.



TX: Transplantation
Pts: Patients
Fig. 1

Table1. Clinical characteristics of ESRD patients [mean (SD) and n (%)]

Factor	Cases (n= 80)	Controls (n= 80)	p-value*
Age (in years)	57.7 (10.7)	43.7 (11.9)	<0.0001
Race			1.0000
Caucasian	71 (89.9%)	71 (89.9%)	
Afro-american	4 (5.1%)	4 (5.1%)	
Hispanic	2 (2.5%)	1 (1.3%)	
Asian	2 (2.5%)	3 (3.8%)	
Male sex	49 (61.3%)	47 (58.8%)	0.7469
Smoking			0.0002
No	18 (23.1%)	39 (54.2%)	
Yes	24 (30.8%)	8 (11.1%)	
Stop	36 (46.2%)	25 (34.7%)	
BMI (kg/m ²)	26.6 (5.9)	26.6 (5.0)	0.9426
Cause of ESRD			
Diabetes	45 (56.3%)	11 (13.8%)	<0.0001
Hypertension	4 (5.0%)	3 (3.8%)	1.0000
Polykystosis	3 (3.8%)	9(11.3%)	0.1307
Glomerulonephritis	5 (6.3%)	18 (22.5%)	0.0034
Vesicoureteral Reflux	0	8 (10.0%)	0.0065
Infection	0	0	-
Other	31 (38.8%)	33 (41.3%)	0.7469
Diabetes	47 (58.8%)	15 (18.8%)	<0.0001
Diabetes duration (in years)	18.6 (11.0)	13.6 (11.5)	0.1341
Dialysis	65 (81.3%)	37(46.3%)	0.2421
Hemodialysis	50 (62.5%)	32 (40.0%)	
Peritoneal	15 (18.8%)	5 (6.3%)	
Duration (in months)	19.1 (30.9)	8.9 (13.3)	0.0244
Vascular calcifications			
Abdominal aorta and Lower limbs	57 (75.0%)	5 (6.3%)	<0.0001
Carotid	48 (71.6%)	12 (27.3%)	<0.0001
Cardiac (valve on US)	28 (44.4%)	12 (18.8%)	0.0018
Cardiac (coronary on angio)	45 (91.8%)	2 (28.6%)	<0.0001
Calcification score			<0.0001
0	3 (6.0%)	20 (50.0%)	
1	11 (22.0%)	15 (37.5%)	
2	23 (46.0%)	4 (10.0%)	
3	13 (26.0%)	1 (2.5%)	
Comorbid conditions			
Hypertension	71 (91.0%)	74 (92.5%)	0.7360
CAD ¹	46 (57.5%)	8 (10.0%)	<0.0001
Cerebrovascular disease ²	16 (20.0%)	2 (2.5%)	<0.0001
Peripheral disease ³	34 (42.5%)	3 (3.8%)	<0.0001
Parathyroidectomy	6 (7.5%)	3 (3.8%)	0.4951
Laboratory			
Corr. Calcium ⁴ (mmol/L)	2.40 (0.22)	2.37 (0.20)	0.3964
Phosphorus (mmol/L)	1.63 (0.53)	1.50 (0.64)	0.1806
Phosphocalcic product (mmol ² /L ²)	3.91 (1.31)	3.56 (1.64)	0.1486
Phosphocalcic product (mmol ² /L ²) ≥ 4	34 (44.2%)	18 (22.8%)	0.0046
Phosphocalcic product (mmol ² /L ²) ≥ 4.4	22 (28.6%)	11 (13.9%)	0.0251
Albumin (g/dl)	36.11 (4.99)	37.86 (5.01)	0.0312
Intact PTH (Pmol/L)	60.49 (87.42)	46.30 (54.32)	0.3416

* Groups were compared with a t-test (or Wilcoxon Mann-Whitney test) for continuous variables and a Pearson chi-square test (or Fisher exact test) for categorical variables.

PTH, parathyroid hormone; Ca x P (corr), corrected calcium x phosphorus;
LDL, low-density lipoprotein;

¹CAD: Coronary artery disease (history of previous myocardial infarction, angina pectoris, angioplasty with/without stent, coronary artery bypass graft).

²Cerebrovascular disease (history of thrombotic stroke, transitory ischemic accident, carotid endarterectomy).

³Peripheral vascular disease (history of claudication, lower extremity interventions for atherosclerosis, aortic aneurysm).

⁴Corrected calcium: serum calcium adjusted for serum albumin: total measured calcium + 0.8 x (4.0 - albumin g/dl).

Table 2. Univariate analyses for prediction of refusal for transplantation
*conditional logistic regressions

Factor	Odds ratio* (95% CI)
Age (in years)	1.11 (1.07 – 1.15)
Caucasian (ref.: non caucasian)	1.0 (0.36 – 2.8)
Male (ref.: female)	1.11 (0.59 – 2.08)
History of smoking (ref.: no)	3.9 (1.94 – 7.85)
BMI (kg/m ²)	0.998 (0.94 – 1.06)
Cause of ESRD	
Diabetes (ref.: no)	7.95 (3.68 – 17.2)
Hypertension (ref.: no)	1.35 (0.29 – 6.2)
Polykystosis (ref.: no)	0.31 (0.08 – 1.19)
Glomerulonephritis (ref.: no)	0.23 (0.08 – 0.66)
Diabetes (ref.: no diabetes)	6.09 (2.99 – 12.44)
Diabetes duration (in years)	1.04 (0.99 – 1.1)
Dialysis (ref.: no)	5.04 (2.47 – 10.27)
Vascular calcifications	
Abdominal aorta and Lower limbs (ref.: no)	42.83 (15.19 – 120.76)
Carotid (ref.: no)	6.6 (2.84 – 15.36)
Cardiac (valve on US) (ref.: no)	3.43 (1.55 – 7.61)
Cardiac (coronary on angio) (ref.: no)	24.85 (3.83 – 161.26)
Calcification score (by unit)	5.38 (2.74 – 10.58)
Laboratory	
Corr. Calcium ⁴ (mmol/L)	1.92 (0.42 – 8.72)
Phosphorus (mmol/L)	1.45 (0.84 – 2.52)
Phosphocalcic product (mmol ² /L ²)	1.17 (0.94 – 1.46)
Phosphocalcic product (mmol ² /L ²) ≥ 4 (ref.: <4)	2.66 (1.34 – 5.31)
Phosphocalcic product (mmol ² /L ²) ≥ 4.4 (ref.: <4.4)	2.46 (1.1 – 5.49)

Table 3a. Multivariate analysis for transplant refusal, model A: phosphocalcic product + age + smoker + diabetes (n=148)

Factor	Odds ratio* (95%CI)
Age (in years)	1.13 (1.08 – 1.18)
Active smoker (ref.: no or stopped)	7.89 (2.29 – 27.19)
Diabetes (ref.: no)	4.65 (1.85 – 11.7)
Phosphocalcic product (mmol^2/L^2) ≥ 4.4 (ref.: <4.4)	4.44 (1.3 – 15.14)

Table 3b. Model A + dialysis (n=148)

Factor	Odds ratio* (95% CI)
Age (in years)	1.14 (1.09 – 1.2)
Active smoker (ref.: no or stopped)	9.51 (2.55 – 35.51)
Diabetes (ref.: no)	5.55 (1.98 – 15.59)
Dialysis (ref.: no)	6.83 (2.33 – 20.05)
Phosphocalcic product (mmol^2/L^2) ≥ 4.4 (ref.: <4.4)	2.58 (0.7 – 9.52)

Table 3c. Model A + dialysis duration (n=148)

Factor	Odds ratio* (95% CI)
Age (in years)	1.14 (1.08 – 1.2)
Active smoker (ref.: no or stopped)	9.32 (2.55 – 34.1)
Diabetes (ref.: no)	5.62 (1.99 – 15.84)
Dialysis duration	
No dialysis (reference)	1.00
Between 1 and 7 months (n=50)	4.57 (1.42 – 14.65)
8 months or more (n=51)	8.61 (2.34 – 31.68)
Phosphocalcic product (mmol^2/L^2) ≥ 4.4 (ref.: <4.4)	2.17 (0.55 – 8.5)

*Conditional logistic regression. Backward selection, with a level of stay of 0.2, adjusting for confounders.

Chapitre 7. Résultats

L'objectif principal de notre étude est la recherche du lien entre le CaxP et le risque d'être refusé pour une transplantation rénale en raison de CVs sévères. Les objectifs secondaires sont la recherche du lien entre les facteurs de risque traditionnels et spécifiques à l'IRT avec le risque d'être refusé pour une greffe rénale en raison de CVs sévères. Pour cela nous avons étudié les patients qui ont été référés au Service de Transplantation de l'Hôpital Notre-Dame pour une évaluation pré greffe.

Dans notre population étudiée, nous avons vu qu'il y a 80 patients qui ont été refusés de janvier 1992 à juin 2009 pour une transplantation rénale en raison de CVs sévères ou d'un haut risque cardiovasculaire associé à au moins un site avec des CVs; Ces patients représentent nos cas.

Nous avons par la suite sélectionné au hasard 80 patients parmi les 152 patients acceptés pour une transplantation, nos contrôles, et nous les avons appariés aux cas pour la date d'évaluation.

Les caractéristiques démographiques et cliniques et les caractéristiques biochimiques sont résumées dans le tableau III.

Tableau III. Caractéristiques démographiques, cliniques et biochimiques.

Facteur	Cas (n= 80)	Contrôles (n= 80)	Valeur p*
Âge (en années)	57.7 (10.7)	43.7 (11.9)	<0.0001
Ethnie			1.0000
Caucasien	71 (89.9%)	71 (89.9%)	
Afro-Américain	4 (5.1%)	4 (5.1%)	
Hispanique	2 (2.5%)	1 (1.3%)	
Asiatique	2 (2.5%)	3 (3.8%)	
Sexe homme	49 (61.3%)	47 (58.8%)	0.7469
Tabagisme			0.0002
Non	18 (23.1%)	39 (54.2%)	
Oui	24 (30.8%)	8 (11.1%)	
Arrêté	36 (46.2%)	25 (34.7%)	
IMC (kg/m ²)	26.6 (5.9)	26.6 (5.0)	0.9426
Causes de l'IRT			
Diabète	45 (56.3%)	11 (13.8%)	<0.0001
Hypertension	4 (5.0%)	3 (3.8%)	1.0000
Polykystose	3 (3.8%)	9(11.3%)	0.1307
Glomérulonéphrite	5 (6.3%)	18 (22.5%)	0.0034
Reflux vésico-urétéral	0	8 (10.0%)	0.0065
Infection	0	0	-
Autres	31 (38.8%)	33 (41.3%)	0.7469
Diabète	47 (58.8%)	15 (18.8%)	<0.0001
Durée diabète (en années)	18.6 (11.0)	13.6 (11.5)	0.1341
Dialyse	65 (81.3%)	37(46.3%)	0.2421
Hémodialyse	50 (62.5%)	32 (40.0%)	
Péritonéale	15 (18.8%)	5 (6.3%)	
Durée (en mois)	19.1 (30.9)	8.9 (13.3)	0.0244
Calcifications vasculaires			
Aorte abdominale et mbres inférieurs	57 (75.0%)	5 (6.3%)	<0.0001
Carotide	48 (71.6%)	12 (27.3%)	<0.0001
Cardiaque (valve sur US)	28 (44.4%)	12 (18.8%)	0.0018
Cardiaque (coronarien sur angio)	45 (91.8%)	2 (28.6%)	<0.0001
Score de Calcifications			<0.0001
0	3 (6.0%)	20 (50.0%)	
1	11 (22.0%)	15 (37.5%)	
2	23 (46.0%)	4 (10.0%)	
3	13 (26.0%)	1 (2.5%)	
Comorbidités			
Hypertension	71 (91.0%)	74 (92.5%)	0.7360
Maladie coronarienne ¹	46 (57.5%)	8 (10.0%)	<0.0001
Maladie cérébrovasculaire ²	16 (20.0%)	2 (2.5%)	<0.0001
Maladie périphérique ³	34 (42.5%)	3 (3.8%)	<0.0001
Parathyroïdectomie	6 (7.5%)	3 (3.8%)	0.4951
Laboratoire			
Calcium corr. ⁴ (mmol/L)	2.40 (0.22)	2.37 (0.20)	0.3964
Phosphore (mmol/L)	1.63 (0.53)	1.50 (0.64)	0.1806
Produit phosphocalcique (mmol ² /L ²)	3.91 (1.31)	3.56 (1.64)	0.1486
Produit phosphocalcique (mmol ² /L ²) ≥ 4	34 (44.2%)	18 (22.8%)	0.0046
Produit phosphocalcique (mmol ² /L ²) ≥ 4.4	22 (28.6%)	11 (13.9%)	0.0251
Albumine (g/L)	36.11 (4.99)	37.86 (5.01)	0.0312

PTH intacte (Pmol/L)	60.49 (87.42)	46.30 (54.32)	0.3416
Médicaments			
Inhibiteurs de canaux calciques	38 (50.7%)	43 (53.8%)	0.7009
Statines	33 (44.0%)	26 (32.5%)	0.1406
Coumadin®	11 (14.7%)	7 (8.8%)	0.2506
Calcium (g/j)	1.34 (0.49)	1.33 (0.95)	0.9456
Renagel®	14 (19.4%)	12 (15.0%)	0.4675
(g/j)	2.80 (1.21)	3.22 (2.28)	0.5769
One alpha® (mcg/j)	1.83 (1.05)	1.43 (1.16)	0.2377
Rocaltrol® (mcg/j)	1.70 (0.78)	2.34 (2.08)	0.6541
Vitamine D	6 (7.9%)	9 (11.3%)	0.4774

* Groupes comparé avec le t-test (or Wilcoxon Mann-Whitney test) pour les variables continues et un test de Pearson chi-quarré (ou Fisher exact test) pour les variables catégorielles.

Résultats notés en moyenne (déviation standard) pour variables continues et en nombre pour variables catégorielles (%).

PTH : hormone parathyroïdienne.

Calcium corr : calcémie corrigée.

LDL : low-density lipoprotein.

¹Maladie coronarienne : Anamnèse d'un infarctus myocardique récent, angine de poitrine, angioplastie avec/ sans stent, pontage coronarien.

²Maladie cérébrovasculaire : Anamnèse d'AVC et d'AIT, endartériectomie carotidienne.

³Maladie vasculaire périphérique : Anamnèse de claudication, interventions aux membres inférieurs pour

l'athérosclérose, anévrisme de l'aorte.

⁴Calcémie corrigé: Calcium ajusté pour l'albumine: calcium total+ 0.8 x (4.0 - albumine g/dl).

Les analyses univariées ont montré que les cas et les contrôles sont similaires concernant le sexe (61% vs 59% sont des hommes), l'origine ethnique et l'indice de masse corporelle (26.6 kg/m² dans les deux groupes). Selon nos résultats, les cas avaient plus souvent une anamnèse de tabagisme (31% vs 11%) et étaient plus âgés, les cas ayant une moyenne d'âge de 58±10.7 comparé aux contrôles ayant une moyenne d'âge à 44±11.9.

Sur le tableau III, nous voyons également que le nombre des comorbidités est plus fréquent chez les cas. Ceci est le cas pour le diabète, la maladie cardiovasculaire et la maladie vasculaire périphérique. Le diabète par exemple était présent chez 58.8% des cas et seulement chez 18.8% des contrôles.

Concernant la dialyse avant l'évaluation en vue d'une greffe, le nombre de dialysés chez les cas était plus élevé que chez les contrôles (81.3% (n=65) des cas étaient dialysés, versus 46.3% (n=37) des contrôles).

De plus, nous avons regardé la durée de dialyse en mois avant la date index d'évaluation. La durée de dialyse était plus élevée chez les cas (19 mois chez les cas et 9 mois chez les contrôles).

Nous avons calculé le temps d'attente pour une greffe à partir de la date d'évaluation chez les patients qui ont été acceptés pour une transplantation. L'attente était de 2 ans et 2 mois en moyenne dans notre cohorte.

Sur le tableau III, nous pouvons également observer la prise de médicament. La prise de calcium, de sevelamer (renagel®), de cholecalciferol ou d'ergocalciferol (vitamine D2 ou D3), Calcitriol (Rocaltrol®) ou d'alphacalcidol (one-alpha®) n'est pas différente dans les deux groupes. Malheureusement, il manquait des données pour 10% des patients concernant le sevelamer et la vitamine D, et jusqu'à 45% des patients pour le calcium et le one-alpha, ce qui ne permet pas d'interprétations par rapport à l'éligibilité pour la transplantation. Ceci est vrai surtout pour les patients dont les dossiers avant 2005 ne furent pas informatisés pour l'archivage. Dans ces cas, la récolte de données des médicaments était incomplète.

Au niveau biologique, tel qu'illustré sur le tableau III, le calcium corrigé était similaire dans les 2 groupes (2.4 ± 0.22 chez les cas et de 2.37 ± 0.2 mmol/L chez les contrôles). De même le phosphore n'était pas différent entre les deux groupes, avec 1.63 ± 0.53 chez les cas et 1.5 ± 0.64 mmol/L en moyenne chez les contrôles. Concernant le produit phosphocalcique, la moyenne du CaxP était à $3.91 (\pm 1.31)$ mmol²/L² pour les cas et à $3.56 (\pm 1.64)$ pour les contrôles, sans différence significative.

L'analyse univariée a montré que les patients avec un CaxP ≥ 4.4 mmol²/L² avant leur date d'évaluation avaient un risque de 2 fois et demie plus élevé d'être refusé pour une transplantation que les patients avec un CaxP < 4.4 mmol²/L². Ce qui équivaut à un rapport de cotes brut (crude OR) : 2.46; 95% IC : 1.1-5.5 (Tableau IV).

Tableau IV. Facteurs de risque de non-éligibilité pour une greffe rénale - Analyses univariées

Facteurs	Odds ratio* (95% CI)
Âge (en années)	1.11 (1.07 - 1.15)
Caucasien (ref.: non caucasien)	1.0 (0.36 - 2.8)
Homme (ref.: femme)	1.11 (0.59 - 2.08)
Tabagisme (ref.: non)	3.9 (1.94 - 7.85)
IMC (kg/m ²)	0.998 (0.94 - 1.06)
Causes de l'IRT	
Diabète (ref.: non)	7.95 (3.68 - 17.2)
Hypertension (ref.: non)	1.35 (0.29 - 6.2)
Polykystose (ref.: non)	0.31 (0.08 - 1.19)
Glomérulonéphrite (ref.: non)	0.23 (0.08 - 0.66)
Diabète (ref.: pas de diabète)	6.09 (2.99 - 12.44)
Durée (en années)	1.04 (0.99 - 1.1)
Dialyse (ref.: non)	5.04 (2.47 - 10.27)
Calcifications vasculaires	
Aorte abdominale et membres inf. (ref.: non)	42.83 (15.19 - 120.76)
Carotide (ref.: non)	6.6 (2.84 - 15.36)
Cardiaque (valve sur US) (ref.: non)	3.43 (1.55 - 7.61)
Cardiaque (coronaire sur angio) (ref.: non)	24.85 (3.83 - 161.26)
Score de calcifications (par unité)	5.38 (2.74 - 10.58)
Laboratoire	
Calcium corr ⁴ (mmol/L)	1.92 (0.42 - 8.72)
Phosphore (mmol/L)	1.45 (0.84 - 2.52)
Produit phosphocalcique (mmol ² /L ²)	1.17 (0.94 - 1.46)
Produit phosphocalcique (mmol ² /L ²) ≥ 4 (ref.: <4)	2.66 (1.34 - 5.31)
Produit phosphocalcique (mmol ² /L ²) ≥ 4.4 (ref.: <4.4)	2.46 (1.1 - 5.49)

*Régression logistique conditionnelle.

Également dans l'analyse univariée, le score de calcification nous a permis de quantifier l'augmentation du risque de se voir refuser une transplantation en raison de CVs chez les cas comparés aux contrôles : chaque unité de score supplémentaire (de 0 à 3, une unité veut dire un site supplémentaire atteint de CVs) était associée à un risque augmenté de 5 fois de refus pour une transplantation (rapport de cotes brut : 5.38; 95%IC : 2.7-10.6) (Tableau IV).

Dans le tableau IV, nous pouvons observer que le diabète, la dialyse et le fait d'avoir une anamnèse positive pour le tabagisme constituaient un risque pour le refus de transplantation en raison de CVs. Le rapport de cotes brut pour le diabète était de 6.09 avec un intervalle de confiance à 95% de 2.99-12.44. Pour la dialyse, il était de

5.04; 95%IC : 2.47-10.27. Pour le tabagisme, il était de 3.9; 95% IC : 1.94-7.85 (Tableau IV).

Avec ces facteurs de risque énumérés, nous avons procédé à une analyse multivariée afin de pouvoir faire les ajustements pour ces variables et éviter leurs effets confondants. Sur le tableau V, on peut retrouver les résultats des analyses multivariées.

Après ajustement pour l'âge, le tabagisme et le diabète, un CaxP pré greffe au-dessus de $4.4 \text{ mmol}^2/\text{L}^2$ demeurait un facteur prédictif significatif de refus pour la mise en liste pour une greffe en raison de CVs trop sévères (rapport de cotes ajusté : 4.44; 95%IC : 1.3-15.14) (Tableau V, Modèle A : CaxP, âge, tabagisme et diabète).

Par contre quand la variable de dialyse a été rajoutée à l'analyse multivariée, le CaxP n'était plus un facteur de risque significatif pour le refus de transplantation en raison de CVs (rapport de cotes ajusté : 2.58; 95%IC : 0.7-9.52) (Tableau V, Modèle A+ dialyse). Sur ce même tableau, nous pouvons voir que la dialyse s'est avérée être un facteur de risque important de refus (rapport de cotes ajusté : 6.83; 95% : 2.33-20.05).

Tableau V. Facteurs de risque de non-éligibilité pour une greffe rénale - Analyses multivariées

Modèle A: Produit phosphocalcique + âge + tabagisme + diabète (n=148)

Facteur	Odds ratio* (95%IC)
Âge (en années)	1.13 (1.08 - 1.18)
Tabagisme actif (réf.: non ou arrêté)	7.89 (2.29 - 27.19)
Diabète (réf.: non)	4.65 (1.85 - 11.7)
Produit phosphocalcique (mmol^2/L^2) ≥ 4.4 (réf.: <4.4)	4.44 (1.3 - 15.14)

Modèle A + dialyse (n=148)

Facteurs	Odds ratio* (95% IC)
Âge (en années)	1.14 (1.09 - 1.2)
Tabagisme actif (réf.: non ou arrêté)	9.51 (2.55 - 35.51)
Diabète (réf.: non)	5.55 (1.98 - 15.59)
Dialyse (réf.: non)	6.83 (2.33 - 20.05)
Produit phosphocalcique (mmol^2/L^2) ≥ 4.4 (réf.: <4.4)	2.58 (0.7 - 9.52)

Modèle A + durée de dialyse (n=148)

Facteurs	Odds ratio* (95% IC)
Âge (en années)	1.14 (1.08 - 1.2)
Tabagisme actif (réf.: non ou arrêté)	9.32 (2.55 - 34.1)
Diabète (réf.: non)	5.62 (1.99 - 15.84)
Durée de dialyse	
Pas de dialyse (référence)	1.00
Entre 1 et 7 mois (n=50)	4.57 (1.42 - 14.65)
8 mois ou plus (n=51)	8.61 (2.34 - 31.68)
Produit phosphocalcique (mmol^2/L^2) ≥ 4.4 (réf.: <4.4)	2.17 (0.55 - 8.5)

*Régression logistique conditionnelle. Sélection descendante, avec un niveau d'entrée à 0.2, ajusté pour les facteurs confondants.

Finalement, en rajoutant la durée de dialyse au modèle A, le CaxP ne s'est pas révélé comme facteur significatif (Tableau V, modèle A+ durée de dialyse).

Par contre, la durée de dialyse était associée avec un risque augmenté de refus de mise en liste de greffe en raison de CVs sévères. Pour une durée de 1-7 mois, le rapport de cote était de 4.57; 95%IC : 1.42-14.65, et pour une durée de 8 mois et plus il était de 8.6; 95%IC : 2.34-31.68 (Tableau V, modèle A+ durée de dialyse). On peut donc dire que plus la durée de dialyse était longue, plus elle était associée à un risque de refus pour la transplantation en raison de CVs élevé.

Chapitre 8. Discussion

Dans les chapitres précédents, nous avons analysé les évidences au sujet de l'augmentation de mortalité chez les patients en IRT et du lien possible entre cette augmentation de mortalité et un excès de CVs. Nous avons regardé les facteurs de risque traditionnels connus pour les CVs tels que le diabète, la dyslipidémie, l'hypertension le tabagisme et l'âge. Les facteurs de risque liés directement à l'insuffisance rénale tels que l'hyperphosphatémie, l'utilisation de chélateurs calciques, la vitamine D et la durée de la dialyse qui ont également été associés à l'augmentation de calcifications et de mortalité cardiovasculaire nous ont particulièrement intéressés.

Dans le prochain chapitre, nous allons confronter les résultats de notre étude avec les connaissances actuelles et approfondir le lien entre les facteurs de risque de CVs et le refus pour la transplantation.

8.1 Analyse des résultats

Cette étude nous a permis de regarder l'association entre le métabolisme phosphocalcique et le risque cardiovasculaire associé aux CVs chez les patients en évaluation pour une greffe rénale. Plusieurs équipes se sont déjà penchées sur le métabolisme phosphocalcique et le risque cardiovasculaire. Cependant, personne n'avait regardé la question sous l'angle du risque cardiovasculaire en lien avec l'éligibilité à la greffe rénale. Comme la greffe rénale est le seul traitement de remplacement rénal qui améliore la survie, il est essentiel de permettre au plus grand nombre de patients d'être éligibles.

Rappelons que notre objectif primaire était de déterminer dans la population de patients en IRT qui ont été évalués pour une greffe rénale à l'hôpital Notre-Dame de 1992 à 2009, si un produit phosphocalcique élevé augmente le risque d'être refusé pour une greffe rénale en raison de la présence de CVs sévères.

Nos objectifs secondaires étaient de rechercher si les facteurs de risque traditionnels et ceux spécifiques à l'IRT influencent le risque d'être refusé pour une greffe rénale en raison de CVs sévères. Notre étude nous a permis de démontrer que parmi les facteurs de risque traditionnels, le diabète, l'âge et le tabagisme étaient significativement corrélés avec la présence de CVs suffisamment sévères pour rendre impossible la transplantation rénale. Parmi les facteurs de risque non traditionnels liés à l'urémie, en analyse univariée, le $\text{CaxP} \geq 4.4 \text{ mmol}^2/\text{L}^2$ avant la date d'évaluation était associé significativement au risque d'être refusé pour une transplantation (crude OR : 2.46; 95% IC : 1.1-5.5), ainsi que la dialyse. En analyse multivariée, la dialyse et la durée de dialyse ont été corrélées aux CVs suffisamment sévères pour empêcher l'éligibilité à la transplantation.

Dans la littérature, il a été démontré que les calcifications artérielles ont des conséquences hémodynamiques et cardiovasculaires négatives et que la présence de leurs facteurs de risque peut accélérer la progression de la maladie cardiovasculaire chez les patients en IRT ou dialysés [7, 139]. Ces facteurs de risque doivent être reconnus car ils représentent des causes potentiellement modifiables d'évènements mortels [7]. Pour cette raison, nous avons étudié ces facteurs de risques potentiellement modifiables chez les patients en IRT.

Pour l'analyse des résultats nous allons utiliser le plan suivant : nous allons d'abord analyser chaque facteur de risque traditionnel de CVs et les résultats obtenus en univarié d'abord puis en multivarié. Ensuite nous allons regarder les facteurs de risque non traditionnels en uni puis en multivarié. Comme le produit phosphocalcique (notre objectif primaire) fait partie des facteurs de risque non traditionnels, nous allons terminer la discussion sur notre interprétation de la place du produit phosphocalcique dans nos modèles.

8.1.1 Facteurs de risque traditionnels

La prévalence de diabète chez les patients en IRT est élevée (environ 40%) et le diabète est un facteur de risque bien connu pour la mortalité cardiovasculaire dans cette population [10, 115]. Le diabète est associé à la maladie vasculaire coronarienne, périphérique et cérébrale ischémique, à la rétinopathie et la neuropathie. Ces complications sont toutes en lien avec les CVs et sont responsables pour la majorité des causes de morbidités et mortalités dues au diabète. Selon *Mizobuchi et al.* [127], le diabète cause une lésion métabolique directe au niveau de l'endothélium de la paroi vasculaire, et favorise, ensemble avec l'urémie, une voie d'ostéogénèse active qui par la suite produit les CVs. Il n'est alors pas surprenant, que dans notre analyse de données, le diabète était présent chez 58.8% des cas et chez 18.8% des contrôles, donc une fréquence bien plus élevée chez les patients refusés pour une transplantation en raison de CVs. De même dans notre analyse multivariée, le diabète demeurait un facteur de risque important pour le refus de la transplantation en raison de CVs sévères, avec un risque 4 fois et demi plus élevé de refus (OR ajusté : 4.65; 95% IC : 1.85-11.7) (Tableau V, modèle A).

Dans notre étude, il est impossible de savoir si le diabète était bien contrôlé chez les patients étudiés car nous n'avions ni accès à des HbA1c ni à des fructosamines. Chez nos patients en néphropathie terminale, le diabète était la cause d'IRT chez 56% des cas et chez seulement 14% des contrôles. Il est raisonnable de croire que les patients avec néphropathie diabétique, majoritaires dans le groupe de refus de transplantation pour CVs sévères, avaient un diabète moins bien contrôlé. Ceci pourrait influencer notre analyse statistique, mais le diabète reste significatif en tant que facteur de risque dans l'analyse multivariée, qui permet de contrecarrer les facteurs confondants.

Un autre facteur de risque de maladies cardio-vasculaires et de CVs bien connu est le tabagisme. Dans une étude clinique chez les patients en hémodialyse, le tabagisme était associé à la présence de CVs [118] comme nous l'avons décrit dans le chapitre 2.4.1. De plus, une étude biologique, qui mesurait la carbamylation de protéines sanguines, a démontré que le tabagisme favorise l'athérogénèse particulièrement dans la situation d'urémie [119].

Dans notre étude, le fait de fumer activement s'est avéré être un facteur de risque important pour le refus de transplantation en raison de CVs sévères. La proportion de fumeurs actifs chez les cas était de 31% comparé à seulement 11% chez les contrôles. Ceci se traduit par un OR très significatif dans l'analyse multivariée, avec un risque augmenté de 7.89 (OR : 7.89; 95% IC : 2.29-27.19) (Tableau V, modèle A). En s'appuyant sur ces résultats, nous recommandons une prise en charge agressive de l'arrêt du tabagisme chez les patients potentiellement éligibles pour une transplantation.

L'âge avancé est un autre facteur de risque corrélé avec les CVs. Dans notre étude, les patients refusés pour une transplantation en raison de CVs sévères étaient plus âgés avec une moyenne d'âge de 58±10.7 ans comparé aux contrôles ayant une moyenne d'âge à 44±11.9 (Tableau III). De plus, dans notre analyse multivariée, l'âge est demeuré un facteur de risque pour le refus de transplantation en raison de CVs sévères (OR : 1.13; 95% IC: 1.08 – 1.18) (Tableau V, modèle A).

Dans la littérature, selon *Longenecker et al.* et l'étude CHOICE [10], un âge avancé (âge moyen >60 ans) est un facteur de risque pour la maladie cardiovasculaire lors de l'initiation de la dialyse. De plus, une multitude de recherches ont significativement lié l'âge avancé et la présence de calcifications artérielles [140]. Le groupe de *Hanada et al.* [141] a démontré qu'un âge avancé >60 ans est un prédicteur indépendant de la présence et la progression de CVs aortiques (OR: 1.14 ; 95% IC : 1.07–1.22).

En ce qui concerne l'hypertension artérielle, nous l'avons analysée dans notre étude en tant que facteur causal de l'IRT et non en tant que comorbidité. Nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les deux groupes (5% des cas

refusés pour CVs sévères et 3.8% des contrôles ; OR : 1.35; 95% IC: 0.29 – 6.2) (Tableau IV). Selon *Longenecker et al.* et l'étude CHOICE [10], l'hypertension artérielle (prévalence 96%) est clairement associée à un risque augmenté de maladie cardiovasculaire. De plus, l'hypertension artérielle est associée à un taux augmenté de décès liés à la maladie cardiovasculaire chez les patients en IRC (taux de décès 14/1000 personnes-année) [115]. Elle est même associée à la progression de CVs, avec une augmentation significative de la quantité de CVs au niveau de tous les axes vasculaires en fonction de la tension artérielle et de la tension différentielle, ceci ajusté pour l'âge [142, 143].

Nos analyses ne montraient probablement pas de résultats en raison de la définition que nous avons utilisée, du manque de puissance et d'un manque de données important pour cette variable. En effet, nous avons analysé l'hypertension artérielle en tant que cause d'IRT ou comme comorbidité. Il n'y avait aucune différence entre les cas et les contrôles (Tableau III. Démographique : comorbidité HTA 91% chez les cas vs 92% chez les contrôles, non significatif. Tableau III. Démographique : causes de l'IRT : HTA 5% chez les cas vs 3.8% chez les contrôles, non significatif). Comme nos données n'étaient pas valides au sujet de la valeur de TA mesurée, nous n'avons pas étudié cette variable, nous avons plutôt analysé les traitements antihypertenseurs, avec une attention particulière aux inhibiteurs des canaux calciques. Pour ceux-ci, l'utilisation n'était pas différente entre les deux groupes, avec 51% des cas sous traitement et 54% des contrôles, résultat non significatif (Tableau III).

En ce qui concerne les lipides en tant que facteur de risque pour les CVs, nos données ne nous permettaient pas de faire une analyse pour cette variable biologique en raison de l'absence d'information pour la majorité des patients (données manquantes chez 37%). De plus le résultat est non significatif, avec cholestérol LDL 2.19 mmol/L chez les cas et 2.49 mmol/L chez les contrôles, $p=0.26$.

Dans la littérature, ce facteur a été largement étudié. Selon *Longenecker et al.* et l'étude CHOICE [10], le fait d'avoir un cholestérol HDL bas constitue un facteur de

risque pour la maladie cardiovasculaire. De plus, les lipides pourraient avoir une action ostéogénique sur les cellules vasculaires et promouvoir la progression de CVs [144, 145].

Selon notre étude, 44% des cas refusés pour une transplantation en raison de CVs sévères étaient sous statines vs 32.5% des patients acceptés pour une transplantation, $p=0.14$; La différence est non significative (Tableau III) et nous n'avons donc pas pu démontrer de lien entre le traitement par statines et la présence de CVs.

Dans la littérature par contre, ce lien a été démontré : du point de vue biologique, les statines stabilisent les plaques calcifiées et réduisent le contenu en calcium dans les cellules musculaires lisses vasculaires [146]. Cliniquement, deux études non randomisées ont démontré que l'utilisation de statines (inhibiteurs de la CoA réductase), associée à une baisse du LDL cholestérol, atténuait la progression de CVs coronariennes [147, 148].

Ces données cliniques restent controversées dans la littérature. Par exemple, une étude randomisée sur l'utilisation du Zocor® versus placebo, n'a pas pu démontrer de différence dans la progression de calcifications aortiques abdominales mesurées par le CT-scan [149]. Chez les patients en IRC, les données sont mitigées également. Pour le groupe AURORA [150], sur l'utilisation de Rosuvastatin pour les événements cardiovasculaires chez les patients hémodialysés, le bénéfice n'est pas démontré. Par contre, une étude récente a conclu que chez les patients hémodialysés et diabétiques, la Rosuvastatine présente un bénéfice dans la réduction du risque cardiovasculaire [151]. Ces différences entre les études s'expliquent probablement par la complexité du métabolisme en IRT et nécessitent des investigations randomisées supplémentaires afin de conclure à ce sujet.

Dans notre étude nous avons également analysé le poids des patients en utilisant l'« Index de masse corporelle » (IMC) en kg/m^2 . Selon nos résultats, l'IMC était identique dans les deux groupes, avec un IMC de $26.6 \text{ kg}/\text{m}^2$ pour les deux (surcharge pondérale IMC= 25-29.9, obésité IMC= 30-35, obésité morbide IMC >35).

Nous savons que dans le monde actuel, l'obésité est devenue une épidémie, et ceci aussi chez les patients en IRT. Selon une étude américaine du don d'organe, 50% des patients en attente de greffe rénale entre 1997 et 1999 avaient un IMC > 30, donc étaient obèses avant la transplantation [152].

Il est connu que l'obésité augmente le risque de maladie cardiovasculaire dans la population générale et encore plus particulièrement chez les patients en IRT [154], donc en attente de greffe. Malgré l'absence de résultat dans notre étude, dans la littérature actuelle l'obésité conjointement avec le syndrome métabolique est associée à un risque augmenté d'événements cardiovasculaires [153]. L'obésité a pu être corrélée significativement avec la baisse de la fonction rénale et les calcifications coronariennes [154]. Chez les patients en dialyse, le poids fluctue en fonction de la volémie. Dans notre étude, les patients qui venaient pour une évaluation n'étaient pas tous pesés dans les mêmes conditions ce qui peut expliquer en partie que nos résultats ne soient pas significatifs. Il se peut aussi qu'il y ait un biais de sélection. Les patients référés pour une greffe sont probablement plus minces que la population générale des patients en IRT ce qui fait qu'il est donc plus difficile d'identifier l'IMC comme facteur de risque de CVs.

Nous avons ensuite analysé l'ethnie de notre cohorte. Aucune différence n'a été démontrée entre les deux groupes : Caucasiens 89.9% dans les 2 groupes, Afro-Américains 5.1% dans les 2 groupes, Hispaniques 2.5% vs 1.3% et Asiatique 2.5% vs 3.8%, $p=1$. Selon la littérature, l'incidence de l'IRT est différente selon l'ethnicité. Elle est la plus élevée chez les Afro-Américains aux Etats-Unis en 2005 : taux d'incidence 991/ million de population d'Afro-Américains versus 268/million de population caucasienne [33]. Ceci est en partie expliqué génétiquement, car il existe également une haute prévalence de néphropathie diabétique chez les Afro-Américains, comparé à tous les autres groupes ethniques. Ceci diffère d'études concernant les CVs, dans lesquelles le lien avec l'ethnicité est moins clair. Selon une étude génomique, les calcifications coronariennes sont moins fréquentes chez les Afro-Américains que chez les Caucasiens [155] et dans

une étude d'Afrique du sud chez des patients dialysés, la prévalence de CVs est moindre chez les noirs d'Afrique du sud [156].

8.1.2 Facteurs de risque non traditionnels

Regardons maintenant les facteurs de risque spécifiques à l'insuffisance rénale.

Comme nous l'avons vu précédemment, dans la littérature le phosphore sanguin et un CaxP élevé sont les deux des facteurs de risque significatifs connus pour les CVs [11, 127] et pour la mortalité cardiovasculaire [9, 88, 128, 129]. Selon *Block et al.* [130], un grand risque de mortalité a été démontré pour un CaxP au dessus de 4.4 mmol²/L², dans une étude rétrospective de 40 500 patients hémodialysés.

Dans l'analyse de notre base de données, le CaxP était au dessus de 4.4 mmol²/L² chez 29% des cas et chez 14% des contrôles (Tableau III). Dans l'analyse univariée, un CaxP élevé augmentait le risque d'être refusé pour une transplantation en raison de CVs sévères ou en raison d'un risque cardiovasculaire élevé associé avec au moins un site radiologique atteint de CVs (OR: 2.46; 95%IC :1.1 – 5.49) (Tableau IV). De plus, dans l'analyse multivariée modèle A (Tableau V), un CaxP au dessus de 4.4 mmol²/L² augmentait le risque d'être refusé pour une transplantation (OR : 4.44; 95%IC : 1.3-15.14). Par contre, quand la dialyse était ajoutée au modèle, le CaxP ne restait pas un facteur de risque significatif, même s'il y avait une tendance visible vers ce risque augmenté (Tableau V, modèle A+dialyse).

Comment expliquer cela?

Dans notre étude, la dialyse était associée directement à un CaxP élevé. Dans une analyse de sous-groupe chez les patients dialysés, nous avons vu que 32% des cas dialysés avaient un CaxP au dessus de 4.4 mmol²/L² alors que 25% des contrôles dialysés avaient un CaxP élevé. Ceci laisse suspecter que la dialyse et le CaxP sont des facteurs confondants pour le risque de refus pour la transplantation en raison de CVs sévères.

La puissance de notre étude n'a malheureusement pas permis d'évaluer l'effet du CaxP sur le risque de refus pour la transplantation en raison de CVs stratifié selon

le statut de dialyse. Dans les modèles multivariés, la dialyse augmentait le risque de refus de transplantation par un facteur 6 (OR : 6.83; 95%IC : 2.33-20.05) et nous avons pu démontrer une relation dose réponse entre la durée de la dialyse et le refus, ce qui renforce cette association. Le risque de refus pour la transplantation en raison de CVs pour une durée de dialyse de 1 à 7mois est de 4 et demi, et pour une durée de plus que 8 mois, il est 8 fois et demi plus élevé (OR ajusté pour durée de dialyse 1-7mois : 4.57; 95%IC : 1.42-14.65 et OR ajusté pour durée de dialyse >8mois : 8.6; 95%IC : 2.34-31.68) (Tableau V, modèle A+durée de dialyse). En résumé, plus la durée de dialyse est longue, plus le risque de refus de transplantation en raison de CVs sévères est élevé.

Dans la littérature, l'association entre la dialyse et les CVs est bien décrite par *Braun et al.* en 1996 [5]. De plus, *Moe et al.* ont montré que la durée de dialyse est un facteur de risque pour les CVs coronariennes [8, 55, 92, 125].

Ainsi, la dialyse et la durée de dialyse sont des facteurs de risque pour le refus de transplantation plutôt que le CaxP (vu sa non-significance dans l'analyse multivariée). Il est donc possible de suggérer qu'un CaxP élevé, mesuré chez les patients en évaluation pour une transplantation, pourrait être un marqueur de durée ou progression de la maladie rénale plutôt qu'un facteur de risque pour les CVs en lui-même. Il pourrait par exemple indiquer des troubles plus sévères du métabolisme osseux ou indiquer une non-compliance avec la dialyse, les médicaments ou la diète.

Une autre raison pouvant expliquer que le CaxP ne reste pas significatif après ajustement des autres facteurs, est la puissance de notre étude. En effet, nous avons assumé que la proportion de patients avec un CaxP pré transplantation > 4.4 mmol²/L² serait de 40% chez les contrôles pour notre calcul de la taille d'échantillon. En réalité, il était plus proche de 23% chez les contrôles et de 40% chez les cas. Ceci correspond à une taille d'échantillon de 104 cas.

De plus, en raison de notre étude de type transversale pour la récolte de données, la mesure des valeurs de laboratoire était prise uniquement au moment du rendez-vous d'évaluation pour la transplantation. Nous avons donc utilisé pour nos

analyses multivariées une seule valeur dans le temps, ce qui pourrait expliquer que le CaxP ne restait pas un indicateur significatif pour le refus de transplantation en raison de CVs sévères. Des études futures devraient adresser ce problème et utiliser des mesures répétées dans le temps pour améliorer le lien de causalité et confirmer l'association entre le CaxP et l'éligibilité pour une transplantation.

A savoir également que le lien entre le CaxP, le métabolisme osseux et la mortalité cardiovasculaire n'est pas clarifié définitivement dans la littérature actuelle. Selon une méta-analyse récente en 2009 de *Covic et al.* [132], les études sont très hétérogènes et par exemple sur 35 études incluses uniquement 9 sont de bonne qualité et analysent spécifiquement le lien entre le métabolisme minéral et la mortalité cardiovasculaire. De plus, les études sont souvent non ajustées pour l'âge ou la dialyse.

Selon une revue de littérature [135], le lien causal entre le calcium et les CVs n'a pas encore été démontré avec des études cliniques de bonne qualité, dans lesquelles les facteurs confondants ont été ajustés (lésions oxydatives urémiques pendant la dialyse, l'hyperphosphatémie, l'hyperparathyroïdie, le diabète et les lipoprotéines). Tous ces facteurs ont une influence sur la pathogenèse des CVs et doivent donc être analysés dans des études prospectives et randomisées. Pour contrôler ces facteurs confondants, il faut des études avec un long suivi qui examinent l'apparition dans le temps de CVs chez les IRC et les dialysés séparément. Ceci pourrait démontrer la pathophysiologie des calcifications dans notre population étudiée.

Notre étude suggère que plus la durée de dialyse avant l'évaluation pour une transplantation est longue, plus le risque est élevé de développer des CVs qui peuvent potentiellement mettre en péril l'éligibilité pour une transplantation rénale. Combiné avec les notions que la dialyse est associée à une morbidité et mortalité plus élevées que la transplantation rénale [126], et que la dialyse avant la transplantation est associée avec un survie diminuée du patient transplanté [157],

nos résultats renforcent la notion que la transplantation rénale préemptive est à considérer dans la mesure du possible chez les patients en IRT, ceci surtout chez les patients qui présentent déjà de multiples potentiels facteurs de risque pour les CVs. Ces faits sont renforcés par nos données sur le score de calcification. Ce score de sévérité des calcifications, nous a permis de quantifier l'augmentation du risque de se voir refuser une transplantation en raison de CVs chez les cas comparés aux contrôles : chaque unité de score en plus (de 0 à 3, et une unité veut dire un site supplémentaire atteint de CVs) était associé à un risque augmenté de 5 fois pour le refus de transplantation (rapport de cotes brut : 5.38; 95%IC : 2.7-10.6) (Tableau IV).

Comme décrit au chapitre 2.6, ce score est basé sur les résultats de *Blacher et al.* [88, 138]. C'est un score de sévérité de CVs basé sur le nombre de sites/ d'organes atteints sur un examen simple, qui est l'ultrason. Les CVs sont qualifiées comme présentes ou absentes au niveau de quatre sites (0-4) : carotide, cœur, aorte abdominale/axe iléo-fémoral et membres inférieurs. Selon leurs résultats, plus le nombre de sites augmente, plus la survie diminue. Par exemple, pour une augmentation de 1 unité du score de CVs (donc 1 site anatomique en plus) le OR de mortalité cardiovasculaire est de 1.7 (95% IC : 1.2-2.4; $p < 0.01$) [88]. La présence et l'étendue de calcifications représentent une valeur prédictive de la mortalité cardiovasculaire chez les patients dialysés.

Parmi les facteurs non traditionnels liés à l'IRT qui influencent le risque de CVs, nous avons identifié dans les chapitres précédents 1.6.1 et 2.4 qu'il y a aussi de nombreux médicaments, dont ceux utilisés dans le traitement de l'IRT. Par exemple, les inhibiteurs des canaux calciques, les statines, la warfarine (coumadin®), le calcium, le sevelamer, l'alphacalcidol, le calcitriol et la vitamine D. Dans la littérature, ces associations sont encore controversées, ceci souvent parce que l'interprétation de ces études est difficile en raison de facteurs confondants et de la nature transversale des études.

Dans notre étude, chacun de ces médicaments a été examiné au moment de la date index de l'évaluation. Et aucun n'a pu être identifié comme facteur de risque ou facteur protecteur pour les CVs influençant l'éligibilité de la transplantation. Ceci peut être expliqué par le fait que tous les patients en IRT, avec ou sans CVs, qui sont évalués en vue d'une transplantation, sont traités selon les guidelines KDOQI que suivent les néphrologues. Ceci peut être également expliqué par la nature transversale de notre récolte de données, car nous n'avons pas les données antérieures de ces médications, et certaines informations étaient manquantes. De plus le fait d'avoir apparié les cas et les contrôles pour la date d'évaluation ajuste automatiquement pour les variations séculaires dans les modes de traitement ce qui rend difficile l'analyse de ces facteurs comme facteur de risque.

Dans la littérature actuelle, les effets bénéfiques sur la survie et sur les CVs du Sevelamer, un chélateur non calcique de phosphore, sont connues [57, 158]. Ces études ont trouvé une bonne efficacité du Sevelamer à baisser le phosphore sanguin chez les patients en IRT et à diminuer la progression des CVs. Selon *Chertow et al.* [6], le Sevelamer diminue la progression de CVs coronariennes et aortiques comparé à des chélateurs calciques de phosphore.

Nous étions donc intéressés à vérifier si l'utilisation de Sevelamer était associée à une diminution du refus de transplantation en raison de CVs. Malheureusement, en raison de la disponibilité du Sevelamer depuis 2007 seulement, nous n'avons pas assez de puissance pour cette analyse, car seul un petit nombre de cas et de contrôles était sous ce traitement (14 cas et 12 contrôles).

Concernant la vitamine D, nous avons des données chez 76 cas et contrôles (sur 80) : 7.9% des cas et 11.3% des contrôles étaient sous traitement de vitamine D au moment de l'évaluation pour la greffe rénale, ce qui est une différence non significative. Pour la prise de One-alpha®, la dose journalière moyenne est de 1.83 mcg/j pour les cas et de 1.43 mcg/j pour les contrôles ($p=0.24$), et pour la prise de Rocaltrol®, elle est de 1.70 mcg/j pour les cas et de 2.34 mcg/j pour les contrôles ($p=0.65$) (Tableau III. Caractéristiques démographiques).

L'effet désiré d'un traitement par les dérivés de la vitamine D dans le cadre de l'insuffisance rénale est l'inhibition de la PTH, et par ce fait, l'effet bénéfique sur la santé osseuse.

Avec notre étude, nous n'avons pas pu trouver un lien entre la prise de vitamine D, d'alphacalcidol ou de calcitriol et le refus pour la transplantation en raison de CVs. Mais un lien avec les CVs a pu être décrit dans la littérature actuelle, lorsque la vitamine D est prise à des doses cliniques, elle peut provoquer une hypercalcémie. D'après plusieurs études, la prise de vitamine D pourrait provoquer la calcification de plaques vasculaires [16, 17]. Selon *Tukaj et al.* [17], dans une étude *in vitro*, ils ont pu démontrer que le calcitriol est un facteur de croissance pour les cellules musculaires lisses de l'aorte. Ceci pouvant expliquer le début de l'athérosclérose. En effet, dans une étude faite chez des patients dialysés sur une durée de dialyse de 16 ans en moyenne, à la recherche de CVs sur des radiographies de l'abdomen annuelles, la concentration sanguine de métabolites de la vitamine D corrèle avec l'étendue des CVs [159].

Concernant l'alphacalcidol (One-alpha®), une étude faite par une équipe japonaise chez 190 patients hémodialysés avec une analyse prospective multivariée, *Ogawa et al.* [160] montre une protection de la mortalité cardiovasculaire en cas de prise d'alphacalcidol, avec un HR 0.34 (IC 95% : 0.15-0.71, p=0.003). Cette même équipe a par contre démontré une augmentation des CVs de l'arche aortique en cas de prise d'alphacalcidol [161]. Sur deux ans chez les hémodialysés ils ont analysés les calcifications avec des radiographies standard, ce qui n'est pas le gold standard pour les CVs, de plus le groupe avec moins de CVs était significativement plus jeune.

Plusieurs nouveaux médicaments ont été développés dans les dernières années pour le traitement des patients avec IRC. Il a été démontré qu'un traitement par Sevelamer, un chélateur non calcique de phosphore, a des effets favorables sur le bilan phosphocalcique et sur les CVs chez les patients dialysés [6], de même que le Cinacalcet est efficace pour diminuer le taux de PTH, calcium et phosphore dans cette même population [61].

En raison de la nature rétrospective de notre étude et de l'appariement des cas avec les contrôles pour le temps (période d'évaluation), nous ne pouvions pas étudier la diminution ou progression de CVs. De plus, en raison de l'utilisation plutôt récente de ces molécules, la puissance de notre étude ne nous permettait pas de voir l'effet de ces molécules sur les calcifications comme contre-indication à la greffe. En effet seulement 19.4% des cas et 15% des contrôles utilisaient le Sevelamer lors de leur évaluation. Des études futures seront nécessaires afin d'évaluer l'effet des traitements médicamenteux sur les critères de refus pour la transplantations en utilisant des mesures répétées de valeurs de laboratoires ou d'investigations radiologiques.

L'évolution dans le temps des lignes directrices des sociétés de néphrologie est également un point important à discuter. Les changements de ces lignes directrices ont pu avoir un effet sur la prise en charge des patients dialysés. En effet, entre les lignes directrices des sociétés KDOQI en 2003 [21] et KDIGO en 2009 [22] il existe certaines différences dans les cibles du calcium, phosphore et de la PTH (Tableau VI).

Tableau VI : Les anciennes et nouvelles cibles.

CIBLES	CALCÉMIE	PHOSPHATÉMIE	PTH	CA × P
KDOQI 2003	Références du laboratoire (2,1-2,5 mmol/l) mais plutôt 2,1-2,37 mmol/l	1,13-1,78 mmol/l	150-300 pg/ml	< 4,4 mmol ² /l ²
KDIGO 2009	Références du laboratoire (2,1-2,5 mmol/l)	Vers les références du laboratoire	2-9 fois la limite supérieure de la trousse utilisée	Plus de cible

Selon les lignes directrices de KDIGO, la cible pour la PTH ne consiste plus en une valeur fixe et unique : la valeur de référence pour la PTH chez les patients dialysés est passée de 150-300 pg/mL pour KDOQI à « 2-9 fois la limite supérieure » pour KDIGO. En ce qui concerne le calcium et le phosphore, les recommandations des

KDIGO sont de normaliser la calcémie et diminuer la phosphorémie dans les valeurs normales du laboratoire. De plus, le calcium et le phosphore devraient être évalués individuellement plutôt que selon le produit phosphocalcique. Ces nouvelles recommandations favorisent donc plutôt l'analyse d'une tendance évolutive, grâce à des mesures répétées, ce qui permet une interprétation plus globale et une prise en charge plus individualisée des patients dialysés.

Dans le futur, une étude élaborée avec les nouvelles lignes directrices de la KDOQI 2009 qui inclut des mesures répétées de prise de sang avec une surveillance temporelle pharmacologique étroite permettra d'interpréter les relations biologiques et causales entre le bilan phosphocalcique, les changements provoqués par la prise de chélateurs de phosphore et l'effet conjoint sur les CVs.

8.2 Les forces et les limites de l'étude

8.2.1 Forces de l'étude

Premièrement, nous avons inclus tous les patients éligibles en IRT, donc en stade 5, qui ont été adressés à l'équipe de transplantation du CHUM pour une évaluation pré-greffe rénale, et ceci de janvier 1992 à juin 2009. Grâce à cela, nous limitons le biais de sélection, et rendons notre base de données représentative de la population des patients en IRT, sans favoritisme.

Deuxièmement, le devis cas-contrôle de l'étude permet de comparer et d'étudier plusieurs facteurs de risque en même temps; et grâce à sa puissance, nous avons pu faire une analyse multivariée avec ajustement pour les facteurs confondants.

Troisièmement, nous avons apparié les cas et les contrôles pour la date d'évaluation, la date index. Ceci a permis de contrôler pour les changements dans les lignes directrices et les thérapies qui ont eu lieu de 1992 à 2009, donc sur 17 ans. Durant cette période de 17 ans, les recommandations quant aux cibles thérapeutiques du phosphore, du calcium et de la PTH en IRT ont évolué ainsi que les types de chélateurs de phosphore utilisés. De même, les indications chirurgicales pour une greffe rénale se sont modifiées. Par exemple un patient avec un risque cardiovasculaire très élevé qui s'est vu refuser une chirurgie en 1992, serait potentiellement opéré en 2009 grâce à de meilleures techniques, outils ou médicaments (par exemple de type angioplastie endovasculaire). Afin d'éviter ce biais de traitement différent selon la date (effet séculaire), nous avons fait un appariement selon la date d'évaluation entre les patients du groupe des cas et des contrôles. Nous avons donc comparé chaque fois un cas et un contrôle pris en charge la même année dans l'analyse statistique.

8.2.2 Les limites de l'étude

Premièrement, l'évaluation des CVs chez les patients inclus dans cette étude s'est fait de manière rétrospective et qualitative (présent/absent) ce qui pourrait avoir introduit un biais d'information. En effet, nous avons analysé les comptes rendus manuscrits d'examens radiologiques, tel que la radiographie abdominale simple. Nous n'avons donc pas fait une analyse quantitative avec un scanner à faisceaux d'électrons, qui lui est le « gold standard » de la mesure de la quantité de calcium dans un vaisseau sanguin [5, 93]. Notre méthode sous-évalue probablement la quantité réelle de calcium dans les vaisseaux. Selon une étude récente, les imageries radiologiques simples de CVs équivalent les examens plus avancés tels que le scanner à faisceaux d'électrons [91]. Nous estimons de ce fait, que le diagnostic des CVs basé sur les radiographies et les ultrasons ainsi que le score de sévérité étaient des méthodes précises et adaptées à notre population étudiée.

Deuxièmement, les examens radiologiques étaient lus et interprétés par des radiologues différents. Ceci peut induire une analyse inexacte, avec des différences dans l'exactitude de la mesure et dans la sévérité de la quantité de CVs. De plus, afin d'assurer une lecture de radiographies non différentielle entre les cas et les contrôles, une étude randomisée-contrôlée aurait dû être effectuée.

Troisièmement, nous avons des données manquantes chez certains patients, par exemple pour la PTH, le cholestérol et les traitements médicamenteux. Ceci pourrait provoquer, par manque d'ajustement dans l'analyse multivariée, des erreurs de confusion résiduelle.

Par contre, pour la PTH par exemple, une revue systématique de la preuve pour une association entre les troubles du métabolisme osseux et le risque de mortalité de toute cause et de la mortalité cardiovasculaire chez les IRC, a trouvé que l'association entre la mortalité cardiovasculaire et la PTH restait controversée [132]. Donc ce manque d'ajustement ne devrait pas avoir d'effets néfastes sur nos résultats. Certaines études suggèrent qu'il est plus utile d'utiliser une combinaison

de valeurs de laboratoire tels que le calcium combiné au phosphore et à la PTH pour prédire la mortalité [129]. Malheureusement le manque de données au sujet de la PTH ne nous a pas permis de vérifier cette combinaison dans notre étude. Enfin, nous avons exclu les patients décédés de notre analyse. Or ces patients appartenaient au groupe contrôle. Ainsi, si leur cause de décès avait été cardiovasculaire, leur exclusion de l'analyse aurait pu augmenter la différence entre les cas et les contrôles du point de vue du risque cardiovasculaire et donc sur le risque de refus pour une transplantation rénale. Ceci aurait pu favoriser notre hypothèse (un CaxP élevé augmente le risque de refus pour une greffe rénale en raison de CV sévères). Pour cette raison, nous avons fait une analyse de toutes les causes de décès, et trouvé que moins de 30% sont dues à la maladie cardiovasculaire. De ce fait, nous ne pensons pas que leur exclusion ait affecté nos résultats.

Concernant les valeurs de laboratoire, une seule valeur dans le temps a été prise en compte dans les analyses pour le produit phosphocalcique au moment de l'évaluation pour la greffe. Ces patients étaient référés à l'Hôpital Notre-Dame de plusieurs centres au Québec ce qui limitait notre accès aux informations antérieures à l'évaluation. Ceci représente un biais important. Plus le nombre de valeurs de laboratoire utilisé est élevé, meilleure est la représentation réelle de la condition des patients. En effet, les patients peuvent avoir eu un CaxP très élevé pendant plusieurs années mais adéquat au moment de l'évaluation de la greffe. Les patients peuvent aussi améliorer leur compliance dans les jours qui précèdent les prises de sang. Il aurait fallu vérifier la compliance médicamenteuse des patients, ce qui était impossible dans cette étude car nous n'avions pas accès aux données des pharmacies.

Une étude future devrait inclure des mesures répétées dans le temps afin de représenter la situation réelle des patients et de pouvoir conclure à une relation de causalité biologique. Il faudrait aussi vérifier la compliance médicamenteuse des patients auprès des pharmacies.

Quatrièmement, ceci est une étude unicentrique ce qui peut engendrer un biais concernant les critères de sélection des patients. En effet, les indications de transplantation peuvent être différentes d'un centre de transplantation à l'autre et même d'un chirurgien à l'autre selon son expérience avec ce type de patients. Il serait intéressant de faire le même type d'étude dans différents centres et de comparer les résultats afin d'évaluer ce biais potentiel plus précisément.

Conclusion

En conclusion, cette étude montre que le diabète, l'âge et le tabagisme, en tant que facteurs de risque traditionnels pour les CVs, sont fortement corrélés avec la présence de CVs sévères, qui elles mettent en péril l'éligibilité pour une greffe rénale.

Parmi les facteurs de risques non traditionnels liés à l'urémie, nous avons identifié la dialyse comme étant un facteur de risque important pour les CVs empêchant la transplantation. Notre étude permet de suggérer que plus le temps en dialyse avant l'évaluation pour une greffe rénale est long, plus le risque de développer des CVs, qui mettent en péril l'éligibilité pour une transplantation, est élevé.

Concernant notre objectif primaire, notre étude n'a pas pu clairement mettre en évidence un lien entre le CaxP élevé et le refus pour la transplantation en raison de CVs sévères en analyse multivariée ajustée. Notre résultat univarié démontre la présence d'un risque associé au CaxP élevé, ce qui est superposable à la littérature actuelle et appuie la nécessité d'études ultérieures de bonne qualité.

En résumé, nous avons identifié deux facteurs de risque évitables et modifiables, qui sont la dialyse, la durée de dialyse et le tabagisme. Si nous voulons améliorer la prise en charge des patients en IRT et augmenter leur chance d'être transplanté d'un rein dans un futur proche, il faut principalement agir sur ces facteurs de risque. Ceci pourrait augmenter leur qualité de vie et leur survie.

Il est donc primordial de mettre l'accent sur :

- 1) l'importance de référer précocement les patients à haut risque pour les CVs vers un centre de transplantation pour une évaluation par les spécialistes.

- 2) une prise en charge agressive et soutenue de l'arrêt du tabac chez tous les patients en IRC, qui sont potentiellement éligibles pour une transplantation.

Bibliographie

1. *K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification*. Am J Kidney Dis, 2002. **39**(2 Suppl 1): p. S1-266.
2. Eknoyan, G., et al., *The burden of kidney disease: improving global outcomes*. Kidney Int, 2004. **66**(4): p. 1310-4.
3. Collins, A.J., et al., *United States Renal Data System 2008 Annual Data Report*. Am J Kidney Dis, 2009. **53**(1 Suppl): p. S1-374.
4. CIHI, *Treatment of End-Stage Organ Failure in Canada, 1999 to 2008- CORR 2010 Annual Report*, C.I.f.H. Information, Editor. 2010: Ottawa, Ontario.
5. Braun, J., et al., *Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients*. Am J Kidney Dis, 1996. **27**(3): p. 394-401.
6. Chertow, G.M., S.K. Burke, and P. Raggi, *Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients*. Kidney Int, 2002. **62**(1): p. 245-52.
7. Goodman, W.G., et al., *Vascular calcification in chronic kidney disease*. Am J Kidney Dis, 2004. **43**(3): p. 572-9.
8. London, G.M., et al., *Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality*. Nephrol Dial Transplant, 2003. **18**(9): p. 1731-40.
9. Rennenberg, R.J., et al., *Vascular calcifications as a marker of increased cardiovascular risk: a meta-analysis*. Vasc Health Risk Manag, 2009. **5**(1): p. 185-97.
10. Longenecker, J.C., et al., *Traditional cardiovascular disease risk factors in dialysis patients compared with the general population: the CHOICE Study*. J Am Soc Nephrol, 2002. **13**(7): p. 1918-27.
11. Stubbs, J.R., et al., *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. **18**(7): p. 2116-24.
12. Mathew, S., et al., *Reversal of the adynamic bone disorder and decreased vascular calcification in chronic kidney disease by sevelamer carbonate therapy*. J Am Soc Nephrol, 2007. **18**(1): p. 122-30.
13. Neves, K.R., et al., *Vascular calcification: contribution of parathyroid hormone in renal failure*. Kidney Int, 2007. **71**(12): p. 1262-70.
14. Slatopolsky, E., K. Martin, and K. Hruska, *Parathyroid hormone metabolism and its potential as a uremic toxin*. Am J Physiol, 1980. **239**(1): p. F1-12.
15. Jono, S., et al., *1,25-Dihydroxyvitamin D3 increases in vitro vascular calcification by modulating secretion of endogenous parathyroid hormone-related peptide*. Circulation, 1998. **98**(13): p. 1302-6.
16. Shioi, A., et al., *Mechanism of atherosclerotic calcification*. Z Kardiol, 2000. **89** Suppl 2: p. 75-9.

17. Tukaj, C., J. Kubasik-Juraniec, and M. Kraszpuski, *Morphological changes of aortal smooth muscle cells exposed to calcitriol in culture*. *Med Sci Monit*, 2000. **6**(4): p. 668-74.
18. Davies, M.R. and K.A. Hruska, *Pathophysiological mechanisms of vascular calcification in end-stage renal disease*. *Kidney Int*, 2001. **60**(2): p. 472-9.
19. McCullough, P.A., et al., *Determinants of coronary vascular calcification in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease: a systematic review*. *J Nephrol*, 2004. **17**(2): p. 205-15.
20. Rosas, S.E., et al., *Coronary artery calcification in renal transplant recipients*. *Am J Transplant*, 2005. **5**(8): p. 1942-7.
21. *K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease*. *Am J Kidney Dis*, 2003. **42**(4 Suppl 3): p. S1-201.
22. *KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)*. *Kidney Int Suppl*, 2009(113): p. S1-130.
23. Suthanthiran, M. and T.B. Strom, *Renal transplantation*. *N Engl J Med*, 1994. **331**(6): p. 365-76.
24. Bonal, J., M. Cleries, and E. Vela, *Transplantation versus haemodialysis in elderly patients*. *Renal Registry Committee*. *Nephrol Dial Transplant*, 1997. **12**(2): p. 261-4.
25. Braun, W.E., *Long-term complications of renal transplantation*. *Kidney Int*, 1990. **37**(5): p. 1363-78.
26. Knoll, G., et al., *Canadian Society of Transplantation consensus guidelines on eligibility for kidney transplantation*. *CMAJ*, 2005. **173**(10): p. 1181-4.
27. Levey, A.S., et al., *Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*. *Kidney Int*, 2005. **67**(6): p. 2089-100.
28. Levey, A.S., et al., *A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation*. *Modification of Diet in Renal Disease Study Group*. *Ann Intern Med*, 1999. **130**(6): p. 461-70.
29. Coresh, J., et al., *Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among U.S. adults, 1999 to 2000*. *J Am Soc Nephrol*, 2005. **16**(1): p. 180-8.
30. Coresh, J., et al., *Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey*. *Am J Kidney Dis*, 2003. **41**(1): p. 1-12.
31. System, U.S.R.D., *Excerpts from the USRDS 2009 annual data report: Atlas of end-stage renal disease in the United States*. *Am J Kidney Dis*, 2010. **1 (Suppl 1): S1**.
32. de Jong, P.E., et al., *Screening for chronic kidney disease: where does Europe go?* *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008. **3**(2): p. 616-23.
33. Collins, A.J., et al., *The state of chronic kidney disease, ESRD, and morbidity and mortality in the first year of dialysis*. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009. **4 Suppl 1**: p. S5-11.
34. Pollak, M.R., *Kidney disease and African ancestry*. *Nat Genet*, 2008. **40**(10): p. 1145-6.

35. Zelmer, J.L., *The economic burden of end-stage renal disease in Canada*. *Kidney Int*, 2007. **72**(9): p. 1122-9.
36. Piwko, C., et al., *The STARRT trial: a cost comparison of optimal vs sub-optimal initiation of dialysis in Canada*. *J Med Econ*, 2012. **15**(1): p. 96-104.
37. Levey, A.S., et al., *Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives - a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes*. *Kidney Int*, 2007. **72**(3): p. 247-59.
38. Mendelssohn, D.C. and E.H. Cole, *Outcomes of percutaneous kidney biopsy, including those of solitary native kidneys*. *Am J Kidney Dis*, 1995. **26**(4): p. 580-5.
39. Madaio, M.P., *Renal biopsy*. *Kidney Int*, 1990. **38**(3): p. 529-43.
40. Delmez, J.A. and E. Slatopolsky, *Hyperphosphatemia: its consequences and treatment in patients with chronic renal disease*. *Am J Kidney Dis*, 1992. **19**(4): p. 303-17.
41. Panda, D.K., et al., *Inactivation of the 25-hydroxyvitamin D 1alpha-hydroxylase and vitamin D receptor demonstrates independent and interdependent effects of calcium and vitamin D on skeletal and mineral homeostasis*. *J Biol Chem*, 2004. **279**(16): p. 16754-66.
42. Hsu, C.H., et al., *The biological action of calcitriol in renal failure*. *Kidney Int*, 1994. **46**(3): p. 605-12.
43. Llach, F., *Secondary hyperparathyroidism in renal failure: the trade-off hypothesis revisited*. *Am J Kidney Dis*, 1995. **25**(5): p. 663-79.
44. Slatopolsky, E., et al., *Control of phosphate excretion in uremic man*. *J Clin Invest*, 1968. **47**(8): p. 1865-74.
45. Llach, F., *Parathyroidectomy in chronic renal failure: indications, surgical approach and the use of calcitriol*. *Kidney Int Suppl*, 1990. **29**: p. S62-8.
46. Coco, M. and H. Rush, *Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone*. *Am J Kidney Dis*, 2000. **36**(6): p. 1115-21.
47. London, G.M., et al., *Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease*. *J Am Soc Nephrol*, 2004. **15**(7): p. 1943-51.
48. London, G.M., et al., *Association of bone activity, calcium load, aortic stiffness, and calcifications in ESRD*. *J Am Soc Nephrol*, 2008. **19**(9): p. 1827-35.
49. Spasovski, G.B., et al., *Spectrum of renal bone disease in end-stage renal failure patients not yet on dialysis*. *Nephrol Dial Transplant*, 2003. **18**(6): p. 1159-66.
50. Ferreira, A., et al., *Effects of sevelamer hydrochloride and calcium carbonate on renal osteodystrophy in hemodialysis patients*. *J Am Soc Nephrol*, 2008. **19**(2): p. 405-12.
51. Foley, R.N., P.S. Parfrey, and M.J. Sarnak, *Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease*. *Am J Kidney Dis*, 1998. **32**(5 Suppl 3): p. S112-9.
52. Sullivan, C., et al., *Effect of food additives on hyperphosphatemia among patients with end-stage renal disease: a randomized controlled trial*. *JAMA*, 2009. **301**(6): p. 629-35.

53. Isakova, T., et al., *Phosphorus binders and survival on hemodialysis*. J Am Soc Nephrol, 2009. **20**(2): p. 388-96.
54. Slatopolsky, E., et al., *Calcium carbonate as a phosphate binder in patients with chronic renal failure undergoing dialysis*. N Engl J Med, 1986. **315**(3): p. 157-61.
55. Goodman, W.G., et al., *Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis*. N Engl J Med, 2000. **342**(20): p. 1478-83.
56. Block, G.A., et al., *Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis*. Kidney Int, 2005. **68**(4): p. 1815-24.
57. St Peter, W.L., et al., *A comparison of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality, hospitalization, and morbidity in hemodialysis: a secondary analysis of the Dialysis Clinical Outcomes Revisited (DCOR) randomized trial using claims data*. Am J Kidney Dis, 2008. **51**(3): p. 445-54.
58. *K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients*. Am J Kidney Dis, 2005. **45**(4 Suppl 3): p. S1-153.
59. *K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease*. Am J Kidney Dis, 2004. **43**(5 Suppl 1): p. S1-290.
60. Cunningham, J., et al., *Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism*. Kidney Int, 2005. **68**(4): p. 1793-800.
61. Sprague, S.M., et al., *Simultaneous control of PTH and CaxP Is sustained over three years of treatment with cinacalcet HCl*. Clin J Am Soc Nephrol, 2009. **4**(9): p. 1465-76.
62. (CIHI), C.I.F.H.I., *Treatment of End-Stage Organ Failure in Canada, 2000-2009, CORR 2011 Annual Report 2011*.
63. Winkelmayer, W.C., et al., *A propensity analysis of late versus early nephrologist referral and mortality on dialysis*. J Am Soc Nephrol, 2003. **14**(2): p. 486-92.
64. Chan, M.R., et al., *Outcomes in patients with chronic kidney disease referred late to nephrologists: a meta-analysis*. Am J Med, 2007. **120**(12): p. 1063-70.
65. *K/DOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendation 2006 Updates Hemodialysis adequacy Peritoneal Dialysis Adequacy Vascular Acces*. Am J Kidney Dis, 2006. **48**.
66. Abecassis, M., et al., *Kidney transplantation as primary therapy for end-stage renal disease: a National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/KDOQITM) conference*. Clin J Am Soc Nephrol, 2008. **3**(2): p. 471-80.
67. Wolfe, R.A., et al., *Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant*. N Engl J Med, 1999. **341**(23): p. 1725-30.
68. Laupacis, A., et al., *A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation*. Kidney Int, 1996. **50**(1): p. 235-42.

69. Xue, J.L., et al., *Forecast of the number of patients with end-stage renal disease in the United States to the year 2010*. J Am Soc Nephrol, 2001. **12**(12): p. 2753-8.
70. *Consensus conference on standardized listing criteria for renal transplant candidates*. Transplantation, 1998. **66**(7): p. 962-7.
71. McKay, D., *Clinical aspects of renal transplantation*. The Kidney, 5th ed, Brenner, BM, Saunder, Philadelphia, 1995.
72. Sung, R.S., et al., *Peripheral vascular occlusive disease in renal transplant recipients: risk factors and impact on kidney allograft survival*. Transplantation, 2000. **70**(7): p. 1049-54.
73. Criqui, M.H., et al., *Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease*. N Engl J Med, 1992. **326**(6): p. 381-6.
74. BSY, C., *Peripheral vascular disease (PVD): is it a risk factor for mortality in end-stage renal disease (ESRD)?*. J Am Soc Nephrol, 2003. **14**(262A).
75. Meier-Kriesche, H.U., et al., *Effect of waiting time on renal transplant outcome*. Kidney Int, 2000. **58**(3): p. 1311-7.
76. Mange, K.C., M.M. Joffe, and H.I. Feldman, *Effect of the use or nonuse of long-term dialysis on the subsequent survival of renal transplants from living donors*. N Engl J Med, 2001. **344**(10): p. 726-31.
77. Kasiske, B.L., et al., *Preemptive kidney transplantation: the advantage and the advantaged*. J Am Soc Nephrol, 2002. **13**(5): p. 1358-64.
78. Meier-Kriesche, H.U. and J.D. Schold, *The impact of pretransplant dialysis on outcomes in renal transplantation*. Semin Dial, 2005. **18**(6): p. 499-504.
79. Goldfarb-Rumyantzev, A., et al., *Duration of end-stage renal disease and kidney transplant outcome*. Nephrol Dial Transplant, 2005. **20**(1): p. 167-75.
80. Meier-Kriesche, H.U. and B. Kaplan, *Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes: a paired donor kidney analysis*. Transplantation, 2002. **74**(10): p. 1377-81.
81. Messa, P., et al., *Persistent secondary hyperparathyroidism after renal transplantation*. Kidney Int, 1998. **54**(5): p. 1704-13.
82. Bonarek, H., et al., *Reduced parathyroid functional mass after successful kidney transplantation*. Kidney Int, 1999. **56**(2): p. 642-9.
83. Evenepoel, P., et al., *Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: a single-centre study*. Nephrol Dial Transplant, 2004. **19**(5): p. 1281-7.
84. Reinhardt, W., et al., *Sequential changes of biochemical bone parameters after kidney transplantation*. Nephrol Dial Transplant, 1998. **13**(2): p. 436-42.
85. Contiguglia, S.R., et al., *Nature of soft tissue calcification in uremia*. Kidney Int, 1973. **4**(3): p. 229-35.
86. Verberckmoes, S.C., et al., *Uremia-related vascular calcification: more than apatite deposition*. Kidney Int, 2007. **71**(4): p. 298-303.
87. Stary, H.C., *Lipid and macrophage accumulations in arteries of children and the development of atherosclerosis*. Am J Clin Nutr, 2000. **72**(5 Suppl): p. 1297S-1306S.
88. Blacher, J., et al., *Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease*. Hypertension, 2001. **38**(4): p. 938-42.

89. Chertow, G.M., *Slowing the progression of vascular calcification in hemodialysis*. J Am Soc Nephrol, 2003. **14**(9 Suppl 4): p. S310-4.
90. Shao, J.S., J. Cai, and D.A. Towler, *Molecular mechanisms of vascular calcification: lessons learned from the aorta*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006. **26**(7): p. 1423-30.
91. Bellasi, A., et al., *Correlation of simple imaging tests and coronary artery calcium measured by computed tomography in hemodialysis patients*. Kidney Int, 2006. **70**(9): p. 1623-8.
92. Guerin, A.P., et al., *Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease*. Nephrol Dial Transplant, 2000. **15**(7): p. 1014-21.
93. Agatston, A.S., et al., *Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography*. J Am Coll Cardiol, 1990. **15**(4): p. 827-32.
94. Raggi, P., et al., *Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease?* J Am Coll Cardiol, 2002. **39**(4): p. 695-701.
95. Hellings, W.E., et al., *Histological characterization of restenotic carotid plaques in relation to recurrence interval and clinical presentation: a cohort study*. Stroke, 2008. **39**(3): p. 1029-32.
96. Cheung, A.K., et al., *Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: results of the HEMO Study*. Kidney Int, 2004. **65**(6): p. 2380-9.
97. Lindner, A., et al., *Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis*. N Engl J Med, 1974. **290**(13): p. 697-701.
98. Herzog, C.A., et al., *Clinical characteristics of dialysis patients with acute myocardial infarction in the United States: a collaborative project of the United States Renal Data System and the National Registry of Myocardial Infarction*. Circulation, 2007. **116**(13): p. 1465-72.
99. London, G.M., et al., *Arterial structure and function in end-stage renal disease*. Nephrol Dial Transplant, 2002. **17**(10): p. 1713-24.
100. Goldsmith, D., et al., *How important and how treatable is vascular stiffness as a cardiovascular risk factor in renal failure?* Nephrol Dial Transplant, 2002. **17**(6): p. 965-9.
101. Guerin, A.P., et al., *Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure*. Circulation, 2001. **103**(7): p. 987-92.
102. Lockhart, M.E., et al., *Association of pelvic arterial calcification with arteriovenous thigh graft failure in haemodialysis patients*. Nephrol Dial Transplant, 2004. **19**(10): p. 2564-9.
103. Sigrist, M.K., et al., *Progressive vascular calcification over 2 years is associated with arterial stiffening and increased mortality in patients with stages 4 and 5 chronic kidney disease*. Clin J Am Soc Nephrol, 2007. **2**(6): p. 1241-8.
104. Blacher, J., et al., *Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease*. Circulation, 1999. **99**(18): p. 2434-9.
105. Foley, R.N., C.A. Herzog, and A.J. Collins, *Blood pressure and long-term mortality in United States hemodialysis patients: USRDS Waves 3 and 4 Study*. Kidney Int, 2002. **62**(5): p. 1784-90.

106. Shantouf, R., et al., *Association of serum alkaline phosphatase with coronary artery calcification in maintenance hemodialysis patients*. Clin J Am Soc Nephrol, 2009. **4**(6): p. 1106-14.
107. Jono, S., et al., *Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification*. Circ Res, 2000. **87**(7): p. E10-7.
108. Ganesh, S.K., et al., *Association of elevated serum PO(4), Ca x PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients*. J Am Soc Nephrol, 2001. **12**(10): p. 2131-8.
109. Cianciolo, G., et al., *The cardiovascular burden of end-stage renal disease patients*. Minerva Urol Nefrol, 2010. **62**(1): p. 51-66.
110. Parfrey, P.S. and R.N. Foley, *The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure*. J Am Soc Nephrol, 1999. **10**(7): p. 1606-15.
111. Levey, A.S. and G. Eknoyan, *Cardiovascular disease in chronic renal disease*. Nephrol Dial Transplant, 1999. **14**(4): p. 828-33.
112. DelleGrottaglie, S., et al., *Prevalence and predictors of cardiovascular calcium in chronic kidney disease (from the Prospective Longitudinal RRI-CKD Study)*. Am J Cardiol, 2006. **98**(5): p. 571-6.
113. Tomiyama, C., et al., *The impact of traditional and non-traditional risk factors on coronary calcification in pre-dialysis patients*. Nephrol Dial Transplant, 2006. **21**(9): p. 2464-71.
114. Russo, D., et al., *Coronary artery calcification in patients with CRF not undergoing dialysis*. Am J Kidney Dis, 2004. **44**(6): p. 1024-30.
115. Shlipak, M.G., et al., *Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors*. JAMA, 2005. **293**(14): p. 1737-45.
116. Xue, J.L., et al., *Association of heart disease with diabetes and hypertension in patients with ESRD*. Am J Kidney Dis, 2005. **45**(2): p. 316-23.
117. Di Benedetto, A., et al., *Risk factors and underlying cardiovascular diseases in incident ESRD patients*. J Nephrol, 2005. **18**(5): p. 592-8.
118. Damjanovic, T., et al., *Clinical features of hemodialysis patients with intimal versus medial vascular calcifications*. J Nephrol, 2009. **22**(3): p. 358-66.
119. Wang, Z., et al., *Protein carbamylation links inflammation, smoking, uremia and atherogenesis*. Nat Med, 2007. **13**(10): p. 1176-84.
120. Levey, A.S., et al., *National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification*. Ann Intern Med, 2003. **139**(2): p. 137-47.
121. Antman, E.M., et al., *ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction)*. Circulation, 2004. **110**(9): p. e82-292.
122. Segura, J., et al., *Development of chronic kidney disease and cardiovascular prognosis in essential hypertensive patients*. J Am Soc Nephrol, 2004. **15**(6): p. 1616-22.
123. Go, A.S., et al., *Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization*. N Engl J Med, 2004. **351**(13): p. 1296-305.

124. Horl, W.H., et al., *Atherosclerosis and uremic retention solutes*. *Kidney Int*, 2004. **66**(4): p. 1719-31.
125. Moe, S.M., et al., *Assessment of vascular calcification in ESRD patients using spiral CT*. *Nephrol Dial Transplant*, 2003. **18**(6): p. 1152-8.
126. Moe, S.M., et al., *Natural history of vascular calcification in dialysis and transplant patients*. *Nephrol Dial Transplant*, 2004. **19**(9): p. 2387-93.
127. Mizobuchi, M., D. Towler, and E. Slatopolsky, *Vascular calcification: the killer of patients with chronic kidney disease*. *J Am Soc Nephrol*, 2009. **20**(7): p. 1453-64.
128. Block, G.A., et al., *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**(4): p. 607-17.
129. Stevens, L.A., et al., *Calcium, phosphate, and parathyroid hormone levels in combination and as a function of dialysis duration predict mortality: evidence for the complexity of the association between mineral metabolism and outcomes*. *J Am Soc Nephrol*, 2004. **15**(3): p. 770-9.
130. Block, G.A., et al., *Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis*. *J Am Soc Nephrol*, 2004. **15**(8): p. 2208-18.
131. Wald, R., et al., *Disordered mineral metabolism in hemodialysis patients: an analysis of cumulative effects in the Hemodialysis (HEMO) Study*. *Am J Kidney Dis*, 2008. **52**(3): p. 531-40.
132. Covic, A., et al., *Systematic review of the evidence underlying the association between mineral metabolism disturbances and risk of all-cause mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular events in chronic kidney disease*. *Nephrol Dial Transplant*, 2009. **24**(5): p. 1506-23.
133. Noordzij, M., et al., *Mineral metabolism and cardiovascular morbidity and mortality risk: peritoneal dialysis patients compared with haemodialysis patients*. *Nephrol Dial Transplant*, 2006. **21**(9): p. 2513-20.
134. Chertow, G.M., et al., *Determinants of progressive vascular calcification in haemodialysis patients*. *Nephrol Dial Transplant*, 2004. **19**(6): p. 1489-96.
135. Coladonato, J.A., et al., *Does calcium kill ESRD patients--the skeptic's perspective*. *Nephrol Dial Transplant*, 2002. **17**(2): p. 229-32.
136. Kauppila, L.I., et al., *New indices to classify location, severity and progression of calcific lesions in the abdominal aorta: a 25-year follow-up study*. *Atherosclerosis*, 1997. **132**(2): p. 245-50.
137. Okuno, S., et al., *Presence of abdominal aortic calcification is significantly associated with all-cause and cardiovascular mortality in maintenance hemodialysis patients*. *Am J Kidney Dis*, 2007. **49**(3): p. 417-25.
138. Blacher, J., et al., *Carotid arterial stiffness as a predictor of cardiovascular and all-cause mortality in end-stage renal disease*. *Hypertension*, 1998. **32**(3): p. 570-4.
139. London, G.M., et al., *Cardiac and arterial interactions in end-stage renal disease*. *Kidney Int*, 1996. **50**(2): p. 600-8.
140. Sumida, Y., et al., *Carotid artery calcification and atherosclerosis at the initiation of hemodialysis in patients with end-stage renal disease*. *Clin Nephrol*, 2010. **73**(5): p. 360-9.

141. Hanada, S., et al., *Assessment and significance of abdominal aortic calcification in chronic kidney disease*. *Nephrol Dial Transplant*, 2010. **25**(6): p. 1888-95.
142. Jensky, N.E., et al., *Blood pressure and vascular calcification*. *Hypertension*, 2010. **55**(4): p. 990-7.
143. Shemesh, J., et al., *Coronary artery calcification predicts long-term mortality in hypertensive adults*. *Am J Hypertens*, 2011. **24**(6): p. 681-6.
144. Demer, L. and Y. Tintut, *The roles of lipid oxidation products and receptor activator of nuclear factor-kappaB signaling in atherosclerotic calcification*. *Circ Res*, 2011. **108**(12): p. 1482-93.
145. Geng, Y., et al., *Role of cellular cholesterol metabolism in vascular cell calcification*. *J Biol Chem*, 2011. **286**(38): p. 33701-6.
146. Li, H., et al., *Atorvastatin reduces calcification in rat arteries and vascular smooth muscle cells*. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2010. **107**(4): p. 798-802.
147. Callister, T.Q., et al., *Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on coronary artery disease as assessed by electron-beam computed tomography*. *N Engl J Med*, 1998. **339**(27): p. 1972-8.
148. Arad, Y., et al., *Treatment of asymptomatic adults with elevated coronary calcium scores with atorvastatin, vitamin C, and vitamin E: the St. Francis Heart Study randomized clinical trial*. *J Am Coll Cardiol*, 2005. **46**(1): p. 166-72.
149. Terry, J.G., et al., *Effect of simvastatin (80 mg) on coronary and abdominal aortic arterial calcium (from the coronary artery calcification treatment with zocor [CATZ] study)*. *Am J Cardiol*, 2007. **99**(12): p. 1714-7.
150. Pietanza, S.C., F.P. Schena, and C. Vassanelli, *[The AURORA study]*. *G Ital Cardiol (Rome)*, 2010. **11**(6): p. 449-52.
151. Holdaas, H., et al., *Rosuvastatin in diabetic hemodialysis patients*. *J Am Soc Nephrol*, 2011. **22**(7): p. 1335-41.
152. Gore, J.L., et al., *Obesity and outcome following renal transplantation*. *Am J Transplant*, 2006. **6**(2): p. 357-63.
153. Courivaud, C., et al., *Metabolic syndrome and atherosclerotic events in renal transplant recipients*. *Transplantation*, 2007. **83**(12): p. 1577-81.
154. Garland, J.S., et al., *Body Mass Index, Coronary Artery Calcification, and Kidney Function Decline in Stage 3 to 5 Chronic Kidney Disease Patients*. *J Ren Nutr*, 2012.
155. Huang, C.C., et al., *Gene expression variation between African Americans and whites is associated with coronary artery calcification: the multiethnic study of atherosclerosis*. *Physiol Genomics*, 2011. **43**(13): p. 836-43.
156. Freercks, R., et al., *Vascular Calcification in South African Dialysis Patients: Ethnic Variation, Prevalence, Detection and Haemodynamic Correlates*. *Nephrology (Carlton)*, 2012.
157. Cosio, F.G., et al., *Patient survival after renal transplantation: I. The impact of dialysis pre-transplant*. *Kidney Int*, 1998. **53**(3): p. 767-72.
158. Block, G.A., et al., *Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients*. *Kidney Int*, 2007. **71**(5): p. 438-41.

159. Goldsmith, D.J., et al., *Vascular calcification in long-term haemodialysis patients in a single unit: a retrospective analysis*. *Nephron*, 1997. **77**(1): p. 37-43.
160. Ogawa, M., et al., *Effect of Alfacalcidol Therapy on the Survival of Chronic Hemodialysis Patients*. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, 2012. **16**(3):248-253.
161. Ogawa, T., et al., *Relation of oral 1alpha-hydroxy vitamin D3 to the progression of aortic arch calcification in hemodialysis patients*. *Heart Vessels*, 2010. **25**(1): 1-6.

