



# Risque cardiovasculaire des patients dialysés atteints de lupus

Bénédicte Levy

## ► To cite this version:

Bénédicte Levy. Risque cardiovasculaire des patients dialysés atteints de lupus. Médecine humaine et pathologie. 2012. dumas-01472218

**HAL Id: dumas-01472218**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01472218>**

Submitted on 20 Feb 2017

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0  
International License

# AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

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

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

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4*

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10*

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES  
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2012

N° 136

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE  
DOCTEUR EN MÉDECINE

Risque cardiovasculaire des patients dialysés  
atteints de lupus

Présentée et soutenue publiquement  
le 8 octobre 2012

Par

***Bénédicte LEVY***

Née le 13 décembre 1983 à Suresnes (92)

Dirigée par M. Le Professeur Éric Daugas, PU-PH

Jury :

M. Le Professeur Philippe Lesavre, PU-PH ..... Président

M. Le Professeur Guillaume Jondeau, PU-PH

Mme Le Docteur Cécile Couchoud, néphrologue



Except where otherwise noted, this work is licensed under  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

# REMERCIEMENTS

Je souhaite remercier ici toutes les personnes qui m'ont permis d'arriver jusqu'à la soutenance de ma thèse pour devenir néphrologue et en particulier :

Merci au Professeur Eric DAUGAS de m'avoir proposé ce sujet, et de m'avoir encadrée, aidée, soutenue

Merci infiniment au Dr Cécile COUCHOUD, sans qui ce travail n'aurait pas pu aboutir, pour sa patience et toute son aide

Merci au Professeur LESAVRE de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse

Merci au Professeur JONDEAU d'avoir accepté de venir à ma soutenance, sans même me connaître

Merci au Docteur Jean-Philippe ROUGIER d'avoir entamé ce travail et de m'avoir guidée pour le démarrage

Merci au Conseil Scientifique de REIN de m'avoir donné son accord pour accéder aux données

Merci à tous mes professeurs pour tout ce qu'ils m'ont appris pendant ces années de médecine

Merci à toute ma famille, mes amis de m'avoir aidée, soutenue et supportée pendant toutes ces années

Merci à mes relecteurs, même si je ne vous ai pas toujours laissé beaucoup de temps

Merci à mes co-internes actuels de m'avoir donné du temps pour la préparation de cette thèse

Enfin merci à tous mes anciens co-internes, pour leur soutien dans les moments difficiles.

# SOMMAIRE

|                                                                              |    |
|------------------------------------------------------------------------------|----|
| TABLE DES FIGURES.....                                                       | 3  |
| TABLE DES TABLEAUX.....                                                      | 5  |
| ABREVIATIONS .....                                                           | 6  |
| INTRODUCTION.....                                                            | 7  |
| Le lupus érythémateux systémique (LES).....                                  | 12 |
| Définition et genèse de la maladie cardiovasculaire .....                    | 7  |
| Physiopathologie de la maladie CV athéromateuse et rôle de l'inflammation    | 7  |
| Facteurs de risque CV                                                        | 7  |
| Risque CV chez le lupique non insuffisant rénal .....                        | 12 |
| Cas particulier du syndrome des anti-phospholipides                          | 14 |
| Risque CV chez le lupique insuffisant rénal .....                            | 14 |
| Risque CV chez le lupique dialysé.....                                       | 15 |
| Cas particulier de la dialyse péritonéale (DP)                               | 18 |
| Risque CV dans la population générale .....                                  | 8  |
| Risque CV au cours de l'insuffisance rénale chronique et de la dialyse.....  | 9  |
| Risque CV après transplantation rénale .....                                 | 10 |
| Impact du diabète .....                                                      | 10 |
| La polykystose rénale autosomique dominante.....                             | 12 |
| Objectifs de l'étude .....                                                   | 18 |
| Le Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie (REIN) .....           | 18 |
| Le Groupe Coopératif du Lupus Rénal (GCLR) .....                             | 19 |
| MATERIELS ET METHODES .....                                                  | 20 |
| Populations étudiées.....                                                    | 20 |
| Critères évalués .....                                                       | 20 |
| Tests statistiques.....                                                      | 21 |
| RESULTATS .....                                                              | 23 |
| Description des populations à l'initiation du traitement de suppléance ..... | 23 |
| Description de l'ensemble de la population lupique                           | 23 |
| Description de l'ensemble de la population diabétique                        | 28 |
| Description de l'ensemble de la population polykystique                      | 31 |
| Description de l'ensemble des autres patients dialysés                       | 34 |
| Synthèse des résultats sur les populations non appariées                     | 38 |
| Lupus et diabète                                                             | 39 |
| Lupus et PKR                                                                 | 41 |

|                                                                                            |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Lupus et patients non diabétiques, non polykystiques                                       | 43 |
| Synthèse des résultats sur les groupes appariés                                            | 44 |
| Evolution des comorbidités CV en dialyse chez les patients lupiques et diabétiques.....    | 45 |
| Patients lupiques                                                                          | 45 |
| Patients diabétiques appariés aux lupiques                                                 | 47 |
| Etudes de survie .....                                                                     | 49 |
| Mortalité globale des populations non appariées                                            | 49 |
| Mortalité des patients lupiques en fonction des antécédents CV                             | 49 |
| Appariement des sujets lupiques et diabétiques                                             | 50 |
| Appariement des sujets lupiques et polykystiques                                           | 52 |
| Appariement des sujets lupiques aux dialysés non diabétiques, non polykystiques :          | 54 |
| Synthèse des études de survie                                                              | 55 |
| Etude des facteurs associés à une surmortalité                                             | 55 |
| Accès à la greffe.....                                                                     | 59 |
| DISCUSSION .....                                                                           | 61 |
| CONCLUSION .....                                                                           | 65 |
| ANNEXES .....                                                                              | 66 |
| Annexe 1 : Schéma de l'organisation du recueil d'informations sur les patients (REIN)..... | 66 |
| Annexe 2 : Informations recueillies dans le registre REIN .....                            | 67 |
| BIBLIOGRAPHIE .....                                                                        | 70 |

## TABLE DES FIGURES

|                                                                                                                                                                                                                                                    |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figure 1 :</b> Evolution des taux de décès (standardisé/100 000) par grande catégorie de taux de décès, 1980-2004, France métropolitaine, 2 sexes.....                                                                                          | 8  |
| <b>Figure 2 :</b> Mortalité CV définie par la mort due à une arythmie, cardiomyopathie, arrêt cardiaque, IDM, maladie cardiaque athéro-scléreuse, et œdème pulmonaire dans la population générale (GP) comparée aux IRCT traités par dialyse ..... | 9  |
| <b>Figure 3 :</b> Taux de mortalité spécifique chez les diabétiques et les non-diabétiques .....                                                                                                                                                   | 10 |
| <b>Figure 4 :</b> Mortalité CV définie par la mort due à une arythmie, cardiomyopathie, arrêt cardiaque, IDM, maladie cardiaque athéroscléreuse, œdème pulmonaire chez les patients dialysés .....                                                 | 11 |
| <b>Figure 5 :</b> Comorbidités CV chez les patients lupiques à l'initiation de la dialyse. Données en valeur absolue.....                                                                                                                          | 25 |
| <b>Figure 6 :</b> Comorbidités CV chez les patients lupiques à l'initiation de la dialyse. Données en %.....                                                                                                                                       | 25 |
| <b>Figure 7 :</b> Comorbidités CV chez les patients diabétiques à l'initiation de la dialyse. Données en valeur absolue.....                                                                                                                       | 28 |
| <b>Figure 8 :</b> Comorbidités CV chez les patients diabétiques à l'initiation de la dialyse. Données en %.                                                                                                                                        | 29 |
| <b>Figure 9 :</b> Comorbidités CV chez les patients diabétiques à l'initiation de la dialyse en fonction du sexe. Données en %.....                                                                                                                | 29 |
| <b>Figure 10 :</b> Prévalence des maladies CV à l'initiation de la dialyse chez les patients diabétiques selon la présence d'HTA ou non. Données en %.....                                                                                         | 30 |
| <b>Figure 11 :</b> Comorbidités CV chez les patients polykystiques à l'initiation de la dialyse. Données en valeur absolue.....                                                                                                                    | 32 |
| <b>Figure 12 :</b> Comorbidités CV chez les patients polykystiques à l'initiation de la dialyse. Données en % .....                                                                                                                                | 32 |
| <b>Figure 13 :</b> Comorbidités CV chez les patients polykystiques à l'initiation de la dialyse en fonction du sexe. Données en %.....                                                                                                             | 33 |
| <b>Figure 14 :</b> Comorbidités CV chez les patients non lupiques, non polykystiques, non diabétiques, à l'initiation de la dialyse en fonction du sexe. Données en valeur absolue.....                                                            | 35 |
| <b>Figure 15 :</b> Comorbidités CV chez les patients non lupiques, non polykystiques, non diabétiques, à l'initiation de la dialyse en fonction du sexe. Données en %.....                                                                         | 36 |
| <b>Figure 16 :</b> Comorbidités CV chez les autres patients à l'initiation de la dialyse en fonction du sexe. Données en %.....                                                                                                                    | 36 |
| <b>Figure 17 :</b> Comorbidités CV chez les autres patients à l'initiation de la dialyse en fonction de la présence d'HTA ou non. Données en % .....                                                                                               | 37 |
| <b>Figure 18 :</b> HTA et Comorbidités CV chez les patients lupiques et diabétiques appariés sur l'âge et le sexe à l'initiation de la dialyse. Données en %.....                                                                                  | 41 |
| <b>Figure 19 :</b> HTA et Comorbidités CV chez les patients lupiques et polykystiques appariés sur l'âge et le sexe à l'initiation de la dialyse. Données en %.....                                                                                | 42 |
| <b>Figure 20 :</b> HTA et Comorbidités CV chez les patients lupiques et ni lupiques, ni polykystiques, ni diabétiques appariés sur l'âge et le sexe à l'initiation de la dialyse. Données en %.....                                                | 44 |
| <b>Figure 21 :</b> Evolution des comorbidités CV des sujets lupiques en dialyse. Données en %.....                                                                                                                                                 | 45 |
| <b>Figure 22 :</b> Evolution des comorbidités CV des sujets lupiques en dialyse. Données en valeur absolue .....                                                                                                                                   | 46 |
| <b>Figure 23 :</b> Evolution des comorbidités CV des sujets diabétiques en dialyse. Données en % .....                                                                                                                                             | 47 |

|                                                                                                                                                                 |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figure 24 :</b> Evolution des comorbidités CV des sujets lupiques en dialyse. Données en valeur absolue .....                                                | 48 |
| <b>Figure 25 :</b> Survie des sujets lupiques en fonction de l'existence ou non de comorbidités CV à l'entrée en dialyse.....                                   | 50 |
| <b>Figure 26 :</b> Survie des sujets lupiques et diabétiques dialysés après appariement sur le sexe et l'âge                                                    | 51 |
| <b>Figure 27 :</b> Survie des sujets lupiques et polykystiques dialysés après appariement sur le sexe et l'âge .....                                            | 53 |
| <b>Figure 28 :</b> Survie des sujets lupiques et non lupiques, non polykystiques, non diabétiques dialysés après appariement sur le sexe et l'âge. ....         | 54 |
| <b>Figure 29 :</b> Accès à la greffe des sujets lupiques et diabétiques dialysés après appariement sur le sexe et l'âge. ....                                   | 59 |
| <b>Figure 30 :</b> Accès à la greffe des sujets lupiques et polykystiques dialysés après appariement sur le sexe et l'âge. ....                                 | 60 |
| <b>Figure 31 :</b> Accès à la greffe des sujets lupiques et ni lupiques, ni diabétiques, ni polykystiques dialysés après appariement sur le sexe et l'âge. .... | 60 |



# TABLE DES TABLEAUX

|                                                                                                                                                                                                   |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tableau 1 :</b> Récapitulatifs des études sur le risque CV des patients lupiques dialysés.....                                                                                                 | 17 |
| <b>Tableau 2 :</b> Description des groupes non appariés à l'initiation de la dialyse .....                                                                                                        | 24 |
| <b>Tableau 3 :</b> Comorbidités CV chez les patients lupiques à l'initiation de la dialyse en fonction du sexe .....                                                                              | 26 |
| <b>Tableau 4 :</b> Comorbidités CV chez les patients lupiques à l'initiation de la dialyse en fonction de la présence d'une HTA ou non.....                                                       | 26 |
| <b>Tableau 5 :</b> Age des patients lupiques à l'initiation de la dialyse en fonction de la présence ou non d'antécédents de maladies CV.....                                                     | 27 |
| <b>Tableau 6 :</b> Comorbidités CV chez les patients lupiques à l'initiation de la dialyse en fonction de la présence de troubles du rythme ou non .....                                          | 27 |
| <b>Tableau 7 :</b> Age des patients diabétiques à l'initiation de la dialyse en fonction de la présence ou non d'antécédents de maladies CV.....                                                  | 30 |
| <b>Tableau 8 :</b> Comorbidités CV chez les patients diabétiques à l'initiation de la dialyse en fonction de la présence de troubles du rythme ou non .....                                       | 31 |
| <b>Tableau 9 :</b> Comorbidités CV chez les patients polykystiques à l'initiation de la dialyse en fonction de la présence d'une HTA ou non.....                                                  | 33 |
| <b>Tableau 10 :</b> Age des patients polykystiques à l'initiation de la dialyse en fonction de la présence ou non d'antécédents de maladies CV.....                                               | 34 |
| <b>Tableau 11 :</b> Comorbidités CV chez les patients polykystiques à l'initiation de la dialyse en fonction de la présence de troubles du rythme ou non .....                                    | 34 |
| <b>Tableau 12 :</b> Age des patients non lupiques, non diabétiques, non polykystiques à l'initiation de la dialyse en fonction de la présence ou non d'antécédents de maladie CV .....            | 37 |
| <b>Tableau 13 :</b> Comorbidités CV chez les patients non lupiques, non polykystiques, non diabétiques à l'initiation de la dialyse en fonction de la présence de troubles du rythme ou non ..... | 38 |
| <b>Tableau 14 :</b> Comorbidités CV à l'initiation de la dialyse chez les patients après appariement sur l'âge et le sexe .....                                                                   | 40 |
| <b>Tableau 15 :</b> Evolution de l'Hb en dialyse chez les patients lupiques .....                                                                                                                 | 46 |
| <b>Tableau 16 :</b> Causes de décès selon l'existence ou non de comorbidités CV à l'initiation de la dialyse .....                                                                                | 50 |
| <b>Tableau 17 :</b> Causes de décès en dialyse des patients lupiques et diabétiques, après appariement sur le sexe et l'âge.....                                                                  | 52 |
| <b>Tableau 18 :</b> Causes de décès en dialyse des patients lupiques et polykystiques, après appariement sur le sexe et l'âge. ....                                                               | 53 |
| <b>Tableau 19 :</b> Causes de décès en dialyse des patients lupiques et non lupiques, non polykystiques, non diabétiques, après appariement sur le sexe et l'âge.....                             | 55 |
| <b>Tableau 20 :</b> Analyse univariée des facteurs associés à un surrisque de décès chez les patients lupiques dialysés.....                                                                      | 57 |
| <b>Tableau 21 :</b> Analyse multivariée des facteurs associés à un surrisque de décès chez les patients lupiques dialysés.....                                                                    | 58 |

## ABREVIATIONS

AAA : Anévrisme de l'Aorte Abdominale  
Ac : Anticorps  
AC/FA : Arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire  
AIT : Accident ischémique transitoire  
AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs  
AVC : Accident vasculaire cérébral  
CRP : C-Reactive Protein  
CV : Cardiovasculaire  
DFG : Débit de filtration glomérulaire  
DP : Dialyse Péritonéale  
FAN : Facteurs antinucléaires  
FDR : Facteur de risque  
Hb : Hémoglobine  
HbA1c : hémoglobine glyquée  
HDL : High Density Lipoprotein  
HR : Hazard Ratio  
HTA : Hypertension artérielle  
HVG : Hypertrophie ventriculaire gauche  
IC : Insuffisance cardiaque  
IC 95% : Intervalle de confiance à 95%  
IDM : Infarctus du myocarde  
IMC : Indice de masse corporelle  
IRC : Insuffisance rénale chronique  
IRCT : Insuffisance rénale chronique terminale  
ISN/RPS : International Society of Nephrology/Renal Pathology Society  
LDL : Low Density Lipoprotein  
LES : Lupus érythémateux systémique  
NS : non significatif  
NYHA : New York Heart Association  
PKR : Polykystose rénale autosomique dominante  
REIN : Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie  
RR : Risque relatif  
SAPL : Syndrome des anti-phospholipides  
USRDS : United States Renal Data System  
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine  
VLDL : Very Low Density Lipoprotein  
Vs : Versus

# INTRODUCTION

## Définition et genèse de la maladie cardiovasculaire

La maladie cardiovasculaire (CV) comporte de nombreux aspects. Elle recouvre en effet à la fois (1) :

- les coronaropathies dont les infarctus du myocarde (IDM)
- l'insuffisance cardiaque (IC),
- l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI),
- et les accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques ou plus rarement hémorragiques.

Ces pathologies sont secondaires à une athérosclérose. Les anévrismes de l'aorte abdominale (AAA), pourtant le plus fréquemment secondaires à l'athérosclérose, ne sont que rarement considérés comme « maladie CV » dans les études. Pour certains auteurs, les valvulopathies et les cardiomyopathies font également partie du spectre des maladies CV (2).

Dans cette étude, seules les maladies CV d'origine athéromateuse seront considérées.

### *Physiopathologie de la maladie cardiovasculaire athéromateuse et rôle de l'inflammation locale*

L'athérosclérose est un processus lentement progressif qui commence dès l'adolescence par un dysfonctionnement de certaines cellules endothéliales. La dysfonction endothéliale est secondaire à une agression de ces cellules par le flux sanguin ou certaines molécules circulantes comme le LDL (Low Density Lipoprotein) oxydé. Les cellules endothéliales produisent alors plus de médiateurs pro-coagulants et pro-inflammatoires responsables d'un infiltrat macrophagique intimal et d'une prolifération des cellules musculaires lisses pariétales. Les premières plaques d'athérome se forment alors progressivement, qui deviennent petit à petit fibrolipidiques, puis se calcifient, sténosent les vaisseaux et se compliquent de rupture, de thrombose ou d'obstruction artérielle liée à la sténose (3). Tout au long de ce processus, l'inflammation locale joue un rôle primordial (4).

### *Facteurs de risque cardiovasculaire*

Les facteurs de risque (FDR) CV sont nombreux. Les principaux sont l'âge, le sexe masculin, les antécédents familiaux de maladie CV précoce, le diabète, l'hypertension artérielle (HTA), les dyslipidémies, l'insuffisance rénale, le tabagisme actif, la sédentarité et l'obésité, en particulier androïde (5-8).

De plus en plus d'études retrouvent une association entre une inflammation chronique et le développement de la maladie CV dans la population générale. Cependant, il est difficile de

dire si cette inflammation est la cause ou la conséquence de l'athérosclérose (9). Toutefois, certaines maladies associées à une inflammation chronique comme la polyarthrite rhumatoïde et l'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) sont également associées à une surmortalité CV (10). Les principales hypothèses seraient :

- une dysfonction endothéliale directement induite par l'inflammation
- un profil lipidique particulier de ces patients (High Density Lipoprotein [HDL] cholestérol bas, triglycérides élevés)
- un état pro-coagulant.

Chaque maladie inflammatoire est associée à des FDR d'athérosclérose qui lui sont propres.

## Risque cardiovasculaire dans la population générale

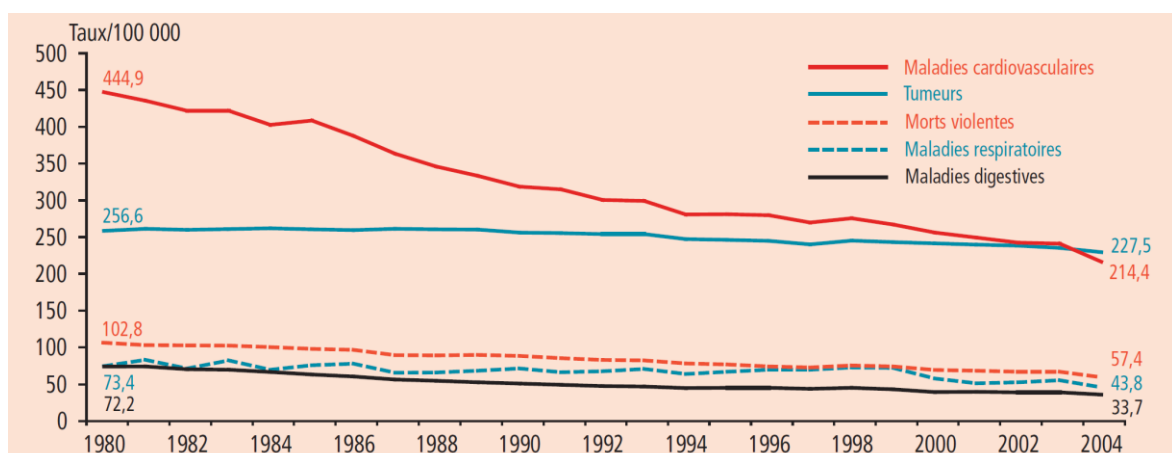
Dans la population générale, les maladies CV sont un problème de santé publique.

Les pathologies CV représentent la principale cause de décès aux Etats-Unis et chez les françaises (76874 morts en 2007, soit 30,6%). Chez les hommes en France, la maladie CV est la 2<sup>e</sup> cause de mortalité après les cancers (67830 morts en 2007, soit 25,4%). (11).

Néanmoins, dans la population générale, la prévention de la maladie CV est possible par une prise en charge optimale des FDR modifiables : perte de poids, activité physique régulière, arrêt du tabac, limitation des apports sodés, contrôle de la pression artérielle, obtention d'un équilibre glycémique optimal, traitement d'une dyslipidémie.

Ces mesures semblent efficaces : la mortalité CV a diminué de 50% entre 1980 et 2004 (Figure 1) (12)

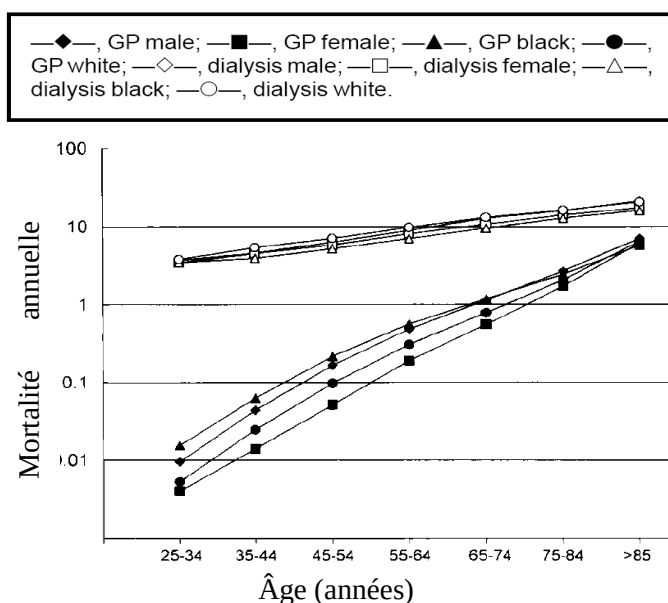
**Figure 1 : Evolution des taux de décès (standardisé/100 000) par grande catégorie de taux de décès, 1980-2004, France métropolitaine, 2 sexes. (Aouba A, *et al.* BEH 2007, (12))**



## Risque cardiovasculaire au cours de l'insuffisance rénale chronique et de la dialyse

La maladie rénale chronique est une pathologie de plus en plus fréquente. L'incidence de l'insuffisance rénale chronique (IRC) en Lorraine était estimée à 1/1 000 habitants/an en 2006 (13). Sa prévalence est estimée à plus de 10% aux Etats-Unis, au Japon, à Taiwan, en Chine, en Inde, en Iran et au Canada et est en constante augmentation (14). L'incidence des patients dialysés est environ 10 fois plus faible que celle des patients ayant une maladie rénale chronique. En France, elle était estimée à 142/million d'habitants/an en 2008 (15).

L'IRC est un FDR reconnu de maladie CV (6). Le risque CV augmente avec le degré d'altération de la fonction rénale (16). Les patients ayant un Débit de Filtration Glomérulaire (DFG) estimé entre 45 et 60 mL/min ont 3,7 fois plus de risque de développer un événement CV que la population générale. En cas d'insuffisance rénale terminale, le risque CV est multiplié par 36,6 (14). En outre, au moins 35% des patients insuffisants rénaux chroniques ont une coronaropathie connue (17). On estime que 50% des patients dialysés sont toujours en vie après 5 ans de dialyse. Or, les décès de cause CV représentent la première cause de mortalité chez ces patients (28,7%), loin devant les infections (11,6%) et les cancers (11,5%) (18). On estime qu'un patient hémodialysé de 25 ans a autant de risque de mourir d'une maladie CV qu'une personne non insuffisante rénale de 85 ans et plus (Figure 2, 19).



**Figure 2 : Mortalité CV définie par la mort due à une arythmie, cardiomyopathie, arrêt cardiaque, IDM, maladie cardiaque athéroscléreuse, et œdème pulmonaire dans la population générale (GP) comparée aux IRCT traités par dialyse. Les données sont stratifiées sur l'âge, le sexe et la race. CV : cardiovasculaire, IDM : infarctus du myocarde, IRCT : insuffisants rénaux chroniques terminaux (Foley RN, *et al*, Am Jour of Kidn Dis 1998, (19))**

Les patients insuffisants rénaux chroniques sont en effet souvent polyopathologiques et ont de nombreux FDR CV associés (HTA, diabète, protéinurie). Chez ces patients, l'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) est clairement identifiée comme FDR CV.

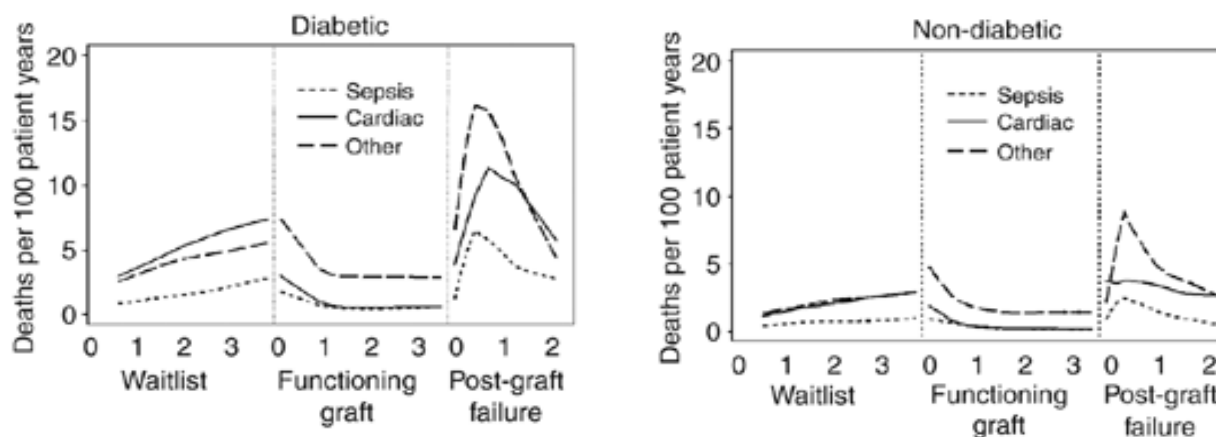
Cependant, ces FDR ne sont pas suffisants pour expliquer l'augmentation de leur morbidité et de leur mortalité CV. D'autres facteurs, qui leur sont plus spécifiques, semblent augmenter leur risque CV. Il s'agit de l'hypervolémie et de l'anémie, d'autant plus fréquentes que l'insuffisance rénale est avancée, qui participent à une aggravation de l'HVG. Par ailleurs,

l'hyperphosphatémie (entre autres via l'élévation du FGF23 [Fibroblast Growth Factor 23] secondaire) et les calcifications vasculaires sont d'autant plus importantes que le DFG est bas. En outre, plus la fonction rénale est altérée, plus les toxines urémiques s'accumulent. Or, ces dernières sont associées à un état inflammatoire chronique, une dénutrition, une dysfonction endothéliale, toutes pourvoyeuses de maladies CV (20).

Comparativement aux patients insuffisants rénaux modérés à sévères, les sujets dialysés semblent moins bénéficier d'une prise en charge agressive de certains FDR CV « traditionnels » comme les dyslipidémies (21, 22). Cependant, l'arrêt du tabac et le contrôle glycémique sont fondamentaux (23).

### Risque cardiovasculaire après transplantation rénale

Après transplantation rénale, le risque CV diminue fortement (Figure 3). Gill *et al* (24) estimaient en effet que la mortalité CV représentait 17% de la mortalité totale versus 40-50% chez le dialysé. En outre, la mortalité CV annuelle était de 0,54 % (soit 2 fois celle de la population générale) en 1996. Concernant la morbidité CV des patients transplantés rénaux, elle était estimée à 3-5 fois celle de la population générale dans les années 1990 (19).



**Figure 3 : Taux de mortalité spécifique chez les diabétiques (gauche) et les non-diabétiques (droite).** L'axe des abscisses représente le temps en années entre 3 périodes distinctes : la liste d'attente, la transplantation et le retour en dialyse. (Gill JS *et al*, Kidney Int. 2007, (24))

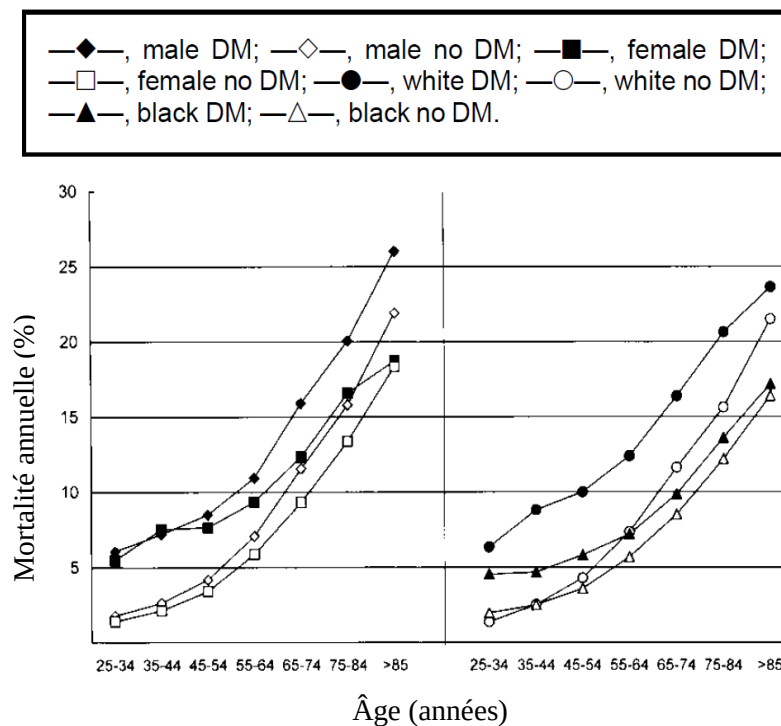
### Impact du diabète

Le diabète est le plus important FDR CV. En effet, 60-85% des diabétiques meurent de cause CV (25). Cette importante prévalence de l'athérosclérose et des maladies CV chez le diabétique a plusieurs causes (26) :

- La plupart des diabétiques sont découverts tardivement
- Les diabétiques de type 2 accumulent les FDR CV
- Une microangiopathie et une atteinte des artères distales
- Ces patients présentent des troubles de l'hémostase
- L'hyperglycémie chronique en tant que telle est responsable d'un stress oxydatif

Après un accident CV, les patients diabétiques ont par ailleurs un risque relatif de mourir 2 à 3 fois plus important que les sujets non diabétiques.

Le risque CV augmente dès le stade de microalbuminurie et est d'autant plus important que la fonction rénale est altérée. Il a également été montré que le diabète est associé à une surmortalité en dialyse (Figures 3 et 4). Il s'agit du principal FDR de maladie CV et de mourir de cause CV en dialyse (27).



**Figure 4 : Mortalité CV définie par la mort due à une arythmie, cardiomyopathie, arrêt cardiaque, IDM, maladie cardiaque athéroscléreuse, œdème pulmonaire chez les patients dialysés.** Données stratifiées sur l'âge, le sexe, la race, et la présence de diabète (DM). A gauche : selon le sexe, à droite : selon l'ethnie. IDM : Infarctus du myocarde (Foley RN, *et al.* J Am soc Nephrol 1998, (19))

## **La polykystose rénale autosomique dominante**

La polykystose rénale autosomique dominante (PKR) est la plus fréquente des maladies rénales héréditaires. Elle touche 1/400 à 1/1000 individus blancs dans le monde (28) (1/1111 en France (29)). Ces patients représentent 3-10% des patients dialysés dans le monde (30), 7% en France (15).

L'hypertension artérielle précède couramment (50-70%) (31) l'insuffisance rénale et en est un facteur de progression (31). L'HTA, qui est en soit un facteur de risque CV apparaît habituellement précocement au cours de la polykystose (en moyenne à 35 ans). La plupart des patients présentent également une HVG qui précède généralement l'apparition de l'HTA (31).

Dans certaines familles, on retrouve des anévrismes intracrâniens (16% d'anévrismes en cas d'antécédent familial, 6% dans le cas contraire) ou exceptionnellement d'autres anévrismes artériels.

Comme pour l'ensemble des dialysés, la maladie CV est la première cause de décès dans cette population. Les études portant sur le risque CV des patients polykystiques dialysés sont parfois contradictoires. Certaines retrouvent une équivalence de risque avec les autres patients dialysés (32), d'autres un risque plus faible en cas de PKR (30, 33).

Fick *et al*, en 1995 (34), dans une étude rétrospective sur la mortalité des patients atteints de PKR observaient que 76% des décès de cause CV survenaient au stade terminal de l'insuffisance rénale. Les pathologies « cardiaques » (péricardite, arythmie, insuffisance cardiaque, IDM) représentaient 36% des causes de décès mais leur proportion n'était pas différente entre avant et après la mise en dialyse. En revanche, la plupart des AVC (ischémiques et hémorragiques confondus) avaient lieu avant l'insuffisance rénale terminale. Les AVC étaient plus souvent hémorragiques qu'ischémiques. Dans cette étude, 53 patients sont morts de cause non cardiaques et ont été autopsiés. Parmi eux, 7 avaient des séquelles d'IDM et 8 des zones de fibrose cardiaque.

Il semblerait que ces patients meurent moins d'infarctus et plus d'AVC. Ceci pourrait être biaisé par les ruptures d'anévrismes intracrâniens qui représentent 25 à 50% des AVC des patients polykystiques (30). La plus faible prévalence des infarctus ne semble pas dépendre du degré d'HVG ni des anomalies lipidiques. Plusieurs études suggèrent un rôle bénéfique de l'apparition tardive de l'anémie (30).

Les patients polykystiques constitueraient donc une population de dialysés à « faible » risque CV.

## **Le lupus érythémateux systémique (LES)**

Le lupus est une maladie de système rare (3 à 4 nouveaux cas annuels/100 000 habitants, prévalence 35/100 000) potentiellement mortelle, touchant principalement les femmes (85%) en période d'activité génitale (35). Il s'agit d'une maladie auto-immune complexe liée à la



coexistence de facteurs génétiques et environnementaux et d'un dysfonctionnement du système immunitaire responsable des manifestations cliniques.

Le LES est défini par l'association de signes cliniques évocateurs de la maladie et de la positivité des Facteurs Anti-Nucléaires (FAN) et d'anticorps (Ac) anti-ADN natif. Les principaux organes atteints sont les reins (avec possibilité d'insuffisance rénale terminale), la peau et les muqueuses, les articulations, les séreuses, le système nerveux central et les lignées sanguines. Cette maladie évolue par poussées plus ou moins sévères, avec des conséquences à court, moyen et long terme variables selon les patients.

Il n'y a actuellement pas de traitement curatif connu. En revanche, les traitements permettent de contrôler les poussées aiguës et d'en limiter les conséquences délétères. Il s'agit essentiellement de traitements antiinflammatoires (glucocorticoïdes) et immunosuppresseurs qui ont de nombreux effets secondaires parfois graves mais qui ont transformé le pronostic de cette maladie.

### **Risque cardiovasculaire chez le lupique non insuffisant rénal**

Il a été clairement montré que les patients lupiques ont une plus grande morbidité CV que la population générale. Ils ont en effet plus d'athérosclérose infra-clinique, mesurée par l'épaisseur intima-media (RR 4,8) (36). Il semble également qu'ils présentent une dysfonction endothéliale (évaluée par la dilatation de l'artère brachiale après stimulation) (37).

La mortalité des patients lupiques est bimodale : la mortalité précoce est essentiellement liée à l'activité du lupus alors que la mortalité tardive est principalement due à la maladie CV.

Les études montrent un risque relatif de mourir de cause CV chez les patientes lupiques de 2 à 50 (38) et un risque relatif de 1er IDM de 2,6 à 10 (39, 40). Cette surmortalité est d'autant plus observée que les patients sont jeunes.

Les FDR traditionnels sont certes plus souvent retrouvés chez les patients lupiques (diabète, HTA, dyslipidémies), mais ils ne sont pas les seuls impliqués dans cette surmortalité CV. En effet, après appariement sur ces FDR, le lupus apparaît comme un facteur indépendant. Les FDR complémentaires ne sont en revanche pas tous clairement identifiés. Le syndrome inflammatoire chronique ainsi que la durée d'évolution du lupus sont assez consensuels. De même pour la présence de taux plus élevé de LDL oxydé et de Very Low Density Lipoprotein (VLDL) oxydé, tous deux très athérogènes. En revanche, certains attribuent un rôle protecteur aux corticoïdes et au cyclophosphamide (41), alors que d'autres les considèrent plutôt comme délétères (42). Ces effets protecteurs/délétères sont observés avec des doses cumulées variables. La même remarque peut être faite avec la présence d'Ac anti antigène nucléaire soluble, anti-phospholipides ou avec l'hyperhomocystéinémie.

L'influence des corticoïdes est particulièrement difficile à évaluer car ils sont à la fois anti-inflammatoires (ce qui devrait a priori limiter l'athérosclérose) mais induisent également une HTA, un diabète, une dyslipidémie, tous facteurs athérogènes.

### *Cas particulier du syndrome des anti-phospholipides*

Les patients lupiques ont, plus souvent que la population générale, une prédisposition aux thromboses nommée syndrome des anti-phospholipides (SAPL). Au cours du SAPL, les thromboses sont le plus souvent veineuses mais certains patients ont une expression artérielle. Environ 1/3 des patients ont également une valvulopathie. Ces valvulopathies sont un facteur de risque de thromboses artérielles et veineuses, mais surtout d'AVC emboliques (43).

Le rôle du SAPL dans l'athérogenèse est controversé.

### **Risque cardiovasculaire chez le lupique insuffisant rénal**

On serait tenté de penser que le risque CV des lupiques insuffisants rénaux est plus élevé que celui des lupiques sans insuffisance rénale ou que celui des insuffisants rénaux non lupiques. Or, il n'y a pas de consensus sur l'impact de l'insuffisance rénale ou de la protéinurie sur le risque CV des patients lupiques ni sur l'impact du lupus sur le risque CV des patients en insuffisance rénale chronique.

En effet, Roman *et al* en 2003 (36) comparaient les caractéristiques de patients lupiques avec ou sans plaque d'athérome carotidienne. L'atteinte rénale dans leur cohorte était retrouvée avec une fréquence comparable dans les 2 groupes. En revanche, Telles *et al* en 2008 (44) observaient une plus faible proportion de patients ayant une néphropathie lupique ou une protéinurie de débit néphrotique dans le groupe avec plaque d'athérome comparé au groupe sans plaque.

Au contraire, Doria *et al* en 2003 (45) montraient que l'insuffisance rénale et la protéinurie étaient associées à une plus grande prévalence des plaques d'athérome carotidiennes et à une plus grande épaisseur intima-média en analyse univariée. Cette association n'était pas retrouvée en analyse multivariée. Ceci était peut-être lié au faible effectif de patients ayant une atteinte rénale (16 patients).

Cependant, aucune de ces études n'étudiait directement les accidents CV et aucune ne ciblait la population en insuffisance rénale ou protéinurique.

Toutefois, Manger *et al* en 2003 (46) étudiaient la prévalence de différents facteurs de risque chez les patientes lupiques avec ou sans antécédent de maladie coronarienne, et, chez un certain nombre d'entre elles, les facteurs associés aux calcifications coronaires. Ils observaient une prévalence plus grande de l'insuffisance rénale (créatinine > 110 µM) et une protéinurie de plus haut débit (1,3 g/j vs 0,5 g/j) en cas de calcifications coronaires. Il n'y avait toutefois pas de différence significative de fonction rénale entre les patientes avec ou sans coronaropathie symptomatique.

Toutes ces études manquent de puissance, leur effectif étant souvent réduit (moins de 100 patients pour Doria *et al* et pour Manger *et al*) ou les événements y étant rares (Telles *et al* : 16 patients avaient des plaques d'athérome).

Yap *et al*, en 2012 (47), ont cependant étudié la mortalité des patients ayant une néphropathie lupique. Il s'agissait d'une étude rétrospective monocentrique, s'étalant sur la période de 1968 à 2008, à Hong-Kong. Dans cette étude, les patients étaient stratifiés selon l'année de traitement. Au total, 230 patients ont été inclus. Des ratios de mortalité standardisés ont été calculés par rapport à la population générale locale de même âge et sexe, à la même période. La mortalité totale était de 10,4% (24 décès, dont 17 avant l'insuffisance rénale terminale), ce qui correspond à un ratio de mortalité standardisé à 5,9. Les taux de survie à 5 et 20 ans étaient de 98,6% et 90,5%. La moitié des décès étaient secondaires à des infections, suivies par les maladies CV (20,8%) puis les cancers. En ce qui concerne la morbidité CV, 18 des patients inclus avaient une maladie CV : 10 IDM (dont 2 récidivants), 2 arythmies cardiaques par fibrillation auriculaire (AC/FA) d'origine ischémique, 3 accidents ischémiques transitoires (AIT), 2 AVC et une sténose carotidienne significative. L'année d'inclusion et donc de diagnostic de la néphropathie n'influencait pas le ratio de mortalité standardisé.

## **Risque cardiovasculaire chez le lupique dialysé**

Ne sera abordé ici que le cas des patients en insuffisance rénale chronique terminale (IRCT).

Peu d'études (5 au total) s'attardent sur le risque CV ou du moins sur la mortalité des patients lupiques dialysés (Tableau 1). Elles sont par ailleurs toutes rétrospectives.

- Nissenson et Port en 1990 (48) : étudiaient rétrospectivement tous les nouveaux patients dialysés ou transplantés entre 1983 et 1985 dans 28 centres aux Etats-Unis, dont la néphropathie initiale était une vascularite, une micro-angiopathie thrombotique, un purpura rhumatoïde, une sclérodermie systémique ou un lupus. La population contrôle consistait en tous les nouveaux patients dialysés de 1983, dans 3 centres, ayant une autre néphropathie. Les patients diabétiques constituaient un sous-groupe à part.  
Au total, 1029 patients lupiques ont été inclus, principalement des femmes (80%). Une minorité (3,3%) était en insuffisance rénale aiguë. La mortalité toutes causes chez les lupiques était comparable à celle de la population contrôle non diabétique (27% à 3 ans). Cependant, la population contrôle était plus masculine, plus âgée, et aucun ajustement sur le sexe ni l'âge n'a été réalisé. A noter néanmoins que les causes de décès ne sont pas données et que la mortalité masculine chez les lupiques semblait superposable à la mortalité féminine.
- Cheigh *et al* en 1990 et 1993 (49, 50) : ne s'intéressaient pas qu'au risque CV des patients lupiques dialysés mais à leur mortalité globale et à l'évolution de l'activité du lupus après la mise en dialyse. Leur population était constituée de 59 patients, à prédominance féminine et plus jeune que le reste de la population dialysée (27,4 ans).

Dans leur cohorte, 14 patients sont morts pendant le suivi, et de cause infectieuse (n=8) ou CV (n=6). Ceci était comparable à une population dialysée appariée sur l'âge, le sexe et l'année de début de la dialyse (n= inconnu). La survie observée était de 95% à 1 an, 81% à 5 ans et 75% à 10 ans. La moitié des patients décédés étaient sous immunosuppresseurs. Les facteurs associés à la mortalité étaient l'âge de début de la dialyse (> 50 ans) et l'existence de poussées de lupus après l'initiation de la dialyse. Il s'agissait d'une étude observationnelle, avec une population contrôle mal définie.

- Ward en 2000 (51) : comparait le nombre d'hospitalisations pour IDM ou AVC chez les femmes lupiques dialysées avec les autres femmes dialysées (données de l'USRDS : United States Renal Data System). Il a ajusté les incidences a posteriori sur l'âge. Il a observé un risque comparable d'AVC (18,5/1000 patients-années) et d'IDM (16,4/1000 patients-années) dans les 2 groupes. En revanche, les patientes diabétiques avaient un surrisque CV. L'auteur suppose que les femmes lupiques au plus haut risque CV seraient décédées avant d'arriver en dialyse.
- Sule *et al* en 2011 (52) : reprenaient les données de l'USRDS de 2006 et retrouvaient au contraire une surmortalité (Hazard Ratio (HR) 1,7) chez les patients lupiques dialysés comparé aux autres dialysés (avant et après ajustement sur l'âge du décès et le sexe). De plus, ces patients mouraient plus jeunes (49 vs 66 ans). Cependant, le décès de cause cardiovasculaire n'était pas défini.
- Yap *et al* en 2012 (47) étudiaient la mortalité des patients avec néphropathie lupique. Ils observaient un ratio de mortalité standardisé de 26,1 en cas d'IRCT (contre 13,6 en cas d'antécédent CV). Dans cette étude, 21 patients (9,1%) ont atteint le stade d'insuffisance rénale terminale, dont 7 sont décédés : 5 par infection, 1 par événement CV et 1 par cancer. Ces décès survenaient avec une médiane de 24 mois après le diagnostic d'IRCT.

| Etude                                        | Nombre de patients lupiques | Durée du suivi | Population contrôle                                       | Objectif principal                                     | Principaux résultats                                                                                                             |
|----------------------------------------------|-----------------------------|----------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nissenson et Port, 1990, USA, multicentrique | 1029 dialysés               | 3 ans          | sujets dialysés diabétiques ou non, néphropathie non rare | évolution des patients dialysés                        | mortalité lupus = autres dialysés non diabétiques, non ajusté sur âge et sexe                                                    |
| Cheigh et al, 1990, USA, monocentrique       | 59 dialysés et transplantés | 17 ans         | sujets dialysés appariés sur âge, sexe, année de dialyse  | évolution de l'activité du lupus en dialyse, mortalité | mortalité lupus = autres dialysés                                                                                                |
| Ward, 2000, USA, USRDS                       | 3431 femmes dialysées       | 7 ans          | autres dialysées, diabétiques ou non, non appariés        | taux d'hospitalisation pour IDM ou AVC                 | après ajustement sur âge et ethnie : autant d'hospitalisation pour AVC ou IDM que chez les autres dialysées, idem pour les décès |
| Sule, 2011, USA, USRDS                       | 1513 dialysés (171 enfants) | 14 ans         | dialysés pour autre cause                                 | mortalité totale et CV                                 | Lupus : dialysés + jeunes, meurent + jeunes, 30% de décès de cause CV contre 25% chez les autres dialysés.<br>HR de mourir : 1,7 |
| Yap, 2012, Hong-Kong, monocentrique          | 230 dont 21 dialysés        | 40 ans         | population générale non dialysée                          | mortalité                                              | RR de mourir 21,6 si dialysé, 1/3 des patients dialysés meurent, 1 de cause CV                                                   |

**Tableau 1 : Récapitulatifs des études sur le risque CV des patients lupiques dialysés.** CV : Cardiovasculaire, IDM : infarctus du myocarde, AVC : accident vasculaire cérébral, USRDS : United States Renal Data System, HR : Hazard Ratio, RR : Risque Relatif.

Ainsi, nous disposons de peu de données sur l'existence ou non d'un risque CV augmenté chez les patients lupiques dialysés par rapport aux patients dialysés secondairement à d'autres néphropathies.

#### *Cas particulier de la dialyse péritonéale (DP)*

Encore moins d'études sont disponibles. En effet, très peu de patients lupiques sont pris en charge en DP.

En ce qui concerne la mortalité globale, Nossent *et al*, en 1990 (53), ne trouvaient pas de différence significative de mortalité à 5 ans sur une petite série (survie 80% en DP, 92% en hémodialyse) de 23 patients en DP et 32 hémodialysés. La durée moyenne de dialyse était de 36 mois. Aucune information n'est disponible sur les causes de décès de ces patients.

Siu *et al*, (54) à Hong-Kong, ont mené une étude cas-témoins en DP sur 18 patients lupiques comparés à 36 patients atteints d'une autre glomérulonéphrite chronique non diabétique appariés a priori sur le sexe et l'âge. Ils ont observé une surmortalité CV dans le groupe lupus avec 5 décès dont 4 de cause CV (3 IDM, 1 AVC ischémique) contre 2 décès dans le groupe contrôle dont 1 de cause CV (AVC).

### **Objectifs de l'étude**

Les données de la littérature concernant le risque CV des patients lupiques dialysés étant pauvres, et s'agissant d'une population jeune, il semble important de savoir quel est précisément le risque CV de cette population.

Cette étude a pour objectif principal d'analyser la prévalence et l'impact de la morbidité CV des patients lupiques en IRCT en comparaison avec un groupe contrôle homogène de patients en IRCT à haut risque CV (diabétiques) ou à risque CV modéré (polykystiques) ainsi qu'au reste de la population dialysée. Le but étant d'améliorer la prise en charge spécifique des patients lupiques en définissant des objectifs précis de contrôle des facteurs de risques CV classiques et en proposant des mesures thérapeutiques adaptées.

### **Le Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie (REIN)**

Pour cette étude, les données du REIN ont été utilisées car elles permettent de répondre à cet objectif.

Il s'agit d'un réseau français regroupant la plupart des informations épidémiologiques concernant les traitements de suppléance de l'insuffisance rénale chronique (hémodialyse, dialyse péritonéale, transplantation) et les patients les recevant.

Il a été créé en 2002 et s'est développé progressivement dans la plupart des régions françaises.

Le recueil d'informations entre dans le cadre d'un registre. Les données recueillies sont indiquées dans les Annexes 1 et 2. Elles sont obligatoirement recueillies de façon annuelle ou à chaque changement de situation (mise en dialyse, retour de greffe, changement de centre ou de traitement, arrêt de dialyse, décès).

### **Le Groupe Coopératif du Lupus Rénal (GCLR)**

Il s'agit d'un groupe multidisciplinaire national, composé essentiellement de médecins impliqués dans la prise en charge du lupus rénal. Ses principaux objectifs sont de constituer une base de données prospective clinique permettant d'une part le suivi de la prise en charge et de l'évolution des néphropathies lupiques et d'autre part de constituer des groupes de patients suffisants pour mener des études cliniques, ceci afin d'établir des consensus cliniques et thérapeutiques. Ce travail a été réalisé dans le cadre du GCLR.

## **MATERIELS ET METHODES**

Cette étude a été réalisée avec l'étroite collaboration de l'Agence de la biomédecine et du REIN.

### **Populations étudiées**

Pour cette étude, les données du registre REIN ont été utilisées, de la date de sa création (2002) au 31 décembre 2010. Quatre populations de sujets dialysés (hémodialyse et DP) incidents entre ces dates ont été étudiées :

- Les patients lupiques (0447NL et 1806 NL du thésaurus de Néphrologie), diabétiques ou non
- Les patients polykystiques (1501NL du thésaurus de Néphrologie) non diabétiques : ils représentent une population de dialysés homogènes a priori à plus faible risque CV
- Les patients diabétiques (0446NL et 2036NL à 2318NL) non lupiques : à très haut risque CV
- Les patients ni lupiques, ni polykystiques, ni diabétiques.

Les sujets ont été étudiés avant et après appariement a priori avec la population lupique sur l'âge (à 5 ans près) et le sexe. En moyenne, 2 sujets polykystiques/diabétiques/autres ont été inclus pour 1 lupique.

Les données ont été censurées à la greffe. Le suivi s'est arrêté lors de la transplantation, du décès ou de la perte de vue.

### **Critères évalués**

Ont été évalués, à l'initiation du traitement de suppléance, pour l'ensemble des dialysés lupiques, diabétiques, polykystiques et autres, ainsi que pour les groupes appariés :

- La prévalence de facteurs de risque CV tels que :
  - o Le sexe
  - o L'âge
  - o L'HTA (présence ou absence)
  - o Le diabète
  - o Le tabagisme (fumeur, non-fumeur, ex-fumeur)
- L'existence de pathologies CV (critère d'évaluation principal) telles que :
  - o L'IC et son stade NYHA (New York Heart Association) : I : asymptomatique, II : dyspnée pour des efforts importants, III : dyspnée au moindre effort, IV : dyspnée de repos
  - o La coronaropathie



- Les IDM
- L'AOMI et son stade de Leriche et Fontaine : I : asymptomatique, II : claudication à la marche, III : douleurs de repos ou de décubitus, IV : troubles trophiques
- Les AVC et AIT
- La prévalence des troubles du rythme. Les troubles du rythme n'ont pas été considérés comme maladie CV en tant que telle.
- La prévalence d'autres comorbidités (uniquement chez les patients lupiques) comme l'insuffisance respiratoire et les cancers
- L'indice de masse corporelle (IMC)
- L'albuminémie
- L'hémoglobine (Hb)

Les Anévrysmes de l'Aorte Abdominale (AAA) n'ont pas pu être étudiés en raison du trop grand nombre de données manquantes.

Ces différents critères ont été comparés entre les différentes populations.

En ce qui concerne le suivi et la survie des patients, ont été analysés :

- la mortalité globale,
- la mortalité CV (décès dus à un IDM, à une autre cardiopathie ischémique, à une cardiopathie hypertensive, à une IC, à un trouble du rythme, à un AVC/AIT ou à une autre maladie de l'appareil circulatoire)
- la survenue de nouveaux événements CV, avec la réserve qu'un nouvel IDM chez un patient en ayant déjà eu un ne sera pas enregistré. Au contraire, un IDM chez un patient n'en ayant jamais eu mais ayant eu un AVC sera comptabilisé
- l'accès à la liste de transplantation et à la greffe (notamment les délais)

## Tests statistiques

Seuls les groupes appariés et le groupe des sujets lupiques ont fait l'objet de tests statistiques. Pour les données qualitatives de la description initiale, les populations ont été comparées en utilisant le Chi2 McNemar pour données appariées. Pour les données quantitatives, un t de Student pour données appariées a été réalisé.

Les comorbidités CV à l'initiation de la dialyse et au dernier suivi (avant décès, ou transplantation ou censure) des patients dialysés ont été étudiées grâce au Chi2 McNemar.

La mortalité globale a été étudiée à l'aide de courbes de survie de type Kaplan Meier. Les patients ont été censurés à la date de point (31/12/2010) ou à la greffe. La comparaison des groupes a été faite à l'aide d'un modèle de Cox permettant d'estimer le risque relatif de décès des groupes témoins par rapport aux patients avec lupus. Aucun ajustement secondaire n'a été fait dans la mesure où les patients étaient déjà appariés sur l'âge et le sexe.

Les délais entre le démarrage de la dialyse et la date de greffe ont été calculés pour les patients avec ou sans lupus en prenant en compte le risque concurrent de décéder. Les incidences cumulées d'accès à la greffe ont été estimées à l'aide de la macro %cuminc de SAS.

Le p est considéré comme significatif si  $< 0,05$ .

Tous les tests statistiques ont été réalisés sur le logiciel SAS version 9.2.

## RESULTATS

### Description des populations à l'initiation du traitement de suppléance

Au total, 48695 patients ont été dialysés entre le 01/01/2002 et le 31/12/2010, dont 261 lupiques (0,54%), 2898 polykystiques (5,95%) et 18733 diabétiques (38,47%).

Cependant, en raison de la nette prédominance féminine chez les patients lupiques et de leur plus jeune âge par rapport aux autres dialysés, l'appariement n'a pas été possible pour tous. Il a été réalisé comme suit :

- 190 lupiques avec 365 diabétiques
- 149 lupiques avec 276 polykystiques
- 182 lupiques avec 361 non diabétiques, non polykystiques.

#### *Description de l'ensemble de la population lupique à l'initiation de la dialyse*

Cette population était à nette prédominance féminine (sexe ratio : 3,66 femmes pour 1 homme), jeune (âge moyen 42,8 +/- 16,4 ans), hypertendue (67,3 %). Dix-huit patients lupiques étaient également diabétiques. L'albuminémie moyenne était de 30,1 +/- 7,5 g/L et l'Hb de 9,7 +/- 1,8 g/dL. La plupart des patients n'avaient jamais fumé (69,7%, données manquantes : 29%) (Tableau 2). Parmi ces patients, 221 (84,7%) ont débuté l'épuration extrarénale par l'hémodialyse et 40 (15,3%) par la DP.

Par ailleurs, 16 patients avaient une insuffisance respiratoire et 5 un cancer.

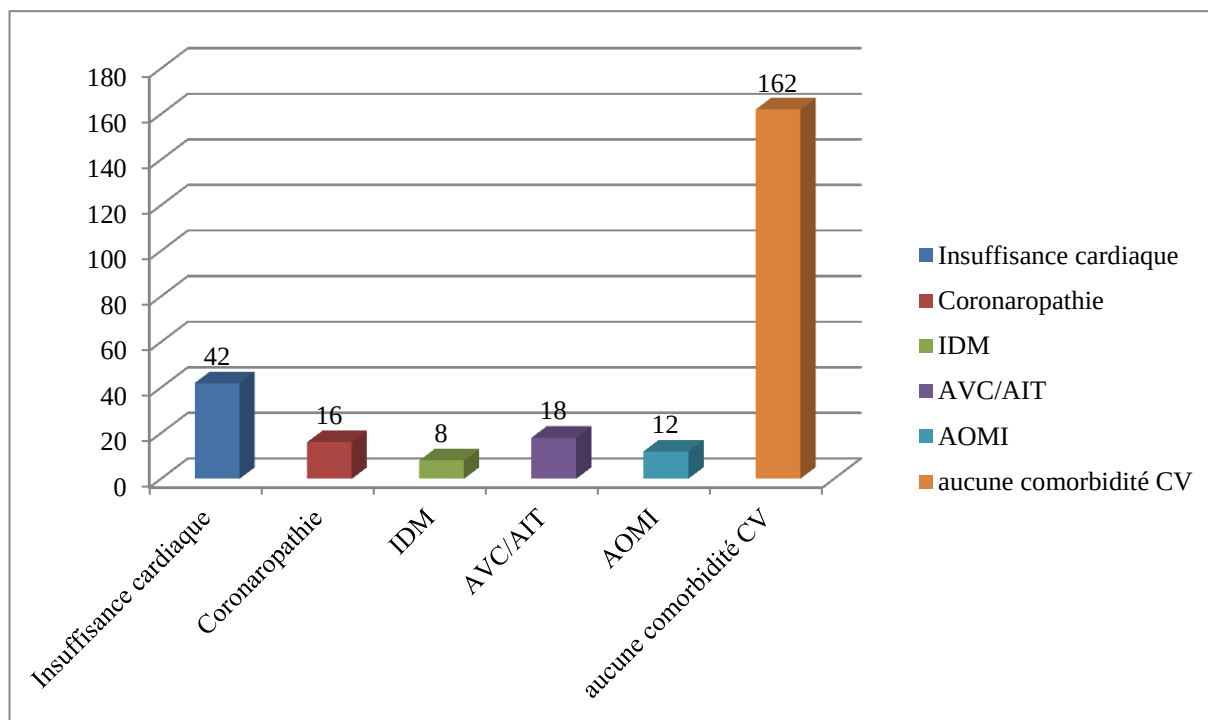
Dans cette population, 66 patients (29%) avaient présenté un évènement CV (Figures 5 et 6) avant de débiter la dialyse (16 patients coronariens dont 8 avec IDM, 18 AVC/AIT, 42 insuffisants cardiaques surtout de stade I-II, 12 présentant une AOMI, le plus souvent de stade I ou II).

Par ailleurs, 10,7% avaient des antécédents de troubles du rythme, quels qu'ils soient.

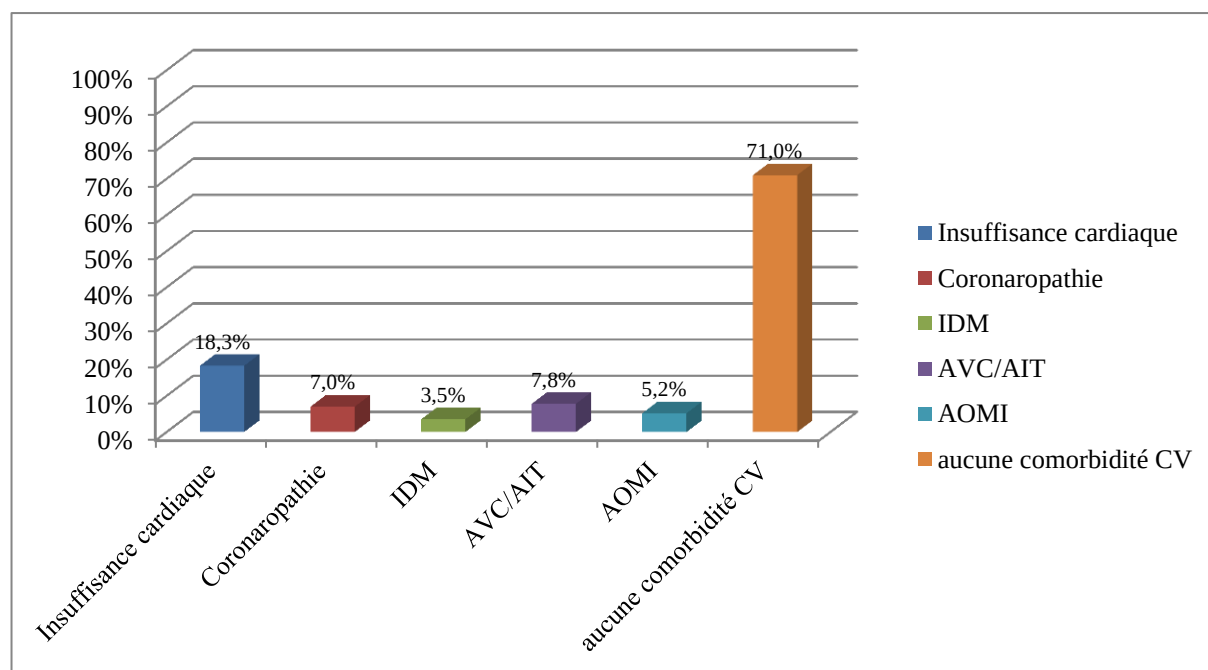
En ce qui concerne les FDR CV dans cette population, en analyse univariée, il semble que plus de femmes n'avaient jamais fumé (77,2% vs 42,5%) (données manquantes pour 76 patients) mais que l'âge était comparable (hommes 45,4 ans vs 42,1 ans, p=NS) et que l'HTA et le diabète paraissaient aussi fréquents chez les femmes que chez les hommes (65,8% vs 68% et 7,1% vs 9,6% respectivement, p=NS). La même observation peut être faite pour les maladies CV (Tableau 3) comme l'IC et les AVC/AIT ou les troubles du rythme. L'AOMI et la coronaropathie étaient quant à elles plus fréquentes chez les hommes (14% vs 2,7%, p<0,01 et 16% vs 4,4%, p<0,01) mais pas les IDM (6% vs 2,8%, p=NS).

|                                      | Lupus n=261   | Diabète n=18733 | PKR n=2898    | Autres n=26803 |
|--------------------------------------|---------------|-----------------|---------------|----------------|
| Sexe H/F                             | 0,27          | 1,54            | 1,24          | 1,81           |
| <b>Age (ans)</b>                     |               |                 |               |                |
| Moyen +/- DS                         | 42,8 +/- 16,4 | 69,9 +/- 11,7   | 58,6 +/- 12,9 | 66,7 +/- 17,8  |
| Extrêmes (min-max)                   | 13,9-92       | 0,3-100,3       | 20,4-98,2     | 0-100,3        |
| <b>HTA (%)</b>                       | 66,2          | 84,4            | 80,9          | 76,5           |
| <b>Diabète (%)</b>                   | 7,6           | 100             | 0             | 0              |
| <b>Insuffisance cardiaque (%)</b>    | 18,3          | 35,5            | 8,7           | 23,9           |
| NYHA I-II (%)                        | 62            | 69              | 82            | 68             |
| NYHA III-IV (%)                      | 38            | 31              | 18            | 32             |
| <b>Coronaropathie (%)</b>            | 7             | 35,3            | 10,9          | 20             |
| <b>IDM (%)</b>                       | 3,5           | 14,9            | 5,4           | 9,3            |
| <b>Troubles du rythme (%)</b>        | 10,7          | 23              | 10,1          | 19,4           |
| <b>AVC/AIT (%)</b>                   | 7,8           | 13,3            | 6,7           | 9,1            |
| <b>AOMI (%)</b>                      | 5,2           | 33,9            | 5,1           | 14,9           |
| Leriche I-II (%)                     | 83            | 58              | 80            | 68             |
| Leriche III-IV (%)                   | 17            | 42              | 20            | 32             |
| <b>Evènement CV global (%)</b>       | 29            | 84,4            | 24,3          | 44,1           |
| <b>Tabac (%)</b>                     |               |                 |               |                |
| NSP                                  | 29,12         | 19,39           | 23,5          | 18,12          |
| non-fumeur                           | 49,43         | 48,08           | 51,41         | 49,33          |
| Fumeur                               | 12,26         | 7,3             | 9,11          | 10,21          |
| ex-fumeur                            | 9,2           | 25,23           | 15,98         | 22,34          |
| <b>IMC moyen +/- DS (kg/m²)</b>      | 22,2 +/- 4,2  | 28 +/- 11,7     | 25 +/- 13     | 24,7 +/- 14,6  |
| <b>Albumine moyenne +/- DS (g/L)</b> | 30,1 +/- 7,5  | 32,5 +/- 6,3    | 37,2 +/- 5,8  | 33,5 +/- 6,8   |
| <b>Hb moyenne +/- DS (g/dL)</b>      | 9,7 +/- 1,8   | 10,3 +/- 1,7    | 10,9 +/- 1,7  | 10,2 +/- 1,8   |

**Tableau 2 : Description des groupes non appariés à l'initiation de la dialyse.** Données en % ou valeur absolue +/- DS. DS : Déviations Standard, H : hommes, F : Femmes, HTA : hypertension artérielle, NYHA : New York Heart Association, IDM : infarctus du myocarde, AVC/AIT : Accident vasculaire cérébral/Accident ischémique transitoire, AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs, CV : cardiovasculaire, NSP : ne sait pas, IMC : index de masse corporelle, Hb : hémoglobine.



**Figure 5 : Comorbidités CV chez les 261 patients lupiques à l'initiation de la dialyse.** Données en valeur absolue. CV : cardiovasculaire, IDM : infarctus du myocarde, AVC/AIT : Accident vasculaire cérébral/accident ischémique transitoire, AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs.



**Figure 6 : Comorbidités CV chez les 261 patients lupiques à l'initiation de la dialyse.** Données en %. CV : cardiovasculaire, IDM : infarctus du myocarde, AVC/AIT : Accident vasculaire cérébral/accident ischémique transitoire, AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs.

|                | Hommes | Femmes | P             |
|----------------|--------|--------|---------------|
| Maladies CV    | 40,0%  | 25,8%  | 0,0511        |
| Coronaropathie | 16,0%  | 4,4%   | <b>0,0045</b> |
| IDM            | 6,0%   | 2,8%   | 0,27          |
| IC             | 26,5%  | 16,0%  | 0,09          |
| Tr du rythme   | 14%    | 9,8%   | 0,4           |
| AVC/AIT        | 6,0%   | 8,3%   | 0,59          |
| AOMI           | 14,0%  | 2,7%   | <b>0,0014</b> |

**Tableau 3 : Comorbidités CV chez les 261 patients lupiques à l'initiation de la dialyse en fonction du sexe.** Données en %. CV : cardiovasculaire, IDM : infarctus du myocarde, IC : insuffisance cardiaque, Tr du rythme : troubles du rythme, AVC/AIT : Accident vasculaire cérébral/accident ischémique transitoire, AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs.

Chez les patients lupiques, le diabète ne semblait pas être associé à l'IC (35,3% si diabétique vs 17% sinon,  $p=0,06$ ), aux coronaropathies (17,7% vs 6,1%,  $p=NS$ ), aux AVC/AIT (11,8% vs 7,5%,  $p=NS$ ) ou à l'AOMI (11,8% vs 4,7%,  $p=NS$ ). Le diabète avait en revanche tendance à être associé aux IDM (11,8% vs 2,8%,  $p=0,053$ ), en sachant que seuls 2 patients diabétiques avaient un antécédent d'IDM.

Les lupiques hypertendus (Tableau 4) avaient moins d'AVC/AIT (3,3% vs 16,7%,  $p<0,001$ ) et auraient tendance à avoir moins d'IDM (2% vs 6,6%,  $p=0,07$ ) sous réserve de petits effectifs (5 IDM dans le groupe non hypertendu, 3 en cas d'HTA). On observe en revanche une tendance à l'association de l'HTA avec l'AOMI (7,2% vs 1,3%,  $p=0,055$ ). Les hypertendus n'avaient par contre pas plus d'IC ni de coronaropathie ni de troubles du rythme.

|                | HTA + | HTA - | p                 |
|----------------|-------|-------|-------------------|
| Maladie CV     | 27,5% | 32,9% | 0,4               |
| Coronaropathie | 6,6%  | 8,0%  | 0,69              |
| IDM            | 2,0%  | 6,6%  | 0,07              |
| IC             | 18,2% | 18,7% | 0,93              |
| Tr du rythme   | 12,8% | 9,9%  | 0,5               |
| AVC/AIT        | 3,3%  | 16,7% | <b>&lt; 0,001</b> |
| AOMI           | 7,2%  | 1,3%  | 0,054             |

**Tableau 4 : Comorbidités CV chez les 261 patients lupiques à l'initiation de la dialyse en fonction de la présence d'une HTA ou non.** Données en %. CV : cardiovasculaire, HTA : hypertension artérielle, HTA+ : présence d'HTA, HTA- : absence d'HTA, IDM : infarctus du myocarde, IC : insuffisance cardiaque, Tr du rythme : troubles du rythme, AVC/AIT : Accident vasculaire cérébral/accident ischémique transitoire, AOMI : Artériopathie oblitérante des membres

Les patients avec coronaropathie étaient plus âgés (56,1 +/- 16,1 ans vs 43,1 +/- 16,2 ans, p=0,002), de même que ceux avec AOMI (59,7 +/- 17,7 ans vs 42,3 +/- 16 ans, p<0,001) ou troubles du rythme (54 +/- 14,3 ans vs 42,6 +/- 16,3 ans, p<0,001) (Tableau 5).

|                | Age moyen +/- DS (ans) |               | p                |
|----------------|------------------------|---------------|------------------|
|                | CV +                   | CV -          |                  |
| HTA            | 45 +/- 16,2            | 41,8 +/- 17   | 0,17             |
| Coronaropathie | 56,1 +/- 16,1          | 43,1 +/- 16,2 | <b>0,002</b>     |
| IDM            | 54,1 +/- 17,3          | 43,6 +/- 16,3 | 0,07             |
| IC             | 47,2 +/- 18,8          | 43 +/- 15,9   | 0,14             |
| Tr du rythme   | 54 +/- 14,3            | 42,6 +/- 16,3 | <b>0,001</b>     |
| AVC/AIT        | 46,9 +/- 17,2          | 43,7 +/- 16,4 | 0,43             |
| AOMI           | 59,7 +/- 17,7          | 42,3 +/- 16   | <b>&lt;0,001</b> |
| Maladie CV     | 48,3 +/- 18,3          | 42,4 +/- 15,4 | <b>0,012</b>     |

**Tableau 5 : Age des 261 patients lupiques à l'initiation de la dialyse en fonction de la présence (CV +) ou non (CV -) d'antécédents de maladies CV.** DS : déviation standard, HTA : Hypertension artérielle, CV : cardiovasculaire, IDM : infarctus du myocarde, IC : insuffisance cardiaque, Tr du rythme : Troubles du rythme, AVC/AIT : accident vasculaire cérébral/Accident ischémique transitoire, AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs.

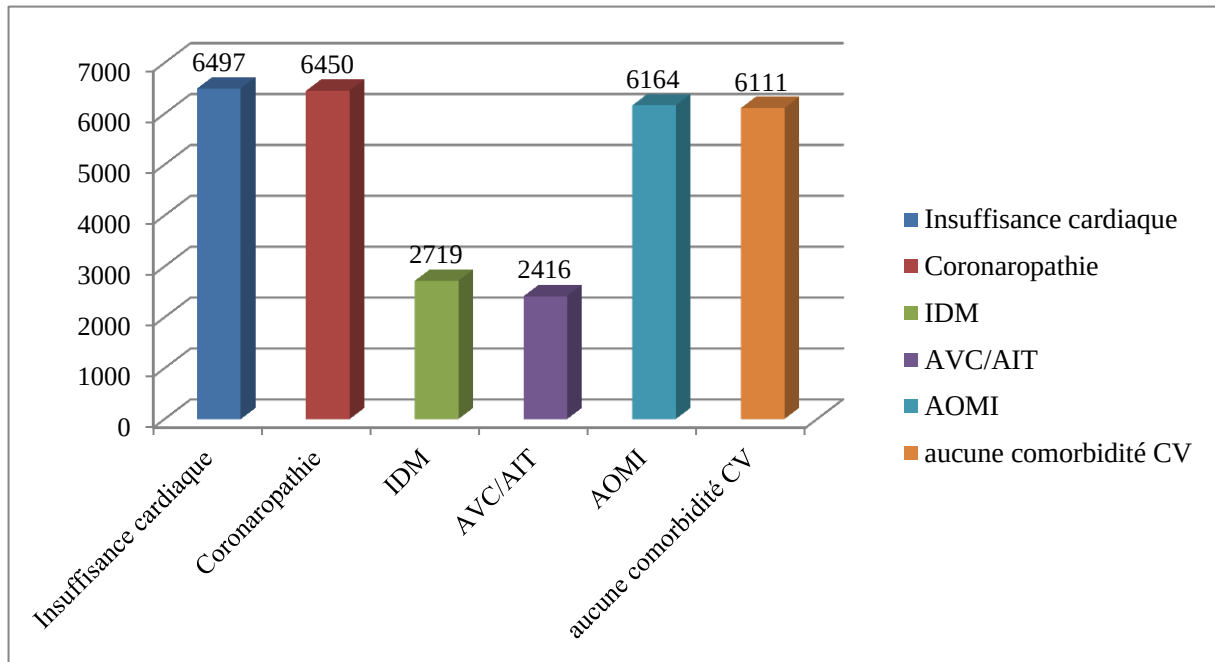
A noter également que les arythmies étaient significativement associées à l'ensemble des événements CV en-dehors des AVC/AIT (Tableau 6).

|                | Tr du rythme + | Tr du rythme - | p                |
|----------------|----------------|----------------|------------------|
| Maladies CV    | 60,0%          | 25,1%          | <b>&lt;0,001</b> |
| Coronaropathie | 20,8%          | 5,3%           | <b>0,005</b>     |
| IDM            | 16,7%          | 1,9%           | <b>&lt;0,001</b> |
| IC             | 50,0%          | 14,6%          | <b>&lt;0,001</b> |
| AVC/AIT        | 8,0%           | 7,8%           | 0,97             |
| AOMI           | 16,0%          | 3,9%           | <b>&lt;0,01</b>  |

**Tableau 6 : Comorbidités CV chez les 261 patients lupiques à l'initiation de la dialyse en fonction de la présence de troubles du rythme ou non.** Données en %. CV : cardiovasculaire, Tr du rythme + : présence de troubles du rythme, Tr du rythme - : absence de troubles du rythme, IDM : infarctus du myocarde, IC : insuffisance cardiaque, AVC/AIT : Accident vasculaire cérébral/accident ischémique transitoire, AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs.

### *Description de l'ensemble de la population diabétique à l'initiation de la dialyse*

La population diabétique était quant à elle principalement masculine (sexe ratio 1,54 hommes pour 1 femme), âgée (âge moyen 69,9 +/- 11,7 ans, âge médian 72 ans), avec une très forte prévalence de l'HTA (84,4%). Chez ces sujets, l'albuminémie à l'initiation de la dialyse était de 32,5 +/- 6,3 g/L et l'Hb de 10,3 +/- 1,7 g/dL. En ce qui concerne le tabagisme, 59,6% n'avaient jamais fumé, mais 19,4% des données étaient manquantes (Tableau 2).



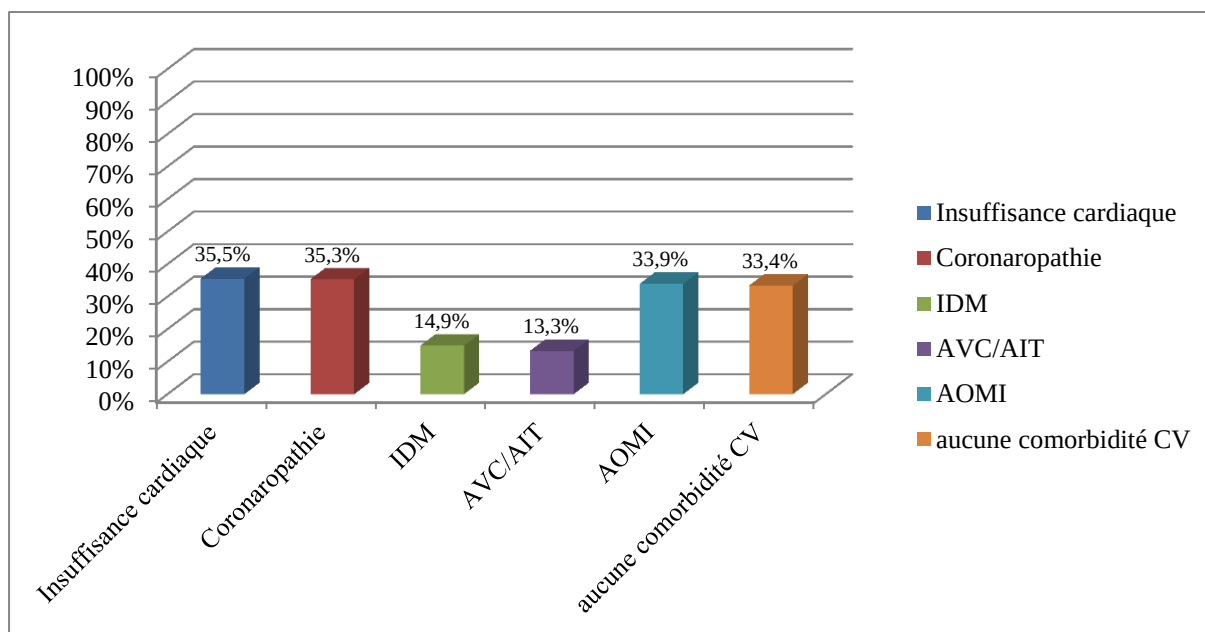
**Figure 7 : Comorbidités CV chez les 18733 patients diabétiques à l'initiation de la dialyse.** Données en valeur absolue. CV : cardiovasculaire, IDM : infarctus du myocarde, AVC/AIT : Accident vasculaire cérébral/accident ischémique transitoire, AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs.

Dans cette population, 66,6 % avaient un antécédent CV à l'initiation du traitement de suppléance (dont 6450 coronaropathies, 2719 IDM, 2416 AVC/AIT, 6497 IC, 6164 AOMI) (Figures 7 et 8).

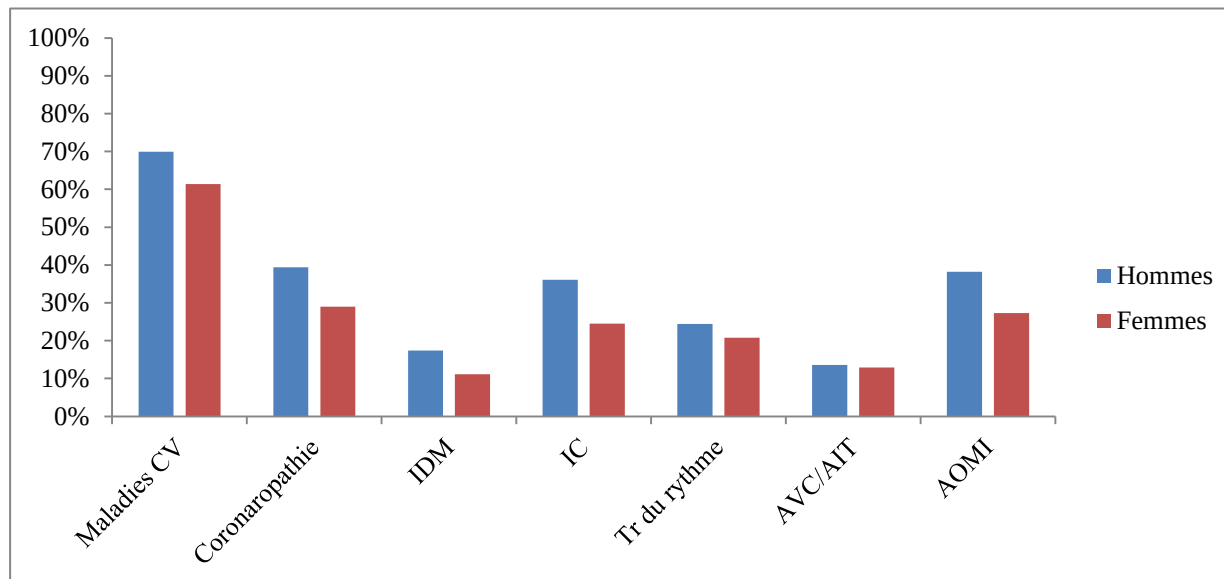
On observe en outre que 23% des patients diabétiques avaient déjà présenté une arythmie.

Comme pour les lupiques, les femmes diabétiques étaient plus nombreuses à ne jamais avoir fumé (femmes : 85,6% vs 44,2% chez les hommes). Elles étaient en revanche plus souvent hypertendues (85,1% vs 83,9%,  $p=0,027$ ). L'AOMI était plus fréquente chez les hommes (38,2% vs 27,3%,  $p<0,001$ ), de même pour les coronaropathies, les IDM et l'IC (39,4% vs 28,97%,  $p<0,001$ , 19,4% vs 11,1%,  $p<0,001$  et 36,1% vs 34,5%,  $p=0,022$  respectivement). De même, les hommes avaient plus de troubles du rythme (24,4% vs 20,8%,  $p<0,001$ ). Les AVC/AIT semblaient aussi fréquents dans les 2 sexes (13,6% vs 12,9%,  $p=NS$ ). Au total, les hommes diabétiques avaient une plus grande prévalence des comorbidités CV au stade d'IRCT que les femmes (69,9% vs 61,4%,  $p<0,001$ ) (Figure 9).



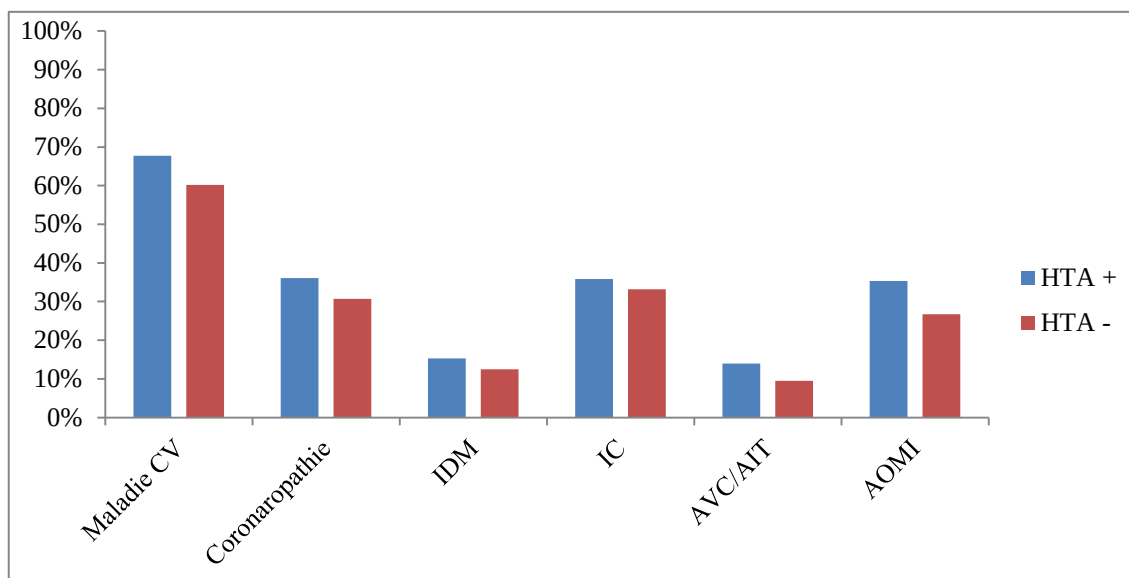


**Figure 8 : Comorbidités CV chez les 18733 patients diabétiques à l'initiation de la dialyse.** Données en %. CV : cardiovasculaire, IDM : infarctus du myocarde, AVC/AIT : Accident vasculaire cérébral/accident ischémique transitoire, AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs.



**Figure 9 : Comorbidités CV chez les 18733 patients diabétiques à l'initiation de la dialyse en fonction du sexe.** Données en %. CV : cardiovasculaire, IDM : infarctus du myocarde, IC : insuffisance cardiaque, Tr du rythme : Troubles du rythme, AVC/AIT : Accident vasculaire cérébral/accident ischémique transitoire, AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs.  $p < 0,05$  sauf pour les AVC/AIT où  $p = \text{NS}$ .

L'HTA (Figure 10) et l'âge sont, dans cette population, associés à une plus forte prévalence de toutes les maladies CV. En effet, les patients ayant eu un antécédent CV quel qu'il soit ont en moyenne 71 ans contre 66 ans dans le cas contraire,  $p < 0,001$  (Tableau 7).



**Figure 10 : Prévalence des maladies CV à l'initiation de la dialyse chez les 18733 patients diabétiques selon la présence d'HTA ou non.** Données en %. HTA : hypertension artérielle, HTA+ : présence d'HTA, HTA- : absence d'HTA, CV : cardiovasculaire, IDM : infarctus du myocarde, IC : insuffisance cardiaque, AVC/AIT : Accident vasculaire cérébral/accident ischémique transitoire, AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs.  $p < 0,01$  pour tous les événements

|                | Age moyen +/- DS (ans) |               | p      |
|----------------|------------------------|---------------|--------|
|                | CV +                   | CV -          |        |
| HTA            | 70,1 +/- 11,6          | 68,7 +/- 12,3 | <0,001 |
| Coronaropathie | 71,5 +/- 9,9           | 69 +/- 12,4   | <0,001 |
| IDM            | 71,4 +/- 9,8           | 69,6 +/- 12   | <0,001 |
| Tr du rythme   | 74,5 +/- 8,9           | 68,6 +/- 12,1 | <0,001 |
| AVC/AIT        | 71,9 +/- 10            | 69,6 +/- 11,9 | <0,001 |
| AOMI           | 71 +/- 10,2            | 69,3 +/- 12,3 | <0,001 |
| Maladie CV     | 71,4 +/- 10,4          | 67 +/- 13,4   | <0,001 |

**Tableau 7 : Age des 18733 patients diabétiques à l'initiation de la dialyse en fonction de la présence (CV +) ou non (CV -) d'antécédents de maladies CV.** DS : déviation standard, HTA : Hypertension artérielle, CV : cardiovasculaire, IDM : infarctus du myocarde, IC : insuffisance cardiaque, Tr du rythme : Troubles du rythme, AVC/AIT : accident vasculaire cérébral/Accident ischémique transitoire, AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs.

Comme pour les patients lupiques, les troubles du rythme sont associés à l'ensemble des maladies CV chez les patients diabétiques (Tableau 8).

|                | Tr du rythme + | Tr du rythme - | p      |
|----------------|----------------|----------------|--------|
| Maladie CV     | 82,30%         | 61,10%         | <0,001 |
| Coronaropathie | 47,20%         | 31,40%         | <0,001 |
| IDM            | 20,50%         | 12,9%          | <0,001 |
| IC             | 56,70%         | 28,80%         | <0,001 |
| AVC/AIT        | 17,20%         | 11,90%         | <0,001 |
| AOMI           | 42,10%         | 31,10%         | <0,001 |

**Tableau 8 : Comorbidités CV chez les 18733 patients diabétiques à l'initiation de la dialyse en fonction de la présence de troubles du rythme ou non.** Données en %. CV : cardiovasculaire, Tr du rythme + : présence de troubles du rythme, Tr du rythme - : absence de troubles du rythme, IDM : infarctus du myocarde, AVC/AIT : Accident vasculaire cérébral/accident ischémique transitoire, AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs, IC : insuffisance cardiaque.

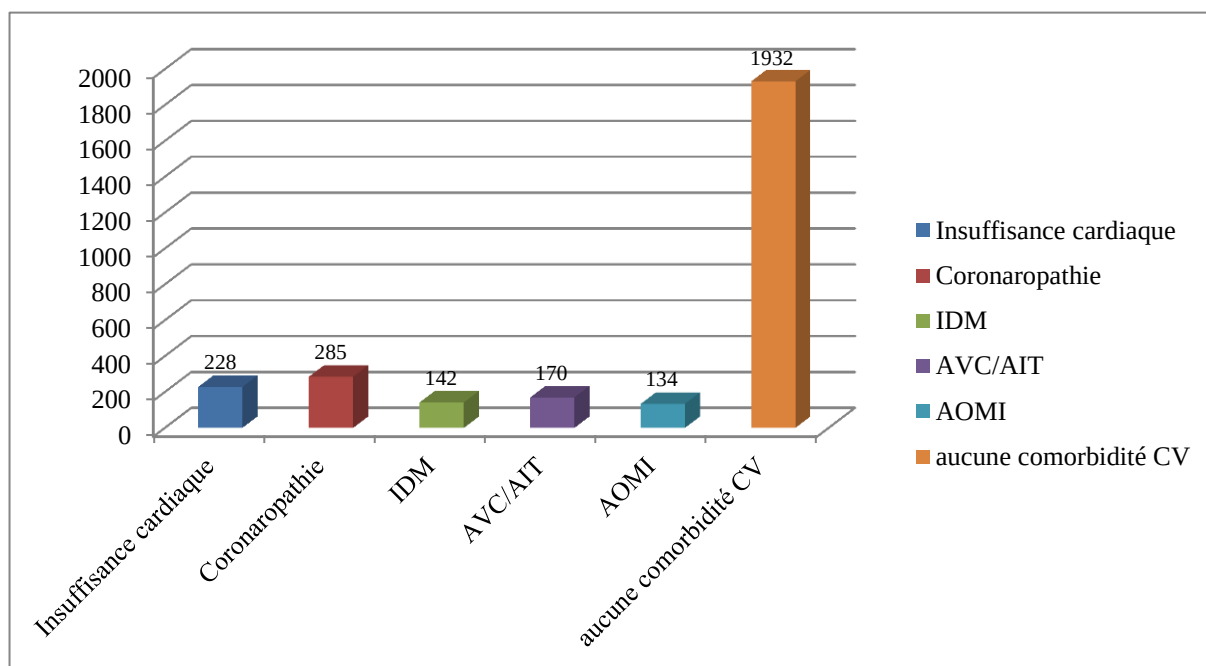
#### *Description de l'ensemble de la population polykystique à l'initiation de la dialyse*

En cas de PKR, le sexe ratio est plus équilibré : on retrouve 1,24 hommes pour 1 femme. Leur âge est intermédiaire entre les patients lupiques et diabétiques (58,6 +/- 12,9 ans), ainsi que la proportion de sujets hypertendus (80,9%). L'albuminémie moyenne de ce groupe est de 37,2 +/- 5,8 g/L et l'Hb de 10,9 +/- 1,7 g/dL. La plupart (67,2%, 23,5% de données manquantes) n'ont jamais fumé (Tableau 2).

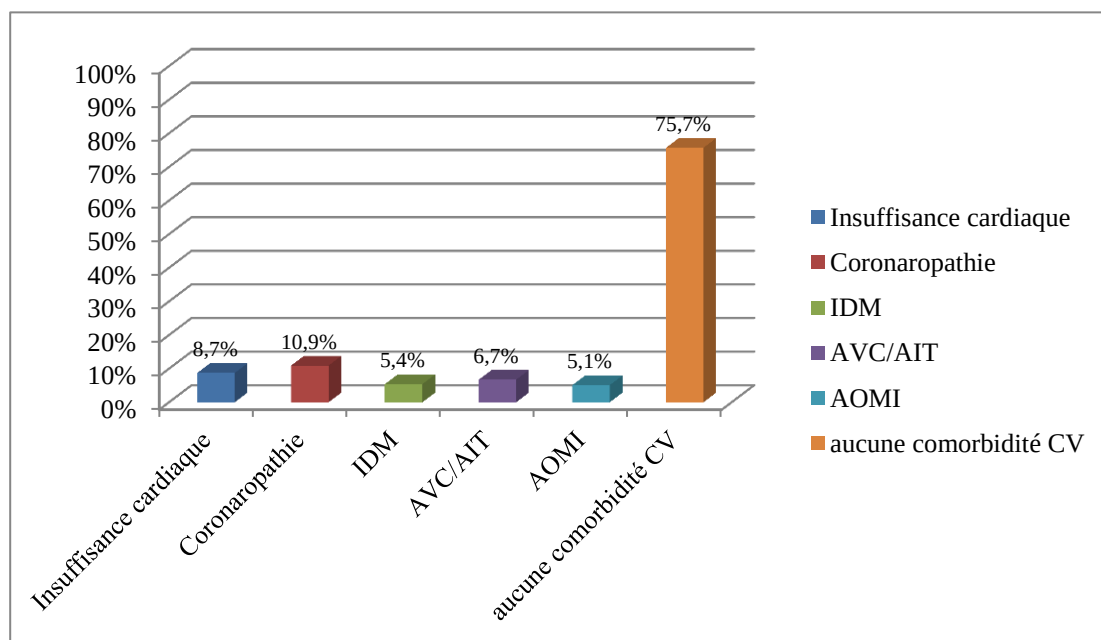
Un quart de ces patients a un antécédent de maladie CV avant de débiter la dialyse (Figures 11 et 12) (n=621, 24,32%), dont 285 coronaropathies et 142 IDM, 170 AVC/AIT, 228 IC (dans 82% des cas de stade I-II, 134 AOMI (80% de stade I-II).

A noter également que 10,1% des patients ayant une PKR ont également des antécédents de troubles du rythme.

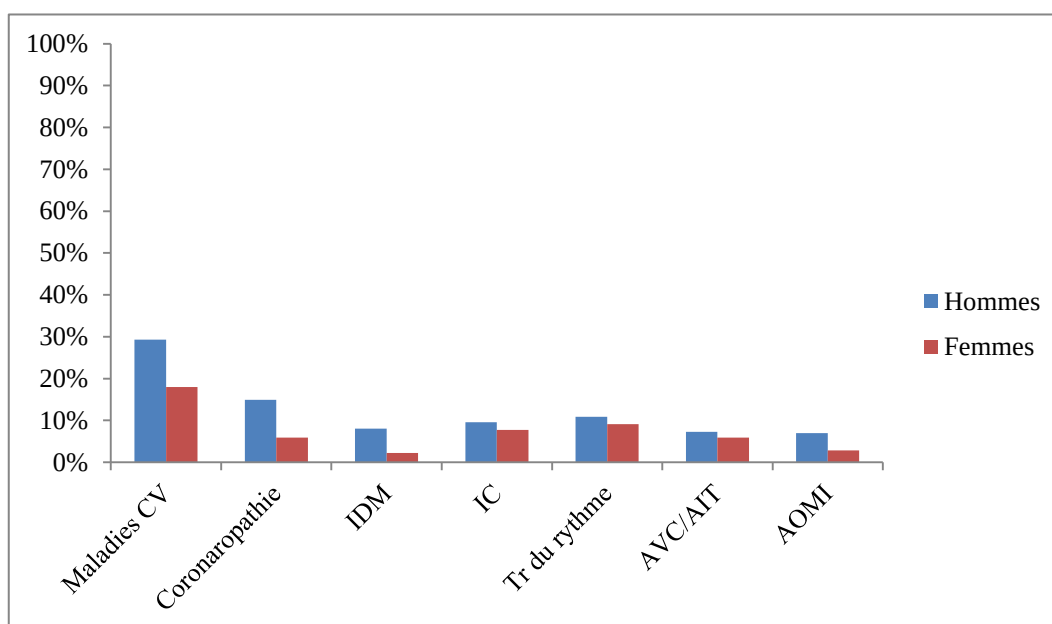
Comme dans les populations lupiques et diabétiques, les femmes atteintes de PKR sont principalement moins fumeuses que les hommes (61,2% n'ont jamais fumé contre 43,5%). En revanche, l'HTA est aussi fréquente quel que soit le sexe (80% vs 81,9%, p=0,23). Les hommes polykystiques ont cependant globalement plus de maladie CV (29,3% vs 18%, p<0,001), en particulier d'AOMI (7 vs 2,8%, p<0,001) et de coronaropathies (14,9% vs 5,9%, p<0,001) que les femmes, lorsqu'ils arrivent au stade d'IRCT. En revanche, on n'observe pas de différence significative entre les 2 sexes en ce qui concerne l'IC (9,6% vs 7,7%, p=0,09), les AVC/AIT (7,3% vs 5,9%, p=0,15) ou les troubles du rythme (10,9% vs 9,1%, p=0,14) (Figure 13).



**Figure 11 : Comorbidités CV chez les 2898 patients polykystiques à l'initiation de la dialyse.** Données en valeur absolue. CV : cardiovasculaire, IDM : infarctus du myocarde, AVC/AIT : Accident vasculaire cérébral/accident ischémique transitoire, AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs.



**Figure 12 : Comorbidités CV chez les 2898 patients polykystiques à l'initiation de la dialyse.** Données en %. CV : cardiovasculaire, IDM : infarctus du myocarde, AVC/AIT : Accident vasculaire cérébral/accident ischémique transitoire, AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs.



**Figure 13 : Comorbidités CV chez les patients 2898 polykystiques à l'initiation de la dialyse en fonction du sexe.** Données en %. CV : cardiovasculaire, IDM : infarctus du myocarde, IC : insuffisance cardiaque, Tr du rythme : Troubles du rythme, AVC/AIT : Accident vasculaire cérébral/accident ischémique transitoire, AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs.  $p < 0,001$  sauf pour IC, Tr du rythme et AVC/AIT où  $p = NS$

La seule maladie CV retrouvée significativement associée à l'HTA chez les patients polykystiques est l'AOMI (5,8% vs 2,4%,  $p = 0,0018$ ). Les IDM apparaissent paradoxalement moins fréquents dans le groupe hypertendu (4,9% vs 7,6%,  $p = 0,02$ ) (Tableau 9).

|                | HTA +  | HTA -  | p             |
|----------------|--------|--------|---------------|
| Maladie CV     | 24,95% | 21,62% | 0,12          |
| Coronaropathie | 10,54% | 12,38% | 0,24          |
| IDM            | 4,93%  | 7,55%  | <b>0,02</b>   |
| IC             | 8,88%  | 7,77%  | 0,43          |
| Tr du rythme   | 10,63% | 7,85%  | 0,06          |
| AVC/AIT        | 6,88%  | 5,89%  | 0,43          |
| AOMI           | 5,82%  | 2,39%  | <b>0,0018</b> |

**Tableau 9 : Comorbidités CV chez les 2898 patients polykystiques à l'initiation de la dialyse en fonction de la présence d'une HTA ou non.** Données en %. HTA : hypertension artérielle, HTA + : présence d'une HTA, HTA- : absence d'HTA, CV : cardiovasculaire, Tr du rythme : troubles du rythme, IDM : infarctus du myocarde, IC : insuffisance cardiaque, AVC/AIT : Accident vasculaire cérébral/accident ischémique transitoire, AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs.

Les patients ayant des antécédents CV sont en revanche les plus âgés, quel que soit l'évènement CV (Tableau 10)

|                | Age moyen +/- DS (ans) |               | p      |
|----------------|------------------------|---------------|--------|
|                | CV +                   | CV -          |        |
| HTA            | 59,4 +/- 12,6          | 56,9 +/- 13,5 | <0,001 |
| Coronaropathie | 66,6 +/- 12,3          | 57,9 +/- 12,6 | <0,001 |
| IDM            | 64,9 +/- 12,8          | 58,5 +/- 12,8 | <0,001 |
| IC             | 68,3 +/- 13,1          | 57,9 +/- 12,4 | <0,001 |
| Tr du rythme   | 68,8 +/- 12,3          | 57,7 +/- 12,3 | <0,001 |
| AVC/AIT        | 63,4 +/- 12,3          | 58,6 +/- 12,9 | <0,001 |
| AOMI           | 68,5 +/- 11,9          | 58,3 +/- 12,7 | <0,001 |
| Maladie CV     | 65,5 +/- 12,7          | 56,9 +/- 12,2 | <0,001 |

**Tableau 10 : Age des 2898 patients polykystiques à l'initiation de la dialyse en fonction de la présence (CV +) ou non (CV -) d'antécédents de maladies CV.** DS : déviation standard, HTA : Hypertension artérielle, CV : cardiovasculaire, IDM : infarctus du myocarde, IC : insuffisance cardiaque, Tr du rythme : Troubles du rythme, AVC/AIT : accident vasculaire cérébral/Accident ischémique transitoire, AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs.

Chez ces patients également, les troubles du rythme sont associés significativement à l'ensemble des évènements CV (Tableau 11)

|                | Tr du rythme + | Tr du rythme - | p      |
|----------------|----------------|----------------|--------|
| Maladies CV    | 52,9%          | 20,7%          | <0,001 |
| Coronaropathie | 23,8%          | 9,3%           | <0,001 |
| IDM            | 10,3%          | 4,9%           | <0,001 |
| IC             | 29,1%          | 6,4%           | <0,001 |
| AVC/AIT        | 9,8%           | 6,1%           | 0,02   |
| AOMI           | 14,8%          | 3,9%           | <0,001 |

**Tableau 11 : Comorbidités CV chez les 2898 patients polykystiques à l'initiation de la dialyse en fonction de la présence de troubles du rythme ou non.** Données en %. CV : cardiovasculaire, Tr du rythme + : présence de troubles du rythme, Tr du rythme - : absence de troubles du rythme, IDM : infarctus du myocarde, AVC/AIT : Accident vasculaire cérébral/accident ischémique transitoire, AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs, IC : insuffisance cardiaque.

#### *Description de l'ensemble des autres patients dialysés à l'initiation de la dialyse*

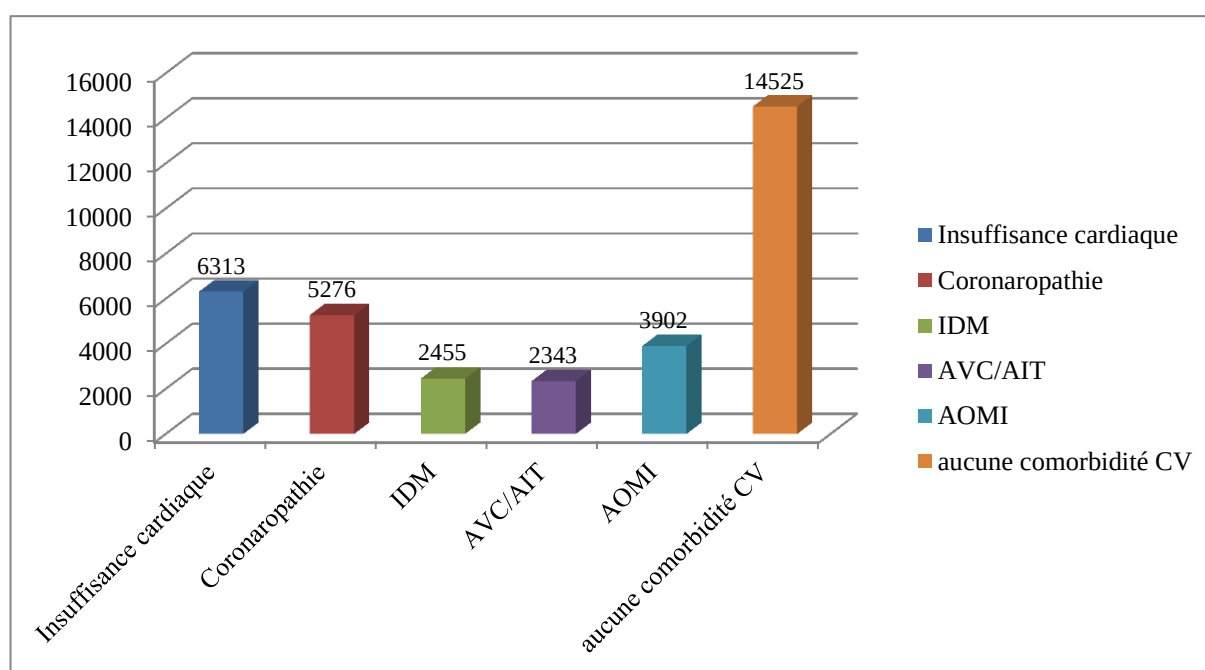
Les sujets ni lupiques, ni polykystiques, ni diabétiques sont principalement de sexe masculin (sexe ratio : 1,81 hommes pour 1 femme). Leur âge moyen est de 66,7 +/- 17,8 ans,

médian de 71,8 ans. Ils sont également fréquemment hypertendus (76,5%). La plupart n'ont jamais fumé (60,2%, 18,1% de données manquantes). Leur albuminémie moyenne est de 33,5 +/- 6,8 g/L et leur Hb de 10,2 +/- 1,8 g/dL (Tableau 2).

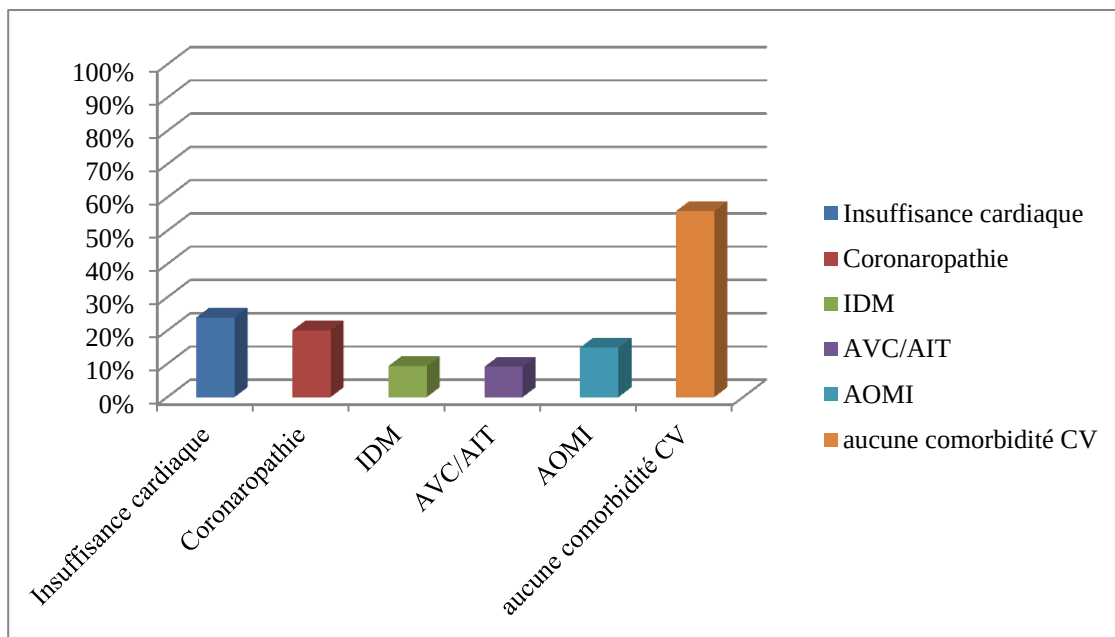
Environ la moitié (44,1%) de ces patients avaient un antécédent CV avant de débiter la dialyse (Figures 14 et 15) : 5276 coronaropathies dont 2455 IDM, 2343 AVC/AIT, 6313 IC, le plus souvent de stade I ou II, 3902 AOMI également le plus souvent de stade I ou II.

Parmi ces patients, 19,4% ont des antécédents d'arythmie.

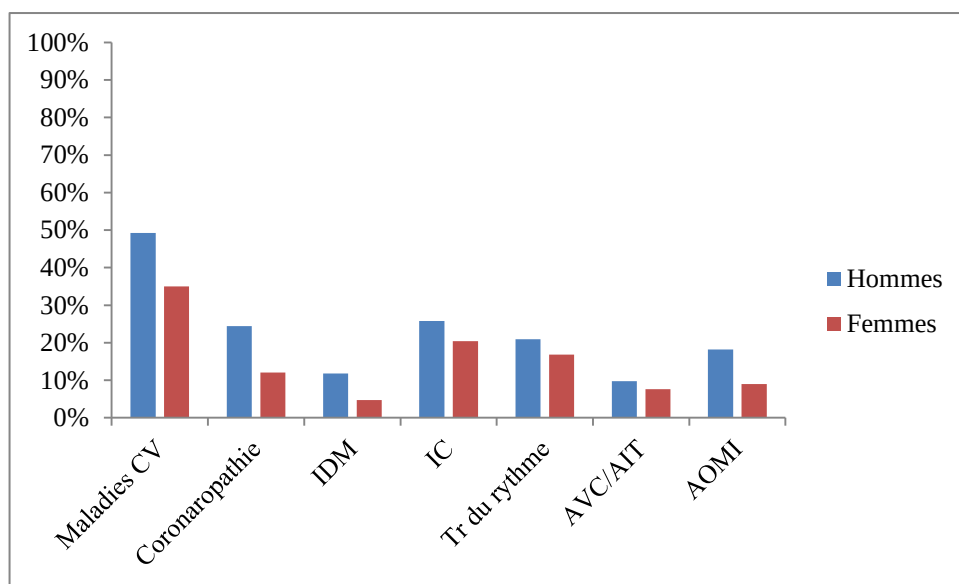
Comme pour les polykystiques, les femmes sont plus souvent non fumeuses que les hommes (65,6% vs 40,3%) mais aussi couramment hypertendues (73,6% vs 76,68% p=0,38). En revanche, quel que soit l'antécédent CV, les hommes sont plus souvent représentés que les femmes (p<0,001 pour tous les évènements CV) (Figure 16).



**Figure 14 : Comorbidités CV chez les 26803 patients non lupiques, non polykystiques, non diabétiques, à l'initiation de la dialyse en fonction du sexe.** Données en valeur absolue. CV : cardiovasculaire, IDM : infarctus du myocarde, AVC/AIT : Accident vasculaire cérébral/accident ischémique transitoire, AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs.



**Figure 15 : Comorbidités CV chez les 26803 patients non lupiques, non polykystiques, non diabétiques, à l'initiation de la dialyse en fonction du sexe.** Données en %. CV : cardiovasculaire, IDM : infarctus du myocarde, AVC/AIT : Accident vasculaire cérébral/accident ischémique transitoire, AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs.



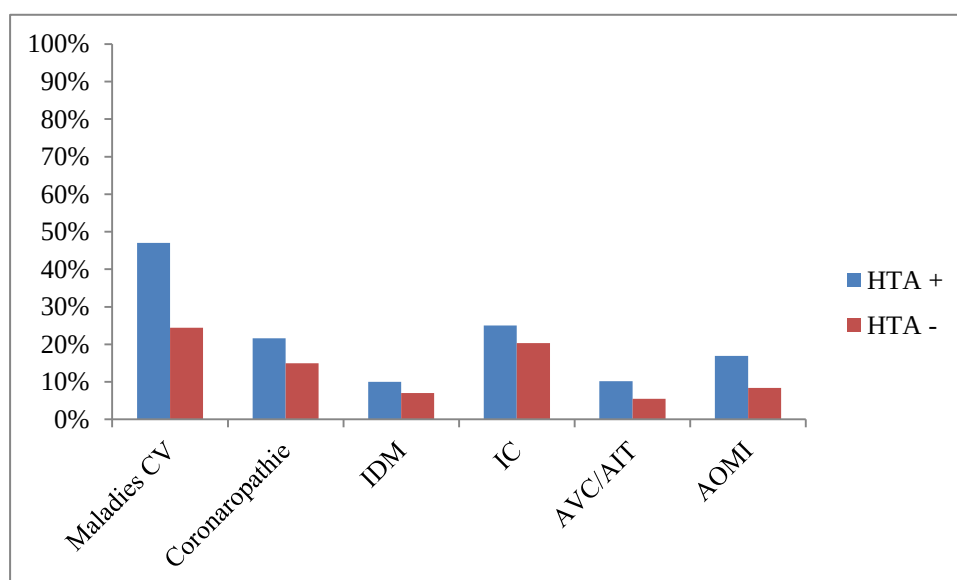
**Figure 16 : Comorbidités CV chez les 26803 autres patients à l'initiation de la dialyse en fonction du sexe.** Données en %. CV : cardiovasculaire, IDM : infarctus du myocarde, IC : insuffisance cardiaque, Tr du rythme : Troubles du rythme, AVC/AIT : Accident vasculaire cérébral/accident ischémique transitoire, AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs.  $p < 0,001$  pour tous les événements



L'HTA (Figure 17) et l'âge sont eux aussi significativement associés avec toutes les maladies CV ( $p < 0,001$  quelle que soit la maladie CV étudiée) (Tableau 12).

|                | Age moyen +/- DS (ans) |               | p      |
|----------------|------------------------|---------------|--------|
|                | CV +                   | CV -          |        |
| HTA            | 68,2 +/- 16,6          | 62,1 +/- 20,1 | <0,001 |
| Coronaropathie | 75,3 +/- 10,5          | 64,6 +/- 18,4 | <0,001 |
| IDM            | 74,8 +/- 10,9          | 65,9 +/- 18   | <0,001 |
| IC             | 74,4 +/- 13,1          | 64,3 +/- 18,2 | <0,001 |
| Tr du rythme   | 76,9 +/- 12,3          | 64,3 +/- 18,2 | <0,001 |
| AVC/AIT        | 73,7 +/- 12            | 66,1 +/- 18   | <0,001 |
| AOMI           | 75,3 +/- 10,5          | 65,2 +/- 18,3 | <0,001 |
| Maladie CV     | 74 +/- 12,5            | 51,2 +/- 19   | <0,001 |

**Tableau 12 : Age des 26803 patients non lupiques, non diabétiques, non polykystiques à l'initiation de la dialyse en fonction de la présence (CV +) ou non (CV -) d'antécédents de maladie CV.** DS : déviation standard, HTA : Hypertension artérielle, IDM : infarctus du myocarde, IC : insuffisance cardiaque, Tr du rythme : troubles du rythme, AVC/AIT : accident vasculaire cérébral/Accident ischémique transitoire, AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs, CV : cardiovasculaire.



**Figure 17 : Comorbidités CV chez les 26803 autres patients à l'initiation de la dialyse en fonction de la présence d'HTA (HTA +) ou non (HTA-).** Données en %. CV : cardiovasculaire, IDM : infarctus du myocarde, IC : insuffisance cardiaque, AVC/AIT : Accident vasculaire cérébral/accident ischémique transitoire, AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs.  $p < 0,001$  pour tous les événements

Dans la population non diabétique, non polykystique, non lupique, à l'initiation de la dialyse, les troubles du rythme sont là encore significativement associés à toutes les maladies CV étudiées (Tableau 13).

|                | Tr du rythme + | Tr du rythme - | p      |
|----------------|----------------|----------------|--------|
| Maladie CV     | 71,7%          | 36,9%          | <0,001 |
| Coronaropathie | 34,9%          | 16,3%          | <0,001 |
| IDM            | 16,3%          | 7,6%           | <0,001 |
| IC             | 48,6%          | 17,7%          | <0,001 |
| AVC/AIT        | 14,6%          | 7,6%           | <0,001 |
| AOMI           | 23,5%          | 12,6%          | <0,001 |

**Tableau 13 : Comorbidités CV chez les 26803 patients non lupiques, non polykystiques, non diabétiques à l'initiation de la dialyse en fonction de la présence de troubles du rythme ou non.** Données en %. CV : cardiovasculaire, Tr du rythme + : présence de troubles du rythme, Tr du rythme - : absence de troubles du rythme, IDM : infarctus du myocarde, AVC/AIT : Accident vasculaire cérébral/accident ischémique transitoire, AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs, IC : insuffisance cardiaque.

### *Synthèse des résultats sur les populations non appariées à l'initiation de la dialyse*

Quel que soit le groupe étudié, on observe que l'HTA est omniprésente.

La fréquence des événements CV avant le démarrage de la dialyse est difficile à comparer car les groupes sont très hétérogènes, notamment en ce qui concerne le sexe et l'âge des patients. Il semble cependant que les sujets diabétiques soient beaucoup plus concernés que les autres par la maladie CV.

On observe également que, quel que soit le groupe, les hommes ont plus souvent une AOMI ou une coronaropathie que les femmes et que les troubles du rythme sont associés à l'ensemble des maladies CV (à l'exception des AVC/AIT chez les lupiques).

Cependant, le groupe des sujets lupiques est le seul dans lequel les sujets hypertendus ont moins d'AVC/AIT.

Pour pallier aux biais liés au sexe et à l'âge, les sujets lupiques ont été appariés sur ces paramètres soit aux diabétiques, soit aux polykystiques, soit aux autres patients à l'initiation de la dialyse.

### *Lupus et diabète à l'initiation de la dialyse*

Cent-quatre-vingt-dix patients lupiques et 365 diabétiques ont été appariés sur le sexe et l'âge, ce qui représente 1,92 patients diabétiques pour un lupique.

Le sexe ratio (F/H) était de 3,01 chez les diabétiques, vs 3,13 chez les lupiques (p=NS). L'âge moyen était de 50,8 +/- 14,8 ans chez les diabétiques (min 13,5 ans, max 88 ans) contre 45,8 +/- 15,6 ans chez les lupiques (min 14,2 ans, max 92 ans) (p=0,002). Afin de s'affranchir de cette différence d'âge, les maladies CV ont été étudiées par classes d'âge :

- De 0 à 19 ans
- De 20 à 44 ans
- De 45 à 64 ans
- De 65 à 74 ans
- > 75 ans.

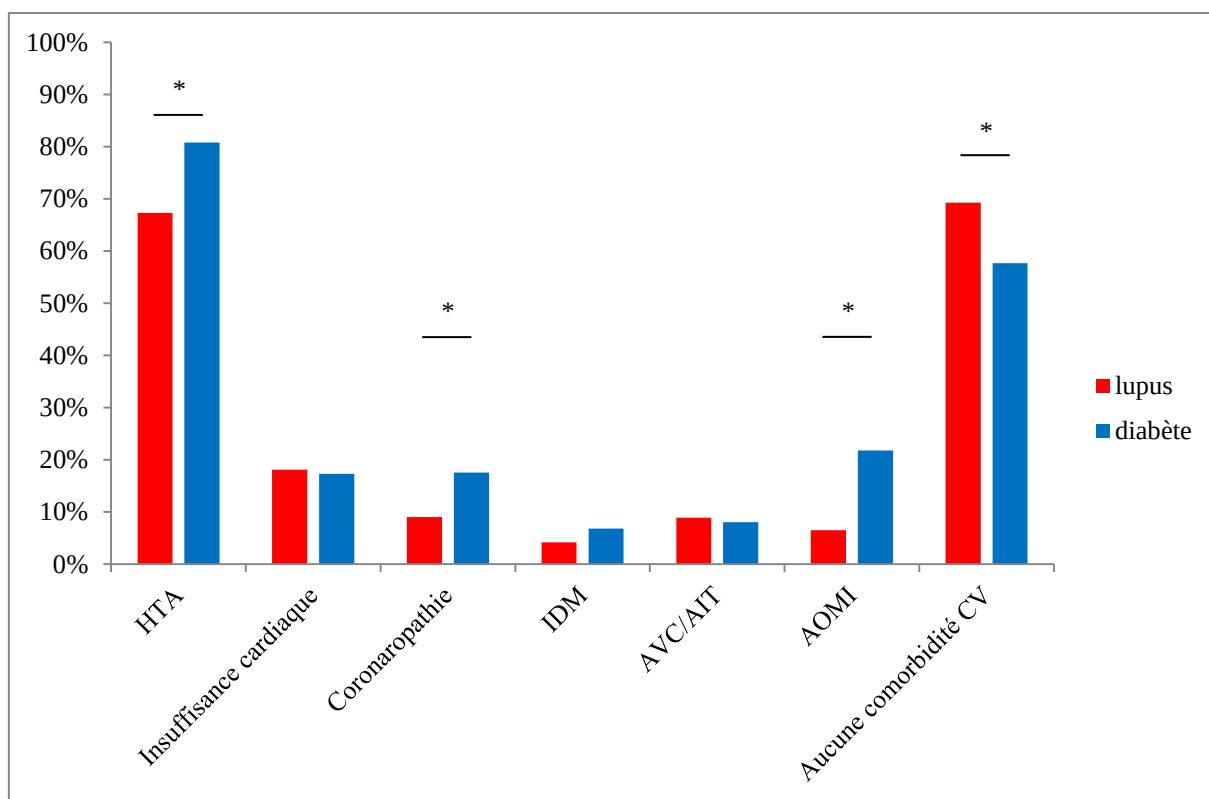
La prévalence de chaque maladie CV ainsi que des FDR (sexe, âge, HTA, tabagisme, poids, albumine, Hb) sont indiqués dans le Tableau 14.

On observe que les patients lupiques sont moins souvent hypertendus mais plus hypoalbuminémiques (30 +/- 7,7 g/L vs 32,2 +/- 5,8 g/L, p=0,007) et de plus petite corpulence (IMC 22,1 +/- 3,9 kg/m<sup>2</sup> vs 26,2 +/- 7,1 kg/m<sup>2</sup>, p<0,001) que les patients diabétiques. Ils ont par ailleurs tendance à être plus anémiques (9,6 +/- 1,7 g/dL vs 10 +/- 1,7 g/dL, p=0,053). Ils ont cependant moins de coronaropathies (9% vs 17,6%, p=0,0013), moins d'AOMI (6,5% vs 21,8%, p<0,001) et globalement moins d'antécédent CV (30,7% vs 42,3%, p<0,01). A noter cependant que les données sont manquantes pour en moyenne 6,9% (n=25) des diabétiques et 12,6% (n=24) des lupiques. Il n'y a par ailleurs pas de différence significative en terme de fréquence des troubles du rythme (Figure 18).

Lors de l'étude par classes d'âge, la différence entre les patients diabétiques et lupiques en termes d'évènement CV global ou de coronaropathie n'est significative qu'entre 45 et 64 ans. En ce qui concerne l'AOMI, la différence est significative quelle que soit la classe d'âge à partir de 20 ans (aucune AOMI avant 20 ans). Il n'y a globalement pas plus d'IDM chez les patients diabétiques que lupiques. Cependant, chez les sujets âgés de 65 à 74 ans, aucun lupique n'avait d'antécédent d'IDM alors que 5 patients diabétiques avaient des antécédents d'IDM. Cette différence se perd après 75 ans.

|                                       | Appariements         |                      |                       |                      |                      |                      |
|---------------------------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
|                                       | Lupus n=190          | Diabète n=365        | Lupus n=149           | PKR n=276            | Lupus n=182          | Autres n= 361        |
| sexe H/F                              | 0,32                 | 0,33                 | 0,39                  | 0,42                 | 0,34                 | 0,34                 |
| Age (ans)                             |                      |                      |                       |                      |                      |                      |
| moyen +/- DS                          | <b>45,8 +/- 15,6</b> | <b>50,8 +/- 14,8</b> | <b>46,3 +/- 16,7</b>  | <b>49,5 +/- 13,3</b> | <b>45,9 +/- 16,6</b> | <b>50,2 +/- 16,3</b> |
| Médian                                | 46,2                 | 51,5                 | 43                    | 48,5                 | 45,6                 | 50,3                 |
| HTA n (%)                             | <b>113 (67,3)</b>    | <b>290 (80,8)</b>    | <b>88 (65,2)</b>      | <b>188 (76,4)</b>    | <b>107 (64,9)</b>    | <b>278 (77,2)</b>    |
| Diabète n (%)                         | 12 (7)               | 365 (100)            | 11 (7,9)              | 0                    | 15 (8,9)             | 0                    |
| Insuffisance cardiaque n (%)          | 30 (18,1)            | 61 (17,3)            | <b>22 (16,3)</b>      | <b>12 (5)</b>        | <b>33 (20,1)</b>     | <b>34 (9,5)</b>      |
| NYHA I-II n (%)                       | 20 (69)              | 32 (63)              | 11 (55)               | 8 (66,7)             | 18 (60)              | 18 (66,7)            |
| NYHA III-IV n (%)                     | 9 (31)               | 19 (37)              | 9 (45)                | 4 (33,3)             | 12 (40)              | 3 (33,3)             |
| Coronaropathie n (%)                  | <b>15 (9)</b>        | <b>62 (17,6)</b>     | 11 (8,2)              | 11 (4,5)             | 11 (6,7)             | 22 (6,2)             |
| IDM n (%)                             | 7 (4,2)              | 24 (6,8)             | 5 (3,7)               | 5 (2,1)              | 6 (3,6)              | 9 (2,5)              |
| Tr du rythme n (%)                    | 21 (12,4)            | 32 (9,2)             | 13 (9,4)              | 13 (5,5)             | <b>22 (13,2)</b>     | <b>17 (4,8)</b>      |
| AVC/AIT n (%)                         | 15 (8,9)             | 27 (8)               | <b>11 (8)</b>         | <b>7 (3,2)</b>       | <b>12 (7,3)</b>      | <b>14 (4,4)</b>      |
| AOMI n (%)                            | <b>11 (6,5)</b>      | <b>76 (21,8)</b>     | 7 (5,1) <sup>\$</sup> | 5 (2,1)              | 11 (6,6)             | 17 (4,8)             |
| Leriche I-II n (%)                    | 9 (81,8)             | 38 (58)              | 5 (71)                | 3 (75)               | 9 (81,8)             | 12 (80)              |
| Leriche III-IV n (%)                  | 2 (18,2)             | 27 (42)              | 2 (29)                | 1 (25)               | 2 (18,2)             | 3 (20)               |
| Evènement CV global n (%)             | <b>51 (30,7)</b>     | <b>144 (42,4)</b>    | <b>39 (29,1)</b>      | <b>26 (11,6)</b>     | <b>50 (30,9)</b>     | <b>56 (17,3)</b>     |
| Tabac (%)                             |                      |                      |                       |                      |                      |                      |
| NSP                                   | 30                   | 25,48                | 24,83                 | 27,9                 | 24,73                | 24,38                |
| non fumeur                            | 46,84                | 52,05                | 54,36                 | 45,65                | 49,45                | 49,58                |
| Fumeur                                | 14,21                | 11,23                | 10,74                 | 13,04                | 13,74                | 15,51                |
| ex-fumeur                             | 8,95                 | 11,23                | 10,07                 | 13,41                | 12,09                | 10,53                |
| IMC moyen +/- DS (kg/m <sup>2</sup> ) | <b>22,1 +/- 3,9</b>  | <b>26,2 +/- 7,1</b>  | <b>22,6 +/- 4,4</b>   | <b>23,9 +/- 4,2</b>  | 22,5 +/- 4,5         | 23,5 +/- 5,2         |
| Albumine moyenne +/- DS (g/L)         | <b>30 +/- 7,7</b>    | <b>32,2 +/- 5,8</b>  | <b>30,7 +/- 7,6</b>   | <b>38,4 +/- 4,6</b>  | <b>30,5 +/- 7,6</b>  | <b>35,7 +/- 6,6</b>  |
| Hb moyenne +/- DS (g/dL)              | 9,6 +/- 1,7*         | 10 +/- 1,7           | <b>9,7 +/- 1,8</b>    | <b>11 +/- 1,7</b>    | <b>9,7 +/- 1,7</b>   | <b>10,1 +/- 1,9</b>  |

**Tableau 14 : Comorbidités CV à l'initiation de la dialyse chez les patients après appariement sur l'âge et le sexe.** Données en % ou valeur absolue +/- DS. CV : cardiovasculaire, PKR : Polykystose rénale autosomique dominante, DS : Déviation standard, H : Hommes, F : Femmes, HTA : hypertension artérielle, NYHA : New York Heart Association, IDM : infarctus du myocarde, Tr du rythme : troubles du rythme, AVC/AIT : Accident vasculaire cérébral/Accident ischémique transitoire, AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs, NSP : Ne sait pas, IMC : Index de masse corporelle, Hb : Hémoglobine. Valeurs en gras : p<0,05, \* : p=0,053, \$ : p=0,058



**Figure 18 : HTA et Comorbidités CV chez les patients lupiques et diabétiques appariés sur l'âge et le sexe à l'initiation de la dialyse.** Données en %. HTA : Hypertension artérielle, CV : cardiovasculaire, IDM : infarctus du myocarde, AVC/AIT : Accident vasculaire cérébral/Accident ischémique transitoire, AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs. \* :  $p < 0,001$

#### *Lupus et PKR à l'initiation de la dialyse*

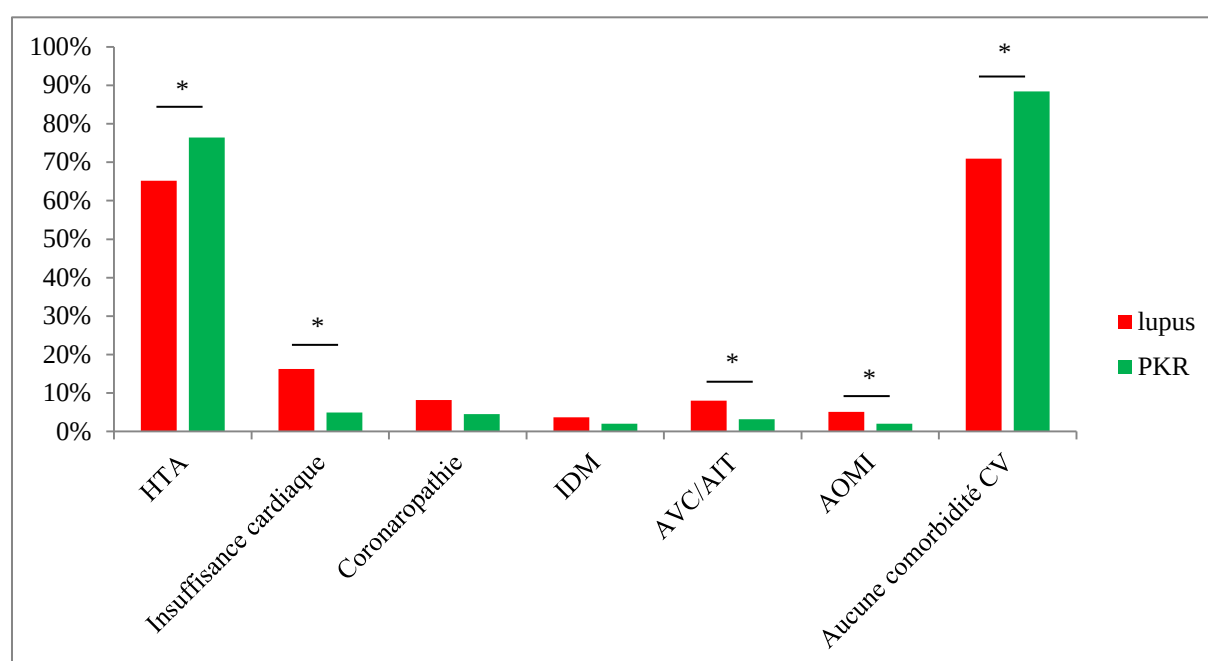
La méthode d'appariement a été la même que pour les sujets diabétiques. Cependant, certains patients lupiques appariés aux diabétiques n'ont pu être appariés aux polykystiques et inversement. Au total, 149 lupiques ont été appariés avec 276 polykystiques (soit 1,85 polykystiques pour 1 lupique).

Comme pour l'appariement des diabétiques avec les lupiques, le sexe ratio n'est pas significativement différent, mais les patients ayant un lupus sont plus jeunes que ceux ayant une PKR (43,6 +/- 16,7 ans vs 49,5 +/- 13,3 ans,  $p=0,03$ ). Ils sont également plus anémiques (Hb 9,7 +/- 1,8 g/dL vs 11 +/- 1,7 g/dL,  $p < 0,001$ ), hypoalbuminémiques (30,7 +/- 7,6 g/L vs 38,4 +/- 4,6 g/L,  $p < 0,001$ ) et de plus faible corpulence (IMC 22,6 +/- 4,4 kg/m<sup>2</sup> vs 23,9 +/- 4,2 kg/m<sup>2</sup>,  $p=0,01$ ) que les sujets polykystiques (Tableau 14).

Les patients polykystiques sont plus souvent hypertendus (76,4% vs 65,2%,  $p=0,005$ ) mais ont globalement moins de maladie CV au démarrage de la dialyse (11,6% vs 29,1%,  $p < 0,001$ ). Les patients lupiques ont significativement plus d'IC (16,3% vs 5%,  $p < 0,001$ ) et

d'AVC/AIT (8% vs 3,2%,  $p=0,02$ ) et une tendance à avoir plus souvent une AOMI (5,1% vs 2,1%,  $p=0,058$ ) qu'en cas de PKR. La prévalence des troubles du rythme n'est par contre pas significativement différente entre les patients lupiques et polykystiques. Les données sur les événements CV sont manquantes pour 18,8% des polykystiques et 10,1% des lupiques (Figure 19).

Après comparaison par classes d'âge, il apparaît que la différence de morbidité CV globale est significative entre 20 et 64 ans ( $p<0,01$ ), que l'IC est significativement plus fréquente chez les lupiques quel que soit l'âge ( $p<0,05$ ) et que les AVC/AIT sont significativement plus fréquents uniquement chez les lupiques de 20 à 44 ans. En revanche, bien qu'en regardant la population dans son ensemble, il n'y ait pas de différence significative en terme de coronaropathies, on observe que les patients lupiques de 45 à 64 ans ont plus de coronaropathies que les polykystiques qui leur sont appariés ( $p=0,03$ ) : aucun polykystique de cette classe d'âge n'a de coronaropathie contre 5 lupiques.



**Figure 19 : HTA et Comorbidités CV chez les patients lupiques et polykystiques appariés sur l'âge et le sexe à l'initiation de la dialyse.** Données en %. CV : cardiovasculaire, PKR : Polykystose rénale autosomique dominante, HTA : Hypertension artérielle, IDM : infarctus du myocarde, AVC/AIT : Accident vasculaire cérébral/Accident ischémique transitoire, AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs. \* :  $p<0,001$

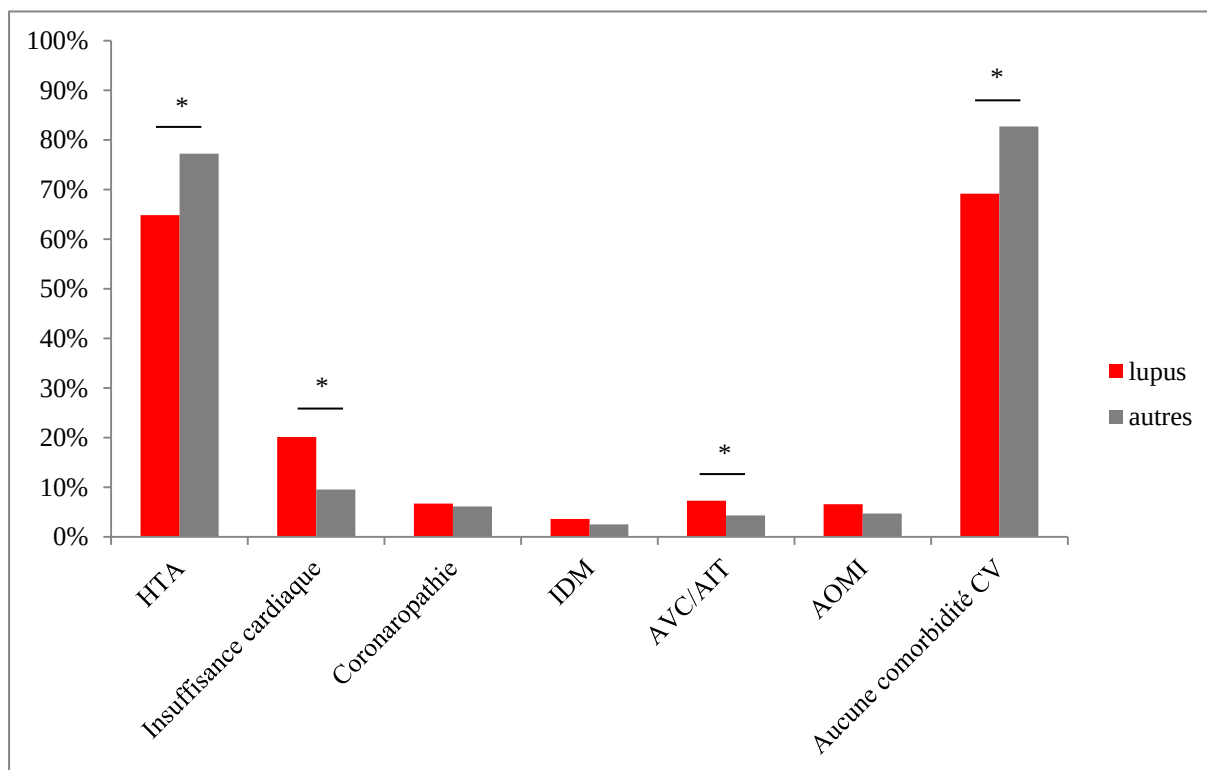
### *Lupus et patients non diabétiques, non polykystiques à l'initiation de la dialyse*

Au total, 182 patients lupiques ont pu être appariés avec 361 sujets non diabétiques, non polykystiques (soit 1,98 contrôles pour 1 cas), selon la même méthode que précédemment.

Le sexe ratio est superposable dans les deux groupes, mais les sujets non lupiques sont plus âgés que les patients ayant un lupus (50,2 +/- 16,3 ans vs 45,9 +/- 16,6 ans,  $p=0,004$ ). Là encore, les lupiques sont moins souvent hypertendus (64,9% vs 77,2%,  $p<0,001$ ), plus anémiques (Hb 9,7 +/- 1,7 g/dL vs 10,1 +/- 1,9 g/dL,  $p=0,03$ ) et hypoalbuminémiques (30,5 +/- 7,5 g/L vs 35,5 +/- 6,6 g/L,  $p<0,001$ ). Chez ces patients, la corpulence a tendance à être plus basse que chez les autres sujets dialysés (IMC 22,5 +/- 4,5 kg/m<sup>2</sup> vs 23,5 +/- 5,2 kg/m<sup>2</sup>,  $p=0,053$ ) (Tableau 14).

Les patients ni lupiques ni diabétiques ni polykystiques ont moins d'IC (9,5% vs 20,1%,  $p<0,001$ ), d'AVC/AIT (4,4% vs 7,3%,  $p=0,03$ ) et de morbidité CV globale que les sujets lupiques au moment de débiter la dialyse (Figure 20). En outre, les troubles du rythme sont plus fréquents chez les lupiques (13,2% vs 4,8%,  $p<0,001$ )

Après analyse par tranches d'âge, il s'avère que la différence sur la morbidité CV globale ainsi que sur l'IC est significative entre 20 et 64 ans ( $p<0,001$  et  $p<0,002$  respectivement). En revanche, pour les AVC/AIT, la différence ne se retrouve qu'entre 45 et 64 ans,  $p=0,03$ . Dans cette tranche d'âge, on observe aussi une fréquence plus importante de l'AOMI chez les lupiques ( $p=0,008$ ). Par ailleurs, chez les patients âgés de 20 à 44 ans, seuls les lupiques ont des antécédents d'IDM ( $n=4$ ,  $p=0,046$ ).



**Figure 20 : HTA et Comorbidités CV chez les patients lupiques et ni lupiques, ni polykystiques, ni diabétiques appariés sur l'âge et le sexe à l'initiation de la dialyse.** Données en %. HTA : Hypertension artérielle, CV : cardiovasculaire, IDM : infarctus du myocarde, AVC/AIT : Accident vasculaire cérébral/Accident ischémique transitoire, AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs. \* :  $p < 0,001$

#### *Synthèse des résultats sur les groupes appariés à l'initiation de la dialyse*

On observe donc que les patients lupiques ont globalement un moins lourd passé CV en arrivant en dialyse que les diabétiques du même sexe et même âge mais qu'au contraire, ils ont plus de comorbidités CV que les polykystiques et les autres sujets insuffisants rénaux terminaux. Le lupus est cependant associé à une moindre fréquence de l'HTA que les autres néphropathies mais à de moins bons paramètres nutritionnels/inflammatoires (anémie, hypoalbuminémie, plus faible corpulence).

On observe également que la principale comorbidité CV des patients lupiques est l'IC (14,8 à 18,1%) suivie des AVC/AIT et de la coronaropathie (à fréquence environ équivalente).



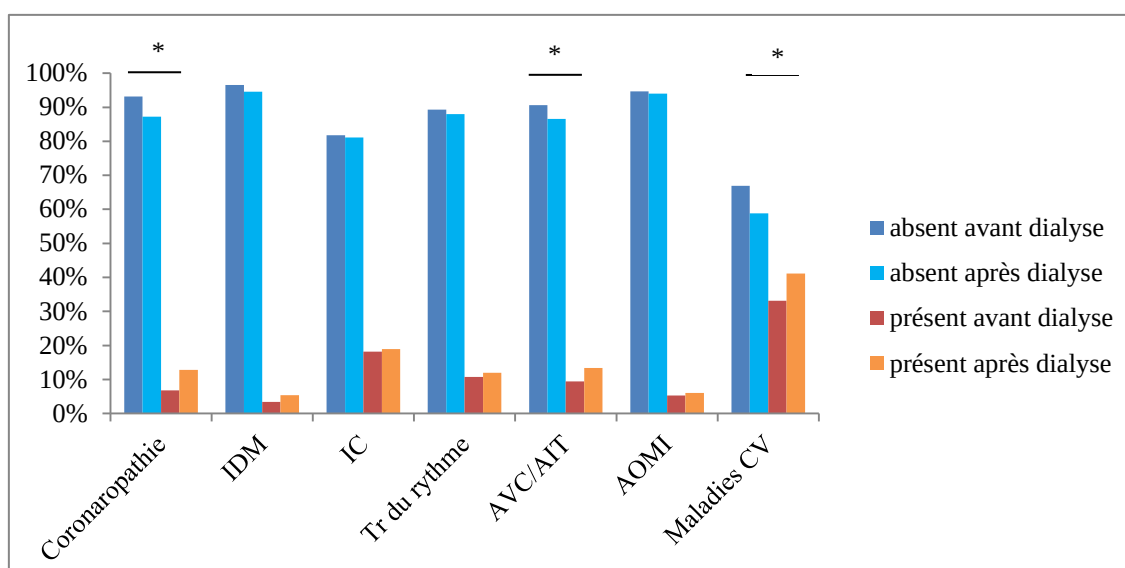
## Evolution des comorbidités CV en dialyse chez les patients lupiques et diabétiques

L'évolution des comorbidités CV en dialyse n'a été étudiée que chez les lupiques et les diabétiques. En effet, les différences de survie et d'accès à la greffe avec les patients polykystiques et les autres dialysés sont trop importantes pour comparer ces populations.

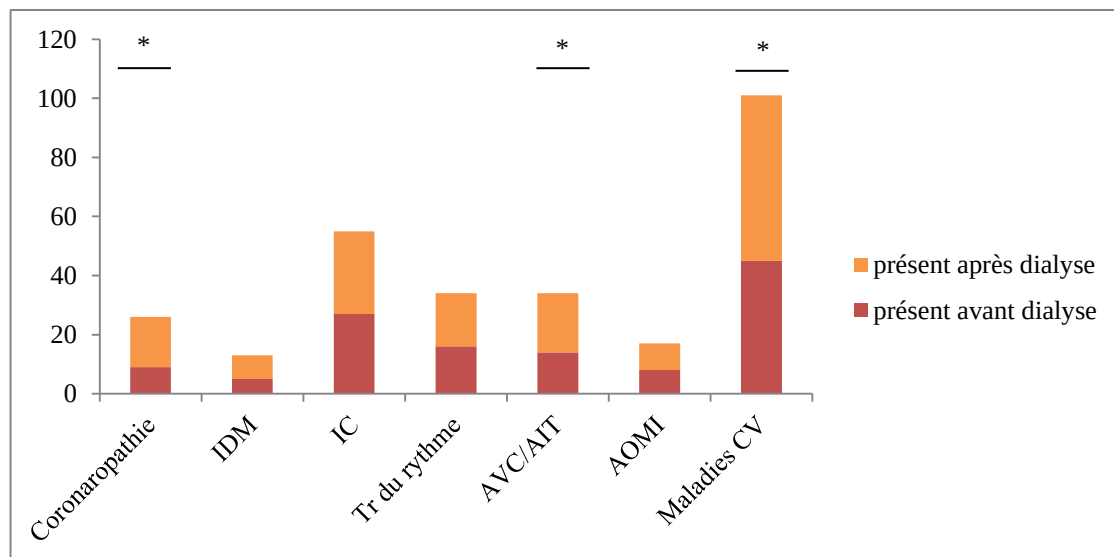
### Patients lupiques

Pour 1 des 261 patients lupiques, aucune donnée n'est disponible sur les comorbidités CV et que pour 89 autres, les données ne sont disponibles qu'à l'inclusion. L'évolution des comorbidités CV a donc été étudiée pour 171 patients lupiques. La médiane de suivi était de 20,4 mois (min 0,1 mois, max 95,2 mois).

Parmi ces 171 patients, 6,8% avaient une coronaropathie (dont 5 IDM) à l'initiation de la dialyse et 6% en ont développé une au cours du suivi (dont 3 IDM) ( $p=0,005$  pour la coronaropathie, 0,08 pour les IDM) (Figures 21 et 22). La seule autre comorbidité CV dont la fréquence augmente de manière significative au cours du suivi est la présence d'AVC/AIT : 9,4% des patients en avaient déjà présenté avant le traitement de suppléance, et 4,3% en ont souffert au cours du suivi ( $p=0,014$ ). Au total, 45 patients (33,1%) avaient un antécédent CV avant de débiter la dialyse et 9 patients ont développé une maladie CV de novo pendant le suivi ( $p=0,011$ ). A noter cependant que pour chaque événement CV une trentaine de données en moyenne était manquante.



**Figure 21 : Evolution des comorbidités CV des sujets lupiques en dialyse.** Données en %. CV : Cardiovasculaire, IDM : infarctus du myocarde, IC : insuffisance cardiaque, Tr du rythme : troubles du rythme, AVC/AIT : Accident vasculaire cérébral/Accident ischémique transitoire, AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs. \* :  $p<0,05$ .



**Figure 22 : Evolution des comorbidités CV des sujets lupiques en dialyse.** Données en valeur absolue. CV : Cardiovasculaire, IDM : infarctus du myocarde, IC : insuffisance cardiaque, Tr du rythme : troubles du rythme, AVC/AIT : Accident vasculaire cérébral/Accident ischémique transitoire, AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs. \* :  $p < 0,05$ .

Au cours de la prise en charge en dialyse, les FDR comme le diabète et le tabagisme ne sont pas modifiés. De même pour l'IMC, l'insuffisance respiratoire ou les cancers. En revanche, l'Hb s'améliore pendant le suivi : en effet, pour les 130 patients pour lesquels les données sont disponibles, 46,2% d'entre eux avaient une première Hb  $< 10$  g/dL et 19,2% une Hb entre 11 et 12 g/dL contre en fin de suivi 20,8 % ayant une Hb  $< 10$  g/dL et 34,6% une Hb entre 11 et 12 g/dL ( $p < 0,01$ ) (Tableau 15).

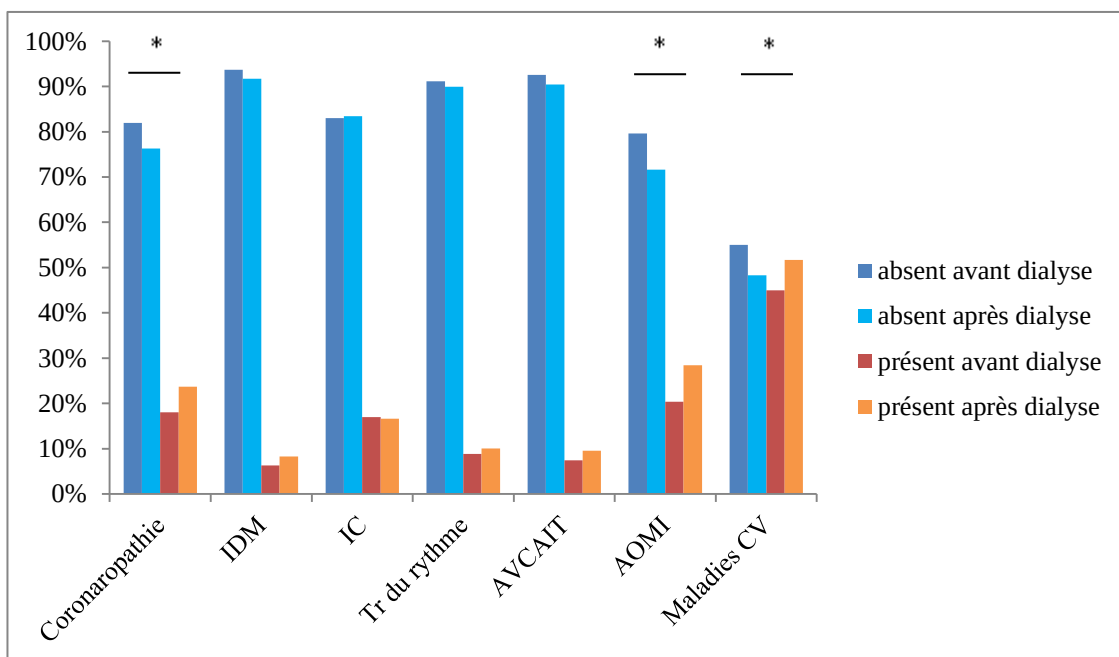
| Hb          | Début du suivi |       | Fin du suivi |       |
|-------------|----------------|-------|--------------|-------|
|             | n              | %     | n            | %     |
| $< 10$ g/dL | 60             | 46,15 | 27           | 20,77 |
| 10-11 g/dL  | 26             | 20    | 22           | 16,92 |
| 11-12 g/dL  | 25             | 19,23 | 45           | 34,62 |
| 12-13 g/dL  | 14             | 10,77 | 26           | 20    |
| $> 13$ g/dL | 5              | 3,85  | 10           | 7,69  |

**Tableau 15 : Evolution de l'Hb en dialyse chez les patients lupiques.** Hb : hémoglobine.  $n=130$ ,  $p < 0,01$ .

### Patients diabétiques appariés aux lupiques

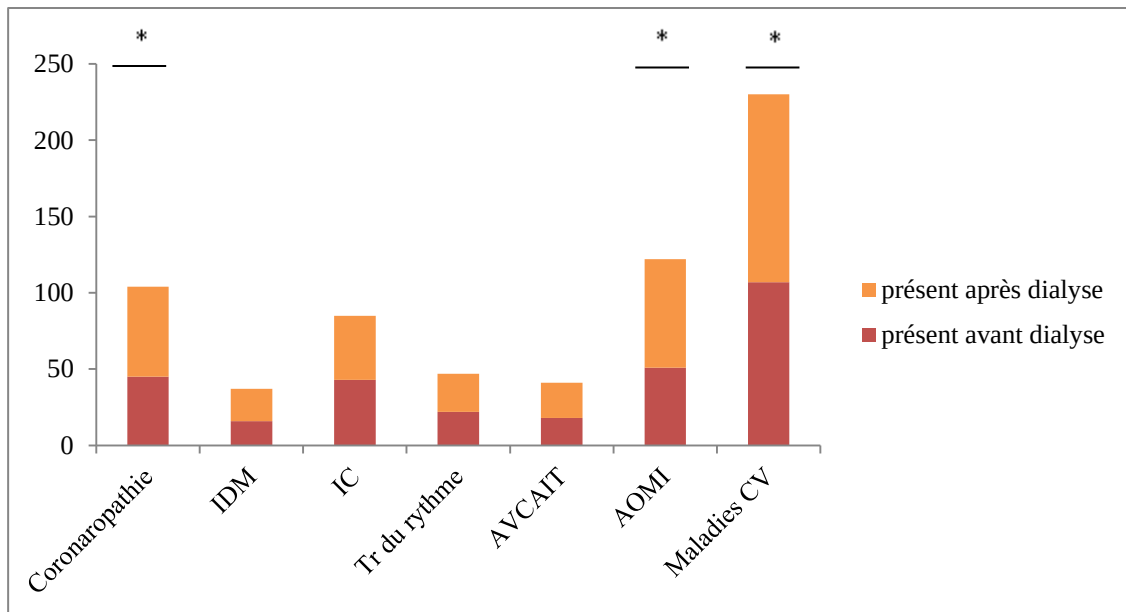
Chez les patients diabétiques appariés aux lupiques, 249 patients ont au moins 2 données évolutives concernant les comorbidités CV (soit 116 patients non évaluables). La durée moyenne de suivi était de 28,3 mois (médiane 23 mois).

Pendant le suivi en dialyse, les patients diabétiques ont développé plus de coronaropathies et d'AOMI. En effet, 18,1% des patients étaient coronariens avant de débiter la dialyse (dont 16 IDM) contre 23,7% en fin de suivi (dont 21 IDM), ( $p < 0,001$  pour la coronaropathie, 0,06 pour les IDM) et 20,4% des patients avaient une AOMI à l'inclusion contre 28,4% en fin de suivi, ( $p < 0,001$ ) (Figures 23 et 24). Au total, 107 patients (45%) avaient une maladie CV à l'initiation de la dialyse, contre 123 (51,7%) en fin de suivi ( $p = 0,002$ ).



**Figure 23 : Evolution des comorbidités CV des sujets diabétiques en dialyse.** Données en %. CV : Cardiovasculaire, IDM : infarctus du myocarde, IC : insuffisance cardiaque, Tr du rythme : troubles du rythme, AVC/AIT : Accident vasculaire cérébral/Accident ischémique transitoire, AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs. \* :  $p < 0,05$ .

En ce qui concerne les lupiques auxquels les patients diabétiques sont appariés, les données sont analysables pour 107 patients. Parmi eux, 36 avaient une maladie CV à l'initiation de la dialyse contre 44 en fin de suivi.



**Figure 24 : Evolution des comorbidités CV des sujets lupiques en dialyse.** Données en valeur absolue. CV : Cardiovasculaire, IDM : infarctus du myocarde, IC : insuffisance cardiaque, Tr du rythme : troubles du rythme, AVC/AIT : Accident vasculaire cérébral/Accident ischémique transitoire, AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs. \* :  $p < 0,05$ .

Il n'a pas été possible de comparer l'évolution de chaque comorbidité CV en dialyse entre les patients lupiques et diabétiques en raison du trop faible nombre d'évènements. En revanche, en ce qui concerne l'évolution globale des maladies CV, on observe qu'elle n'est pas significativement différente entre les patients diabétiques et les lupiques auxquels ils sont appariés. En effet, 11,7% des lupiques développent une comorbidité CV pendant le suivi, contre 9% des diabétiques ( $p=0,46$ ).

## Etudes de survie

La survie a été étudiée dans toutes les populations mais n'a été comparée que dans les groupes appariés et la population lupique. L'impact des comorbidités CV n'a été évalué que chez les lupiques. Les patients transplantés ayant plutôt une meilleure survie, les données ont toutes été censurées à la greffe ou à la date de point. Il s'avère qu'un seul sujet lupique est décédé après transplantation rénale.

### *Mortalité globale des populations non appariées*

La mortalité globale des sujets lupiques est de 17% à 5 ans et de 23% à la fin du suivi (8 ans).

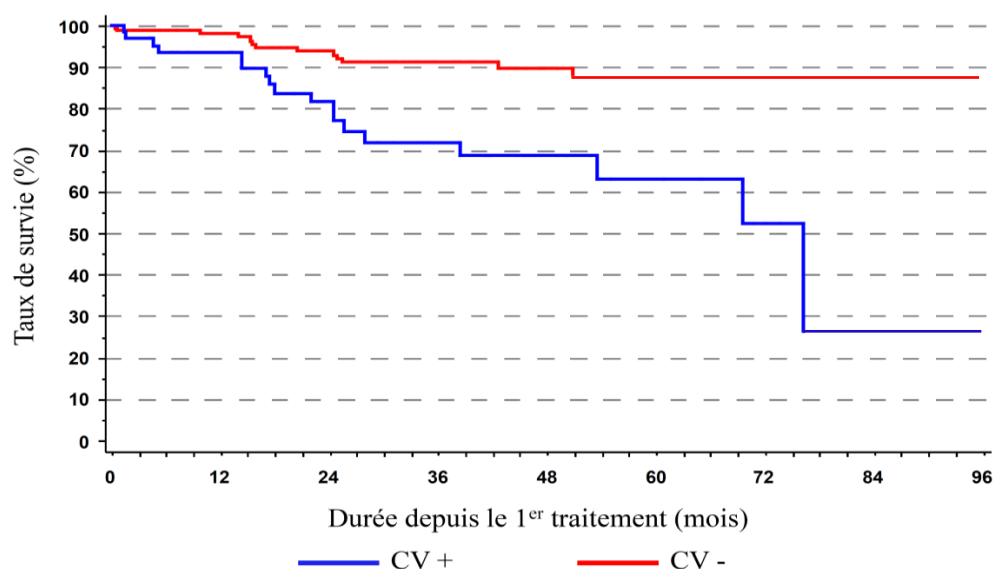
La mortalité des patients diabétiques est de 43,4% à 8 ans, ces décès survenant en moyenne à 18 mois (médiane 14 mois)

Concernant les patients polykystiques, la mortalité à 8 ans est de 21,4% avec des décès survenant en moyenne à 26 mois (médiane 22 mois)

Enfin, pour l'ensemble des autres patients dialysés, la mortalité à 8 ans est de 41,2%. Dans cette population, les décès ont lieu en moyenne à 19 mois de suivi (médiane 13 mois).

### *Mortalité des patients lupiques en fonction des antécédents CV*

Les patients lupiques meurent plus en cas de comorbidité CV à l'initiation du traitement de suppléance. En effet, la survie à 7 ans est de 26,2% chez les patients ayant une comorbidité CV contre 88% dans le cas contraire ( $p < 0,001$ ) (survie globale : 83,1% à 5 ans, 77% à 8 ans). La médiane de survie en dialyse en cas d'antécédent CV est estimée à 76,3 mois (IC 95% : [53,2- ]) (Figure 25). La mortalité CV globale est de 22,6% à 8 ans. Cependant, les causes de mortalité entre les patients avec et sans comorbidités CV ne sont pas significativement différentes (27,78% contre 16,67% de mortalité CV, 16,67% vs 8,33% de mortalité infectieuse,  $p = \text{NS}$ ) (Tableau 16).



| Temps (mois)           | 12  | 24  | 36 | 48 | 60 | 72 | 84 | 96 |
|------------------------|-----|-----|----|----|----|----|----|----|
| Sujets restants (C V-) | 126 | 102 | 74 | 56 | 34 | 18 | 11 | 5  |
| Sujets restants (C V+) | 51  | 36  | 22 | 15 | 9  | 4  | 1  | 0  |

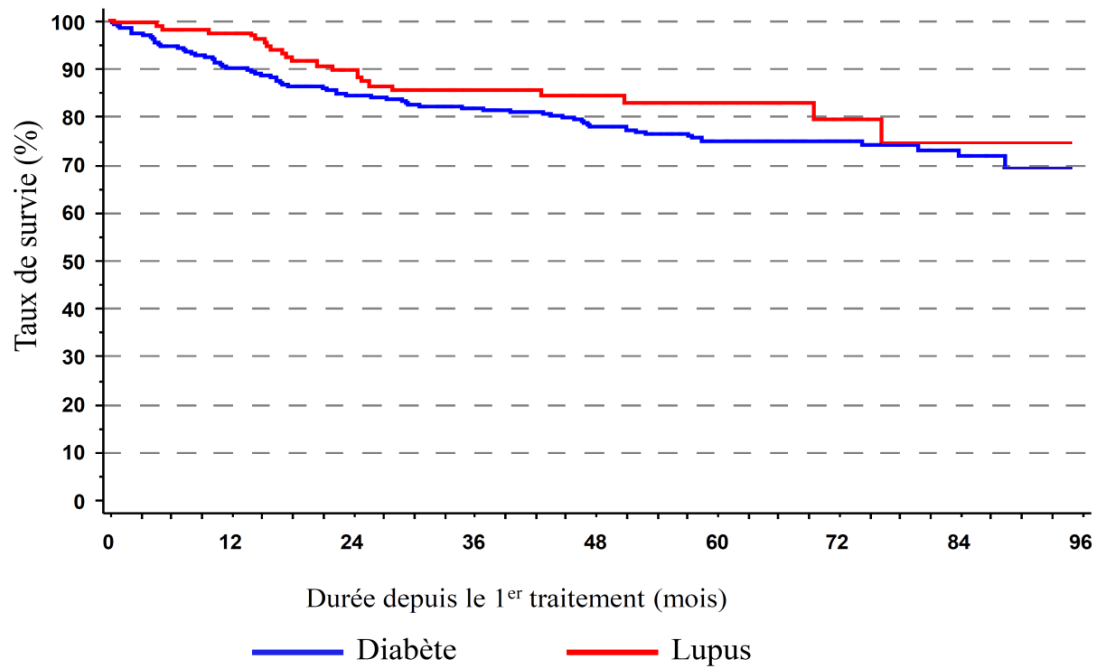
**Figure 25 : Survie des sujets lupiques en fonction de l'existence ou non de comorbidités CV à l'entrée en dialyse.** CV : Cardiovasculaire, CV + : présence de comorbidités CV à l'initiation de la dialyse, CV- : absence de comorbidités CV à l'initiation de la dialyse

|             | CV- |       | CV+ |       |
|-------------|-----|-------|-----|-------|
|             | n   | %     | n   | %     |
| Décès CV    | 2   | 16,67 | 5   | 27,78 |
| Cancer      | 1   | 8,33  | 0   | 0     |
| Infectieuse | 1   | 8,33  | 3   | 16,67 |
| Autre       | 8   | 66,67 | 10  | 55,56 |

**Tableau 16 : Causes de décès selon l'existence (CV+) ou non (CV-) de comorbidités CV à l'initiation de la dialyse.** CV : Cardiovasculaire. p=NS

### *Appariement des sujets lupiques et diabétiques*

La survie à 5 ans chez les diabétiques est de 75,1% et de 70,2% à 8 ans (Figure 26). Chez les lupiques auxquels ils sont appariés, la survie à 5 ans est de 82,5% et de 74,5% à 8 ans ( $p=0,068$ ). Il y a eu au total 81 décès (dont 23, soit 28,4%, de cause CV) dans le groupe diabète et 46 (dont 10, soit 21,7%, de cause CV,  $p=NS$ ) dans le groupe lupus. Les détails des causes de décès sont répertoriés dans le Tableau 17.



| Temps (mois)              | 12  | 24  | 36  | 48  | 60  | 72 | 84 | 96 |
|---------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|
| Sujets à risque (lupus)   | 276 | 212 | 153 | 119 | 73  | 43 | 23 | 10 |
| Sujets à risque (diabète) | 310 | 268 | 225 | 187 | 145 | 98 | 53 | 24 |

**Figure 26 : Survie des sujets lupiques (en rouge) et diabétiques (en bleu) dialysés après appariement sur le sexe et l'âge. p=NS**

|                                                       | Diabète |         | Lupus |         | p  |
|-------------------------------------------------------|---------|---------|-------|---------|----|
| Cause CV n (%)                                        | 23      | (28,4)  | 10    | (21,75) | NS |
| IDM n (%)                                             | 6       | (7,41)  | 0     |         |    |
| Autres cardiopathies ischémiques n (%)                | 2       | (2,47)  | 0     |         |    |
| Cardiopathie hypertensive n (%)                       | 1       | (1,23)  | 0     |         |    |
| IC n (%)                                              | 4       | (4,94)  | 2     | (4,35)  |    |
| Troubles du rythme n (%)                              | 0       |         | 4     | (8,70)  |    |
| AVC/AIT n (%)                                         | 4       | (4,94)  | 2     | (4,35)  |    |
| Autres maladies de l'appareil circulatoire n (%)      | 6       | (7,41)  | 2     | (4,35)  |    |
| Cancer n (%)                                          | 4       | (4,94)  | 2     | (4,35)  | NS |
| Diabète n (%)                                         | 1       | (1,23)  | 0     |         | NS |
| Maladies infectieuses n (%)                           | 8       | (9,88)  | 6     | (13,04) | NS |
| Cachexie n (%)                                        | 5       | (6,17)  | 2     | (4,35)  | NS |
| Hyperkaliémie n (%)                                   | 2       | (2,47)  | 0     |         | NS |
| Maladies du foie n (%)                                | 1       | (1,23)  | 0     |         | NS |
| Mort rapide ou inattendue, choc, sans précision n (%) | 11      | (13,58) | 4     | (8,70)  | NS |
| Cause inconnue n (%)                                  | 11      | (13,58) | 8     | (17,39) | NS |
| Autres causes connues n (%)                           | 15      | (18,52) | 14    | (30,43) | NS |

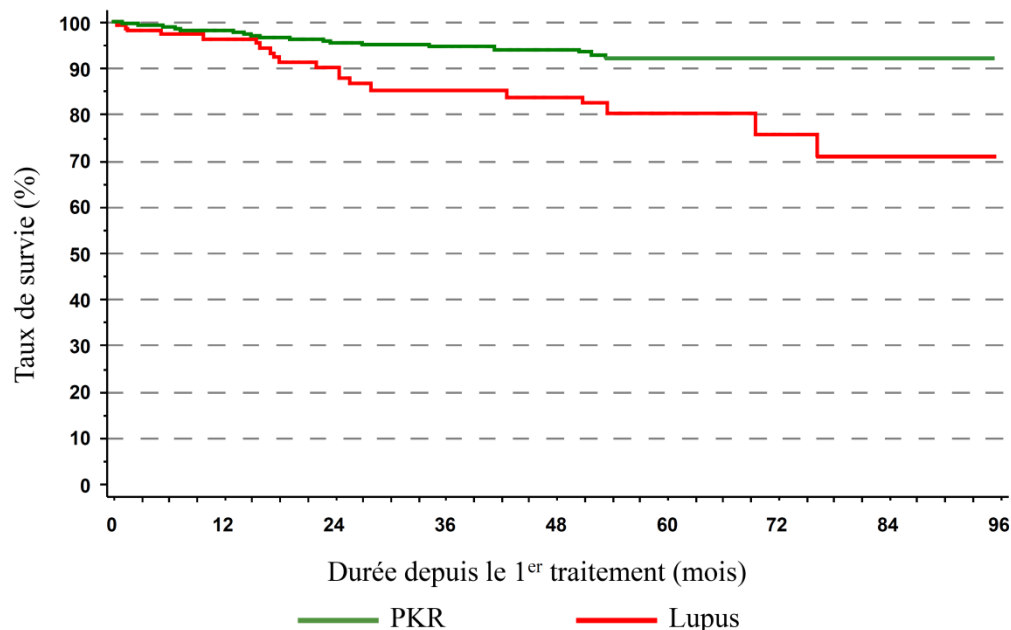
**Tableau 17 : Causes de décès en dialyse des patients lupiques et diabétiques, après appariement sur le sexe et l'âge.** CV : Cardiovasculaire, IDM : infarctus du myocarde, IC : insuffisance cardiaque, AVC/AIT : Accident vasculaire cérébral/Accident ischémique transitoire.

#### *Appariement des sujets lupiques et polykystiques*

Concernant les sujets polykystiques appariés aux sujets lupiques, la survie à 5 ans était de 79,9% pour les lupiques, et de 70,9% à 8 ans, contre 92,2% chez les polykystiques à 5 et 8 ans ( $p < 0,001$ ) (Figure 27). Les sujets lupiques ont un HR de mourir 3,15 fois plus important que les polykystiques (IC95% : [1,78-5,56]).

Les détails des causes de décès sont donnés dans le Tableau 18. Au total, 37 sujets lupiques (dont 10, soit 27,04%, de cause CV) et 18 patients polykystiques (dont 5, soit 27,79%, de cause CV,  $p = \text{NS}$ ) sont décédés en dialyse pendant le suivi.





| Temps (mois)            | 12  | 24  | 36  | 48  | 60  | 72 | 84 | 96 |
|-------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|
| Sujets à risque (Lupus) | 202 | 153 | 102 | 78  | 49  | 21 | 11 | 4  |
| Sujets à risque (PKR)   | 253 | 231 | 200 | 171 | 127 | 92 | 56 | 18 |

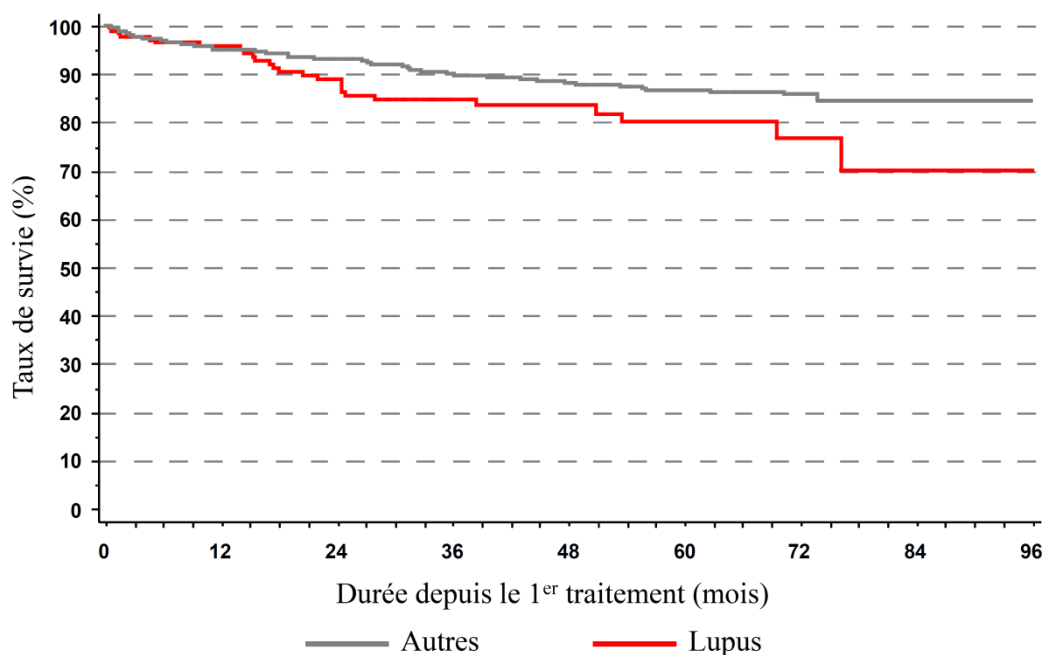
**Figure 27 : Survie des sujets lupiques (en rouge) et polykystiques (en vert) dialysés après appariement sur le sexe et l'âge. PKR : Polykystose rénale autosomique dominante.  $p < 0,001$**

|                                                       | Lupus      | PKR       | p  |
|-------------------------------------------------------|------------|-----------|----|
| Cause CV n (%)                                        | 10 (27,04) | 5 (27,79) | NS |
| Autres cardiopathies ischémiques n (%)                | 0          | 1 (5,56)  |    |
| IC n (%)                                              | 4 (10,81)  | 1 (5,56)  |    |
| Troubles du rythme n (%)                              | 2 (5,41)   | 0         |    |
| AVC/AIT n (%)                                         | 2 (5,41)   | 2 (11,11) |    |
| Autres maladies de l'appareil circulatoire n (%)      | 2 (5,41)   | 1 (5,56)  |    |
| Cancer n (%)                                          | 0          | 3 (16,67) | NS |
| Maladies infectieuses n (%)                           | 4 (10,81)  | 1 (5,56)  | NS |
| Cachexie n (%)                                        | 2 (5,41)   | 1 (5,56)  | NS |
| Mort rapide ou inattendue, choc, sans précision n (%) | 2 (5,41)   | 3 (16,67) | NS |
| Cause inconnue n (%)                                  | 6 (16,22)  | 1 (5,56)  | NS |
| Autres causes connues n (%)                           | 13 (35,14) | 4 (22,22) | NS |

**Tableau 18 : Causes de décès en dialyse des patients lupiques et polykystiques, après appariement sur le sexe et l'âge. PKR : Polykystose rénale autosomique dominante, CV : Cardiovasculaire, IDM : infarctus du myocarde, IC : insuffisance cardiaque, AVC/AIT : Accident vasculaire cérébral/Accident ischémique transitoire.**

### Appariement des sujets lupiques aux dialysés non diabétiques, non polykystiques

En ce qui concerne les autres patients dialysés appariés aux lupiques, la mortalité est plus importante chez les patients atteints de lupus : en effet, la survie à 5 ans des lupiques est de 79,6% et de 70,26% à 8 ans, contre 86,47% à 5 ans et 84,47% à 8 ans pour les autres patients dialysés ( $p<0,01$ ) (Figure 28). Les lupiques ont ainsi un HR de mourir de 1,7 par rapport aux autres patients dialysés (IC 95% [1,13-2,54]). Les décès de cause CV représentent 20% des décès des sujets lupiques contre 9,09% chez les autres patients dialysés ( $p=NS$ ) (Tableau 19).



| Temps (mois)             | 12  | 24  | 36  | 48  | 60  | 72  | 84  | 96 |
|--------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| Sujets à risque (Lupus)  | 274 | 210 | 141 | 109 | 69  | 39  | 21  | 9  |
| Sujets à risque (Autres) | 321 | 294 | 267 | 246 | 204 | 146 | 103 | 53 |

**Figure 28 : Survie des sujets lupiques (en rouge) et non lupiques, non polykystiques, non diabétiques (Autres, en gris) dialysés après appariement sur le sexe et l'âge.  $p<0,01$**

|                                                       | Lupus   | Autres    | p  |
|-------------------------------------------------------|---------|-----------|----|
| Cause CV n (%)                                        | 10 (20) | 4 (9,09)  | NS |
| IDM n (%)                                             | 0       | 1 (2,27)  |    |
| IC n (%)                                              | 2 (4)   | 2 (4,55)  |    |
| Troubles du rythme n (%)                              | 4 (8)   | 0         |    |
| AVC/AIT n (%)                                         | 2 (4)   | 1 (2,27)  |    |
| Autres maladies de l'appareil circulatoire n (%)      | 2 (4)   | 0         |    |
| Maladies rénales n (%)                                | 0       | 1 (2,27)  | NS |
| Cancer n (%)                                          | 2 (4)   | 7 (15,91) | NS |
| Maladies infectieuses n (%)                           | 8 (16)  | 8 (18,18) | NS |
| Cachexie n (%)                                        | 4 (8)   | 6 (13,64) | NS |
| Maladies du foie n (%)                                | 0       | 1 (2,27)  | NS |
| Mort rapide ou inattendue, choc, sans précision n (%) | 6 (12)  | 3 (6,82)  | NS |
| Cause inconnue n (%)                                  | 8 (16)  | 7 (15,91) | NS |
| Autres causes connues n (%)                           | 12 (24) | 7 (15,91) | NS |

**Tableau 19 : Causes de décès en dialyse des patients lupiques et non lupiques, non polykystiques, non diabétiques (Autres), après appariement sur le sexe et l'âge.** CV : Cardiovasculaire, IDM : infarctus du myocarde, IC : insuffisance cardiaque, AVC/AIT : Accident vasculaire cérébral/Accident ischémique transitoire.

### *Synthèse des études de survie*

Il apparaît ainsi que la survie des sujets lupiques en dialyse est effondrée en cas d'antécédent CV. Elle est globalement superposable à celle des diabétiques, mais est clairement moins bonne que celle des polykystiques ou des autres dialysés. Les patients lupiques apparaissent donc comme un groupe à haut risque de mortalité. Toutefois, la mortalité CV spécifique semble avoir la même fréquence relative quel que soit le groupe.

### *Etude des facteurs associés à une surmortalité*

Les facteurs associés à la mortalité ont été étudiés exclusivement dans la population lupique, censurée à la greffe. L'analyse porte donc sur 261 patients.

En analyse univariée (Tableau 20), on remarque que l'âge à l'entrée en dialyse est corrélé à une surmortalité avec un HR de 1,058/an ( $p < 0,001$ , IC95% [1,038-1,079]). Cette corrélation est également retrouvée lorsque les patients sont stratifiés par classes d'âge, avec un HR de mortalité de 15,95 pour les plus de 75 ans comparés aux 20-44 ans ( $p < 0,001$ , IC95% [5,52-46,15]).

En revanche, la présence à l'inclusion des FDR considérés comme traditionnels comme le sexe masculin, le diabète, l'HTA ou le tabagisme n'est pas significativement associée à la mortalité des patients lupiques. La même chose est observée avec l'IMC, l'albuminémie et l'hémoglobine initiaux.

Les facteurs significativement associés à la mortalité sont les antécédents de maladie CV quelle qu'elle soit (HR 4,01,  $p < 0,001$ , IC95% [1,96-8,22]), en particulier les troubles du rythme (HR 4,05,  $p < 0,001$ , IC95% [1,8-9,12]), les AVC/AIT (HR 3,07,  $p = 0,014$ , IC95% [1,26-7,53]), l'AOMI (HR 3,46,  $p = 0,02$ , IC 95% [1,2-10,01]), l'IC (HR 2,23,  $p = 0,045$ , IC95% [1,02-4,88]), surtout de classe III-IV, et la coronaropathie (HR 3,07,  $p = 0,039$ , IC95% [1,06-8,92]). Les antécédents de cancer ne semblent pas corrélés à la mortalité mais l'insuffisance respiratoire chronique l'est fortement (HR 6,77,  $p < 0,001$ , IC95% [2,98-15,41]).

En analyse multivariée (Tableau 21) : plusieurs modèles ont été testés :

- Modèle 1 : prise en compte uniquement de l'âge et du sexe : seul l'âge est significativement associé à une surmortalité (HR 1,057/an, IC95% [1,037-1,078])
- Modèle 2 : prise en compte de l'âge et du sexe, mais aussi des comorbidités CV à l'initiation de la dialyse et des troubles du rythme : seuls l'âge (HR 1,058/an, IC95% [1,034-1,083]) et les antécédents d'AVC/AIT sont associés à une surmortalité (HR 2,77, IC95% [1,01-7,6])
- Modèle 3 : prise en compte de l'âge, du sexe et de la présence d'un antécédent CV quel qu'il soit : seul le sexe ne semble pas être lié à la survie (âge : HR 1,049/an, IC95% [1,028-1,071], antécédent CV : HR 2,84, IC95% [1,33-6,07])
- Modèle 4 : prise en compte en plus des paramètres du modèle 3 des antécédents de cancer ou d'insuffisance respiratoire : là encore, l'âge et les antécédents CV sont associés à une mortalité plus importante mais également l'insuffisance respiratoire (HR 2,85, IC95% [1,07-7,6]).

Les antécédents d'IDM n'ont pas été inclus dans l'analyse multivariée en raison du trop faible effectif ( $n=8$ ).

Le risque de décès en dialyse chez les lupiques s'élève donc constamment avec l'âge, mais également en cas d'antécédent de maladie CV quelle qu'elle soit, plus particulièrement d'AVC/AIT, ou en cas d'insuffisance respiratoire chronique.

|                                  | HR    | p      | IC95%        | Nombre d'évènements | Données manquantes (n) |
|----------------------------------|-------|--------|--------------|---------------------|------------------------|
| Sexe masculin                    | 0,59  | 0,17   | [0,28-1,25]  |                     | 0                      |
| Age                              |       |        |              |                     | 0                      |
| 0-19 ans                         | 1,22  | 0,85   | [0,15-9,34]  |                     |                        |
| 20-44 ans                        | 1     |        |              |                     |                        |
| <b>45-64 ans</b>                 | 3,37  | 0,01   | [1,32-8,58]  |                     |                        |
| <b>65-74 ans</b>                 | 10,9  | <0,001 | [3,43-34,64] |                     |                        |
| <b>&gt; 75 ans</b>               | 15,95 | <0,001 | [5,52-46,15] |                     |                        |
| Diabète                          | 1,93  | 0,28   | [0,58-6,44]  | 3                   | 25                     |
| HTA                              | 0,94  | 0,87   | [0,43-2,04]  |                     | 30                     |
| Tabac                            |       |        |              |                     | 76                     |
| Non-fumeur                       | 1     |        |              | 16                  |                        |
| Ex fumeur                        | 0,8   | 0,73   | [0,23-2,76]  | 3                   |                        |
| Fumeur                           | 1,15  | 0,79   | [0,42-3,14]  | 5                   |                        |
| IMC (kg/m²)                      |       |        |              |                     | 63                     |
| <18,5                            | 1,7   | 0,3    | [0,63-4,6]   | 6                   |                        |
| 18,5-23                          | 1     |        |              | 11                  |                        |
| 23-25                            | 0,29  | 0,23   | [0,04-2,24]  | 1                   |                        |
| 25-30                            | 0,82  | 0,77   | [0,23-2,97]  | 3                   |                        |
| >30                              | 3,13  | 0,14   | [0,69-14,22] | 2                   |                        |
| <b>Coronaropathie</b>            | 3,07  | 0,039  | [1,06-8,92]  | 4                   | 31                     |
| IDM                              | 2,69  | 0,18   | [0,64-11,39] | 2                   | 30                     |
| <b>IC</b>                        | 2,23  | 0,045  | [1,02-4,88]  | 9                   | 31                     |
| Classe IC                        |       |        |              |                     | 34                     |
| I-II                             | 1,67  | 0,35   | [0,57-4,87]  |                     |                        |
| <b>III-IV</b>                    | 3,48  | 0,02   | [1,18-10,25] |                     |                        |
| <b>AOMI</b>                      | 3,46  | 0,02   | [1,2-10,01]  | 4                   | 28                     |
| Classe AOMI                      |       |        |              |                     | 28                     |
| I-II                             | 3,18  | 0,059  | [0,96-10,58] |                     |                        |
| III-IV                           | 4,72  | 0,13   | [0,63-35,11] |                     |                        |
| <b>AVC/AIT</b>                   | 3,07  | 0,014  | [1,26-7,53]  | 6                   | 30                     |
| <b>Troubles du rythme</b>        | 4,05  | <0,001 | [1,8-9,12]   | 8                   | 28                     |
| <b>Antécédent CV</b>             | 4,01  | <0,001 | [1,96-8,22]  | 18                  | 34                     |
| Cancer                           | 1,79  | 0,57   | [0,24-13,2]  | 1                   | 28                     |
| <b>Insuffisance respiratoire</b> | 6,77  | <0,001 | [2,98-15,41] | 8                   | 29                     |

**Tableau 20 : Analyse univariée des facteurs associés à un surrisque de décès chez les patients lupiques dialysés.** HR : Hazard Ratio, IC95% : intervalle de confiance à 95%, HTA : hypertension artérielle, IMC : Index de masse corporelle, IDM : infarctus du myocarde, IC : insuffisance cardiaque, AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs, CV : Cardiovasculaire, AVC/AIT : Accident vasculaire cérébral/Accident ischémique transitoire. En gras : p<0,05

|                                  | Modèle 1 |        |             | Modèle 2 |        |             | Modèle 3 |        |             | Modèle 4 |        |              |
|----------------------------------|----------|--------|-------------|----------|--------|-------------|----------|--------|-------------|----------|--------|--------------|
|                                  | HR       | p      | IC95%       | HR       | p      | IC95%       | HR       | p      | IC95%       | HR       | p      | IC95%        |
| Sexe                             | 0,692    | 0,34   | [0,32-1,48] | 0,57     | 0,19   | [0,24-1,33] | 0,82     | 0,62   | [0,37-1,79] | 1,19     | 0,7    | [0,48-2,98]  |
| <b>Age</b>                       | 1,057    | <0,001 | [1,04-1,08] | 1,058    | <0,001 | [1,03-1,08] | 1,049    | <0,001 | [1,03-1,07] | 1,046    | <0,001 | [1,02-1,07]  |
| Coronaropathie                   |          |        |             | 0,56     | 0,39   | [0,15-2,12] |          |        |             |          |        |              |
| IC                               |          |        |             | 1,65     | 0,3    | [0,64-4,23] |          |        |             |          |        |              |
| Tr du rythme                     |          |        |             | 1,98     | 0,17   | [0,74-5,32] |          |        |             |          |        |              |
| <b>AVC/AIT</b>                   |          |        |             | 2,77     | 0,048  | [1,01-7,6]  |          |        |             |          |        |              |
| AOMI                             |          |        |             | 0,6      | 0,46   | [0,16-2,33] |          |        |             |          |        |              |
| <b>CV</b>                        |          |        |             |          |        |             | 2,84     | 0,007  | [1,33-6,07] | 2,76     | 0,01   | [1,29-5,91]  |
| <b>Insuffisance respiratoire</b> |          |        |             |          |        |             |          |        |             | 2,85     | 0,036  | [1,07-7,6]   |
| Cancer                           |          |        |             |          |        |             |          |        |             | 2,23     | 0,44   | [0,29-17,13] |

**Tableau 21 : Analyse multivariée des facteurs associés à un surrisque de décès chez les patients lupiques dialysés.** HR : Hazard Ratio, IC95% : intervalle de confiance à 95%, IC : insuffisance cardiaque, AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs, CV : Cardiovasculaire, AVC/AIT : Accident vasculaire cérébral/Accident ischémique transitoire. Modèle 1 : prise en compte de l'âge et du sexe, Modèle 2 : âge, sexe, détail des antécédents CV, troubles du rythme, Modèle 3 : âge, sexe, antécédent CV global, Modèle 4 : âge, sexe, antécédent CV global, insuffisance respiratoire, cancer. En gras : p<0,05

Le lupus semblant ainsi associé à une surmortalité en dialyse, l'accès à la transplantation rénale de ces patients a été analysé.

## Accès à la greffe

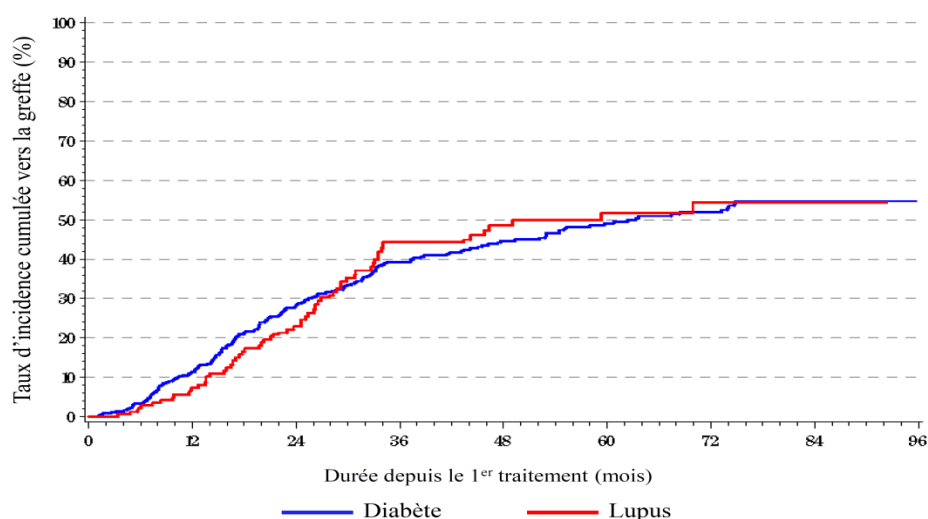
L'accès à la greffe des patients lupiques a été étudié après appariement avec les autres sujets dialysés.

Les sujets lupiques semblent être autant transplantés que les diabétiques mais le sont significativement moins que les autres patients dialysés, en particulier polykystiques.

En effet, à 8 ans, 54,4% [46,7%-61,5%] des lupiques appariés aux diabétiques ont été transplantés contre 54,7% [48,6%-60,4%] des diabétiques, avec des courbes qui se superposent (Figure 29).

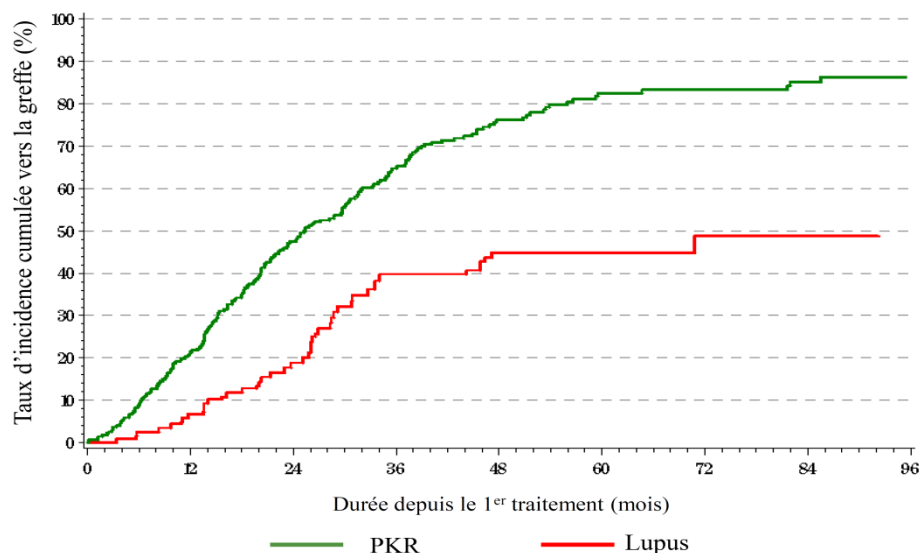
En revanche, dans le groupe apparié aux polykystiques, 48,8% [39,4%-57,4%] des lupiques sont transplantés contre 85,3% [80%-90,7%] des polykystiques à 8 ans (Figure 30). On observe également un plateau dans l'accès à la transplantation. Celui-ci apparaît à 3 ans chez les patients lupiques et 5 ans chez les patients polykystiques.

Après appariement des sujets lupiques aux autres dialysés, 50,9% [43,2%-58,1%] des patients sont transplantés à 8 ans en cas de lupus contre 74% [67,9%-79,1%] en cas d'autre néphropathie initiale non diabétique non PKR (Figure 31).

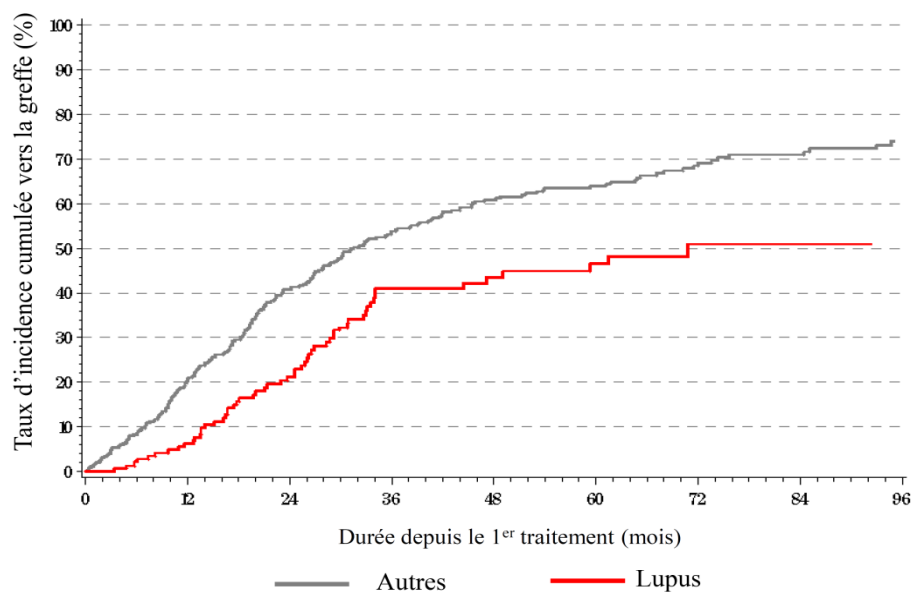


| Temps (mois)              | 0   | 12  | 24  | 36  | 48  | 60 | 72 | 84 | 96 |
|---------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|
| Sujets à risque (Diabète) | 365 | 307 | 231 | 170 | 130 | 83 | 47 | 22 | 8  |
| Sujets à risque (Lupus)   | 365 | 261 | 174 | 92  | 63  | 32 | 12 | 10 | 4  |

**Figure 29 : Accès à la greffe des sujets lupiques (en rouge) et diabétiques (en bleu) dialysés après appariement sur le sexe et l'âge.**



**Figure 30 : Accès à la greffe des sujets lupiques (en rouge) et polykystiques (en vert) dialysés après appariement sur le sexe et l'âge.**



**Figure 31 : Accès à la greffe des sujets lupiques (en rouge) et ni lupiques, ni diabétiques, ni polykystiques (en gris) dialysés après appariement sur le sexe et l'âge.**



## DISCUSSION

Cette étude montre ainsi que la prévalence des événements CV chez les patients lupiques avant l'initiation de la dialyse est intermédiaire entre celle observée chez les sujets diabétiques (maximale) et les polykystiques ou les autres insuffisants rénaux terminaux (minimale) de mêmes âge et sexe. Les principales comorbidités CV des sujets lupiques sont, par ordre de fréquence, l'IC puis les AVC/AIT et les coronaropathies. Dans tous les cas, l'âge est fortement associé aux événements CV. Pendant le suivi en dialyse, les sujets lupiques ont progressé sur la coronaropathie et les AVC/AIT. L'évolution globale des comorbidités CV des patients lupiques est comparable à celle des diabétiques (+ 9-11%). De plus, la mortalité des patients lupiques censurée à la greffe est identique à celle des diabétiques et est significativement plus élevée que celle des sujets polykystiques ou des autres sujets dialysés. Les facteurs associés à la mortalité chez les patients lupiques sont l'âge, la présence d'antécédent CV, en particulier les AVC/AIT, et la présence d'une insuffisance respiratoire. Ainsi, la présence de comorbidités CV à l'initiation de la dialyse altère nettement la survie des patients lupiques en dialyse. Concernant l'accès à la greffe, il s'avère que les lupiques sont autant transplantés que les diabétiques du même âge et du même sexe mais nettement moins que les sujets polykystiques ou que les autres dialysés.

Cette étude étant une étude de registre, elle permet de s'affranchir de biais de sélection, contrairement à une étude mono/multicentrique. En effet, une étude multicentrique serait biaisée par le type de centre choisi (centre lourd, unité de dialyse médicalisée, autodialyse), les pratiques médicales de chaque centre, et les conditions socio-économiques des patients. Elle permet également d'avoir une puissance plus grande. Cependant, le registre pose le problème de l'exhaustivité des données qui n'est pas toujours complète. La qualité du recueil est cependant régulièrement contrôlée par le réseau REIN.

Malgré l'appariement sur l'âge, les patients lupiques restent plus jeunes que les patients des groupes contrôles. Ceci est dû au choix de l'appariement à 5 ans près. En effet, en cas d'appariement exact sur l'âge, les effectifs auraient été considérablement réduits (60 patients lupiques inclus en moyenne). Ceci pourrait sous-estimer la morbi-mortalité CV des patients lupiques.

Il s'agit de la première étude comparant la prévalence des comorbidités CV à l'initiation de la dialyse entre les patients lupiques et les patients atteints d'autres néphropathies. Ainsi, après appariement sur l'âge et le sexe, les lupiques ont autant d'insuffisance cardiaque que les diabétiques (18,3%) mais 3 fois plus que les polykystiques et 2 fois plus que les autres sujets dialysés. En ce qui concerne la coronaropathie, elle est 2 fois moins fréquente chez les patients lupiques (7%) que chez les diabétiques, et sans différence significative par rapport aux deux autres populations contrôle. Cependant, les AVC/AIT sont aussi fréquents chez les patients atteints de lupus (7,8%) que chez ceux ayant un diabète mais 3,5 fois plus fréquents que chez les polykystiques et 1,7 fois plus que chez les autres sujets dialysés. Pour l'AOMI, la prévalence n'est différente qu'entre les sujets lupiques et les sujets diabétiques (6,5 vs 21,8%

$p < 0,001$ ). Ces différences de phénotype sont probablement liées à des différences de FDR CV traditionnels ou spécifiques à la néphropathie initiale.

Concernant l'évolution de la morbidité CV en dialyse, on observe que les patients lupiques développent globalement autant de maladies CV que les patients diabétiques auxquels ils sont appariés mais avec une progression sur les coronaropathies et les AVC/AIT chez les patients lupiques et sur les coronaropathies et l'AOMI chez les patients diabétiques. Ceci suggère un haut risque CV chez les patients lupiques. Ces résultats sont contradictoires avec ceux observés par Ward en 2000 (51), qui retrouvaient un plus grand nombre d'hospitalisations pour AVC/AIT ou coronaropathie chez les patients diabétiques que lupiques.

Il n'a pas été possible d'étudier la survie sans évènement CV des patients. En effet, on peut regretter le nombre important de données manquantes, avec absence de données évolutives pour 1/3 de la cohorte de patients lupiques et donc le manque de puissance de cette étude. Un autre problème est que ce registre n'enregistre pas les récurrences des évènements CV. En effet, quand un patient a eu un AVC, le suivant n'est pas comptabilisé. Un certain nombre d'évènements est donc manquant. Les données de la littérature à ce sujet sont toutes exprimées en patients-années. Il a été choisi de ne pas le faire ici en raison des données manquantes, que ce soit à l'initiation de la dialyse ou pendant le suivi, ce qui paraissait causer un biais trop important. De même, l'évolution des comorbidités CV chez les patients polykystiques et chez les autres patients dialysés n'a pas été étudiée en raison de la trop grande différence de mortalité et d'accès à la greffe entre les lupiques et ces populations, entraînant un biais lié à la censure à la greffe.

Nous avons choisi de censurer les données à la greffe en raison de la nette diminution du risque CV et de la mortalité après la greffe. On peut donc supposer que les patients qui sont suivis le plus longtemps ou du moins qui restent dialysés sont les plus graves. Toutefois, ce biais est valable pour tous les groupes étudiés. Son impact est donc probablement faible.

La mortalité des patients lupiques pendant la dialyse, quant à elle, est très impactée par l'existence de comorbidités CV avant l'initiation de la dialyse, ce, dès la première année de suivi. L'existence de comorbidités CV avant le stade d'insuffisance rénale terminale pourrait soit être la cause d'une mortalité plus précoce, soit un marqueur d'un plus mauvais état général des patients lui-même responsable d'une surmortalité, soit plus probablement à la fois un marqueur et un facteur de risque de mourir en dialyse. De nombreuses études montrent que les maladies CV préexistantes à la dialyse sont un facteur de mauvais pronostic sur la survie (55). Il est toutefois surprenant de noter que la surmortalité des patients ayant des antécédents CV n'est pas uniquement d'origine CV mais également infectieuse. Cependant, les effectifs sont faibles. Il serait intéressant de le confirmer sur une plus grande population.

La mortalité globale à 5 ans et à plus long terme des patients lupiques est superposable à celle rapportée dans la littérature par Cheigh *et al* (49) (83% vs 81% à 5 ans, 77% de survie à 8 ans dans notre cohorte vs 75% à 10 ans dans l'étude de Cheigh *et al*). Cependant, les patients transplantés étaient inclus par Cheigh *et al* dans les études de survie, ce qui peut faussement améliorer le pronostic de leur cohorte. La mortalité de notre cohorte est

difficilement comparable à celle de Yap *et al* (47) car la durée moyenne de suivi en dialyse n'est pas connue dans leur étude.

Toutefois, ce travail confirme la surmortalité des patients lupiques comparée à celle des autres patients dialysés observée par Sule *et al* (52) en 2011, alors même qu'ils n'avaient pas ajusté leurs données sur le sexe et l'âge mais n'avaient pas étudié les sujets diabétiques séparément.

Il apparaît par ailleurs que la proportion de la mortalité CV spécifique est de 22,6% chez les lupiques. Ces données sont difficilement comparables à celles de la littérature : Cheigh *et al* en 1990 (25) observaient une mortalité CV des patients lupiques de 42,9% (n=6/14) et Yap *et al* (23) de 14% (n=1/7), soit sur de très petits effectifs. Cependant, dans la cohorte de Sule *et al* (28), la mortalité CV des patients lupiques adultes était de 30% contre 25% chez les autres sujets dialysés (p= inconnu). Ces chiffres semblent proches de ceux retrouvés dans la population générale (30,6% de décès CV chez les femmes, 25,4% chez les hommes, (11)) non appariée sur l'âge.

En outre, la mortalité CV spécifique en dialyse des patients lupiques apparaît superposable à celle des patients diabétiques, polykystiques et des autres patients dialysés dans cette étude. Cependant, la mortalité CV des patients ni lupiques ni diabétiques, ni polykystiques est de 9,1% (n=6, p=NS), la puissance est peut-être insuffisante pour observer une différence significative avec les patients lupiques. Néanmoins, l'hypothèse d'une mortalité CV identique en dialyse des patients, quelle que soit la cause de leur insuffisance rénale, laisserait supposer que le lupus ne confère pas de surrisque CV pendant cette période.

Les principaux FDR de mortalité globale des lupiques dialysés sont l'âge, la présence de une ou plusieurs comorbidités CV à l'initiation de la dialyse (en particulier les AVC/AIT) et l'insuffisance respiratoire chronique. Étonnamment, le sexe masculin n'est associé ni à une plus grande prévalence des comorbidités CV ni à une surmortalité. La population lupique apparaît ainsi comme une population à risque CV intermédiaire entre les diabétiques et les autres patients dialysés mais à haut risque de mortalité, avec un impact fort de la maladie CV préexistante à l'épuration extra-rénale. Il semble donc important de prévenir la maladie CV dès le diagnostic du lupus. Il serait cependant intéressant de connaître, du diagnostic du lupus à l'initiation de la dialyse, l'activité du lupus, le nombre et la sévérité des poussées, la durée du suivi, la présence ou non d'un SAPL et d'antécédents d'AVC/AIT liés au SAPL, le taux de CRP (C-Reactive Protein), le traitement suivi (antiagrégants plaquettaires, anticoagulants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, corticoïdes, autres immunosuppresseurs) pouvant tous influencer la survie et les événements CV. Ceci permettrait de préciser si la maladie CV est un marqueur ou un facteur de risque. Le recueil de ces données pourrait faire l'objet d'une prochaine étude. Quant à l'insuffisance respiratoire, il serait intéressant d'en connaître la cause. En effet, il ne s'agit pas d'une complication classique du lupus.

En ce qui concerne l'accès à la greffe, il est étonnant de constater que celui des sujets lupiques est superposable à celui des diabétiques mais très inférieur à celui des polykystiques (presque 2 fois moins) ou des autres patients dialysés. Si le défaut d'accès à la greffe est envisagé comme un indicateur de mortalité globale et particulièrement CV (24), cette

observation confirme que la population lupique dialysée est plus proche de celle des diabétiques que des autres dialysés. Néanmoins, il serait intéressant de savoir si ces sujets sont particulièrement immunisés (multiples antécédents transfusionnels ?) ou ont un groupe sanguin rare ou un SAPL. En effet, le SAPL est associé à un risque élevé de thromboses en post-transplantation et en est un facteur de mauvais pronostic (56). Cette différence pourrait peut-être également s'expliquer par une inscription plus tardive sur liste de transplantation. Effectivement, certains patients lupiques sont dialysés suite à une insuffisance rénale aigue sans récupération de fonction rénale au décours. Ces patients seront inscrits au moins 3 mois après le début de l'épuration extra-rénale alors que les polykystiques ou les patients ayant une néphropathie lentement progressive sont plus souvent inscrits longtemps avant le début de la dialyse. Par ailleurs, ces patients ont probablement plus de comorbidités et un moins bon état général que les autres patients en insuffisance rénale terminale (notamment à cause des traitements immunosuppresseurs), ce qui freinerait leur inscription sur liste d'attente. Une autre raison à ces différences pourrait être une peur des néphrologues quant au risque infectieux ou de récurrence de la maladie initiale sur le greffon. Il a néanmoins été montré que le risque de récurrence sur le transplant est faible et que la survie des patients et des greffons était superposable à celle des autres patients (57), sous réserve de bien les sélectionner et préparer les candidats à la greffe. Ce défaut d'accès à la greffe pourrait faire l'objet d'une prochaine étude afin d'en identifier les causes.

## CONCLUSION

Cette étude a ainsi permis de montrer que la population lupique dialysée est une population à haut risque cardiovasculaire, avec une prévalence de comorbidités CV à l'entrée en dialyse intermédiaire entre celle des patients diabétiques et des autres sujets dialysés (polykystiques ou non) et une évolution globale des comorbidités CV superposable à celle observée chez les diabétiques. Elle a surtout montré que les lupiques ont une mortalité en dialyse élevée, superposable à celle des patients diabétiques, avec autant de décès de cause CV, et que cette mortalité globale est supérieure à celle des autres sujets dialysés, en particuliers polykystiques de même âge et sexe. Le défaut d'accès à la greffe est par ailleurs flagrant.

Les enjeux futurs seraient 1/ de prévenir au maximum la maladie CV le plus précocement possible dans la prise en charge des patients lupiques, et 2/ de réaliser des études complémentaires afin de mieux comprendre les facteurs associés à leur surmortalité en dialyse et leur moindre accès à la greffe afin d'améliorer leurs chances de transplantation.

## ANNEXES

### Annexe 1 : Schéma de l'organisation du recueil d'informations sur les patients (REIN)

| DOSSIER INITIAL           | POINT ANNUEL              | RETOUR DE GREFFE          |
|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Contexte                  |                           |                           |
| Identification du patient | Identification du patient | Identification du patient |
| Unité de prise en charge  | Unité de prise en charge  | Unité de prise en charge  |
| Données initiales         |                           |                           |
| Etat clinique             | Etat clinique             | Etat clinique             |
| Traitement                | Traitement                | Traitement                |
| Items pédiatriques        | Items pédiatriques        | Items pédiatriques        |

| TRANSFERT VERS UNE AUTRE UNITE | TRANSFERT VERS LA GREFFE  | ARRET DE LA DIALYSE       |
|--------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Identification du patient      | Identification du patient | Identification du patient |
| Unité de prise en charge       | Unité de prise en charge  | Unité de prise en charge  |
| Date / Destination             | Date / Destination        | Date / motif              |

| ARRIVEE DANS UNE UNITE    | CHANGEMENT DE TRAITEMENT  | RETOUR APRES SEVRAGE      |
|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Identification du patient | Identification du patient | Identification du patient |
| Unité de prise en charge  | Unité de prise en charge  | Unité de prise en charge  |
| Traitement                | Traitement                | Traitement                |

| DECLARATION DE DECES      | PERDU DE VUE              |
|---------------------------|---------------------------|
| Identification du patient | Identification du patient |
| Unité de prise en charge  | Unité de prise en charge  |
| Date / causes             | Date                      |

## **Annexe 2 : Informations recueillies dans le registre REIN**

(\* = renseignement obligatoire)

\*Nom et prénom, \*Sexe, \*Date de naissance, \*Commune de naissance et \*de résidence

\*Unité de prise en charge, \*Entité gestionnaire, Médecin, Numéro de dossier dans l'unité

\*Date de première inclusion dans REIN, \*Contexte (dossier initial, suivi annuel...)

### **Données initiales :**

Biopsie rénale, \*Maladie rénale initiale, Créatininémie sérique, Albuminémie initiale, Hb initiale, Erythropoïétine, Activité

### Premier traitement de suppléance :

- \*Cocher la case correspondant au premier traitement de suppléance : dialyse ou greffe préemptive.

- \*La date du premier traitement de suppléance

Date de création de la première fistule artério-veineuse

Indiquer si la première séance d'hémodialyse a été réalisée avec un cathéter ou en urgence.

### Etat clinique :

Date du recueil de l'information

Poids sec, taille, Albuminémie, Hb, Erythropoïétine, Comorbidités, antécédents et facteurs de risque, Handicap, Marche, Hospitalisation depuis le dernier suivi

*Comorbidités, antécédents et facteurs de risque* : cocher toutes les cases appropriées : oui, non, information non disponible. La valeur par défaut d'un item lorsque toutes les cases sont vides, est celle d'une 'donnée manquante' qui fera l'objet d'un contrôle de qualité et/ou d'une saisie ultérieurs. Si l'information a été recherchée de façon sérieuse mais qu'elle n'est pas disponible dans le dossier médical (dossier classé, patient transféré etc...), il est possible de cocher 'non disponible' afin d'arrêter les procédures de contrôle qualité. Lorsque la personne qui va chercher l'information dans le dossier médical n'est pas le néphrologue traitant du patient, on peut considérer par défaut que lorsqu'une comorbidité n'est pas signalée dans le dossier, c'est qu'elle est absente et peut donc être cochée à 'non'. Ceci n'est pas valable pour le tabagisme, le traitement par insuline, les antécédents d'HTA essentielle et les sérologies virales.

- Au moins une comorbidité : cocher oui si le patient présente au moins une comorbidité présente dans la liste :

- \*Diabète : défini par une glycémie à jeun  $\geq 7,0$  mmol/l (1,26 g/l) ou par une glycémie post-prandiale  $\geq 11,1$  mmol/l (2 g/l) à deux reprises :
  - préciser si le diabète est de type 1 ou 2 :
  - cocher oui si le patient est traité par insuline.
- Antécédent d'HTA essentielle : défini par une histoire antérieure à l'insuffisance rénale de pression artérielle supérieure à 140 et/ou 90 mm Hg et/ou de prise d'un

traitement antihypertenseur. La présence d'une HTA dans le cadre de l'évolution de la néphropathie n'est pas à cocher puisque ce qui est recherché est l'HTA dite essentielle, source de néphroangiosclérose. Cela ne correspond également pas à l'HTA en dialyse.

- Tabac : cocher si le patient est fumeur actuel (au moins une cigarette par jour), ancien fumeur ou non-fumeur.
- Insuffisance respiratoire chronique ou BPCO (bronchopneumopathie chronique obstructive) : par convention, on parle d'insuffisance respiratoire chronique lorsqu'en état stable la PaO<sub>2</sub> est < à 60 mmHg quel que soit le niveau de la capnie ; l'état stable suppose un pH normal (7,37-7,43). La BPCO est définie par une toux avec expectoration permanente ou récidivante surtout matinale, 3 mois/an pendant 2 années consécutives. En pratique, ce qui est recherché est une pathologie respiratoire nécessitant un traitement spécifique ou responsable d'hospitalisations à répétition.
- Oxygénothérapie ou assistance ventilatoire à domicile : cocher si le patient a une insuffisance respiratoire chronique nécessitant une oxygénothérapie ou une assistance ventilatoire à domicile. Sont également à inclure les patients avec syndrome d'apnée du sommeil appareillés.
- Insuffisance cardiaque : cocher si le patient a une insuffisance cardiaque. Les patients ayant présenté des poussées d'œdème aigu du poumon avant la mise en dialyse doivent être considérés comme des stades I-II, même si ces épisodes ont été complètement résolutifs et n'ont pas récidivé depuis.
- Insuffisance coronarienne définie par un antécédent d'angioplastie ou de pontage, ou une coronaropathie documentée par un ECG d'effort, une coronarographie ou une scintigraphie au thallium.
- Infarctus du myocarde : infarctus du myocarde documenté (ECG, scintigraphie au thallium, Échographie, coronarographie etc...).
- Troubles du rythme ou de la conduction cardiaque : à cocher en cas de traitement spécifique avec un ou des antiarythmiques ou la présence d'un pace-maker ou d'un défibrillateur implantable.
- Artérite des membres inférieurs : cocher si le patient a une AOMI au stade I à II ou une AOMI au stade III à IV de la classification de Leriche.
- AVC : tout antécédent d'AVC documenté, avec ou sans séquelles résiduelles.
- AIT : tout antécédent d'épisode d'AIT documenté ou confirmé par un neurologue.

#### Transport

#### Inscription sur la liste d'attente de greffe.

#### Traitement actuel :

\*Date de début du traitement actuel

\*Modalité et méthode de la dialyse

#### **Point annuel :**

Date



Mêmes items que dans le dossier initial. La plupart des comorbidités à signaler sont des états absorbants (pathologie chronique ou antécédents), c'est-à-dire qu'ils sont cumulatifs à partir du début du traitement de l'IRC. Seuls les comorbidités ou facteurs de risques supplémentaires apparus depuis le dernier bilan sont rajoutés

**En cas de décès :**

Lieu et \*date du décès.

\*Cause du décès : selon la 10<sup>e</sup> classification internationale des maladies.

## BIBLIOGRAPHIE

1. D'Agostino RB, *et al.* General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care. The Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117:743-753
2. Bocchi EA, *et al.* Cardiomyopathy, adult valve disease and heart failure in South America. *Heart* 2009;95(3):181-189
3. Badimon JJ, Ibanez B, Cimmino G. Genesis and dynamics of atherosclerotic lesions: implications for early detection. *Cerebrovasc Dis.* 2009;27(S1):S38-S47
4. Ross R. Atherosclerosis — an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340(2):115-126
5. E. Gruson, J Dallongeville. Définition des facteurs de risque cardiovasculaire selon les recommandations nationales. *La Lettre de la NSFA* 2007;32
6. Meisinger C, Döring A, Löwel H; KORA Study Group. Chronic kidney disease and risk of incident myocardial infarction and all-cause and cardiovascular disease mortality in middle-aged men and women from the general population. *Eur Heart J.* 2006;27(10):1245-1250
7. Khaw KT, *et al.* Work and leisure time physical activity assessed using a simple, pragmatic, validated questionnaire and incident cardiovascular disease and all-cause mortality in men and women: The European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk prospective population study. *Int J Epidemiol.* 2006;35(4):1034-1043
8. Thompson CJ, *et al.* Central adipose distribution is related to coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb.* 1991;11(2):327-333
9. Ridker PM, *et al.* C-Reactive Protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med,* 2000;342(12):836-843
10. Van Leuven SI, *et al.* Systemic inflammation as a risk factor for atherothrombosis. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(1):3-7
11. Ministère de la Santé, DREES, Statiss 2010 [http://www.sante.gouv.fr/drees/statiss/statiss2010/frames/frtaux\\_comp\\_h9562.html?prov=AT&depar=AU](http://www.sante.gouv.fr/drees/statiss/statiss2010/frames/frtaux_comp_h9562.html?prov=AT&depar=AU)
12. Aouba A, *et al.* Les causes médicales de décès en France en 2004 et leur évolution 1980-2004. *BEH* 2007;(35-36):308-314
13. Loos-Ayav C, *et al.* Incidence de l'insuffisance rénale chronique en population générale, étude EPIRAN. *Nephrol Ther* 2009;5(S4):250-255
14. Stenvinkel P. Chronic kidney disease: a public health priority and harbinger of premature cardiovascular disease. *J Intern Med.* 2010;268(5):456-467
15. Rapport REIN 2008, Prévalence. *Nephrol Ther* 2010;6(S2):S67-S95
16. Henry RA, *et al.* Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: The Hoorn Study. *Kidney Int* 2002;62:1402-1407
17. Levin A. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease prior to dialysis. *Semin Dial.* 2003;16(2):101-105
18. Rapport REIN 2008, Prévalence. *Nephrol Ther* 2010;6(S2):S143-S148
19. Foley RN, *et al.* Cardiovascular Disease in Chronic Renal Disease. *Clinical Epidemiology of Cardiovascular Disease in Chronic Renal Disease.* *Am J Kidney Dis* 1998;32(5),S3:S112-S119
20. Fort J. Chronic renal failure: A cardiovascular risk factor. *Kidney International* 2005;68(S99):S25-S29
21. Gluba A, Rysz J, Banach M. Statins in patients with chronic kidney disease: why, who and when?. *Expert Opin. Pharmacother.* (2010) 11(16):2665-2674
22. Bengt C. *et al*, for the AURORA Study Group. Rosuvastatin and Cardiovascular Events in Patients Undergoing Hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;360:1395-1407
23. Paraskevas KI, *et al.* Cardiovascular events in chronic dialysis patients: emphasizing the importance of vascular disease prevention. *Int Urol Nephrol.* 2010;42(4):999-1006
24. Gill JS, *et al.* The importance of transitions between dialysis and transplantation in the care of end-stage renal disease patients. *Kidney Int.* 2007;71(5):442-447

25. Moret M, Moulin P. Dépistage de l'ischémie myocardique silencieuse des patients diabétiques : modalités et enjeux. *Presse Med.* 2011;40(6):625-633
26. Nelson SE. Management of patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin.* 2011;27(10):1931-1947
27. Locatelli F, Del Vecchio L, Cavall A. How Can Prognosis for Diabetic ESRD be Improved? *Semin Dial* 2010;23(2):214-219
28. Gabow PA. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *N Engl J Med* 1993;329:332-342
29. Simon F, *et al.* Epidemiologic data, clinical and prognostic features of autosomal dominant polycystic kidney disease in a French region. *Nephrologie* 1996;17:123-130
30. Norby SM, Torres VE. Complications of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease in Hemodialysis Patients. *Semin Dial* 2000;13(1):30-35
31. Ecder T, Schrier RW. Cardiovascular abnormalities in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2009;5(4):221-228
32. Pirson Y, Christophe JL, Goffin E. Outcome of renal replacement therapy in adult polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11(S6):S24-S28
33. Perrone RD, Ruthazer R, Terrin NC. Survival After End-Stage Renal Disease in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Contribution of Extrarenal Complications to Mortality. *Am J Kidney Dis* 2001;38(4):777-784
34. Fick GM, *et al.* Causes of death in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1995;5:2048-2056
35. Amoura Z *et al.* HAS, ALD21, Le Lupus érythémateux Systémique, Protocole National de Diagnostic et de Soins, janvier 2010
36. Roman MJ, *et al.* Prevalence and Correlates of Accelerated Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med* 2003;349:2399-2406
37. Rajagopalan S, *et al.* Endothelial cell apoptosis in systemic lupus erythematosus: a common pathway for abnormal vascular function and thrombosis propensity. *Blood* 2004;103:3677-3683
38. Manzi S, *et al.* Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol.* 1997;145(5):408-415
39. Fischer LM, *et al.* Effect of rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus on the risk of first-time acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2004;93(2):198-200
40. Esdaile JM, *et al.* Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2001;44(10):2331-2337
41. Roman MJ, *et al.* Rate and Determinants of Progression of Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007;56(10):3412-3419
42. Svenungsson E, *et al.* Risk factors for cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Circulation.* 2001;104(16):1887-1893
43. Tenedios F, Erkan D, Lockshin MD. Cardiac involvement in the antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2005;14(9):691-696
44. Telles RW, *et al.* Carotid atherosclerotic alterations in systemic lupus erythematosus patients treated at a Brazilian university setting. *Lupus.* 2008;17(2):105-113
45. Doria A, *et al.* Risk factors for subclinical atherosclerosis in a prospective cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(11):1071-1077
46. Manger K, *et al.* Factors associated with coronary artery calcification in young female patients with SLE. *Ann Rheum Dis.* 2003 Sep;62(9):846-850
47. Yap DY, *et al.* Survival analysis and causes of mortality in patients with lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(8):3248-3254
48. Nissenson AR, Port FK. Outcome of end-stage renal disease in patients with rare causes of renal failure. III. Systemic/vascular disorders. *Q J Med.* 1990;74(273):63-74
49. Cheigh JS, *et al.* Systemic lupus erythematosus in patients with end-stage renal disease: long-term follow-up on the prognosis of patients and the evolution of lupus activity. *Am J Kidney Dis.* 1990;16(3):189-195

50. Cheigh JS, Stenzel KH. End-stage renal disease in systemic lupus erythematosus. *Am J Kidney Dis.* 1993;21(1):2-8
51. Ward MM, Cardiovascular and cerebrovascular morbidity and mortality among women with end-stage renal disease attributable to lupus nephritis. *Am J Kidney Dis.* 2000;36(3):516-525
52. Sule S, *et al.* Increased risk of death in pediatric and adult patients with ESRD secondary to lupus. *Pediatr Nephrol.* 2011;26(1):93-98
53. Nossent HC, Swaak TJG, Berden JHM. For the Dutch Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Systemic lupus erythematosus : analysis of disease activity in 55 patients with end-stage renal failure treated with hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Med* 1990;89:169-174
54. Siu YP, *et al.* Clinical outcomes of systemic lupus erythematosus patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(12):2797-2802
55. Alpert MA. Cardiovascular factors influencing survival in dialysis patients. *Adv Perit Dial.* 1996;12:110-119
56. Canaud G, *et al.* Severe vascular lesions and poor functional outcome in kidney transplant recipients with lupus anticoagulant antibodies. *Am J Transplant.* 2010;10(9):2051-2060.
57. Ponticelli C, Moroni G. Renal transplantation in lupus nephritis. *Lupus.* 2005;14(1):95-98.

---

## **RESUME en français**

Le lupus est une maladie auto-immune associée à une sur-morbi-mortalité cardiovasculaire (CV). Cependant, ceci n'a pas été prouvé au stade d'insuffisance rénale terminale. Cette étude compare la prévalence des maladies CV à l'initiation de la dialyse chez les sujets lupiques avec les sujets diabétiques ou polykystiques ou aux autres dialysés, appariés a priori sur l'âge et le sexe. Sont également comparés l'évolution des comorbidités CV en dialyse, la mortalité globale et CV spécifique ainsi que l'accès de ces patients à la greffe. Au total, 261 patients lupiques, 365 diabétiques, 276 polykystiques et 361 patients ni lupiques, ni diabétiques, ni polykystiques ont été inclus. On observe que la prévalence des maladies CV chez les patients lupiques à l'initiation de l'épuration extra-rénale est intermédiaire entre celle, maximale, rencontrée chez les diabétiques d'une part, et celle des polykystiques ou des autres sujets dialysés d'autre part. Cette étude montre également que les sujets lupiques développent essentiellement des coronaropathies et des Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC) en dialyse. L'évolution globale des comorbidités CV en dialyse des sujets lupiques est superposable à celle observée chez les diabétiques. Par ailleurs, la mortalité globale des sujets lupiques (29% à 8 ans) dialysés n'est pas significativement différente de celle des diabétiques mais supérieure à celle des polykystiques ou des autres sujets dialysés. La mortalité CV spécifique (23% chez les lupiques), quant à elle, n'est pas significativement différente entre les groupes. L'accès à la transplantation rénale des lupiques est aussi réduit que pour les diabétiques par rapport aux polykystiques ou aux autres dialysés. Les sujets lupiques dialysés constituent donc une population à très haut risque CV pour laquelle il est indispensable de prévenir les accidents CV dès le diagnostic.

---

## **TITRE en anglais**

Cardiovascular risk of dialyzed patients with lupus

---

## **RESUME en anglais**

Lupus (SLE) is an auto-immune disease associated with high cardiovascular (CV) morbidity and mortality. However, it has never been proven during end stage renal disease. This study compares the prevalence of CV diseases at the beginning of dialysis in SLE, diabetic, polycystic and other dialyzed patients previously matched on age and sex. The evolution of CV comorbidities, global and CV mortality and access to transplantation are also compared. The study includes 261 SLE, 365 diabetic, 276 polycystic patients and 361 other dialyzed patients, neither with SLE, nor diabetic, nor polycystic. We observe that CV disease prevalence at the beginning of extra-renal epuration is intermediate for SLE patients compared to diabetics (maximal) on the one hand and to polycystic or other dialyzed patients on the other hand. This study also shows that SLE patients essentially develop coronary heart diseases and strokes while dialyzed. The global evolution of CV morbidity is similar in SLE and diabetic patients during the follow-up in dialysis. Moreover, the global mortality of SLE patients (29% at 8 years) during dialysis is not significantly different from diabetics but whorse than polycystic patients or other dialyzed patients. Specific CV mortality (23% for SLE patients) is not significantly different between all groups. The access to kidney transplantation of SLE patients is as limited as that of diabetics compared to that of polcystic or other dialyzed patients. Dialyzed SLE patients constitute then a population with a very high CV risk and it is fundamental to prevent CV accidents as soon as the diagnosis is made.

---

## **DISCIPLINE : Néphrologie**

---

## **MOTS-CLES**

Lupus, Epuration extra-rénale, Risque cardiovasculaire, Polykystose rénale, Diabète, Transplantation Rénale

---

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

Université Paris 5 – Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

15 rue de l'Ecole de Médecine – 75006 PARIS