

L'

artériopathie des membres inférieurs chez l'insuffisant rénal chronique et le dialysé.

Dr B. STRULLU. - Service de Néphrologie, CHU BREST.

La pathologie cardio-vasculaire constitue la principale cause de décès du sujet insuffisant rénal et/ou du patient dialysé (de 40 à 50%, voire même plus selon les séries étudiées). Elle est responsable de la surmortalité des insuffisants rénaux chroniques (IRC) et des décès précoces des dialysés (décès survenant au cours des premiers mois ou de la première année de dialyse). Elle survient classiquement plus précocément que dans la population générale et se présente sous des formes plus sévères. De ces éléments, est née l'hypothèse de "l'athérogenèse accélérée" au cours de l'IRC et de la dialyse. En fait, des études épidémiologiques sur de vastes séries ont montré que les lésions athéromateuses se constituaient précocément au stade de l'IRC et que l'hémodialyse n'aurait qu'un effet révélateur du fait de certaines situations (hypotensions, stress, insuffisance cardiaque, surcharge...). Selon des études américaines, la sur-mortalité serait 12 fois plus importante dans la population dialysée (si on compare à une population de même âge et de même sexe). De même, le risque de décès par maladie cardio-vasculaire (au sens large) serait 19 à 20 fois plus important. Ceci affecterait surtout la survenue d'accidents vasculaires cérébraux.

Au sein de cette pathologie cardio-vasculaire, sont surtout cités les infarctus du myocarde (IDM) et les accidents vasculaires cérébraux (AVC). Bien peu d'études évoquent l'artériopathie des membres inférieurs. Longtemps plus silencieuse ou responsable de troubles peu spécifiques parfois difficiles à isoler des polynévrites (crampes...), elle nous semble pourtant mériter une attention particulière, du fait notamment d'aspects inhabituels: diffusion et sévérité des lésions, évolution parfois "explosive" avec développement très rapide de troubles trophiques, symptomatologie extrêmement invalidante et hyperalgique, impuissance et inefficacité des thérapeutiques usuelles amenant parfois à une évolution fatale dans des circonstances assez dramatiques (amputations successives, cachexie et altération rapide de l'état général).

L'ATHÉROME

L'athérome (ou athérosclérose) est une altération de la paroi vasculaire liée à un dépôt initial de lipides. Elle suppose des lésions initiales de l'endothélium et des conditions hémodynamiques particulières (développement préférentiel aux bifurcations vasculaires). Des réactions de fibrose se produisent autour des dépôts, conduisant à la plaque d'athérome qui va à long terme s'étendre en surface et en profondeur, se calcifier, se fissurer, et parfois donner lieu à des complications: thrombose vasculaire ou embolie par fissuration de la plaque. La

conséquence immédiate en est une réduction du calibre du vaisseau et une diminution du débit sanguin d'aval.

Les facteurs de risque (FDR) classiques sont le tabagisme, l'hypertension artérielle (HTA), les anomalies lipidiques (surtout l'hypertriglycéridémie, le cholestérol étant surtout un facteur de risque de pathologie coronaire), le diabète (qui génère plus d'artérites que d'insuffisances coronariennes), l'obésité et la sédentarité, et à un moindre degré, l'hyperuricémie. D'autres facteurs moins classiques sont actuellement évoqués, notamment des phénomènes rhéologiques (hyperviscosité) et l'hyperhomocystinémie. L'association de plusieurs FDR entraîne non pas une simple addition, mais une multiplication des risques. Par ailleurs, le sérum urémique est potentiellement athérogène.

Dans la population générale, l'incidence de l'artérite des membres inférieurs est de 1,2 nouveau cas/an/1000 habitants. Elle apparaît au cours des 5ème et 6ème décennies et l'incidence augmente avec l'âge. L'âge moyen d'apparition est de 60 ans chez l'homme, de 70 ans chez la femme. Sa prévalence dans la population générale est de 1% à 50 ans et de 5% à 60 ans. Peu d'études évoquent sa fréquence chez l'IRC ou le dialysé; les chiffres varient entre 15 et 35%, selon les populations étudiées.

ÉTUDE

Les dossiers de 54 patients dialysés dans le centre d'hémodialyse du CHR de BREST (29 hommes, 25 femmes) ont été étudiés. L'âge moyen est de 60,96 années \pm 33 (soit 45%) de ces patients ont plus de 60 ans, seulement 9 ont moins de 40 ans. la durée moyenne d'insuffisance rénale (à partir de sa découverte) est de 142 mois et la durée moyenne de dialyse de 67,7 mois.

Ces patients ont été divisés en 3 groupes, selon le niveau de l'artériopathie:

- le groupe A (sujets asymptomatiques): 8 patients d'âge moyen 46,4 années (50% d'hommes); durée moyenne d'IR: 136 mois; durée moyenne de dialyse: 74 mois.
- le groupe B (groupe intermédiaire): 34 patients d'âge moyen 61,5 années (44% d'hommes). Ces patients ont une asymptomatologie clinique et/ou des lésions paracliniques sévères. La durée moyenne d'IR est de 146 mois; la durée moyenne de dialyse de 64 mois.
- le groupe C (groupe à lésions graves et/ou antécédents chirurgicaux): 12 patients d'âge moyen 69,25 années (83% d'hommes), 7 des patients ayant des antécédents chirurgicaux (durée moyenne d'IR: 126 mois, durée moyenne de dialyse: 71 mois).

Parmi les 9 sujets de moins de 40 ans, 2 sont dans le groupe A, 6 dans les groupes B (5) et C (1). Pour les sujets de plus de 60 ans, 21 sont dans le groupe B et seulement 2 sont inclus dans le groupe A. L'étude individuelle fait apparaître des sujets à courte durée de dialyse dans les trois groupes. Il est parfois difficile d'interpréter ces chiffres: des patients à courte durée d'IRC peuvent être soit des patients dont l'IRC a été découverte à un stade tardif, soit des patients qui avaient négligé tout suivi.

Les étiologies principales sont les glomérulonéphrites chroniques (19), les néphropathies interstitielles chroniques (13), les néphroangioscléroses (7), les polykystoses rénales (10). Un syndrome néphrotique existait chez 15 patients; 13 d'entre eux se situent soit dans le groupe B (11), soit dans le groupe C (2). Seul le groupe B a une proportion plus importante que dans l'ensemble des sujets, proportion même moins importante dans le groupe C.

50 des 54 patients sont hypertendus (85% d'entre eux sont dans les groupes B et C). 4 patients avaient un diabète type 1. Ils se situent dans les groupes B (3) ou C (1).

19 patients ont un trouble lipidique: hypercholestérolémie (8), hypertriglycéridémie (6) ou hyperlipémie mixte (5). La proportion de patients présentant un trouble lipidique est plus importante dans le groupe C (58%) que dans le groupe B (24%); par contre elle était de 50% dans le groupe A. 78% des hyperlipémiques sont dans les groupes B ou C.

L'artérite est associée chez 13 patients à une insuffisance coronarienne (3 angor simples, 6 IDM et 4 antécédents d'IDM avec angor persistant). Une pathologie vasculaire cérébrale existe chez 7 patients (6 AVC, 1 accident ischémique transitoire).

Un hyperparathyroïdisme secondaire est ou avait été présent chez 40 des 54 patients (74%); 13 avaient même subi une intervention. 34 des sujets hyperparathyroïdiens se situaient soit dans le groupe B (26) soit dans le groupe C (8).

ANATOMOPATHOLOGIE

L'artère du dialysé et de l'insuffisant rénal chronique est, sur le plan anatomopathologique, particulière. Par rapport aux artérites athéromateuses "classiques", elle apparaît, selon plusieurs études, pauvre en lipides, riche en calcium (notamment la média, partie moyenne de la paroi). Cette richesse en calcium est responsable de la **médiacalcose**, beaucoup plus importante que ne le voudrait l'âge. Elle donne des images radiologiques particulières d'arbres vasculaires calcifiés, réalisant parfois de "véritables artériographies sans préparation". Enfin il existe une fibrose importante de l'intérieur de la paroi (nommée l'intima) entraînant la diminution du calibre. Il a été démontré qu'il y avait une corrélation entre le contenu en calcium de la paroi de l'artère et les durées d'insuffisance rénale et d'hémodialyse, mais que ce contenu calcique n'était pas relié aux autres facteurs de risque.

Cette richesse en calcium apparaît comme un élément caractéristique de l'artérite de l'IRC et du dialysé. Il y a formation de cristaux d'hydroxy-apatite, ce qui est statistiquement corrélé avec le produit phospho-calcique et la PTH.

Deux types de calcifications artérielles existent chez l'insuffisant rénal chronique et le dialysé: les calcifications vasculaires (hydroxy-apatite) et les calcifications tissulaires (cœur, poumon) qui sont des cristaux de Whitlockite. Ces dernières sont favorisées par une hypermagnésémie. A situation hydro-électrolytique équivalente, il apparaît que l'enfant développe peu de calcifications vasculaires.

44 des 54 patients de l'étude avaient au moins une artère calcifiée et 23 avaient au moins une artère calcifiée au niveau du membre supérieur (localisation inhabituelle d'artériopathie).

PHYSIOPATHOLOGIE

Les FDR classiques sont plus fréquents chez l'IRC, qu'il s'agisse de l'HTA (présente chez 50 des 54 patients), des troubles lipidiques (hypercholestérolémie des syndromes néphrotiques, hypertriglycéridémie de l'insuffisance rénale, modification de structure des apo-protéines), du diabète (20% des dialysés aux USA sont diabétiques). Mais à côté de ces FDR classiques, il en existe d'autres plus particuliers: les troubles du métabolisme phosphocalcique (hyperphosphorémie voire hypercalcémie en cas d'apports excessifs de sels de calcium ou de dérivés de la vitamine D ou en cas d'hyperparathyroïdie); la PTH, soit directement, soit par le biais des troubles phosphocalciques induits. Certains traitements ont été accusés de favoriser les lésions vasculaires, notamment la vitamine D qui a expérimentalement une action pro-athérogène. Les sels de calcium, pour autant que l'on évite l'hypercalcémie, ne semblent pas induire de calcifications.

L'insuffisance rénale provoque également une altération du tissu conjonctif, un des constituants de la paroi vasculaire, (trouble de la synthèse du collagène et de l'élastine). L'hyperphosphorémie a également une action directe semble-t-il sur la paroi vasculaire. De même les troubles de l'équilibre acido-basique (acidose, alcalose ou cycle acidose-alcalose) jouent un rôle.

La dénutrition induite par des régimes trop restrictifs (trop pauvres en protéines) est accusée également de participer à la genèse de la pathologie vasculaire. Il a été démontré que la restauration d'apports protéiques corrects allait de pair avec une réduction du nombre d'AVC. Enfin, la libération de cytokines et de médiateurs de l'inflammation induite par les réactions de bio-incompatibilité, pourrait être à l'origine de lésions endothéliales initiales, berceau de l'athérome.

A titre anecdotique, l'hypermagnésémie (qui potentialise surtout les calcifications tissulaires) et l'hyper-homocystinémie sont également des facteurs de risque. Ces deux anomalies biologiques sont rencontrées en cas d'IRC.

ASPECTS THÉRAPEUTIQUES

Prévention:

Il apparaît assez nettement que si la correction des troubles métaboliques phosphocalciques, le traitement de l'hyperparathyroïdie secondaire, et dans certains cas l'accentuation des techniques de dialyse est capable de réduire ou de faire disparaître des calcifications tissulaires, les calcifications vascu-

lares, non seulement n'auraient aucune tendance à la réduction ou à la disparition, mais pourraient continuer à s'étendre. Ces dernières "résisteraient" même à la parathyroïdectomie et à la transplantation.

Leur traitement apparaît donc préventif (correction des facteurs de risque, correction du bilan phosphocalcique, prévention de l'hyperparathyroïdie secondaire).

Aspect curatif:

Compte-tenu des aspects anatomopathologiques particuliers, il va de soi que les thérapeutiques classiques (anticoagulants, vasodilatateurs ou médicaments à visée rhéologique, anti-agrégants...) paraissent assez peu actives, même si elles sont à même de provoquer une amélioration transitoire; elles ne peuvent en tout cas ni faire régresser les lésions, ni empêcher leur développement.

Récemment pour 4 patients nous avons utilisé un analogue de la prostacycline, l'ILOMEDINE® qui a permis pour deux d'entre eux une amélioration transitoire de quelques semaines à quelques mois et pour un autre une amélioration des troubles trophiques, sans pouvoir cependant empêcher dans un second temps le recours à une chirurgie qui s'avèrera être mutilante.

Les possibilités chirurgicales apparaissent aussi limitées compte-tenu de la diffusion des lésions sur l'ensemble de l'arbre artériel et de la rigidité artérielle.

CONCLUSION

Au total, l'artériopathie des membres inférieurs apparaît donc plus fréquente chez le dialysé que dans la population générale et même à "facteur de risque égal". Elle revêt des aspects particuliers tant sur le plan anatomopathologique (du fait de la médiocalcose) que physiopathologique avec intervention de FDR inhabituels (hyperphosphorémie, hyperparathyroïdie secondaire) et clinique (du fait de la diffusion extrême des lésions).

La dialyse, du fait de certaines situations particulières (hypotension...) peut faire "exploser" ces lésions et déclencher rapidement une évolution gravissime. Les thérapeutiques curatives paraissant limitées et difficiles parfois à mettre en

œuvre, notamment sur le plan chirurgical, il paraît essentiel de développer le traitement préventif: lutte contre l'hyperparathyroïdisme secondaire et l'hyperphosphorémie, contrôle strict des FDR...

Beaucoup reste encore à comprendre sur la physiopathologie de cette artériopathie: pourquoi les calcifications vasculaires et tissulaires ne sont pas de même nature? pourquoi ces dernières disparaissent après correction des facteurs de risque et par intensification de la dialyse alors que les calcifications vasculaires ne disparaissent pas?

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - Critical ischaemia. International Journal of Vascular Medicine. 1992, 2, 3, 2/31.
- 2 - Prise en charge et réadaptation du malade artéritique. Angiologie. Supplément au N° 185, Janvier 94.
- 3 - Arterial calcifications and pathology in uremic patients undergoing dialysis. L.S. IBELLS. American Journal of Medicine. 1979, 66, 790/6.
- 4 - Pathological calcifications associate with uremia. R.Z. LE GEROZ. Calc. Tiss. Res. 1973, 13, 13, 173/85.
- 5 - Nature of soft calcifications in uremia. S.R. CONTI-GLUIA. Kidney international. 1973, 4, 229/35.
- 6 - Occlusive arterial disease in uremic and dialysis patients and renal transplant recipients. L.S. IBELLS. Quarterly Journal of Medicine. 1977, 46, 197/214.
- 7 - Cardiac calcifications in uremia. D.S. TERMAN. American Journal of Medicine. 1971, 50, 744/55.
- 8 - Soft tissues calcifications in pediatric patients with ESRD. D.S. MILLINER. Kidney international. 1990, 38, 931/6.
- 9 - Soft tissues calcifications in uremia. A.M. PARFITT. Archives of Internal Medicine. 1969, 124, 544/56.
- 10 - Vascular calcifications under maintenance hemodialysis. E. RITZ. Klin. Wschr. 1977, 55, 375/8.