



AVERTISSEMENT

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

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

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

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

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

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement dans le cadre

Du troisième cycle de Médecine Spécialisée en Néphrologie

par

Cécile BACHELET-ROUSSEAU

Le 20 Novembre 2008.

**EVOLUTION DE LA RIGIDITE ARTERIELLE APRES
TRANSPLANTATION RENALE DANS UNE POPULATION
DE PATIENTS EN INSUFFISANCE RENALE TERMINALE.**

Examineurs de la Thèse :

Madame le Professeur Michèle KESSLER
Monsieur le Professeur Athanase BENETOS
Monsieur le Professeur Luc FRIMAT
Madame le Docteur Joëlle CRIDLIG
Madame le Docteur Anna KEARNEY-SCHWARTZ

Présidente
Juge
Juge
Juge
Juge

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement dans le cadre

Du troisième cycle de Médecine Spécialisée en Néphrologie

par

Cécile BACHELET-ROUSSEAU

Le 20 Novembre 2008.

**EVOLUTION DE LA RIGIDITE ARTERIELLE APRES
TRANSPLANTATION RENALE DANS UNE POPULATION
DE PATIENTS EN INSUFFISANCE RENALE TERMINALE.**

Examineurs de la Thèse :

Madame le Professeur Michèle KESSLER
Monsieur le Professeur Athanase BENETOS
Monsieur le Professeur Luc FRIMAT
Madame le Docteur Joëlle CRIDLIG
Madame le Docteur Anna KEARNEY-SCHWARTZ

Présidente
Juge
Juge
Juge
Juge

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen *Recherche* : Professeur Jean-Louis GUEANT

Vice Doyen *Pédagogie* : Professeur Annick BARBAUD

Vice Doyen *Campus* : Professeur Marie-Christine BÉNÉ

Assesseeurs :

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

Filières professionnalisées :

Prospective :

FMC/EPP :

M. le Professeur François ALLA

M. le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

M. le Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

M. le Professeur Christophe CHOSEROT

M. le Professeur Laurent BRESLER

M. le Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean LOCHARD – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET – Guy RAUBER – Paul SADOUL

Raoul SENAULT – Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN

Emile de LAVERGNE – Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT

Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE

Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ – Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON

Jacques ROBERT – Gérard DEBRY – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI

Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Jean FLOQUET – Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE

Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES – Alain LARCAN – Gérard VAILLANT

Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER – Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Jacques BORRELLY

Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT

Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU – Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT – Michel WEBER

Gérard FIEVE – Daniel SCHMITT – Colette VIDAILHET – Alain BERTRAND – Hubert GERARD – Jean-Pierre NICOLAS

Francis PENIN – Michel STRICKER – Daniel BURNEL – Michel VIDAILHET – Claude BURLET – Jean-Pierre DELAGOUTTE

Jean-Pierre MALLIÉ – Danièle SOMMELET – Professeur Luc PICARD – Professeur Guy PETIET

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

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

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

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

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur Jean-Pierre CRANCE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire (type mixte : biologique))

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LOZNIEWSKI

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Guy PETIET – Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean-Marie ANDRE – Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD – Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie)

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

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme) – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne)

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS – Professeur Gisèle KANNY – Professeur Abdelouahab BELLOU

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pierre MONIN

Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET –
Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO – Professeur Bruno DEVAL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

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

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

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

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

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

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

Docteur Bruno CHENUUEL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Docteur Didier QUILLIOT – Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Docteur Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Pierre GILLOIS

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteur François SCHOONEMAN

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)

Docteur Lina BEZDETNYA épouse BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Anne KENNEL – Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

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

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteur Anne-Christine RAT

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

Monsieur Franck DALIGAULT

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY

Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS

Madame Natalia DE ISLA

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section : BIOLOGIE DES ORGANISMES

Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Alain AUBREGE

Docteur Francis RAPHAEL

Docteur Jean-Marc BOIVIN

Docteur Jean-Louis ADAM

Docteur Elisabeth STEYER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Michel BOULANGE – Professeur Alain LARCAN - Professeur Daniel ANTHOINE

Professeur Paul VERT - Professeur Pierre MATHIEU - Professeur Gilbert THIBAUT

Mme le Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Alain BERTRAND - Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Michel VIDAILHET – Professeur Marie-Claire LAXENAIRE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ

Mme le Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Danièle SOMMELET

Professeur Luc PICARD - Professeur Guy PETIET – Professeur Pierre BEY – Professeur Jean FLOQUET

Professeur Michel PIERSON – Professeur Michel STRICKER -

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)

Université de Stanford, Californie (U.S.A)

Professeur Paul MICHIELSEN (1979)

Université Catholique, Louvain (Belgique)

Professeur Charles A. BERRY (1982)

Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)

Brown University, Providence (U.S.A)

Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)

Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)

Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)

Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Harry J. BUNCKE (1989)

Université de Californie, San Francisco (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)

Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)

Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)

Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)

Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)

Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur James STEICHEN (1997)

Université d'Indianapolis (U.S.A)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)

*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*

A notre Président de Jury de Thèse

Mme le Professeur Michèle KESSLER

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

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

Pendant ces cinq années d'Internat, nous avons pu bénéficié de vos qualités d'enseignant tant sur le plan pratique que théorique, mais aussi de vos qualités humaines et de votre soutien. Vous avez su nous faire partager l'amour de cette spécialité, et nous guider sur ce chemin difficile. Nous vous demandons de considérer ce travail comme le témoignage de notre profonde reconnaissance et de notre respectueuse admiration.

A Monsieur le Professeur Athanase BENETOS

Professeur de Médecine Interne, Gériatrie et Biologie du vieillissement

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

A notre Directeur de Thèse

Monsieur le Professeur Luc FRIMAT

Professeur de Néphrologie

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

A notre Jury de Thèse

Madame le Docteur Joëlle CRIDLIG

Praticien Hospitalier en Néphrologie

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail et nous vous en remercions. Votre amitié, votre compétence, votre humour et votre professionnalisme nous ont guidé dans notre cheminement professionnel. Pour vos encouragements et votre confiance, veuillez trouver dans ce travail l'expression de notre gratitude et de notre reconnaissance.

Madame le Docteur Anna KEARNEY-SCHWARTZ

Angéiologue
Gériatre

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail et nous vous en remercions. Votre gentillesse et votre disponibilité ont été des atouts précieux dans ce cheminement professionnel. Vous avez su nous initier à votre spécialité avec beaucoup de patience et d'enthousiasme. Pour votre amitié précieuse, votre soutien de tous les jours et votre professionnalisme, nous vous exprimons notre sincère gratitude et notre reconnaissance.

A mon mari Raphaël et à notre future famille à trois. Merci de ta présence à mes côtés, de ton soutien indéfectible. Ton courage et ton amour m'ont permis de mener à bien ces longues études et ce travail. Tu as su me rassurer dans les moments de doute, me conseiller aussi. Merci pour ton investissement dans cette thèse et pour ton esprit critique. Je te souhaite beaucoup de bonheur dans ta future vie professionnelle, et dans ton rôle de futur papa.

A ma mère Anne-Marie : merci pour ton soutien indéfectible, pour ton amour et ta permanence téléphonique. Tu as su me transmettre des valeurs fondamentales qui m'ont guidé dans ma réalisation personnelle. Tu as su m'encourager dans mes choix de vie pourtant difficiles et me soutenir dans les moments délicats. Je t'exprime ci tout mon amour et ma reconnaissance.

A mon père Gabriel : tu as été pour moi un exemple de réussite et de courage dans le travail. Tu as su nous transmettre ton perfectionnisme, ton opiniâtreté, qui nous ont guidé tout au long de ces années. Tu m'as encouragé dans mes choix et tu m'as soutenue dans les moments difficiles. Je t'exprime ici tout mon amour et ma reconnaissance.

A ma sœur Christine : pour ton soutien, tes conseils précieux et ton courage qui m'a servi d'exemple. Je te souhaite de réussir dans toutes tes entreprises.

A ma famille,
A Jacques et Marie-Ange,
A Benjamin
A tous mes amis.

Remerciements particuliers

A mes confrères du Service de Néphrologie, les Drs. Cao, Ladrière, Panescu, Bellou et Diarrassouba : vous m'avez fait profiter de votre expérience en Néphrologie durant ces années.

A mes confrères du Service de Néphrologie de Saint-André, les Drs Stolz, Guérard, Mangenot, Visanica, Azoulay et Paris, pour m'avoir fait partager votre expérience, votre savoir-faire et votre enthousiasme dans l'apprentissage de cette spécialité.

A mes confrères du Service de Néphrologie de Verdun, les Drs Bindi et Gilson, pour m'avoir encadré et aidé dans cet apprentissage.

A mes confrères néphrologues les Drs. Hacq et Jamali : pour m'avoir chaleureusement intégré dans leur équipe et encadré durant une année de remplacements.

A Mlle le Dr Edith Renoult : vous avez su nous transmettre votre amour de la Néphrologie. Votre perfectionnisme, votre rigueur ont été des exemples dans mon cheminement professionnel.

A M. le Dr Renaud FAY : sans qui ce travail n'aurait pas été possible. Votre aide, votre gentillesse ainsi que votre compétence sur le plan statistique ont été des atouts majeurs dans l'élaboration de ce travail.

SERMENT

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

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

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

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

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

SOMMAIRE

I.	INTRODUCTION	1
II.	EPIDEMIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE DES MALADIES CARDIO-VASCULAIRES.....	3
	2.1 : Epidémiologie descriptive de la mortalité cardio-vasculaire chez les patients IRCt.....	3
	2.1.1 : Données américaines.....	3
	2.1.2 : Données françaises.....	6
	2.2 : Physiopathologie des MCV dans la population des IRCt.....	8
	2.2.1 : Présentation.....	8
	2.2.2 : Athérosclérose.....	8
	2.2.3 : Artériosclérose.....	9
	2.2.4 : Conséquences de l'artériosclérose.....	10
III.	FACTEURS DE RISQUE CARDIO-VASCULAIRE CHEZ LES PATIENTS IRCt.....	15
	3.1 : Facteurs de risque cardio-vasculaire traditionnels.....	15
	3.2 : FDR cardio-vasculaire propres aux IRCt.....	16
	3.2.1 : Anémie.....	16
	3.2.2 : Syndrome inflammatoire biologique.....	17
	3.2.3 : Hyperhomocystéinémie.....	17
	3.2.4 : Troubles du métabolisme phospho-calcique.....	18
IV.	RIGIDITE ARTERIELLE ET MORTALITE CARDIO- VASCULAIRE CHEZ LE PATIENT IRCt.....	20
	4.1 : Méthodes de mesure de cette rigidité.....	20
	4.1.1 : Vitesse d'onde de pouls.....	20
	4.1.2 : Index d'augmentation.....	21
	4.1.3 : Epaisseur intima-média.....	21
	4.2 : Rigidité artérielle et mortalité cardio-vasculaire chez le patient IRCt.....	22

V.	RIGIDITE ARTERIELLE ET TRANSPLANTATION RENALE.....	24
5.1 :	Données épidémiologiques.....	24
5.2 :	FDR cardio-vasculaire et transplantation rénale.....	24
VI.	ETUDE PROSPECTIVE MONOCENTRIQUE TRANSARTE.....	26
6.1 :	Objectif.....	26
6.2 :	Matériel et méthodes.....	26
6.2.1 :	Population étudiée.....	26
6.2.2 :	Explorations vasculaires.....	28
6.2.2.1 :	<i>Echographie carotidienne</i>	28
6.2.2.2 :	<i>Epaisseur intima-média carotidienne</i>	28
6.2.2.3 :	<i>Mesure de la VOP</i>	29
6.2.2.4 :	<i>Mesure de la pression pulsée</i>	31
6.2.3 :	Analyse statistique.....	32
6.3 :	Résultats.....	32
6.3.1 :	Caractéristiques cliniques.....	32
6.3.2 :	Caractéristiques biologiques.....	34
6.3.2.1 :	<i>Caractéristiques biologiques à l'inclusion</i>	34
6.3.2.2 :	<i>Caractéristiques biologiques lors de la deuxième visite</i>	35
6.3.2.3 :	<i>Caractéristiques biologiques selon le traitement immunosuppresseur reçu</i>	36
6.3.3 :	Caractéristiques vasculaires de la population.....	37
6.3.3.1 :	<i>Lors de la première visite</i>	37
6.3.3.2 :	<i>Lors de la deuxième visite</i>	38
6.3.3.3 :	<i>Caractéristiques biologiques lors de la deuxième visite selon le traitement immunosuppresseur reçu</i>	39
6.3.4 :	Evolution des paramètres vasculaires dans les deux groupes.....	41
6.3.5 :	Analyses complémentaires.....	43
6.3.5.1 :	<i>Analyses sur l'ensemble des patients</i>	43
6.3.5.2 :	<i>Analyses sur le groupe transplanté</i>	44
VII.	DISCUSSION.....	47
7.1 :	Méthodologie de l'étude prospective.....	47
7.1.1 :	Patients.....	47
7.1.2 :	Méthodologie de l'étude.....	49
7.1.3 :	Méthodes utilisées pour le calcul de la VOP.....	49

7.2 : Résultats de l'étude.....	50
7.2.1 : Paramètres vasculaires.....	50
7.2.2 : Paramètres vasculaires et traitement immunosuppresseur.....	52
7.2.3 : Paramètres biologiques.....	52
7.3 : Hypothèses initiales.....	53
7.4 : Limites.....	54
VIII. CONCLUSION.....	57

I. INTRODUCTION

Les maladies cardio-vasculaires constituent actuellement la première cause de mortalité en France et dans les pays occidentaux, devant les pathologies néoplasiques. Elles regroupent plusieurs affections, notamment :

- la cardiopathie ischémique avec l'infarctus du myocarde
- l'insuffisance cardiaque congestive
- les accidents vasculaires cérébraux
- l'artérite des membres inférieurs et ses complications
- l'arrêt cardiaque.

L'insuffisance rénale chronique (IRC), définie par une clairance de la créatinine (C_{cr}) < 60 ml/mn, coïncide anatomiquement avec une destruction irréversible du rein par une maladie chronique. Corrélée à l'intensité de la destruction rénale, la progression de l'IRC s'étale sur une période de plusieurs mois ou années. Longtemps silencieuse, la symptomatologie clinique apparaît au stade terminal (C_{cr} < 15 ml/mn), correspondant à la destruction totale de l'organe, justifiant le recours aux techniques de suppléance : hémodialyse, dialyse péritonéale et transplantation rénale.

La prévalence et l'incidence de ces maladies cardio-vasculaires (MCV) sont très élevées chez le patient IRCt, population dans laquelle elles constituent la première cause de mortalité. Selon la tranche d'âge, la mortalité cardio-vasculaire est 10 à 20 fois plus élevée par rapport à une population non insuffisante rénale.

Compte tenu de ce risque cardio-vasculaire élevé, on comprend l'intérêt porté ces dernières années à ce problème de santé publique. En effet, comprendre la genèse de ce type d'affections pourrait permettre de ralentir leur progression, voire de diminuer leur incidence.

Ainsi, de nombreuses théories ont été avancées ces dernières années pour expliquer ce phénomène. Il apparaît que les MCV chez les patients dialysés ont une genèse complexe, propre à cette population, probablement non réductible à un seul modèle uniciste. Les facteurs traditionnels de risque cardio-vasculaires, bien définis dans la population générale, semblent n'expliquer qu'en partie ce phénomène dans la population des IRCt. D'autres facteurs propres aux insuffisants rénaux terminaux pourraient contribuer à cette mortalité élevée. Enfin,

certaines altérations artérielles, plus fréquentes et plus graves dans cette population, seraient en partie responsables de ce pronostic.

Après transplantation rénale, on constate une amélioration du pronostic cardiovasculaire de ces patients (qui reste toujours moins bon que dans la population générale); aucun critère ou somme de critères ne sont définis comme responsables de cette amélioration.

Dans ce contexte, nous nous sommes intéressés à la genèse des MCV dans cette population, ainsi que le devenir de certaines altérations vasculaires présentes chez le patient dialysé, et après transplantation rénale.

Pour cela, nous présenterons dans un premier temps l'épidémiologie descriptive de ces MCV dans cette population, ainsi que le lien entre facteurs de risque cardiovasculaire (traditionnels et émergents) et MCV dans cette population. Nous présenterons ensuite les altérations vasculaires constatées avant et après transplantation rénale chez ces patients, puis les résultats d'une étude prospective qui constitue le fond de ce travail. Nous discuterons ensuite les principaux points soulevés par cette étude.

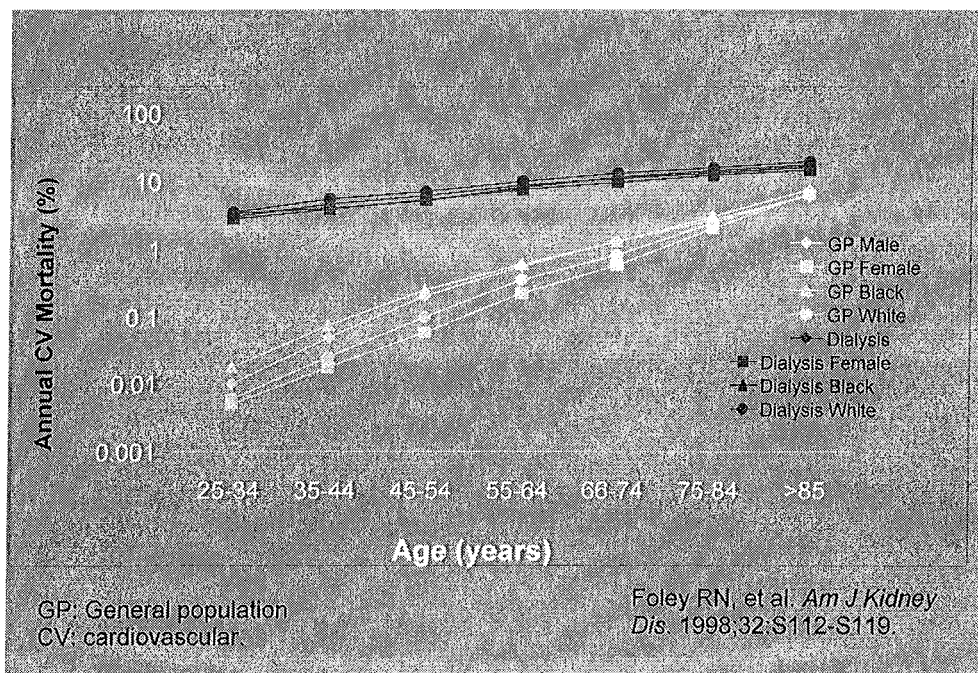
II. EPIDEMIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE DES MALADIES CARDIO-VASCULAIRES

2.1. Epidémiologie descriptive de la mortalité cardio-vasculaire chez les patients IRCt.

2.1.1 : Données américaines

En 1998, une étude épidémiologique prospective est publiée, faisant actuellement référence dans la littérature [1]. Cette dernière compare la mortalité cardio-vasculaire par tranche d'âge dans une population de patients dialysés, avec celle retrouvée dans les mêmes tranches d'âge dans une population de sujets non insuffisants rénaux terminaux (Fig. 1).

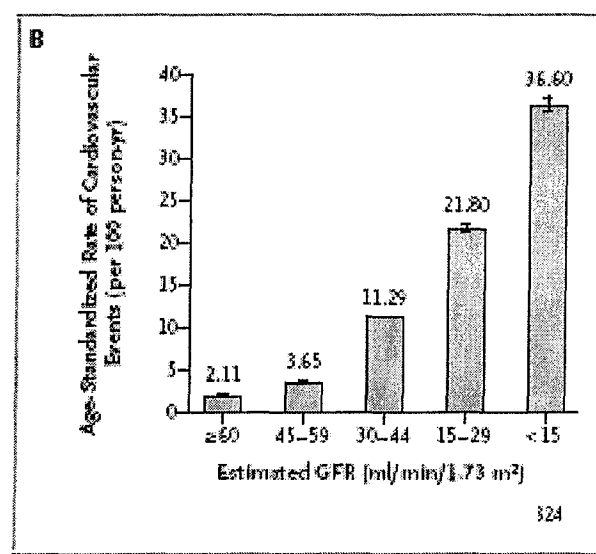
Figure 1 : Mortalité cardio-vasculaire par tranche d'âges dans une population dialysée, comparée à celle d'une population non insuffisante rénale, aux Etats-Unis.



Dans cette étude, on constate que la mortalité cardio-vasculaire chez les patients dialysés est toujours supérieure à celle de la population non insuffisante rénale, y compris dans les tranches d'âge extrêmes (plus de 85 ans). En d'autres termes, le risque de mortalité cardio-vasculaire lié à l'âge chez les sujets sains reste toujours inférieur par rapport à celui rencontré dans une population dialysée de même âge. Chez les sujets les plus jeunes (entre 25 et 34 ans), la mortalité est 500 fois plus élevée que dans la population générale.

Ce risque cardio-vasculaire s'élève bien avant le stade d'insuffisance rénale chronique, rendant difficile toute stratégie de prévention. En 2004, Go et al ont publié une étude prospective, visant à évaluer notamment l'impact de l'insuffisance rénale chronique sur la mortalité cardio-vasculaire (Fig. 2).

Figure 2 : Mortalité cardio-vasculaire ajustée à l'âge selon le stade de l'insuffisance rénale.

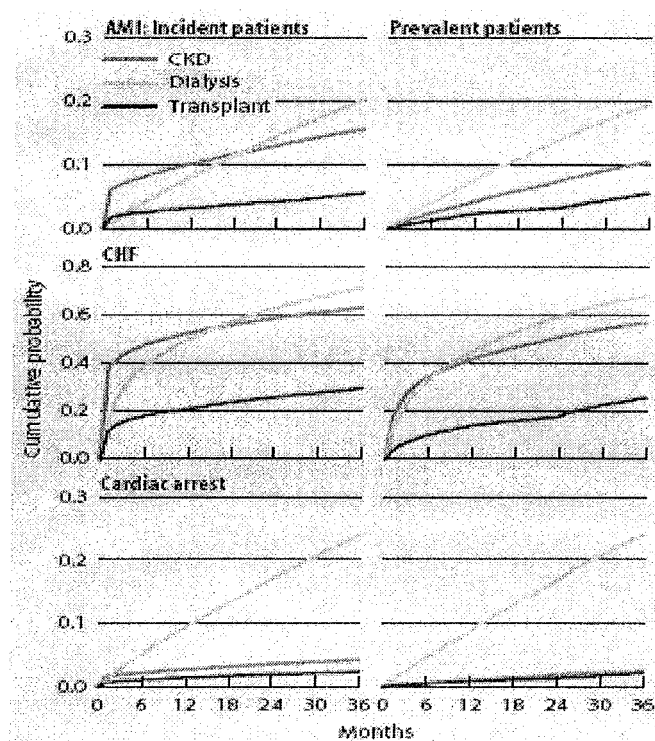


D'après Go et al, NEJM 2004 ;351 :1296-1305.

On constate que la morbi-mortalité cardio-vasculaire est proportionnelle au degré d'insuffisance rénale : plus la fonction rénale est altérée, plus la mortalité est élevée (ces données sont de plus ajustées à l'âge des patients afin d'éviter un facteur confondant). Ainsi, le nombre d'événements cardio-vasculaires est 30 fois plus élevé pour des patients au stade terminal de leur insuffisance rénale, comparé à celui de patients avec une insuffisance rénale modérée (clairance entre 45 et 59 ml/min) [2]. De plus, la mortalité est augmentée même pour des degrés modérés d'IRC [2].

Prenons également l'exemple de données plus récentes issues du registre USRDS américain (US Renal Data System, ou registre de données sur les maladies rénales américain)[3]. En 2006, les épidémiologistes du registre USRDS ont étudié à partir des données collectées la probabilité cumulée de présenter un évènement cardio-vasculaire (infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive, arrêt cardiaque). Cette probabilité a été calculée chez des patients dialysés, comparée à celle de patients insuffisants rénaux non dialysés, et de patients transplantés rénaux. Les résultats sont présentés dans la figure 3.

Figure 3 : Probabilité cumulée de présenter un évènement cardio-vasculaire chez des patients dialysés comparés à des patients insuffisants rénaux et transplantés.



Rapport 2006, Registre USRDS

AMI : infarctus du myocarde.

CHF : insuffisance cardiaque congestive

CKD : insuffisance rénale chronique.

Dans ce rapport, on constate que la probabilité de présenter un évènement cardio-vasculaire chez les dialysés est toujours supérieure à celle rencontrée chez les patients IRC non terminaux, ou chez les patients transplantés. Les probabilités de survenue d'infarctus du myocarde ou d'insuffisance cardiaque congestive sont très inférieures dans le groupe transplanté par rapport aux patients insuffisants rénaux terminaux ou non. On constate

également que la probabilité d'arrêt cardiaque chez les dialysés est très supérieure à celle rencontré chez les IRC non terminaux ou les transplantés [3].

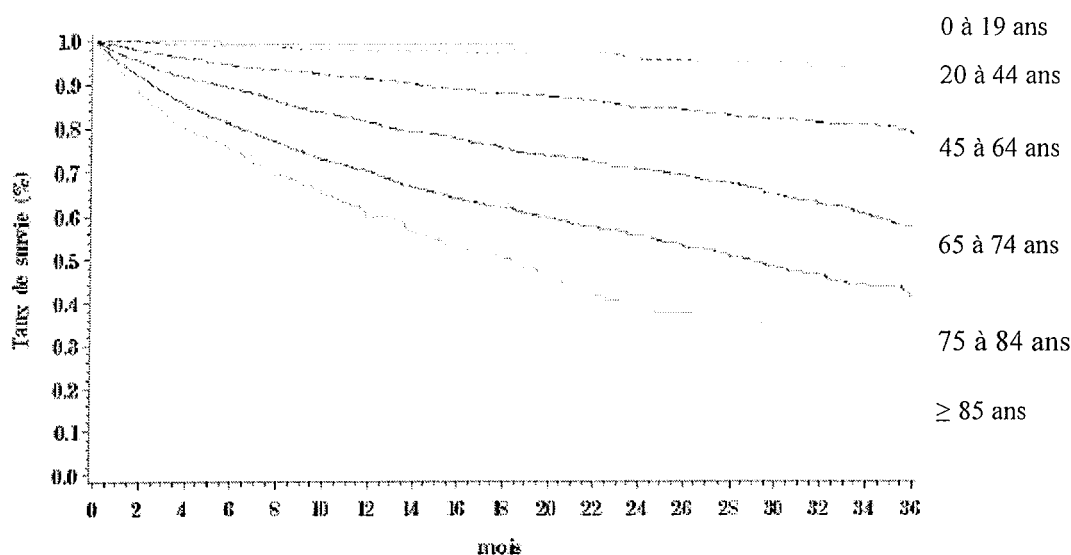
Ces études épidémiologiques nous montrent bien l'ampleur du problème représenté par les MCV dans cette population, et l'enjeu que représente la compréhension de ce phénomène. Néanmoins, les données présentées ci-dessus sont toutes issues de la population américaine, avec certaines différences par rapport à la population européenne (ethniques, incidence et prévalence du diabète, de l'obésité...). Observons maintenant les données issues des registres français.

2.1.2 : Données françaises (Registre REIN)

Le registre REIN est un registre français dont l'objectif est de décrire, entre autres, l'incidence et la prévalence des traitements de suppléance de l'IRC, les caractéristiques de la population traitée, sa mortalité ; les données sont collectées dans les régions françaises participant à ce registre [4]

La figure 4 nous illustre le taux de survie globale des patients IRCt incidents pour la période 2002-2005, selon l'âge des patients.

Figure 4 : taux de survie chez les patients IRCt incidents pour la période 2002-2005 selon l'âge.

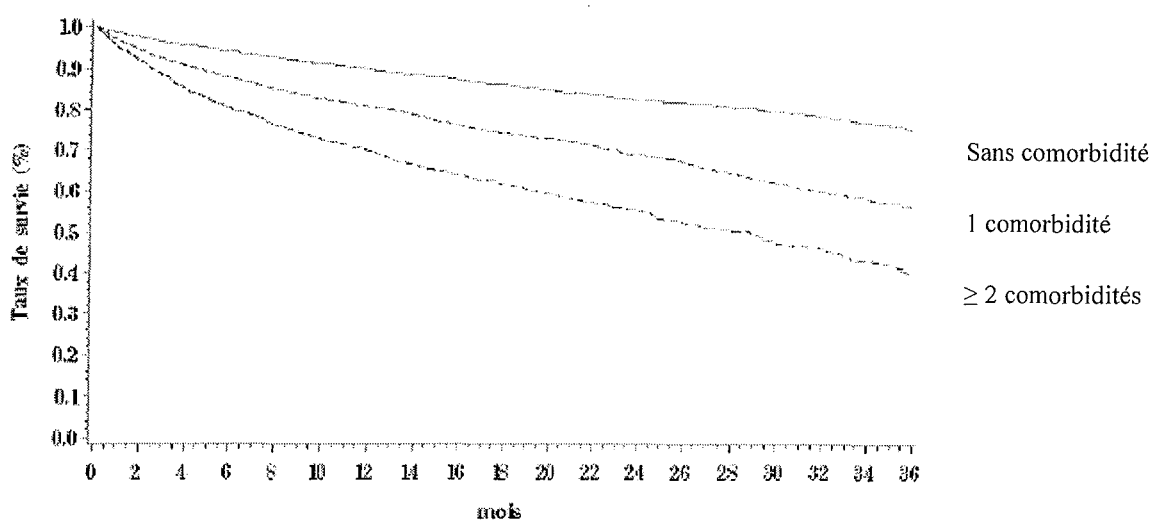


Age	Effectif	Survie à 12 mois	IC 95%	Survie à 24 mois	IC 95%	Survie à 36 mois	IC 95%
0-19 ans	158	99,2	97,8 100,0	97,9	94,9 100,0	97,9	94,9 100,0
20-44 ans	1169	97,5	96,5 98,5	95,3	93,7 97,0	93,4	91,1 95,8
45-64 ans	3076	91,2	90,1 92,3	84,6	83,0 86,3	78,7	76,2 81,2
65-74 ans	3203	81,1	79,6 82,6	70,6	68,6 72,7	57,6	54,4 60,7
75-84 ans	3411	69,9	68,2 71,7	55,4	53,1 57,7	41,4	38,0 44,8
Plus de 85 ans	612	59,9	55,3 64,4	38,2	32,2 44,1	26,0	18,2 33,8

On constate que le taux de survie est d'autant plus faible chez ces patients incidents que l'âge au diagnostic d'IRCt est élevé (survie à 3 ans de 26 % pour les patients de plus de 85 ans).

La figure 5 nous illustre la survie des patients IRCt incidents selon l'existence préalable d'une comorbidité cardio-vasculaire.

Figure 5 : Taux de survie selon la présence ou non d'une comorbidité cardiovasculaire (insuffisance cardiaque, artérite des membres inférieurs, coronaropathie, accident vasculaire cérébral).



	Effectif	Survie à 12 mois	IC 95%	Survie à 24 mois	IC 95%	Survie à 36 mois	IC 95%
Sans comorbidité cardiovasculaire	4888	89,7	88,7 90,7	82,3	80,9 83,7	75,2	73,1 77,2
Avec une comorbidité cardiovasculaire	2335	80,5	78,7 82,3	68,8	66,3 71,3	56,0	52,3 59,6
Avec au moins 2 comorbidités cardiovasculaires	2989	69,7	67,9 71,6	54,9	52,4 57,4	40,2	36,5 43,9

D'après le Rapport du Registre REIN 2006

On constate que la survie à 3 ans est d'autant plus faible qu'il existe une ou plusieurs comorbidités cardio-vasculaires au moment du diagnostic, et ceci quel que soit l'âge du patient.

Ainsi, la mortalité globale notamment cardiovasculaire dans la population des IRCt apparaît comme très élevée par rapport à une population non insuffisante rénale, d'autant plus que l'âge au diagnostic est élevée, ou qu'il existe une comorbidité cardio-vasculaire associée. Comment expliquer ce phénomène ?

2.2. Physiopathologie des MCV dans la population des IRCt.

2.2.1 : Présentation

L'étude histologique des artères des patients atteints d'IRCt met en évidence deux types de lésions :

- l'athérosclérose, maladie primitive intimale, conduisant à la formation de plaques d'athérome,
- l'artériosclérose, maladie plus diffuse touchant notamment la média et l'adventice artérielles, conduisant à une rigidité artérielle.

Ces lésions artérielles sont celles retrouvées dans tout processus de vieillissement artériel. Néanmoins, elles sont plus fréquentes et plus évoluées chez le patient atteint d'IRCt, conduisant à un véritable *remodelage* de l'arbre artériel. Leur incidence élevée ainsi que leur gravité fait parler d'athérosclérose et d'artériosclérose accélérées [5-9].

2.2.2 : Athérosclérose

L'athérosclérose se définit comme une maladie primitive de l'intima, caractérisée par la formation de plaques d'athérome. Elle est souvent citée comme la principale lésion à l'origine des maladies cardiovasculaires [10]. On considère actuellement ces lésions comme une des formes de réponse structurale de l'organisme aux altérations métaboliques et hémodynamiques appliquées sur la paroi artérielle, interférant avec le processus naturel de vieillissement [10].

Sur le plan histologique, la plaque d'athérome est une structure complexe développée aux dépens de l'intima, renfermant un cœur lipidique riche en cholestérol et en cellules spumeuses (macrophages ayant phagocyté des cristaux de cholestérol), des cellules musculaires lisses, une couche fibreuse sous-endothéliale ainsi que des dépôts phosphocalciques [5].

Une fois constituée et organisée, la plaque d'athérome n'est pas régressive mais définitive. On comprend alors l'intérêt d'une détection précoce de ce type d'altérations.

On sait actuellement que les altérations de la structure artérielle constatées dépendent étroitement du stimulus appliqué sur la paroi artérielle [11]. Certains facteurs athérogéniques,

tels le diabète ou le tabagisme, de même que les lésions intimes directes, vont ainsi favoriser la formation de plaques d'athérome [7]. En effet, ces facteurs vont agir au niveau d'une interface constituée par les cellules endothéliales, conduisant à leur destruction avec perte d'intégrité de cette barrière [12]. L'endothélium ne jouera plus son rôle protecteur, de nombreuses substances vont ainsi être internalisées puis déposées au niveau de l'espace sous-endothélial, conduisant à la formation de la plaque d'athérome [13-15].

La conséquence clinique directe est l'obstruction progressive de la lumière artérielle par la plaque, avec constitution d'une ischémie d'aval.

2.2.3 : Artériosclérose

L'artériosclérose est une maladie plus diffuse touchant entre autres la média et l'adventice artérielles, au niveau des artères de gros et moyen calibre. L'atteinte n'est pas homogène le long de l'arbre artériel, certaines zones sont préférentiellement touchées, notamment les artères de gros calibre comme l'aorte. Cette maladie constitue l'autre réponse structurale de l'organisme notamment à la modification des contraintes hémodynamiques appliquées sur la paroi artérielle [7, 8, 10]. Elle se caractérise par une hypertrophie pariétale, une modification de la composition de cette paroi, avec pour conséquence une rigidité artérielle [8].

Sur le plan histologique, à l'échelle microscopique, on constate une modification de la composition en élastine et collagène de la média. A l'état normal, cette structure comporte une proportion définie d'élastine et de collagène organisées en couches, qui varie en fonction des artères concernées (les artères centrales comme l'aorte ayant une proportion d'élastine dans leur média beaucoup plus importante que des artères plus périphériques). Lors du développement des lésions d'artériosclérose, on constate une augmentation de la dégradation enzymatique de l'élastine par des enzymes de la famille des métalloprotéinases, conduisant à une fragmentation intra-moléculaire et perte de la structure cohésive [9].

On constate également une augmentation de la dégradation enzymatique du collagène. Or, ce dernier est une molécule insoluble, avec un turn-over bas, dont la particularité est la capacité de formation de ponts intermoléculaires ; ces ponts conduisant à la formation de structures fibrillaires, très solides. Au niveau de l'artère, le collagène présent au niveau de la média et de l'adventice contribue à la solidité de la paroi artérielle. Lors de la constitution des lésions d'artériosclérose, le collagène sera dégradé par d'autres métalloprotéinases. Il en

résulte une perte des ponts intermoléculaires, et une rigidification de la structure [16]. Ces molécules vont par ailleurs constituer le lit des phénomènes de glycation non-enzymatique : les produits de glycation avancée ou AGE, conséquence du diabète, vont pouvoir se déposer au niveau de ces molécules de collagène altérées, pour former des liaisons covalentes [17]. Ceci contribue au phénomène de rigidité artérielle (RA).

L'artériosclérose ne se caractérise pas uniquement par une modification de la composition qualitative de la paroi des artères. La modification des contraintes hémodynamiques appliquées sur la paroi artérielle (soit toute situation clinique entraînant une hypertension artérielle) va avoir également une conséquence plus directe sur cette paroi.

En effet, selon la loi de Laplace, à l'état normal, la contrainte d'étirement (σ) exercée sur la paroi artérielle par le flux sanguin est égale au produit de la pression artérielle transmurale P par le rayon artériel r , divisée par l'épaisseur du mur artériel h , selon la formule :

$$\sigma = \frac{P \times r}{h}$$

En réponse à une augmentation de la pression sanguine, la contrainte d'étirement artérielle est maintenue dans une limite compatible avec un fonctionnement artériel physiologique grâce à une augmentation du rayon artériel (r) et une augmentation de l'épaisseur artérielle (h). Il en résulte une dilatation artérielle et une hypertrophie pariétale [10, 11].

L'augmentation de la pression sanguine va également entraîner une augmentation du flux sanguin. Ceci se traduit au niveau des cellules endothéliales par une augmentation de la contrainte de cisaillement (shear stress) exercée sur ces dernières, ceci conduisant à une dilatation artérielle avec augmentation du diamètre intra-luminal. Ces modifications sont également retrouvées lors de la création d'une fistule artério-veineuse [18].

2.2.4 : Conséquences de l'artériosclérose

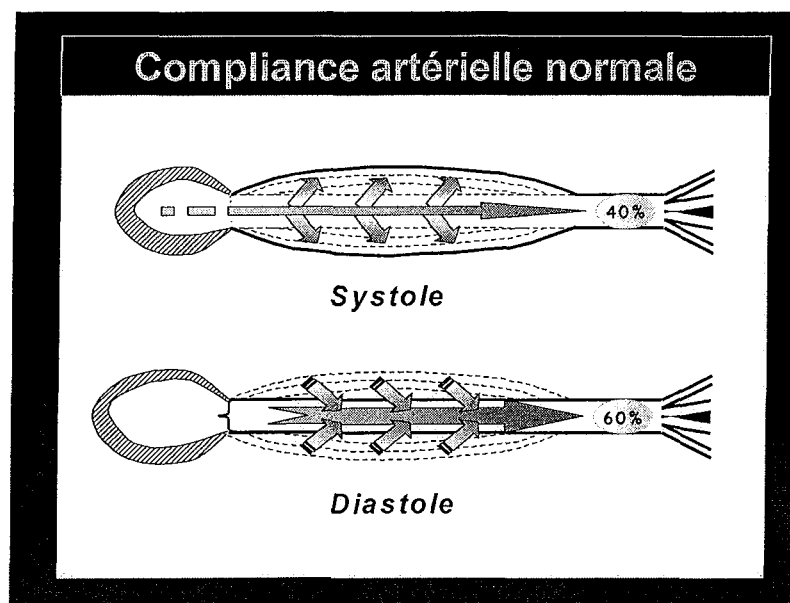
On a vu que les modifications matricielles, l'hypertrophie et dilatation de la paroi artérielles conduisaient à une rigidité de l'arbre artériel. Quelles sont les conséquences de ce phénomène ?

La fonction principale d'une artère est de véhiculer le flux sanguin vers les organes. Néanmoins, certaines artères telles l'aorte se distinguent des autres artères par leur capacité à se distendre. Cette fonction s'explique par une richesse particulière de leur média en élastine. Cette structure est d'autant plus intéressante que le flux sanguin n'est pas un flux continu mais pulsatile, rythmé par l'éjection systolique. Aucun organe ne pouvant fonctionner avec un flux discontinu, le rôle de l'aorte est la transformation de ce flux sanguin discontinu en un flux continu, afin d'assurer l'homéostasie des organes. De par sa structure riche en élastine, l'aorte a la capacité de se distendre et d'emmagasiner un volume sanguin lors de la systole, pour une faible pression exercée sur la paroi. Ce volume est restitué en diastole. En physiologie, le rapport entre la variation de volume sur la variation de pression exercée sur la paroi artérielle (rapport $\Delta V / \Delta P$) est appelée *compliance* artérielle [9,10].

La restitution du volume sanguin emmagasiné en systole, pendant la phase diastolique, permet donc la transformation d'un flux discontinu en continu. Par ailleurs, ce volume sanguin permet la perfusion coronaire [12].

Cette fonction capitale de l'aorte est appelée fonction d'amortissement, elle est illustrée dans la figure 6.

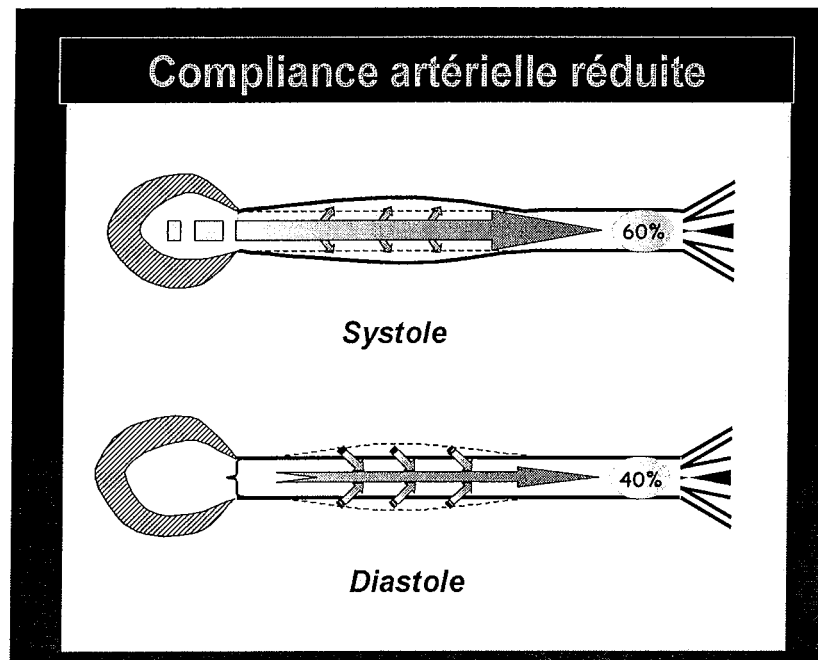
Figure 6 : Fonction d'amortissement normale de l'aorte



Si l'arbre artériel notamment l'aorte est plus rigide, la compliance va être modifiée : l'aorte ne pourra se déformer pour emmagasiner l'excès de volume, qui sera directement envoyé dans la circulation systémique. Ceci aura pour conséquences directes une diminution du volume sanguin emmagasiné en systole, donc une moins bonne perfusion coronaire, et une

augmentation de la post-charge avec augmentation du travail myocardique, donc constitution d'une hypertrophie ventriculaire gauche (HVG). Cette HVG va augmenter la consommation en oxygène du myocarde, et aggraver les lésions d'ischémie déjà favorisées par la moins bonne perfusion coronaire [20,21]. Ces altérations sont illustrées dans la figure 7.

Figure 7 : Compliance aortique diminuée, perte de la fonction d'amortissement aortique



Le phénomène de rigidité aura également pour conséquence une augmentation de la vitesse de propagation de l'onde de pouls au niveau de l'arbre artériel.

En effet à l'état normal, l'onde de pouls progresse le long de l'arbre artériel à une certaine vitesse ; elle est la conséquence de la contraction myocardique. Cette onde et sa vitesse sont à distinguer du flux sanguin et sa vitesse d'écoulement [9].

Cette onde de pouls se réfléchit au niveau des bifurcations artérielles, pour progresser en sens rétrograde le long de l'arbre artériel jusqu'au myocarde. Ceci est illustré dans la figure 8.

Chez le sujet sain, l'arbre artériel notamment l'aorte n'est pas modifié donc pas rigide. L'onde incidente progressera à une certaine vitesse le long de l'arbre artériel, se réfléchira sur les bifurcations pour revenir au niveau du cœur lors de la diastole. Ceci aura pour conséquence une augmentation modérée de la pression artérielle diastolique (PAD) et une meilleure perfusion coronaire [22,23]. La figure 9 schématise le retour retardé de l'onde de réflexion et ses conséquences.

Figure 8 : Ondes incidente et réfléchie sur une bifurcation artérielle

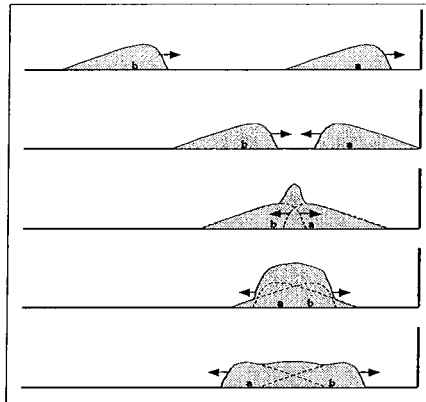


Figure 9 : Retour retardé de l'onde de réflexion

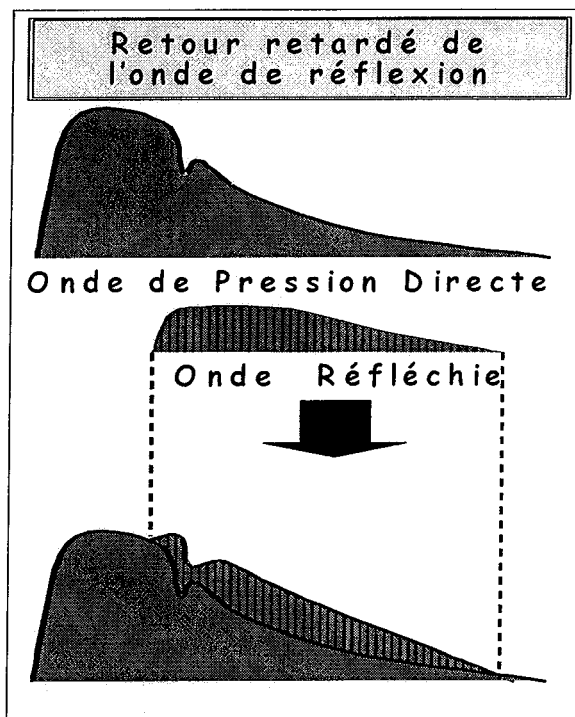
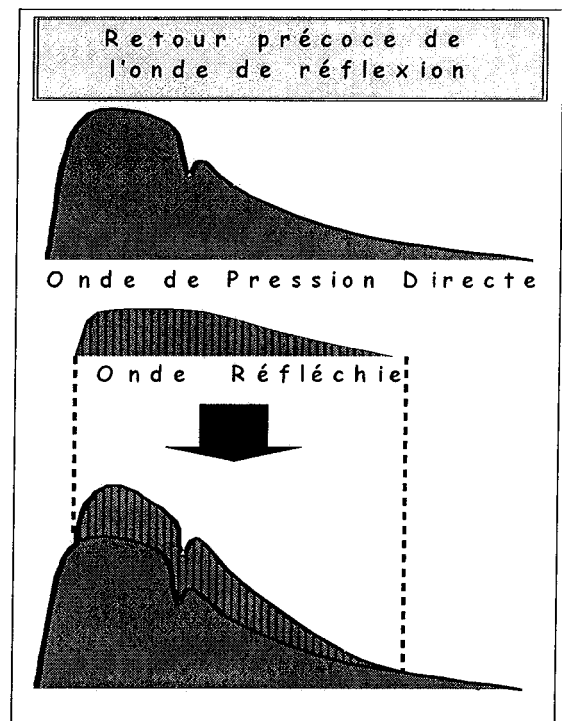


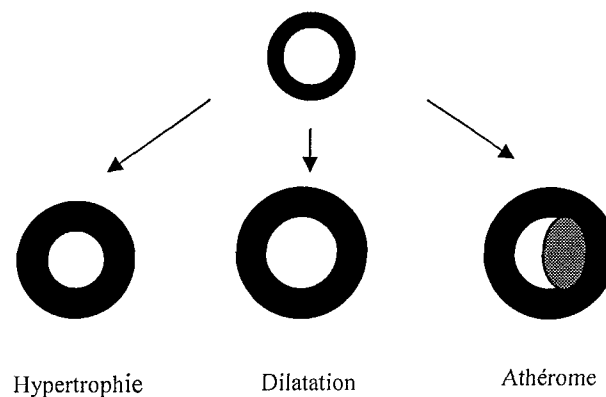
Figure 9' : Retour précoce de l'onde de réflexion



Sur un matériau plus rigide, au niveau aortique, l'onde de pouls progresse plus vite, se réfléchit plus vite au niveau des bifurcations, pour arriver au cœur durant la phase de systole. Ceci va entraîner une augmentation de la pression artérielle systolique (PAS) voire une hypertension artérielle systolique, une diminution de la PAD, avec augmentation de la pression pulsée (PP), définie comme la différentielle entre pressions artérielles systolique et diastolique. Ceci va retentir sur le plan cardiaque avec altération de la perfusion coronaire et aggravation des lésions d'hypertrophie ventriculaire gauche [21,22] (figure 9').

On comprend bien maintenant que la maladie vasculaire chez le patient dialysé est complexe. Les deux types de lésions constatées, athérosclérose et artériosclérose, ont des conséquences différentes, tant sur le plan physiopathologique que clinique. Le problème est d'autant plus complexe que ces lésions coexistent souvent à des degrés divers chez un même patient. La figure 10 nous illustre une synthèse des altérations vasculaires constatées chez le patient dialysé.

Figure 10 : Altérations constatées lors du remodelage artériel chez le patient IRCt



D'après London et al, NDT 2002

Dès lors, on voit bien que la maladie vasculaire chez le patient IRCt n'est pas réductible aux seules lésions d'athérosclérose, comme on a pu le penser pendant longtemps. Il s'agit d'un phénomène composite, avec coexistence des lésions d'athérosclérose et d'artériosclérose à des degrés divers chez un même patient. Comment expliquer maintenant la formation de tel ou tel type de lésions ? Quels en sont les facteurs déterminants ?

III. FACTEURS DE RISQUE CARDIO-VASCULAIRE CHEZ LES PATIENTS INSUFFISANTS RENaux TERMINAUX

3.1 : Facteurs de risque cardio-vasculaire traditionnels

Un facteur de risque (FDR) cardio-vasculaire est défini comme un marqueur associé statistiquement à la survenue d'un événement cardio-vasculaire. Il n'y a pas de relation de causalité entre ce marqueur et la survenue de cet événement ; en d'autres termes, ce marqueur augmente le risque de survenue, mais ne la conditionne pas. L'étude prospective de cohorte de Framingham a permis d'établir les principaux FDR cardio-vasculaires dans la population générale : il s'agit de l'âge (supérieur à 55 ans), le sexe masculin, les antécédents familiaux de MCV, le diabète, l'obésité, l'hypertension artérielle (HTA), l'hypercholestérolémie, le tabagisme. Ces facteurs sont significativement liés à la formation des plaques d'athérome [24].

Cette étude a également permis de mettre au point des modèles de calculs prédictifs du risque cardio-vasculaire, à partir d'une équation (équation de Framingham), calculant le risque individuel de chaque patient en fonction du nombre de FDR présentés [24].

Dans la population des IRCt, on pourrait penser que c'est l'accumulation des FDR cardio-vasculaires traditionnels qui explique la mortalité cardio-vasculaire très élevée. On sait en effet que l'âge est un des déterminants de l'athérosclérose, chez le sujet sain et IRCt [24,25]. Le diabète, l'HTA, le tabagisme et l'hypercholestérolémie sont des facteurs dits « athérogéniques », dans la population générale et chez le patient dialysé [26-28].

Par ailleurs, l'âge est aussi un des déterminants de la rigidité artérielle (RA), notamment chez le sujet dialysé [29]. De plus, l'insuffisance rénale terminale s'accompagne d'une rétention hydrosodée, conséquence de l'incapacité des reins à éliminer le sodium, conduisant à une inflation hydrosodée chronique, avec augmentation du volume sanguin circulant. Ceci va se traduire par une HTA dite « volo-dépendante », très fréquente au stade terminal de l'IRCt [30]. On a pu voir que l'HTA est un des déterminants des modifications matricielles de la paroi artérielle, donc de la RA. Ce lien a également été démontré en clinique chez le patient dialysé [16].

Néanmoins, si l'on utilise l'équation de Framingham pour calculer le risque cardio-vasculaire chez les IRCt, ce dernier est toujours inférieur à la mortalité constatée dans les études épidémiologiques [31,32]. De plus, pour certains auteurs, seuls le sexe masculin, le diabète, le tabagisme et l'origine ethnique caucasienne seraient associés au pronostic cardio-vasculaire dans cette population [33]. De plus, dans l'étude FOSIDIAL, seuls les antécédents personnels cardio-vasculaires, l'âge et le diabète ont été significativement corrélés au pronostic cardio-vasculaire [34]. Enfin, des études ont pu montrer l'existence d'une corrélation entre hypocholestérolémie (secondaire à une malnutrition), pression artérielle systolique (PAS) basse et risque de décès dans cette population [35-36].

Enfin, les études épidémiologiques effectuées chez les enfants insuffisants rénaux terminaux montrent que ces patients décèdent peu d'infarctus du myocarde ou d'insuffisance cardiaque congestive, complications classiquement liées à l'athérosclérose. La cause principale de décès d'origine cardio-vasculaire dans cette population où la prévalence des FDR traditionnels est faible est l'arrêt cardiaque [37-38].

De ce fait, les FDR traditionnels ne semblent pas expliquer à eux seuls la mortalité cardio-vasculaire dans cette population. Existerait-il chez les IRCt d'autres FDR, propres à cette population, pouvant contribuer à expliquer cette mortalité élevée?

3.2 : FDR cardio-vasculaires propres aux IRCt

3.2.1 : Anémie

L'anémie est une complication fréquente, souvent rencontrée chez le patient IRCt. Les causes de cette anémie sont multifactorielles : carence en érythropoïétine sécrétée habituellement par les reins, inflammation, carence martiale, spoliation sanguine sur saignements secondaires à la thrombopathie urémique... Cette anémie va entraîner une tachycardie réactionnelle, afin de maintenir un apport tissulaire constant en oxygène. A terme, ceci conduira à une hypertrophie concentrique du ventricule gauche, avec pour conséquences une augmentation des besoins myocardiques en oxygène, une désorganisation des myocytes et une augmentation du risque d'ischémie myocardique [32]. Néanmoins, certaines études démontrent que le fait de corriger cette anémie ne permet qu'une régression partielle de

l'hypertrophie ventriculaire gauche [39]. De plus, aucune étude ne démontre l'effet protecteur d'un hémocrite normal sur la survenue d'événements cardio-vasculaires.

De plus, plusieurs méta-analyses récentes ont souligné le lien entre normalisation du taux d'hémoglobine chez le patient dialysé, et augmentation de la mortalité cardio-vasculaire [40].

3.2.2 : Syndrome inflammatoire biologique

La protéine C-réactive (CRP) est une protéine produite par le foie, considérée comme un marqueur majeur d'inflammation. On sait que dans la population dialysée, un taux élevé de CRP (témoignant d'un syndrome inflammatoire biologique) est prédictif de complications cardio-vasculaires et de décès [34,41]. En effet, l'existence d'un syndrome inflammatoire biologique favorise non seulement la formation de plaques d'athérome (augmentation de l'internalisation des substances lipidiques au niveau du cœur de la plaque [15]), mais également (dans une moindre mesure), le recrutement de polynucléaires neutrophiles dans la paroi artérielle, et augmente la synthèse de métalloprotéinases, dégradant la matrice extra-cellulaire pariétale [42]. On parle dans cette population de « MIA syndrome », caractérisé par une malnutrition, un syndrome inflammatoire biologique et une athérosclérose [34].

Les mécanismes favorisant ce syndrome inflammatoire biologique dans cette population sont encore mal compris. Néanmoins, l'existence d'un diabète, la contamination bactérienne du liquide de dialyse, sont autant de facteurs qui contribuent à la genèse de ce syndrome inflammatoire [15].

Cependant, les études interventionnelles effectuées dans cette population, basées sur un éventuel effet protecteur des statines chez les patients présentant un taux élevé de CRP, n'ont pas permis de mettre en évidence une diminution de la mortalité cardio-vasculaire lors de la prescription de cette molécule. [43]. L'inflammation reste donc un FDR d'athérosclérose principalement dans cette population, contribue à la mortalité cardio-vasculaire mais n'explique pas à elle seule cette surmortalité.

3.2.3 : Hyperhomocystéinémie

L'homocystéine est un acide aminé soufré, dont le métabolisme dépend de l'acide folique et la vitamine B12. Il a été démontré depuis de nombreuses années dans la population générale, que des taux élevés d'homocystéine constituaient un FDR cardio-vasculaire. On sait actuellement que les taux d'homocystéine plasmatiques chez le patient insuffisant rénal

augmentent régulièrement, à mesure que la fonction rénale s'altère. Chez le patient dialysé, ces taux sont élevés ; deux études prospectives ont démontré un lien entre taux élevés d'homocystéine et mortalité cardio-vasculaire augmentée [44,45].

L'hyperhomocystéinémie peut actuellement être traitée par une supplémentation orale en acide folique. Chez le patient dialysé, aucune étude prospective n'a actuellement démontré une diminution de la mortalité cardio-vasculaire secondaire à une supplémentation systématique en acide folique.

3.2.4 : Troubles du métabolisme phosphocalcique

Reprenons les travaux épidémiologiques menés chez les enfants insuffisants rénaux terminaux. Cette population est intéressante compte tenu de la faible prévalence des FDR traditionnels : ce contexte peut être comparé à celui d'un modèle « pur » d'insuffisance rénale terminale, avec prédominance de FDR propres au patient IRCt.

Dans cette population, la première cause de mortalité reste les MCV. Outre les facteurs sus-cités que l'on retrouve également chez l'enfant, on constate une grande prévalence des calcifications vasculaires dans cette population [37]. Comment expliquer ce phénomène ?

L'IRC s'accompagne d'un défaut d'excrétion du phosphore, que l'on retrouve de manière assez précoce dans la genèse de la maladie (la principale source de phosphore étant l'alimentation). Cette hyperphosphatémie va entraîner une hyperparathyroïdie, qui va augmenter la résorption osseuse et augmenter l'excrétion phosphatée par les néphrons fonctionnels restants. Au stade pré-terminal puis terminal, l'excrétion phosphatée étant nulle, le bilan entrées-sorties du phosphore est très positif. Ce dernier constituant un puissant stimulus de la sécrétion de PTH, l'hyperparathyroïdie va s'aggraver, avec augmentation de la résorption osseuse et hypocalcémie [46-48].

Pour traiter cette hyperphosphorémie, différents moyens sont à notre disposition : on peut soit diminuer l'absorption du phosphore, soit augmenter son élimination par des techniques d'épuration extra-rénale. Pour diminuer l'absorption digestive du phosphore, on peut le chélater par des sels de calcium (qui corrigent en même temps l'hypocalcémie) ou par des chélateurs non calciques (comme le Sevelamer). On peut par ailleurs freiner la sécrétion de PTH par la supplémentation en vitamine D orale [49].

Chez les enfants, on constate une grande prévalence des calcifications vasculaires, qui surviennent de manière précoce, sont diffuses et touchent entre autres les artères de gros et moyen calibre [37]. Deux études démontrent dans cette population un lien entre produit phosphocalcique sanguin élevé, calcifications vasculaires et supplémentation orale en sels de calcium [38,50].

Chez les adultes, les anomalies du métabolisme phosphocalcique constatées sont les mêmes. Il apparaît qu'une augmentation du produit phosphocalcique circulant pourrait favoriser la précipitation du phosphore et du calcium au niveau de la média des artères, et entraîner la formation des calcifications vasculaires [51-53]. De plus, ces dernières ne résulteraient pas uniquement d'un dépôt passif de calcium et de phosphore, mais pourraient être un phénomène actif, régulé par des hormones, conduisant à une véritable métaplasie osseuse artérielle [52].

Les dépôts phosphocalciques ayant principalement pour site la média des artères, certains auteurs se sont intéressés au lien potentiel entre calcifications vasculaires et mortalité. Pour London et al, ces anomalies constituent un facteur indépendant de mortalité totale et mortalité cardio-vasculaire dans la population des IRCt, et ceci indépendamment des FDR cardio-vasculaire classiques [51]. Pour d'autres auteurs, les calcifications vasculaires contribueraient de manière importante à la genèse et l'aggravation de la rigidité artérielle [53].

On peut donc voir que la maladie cardio-vasculaire du patient IRCt est composite, complexe, avec coexistence de 2 types de lésions bien distinctes. Les FDR cardio-vasculaires traditionnels n'expliquent pas à eux seuls la mortalité élevée de cette population. Des FDR propres au patient dialysé contribuent à la genèse de la maladie vasculaire, en favorisant la formation de l'athérosclérose et des lésions conduisant à une rigidité artérielle. Certains auteurs soulignent le lien propre entre rigidité et pronostic cardio-vasculaire dans cette population. Quel est l'impact exact de cette rigidité sur la mortalité cardio-vasculaire chez le patient IRCt ?

IV. RIGIDITE ARTERIELLE ET MORTALITE CARDIO-VASCULAIRE CHEZ LE PATIENT IRCt

4.1 Méthodes de mesure de cette rigidité

Pour étudier le lien entre RA et mortalité cardio-vasculaire chez le patient IRCt, il est important tout d'abord de quantifier, de mesurer cette RA. Plusieurs méthodes sont à notre disposition.

4.1.1 : Vitesse d'onde de pouls

La méthode la plus simple et reproductible consiste à mesurer la vitesse d'onde de pouls (VOP) carotido-fémorale. Cette méthode est basée sur le concept suivant : plus l'arbre artériel est rigide, plus l'onde de pouls se déplacera vite entre deux points définis. Ces points sont la fourchette sternale ou le confluent jugulo-carotidien selon la technique employée, et le pli de l'aîne sur le pouls fémoral. La mesure de cette vitesse s'effectue sur le trajet de l'aorte, dont on sait qu'elle est exposée en premier au phénomène de RA [54].

Il a été prouvé que la mesure de la VOP est peu coûteuse, reproductible et permet de manière fiable d'évaluer la RA [55,56]. Différents outils sont à notre disposition actuellement :

- le système Complior® : qui enregistre l'onde de pouls aux sites carotidien et fémoral de manière simultanée par le biais d'un mécanorécepteur [57]. Cette technique a été largement utilisée dans la population des IRCt.
- Le système PulsePen® : qui utilise le principe de la tonométrie. L'onde de pouls est enregistrée successivement aux sites carotidien et fémoral, couplée à un électrocardiogramme [58].

Chaque technique possède ses avantages et inconvénients. Concernant le Complior®, l'acquisition se fait par le biais de mécanorécepteurs posés sur la peau aux sites carotidien et fémoral. L'acquisition est simultanée, ce qui rend la mesure relativement facile [57]. Sa rapidité d'acquisition explique que cette technique a pu être largement employée dans de

nombreuses populations. Néanmoins, aucune analyse des courbes de pression ne peut être effectuée avec cette technique.

Le système PulsePen® s'appuie sur le principe de la tonométrie. Un capteur piézoélectrique sert de récepteur puis de transducteur au signal, ensuite analysé par un algorithme mathématique. L'acquisition ne peut être simultanée mais successive d'abord au site carotidien puis fémoral. L'onde de pression est ensuite analysée par rapport au signal ECG enregistré simultanément, ceci rend l'examen plus précis, mais très difficile techniquement en cas d'arythmie cardiaque, notamment de tachy-arythmie par fibrillation auriculaire. De plus, l'analyse de l'onde de pression artérielle permet d'avoir accès des paramètres vasculaires tels les pressions artérielles centrales [58].

Ces deux outils permettent une mesure fiable et reproductible de la VOP. Leur caractère non invasif et leur relative simplicité de manipulation en font deux outils de choix pour déterminer la VOP en recherche clinique et épidémiologique.

4.1.2 : Index d'augmentation

On a vu que l'onde de pouls se propageait le long de l'arbre artériel et se réfléchissait au niveau des bifurcations artérielles, pour progresser en sens rétrograde vers le cœur. Si l'arbre artériel est rigide, l'onde réfléchie revient de manière précoce durant la phase de systole, ce qui aboutit à une sommation des ondes de pression, une augmentation de la PAS et diminution de la PAD (figure 9').

La sommation des ondes de pression va donc entraîner une augmentation du pic systolique. Ce delta d'augmentation peut se mesurer lors de l'enregistrement de cette onde de pression à la sortie du cœur. Ceci définit un nouvel outil : l'index d'augmentation, qui constitue aussi une mesure de RA [23,59].

Cet index d'augmentation peut également être mesuré de manière fiable, non invasive et reproductible par le système PulsePen®.

4.1.3 : Epaisseur intima-media

On peut également évaluer le remodelage artériel par la mesure de l'épaisseur intima-média (EIM), au site carotidien. Il s'agit d'une mesure échographique, couplée à une radiofréquence, permettant d'identifier l'interface intima-média et de mesurer son épaisseur [60]. Cet outil donne des informations supplémentaires sur les altérations structurales de la

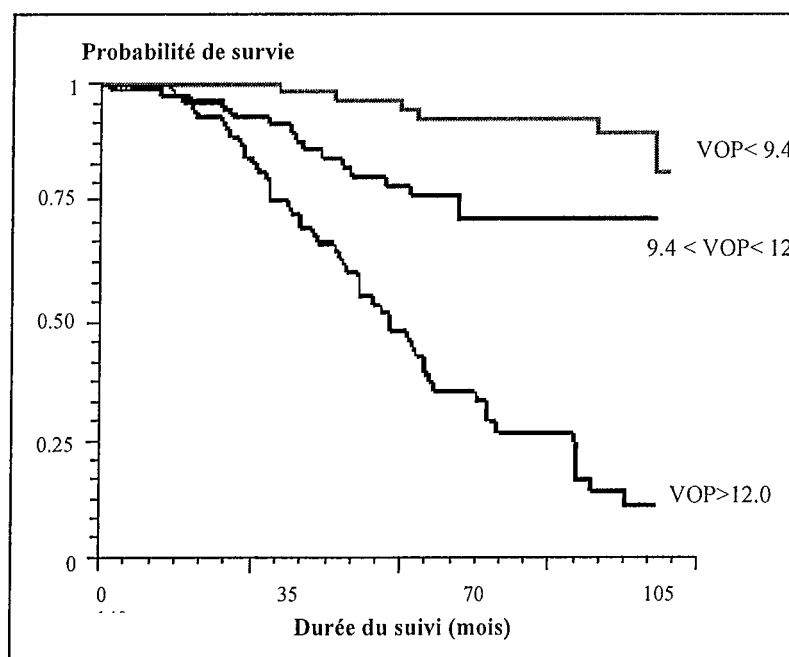
paroi artérielle. En effet, déterminer l'EIM permet d'obtenir un reflet du processus de remodelage artériel [60,61]. Il s'agit donc d'une mesure indirecte de la RA.

4.2 : Rigidité artérielle et mortalité cardio-vasculaire chez le patient IRCt

Blacher et al ont publié en 1999 une étude prospective, effectuée dans une cohorte de patients en IRCt, qui évalue la corrélation entre rigidité artérielle augmentée (déterminée par la mesure de la VOP) et pronostic cardio-vasculaire [62]. Cette corrélation est illustrée dans la figure 11.

On constate que plus la VOP est élevée, plus la probabilité de survie est faible dans cette population. Cette relation est également retrouvée pour la mortalité cardio-vasculaire. Une RA augmentée témoigne donc d'une mortalité globale et cardio-vasculaire élevées dans cette population.

Figure 11 : Probabilité de survie en fonction de la VOP dans une population de patients en IRCt.



D'après Blacher et al, Circulation 1999;99:2434-39

VOP : vitesse d'onde de puls (m/s)

Dans cette même population, Pannier et al démontrent que l'augmentation de la VOP carotido-fémorale est un facteur indépendant de mortalité cardio-vasculaire [63]. Cette relation est également retrouvée par d'autres auteurs [64,65]. Cette relation a pu également être démontrée dans d'autres populations, tels les hypertendus [66] et les sujets âgés [67]. Un consensus d'experts réunis en 2007 a ainsi recommandé la mesure de la VOP systématique chez les patients hypertendus, insuffisants rénaux ou non, lors de la prise en charge initiale [68].

Guérin et al ont également démontré qu'au cours de l'IRCt, chez les patients hémodialisés ou en dialyse péritonéale, la VOP augmente au fil du temps, d'autant plus que le patient reste hypertendu, ceci démontrant son caractère non régressif [69]. Cette augmentation de la VOP s'accompagne d'un pronostic cardio-vasculaire d'autant plus péjoratif [70].

Enfin, une étude rétrospective de Klassen suggère une association entre augmentation de la pression pulsée (PP) périphérique et mortalité cardio-vasculaire [71], relation retrouvée pour la PP centrale [72] et dans d'autres populations [73].

On voit donc l'intérêt d'évaluer la RA par la mesure de la VOP, aussi bien dans la population des IRCt que dans d'autres populations. On a vu par ailleurs le caractère non régressif de cette rigidité artérielle.

Actuellement, la transplantation rénale est un des traitements de l'IRCt. Que deviennent ces altérations vasculaires après transplantation rénale ?

V. RIGIDITE ARTERIELLE ET TRANSPLANTATION RENALE

5.1 Données épidémiologiques

Les données épidémiologiques dont nous disposons concernant l'étude de la mortalité cardio-vasculaire chez le patient transplanté sont limitées au fait qu'il s'agisse dans la plupart des cas d'études transversales, où la mortalité des transplantés est comparée à celle de patients restant en dialyse. Or, l'expérience clinique nous montre que la population des patients en attente de greffe, ou transplantés, reste une population sélectionnée par rapport à celle de patients restant en dialyse. Il s'agit en effet des patients capables de supporter une transplantation rénale, et dont l'état général notamment cardio-vasculaire ne met pas en évidence de contre-indication formelle à la réalisation d'une transplantation.

Si l'on reprend les données épidémiologiques du registre USRDS (Rapport 2006), on constate que la mortalité cardio-vasculaire après transplantation rénale est inférieure à celle retrouvée chez les patients dialysés (Figure 3). Ces données ont également été décrites dans la littérature [74-76]. Les mortalités globale et cardio-vasculaire semblent être améliorées après transplantation rénale. Comment expliquer ce phénomène ?

5.2 : FDR cardio-vasculaire et transplantation rénale

La transplantation rénale représente un des traitements de l'insuffisance rénale terminale. Le greffon implanté, provenant d'un donneur vivant ou cadavérique, nécessite dans quasiment tous les cas de figure l'emploi d'un traitement immunosuppresseur, afin d'éviter les réactions de rejet aigu ou chronique. Cette transplantation permet une restauration de la fonction rénale. Le niveau de fonction rénale obtenu après greffe dépend des caractéristiques du donneur, du receveur, et des complications inhérentes à la transplantation (complications chirurgicales, immunologiques, infections...).

Pour certains auteurs, c'est la restauration d'une fonction rénale, même partielle, qui pourrait en partie expliquer l'amélioration du pronostic cardio-vasculaire. En effet, la suppression du « climat urémique » avec ses conséquences métaboliques serait une des causes

avancées [77]. Néanmoins, d'autres auteurs soulignent le nombre croissant de décès d'origine cardio-vasculaire chez des patients avec greffon fonctionnel [76].

Le patient transplanté reste par ailleurs exposé aux FDR cardio-vasculaire dits « athérogéniques » notamment le diabète (induit par la corticothérapie et les immunosuppresseurs), l'hypercholestérolémie (favorisée par les immunosuppresseurs), l'HTA (favorisée par la Ciclosporine) [74]. De nombreux auteurs décrivent un hyperparathyroïdie persistante après transplantation rénale [78,79], sans évaluation de l'existence de calcifications vasculaires.

Concernant la rigidité artérielle, peu de données sont disponibles sur son évolution après transplantation rénale. Elle reste un paramètre mal connu dans cette population. De plus, les résultats disponibles sont contradictoires et d'interprétation difficile (méthodes différentes, effectifs faibles).

Pour certains auteurs, il existerait une amélioration significative de la VOP en post-greffe rénale [80-84]. Pour d'autres, l'amélioration ne serait significative qu'au niveau des artères de moyen calibre [85]. Enfin, l'amélioration de la rigidité artérielle dépendrait de la qualité de la fonction rénale restaurée [86].

Il n'existe actuellement aucune étude comparant la rigidité artérielle en pré et post-greffe rénale, ni aucune donnée comparant la rigidité des patients greffés rénaux par rapport à celle des patients restant en dialyse.

Dans ce contexte, nous avons cherché à savoir si l'amélioration du pronostic cardio-vasculaire chez des patients transplantés pouvait être due à une amélioration de la rigidité artérielle. Pour cela, nous avons mené une étude prospective, monocentrique (dénommée TRANSARTE) dans une cohorte de patients en IRCt, candidats à une transplantation rénale, afin de déterminer l'évolution de la rigidité artérielle après greffe rénale.

VI ETUDE PROSPECTIVE MONOCENTRIQUE TRANSARTE

L'étude TRANSARTE est une étude prospective, monocentrique, sans groupe contrôle débutée au CHU de NANCY depuis janvier 2007. Elle est le fruit d'une collaboration entre le Service de Néphrologie du Pr. KESSLER, le Service de Gériatrie et l'Antenne du CIC du Pr. BENETOS, le CIC de l'Hôpital Jeanne d'Arc de TOUL. C'est une étude recrutant beaucoup de patients de centres différents en Lorraine et au Luxembourg, nécessitant une organisation minutieuse. Elle a par ailleurs fait l'objet d'un soutien financier de la part du laboratoire GENZYME ainsi que du CHU de NANCY.

6.1 : Objectif

L'objectif principal de ce travail est d'étudier l'effet de la transplantation rénale sur l'évolution de la rigidité artérielle, dans une population de patients en insuffisance rénale terminale.

6.2 : Matériel et méthodes

6.2.1 Population étudiée

Cent patients en insuffisance rénale terminale sont recrutés à partir de la liste d'attente de transplantation rénale. Tous les patients sont dialysés ou en instance de dialyse ($\text{Cl}_{\text{cr}} < 20$ ml/min, définie selon la formule du MDRD), et répartis dans les centres de dialyse de Lorraine et Luxembourg.

Les critères d'inclusion sont les suivants :

- âge compris entre 35 et 65 ans (afin d'obtenir une population homogène),
- patients candidats à une première transplantation rénale et inscrits sur liste de transplantation,
- IRC terminale avec $\text{Cl}_{\text{cr}} < 20$ ml/min déterminée par la formule MDRD
- patients affiliés à un régime de sécurité sociale.

Les critères d'exclusion sont les suivants :

- transplantation pancréatique
- contre-indication à la greffe rénale
- antécédent de greffe rénale antérieure
- personne de faible motivation, ou tout autre problème d'ordre émotionnel ou intellectuel pouvant invalider ou limiter le consentement ou limiter les possibilités du patient à se plier aux exigences du protocole

Ce protocole a reçu l'accord des institutions concernées (Comité de Protection des Personnes, Direction Générale de la Santé).

Les inclusions ont été effectuées sur la période allant de Janvier à Août 2007. Après information du patient et recueil du consentement éclairé, une première mesure de rigidité artérielle a été effectuée chez tous les patients. Pour les patients non transplantés dans l'année suivant la première visite, une deuxième mesure de rigidité artérielle a été effectuée un an après la première (plus ou moins deux semaines). Pour les patients transplantés dans l'année suivant la première mesure de rigidité artérielle, la deuxième visite a été effectuée un an après la première. Dans tous les cas pour les patients transplantés, un délai de 3 mois a été respecté entre la transplantation et la deuxième visite. La deuxième évaluation de rigidité artérielle s'est échelonnée entre Janvier et Août 2008.

Selon les données épidémiologiques du service de Néphrologie du CHU de Nancy, nous avons estimé au départ qu'environ 50 % des patients seraient greffés au bout d'un an. Trente-huit patients ont été greffés de manière effective sur la période allant de Janvier 2007 à Janvier 2008. Nous avons pu ainsi constituer 2 groupes a posteriori : les patients transplantés et ceux restant en dialyse. La répartition dans les 2 groupes s'est effectuée au hasard, selon la disponibilité, la compatibilité des greffons et le score d'attribution des organes géré par l'Agence de Biomédecine.

La comparaison des mesures de rigidité artérielle s'est effectuée entre les deux groupes à la fin de l'étude. Nous avons pu également déterminer l'évolution des paramètres vasculaires dans chaque groupe.

Dans le groupe des patients transplantés, deux sous-groupes ont été constitués et étudiés, les patients étant répartis selon le traitement immunosuppresseur reçu (Ciclosporine vs. Tacrolimus). Les caractéristiques biologiques et vasculaires de ces patients ont été étudiées.

Nous présenterons dans ce travail les résultats préliminaires de cette étude. En juillet 2008, 79 patients avaient été convoqués pour une deuxième visite. Parmi les patients n'ayant pas bénéficié d'une deuxième détermination de rigidité artérielle, on décrit :

- 3 décès (1 dans le groupe dialysé, 2 dans le groupe transplanté)
- 4 patients exclus en cours d'étude pour événements cliniques intercurrents graves
- 6 retraits de consentement
- 5 patients en attente de la deuxième visite
- 3 patients non intégrés à l'analyse.

Toutes les explorations ont été effectuées sur le même site, à l'antenne du Centre d'Investigation Clinique de l'Hôpital Brabois, Centre hospitalier Universitaire de Nancy dans un environnement calme avec température constante. Pour chaque patient, la pression artérielle a été mesurée 3 fois à intervalles réguliers (Dinamap®, Critikon), en position allongée après 5 minutes de repos en décubitus dorsal strict. Un interrogatoire a été également effectué avec recueil des antécédents et notification du traitement.

6.2.2 Explorations vasculaires

6.2.2.1 Echographie carotidienne

Pour chaque patient, plusieurs explorations vasculaires ont été effectuées. Une échographie de la carotide a d'abord été pratiquée, le patient étant en décubitus dorsal, dans la position permettant la meilleure vision de l'artère. Les images ont été obtenues à partir d'un échographe haute résolution (ESAOTE AU5) avec un transducteur (7.5 MHz) en mode bidimensionnel. Les coupes ont été effectuées de la carotide commune jusqu'à la bifurcation carotidienne. Pour chaque patient, l'existence ou non de plaques d'athérome a été relevée, avec mesure de ces dernières. Un doppler pulsé a été couplé à l'analyse afin de rechercher l'existence d'une sténose carotidienne.

6.2.2.2 : Epaisseur intima-média carotidienne

La mesure d'épaisseur intima-média (EIM) carotidienne a été effectuée sur les carotides primitives (droite et gauche) superficielles en échographie en mode B, avec un logiciel WALLTRACK (Wall-Track system, PIE Medical, Maastricht, Pays-Bas). Ce programme comporte des algorithmes permettant d'identifier les interfaces susmentionnées, à partir de signaux transformés par la radiofréquence. Il permet de déterminer des modifications

de distance des deux interfaces 10 fois plus petites que la résolution axiale de la sonde échographique.

L'acquisition des images se fait de manière visuelle sur un échographe ESAOTE AU5 avec une sonde de 7.5 MHz, elles sont ensuite digitalisées sur ordinateur. La mesure de l'épaisseur de la paroi s'effectue sur une portion de 2 à 4 cm, prédéfinie par l'observateur, à 3 cm au moins de la bifurcation. Les mesures se font dans l'axe longitudinal de l'artère, et comportent une mesure associée du diamètre. Chaque mesure est doublée, afin d'obtenir les valeurs les plus justes possibles [87]. La reproductibilité des mesures avec ce logiciel est bonne.

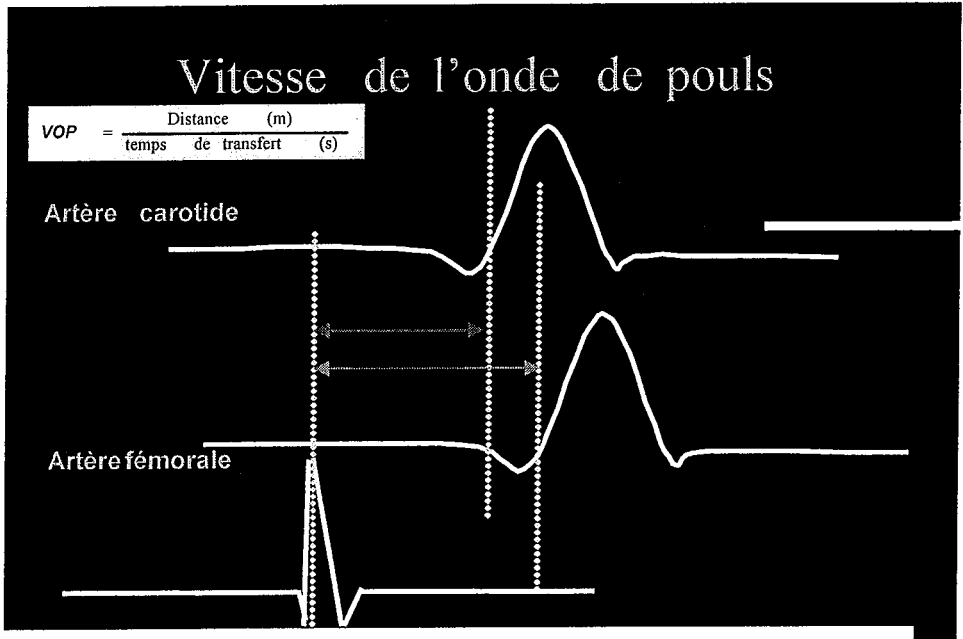
6.2.2.3 : Mesure de la VOP

La VOP a été déterminée par deux méthodes différentes :

Système Complior® : la vitesse de l'onde de pouls aortique est déterminée automatiquement grâce à un appareillage spécifique (CompliorSP, Artech Medical, Pantin, France), selon un procédé déjà décrit et validé [57]. Deux enregistrements simultanés de l'onde de pouls sont effectués par voie transcutanée au niveau de la carotide commune, à la base du cou, et au niveau de l'artère fémorale droite, au pli de l'aîne. L'acquisition du signal se fait par le biais de capteurs spécifiques (mécanorécepteurs). Les deux courbes obtenues sont ensuite analysées simultanément. La vitesse d'onde de pouls est calculée comme la distance séparant les deux sites sus-cités (soit la longueur entre la fourchette sternale et l'aîne) divisée par l'intervalle de temps entre les deux pieds des deux ondes de pouls carotidienne et fémorale (figure 12).

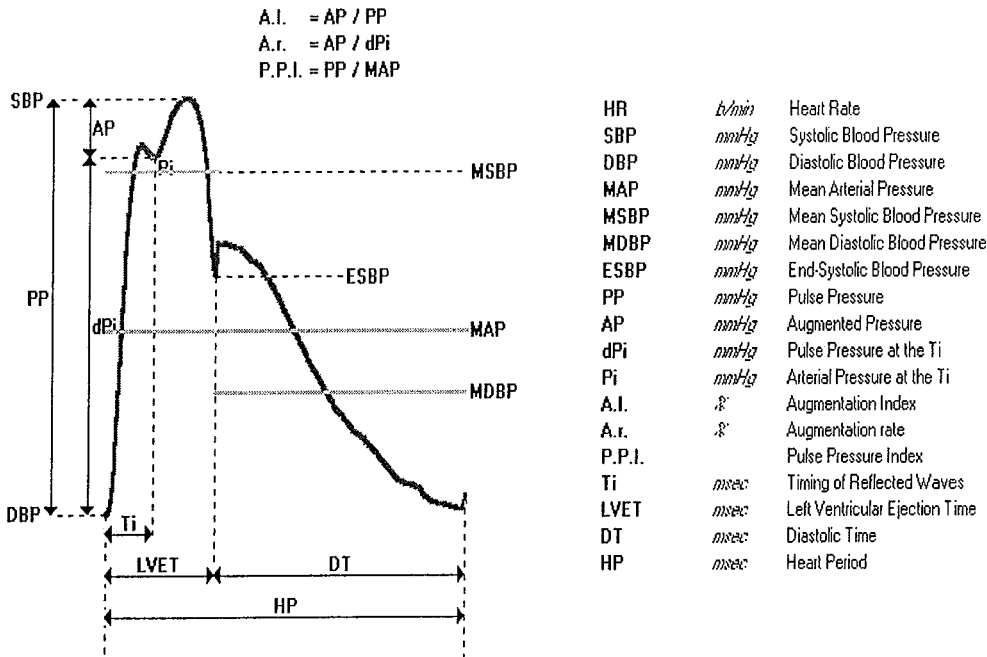
Système Pulse Pen® : la vitesse d'onde de pouls a été déterminée par tonométrie [58]. Un premier enregistrement est effectué au niveau de l'artère carotide commune, à la base du cou, couplé à un électrocardiogramme continu. L'acquisition est stoppée dès l'obtention d'environ quinze cycles consécutifs. L'opérateur exerce à tout moment un contrôle sur les données et la qualité des courbes de pression enregistrées : le tracé obtenu doit se rapprocher au maximum des courbes de pression de référence. Un deuxième enregistrement est effectué au niveau de l'artère fémorale droite (au pli de l'aîne). De la même manière, la qualité des courbes enregistrées est vérifiée durant toute l'acquisition.

Figure 12 : Méthode de calcul de la VOP. Le temps de transfert est donné automatiquement par le système Complior®, est calculé par le système PulsePen®.



Temps de transfert = T2 – T1 (s)
 Avec T2 : temps de retard de l'onde de pouls fémorale et T1: temps de retard de l'onde de pouls carotidienne, par rapport à l'onde R de l'ECG.

Figure 13 : Principaux paramètres vasculaires obtenus par le systèmePulsePen® et calcul de l'index d'augmentation.



Nous avons choisi d'effectuer ces deux méthodes pour les raisons suivantes : le système Complior® a déjà été utilisé chez les insuffisants rénaux terminaux, à la différence du système PulsePen®. L'utilisation de ces deux méthodes nous a permis de comparer les données issues de PulsePen à celles issues d'un système bien connu dans cette population. Nous avons testé la corrélation entre ces deux méthodes, qui est positive ($r = 0.59$, $p = 0.0005$). De plus, le système PulsePen® fournit des informations non accessibles avec Complior®. En effet, cette technique permet également d'évaluer l'index d'augmentation. La courbe de pression est analysée par le logiciel, afin d'identifier l'onde réfléchie et le pic systolique. Le logiciel détermine surtout le Pi (point d'inflexion) défini comme le pic de l'onde réfléchie. L'index d'augmentation est obtenu en soustrayant la pression additionnelle (augmentation du pic de pression systolique secondaire à l'arrivée précoce de l'onde réfléchie) à la pression pulsée (figure 13). L'acquisition finale est soumise à l'approbation de l'opérateur, chaque résultat pouvant ainsi être vérifié.

6.2.2.4 : Mesure de la pression pulsée

Elle est obtenue en calculant la différentielle entre PAS et PAD. Ces valeurs sont obtenues à l'aide d'un sphyngomanomètre semi-automatique (DYNAMAP®). Elle est à distinguer de la pression artérielle moyenne (PAM).

6.2.3 Analyse statistique

Le critère de jugement principal est la mesure de la VOP à l'état basal, puis un an après. Les critères de jugement associés sont la mesure de la pression pulsée et de l'épaisseur intima-média carotidienne.

Les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS V8.2 (SAS Institute, Cary, NC, USA). Les analyses ont été conduites au seuil de risque bilatéral $\alpha = 5\%$.

Tous les résultats sont présentés sous la forme moyenne $\pm$ déviation standard pour les variables continues, sous la forme de pourcentages pour les variables catégorielles. Lors des 2 visites, un test de Fischer a été utilisé pour l'analyse des variables continues, un test de Mann-Whitney pour l'analyse des variables non paramétriques. Deux groupes ont pu être constitués à posteriori, comprenant 44 patients dans le groupe des dialysés, 35 patients dans le groupe transplanté, sur un total de 79 patients convoqués.

Pour comparer l'évolution des paramètres cliniques, biologiques et vasculaires dans chaque groupe, nous avons utilisé un test de Wilcoxon. Une analyse multivariée par ANOVA a également été réalisée afin d'étudier le lien existant entre évolution de la VOP et l'âge, transplantation, VOP initiale et évolution de la PAM. Une autre analyse a été effectuée chez les transplantés afin d'étudier le lien entre VOP et âge du receveur, âge du donneur, PAM lors de la deuxième visite, durée d'exposition après greffe, clairance de la créatinine selon la formule du MDRD.

Nous avons par ailleurs souhaité étudier le lien entre VOP et niveau de fonction rénale dans le groupe des transplantés. Trois groupes ont été constitués selon le tertile de fonction rénale (déterminée par MDRD) obtenue. Ce choix a été justifié par le souci d'obtenir des effectifs comparables dans les groupes de patients ainsi formés. Les mesures de VOP ont été comparées entre ces 3 groupes. Nous avons par ailleurs effectué une analyse multivariée par ANOVA afin d'étudier le lien entre VOP, niveau de fonction rénale obtenue et temps d'exposition post-greffe.

Enfin, dans le groupe des transplantés, deux sous-groupes ont également été constitués selon le traitement immunosuppresseur reçu par les patients (Ciclosporine versus Tacrolimus). Les paramètres biologiques et vasculaires ont été comparés dans ces 2 sous-groupes selon la même méthodologie.

6.3 : Résultats

6.3.1 : Caractéristiques cliniques

Les caractéristiques cliniques de la population ont été étudiées sur l'effectif de départ (à la première visite V1), soit 100 patients. Elles sont présentées dans le Tableau 1 ci-dessous. Nous rappelons que les groupes des dialysés et transplantés ont été constitués a posteriori, selon le fait d'avoir été transplanté ou non entre les deux visites.

On constate qu'aucun paramètre clinique n'est différent pour l'un ou l'autre des 2 groupes, à l'exception du tabagisme. En conséquence, ce tableau montre que les 2 groupes sont quasi comparables sur toutes les variables étudiées.

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques de la population à l'inclusion

	Total (n= 100)	Dialysés (n= 62)	Transplantés (n= 38)	p
Age (ans)	54 ± 7	53 ± 8	55 ± 7	0.43
Sexe (H/F)	65/35	44/18	21/17	0.13
IMC (kg/m2)	26.73 ± 4.61	26.43 ± 4.96	27.21 ± 3.98	0.47
Antécédent cardio-vasculaire (%)	11 (11)	8 (13)	3 (8)	0.53
Antécédent d'AVC (%)	3 (3)	3 (5)	0	0.29
Diabète (%)	18 (18)	11 (18)	7 (18)	1.00
Hypertension artérielle traitée (n)	91 (91)	57 (92)	34 (89)	0.73
Ancienneté en dialyse (mois)	22 ± 20	19 ± 17	27 ± 25	0.12
Tabagisme (%)				0.035
- actuel	20(20)	17 (27)	3 (8)	
- sevré	32 (32)	20 (32)	12 (32)	
Hypercholestérolémie traitée (%)	37 (%)	23 (38)	14 (37)	1.00

IMC : indice de masse corporelle

AVC : accident vasculaire cérébral

L'âge moyen de la population est de 54 ± 7 ans. Le sex-ratio est de 65 hommes pour 35 femmes. On ne constate pas de différence significative entre les deux groupes en terme d'indice de masse corporelle (IMC).

Huit patients présentent un antécédent cardio-vasculaire dans le groupe dialysé, 3 dans le groupe transplanté, sans différence significative. Trois patients sont connus pour un antécédent d'AVC dans le groupe dialysé, aucun patient dans le groupe transplanté.

Onze patients sont diabétiques dans le groupe dialysé, 7 dans le groupe transplanté sans différence significative.

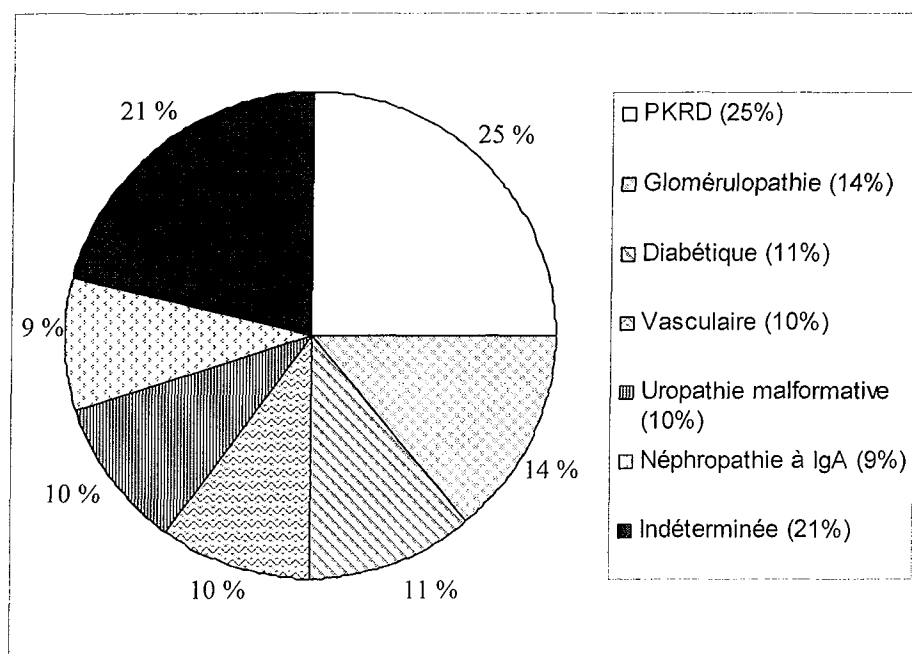
Les patients sont en moyenne depuis 22 mois en dialyse, sans différence dans les deux groupes (27 ± 25 mois chez les transplantés, 19 ± 17 chez les dialysés).

On retrouve significativement plus de patients fumeurs actuels ou anciens fumeurs dans le groupe dialysé comparé au groupe transplanté.

Quatre-vingt-onze pour cent des patients reçoivent un traitement pour une hypertension artérielle, 37 % pour une hypercholestérolémie, sans différence significative entre les deux groupes.

La figure 14 présente la répartition des patients selon la néphropathie initiale. On constate que 25 % des patients à la première visite sont atteints d'une polykystose hépatorénale (PKRD). La néphropathie n'est pas déterminée pour 21 % des patients, 11 % sont atteints d'une néphropathie diabétique. Ces données sont différentes de celle retrouvées dans le registre REIN, où 37 % de la population incidente au stade terminal de l'IRC est atteinte d'un diabète [4]. Elles sont la conséquence de la sélection conduisant à l'inscription sur la liste d'attente de transplantation.

Figure 14 : Répartition des patients selon la néphropathie initiale



6.3.2 Caractéristiques biologiques de la population.

6.3.2.1 : Caractéristiques biologiques à l'inclusion

Les caractéristiques biologiques de la population à l'inclusion sont présentées dans le Tableau 2.

La valeur moyenne de la glycémie est de 1.1 ± 0.5 g/l, témoignant de la faible prévalence du diabète dans cette population.

La valeur moyenne de l'hémoglobine est chiffrée à 12.1 ± 1.4 g/dl, soit les objectifs thérapeutiques fixés par les recommandations actuelles des sociétés savantes.

La valeur moyenne de protéine C-réactive (CRP) est chiffrée à 6.9 ± 10.2 mg/l, témoignant d'un syndrome inflammatoire biologique modéré dans cette population, données déjà décrites dans la littérature. On ne constatait pas de différence significative en terme de CRP entre les deux sous-groupes.

Tableau 2 : Caractéristiques biologiques de la population à l'inclusion

	Total (n=100)	Dialysés (n= 62)	Transplantés (n=38)	p
Créatininémie (mg/l)	81.9 ± 32.9	61.3 ± 34.8	83.0 ± 30.0	0.58
Glycémie (g/l)	1.1 ± 0.5	1.1 ± 0.7	1.0 ± 0.3	0.76
Hémoglobine (g/dl)	12.1 ± 1.4	12.1 ± 1.3	12.0 ± 1.6	0.59
Protéine C-réactive (mg/l)	6.9 ± 10.2	7.2 ± 10.6	6.4 ± 9.6	0.64
Calcémie (mg/l)	90.8 ± 7.4	91.7 ± 7.1	89.4 ± 7.7	0.20
Phosphorémie (mg/l)	53.7 ± 16.5	53.7 ± 16.5	53.6 ± 16.7	0.77

Les anomalies du métabolisme phosphocalcique sont caractérisées par une calcémie moyenne dans les limites de la normale (90.8 ± 7.4 mg/l), une phosphorémie moyenne élevée (53.7 ± 16.5 mg/l), sans différence significative entre les deux groupes.

6.3.2.2 : Caractéristiques biologiques lors de la deuxième visite

Les caractéristiques biologiques de la population lors de la deuxième visite sont présentées dans le Tableau 3.

Comme on pouvait s'y attendre, les valeurs de créatinine sont significativement différentes entre les deux groupes (90.1 ± 30.6 mg/l pour les dialysés, 14.1 ± 3.1 mg/l pour les greffés, $p < 0.0001$).

La valeur moyenne d'hémoglobine est chiffrée à 12.2 ± 1.2 g/dl, sans différence significative entre les 2 sous-groupes

La valeur moyenne de CRP reste élevée (4.7 ± 5.7 mg/l), sans relation statistiquement significative entre les deux groupes.

Tableau 3 : Caractéristiques biologiques de la population lors de la deuxième visite.

	Total (n=79)	Dialysés (n= 44)	Transplantés (n= 35)	p
Créatininémie (mg/l)	56.1 ± 44.3	90.1 ± 30.6	14.1 ± 3.1	<0.0001
Glycémie (g/l)	1.0 ± 0.3	1.0 ± 0.3	1.1 ± 0.4	0.96
Hémoglobine (g/dl)	12.2 ± 1.2	12.1 ± 1.2	12.2 ± 1.3	0.85
Protéine C-réactive (mg/l)	4.7 ± 5.7	4.6 ± 6.8	4.9 ± 3.7	0.39
Calcémie (mg/l)	95.6 ± 9.1	90.2 ± 7.8	102.1 ± 5.8	<0.0001
Phosphorémie (mg/l)	43.5 ± 18.0	53.7 ± 15.3	31.3 ± 12.6	<0.0001

On constate une différence significative au niveau de la calcémie (90.2 ± 7.8 vs. 102.1 ± 5.8 mg/l, $p < 0.0001$) et phosphorémie (53.7 ± 15.3 vs. 31.3 ± 12.6 mg/l, $p < 0.0001$) dans les groupes dialysés et transplantés respectivement.

6.3.2.3 : Caractéristiques biologiques selon le traitement immunosuppresseur reçu

Nous avons également effectué dans ce travail une étude en sous-groupe, dans le groupe des transplantés. Les patients ont été répartis en deux sous-groupes selon le traitement immunosuppresseur reçu (Ciclosporine ou Tacrolimus).

Les caractéristiques biologiques de ces sous-groupes ont été étudiées. Le tableau 4 présente les résultats des valeurs biologiques obtenues lors de la deuxième visite.

Tableau 4 : Caractéristiques biologiques obtenues chez les transplantés selon le traitement immunosuppresseur reçu.

	Patients sous Ciclosporine (n= 21)	Patients sous Tacrolimus (n= 10)	p
Créatininémie (mg/l)	14.4 ± 3.5	13.9 ± 2.3	0.90
Glycémie (g/l)	1.07 ± 0.43	0.98 ± 0.22	0.77
Hémoglobine (g/dl)	12.2 ± 1.3	12.2 ± 1.1	0.98
Protéine C-réactive (mg/l)	3.7 ± 3.5	7.1 ± 3.5	0.37
Calcémie (mg/l)	102.1 ± 6.0	101.9 ± 4.2	0.98
Phosphorémie (mg/l)	32.5 ± 15.2	29.1 ± 6.2	0.78

Dans ce tableau, on constate qu'aucun paramètre n'est différent dans l'un ou l'autre des 2 sous-groupes. Ces 2 sous-groupes sont donc comparables, malgré les effectifs différents, en terme de paramètres biologiques.

6.3.3 Caractéristiques vasculaires de la population

6.3.3.1 Caractéristiques vasculaires lors de la première visite

Les caractéristiques vasculaires de la population à l'inclusion sont présentées dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Caractéristiques vasculaires de la population à l'inclusion

	Total (n=100)	Dialysés (n = 62)	Transplantés (n = 38)	p
PAS (mmHg)	136 ± 22	137 ± 24	135 ± 20	0.86
PAD (mmHg)	82 ± 13	83 ± 13	81 ± 13	0.58
PAM (mmHg)	100 ± 15	101 ± 15	99 ± 14	0.75
Pression pulsée (mmHg)	54 ± 16	54 ± 16	55 ± 16	0.86
PAS centrale (mmHg)	124 ± 20	126 ± 22	122 ± 17	0.65
PAD centrale (mmHg)	82 ± 13	83 ± 13	80 ± 14	0.52
PAM centrale (mmHg)	100 ± 15	101 ± 16	99 ± 14	0.66
Pression pulsée centrale (mmHg)	43 ± 15	43 ± 15	42 ± 14	0.87
Plaques d'athérome (%)	40 (40)	29 (47)	11 (27)	0.17
VOP Complior (m/s)	8.66 ± 2.13	8.67 ± 2.44	8.64 ± 2.16	0.83
VOP PulsePen (m/s)	10.45 ± 3.61	10.62 ± 3.76	10.18 ± 3.41	0.73
Index d'augmentation (%)	2.3 ± 15.1	21.7 ± 14.0	18.2 ± 16.6	0.23
Epaisseur intima-média (mm)	0.64 ± 0.17	0.63 ± 0.15	0.65 ± 0.21	0.79
Diamètre artériel (mm)	7.76 ± 1.12	7.86 ± 1.18	7.59 ± 1.02	0.40

PAS : pression artérielle systolique

PAM : pression artérielle moyenne

PAD : pression artérielle diastolique

PP : pression pulsée

VOP : vélocité d'onde de pouls

Ce tableau montre qu'aucun paramètre vasculaire n'est significativement différent dans l'un ou l'autre des 2 groupes. Par conséquent, ces 2 groupes déterminés a posteriori sont comparables sur les paramètres vasculaires initiaux.

La pression artérielle systolique (PAS) périphérique moyenne est chiffrée à 136 ± 22 mmHg, la pression diastolique (PAD) moyenne à 82 ± 13 mmHg, la pression artérielle moyenne (PAM) à 100 ± 15 mmHg. On ne constate pas de différence significative entre les deux groupes en terme de PAS, PAD, PAM et pression pulsée (PP) périphériques. De même, il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes concernant les PAS, PAD, PAM et PP centrales.

On retrouve plus de patients avec plaques d'athérome carotidien dans le groupe des dialysés (29 patients, 47%) par rapport au groupe des transplantés (11 patients, 27%), sans différence significative.

L'épaisseur intima-média (EIM) moyenne est modérément élevée comparée aux valeurs retrouvées dans des populations de sujets sains, sans différence significative entre les 2 groupes [88]. En effet, pour des sujets de même âge, on décrit une EIM comprise entre 0.60 et 0.64 mm.

La valeur moyenne de VOP selon le système PulsePen® à la première visite est élevée, comparable à celle retrouvée dans une population de sujets non insuffisants rénaux d'âge moyen 70 ans [89]. La mesure moyenne de VOP est plus élevée dans le groupe dialysé (10.62 ± 3.76 m/s), comparée à celle du groupe transplanté (10.18 ± 3.41 m/s) sans différence significative entre les deux groupes.

On ne constate pas de différence significative en terme d'index d'augmentation entre les deux groupes. La valeur moyenne du diamètre artériel est plus élevée dans le groupe dialysé (7.86 ± 1.18 mm), comparée à celle du groupe transplanté (7.59 ± 1.02 mm), sans différence significative.

6.3.3.2 : Caractéristiques vasculaires lors de la deuxième visite

Les caractéristiques vasculaires lors de la deuxième visite sont présentées dans le Tableau 6.

La PAS moyenne périphérique est plus élevée dans le groupe dialysé (137 ± 26 mmHg) par rapport au groupe transplanté (131 ± 17 mmHg) sans différence significative. On ne constate pas de relation statistiquement significative en terme de PAD, PAM et PP périphériques.

On ne retrouve pas de différence significative au niveau des PAS, PAM et PP centrales entre les deux groupes ; la PAD est significativement plus basse dans le groupe transplanté comparé au groupe dialysé (74 ± 10 mmHg vs. 80 ± 14 mmHg, $p = 0.027$).

Tableau 6 : Caractéristiques vasculaires lors de la deuxième visite.

	Total (n=79)	Dialysés (n = 44)	Transplantés (n = 35)	p
PAS (mmHg)	134 ± 23	137 ± 26	131 ± 17	0.55
PAD (mmHg)	78 ± 12	81 ± 14	76 ± 10	0.08
PAM (mmHg)	97 ± 15	99 ± 17	94 ± 10	0.21
Pression pulsée (mmHg)	56 ± 17	56 ± 17	56 ± 16	0.91
PAS centrale (mmHg)	123 ± 22	125 ± 25	120 ± 18	0.47
PAD centrale (mmHg)	77 ± 12	80 ± 14	74 ± 10	0.027
PAM centrale (mmHg)	97 ± 14	99 ± 17	94 ± 9	0.19
Pression pulsée centrale (mmHg)	45 ± 16	45 ± 16	46 ± 17	0.59
Plaques d'athérome (n, %)	37 (47)	24 (55)	13 (37)	0.17
VOP Complior (m/s)	9.09 ± 2.79	9.20 ± 2.91	8.96 ± 2.66	0.81
VOP PulsePen® (m/s)	10.21 ± 3.19	10.50 ± 3.61	9.90 ± 2.61	0.79
Index d'augmentation (%)	19 ± 13	20 ± 13	18 ± 14	0.20
Épaisseur intima-média (mm)	0.66 ± 0.14	0.67 ± 0.15	0.65 ± 0.13	0.41S
Diamètre artériel (mm)	7.85 ± 1.25	7.87 ± 1.34	7.83 ± 1.15	0.88

PAS : pression artérielle systolique

PAM : pression artérielle moyenne

PAD : pression artérielle diastolique

PP : pression pulsée

VOP : vélocité d'onde de pouls

La valeur moyenne de la VOP selon PulsePen semble diminuer à V2 (10.45 ± 3.61 m/s à V1, 10.21 ± 3.19 m/s à V2) sans différence significative entre les deux groupes. Selon Complior®, il y a une augmentation des valeurs moyenne et dans les deux groupes à V2, là aussi non significative.

L'index d'augmentation, le diamètre artériel et l'épaisseur intima-média ne sont pas différents non plus entre les deux groupes.

6.3.3.3 : Caractéristiques vasculaires lors de la deuxième visite selon le traitement immunosuppresseur reçu.

Le tableau 7 présente les caractéristiques vasculaires des patients transplantés, lors de la deuxième visite, selon le traitement immunosuppresseur reçu.

Tableau 7 : Caractéristiques vasculaires des patients transplantés selon le traitement immunosuppresseur reçu.

	Patients sous Ciclosporine (n= 21)	Patients sous Tacrolimus (n = 10)	p
PAS (mmHg)	130 ± 16	132 ± 14	0.81
PAD (mmHg)	73 ± 9	81 ± 9	0.06
PAM (mmHg)	92 ± 9	98 ± 9	0.11
Pression pulsée (mmHg)	57 ± 15	51 ± 15	0.33
PAS centrale (mmHg)	118 ± 20	123 ± 10	0.33
PAD centrale (mmHg)	74 ± 9	77 ± 11	0.37
PAM centrale (mmHg)	93 ± 9	97 ± 9	0.18
Pression pulsée centrale (mmHg)	44 ± 18	46 ± 11	0.60
VOP PulsePen (m/s)	9.96 ± 2.80	9.86 ± 2.69	0.74
Index d'augmentation (%)	18 ± 11	21 ± 20	1.00
Epaisseur intima-média (mm)	0.65 ± 0.10	0.64 ± 0.10	0.93
Diamètre artériel (mm)	7.82 ± 1.14	7.80 ± 1.21	1.00

PAS : pression artérielle systolique

PAM : pression artérielle moyenne

PAD : pression artérielle diastolique

PP : pression pulsée

VOP : vélocité d'onde de pouls

On ne constate pas de différence significative entre les deux sous-groupes en terme de PAS, PAM et PP périphériques, en terme de PAS, PAD, PAM et PP centrales. La PAD périphérique tend à être plus élevée dans le groupe des patients recevant le Tacrolimus (81 ± 9 mmHg) par rapport aux patients recevant la Ciclosporine (73 ± 9 mmHg, p=0.06) sans relation significative.

Il n'y a pas de différence dans les deux sous-groupes en terme de VOP, EIM, index d'augmentation et diamètre artériel.

Ainsi, on constate qu'aucun paramètre vasculaire n'est significativement différent chez les patients dialysés et les transplantés aux premières et deuxième visites. L'étude des paramètres vasculaires chez les transplantés montre qu'il n'existe pas de différence significative pour les paramètres sus-cités selon le traitement immunosuppresseur reçu.

Examinons maintenant l'évolution des paramètres vasculaires au sein de chaque groupe, entre les première et deuxième visites.

6.3.4 Evolution des paramètres vasculaires dans les deux groupes

Les figures 15 et 16 présentent l'évolution des pressions artérielles périphériques et centrales dans les groupes des transplantés et dialysés. Nous rappelons qu'un an s'est écoulé entre la première et la deuxième visite pour chacun des groupes.

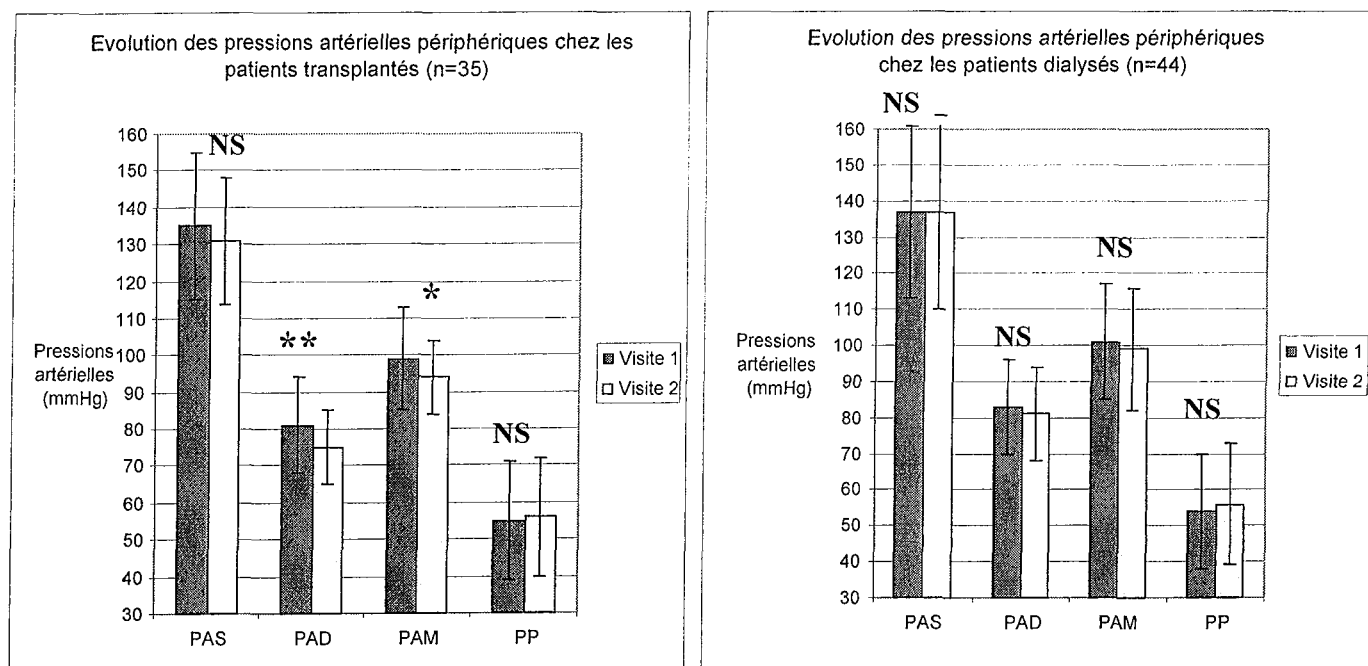
Dans la figure 15, on constate une différence significative en terme de PAD et PAM périphériques entre les deux visites (81 ± 13 mmHg vs. 76 ± 10 mmHg, $p=0.002$, 99 ± 14 mmHg vs. 94 ± 10 mmHg, $p=0.004$ respectivement) chez les transplantés. La PAS diminue sans différence significative entre les deux visites chez les transplantés. La PP reste stable.

Tous les paramètres restent stables dans le groupe des dialysés.

La figure 16 s'intéresse aux pressions artérielles centrales. Il existe une différence significative en terme de PAD centrale entre les deux visites (80 ± 14 vs. 74 ± 10 mmHg, $p=0.001$), en terme de PAM centrale entre les deux visites (99 ± 14 vs. 94 ± 9 mmHg, $p=0.004$), dans le groupe des transplantés. La PAS centrale diminue sans différence significative, la PP reste stable chez les transplantés.

Les paramètres ne se modifient pas chez les patients restant en dialyse.

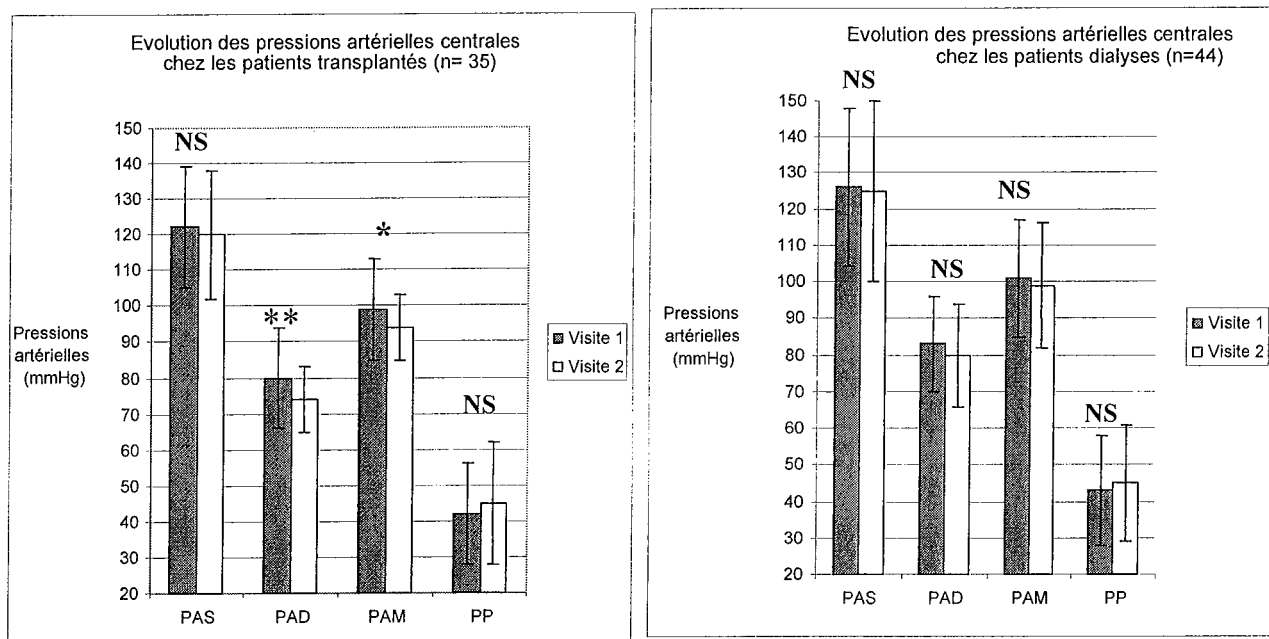
Figure 15 :



PAS : pression artérielle systolique
 PAD : pression artérielle diastolique
 PAM : pression artérielle moyenne
 PP : pression pulsée

NS : non significatif
 * : $p=0.004$
 ** : $p=0.002$

Figure 16 :



PAS : pression artérielle systolique

PAD : pression artérielle diastolique

PAM : pression artérielle moyenne

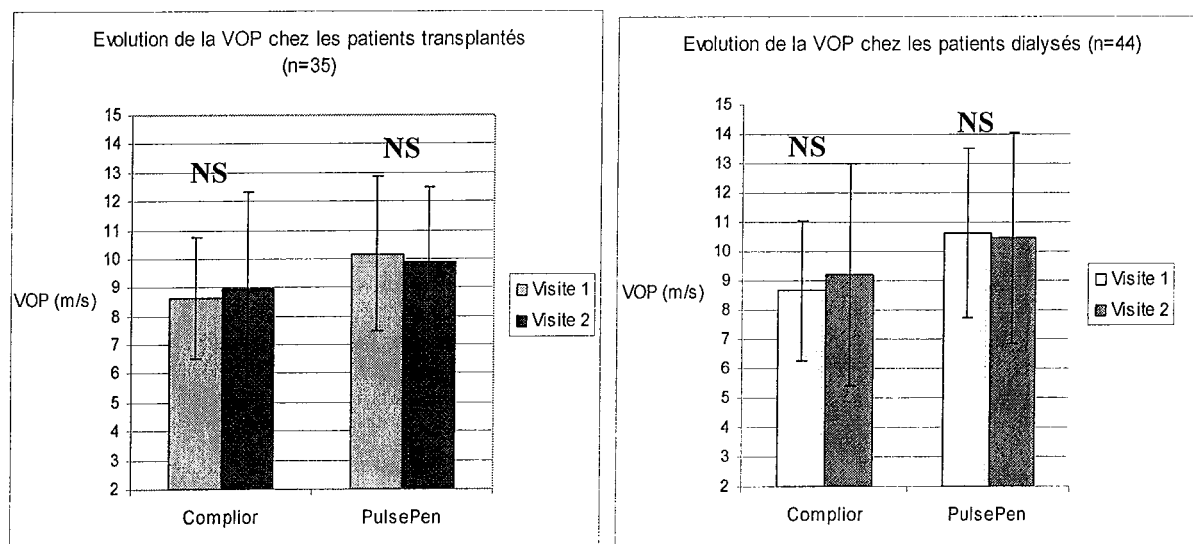
PP : pression pulsée

NS : non significatif

* : p= 0.004

** : p= 0.001

La figure 17 présente l'évolution de la VOP dans les groupes des dialysés et transplantés.



VOP : vélocité d'onde de pouls

NS : non significatif

Chez les transplantés, on ne constate pas de différence significative en terme de VOP entre la première et la deuxième visite, quelle que soit la technique utilisée. La VOP tend cependant à diminuer, de manière non significative, chez les transplantés selon PulsePen®.

On ne constate pas non plus de différence significative en terme de VOP entre les deux visites pour les dialysés, selon Complior® et PulsePen®.

On peut donc dire qu'il existe une amélioration significative des PAD et PAM périphériques et centrales après transplantation rénale, la PAS tend à diminuer mais de manière non significative après greffe. Les PP centrale et périphériques restent stables chez les dialysés et transplantés. La VOP tend à diminuer ou augmenter selon la technique utilisée.

6.3.5 : Analyses complémentaires

6.3.5.1 : Analyse sur l'ensemble des patients

Le Tableau 8 présente une analyse multivariée par ANOVA étudiant le lien entre évolution de la VOP et transplantation, âge, VOP initiale et variation de la PAM (Δ PAM), sur l'ensemble des patients à la deuxième visite.

Tableau 8 : Etudes des associations entre évolution de la VOP selon PulsePen® sur l'ensemble des patients.

Facteur testé	p
Transplantation	0.90
Age	0.15
VOP initiale	< 0.0001
Δ PAM	0.003

On constate une relation significative entre évolution de la VOP et VOP initiale, évolution de la VOP et évolution de la PAM. La diminution de la VOP semble donc dépendre de la VOP initiale, et de la diminution de la PAM. Il n'y a pas de relation directe entre

évolution de la VOP et âge. La diminution de la VOP ne semble pas dépendre directement de la transplantation.

6.3.5.2 : Analyse sur le groupe transplanté

Le Tableau 9 présente une analyse multivariée par ANOVA étudiant le lien entre VOP après greffe et âge du donneur, âge du receveur, VOP initiale, PAM après transplantation, temps d'exposition et créatinine post-greffes.

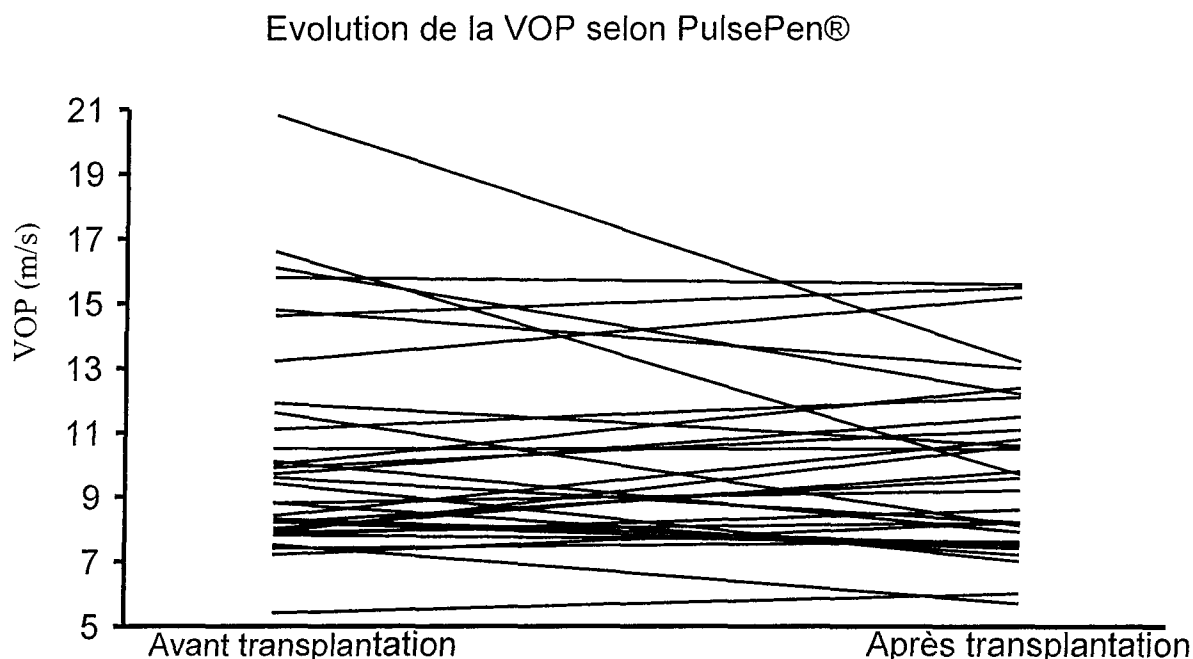
Tableau 9 : Etude des associations avec la VOP après greffe chez les transplantés

Facteur testé	p
Age du donneur	0.76
Age du receveur	0.24
VOP initiale	0.0002
PAM après transplantation	0.89
Temps d'exposition après greffe	0.91
Clairance de la créatinine après greffe	0.82

Cette analyse montre un lien significatif entre VOP à la deuxième visite chez les transplantés et VOP initiale. On ne retrouve pas d'association significative entre VOP après transplantation et âge du donneur, âge du receveur, PAM, temps d'exposition et clairance de la créatinine après transplantation rénale.

Le Tableau 10 illustre l'évolution de la VOP entre les deux visites dans le groupe des transplantés.

Tableau 10 : Evolution de la VOP selon PulsePen ® entre les deux visites dans le groupe transplanté.



L'analyse complémentaire de ces valeurs ne nous permet pas de mettre en évidence de valeur seuil de VOP, en-dessous de laquelle il n'y a pas de variation entre les deux visites. En effet, pour toute valeur initiale de VOP, on retrouve autant de patients qui augmentent que de patients qui diminuent leur VOP. De plus, certains patients gardent une VOP stable entre les deux visites.

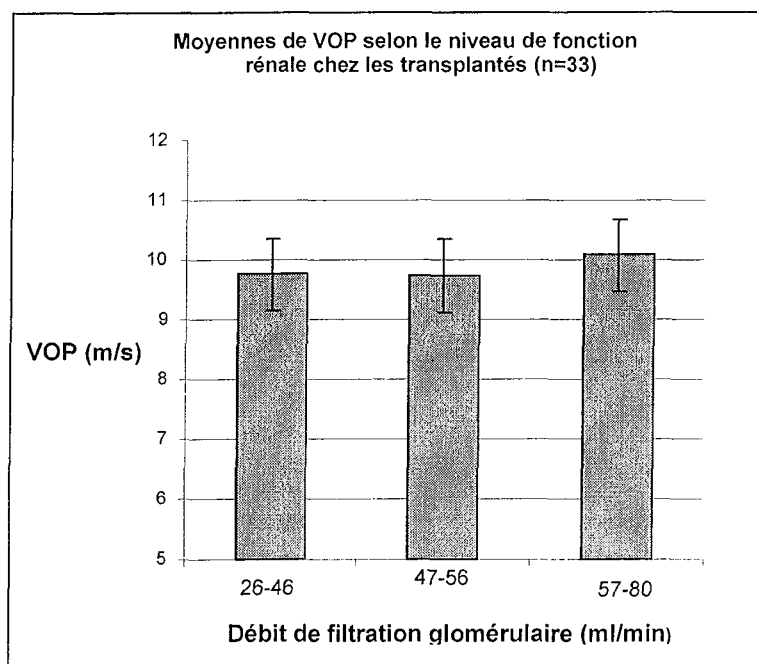
La figure 18 présente les moyennes de VOP chez les transplantés, selon les tertiles de débit de filtration glomérulaire, calculés selon la formule du MDRD.

Pour une fonction rénale comprise entre 26 et 46 ml/min, la valeur moyenne de VOP est chiffrée à 9.75 ± 0.61 m/s ; entre 47 et 56 ml/min, elle est évaluée à 9.73 ± 0.60 m/s ; entre 57 et 80 ml/min, elle est mesurée à 10.08 ± 0.61 m/s. Seule la VOP obtenue à partir du système PulsePen® a été représentée.

Pour chaque groupe, l'effectif est de 11 patients.

On constate que ces moyennes de VOP sont globalement les mêmes quel que soit le niveau de fonction rénale. On ne constate pas d'amélioration de la VOP chez les patients ayant la meilleure fonction rénale après transplantation rénale.

Figure 18 : Moyennes de VOP selon le débit de filtration glomérulaire



VOP : Vitesse d'onde de pouls (système PulsePen®).

Cette étude prospective monocentrique, menée dans une population de patients en IRCt candidats à une transplantation rénale, met en évidence des résultats intéressants. Après transplantation rénale, on constate une amélioration significative des PAD et PAM périphériques et centrales. L'évolution de la VOP selon PulsePen semble dépendre de la VOP initiale et de la diminution de la PAM (plus la VOP initiale est élevée, plus elle a de chances de diminuer). On ne retrouve pas d'effet seuil dans l'évolution de cette VOP chez les transplantés. On ne retrouve pas non plus de relation entre VOP post-greffe et temps d'exposition clairance de la créatinine après transplantation rénale. L'examen de la VOP selon le niveau de fonction rénale obtenu après transplantation ne montre pas d'amélioration dans le groupe avec la meilleure clairance. La VOP chez ces patients ne semble pas dépendre de la filtration glomérulaire ou du temps d'exposition post-greffe.

VII. DISCUSSION

L'étude présentée ici est la seule, à notre connaissance, ayant cherché à évaluer l'effet de la transplantation rénale sur l'évolution de la rigidité artérielle dans une population de patients dialysés bénéficiant d'une transplantation rénale, comparée à une population de patients restant en dialyse et inscrits sur liste d'attente.

Ce travail peut être discuté sur plusieurs points. Nous verrons d'abord les éléments concernant la méthodologie de l'étude, puis nous discuterons les éléments en rapport avec les résultats présentés. Enfin, nous aborderons les limites de ce travail et les perspectives qui en découlent.

7.1 : Méthodologie de l'étude prospective

7.1.1 Patients

Dans cette étude prospective, nous avons choisi de recruter des patients selon certains critères. Tout d'abord, nous avons sélectionné les patients inscrits sur liste de transplantation rénale, candidats à une première greffe.

Transplanter un patient reste une intervention thérapeutique lourde, émaillée de complications précoces (chirurgicales, infectieuses, immunologiques) et tardives (infectieuses et immunologiques). Même si la transplantation améliore le pronostic chez le patient dialysé, les mortalités péri et post-opératoire ne sont pas nulles. Par conséquent, les patients sont sélectionnés lors de l'inscription sur la liste d'attente. Un bilan pré-greffe complet est effectué avant inscription, avec notification de l'état cardio-vasculaire, des comorbidités associées, non seulement cardio-vasculaires mais aussi néoplasiques, infectieuses, ces comorbidités pouvant devenir des contre-indications à l'inscription. Seuls 20 à 30 % des patients en dialyse accèdent à la liste d'attente de transplantation rénale en France.

De plus, nous avons choisi d'exclure les patients ayant déjà bénéficié d'une première transplantation rénale, ou candidats à une greffe rein-pancréas. En effet, on ne connaît pas les conséquences d'un traitement immunosuppresseur à long terme sur la rigidité artérielle de ces patients, sur la composition de la paroi artérielle. Les phénomènes de rejet, pour certains auteurs, pourraient avoir des conséquences sur la mesure de la VOP et la rigidité artérielle

[81]. Pour toutes ces raisons, nous avons exclu les patients ayant déjà bénéficié d'une première transplantation rénale. Concernant la greffe rein-pancréas, les problèmes soulevés sont les mêmes que pour la greffe rénale. Il s'y ajoute en plus le fait de rajouter deux lits vasculaires en parallèle à l'aorte : le lit vasculaire rénal (le greffon rénal étant branché sur l'artère iliaque externe) et le lit vasculaire pancréatique (également sur l'iliaque externe). On ne connaît pas l'effet de la modification de l'anatomie vasculaire sur la mesure de la VOP.

Nous avons par ailleurs choisi de limiter l'inclusion à des patients âgés de 35 à 65 ans. Ceci nous a permis d'éliminer les receveurs les plus âgés, afin d'éviter les facteurs confondants. La population ainsi obtenue était la plus homogène possible.

Nous constatons par ailleurs une faible prévalence des FDR traditionnels ou propres à l'IRCt dans cette population à l'inclusion. En effet, il existe peu de comorbidités cardiovasculaires à l'inclusion. On constate une faible prévalence du diabète et de l'hypercholestérolémie. L'HTA est bien contrôlée sous traitement.

On constate par ailleurs que les taux d'hémoglobine sont dans les cibles thérapeutiques requises ; il existe un syndrome inflammatoire biologique qui reste modéré. Les moyennes de calcium et phosphore restent dans les cibles thérapeutiques fixées dans les KDOQI.

Ceci montre bien encore que cette population diffère par rapport à la population prévalente des IRCt dans nos centres de dialyse. L'attente d'une transplantation rénale peut également peut-être induire un biais : en effet, cela nous incite, nous autres cliniciens, à être d'autant plus vigilants sur le contrôle des FDR cardio-vasculaires, sur la prise de poids inter-dialytique, sur l'observance thérapeutique. Ceci constitue encore un argument en faveur de la sélection initiale de la population.

Enfin, on peut souligner que la distribution des patients dans l'un ou l'autre des 2 groupes (dialysés ou transplantés) s'est effectuée au hasard. En effet, les patients ont reçu un greffon rénal selon la loi d'attribution et le score habituellement appliqués en France. Les caractéristiques de chaque greffon sont le fait du hasard. Par conséquent, dans un protocole où la randomisation n'aurait pas été éthique, il s'agit de la meilleure façon de sélectionner les deux groupes au hasard. Le caractère comparable des 2 groupes a pu être évalué, compte tenu de l'absence de différence en terme de caractéristiques cliniques, biologiques et vasculaires lors de la première visite. Ceci renforce le caractère homogène de notre population.

7.1.2 : Méthodologie de l'étude

Dans le schéma initial de l'étude, nous avons choisi d'effectuer la première visite au moment de l'inclusion, la deuxième un an après. Dans l'intervalle d'un an, 38 patients ont été transplantés, à des dates différentes. La deuxième visite n'ayant pas été faite un an après la greffe, mais un an après la première, le temps d'exposition post-greffe est variable selon les patients, de 3 à 12 mois (pour une moyenne de 7 mois). Ceci introduit un biais dans cette étude : il est difficile de conclure sur l'évolution d'un paramètre après transplantation, quand le temps d'exposition à la transplantation est variable selon les patients.

7.1.3 : Méthodes utilisées pour le calcul de la VOP

Nous avons choisi d'utiliser 2 méthodes pour le calcul de la VOP : le Complior®, technique la plus utilisée dans cette population, et le PulsePen®, non encore utilisée chez les IRCt et transplantés.

Nous avons pu constater que le PulsePen® nous donnait accès à des paramètres non calculés par le Complior®, comme l'index d'augmentation, les PAS, PAD, PAM et PP centrales.

Dans une population saine, il a été observé une VOP moyenne selon PulsePen® de 8.17 ± 3.45 m/s chez des sujets d'âge moyen compris entre 50 et 70 ans [58]. Chez les personnes âgées, la VOP moyenne selon PulsePen est chiffrée à 9 m/s (de 7.9 à 9.5 m/s), dans une population d'âge moyen entre 70 et 75 ans, sans HTA ni diabète. Pour les patients de même âge avec diabète et/ou HTA, la VOP moyenne est chiffrée à 10.2 ± 2.5 m/s. La RA de notre population est donc comparable à celle de patients d'âge moyen compris entre 70 et 75 ans, sans comorbidités associées.

Si l'on s'intéresse à la moyenne de la VOP selon Complior chez les dialysés à la première et deuxième visites (8.67 ± 2.44 vs 9.20 ± 2.91 m/s), on constate que ces valeurs sont inférieures à celles publiées dans la littérature pour cette population (moyenne de 11.1 ± 3.07 m/s) [63]. Or, pour calculer la distance aorto-fémorale, nous utilisons la méthode soustractive (contrairement à certaines publications qui utilisent une méthode de mesure directe). La méthode directe tend à augmenter les résultats de 20%. On peut donc conclure que nos valeurs retrouvées sont globalement les mêmes que celles décrites avec Complior®, utilisant la méthode de mesure directe.

Cette étude est également la première à utiliser le système PulsePen® dans cette population de patients dialysés puis transplantés. Nous retrouvons des relations classiquement décrites dans d'autres populations [66], notamment un lien significatif entre âge et VOP à V1 (résultats non présentés ici). Aucun lien statistique à V1 entre âge et VOP n'avait été retrouvé avec la méthode Complior® sur une étude ancillaire. Le système PulsePen® pourrait donc être plus fiable dans cette population par rapport au Complior®. Nous retrouvons par ailleurs une différence de 2 m/s en moyenne entre les valeurs de Complior® et PulsePen®, différences déjà décrites dans la littérature [90], évaluées à 2.5 m/s.

7.2 : Résultats de l'étude

7.2.1 : Paramètres vasculaires

Nos résultats montrent une baisse significative des pressions diastoliques et moyennes périphériques et centrales après transplantation rénale. Néanmoins, ces résultats sont à nuancer : en effet, nous ne disposons encore d'aucune donnée sur les traitements reçus par les patients, compte tenu du caractère préliminaire des résultats présentés. On sait que 91 % de la population à la première visite reçoit un traitement anti-hypertenseur. Certains auteurs rapportent également une évolution des pressions centrales et périphériques différentes selon le type de traitement reçu (β bloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion [91]). L'analyse des pressions pondérée par le type de traitement reçu nous permettrait de faire la part des choses entre une diminution des pressions secondaires à un certain type de molécule prescrit, ou un effet bénéfique de la transplantation en elle-même.

Dans la littérature, certains auteurs identifient une diminution significative de la PAM périphérique chez des patients transplantés [81], aucun auteur ne met en évidence cette diminution des pressions artérielles centrales.

L'analyse par ANOVA montre qu'il existe un lien entre diminution de la VOP et VOP initiale, dans la population totale et chez les transplantés. En d'autres termes, plus la VOP initiale est élevée, plus elle a tendance à diminuer à la deuxième visite, notamment après transplantation rénale. De plus, on constate un lien significatif entre diminution de la VOP et diminution de la PAM.

Chez les transplantés, l'analyse plus fine de l'évolution de la VOP ne nous permet pas de mettre en évidence de diminution significative après transplantation ; on ne retrouve pas de

seuil de VOP en-dessous duquel cette dernière serait stable entre les deux visites, au-dessus duquel la VOP diminuerait après transplantation rénale. Le manque de puissance de notre étude, l'absence de données concernant les traitements pourraient constituer une explication à ce résultat. De plus, on sait qu'il existe dans la population des dialysés des patients « répondeurs » à une diminution de la pression artérielle au niveau de leur VOP, et des patients « non-répondeurs », sans qu'aucun élément ne puisse actuellement nous permettre d'identifier tel ou tel phénotype [65]. On ne sait pas ce que deviennent ces caractéristiques après transplantation rénale. Les patients diminuant leur VOP après greffe pourraient être des patients « sensibles » à la diminution de la PAM. De même, les patients ne diminuant pas leur VOP, ou l'augmentant, pourraient être des patients « insensibles » à cette diminution de PAM. Là encore, nous manquons de puissance et de données concernant les traitements antihypertenseurs pour avancer dans le champ des hypothèses.

La valeur moyenne de VOP reste élevée chez les transplantés par rapport à celle retrouvée dans une population de sujets non insuffisants rénaux. Ceci montre la persistance d'un vieillissement artériel conséquent, comparable à celui retrouvé dans une cohorte de sujets apparemment sains d'âge moyen 70 ans [89].

Dans le groupe des transplantés, on ne retrouve pas de lien entre VOP après transplantation et créatinine, pas de lien entre cette VOP et débit de filtration glomérulaire après greffe. Par ailleurs, la VOP dans le sous-groupe avec la meilleure clairance de la créatinine selon MDRD, n'est pas significativement différente de celle retrouvée dans le sous-groupe avec la moins bonne clairance. Les effectifs des sous-groupes étant faibles (n=11), nous manquons de puissance pour conclure sur cette analyse. Néanmoins, ces données vont à l'encontre de celles retrouvées dans la littérature [86]. En effet, Kneifel et al identifient, dans une population de 48 patients transplantés depuis 17 mois en moyenne, une corrélation entre RA et niveau de fonction rénale : la RA est augmentée lors d'une diminution de la clairance de la créatinine (calculée selon MDRD). Le manque de puissance et le temps d'exposition post-greffe court peuvent expliquer notre résultat négatif. De plus, Kneifel et al emploient une technique de tonométrie différente de notre tonométrie par PulsePen®. Les différences méthodologiques pourraient peut-être expliquer ces différences de résultats.

Enfin, on compte une faible prévalence des épisodes de rejet dans notre population : 8 épisodes sont comptabilisés. Parmi ces rejets, un seul est constaté à moins de 15 jours u deuxième examen vasculaire, les autres constatés au moins 3mois avant ou après la deuxième visite. On ne connaît pas bien la relation entre VOP et rejet, ni les modifications que ce

dernier entraîne sur les paramètres vasculaires sus-cités. Ceci pourrait entraîner un biais de confusion sur nos résultats. Néanmoins, on ne connaît pas actuellement le lien existant entre rejets et RA, entre rejets et modifications des paramètres vasculaires en général. De même, si l'on suppose que ces paramètres vasculaires se modifient, on ne sait pas actuellement dans quels délais ces anomalies sont constatées, et si elles sont transitoires ou définitives. Notre étude ne nous permet pas actuellement de répondre à ces questions, ni d'avancer dans la compréhension de ce lien. Un plus grand échantillon de patients, ainsi que des examens systématiques à différentes périodes après les épisodes de rejet pourraient permettre de répondre à ces questions.

7.2.2 : Paramètres vasculaires et traitement immunosuppresseur

Peu de données sont disponibles concernant l'influence du traitement immunosuppresseur sur les paramètres vasculaires sus-cités. Aucune étude actuellement ne compare les effets de la Ciclosporine vs le Tacrolimus sur la RA. Dans notre étude, on constate l'absence de différence significative en termes de paramètres vasculaires entre le sous-groupe recevant de la Ciclosporine, et celui recevant du Tacrolimus. On peut remarquer cependant que les effectifs sont très faibles, et les groupes déséquilibrés (le choix du traitement immunosuppresseur étant adapté à l'épidémiologie et les comorbidités associées des patients du service de Néphrologie).

De plus, le traitement immunosuppresseur notamment la Ciclosporine entraîne des effets secondaires, notamment l'HTA. Même si actuellement, on ne met pas en évidence de différence en termes de paramètres vasculaires entre ces 2 sous-groupes, l'exposition à plus long terme à la Ciclosporine pourrait peut-être, par le biais de l'HTA qu'elle entraîne, conduire à une augmentation de la RA. De la même manière, le Tacrolimus expose au risque de diabète et de dyslipidémie, facteurs athérogéniques dans cette population. Ceci pourrait conduire à des modifications de l'épaisseur intima-média, dont on a pu montrer plus haut qu'elle constituait un marqueur indirect de RA, ainsi qu'aggraver des lésions d'athérome.

7.2.3 : Paramètres biologiques

Concernant les paramètres biologiques chez les transplantés, on constate que la valeur moyenne de calcémie est plutôt normale haute, avec phosphorémie plutôt normale basse,

témoignant probablement de la persistance d'une hyperparathyroïdie post-greffe. Ce phénomène peut s'expliquer par la prise en charge actuelle de l'hyperparathyroïdie en pré et post-transplantation rénale. En effet, avant la mise sur le marché des calcimimétiques, le seul traitement efficace de l'hyperparathyroïdie autonomisée restait la parathyroïdectomie. Avec l'avènement des traitements type calcimimétiques, fonctionnant comme un leurre pour le récepteur de la PTH, on a pu contrôler biologiquement des hyperparathyroïdies majeures sans recours à la chirurgie, avec diminution des taux de PTH. Néanmoins, l'hyperplasie glandulaire demeure, et se démasque en post-greffe lors de la restauration d'une fonction rénale correcte. L'hypercalcémie modérée retrouvée ici peut être interprétée donc comme la persistance d'une hyperparathyroïdie post-greffe. Néanmoins, nous ne disposons pas des taux de PTH à corrélérer avec ces valeurs, ceci nous empêchant de conclure formellement sur le statut de ces patients.

Cependant, si l'on admet qu'il persiste un certain degré d'hyperparathyroïdie en post-greffe, on peut s'interroger également sur la persistance voire la formation de novo de calcifications vasculaires après transplantation rénale. Aucune étude n'évalue actuellement le devenir des calcifications artérielles en post-greffe, ni leur lien éventuel avec une hyperparathyroïdie persistante. Or, on connaît le lien fort existant entre calcifications vasculaires et rigidité artérielle [53]. Nous n'avons pas évalué l'évolution des calcifications après transplantation rénale dans cette population. Etudier le lien entre rigidité artérielle après transplantation rénale et calcifications vasculaires pourrait nous permettre de mieux comprendre l'évolution de cette RA.

7.3 : Hypothèses initiales

Nous avons cherché à savoir, au départ de ce travail, quelle était l'évolution de la RA après transplantation rénale, et si cette évolution pouvait être en rapport avec une amélioration du pronostic cardio-vasculaire.

Concernant l'évolution de la RA, nous n'avons pas mis en évidence de diminution significative de la VOP, donc d'amélioration de la RA après transplantation rénale. On peut supposer que, s'il existe une amélioration par le biais par exemple d'une disparition des altérations structurales constatées chez le patient IRCt, un temps d'exposition moyen de 7 mois post-greffe est un délai trop court pour nous permettre de les mettre en évidence en

clinique. Des études histologiques nous auraient peut être permis de répondre à cette question. En effet, dans une étude ancillaire, nous avons montré que les altérations structurales étaient prédominantes dans le déterminisme de la RA avant et après transplantation rénale. Ceci souligne l'intérêt de poursuivre le suivi prospectif de cette cohorte.

L'évolution de la RA est peut-être également dépendante du caractère « sensible » ou non des patients à la diminution de la PAM, comme cela a pu être constaté chez les patients dialysés. La valeur initiale de VOP serait donc importante, ainsi que cette sensibilité à la diminution de pression. L'analyse plus fine de nos données notamment avec des éléments concernant les traitements anti-hypertenseurs peuvent nous permettre d'avancer dans la compréhension du phénomène.

Nous mettons en évidence une diminution significative de la PAM et PAD après transplantation rénale, au niveau central et périphérique. Nous ne disposons que de résultats préliminaires, nous n'avons aucune donnée concernant le nombre et le type de traitements anti-hypertenseurs reçus. Néanmoins, ceci pourrait constituer un des arguments expliquant l'amélioration du pronostic cardio-vasculaire en général après transplantation rénale. En effet, transplanter les patients permet de diminuer la PAM, et par ce biais de diminuer la VOP, donc d'améliorer la RA. De plus, confirmer cette relation à plus long terme et étudier l'effet potentiel de certains médicaments pourrait nous permettre de répondre de manière plus précise à cette question. Ceci souligne l'intérêt de poursuivre le suivi prospectif à plus long terme de cette population.

De plus, dans cette population sélectionnée avec une faible prévalence de facteurs athérogéniques et peu de comorbidités cardio-vasculaires, nous avons pu identifier un nouveau type de patient, plus « rigide » qu'atteint d'athérosclérose, et ceci indépendamment du niveau de pression artérielle ou de l'âge. Ceci nous démontre que la maladie vasculaire de ce type de patients est bien différente de celle habituellement présentée ou connue dans ce type de populations. Par conséquent, la prise en charge thérapeutique qui en découle doit en tenir compte, notamment en terme d'objectifs thérapeutiques, de molécules prescrites ou de complications cardio-vasculaires.

7.4 : Limites

Plusieurs limites peuvent être retenues dans cette étude.

Nous avons pu démontrer plus haut que notre population reste une population sélectionnée. L'effectif de départ est faible (100 patients seulement), les résultats présentés sont des résultats préliminaires. De plus, nous ne disposons pas de groupe contrôle : nous ne pouvons pas comparer les mesures de rigidité artérielle après transplantation rénale, à celles d'un groupe contrôle. De plus, si l'on poursuit l'étude prospective, le contrôle que pourrait représenter le groupe des dialysés sera perdu : en effet, l'effectif des patients restant en dialyse ira en diminuant.

Les résultats présentés restent des résultats préliminaires. Nous ne disposons pas de toutes les données, nous n'avons pu encore réaliser d'analyses sur les paramètres vasculaires retrouvés et les traitements, notamment antihypertenseurs reçus.

Cette étude est la première utilisant la méthode PulsePen® dans cette population, aucune mesure de référence n'est donc disponible chez les patients dialysés ou transplantés. Nous ne pouvons qu'extrapoler des résultats provenant de populations différentes.

Nous avons souligné à plusieurs reprises les inconvénients représentés par le temps d'exposition post-transplantation rénale court, pouvant peut-être expliquer un certain nombre de relations négatives. De plus, le délai moyen entre la transplantation et la deuxième visite reste variable selon les patients, de 3 à 12 mois en moyenne, ce qui rend certaines comparaisons délicates.

Enfin, compte tenu du caractère préliminaire de nos résultats, nous ne disposons pas de toutes les données concernant les donneurs. On a pu voir qu'il n'existait pas de lien entre âge du donneur et VOP après transplantation rénale dans notre étude, contrairement aux données de la littérature. En effet, Delahousse et al ont pu récemment démontrer un lien entre rigidité artérielle en post-greffe et âge du donneur, notamment à un an post-greffe [91]. Cette étude concernait une population de 74 receveurs d'âge moyen entre 18 et 65 ans de donneurs d'âge moyen entre 17 et 70 ans.

Dans notre cohorte, l'âge moyen des donneurs est de 54 ans (de 18 à 75 ans), l'âge des receveurs entre 35 et 65 ans. En terme d'âge, notre groupe de donneurs est comparable à celui

de Delahousse et al. Nous manquons de plus d'informations concernant les caractéristiques cliniques et vasculaires de ces donneurs, pour les comparer aux nôtres. Cependant, compte tenu d'une pénurie de greffons sur la région parisienne, on sait maintenant que les donneurs ne sont pas strictement identiques en termes de caractéristiques cliniques et vasculaires entre la province et la région parisienne. Peut-être que nos différences sont dûes à cet élément. De plus, notre population a un effectif plus faible que celle de Delahousse. Le manque de puissance là encore pourrait peut-être expliquer notre résultat négatif.

VIII CONCLUSION

Ce travail est le premier réalisé dans cette population cherchant à évaluer l'effet de la transplantation rénale sur l'évolution de la rigidité artérielle dans une population de patients en IRC terminale.

Nous avons pu montrer des relations importantes, notamment une diminution significative des PAD et PAM centrales et périphériques chez le patient transplanté. La VOP moyenne dans notre étude correspond à celle de sujets sains d'âge moyen entre 70 et 75 ans. De plus, l'évolution de la VOP dépend de la diminution de la PAM, et de la VOP initiale. Ainsi, même si nous ne retrouvons pas un lien direct entre diminution de la VOP et le fait de transplanter les patients, on peut dire qu'il existerait peut-être un lien indirect entre diminution de la VOP et transplantation. Tous ces facteurs pourraient expliquer l'amélioration du pronostic cardio-vasculaire des patients dialysés bénéficiant d'une transplantation rénale.

Nous avons pu par ailleurs progresser dans la compréhension de la maladie vasculaire du patient en attente de transplantation rénale. Elle est caractérisée par une VOP élevée ainsi que la faible prévalence des lésions d'athérome et des comorbidités cardio-vasculaires, soit une prédominance de la RA aux dépens des lésions d'athérosclérose.

Cette étude comprend des limites, notamment une durée de suivi post-greffe courte, de 3 à 12 mois pour une moyenne de 7 mois. Certaines relations statistiquement négatives pourraient être expliquées d'une part par cette disparité en terme de délai post-greffe, d'autre part, par un temps d'exposition post-greffe assez court. Ceci souligne l'intérêt de poursuivre le suivi de ces patients sur un plus long terme.

La compréhension plus fine de cette maladie vasculaire pourrait peut-être nous permettre à terme de modifier la prise en charge notamment thérapeutique du patient avant et après transplantation rénale

BIBLIOGRAPHIE

- 1- Foley RN, Parfrey PS and Sarnak MJ: Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease, *Am J Kidney Dis.* 1998; 32:S112-S119.
- 2- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE and Hsu CY: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization, *NEJM* 2004;23:1296-1305
- 3- US Renal Data System: Cardiovascular special studies, Annual Data Report, 2006;ch. 9.
- 4- Registre REIN : Rapport annuel 2006 : Survie de la cohorte 2002-2006, 2006 ;ch.7.
- 5- Gibbons GH And Dzau VJ: The emerging concept of vascular remodelling, *NEJM* 1994;330:1431-1438.
- 6- O'Rourke M: Mechanical principles in arterial disease, *Hypertension* 1995;26:2-9.
- 7- Covic A, Gusbeth-Tatomir P and Golsmith D: Arterial stiffness in renal patients: an update, *Am. J. of Kidney Dis.* 2005;45:965-977.
- 8- London GM Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F and Adda H: Arterial structure and function in end-stage renal disease, *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002;17:1713-1724
- 9- Zoungas S and Asmar R: Arterial stiffness and cardiovascular outcome, *Clin. And Exp. Pharmacol.* 2007;34:647-651.
- 10- Gusbeth-Tatomir P and Covic A: Causes and consequences of increased arterial stiffness in chronic kidney disease patients, *Kidney Blood Press. Res.* 2007;30:97-107.
- 11- London GM, Marchais SJ, Guerin AP and Pannier B: Arterial stiffness: pathophysiology and clinical impact, *Clin. and Exp. Hypert.* 2004;26:689-699.
- 12- Ziemann SJ, Melenovsky V and Kass DA: Mechanisms, pathophysiology and therapy of arterial stiffness, *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.* 2005;25:932-943.
- 13- Ross R: The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s, *Nature*, 1993;362:1989-94.
- 14- Celermajer DS: Endothelial function: does it matter? Is it reversible? *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1997;30:325-33.
- 15- Zoccali C, Mallamaci F and Tripepi G: Inflammation and atherosclerosis in end-stage renal disease, *Blood Purif.* 2003;21:29-36.
- 16- London GM, Marchais SJ and Guerin AP: Arterial stiffness and function in end-stage renal disease, *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2004;11:202-209.
- 17- Thornalley PJ: Advanced glycation end products in renal failure, *J of Renal Nutrition*, 2006;16:178-184

- 18- Verbeke FH, Agharazzi M, Boutouyrie P, Pannier B, Guerin AP and London GM: Local shear stress and brachial artery functions in end-stage renal disease, *J. Am. Soc. Nephrol.*,2007;18:621-28.
- 19- Guérin AP, Pannier B, Marchais SJ and London GM : Cardiovascular disease in the dialysis population : prognostic significance of arterial disorders, *Curr. Opin. Nephrol. Hypert.* 2006;15:105-110.
- 20- Silberberg JS, Barre PE, Prichard SS and Sniderman AD: Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end-stage renal disease, *Kidney Int.* 1989;36:286-290.
- 21- Covic A, Haydar AA, Bhamra-Ariza P, Gusbeth-Tatomir P and Goldsmith DJ: Aortic pulse wave velocity and arterial wave reflections predict the extent and severity of coronary artery disease in chronic kidney disease patients, *J. of Nephrol.* 2005;18:388-396.
- 22- Moriya H, Ohtake T and Kobayashi S: Aortic stiffness, left ventricular hypertrophy and weekly averaged blood pressure in patients on hemodialysis, *Nephrol. Dia. Transplant.* 2007;22:1198-1204.
- 23- Covic A, Mardare N, Gusbeth-Tatomir P, Prisada O, Sascau R and Goldsmith DJ: Arterial wave reflections and mortality in haemodialysis patients: only relevant in elderly, cardiovascularly compromised? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006;21:2859-2866.
- 24- Kannel WB, McGee D, Gordon T: A general cardiovascular risk profile: The Framingham Study, *Am J Cardiol* 1976;38:46-51.
- 25- Benedetto FA, Tripepi G, Mallamaci F and Zoccali C: Rate of atherosclerotic plaque formation predicts cardiovascular events in ESRD, *JASN* 2008;19:757-763.
- 26- DiBenedetto A, Marcelli D, D'Andrea A, Cice G, D'Isa S, Bonanno D, Pergamo O and Calabra R: Risk factors and underlying cardiovascular diseases in incident ESRD patients, *J Nephrol* 2005;18:592-598.
- 27- Zoccali C, Tripepi G, Mallamaci F: Predictors of cardiovascular death in ESRD, *Semin Nephrol* 2005;25:358-362.
- 28- Covic A, Gusbeth-Tatomir P, Goldsmith DJ: The challenge of cardiovascular risk factors in end-stage renal disease, *J Nephrol* 2003;16:476-486.
- 29- London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F: Impairment of arterial function in chronic renal disease: prognostic impact and therapeutic approach, *Nephrol Dial Transplant* 2002;12:13-15.
- 30- Brenner B: Control of extracellular fluid volume and the pathophysiology of edema formation, In "The kidney", Brenner and Rector's, Vol 1, Sixth Edition, eds W.B. Saunders Company, 2000., Chap. 19, pp 795-865
 Ghiadone L, Cupisti A, Huang Y, Mattei P, Cardinal H, Favila S, Rindi P, Barsotti G, Taddei S and Salvetti A: Endothelial dysfunction and oxidative stress in chronic renal failure, *J. Nephrol.* 2004;17:512-519.

- 31- Zoccali C, Mallamaci F and Tripepi G: Traditional and emerging cardiovascular risk factors in end-stage renal disease, *Kidney Int.* 2003;85:S105-S110.
- 32- Zoccali C: Traditionnal and emerging cardio-vascular and renal risk factors: An epidemiologic perspective, *Kidney Int.* 2006;70:26-33.
- 33- Kessler M: Cardiovascular disease in terminal end-stage renal failure : epidemiological aspects, *Nephrologie* 2002;23:361-365.
- 34- Kessler M, Zannad F, Leheret P, Grünfeld JP, Thuilliez C, Leizorovicz A, Lechat P; FOSIDIAL investigators: Predictors of cardiovascular events in patients with end-stage renal disease: an analysis from the Fosinopril in dialysis study, *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:3573-3579.
- 35- Zager P, Nikolic J, Brown RH: "U" curve association of blood pressure and mortality in haemodialysis patients, *Kidney Int.* 1998;54:561-569.
- 36- Lowrie EG, Lew NL: Death risk in hemodialysis patients: The predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities, *Am J Kidney Dis* 1990;15:458-482.
- 37- Querfeld U : Is atherosclerosis accelerated in young patients with end-stage renal disease ? The contribution of paediatric nephrology, *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002;17:719-722.
- 38- Goodman WG, Goldin J, Kuizon B, Yoon C, Gales B, Wang Y, Chung J, Emerick A, Greaser L, Elashoff RM and Salusky I: Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis, *NEJM* 2000;342:1478-1483.
- 39- Cannella G, La Canna G, Sandrini M et al: Reversal of left ventricular hypertrophy following human recombinant erythropoietin treatment of anaemic dialysed uraemic patients, *Nephrol Dial Transplant* 1991;6:31-37.
- 40- Strippolli GFM, Tognoni G, Navaneethan S, and Craig CG: Haemoglobin targets: we were wrong, time to move on, *Lancet* 2007;369:346-349.
- 41- Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A et al: Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in haemodialysis patients, *Kidney Int* 1999;55:648-658.
- 42- Ghiadone L, Cupisti A, Huang Y, Mattei P, Cardinal H, Favila S, Rindi P, Barsotti G, Taddei S and Salvetti A: Endothelial dysfunction and oxidative stress in chronic renal failure, *J. Nephrol.* 2004;17:512-519.
- 43- Wanner C, Krane V, Marz W: German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis, *NEJM* 2005;353:238-248.
- 44- Moustapha A, Naso A and Nahlawi M: Prosective study of hyperhomocysteinemia as an adverse cardiovascular risk factor in end-stage renal disease, *Circulation* 1998;97:138-141.
- 45- Mallamaci F, Zoccali C, Tripepi G: Hyperhomocysteinemia predicts cardiovascular outcome in hemodialysis patients, *Kidney Int.* 2002;61:609-614.
- 46- Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ and London GM : Arterial calcifications, arterial stiffness and cardiovascular risk in end-stage renal disease, *Hypertension* 2001 ;38 :938-942.

- 47- Ketteler M, Westenfeld R and Schlieper G: Pathogenesis of vascular calcification in dialysis patients, *Clin. Exp. Nephrol.* 2005;9:265-270.
- 48- Giachelli CM: Vascular calcifications mechanisms, *JASN* 2004;15:2959-2964.
- 49- Block GA, Raggi P, Bellasi A, Kooienga L and Spiegel DM: Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients, *Kidney Int.* 2007;71:438-441.
- 50- Oh J, Wunsch R, Bahner M: Abnormalities of coronary and carotid arteries in young adults with childhood-onset chronic renal failure, *Pediatr Nephrol* 2001;16:C168 (Abstract).
- 51- London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Metivier F, Pannier B and Adda H : Arterial media calcification in end-stage renal disease : impact of all-cause and cardiovascular mortality, *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003;18:1731-1740.
- 52- Cozzolino M, Brancaccio D, Gallieni M and Slatopolsky E: Pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease, *Kidney Int.* 2005;68:429-436.
- 53- Raggi P, Bellasi A, Ferramosca E, Islam T, Muntner P and Block GA: Association of pulse wave velocity with vascular and valvular calcification in hemodialysis patients, *Kidney Int.* 2007;71:802-807.
- 54- Wimmer NJ, Townsend RR, Joffe MM, Lash JP and Go AS: Correlation between pulse wave velocity and other measures of arterial stiffness in chronic kidney disease, *Clin. Nephrol.* 2007;68:133-143.
- 55- Khoshdel AR, Caney SL, Nair BR and Gillies A: Better management of cardiovascular diseases by pulse wave velocity: combining practice with clinical research using evidence-based medicine, *Clin. Med. and Res.* 2007;5:45-52.
- 56- Guérin AP, Pannier B, Marchais SJ and London GM : Cardiovascular disease in the dialysis population : prognostic significance of arterial disorders, *Curr. Opin. Nephrol. Hypert.* 2006;15:105-110.
- 57- Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent S, Pannier B, Brisac AM, Target R and Levy BI: Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies, *Hypertension*, 1995; 26(3):485-90.
- 58- Salvi P, Lio G, Labat C, Ricci E, Pannier B and Benetos A: Validation of a new non-invasive portable tonometer for determining arterial pressure wave and pulse wave velocity: the PulsePen device, *J. Hypertens.*, 2004;22:2285-93.
- 59- London GM, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ and Safar ME: Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure, *Hypertension*, 2001;38(3):434-438.

- 60- Karaman O, Albayrak R, Colbay M, Yuksel S, Uslan I, Acarturk G and Saglam H: Carotid haemodynamic parameters in hemodialysis patients, *Int. Urol. Nephrol.* 2008; 40:779-784.
- 61- Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G and Zoccali C: Prognostic value of ultrasonographic measurement of carotid intima-media thickness in dialysis patients, *JASN* 2001;11:2458-2464.
- 62- Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME and London GM: Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease, *Circulation*,1999;99:2434-2439.
- 63- Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME and London GM: Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients, *Hypertension* 2005;45:592-596.
- 64- Shoji T, Emoto M, Shinohara K, Kakiya R, Tsujimoto Y, Tabata T and Nishizawa Y: Diabete mellitus, aortic stiffness and cardiovascular mortality in end-tage renal dieae, *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2117-2124.
- 65- Blacher J, Safar ME, Guerin AP, PannierB, Marchais SJ and London GM: Aortic pulse wave velocity index and mortality in end-stag renal disease, *Kidney Int.* 2003;63:1852-1860.
- 66- Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R., Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P and Benetos A : Aortic stiffness is an independant predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients, *Hypertension* 2001 ;37 :1236-1241.
- 67- Meaume S, Benetos A, Henry OF, Rudnichi A and Safar ME: Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects > 70 years of age, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2001;21:2046-2050.
- 68- Mancia G, de Backer G, Zanchetti A et al: Guidelines for the management of arterial hypertension, *J of Hypertens* 2007;25:1105-1187.
- 69- Guerin AP, Blacher J, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME and London GM : Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure, *Circulation* 2001;103:987-992.
- 70- Guérin AP, Pannier B, Marchais SJ and London GM : Cardiovascular disease in the dialysis population : prognostic significance of arterial disorders, *Curr. Opin. Nephrol. Hypert.* 2006;15:105-110.
- 71- Klassen PS, Lowrie EG, Reddan DN, Delong ER, Coladonato JA, Szczech LA, Lazarus JM and Owen WF Jr.: Association between pulse pressure and mortality in patients undergoing maintenance haemodialysis, *JAMA*,2002;287:1548-55.
- 72- Safar ME, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Guyonvare'h PM and London GM: Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease, *Hypertension* 2002;39:735-742.
- 73- Benetos A, Rudnichi A, Safar ME And Guize L: Pulse pressure and cardiovascular mortality in normotensive and hypertensive subjects, *Hypertension* 1998;32:560-564.

- 74- Ivens K, Aker S, Grabensee B and Heering P: Incidence of cardiovascular risk factors and complications after kidney transplantation, *Med Klin* 1999;94:478-484.
- 75- Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL: Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation and recipients of a first cadaveric transplant, *NEJM* 1999;341:1725-1730.
- 76- Oniscu GC, Brown H, Forsythe JLR: Impact of cadaveric renal transplantation on survival in patients listed for transplantation, *JASN* 2005;16:1859-1865.
- 77- Montanaro D, Gropuzzo M, Tulissi P, Risaliti A, Baccarani U, Adani GL, Sainz M, Bresadola F and Mioni G: Cardiovascular disease after renal transplantation, *G. Ital. Nefrol.* 2004;21:53-66.
- 78- Sadideen H, Covic A and Goldsmith D: Mineral and bone disorders after renal transplantation: a review, *Int. Urol. Nephrol.* 2008;40:171-184 (Epub 2007 Dec 18).
- 79- Barbarykin D, Adamsone I, Amerika D, Folkmane I and Rozental R: Disorders of calciummetabolism at various times after renal transplantation, *Ann. Transplant* 1999;4:46-53.
- 80- Barenbrock M, Kosch M, Jöster E, Kisters K, Rahn KH and Hausberg M: Reduced arterial distensibility is a predictor of cardiovascular disease in patients after renal transplantation, *J. of Hypertens.* 2002;20:79-84.
- 81- Bahous S, Stephan A, Barakat W, Blacher J, Asmar R and Safar ME: Aortic pulse wave velocity in renal transplant recipients, *Kidney Int.* 2004;66:1486-1492.
- 82- DeLima JJ, Vieira MCC, Viviani F, Medeiros CJ, Ianhez LE, Kopel L, de Andrade JL, Krieger EM and Lage SG: Long-term impact of renal transplantation on carotid artery properties and on ventricular hypertrophy in end-stage renal failure patients, *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002;17:645-651.
- 83- Posadzy-Malaczynska A, Kosch M, Hausberg M, Rahn KH, Stanisic G, Malaczynski P, Gluszek J, Tykarski A, Arterial distensibility , intima-media thickness , and pulse wave velocity after renal transplantation and in dialysis normotensive patients , *Int Angiol* , 2005;24:89-94
- 84- Covic A, Goldsmith D, Gusbeth-Tatomir P, Buhaescu I and Covic M: Successful renal transplantation decreases aortic stiffness and increases vascular reactivity in dialysis patients , *Transplantation* 2003;76:1573-1577.
- 85- Zoungas S, Kerr P, Chadban S, Muske C, RistevskiS, Atkins R, McNeil J and McGrath B: Arterial function after successful renal transplantation , *Kidney Int.*, 2004;65: 1882-1889.

- 86- Kneifel M, Scholze A, Burkert A, Ofermann G, Rothermund L, Zidek W and Tepel M: Impaired renal allograft function is associated with increased arterial stiffness in renal transplant recipients, *Am J Transpl.* 2006;6:1624-1630.
- 87- London GM, Pannier B, Agharazii M, Guerin AP, Verbeke FH and Marchais SJ: Forearm reactive hyperaemia and mortality in end-stage renal disease, *Kidney Int.*,2004;65:700-704.
- 88- Lim TK, Lim E, Dwivedi G, Kooner J and Senior R: Normal value of carotid intima-media thickness: a surrogate marker of atherosclerosis; quantitative assessment by B-mode carotid ultrasound, *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21:112-116.
- 89- Alecu C, Gueguen R, Salvi P, Perret-Guillaume C, Ducrocq X, Vespignani H and Benetos A: Determinants of arterial stiffness in an apparently healthy population over 60 years, *J. Hum. Hypertens.*,2006;20:749-56.
- 90- Salvi P, Magnani E, Valbusa F, Agnoletti D, Alecu C, Joly L and Benetos A: Comparative study of methodologies for pulse wave velocity estimation, *J Human Hypertens.* 2008;5:1-9.
- 91- Williams B, Lacy P, Thorn S, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, Hughes A and Thurston H: Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the CAFE study, *Circulation* 2006;113:1213-1225.
- 92- Delahousse M, Chaignon M, Mesnard L, Boutouyrie P, Safar ME, Lebreton T, Pastural-Thaumat M, Tricot L, Kolko-Labadens A, Karras A and Haymann JP: Aortic stiffness of kidney transplant recipients correlates with donor age, *JASN* 2008.

VU

NANCY, le **13 octobre 2008**

Le Président de Thèse

Mme le Professeur M. KESSLER

NANCY, le **22 octobre 2008**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **13 novembre 2008**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

Professeur J.P. FINANCE

RESUME DE LA THESE :

Les MCV constituent la première cause de mortalité dans la population des IRCt, et sont responsables d'une surmortalité importante dans cette population. La maladie vasculaire du patient insuffisant rénal terminal est complexe, composite, caractérisée par la coexistence de lésions d'athérosclérose et d'artériosclérose, cette dernière conduisant à une rigidité artérielle (RA). Les FDR cardio-vasculaires traditionnels contribuent à l'apparition de ces lésions vasculaires, mais n'expliquent pas à eux seuls la mortalité cardio-vasculaire. D'autres facteurs propres aux insuffisants rénaux terminaux peuvent contribuer à cette mortalité, et favoriser notamment la constitution d'une RA. On sait actuellement que la RA est un facteur indépendant de mortalité cardio-vasculaire chez le patient dialysé. Peu de données sont disponibles sur son évolution après transplantation rénale.

Nous avons effectué une étude prospective monocentrique afin d'étudier l'évolution de la RA après transplantation rénale, dans une population de 100 patients en IRCt candidats à une première transplantation, et comparé cette évolution par rapport à celle de patients restant en dialyse.

Nous avons mis en évidence une amélioration des PAD et PAM périphériques et centrales après transplantation rénale, une tendance à la diminution de la VOP après la greffe, non significative. La VOP post-greffe est significativement corrélée à la diminution de la PAM, n'est pas corrélée au degré de filtration glomérulaire, au temps d'exposition après transplantation ou à l'âge du donneur.

Dans cette étude, la diminution de la VOP est corrélée à la diminution de la PAM, ce qui suggérerait un effet indirect possible de la transplantation sur l'évolution de la VOP. Ces données sont à nuancer compte tenu de l'absence d'éléments concernant les prises de traitement antihypertenseur de ces patients. Le même nombre de patients diminue ou augmente leur VOP après greffe, ce qui suggérerait un effet « répondeur » ou non à la diminution de la PAM dans ce groupe, au même titre que les dialysés.

L'amélioration de la PAD et PAM après greffe pourrait peut-être expliquer l'amélioration du pronostic cardio-vasculaire dans cette population. Nous avons aussi progressé dans la compréhension de la maladie vasculaire du patient dialysé en attente de greffe, où l'artériosclérose prédomine au détriment des lésions d'athérome. Nous sommes limités cependant par le faible effectif de notre population, le temps d'exposition post-greffe court, variable selon les patients. Poursuivre le suivi prospectif de cette cohorte pourrait nous permettre de mieux comprendre les altérations vasculaires de ces patients, leur évolution, l'influence potentielle sur le pronostic cardio-vasculaire et peut-être aboutir à une modification de la prise en charge diagnostique et thérapeutique.

TITRE EN ANGLAIS :

Evolution of arterial stiffness after kidney transplantation in a population of ESRD patients.

MOTS-CLES :

Maladies cardio-vasculaires, rigidité artérielle, transplantation rénale, insuffisance rénale terminale, vélocité d'onde de pouls.

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR :

Faculté de Médecine de Nancy
9, Avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE les NANCY Cedex.