

Spécificités du Risque Cardio-vasculaires chez les Patients en Insuffisance Rénale Chronique

Définition et classification des maladies rénales chroniques

Anomalies persistantes depuis plus de 3 mois :

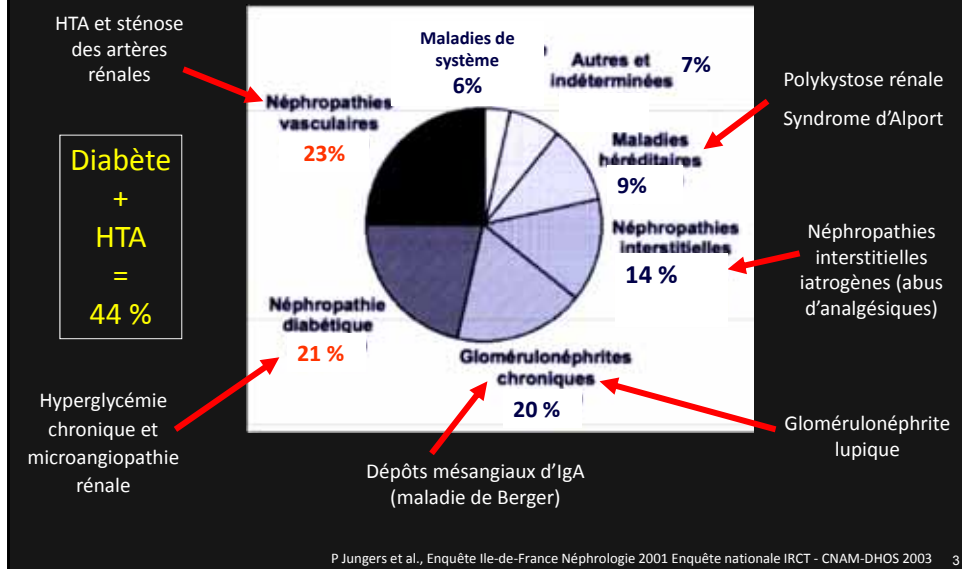
Insuffisance rénale chronique (DFG < 60 ml/min/1,73 m²)
et/ou présence de marqueurs d'atteinte rénale (protéinurie, anomalies du sédiment urinaire, anomalies morphologiques rénales)

La classification internationale en 5 stades est habituellement utilisée pour définir le stade évolutif de la maladie rénale

Stade ^a	DFG (ml/min/1.73 m ²)	Description
1	≥ 90	Maladie rénale chronique* avec DFG normal ou augmenté
2	60–89	Maladie rénale chronique* avec DFG légèrement diminué
3	59–30	Insuffisance rénale chronique modérée
4	15–29	Insuffisance rénale chronique sévère
5	< 15	Insuffisance rénale chronique terminale
5D		Patient dialysé
5T		Patient transplanté

Société de Néphrologie (évaluation de la fonction rénale et de la protéinurie)

Etiologies de l'IRC



IRC / Prévalence

Registre REACH

51.208 patients > 45 ans avec Antécédents de maladie coronaire, cérébrovasculaire, AOMI, ou 3 FdR athérombotiques

Prévalence CrCl < 60 ml/min : 34.7 %

USA (NHANES 1999-2004)

- 13.233 patients > 20 ans avec DFG >15 mL/min/1.73 m².

- Prévalence stades 1 – 4 : 13.07 %

Épidémiologie de l'insuffisance rénale chez les Diabétique : Données Françaises

Patients diabétiques (1)	%
Sans atteinte rénale	22,7%
Non renseignés	15%
60 > DFG < 90 *	43%
DFG < 60 *	19%
Dialysés ou Greffés	0,3%

En 2006 :

- L'incidence de l'IRCT liée au diabète est estimée à 48 par million d'habitant et 126 par 100 000 personnes diabétiques (2)

- Chaque année environ 3 000 personnes diabétiques débutent une dialyse (2)

* Débit de filtration glomérulaire en (ml/min/1,73 m²) estimé selon l'équation MDRD (modification of diet and renal disease)

(1) Bilan ENTRED 2007 – 2010

(2) BEH 43/12 novembre 2008

Risques associés à une insuffisance rénale chronique

Dans la population générale, les sujets ayant un DFG estimé < 60 ont plus de chance de mourir que d'arriver en dialyse.

TABLEAU V
Risques compétitifs à 10 ans de progresser vers l'insuffisance rénale terminale ou de décéder chez 3 047 adultes avec une maladie rénale chronique stade 2 de l'Anaes (stade 3 des K/DOQI)

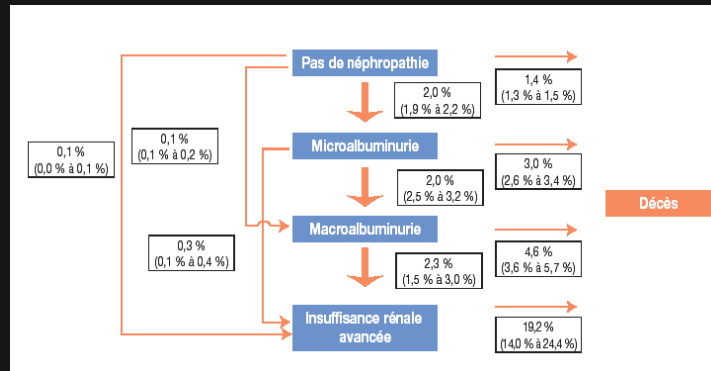
	Hommes (n = 928), %	Femmes (n = 2 119), %	Total (n = 3 047), %
Âge < 70 ans			
Insuffisance rénale terminale	12	4	7
Décès	26	13	17
Âge 70-79 ans			
Insuffisance rénale terminale	6	3	4
Décès	65	40	49
Âge > 79 ans			
Insuffisance rénale terminale	5	1	3
Décès	88	83	84
Total			
Insuffisance rénale terminale	8	3	4
Décès	61	47	51

Source : Eriksen BO, Ingebreten OC. The progression of chronic kidney disease: a 10-year population-based study of the effects of gender and age. *Kidney Int.* 2006; 69(2): 375.

Risques associés à une insuffisance rénale chronique

Chez les patients diabétiques
(Cohorte britannique UKPDS)

- L'existence d'une néphropathie se traduisait par une augmentation du risque de décès, notamment cardiovasculaire.
- Le risque de décès surpassait toujours celui de passer au stade de néphropathie suivant.

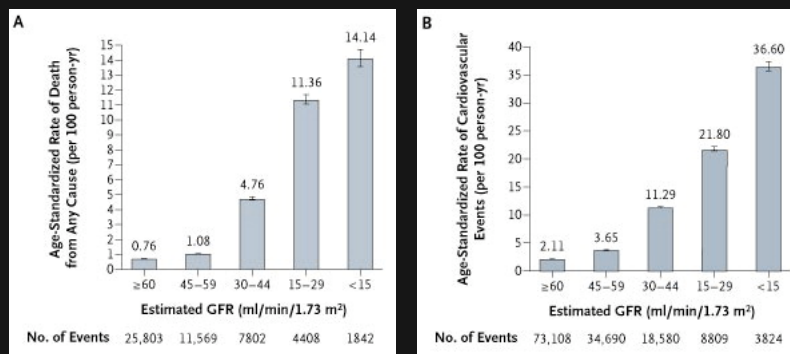


UKPDS 64. Adler AI et al. *Kidney Int* 2003 ; 63 : 225-32.

Risques associés à une insuffisance rénale chronique

Le DFG estimé est un marqueur indépendant du risque de décès global et d'évènements cardiovasculaires 24

- 1 120 295 adultes issus de la population générale
- Estimation du DFG entre 1996 et 2000, puis suivi médian de 2,84 ans

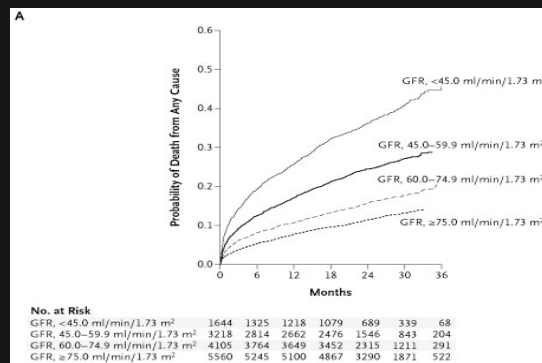


Go AS et al. *N Engl J Med.* 2004 Sep 23;351(13):1296-305

Risques associés à une insuffisance rénale chronique

Le DFG estimé après un infarctus du myocarde est un marqueur indépendant du risque de décès ultérieur

- Analyse post-hoc de l'étude VALIANT
- 14,527 patients ayant fait un IDM avec dysfonction VG
- Suivi à 3 ans



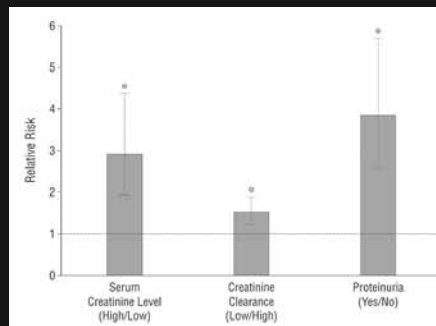
Anavekar NS et al. *N Engl J Med.* 2004 Sep 23;351(13):1285-9

Risques associés à une insuffisance rénale chronique

Valeur prédictive de la fonction rénale et de la protéinurie chez les hypertendus à haut risque cardiovasculaire

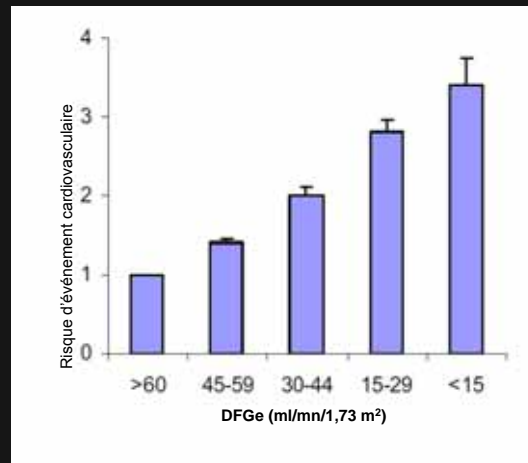
- Analyse post-hoc de l'étude INSIGHT (Intervention as a Goal in Hypertension Treatment)
- Relation entre fonction rénale et morbi-mortalité

Risque relatif d'événement (décès, infarctus myocardique, insuffisance cardiaque, AVC) ajusté pour les autres facteurs de risque cardiovasculaire



De Leew PW et al. *Arch Intern Med.* 2004 Dec 13-27;164(22):2459-64

Relation graduelle et indépendante entre le débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé et l'évolution de la maladie CV*



* Avec ajustement pour : âge au début de l'étude, sexe, revenu, éducation, maladie coronarienne, insuffisance cardiaque chronique, accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire, angiopathie périphérique, diabète, hypertension, dyslipidémie, cancer, hypoalbuminémie, démence, hépatopathie, protéinurie, hospitalisations antérieures et nécessité ultérieure de dialyse

Shastri S *et al.* *Am J Kidney Dis.* 2010 Jul 2. [Epub ahead of print].

11

Risques associés à une insuffisance rénale chronique

Réduire la morbi-mortalité cardiovasculaire

Kidney Disease as a Risk Factor for Development of Cardiovascular Disease

A Statement From the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention

« The task force recommended that patients with CKD be considered in the "highest risk group" for subsequent CVD events ...
... treatment recommendations based on CVD risk stratification should take into account the highest-risk status of patients with CKD »

Document scientifique établi avec l'aide de MSD, réservé à l'usage exclusif de l'orateur et présenté sous sa responsabilité

Sarnak, MJ et al. Circulation. 2003;108:2154-2169

12

Premières recommandations européennes sur la prise en charge des dyslipidémies

European Heart Journal Advance Access published June 28, 2011



European Heart Journal (2011) 32, 1769–1818
doi:10.1093/eurheartj/ehr158

ESC/EAS GUIDELINES

ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias

The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS)

Developed with the special contribution of: European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation[†]

13

EAS / ESC Guidelines les niveaux de risque CV

Faible risque :

SCORE < 1%

Risque modéré :

SCORE ≥ 1% et < 5%

Haut risque :

SCORE ≥ 5% et < 10%

Très haut risque :

- SCORE ≥ 10%.
- Maladie CV documentée, IDM, SCA, revascularisation coronarienne et autres procédures de revascularisation artérielle, AVC ischémique, artériopathie périphérique.
- Patients DT2, DT1 avec atteinte d'organe cible (microalb. par ex.).
- Patients avec IRC modérée à sévère (GFR < 60 mL/min/1.73 m²).

ESC/EAS guidelines European Heart Journal (2011) 32, 1769–1818 14

Lipides - stades de l'IRC

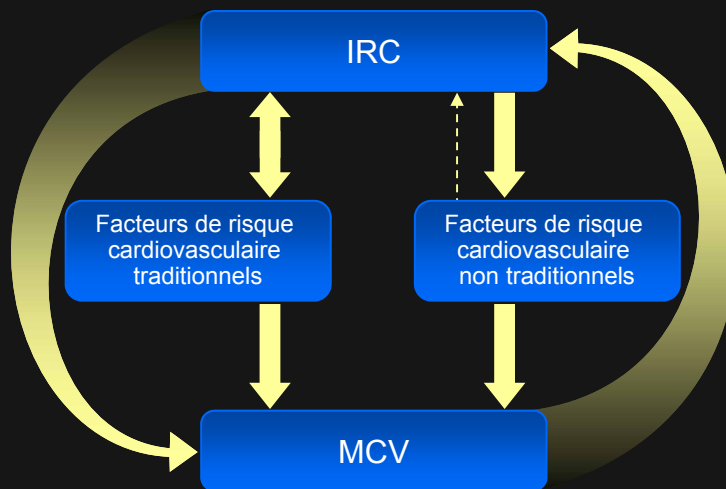
	LDL-C	sdLDL	TG	HDL-C	Lp(a)
IRC avant dialyse (Stades 3-4)	↔ OU ↓	↑	↑	↓	↑
Syndrome néphrotique (Stades 3-4)	↑	↑	↔ OU ↑	↓ OU ↔ OU ↑	↑
Hémodialyse (Stade 5)	↔ OU ↓	↑	↑	↓	↑
Dialyse péritonéale (Stade 5)	↑	↑	↑	↓	↑
Transplantation rénale (Stade 5)	↑	↑	↑	↑	↓

LDL-C = low-density lipoprotein-cholesterol; sdLDL = small, dense LDL subfractions; TRG = triglycerides; HDL-C = high-density lipoprotein-cholesterol; Lp(a) = lipoprotein(a).
 ↓ = Diminution ; ↑ = augmentation; ↔ = stable.

Tsimihodimos V et al. *Am J Nephrol.* 2008;28(6):958-973.

15

Relation entre MCV et IRC



Menon V et al. *Am J Kidney Dis.* 2005;45(1):223-232.

16

Effets des statines chez les patients avec IRC

- Les données des méta-analyses
- Les analyses post-hoc d'essais de prévention
- Les études dans l'IR terminale (hémodialyse)

Document scientifique établi avec l'aide de MSD, réservé à l'usage exclusif de l'orateur et présenté sous sa responsabilité

17

Statines et IRC : Les données des méta-analyses

Analyse des Sous-Groupes

Statines et IRC

Les données des méta-analyses

- Méta-analyse de Strippoli
 - 50 essais (30 144 patients)
 - Patients avec IRC (prédialysés, dialysés et transplantés)
 - BMJ 2008; 336: 645-58*
- Méta-analyse CTT2
 - 26 essais (environ 170 000 patients)
 - Analyse en fonction du DFG
 - Lancet 2010; 376: 1658-69*
- Méta-analyse CTT1 chez les diabétiques
 - 14 essais (18 686 patients)
 - Analyse en fonction du DFG
 - Lancet 2008; 371: 117-25*

Document scientifique établi avec l'aide de MSD, réservé à l'usage exclusif de l'orateur et présenté sous sa responsabilité

19

Effets des statines chez des patients prédialysés, dialysés et transplantés

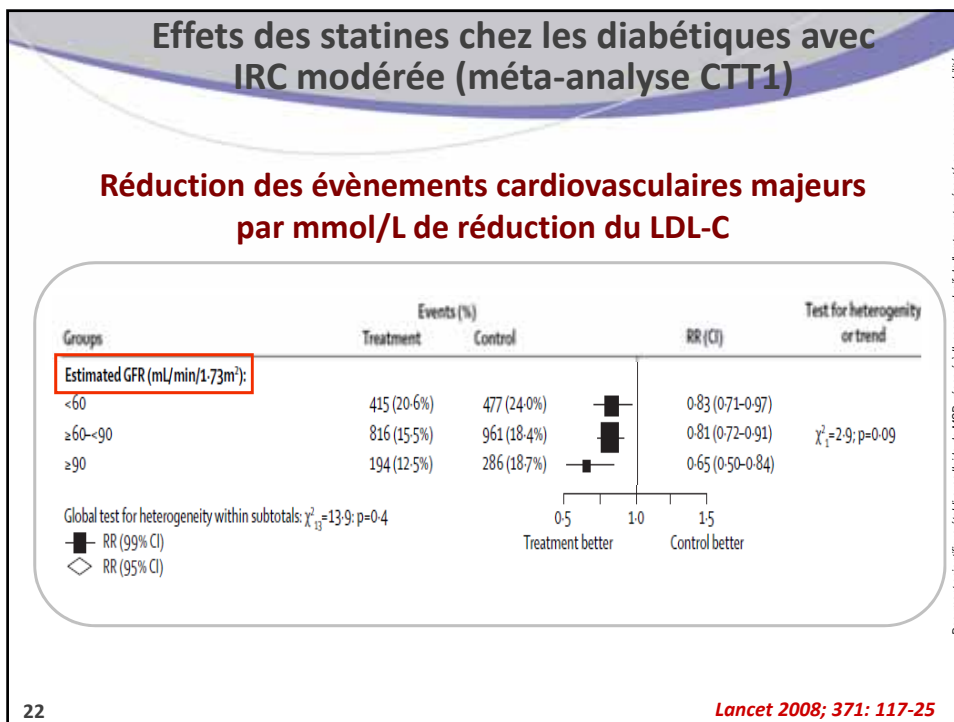
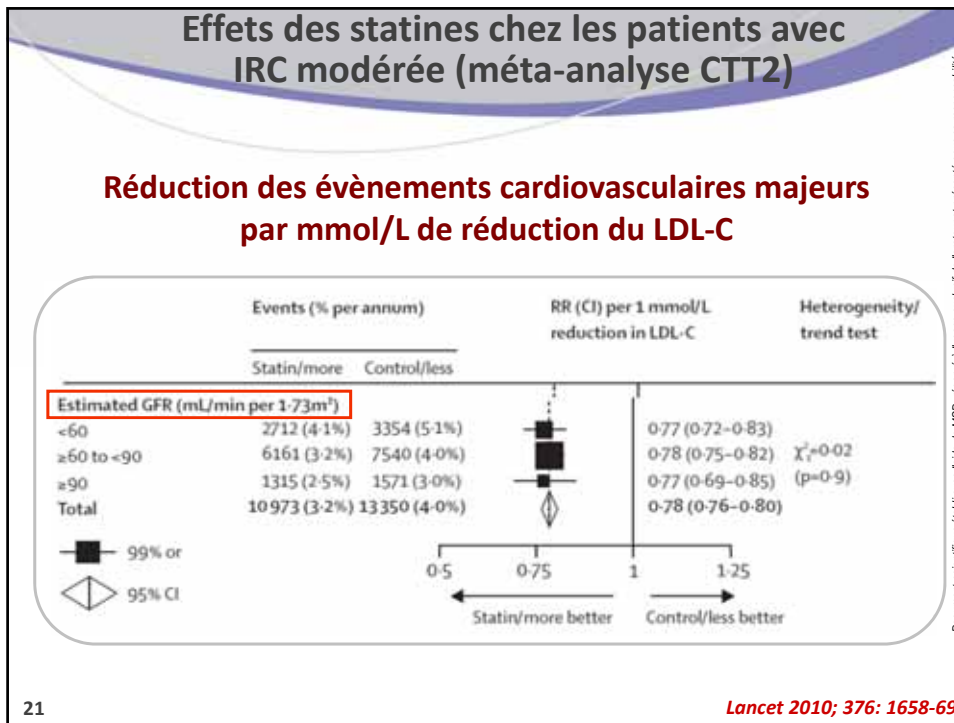
Méta-analyse de 50 essais (30 144 patients)

- Réduction des évènements cardiovasculaires
 - RR 0,78 (0,73-0,84)
 - (8 études, 22 863 patients)
- Réduction de la mortalité cardiovasculaire
 - RR 0,81 (0,73-0,90)
 - (43 études, 23 266 patients)
- Sans effet significatif sur la mortalité totale
 - RR 0,92 (0,82-1,03)
 - (44 études, 23 665 patients)

Document scientifique établi avec l'aide de MSD, réservé à l'usage exclusif de l'orateur et présenté sous sa responsabilité

Strippoli. BMJ 2008; 336: 645-58

20



Statines et IRC :

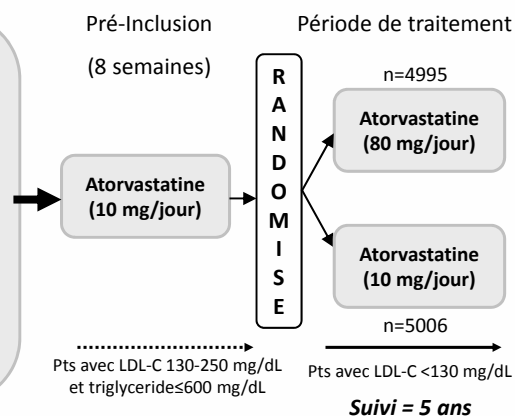
Les analyses complémentaires d'essais de prévention

Treating to New Targets (TNT)

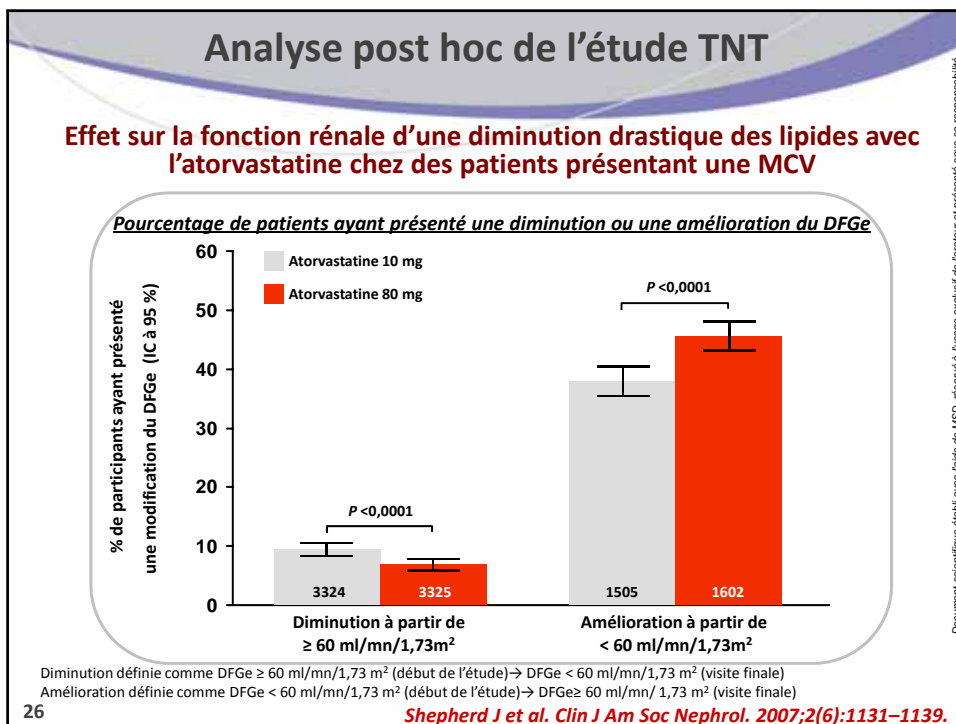
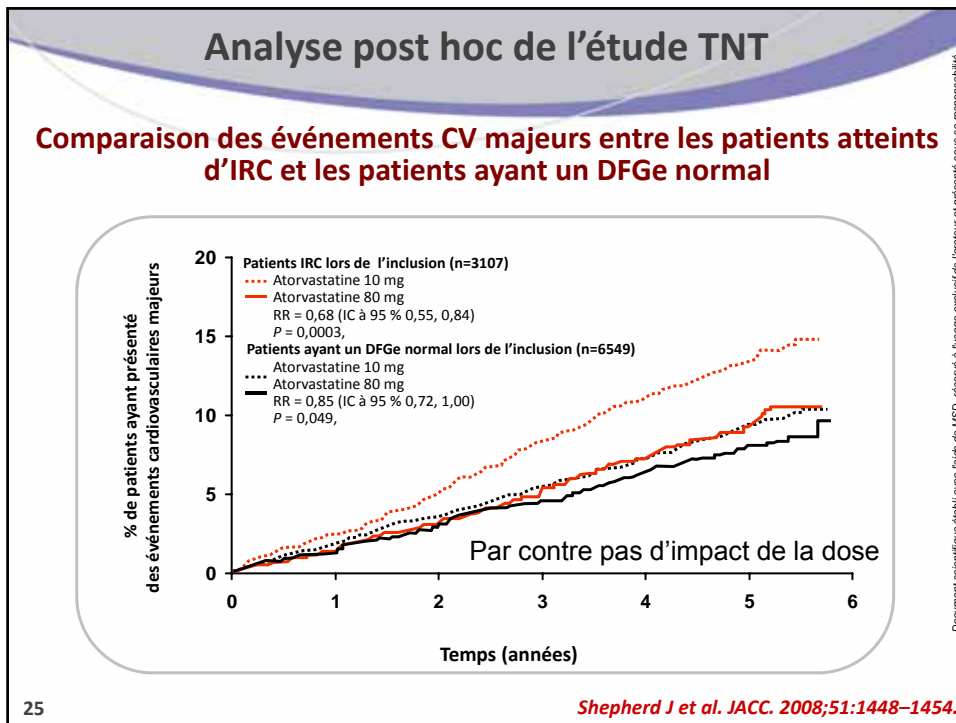
Réduction intensive des lipides avec l'Atorvastatine chez des patients coronariens stables

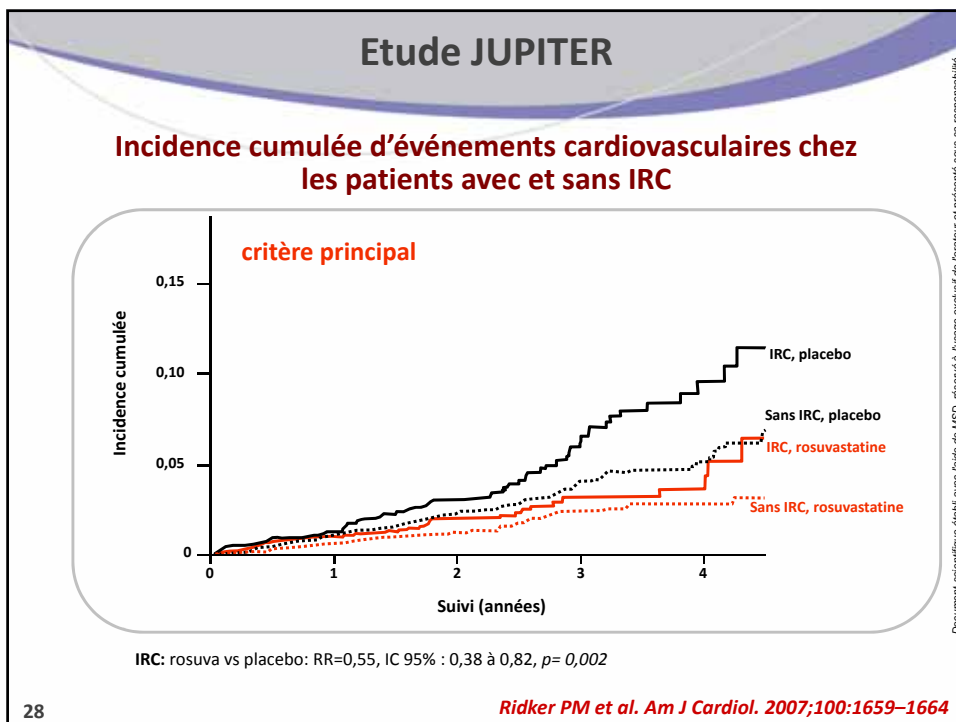
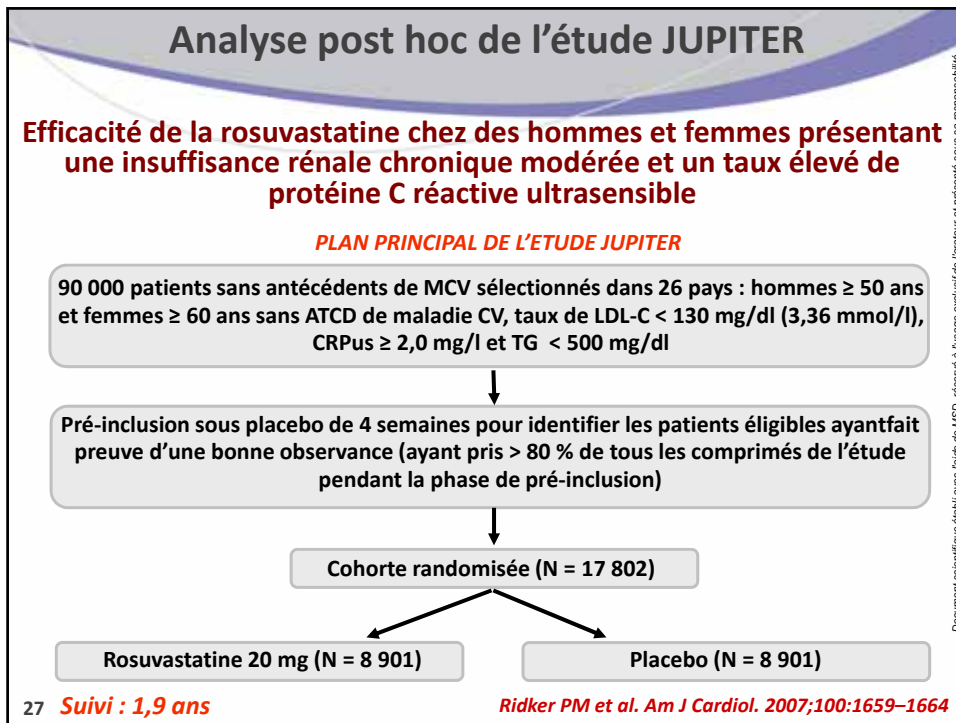
Patients avec MCV (N=10001)

- **Critère d' Inclusion**
 - Pts 35-75 ans avec MCV et taux de cholestérol < 130 mg/dL
- **Critère d' Exclusion**
 - Intolérance aux statines
 - Atteinte hépatique évolutive
 - Syndrome Néphrotique
 - Facteurs de risque MCV
 - Evènement CV ou revascularisation dans les mois précédents
 - CPK >6x LSN
 - Immunosuppresseur
 - Patients ss hypolipémiants



Critère principal d' évaluation : survenue d'événements cardiovasculaires majeurs définis par : décès d'origine coronarienne, IDM non fatals, réanimations après arrêt cardiaque, AVC fatals ou non.





Les études dans l'IR terminale (Hémodialysés)

- 4D (Diabétiques de type 2)
- AURORA

Document scientifique établi avec l'aide de MSD, réservé à l'usage exclusif de l'orateur et présenté sous sa responsabilité

29

Etude 4D

Effets de l'atorvastatine sur les événements cardiovasculaires chez des patients diabétiques de type 2 sous hémodialyse - Plan de l'étude

Patients diabétiques de type 2 (N = 1 255)

- **Critères d'inclusion :**
 - Pts âgés de 18-80 ans sous hémodialyse depuis < 2 ans
- **Critères d'exclusion :**
 - LDL sérique à jeun < 80 mg/dl ou > 190 mg/dl
 - Triglycérides > 1 000 mg/dl
 - Enzymes hépatiques > 3 × LSN
 - Hémopathie
 - Pathologie non liée à l'IRT
 - Intervention vasculaire, ICC ou IDM < 3 mois avant l'inclusion
 - Echec d'une transplantation rénale
 - Hypertension résistante au traitement

R
A
N
D
O
M
I
S
E
S

n = 619

Atorvastatine
(20 mg/jour)

n = 636

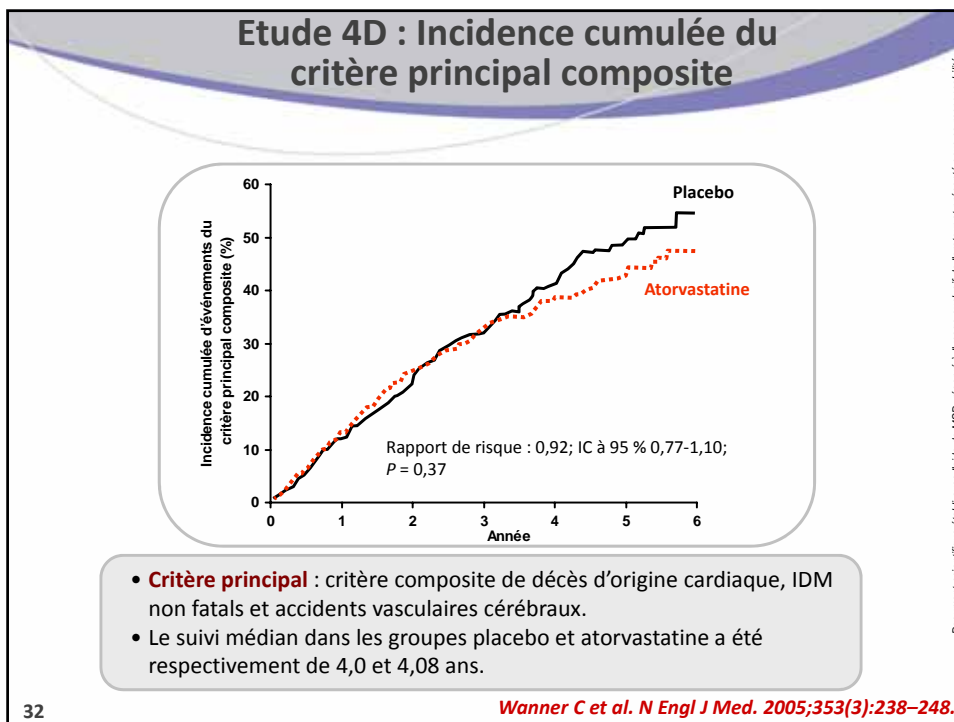
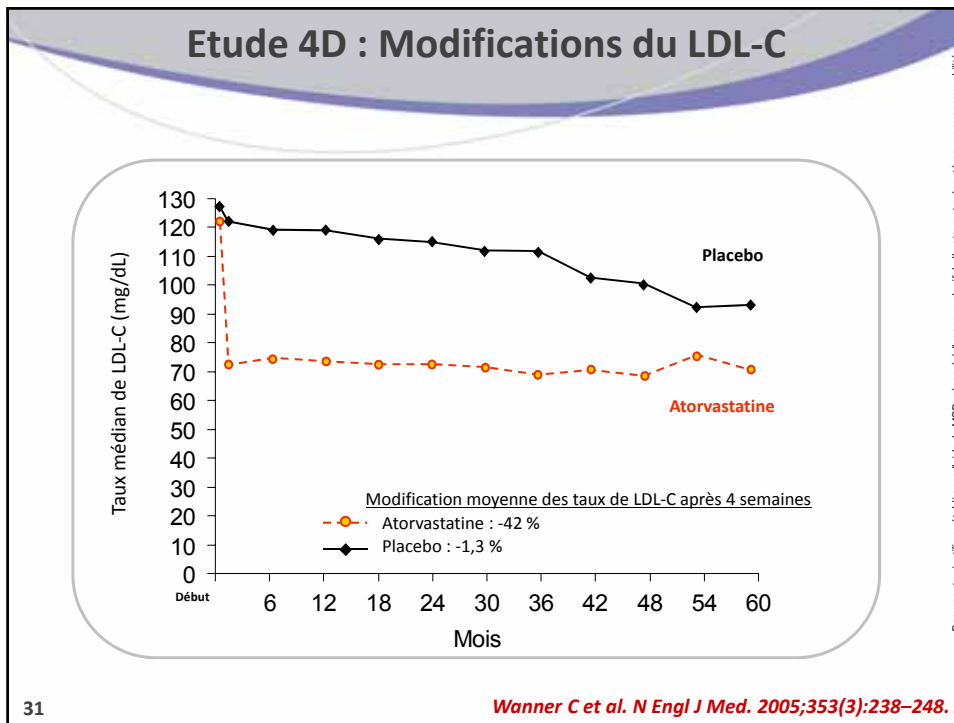
Placebo

- Critère principal : critère composite de décès cardiaques, IDM non fatals et AVC
- Critères secondaires : décès toute cause et événements cardiaques et cérébrovasculaires totaux

ICC = insuffisance cardiaque congestive ; IRT = insuffisance rénale terminale ; IDM = infarctus du myocarde

30 Wanner C et al. N Engl J Med. 2005;353(3):238-248.

Document scientifique établi avec l'aide de MSD, réservé à l'usage exclusif de l'orateur et présenté sous sa responsabilité



Etude 4D

Critère	Placebo (n=636)	Atorvastatine (n=619)	RR p (IC95%)	n (%)
Principal*	243 (38)	226 (37)	0,92 (0,77-1,10)	0,37
Décès	149 (23)	121 (20)	0,81 (0,64-1,03)	0,08
cardiaques				
IDM	79 (12)	70 (11)	0,88 (0,64-1,21)	0,42
non mortels				
AVC mortels	13 (2)	27 (4)	2,03 (1,05-3,93)	0,04
AVC non mortels	32 (5)	33 (5)	1,04 (0,64-1,69)	0,89

33

* Incidence cumulée des décès cardiaques, IDM non mortels et AVC mortels ou non
Wanner C et al. N Engl J Med. 2005;353(3):238-248.

Document scientifique établi avec l'aide de MSD, réservé à l'usage exclusif de l'orateur et présenté sous sa responsabilité

Etude AURORA

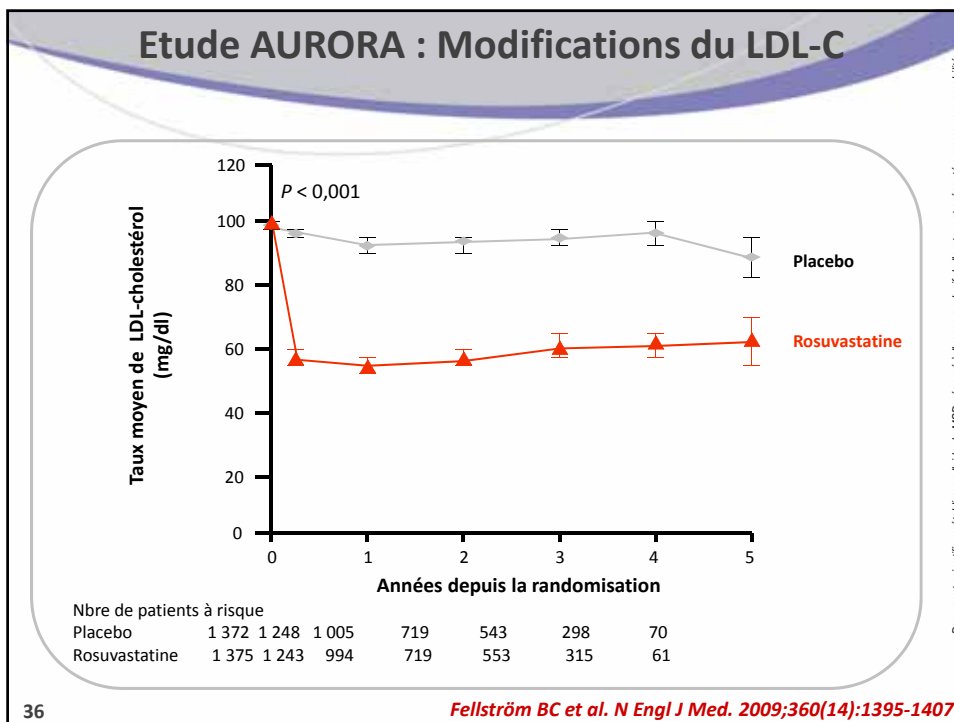
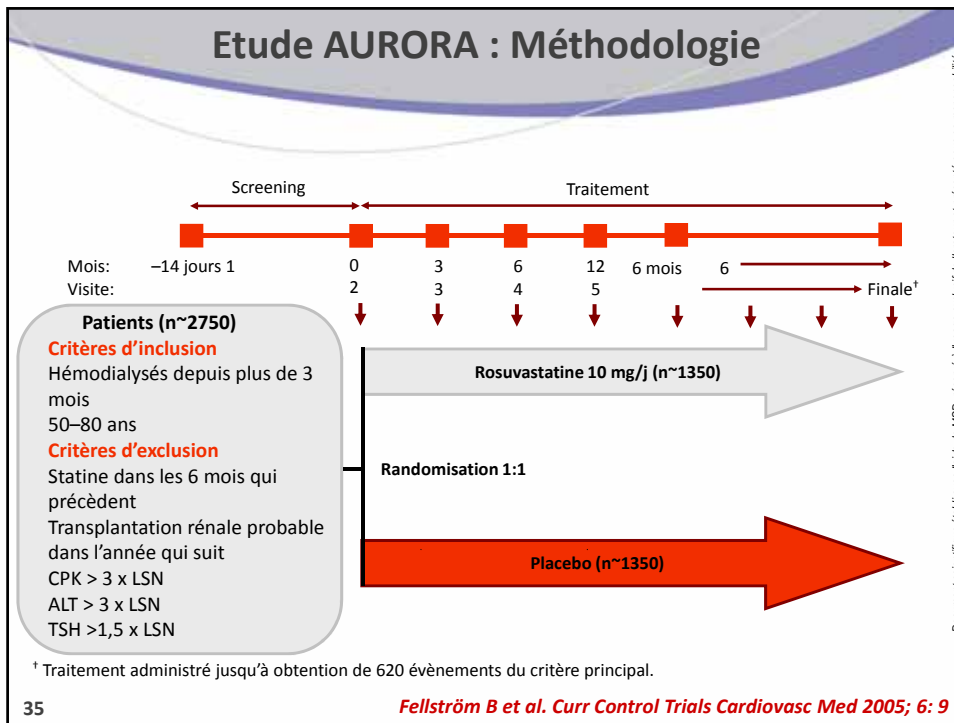
Objectif

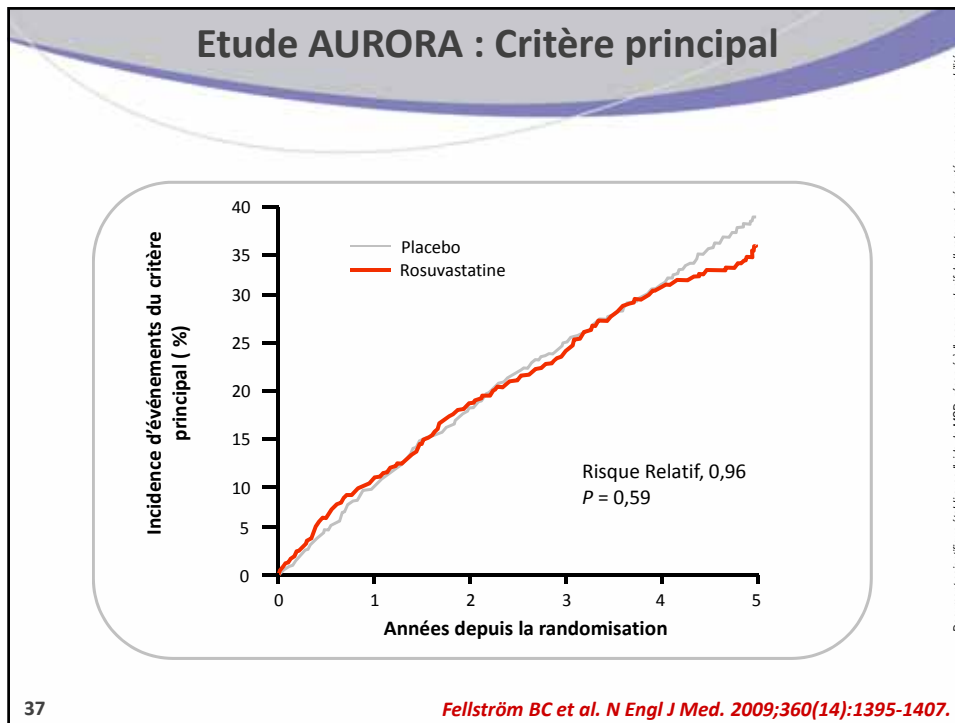
Comparer les effets de la rosuvastatine 10 mg/j versus placebo sur la morbi-mortalité cardiovasculaire chez des patients hémodialysés, âgés de 50 à 80 ans, quels que soient les antécédents de maladie cardiovasculaire et le profil lipidique à l'inclusion

34

Fellström B et al. Curr Control Trials Cardiovasc Med 2005; 6: 9

Document scientifique établi avec l'aide de MSD, réservé à l'usage exclusif de l'orateur et présenté sous sa responsabilité





SHARP

(Study of Heart and Renal Protection)

Colin Baigent, Lancet 2011; 377: 2181-92



SHARP : justification de l'étude

- Le risque d'événements vasculaires est élevé chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique
- Le lien entre le taux de cholestérol et le risque de maladie vasculaire n'est pas clairement établi
- Le schéma des maladies vasculaires est atypique : nombre d'entre elles ne sont pas athérosclérotiques
- Les précédentes études de traitements hypocholestérolémiants pour l'insuffisance rénale chronique n'ont pas été concluantes

Colin Baigent, Lancet 2011; 377: 2181-92



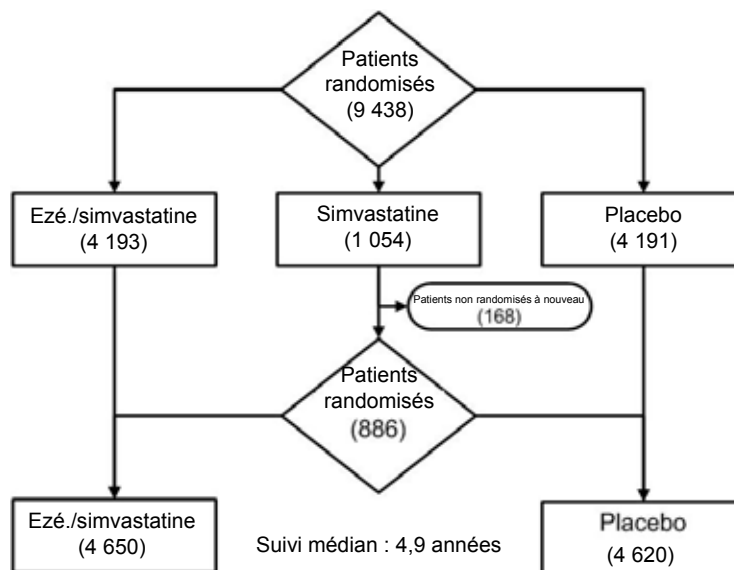
SHARP : critères d'inclusion

- Antécédents d'insuffisance rénale chronique
 - non dialysé : 2 épisodes de créatinine élevée
 - Hommes : $\geq 1,7$ mg/dl (150 $\mu\text{mol/l}$)
 - Femmes : $\geq 1,5$ mg/dl (130 $\mu\text{mol/l}$)
 - dialysé : hémodialyse ou dialyse péritonéale
- Age ≥ 40 ans
- Pas d'antécédents d'infarctus du myocarde ou de revascularisation coronaire
- Pas d'indication évidente de traitement hypolipémiant et pas de contre-indication à un traitement abaissant le LDL

Colin Baigent, Lancet 2011; 377: 2181-92

SHARP

SHARP : évaluation de la diminution du cholestérol LDL



Colin Baigent, Lancet 2011; 377: 2181-92

SHARP

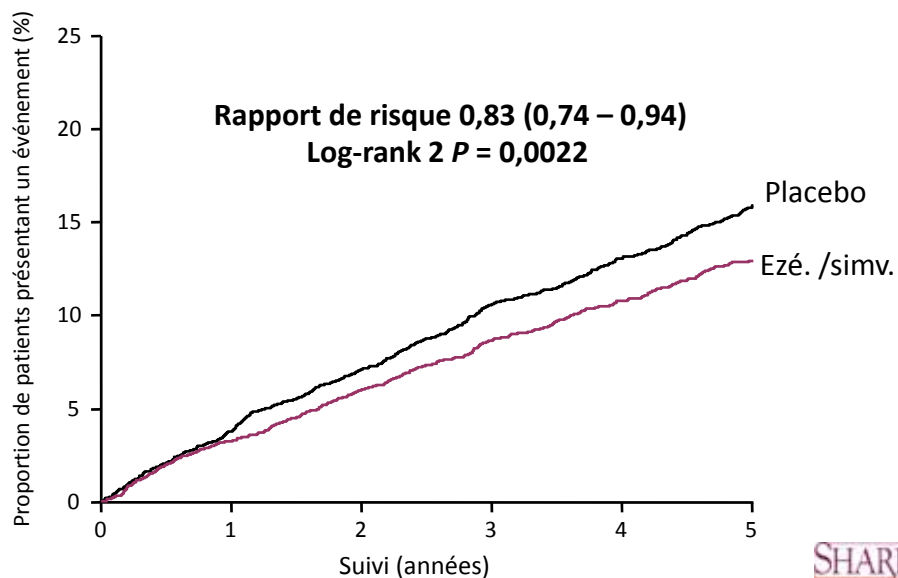
SHARP : observance et diminution du LDL-C à la moitié de l'étude

	Ezé. /simv.	Placebo
Observance	66 %	64 %
Statine hors étude	5 %	8 %
Tous hypolipémiants confondus	71 %	8 %
	~2/3 d'observance	

Diminution du LDL-C de 32 mg/dl avec 2/3 d'observance, équivalent à 50 mg/dl avec une observance complète

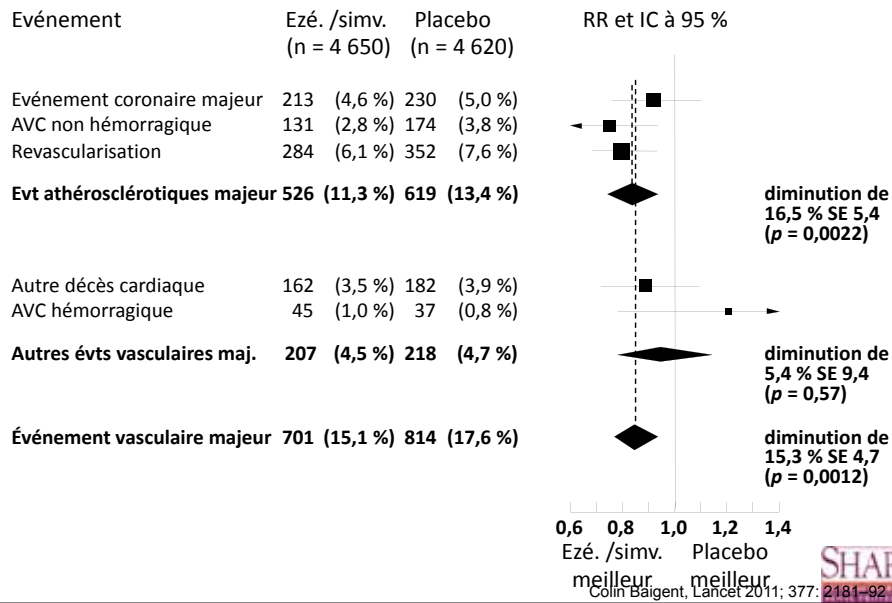
SHARP
Colin Baigent, Lancet 2011; 377: 2181-92

SHARP : événements athérosclérotiques majeurs

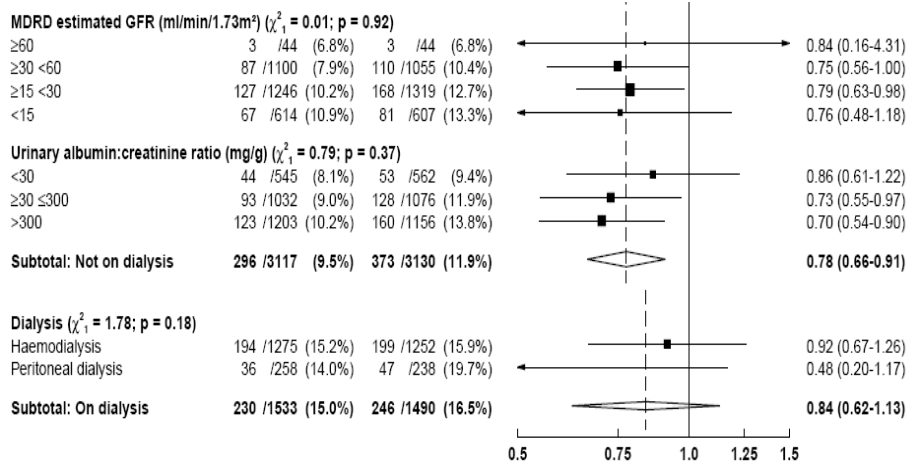


SHARP
Colin Baigent, Lancet 2011; 377: 2181-92

SHARP : évts vasculaires majeurs



Événements athérosclérotiques majeurs en fonction des caractéristiques à baseline

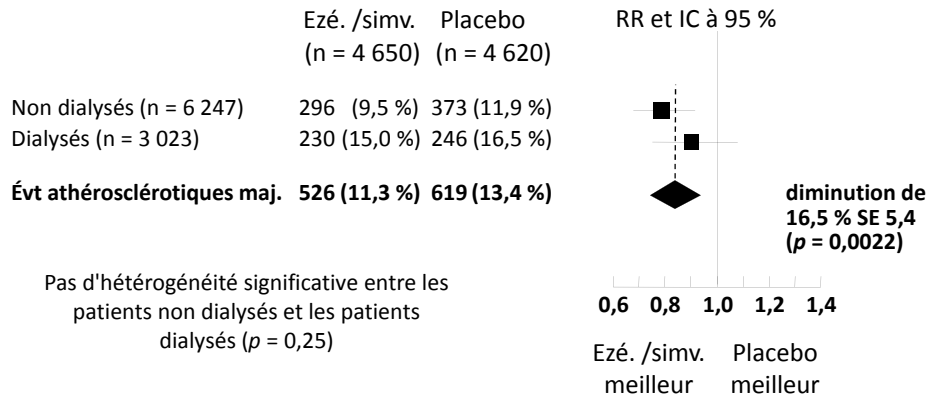


Heterogeneity between patients on dialysis and not on dialysis: $\chi^2_1 = 0.21$ (p = 0.65)

χ^2 tests on 1 degree of freedom are shown for heterogeneity between rate ratios within dichotomous categories and for trend within other categories.
MDRD=Modified Diet in Renal Disease formula. GFR=glomerular filtration rate.

Colin Baigent, Lancet 2011; 377: 2181-92

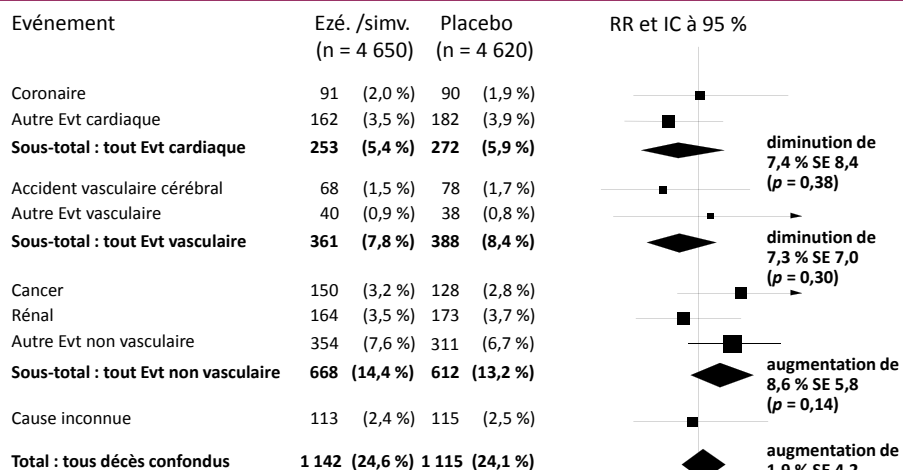
SHARP : évts athérosclérotiques majeurs selon l'état rénal à la randomisation



Colin Baigent, Lancet 2011; 377: 2181-92



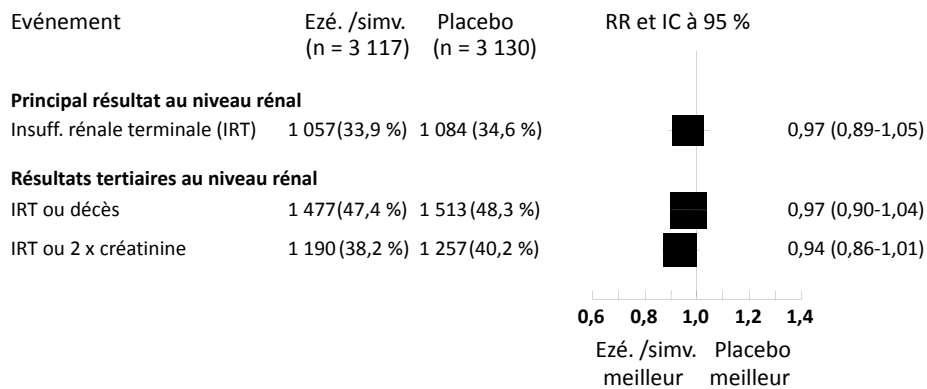
SHARP : mortalité spécifique à une cause



Colin Baigent, Lancet 2011; 377: 2181-92



SHARP : résultats au niveau rénal



Colin Baigent, Lancet 2011; 377: 2181-92

SHARP

Réduction du critère principal en fonction du stade d'IRC

La réduction proportionnelle des événements athérosclérotiques majeurs par réduction de 1 mmol/l de LDL-C a été similaire :

- 25% (RR 0.75, 95% CI 0.56–1.00) pour le stade 3
- 21% (RR 0.79 95% CI 0.63–0.98) pour le stade 4
- 24% (RR 0.76, 95% CI 0.48–1.18) pour le stade 5
- 16% (RR 0.84, 95% CI 0.62–1.13) chez les patients dialysés,

Différence non significative entre les quatre groupes de patients

Colin Baigent, Lancet 2011; 377: 2181-92

SHARP

