



كلية الطب  
والصيدلة - مراكش  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2018

Thèse N° 259

# Calcifications coronaires chez l'hémodialysé chronique : facteurs de progression et impact sur la morbi-mortalité

---

## THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 19/10/2018

PAR

**Mme Mina AIT OUMGHAR**

Née le 26 Janvier 1990 à Ait Baha

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

---

## MOTS-CLES

Insuffisance rénale chronique dialysée - Calcifications coronaires - Progression  
Coroscaner - Morbidité - Mortalité.

---

## JURY

M.	<b>A. EL FIKRI</b> Professeur de Radiologie	PRESIDENT
M.	<b>K. FILALI</b> Professeur d'Anesthésie-Réanimation	RAPPORTEUR
M.	<b>A. EL KHARRAS</b> Professeur de Radiologie	} JUGES
M.	<b>A. RBAIBI</b> Professeur agrégé de Cardiologie	
M.	<b>N. ZEMRAOUI</b> Professeur agrégé de Néphrologie	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 32

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



## SERMENT D'HYPPOCRATE

*Au moment d'être admise à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

*Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*

*Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*

*Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*

*Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*

*Les médecins seront mes frères et mes sœurs.*

*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*

*Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.*

*Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

*Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

*Déclaration de Genève, 1948*





*LISTE  
DES PROFESSEURS*

**UNIVERSITE CADI AYYAD**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**MARRAKECH**

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI  
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr. Mohammed BOUSKRAOUI  
Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr. Mohamed AMINE  
Vice doyen aux Affaires Pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI  
Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

<b>Nom et Prénom</b>	<b>Spécialité</b>	<b>Nom et Prénom</b>	<b>Spécialité</b>
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADMOU Brahim	Immunologie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KISSANI Najib	Neurologie

AMAL Said	Dermatologie	KOULALI IDRISSE Khalid	Traumato- orthopédie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie – générale	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BOUAITY Brahim	Oto-rhino- laryngologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie – réanimation	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie – chimie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
CHAKOUR Mohamed	Hématologie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SARF Ismail	Urologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique A/B
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	TASSI Noura	Maladies infectieuses

ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	YOUNOUS Said	Anesthésie-réanimation
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique		

### Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie B	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie-réanimation	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADALI Nawal	Neurologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire périphérique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALJ Soumaya	Radiologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKMICH Mohamed Amine	Urologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale

BASRAOUI Dounia	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie A
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BELKHOUCHE Ahlam	Rhumatologie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MOUFID Kamal	Urologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENJILALI Laila	Médecine interne	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	QACIF Hassan	Médecine interne
BOURRAHOUCHE Aicha	Pédiatrie B	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie A	RADA Nouredine	Pédiatrie A
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino – Laryngologie	RAFIK Redda	Neurologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie

EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL HAOURY Hanane	Traumato-orthopédie A	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZYANI Mohammed	Médecine interne

### Professeurs Assistants

<b>Nom et Prénom</b>	<b>Spécialité</b>	<b>Nom et Prénom</b>	<b>Spécialité</b>
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	Hammoune Nabil	Radiologie
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénétique
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	JALLAL Hamid	Cardiologie
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
AKKA Rachid	Gastro – entérologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ALAOUI Hassan	Anesthésie – Réanimation	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
AMINE Abdellah	Cardiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale

ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LALYA Issam	Radiothérapie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BABA Hicham	Chirurgie générale	MILOUDI Mohcine	Microbiologie - Virologie
BELARBI Marouane	Néphrologie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BELBACHIR Anass	Anatomie-pathologique	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie – Réanimation	MOUZARI Yassine	Ophtalmologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie (Neonatalogie)	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BOUCHAMA Rachid	Chirurgie générale	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie – orthopédie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NYA Fouad	Chirurgie Cardio - Vasculaire
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	OUEIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
CHRAA Mohamed	Physiologie	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
EL HARRECH Youness	Urologie	RHARRASSI Isam	Anatomie-pathologique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	SAOUAB Rachida	Radiologie

ELBAZ Meriem	Pédiatrie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
ELQATNI Mohamed	Médecine interne	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
ESSADI Ismail	Oncologie Médicale	TAMZAOURTE Mouna	Gastro - entérologie
FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio-organique	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique	YASSIR Zakaria	Pneumo- phtisiologie
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
GHOZLANI Imad	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
HAMMI Salah Eddine	Médecine interne	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio-Vasculaire



*DEDICACES*



*A mes très chers parents :*

*A qui je dois tout,*

*et pour qui aucune dédicace ne saurait exprimer mon profond amour, ma gratitude, ni mon infinie reconnaissance. Je vous dois ce que je suis.*


*Vos prières et vos sacrifices m'ont comblé tout au long de mon existence. Vous m'avez offert plus que tout ce que je pouvais désirer et mériter.*

*Vous êtes une lumière de Dieu qui m'a toujours guidé et qui a rendu lumineuse mon existence. En ce jour, j'espère réaliser l'un de vos rêves et être digne de porter votre nom. Que cette thèse soit au niveau de vos attentes, présente pour vous l'estime et le respect que je vous voue, et qu'elle soit le témoignage de la fierté et l'estime que je ressens. Puisse Dieu le tout puissant vous protéger, vous procurer vie longue, santé et bonheur afin que je puisse vous rendre un minimum de ce que je vous dois. Je vous aime.*

*A mon très cher mari Mohamed*

*Toutes les lettres du monde ne sauraient trouver les mots qu'il faut pour t'exprimer mon profond amour mon attachement et ma reconnaissance pour la personne que tu es, pour l'amour la tendresse et la gentillesse dont tu m'as toujours comblé. Tu es une perle du ciel qui a rendu ma vie pleine de joie et de bonheur. Tu es toujours là à mes coté par ton soutien précieux, ta bonté exemplaire, tes encouragements sans lesquels ce travail n'aurait vu le jour.*

*Que Dieu réunisse nos chemins pour un long commun serein  
et que ce travail soit témoignage de ma reconnaissance,  
de mon amour éternel et de ma considération. Je t'aime.*





## *A mes très chers frère et sœurs*

*Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers vous. Vous m'avez soutenu et comblé tout au long de mon parcours. Je ne saurais exprimer l'amour et la tendresse que j'ai pour vous.*

*Je vous remercie énormément et j'espère que vous trouverez dans cette thèse l'expression de mon affection pour vous. Je vous souhaite un avenir florissant et une vie pleine de bonheur, de santé et de prospérité.*

*Que Dieu vous protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent.*

*Je vous aime.*


## *A mes chères adorables nièces et neveux*


*Aucune dédicace ne saurait exprimer tout l'amour que j'ai pour vous, votre joie et votre gaieté me comblent de bonheur.*

*Vous êtes mes adorables anges.*

*Je garde toujours vos lettres pleines d'amour et de prières naïves que vous faites glisser sous ma porte aux moments de mes préparations aux examens pour me souhaiter bon courage.*

*Croyez moi, vos mots sincères et innocents m'ont tellement encouragé et me disaient énormément de choses. Vous resterez des étoiles qui illuminent ma vie. Je vous souhaite tout le bonheur du monde.*





*À ma chère belle mère et mon cher beau père  
Mes chères belles sœurs et mon beau frère*

*Quoique je dise, je ne saurais exprimer l'amour et la tendresse que j'ai pour vous. Je vous remercie énormément et j'espère que vous trouverez dans cette thèse l'expression de mon affection pour vous. Puisse DIEU, le tout puissant, vous préserver du mal, vous combler*

*de santé et de bonheur.*

*À la mémoire de mes grands parents*

*Puissent vos âmes reposent en paix.*

*Que Dieu, le tout puissant, vous recouvre de sa Sainte miséricorde.*

*À mes amis et mes collègues*

*Pour tous les moments qu'on a passé ensemble, pour tous nos souvenirs !*

*Je vous souhaite à tous longue vie pleine de bonheur et de prospérité.*

*Je vous dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance et de mon respect.*

*Merci pour tous les moments formidables qu'on a partagés.*

*À tous mes professeurs qui m'ont transmis leur savoir.*

*À tous ceux que j'ai omis de citer*





*REMERCIEMENTS*



*A Notre Maître et Rapporteur de thèse, Monsieur le Professeur Karim  
FILALI Professeur de l'enseignement supérieur en Anesthésie-  
Réanimation et chef de service d'Anesthésie-Réanimation du 1er Centre  
Médico-Chirurgical d'Agadir.*

*Nous sommes très touchés par l'honneur que vous nous avez fait en  
Acceptant de nous confier ce travail. Vos qualités scientifiques et  
humaines ainsi que votre modestie nous ont profondément marqué mais  
encore plus votre gentillesse et votre sympathie. Vous nous avez à  
chaque fois réservé un accueil aimable et bienveillant. Je vous remercie  
pour votre sympathie et votre disponibilité. Veuillez accepter, cher  
maître, dans ce travail l'assurance de notre estime et notre profond  
respect.*

*A Notre Maître et Président de thèse, Monsieur le Professeur  
Abdelghani ELFIKRI Professeur de l'enseignement supérieur en  
Radiologie et chef de service de Radiologie hôpital militaire Avicenne,  
Marrakech.*

*Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant aimablement la  
présidence de notre jury. Vos qualités professionnelles nous ont  
beaucoup marqués ainsi que votre modestie. Veuillez accepter, cher  
maître, dans ce travail nos sincères remerciements et toute la  
reconnaissance que nous vous témoignons.*





*A Notre Maitre Encadrant et juge Monsieur le Professeur  
Abdennasser EL KHARRAS Professeur de l'enseignement supérieur  
en Radiologie service de Radiologie du 1er Centre Médico-Chirurgical  
d'Agadir.*

*Un grand merci pour votre disponibilité votre aide dans l'élaboration  
de cette thèse. Que ce travail soit le reflet de toute ma gratitude  
Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.*

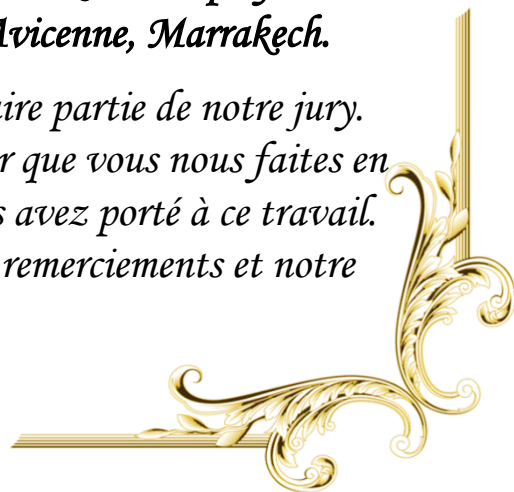
*Votre aide à la réalisation de ce travail était d'un grand apport. Je  
vous remercie pour votre sympathie et votre disponibilité. Il m'est  
particulièrement agréable de vous exprimer ma profonde gratitude et  
ma grande estime.*

*A notre maitre et juge Professeur Aziz RBAIBI professeur agrégé de  
Cardiologie hôpital militaire Avicenne, Marrakech.*

*Nous vous remercions de nous avoir honorés par votre présence. Vous  
avez accepté aimablement de juger cette thèse. Cet honneur nous  
touche infiniment et nous tenons à vous exprimer notre profonde  
reconnaissance. Veuillez accepter, cher maître, dans ce travail  
l'assurance de notre estime et notre profond respect.*

*A notre maitre et juge Professeur Nadir ZEMRAOUI professeur  
agrégé de Néphrologie hôpital militaire Avicenne, Marrakech.*

*Vous avez accepté très spontanément de faire partie de notre jury.  
Nous vous remercions vivement de l'honneur que vous nous faites en  
siégeant dans ce jury et de l'intérêt que vous avez porté à ce travail.  
Veuillez accepter, Professeur, nos sincères remerciements et notre  
profond respect.*





*A mon co-encadrant Dr Ahmed ALAYOUD  
Néphrologue au 1er Centre Médico-Chirurgical d'Agadir.*

*Nous vous sommes très reconnaissants de l'aide apportée tout au long de ce travail. Votre disponibilité, votre sérieux, votre compétence, vos qualités scientifiques et humaines ainsi que votre modestie nous ont profondément marqué. Sans votre clairvoyance et vos corrections méticuleuses, ce travail n'aurait pu être mené dans des conditions favorables. Nous n'oublierons jamais la gentillesse et la disponibilité dont vous avez fait preuve en nous accueillant en toutes circonstances. Veuillez accepter, Docteur, dans ce travail l'assurance de notre estime et notre profond respect.*

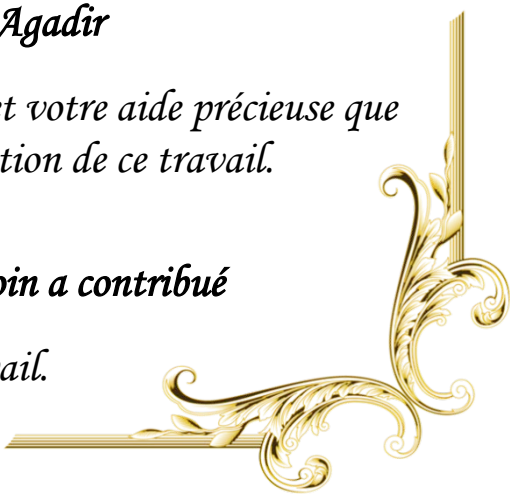
*A Dr Mohamed EL AMRANI, Dr Omar Maoujoud  
et Dr Mohammed SERRAJ*

*Nous vous prions d'accepter nos sincères remerciements pour votre estimable participation dans l'élaboration de ce travail. Nous vous sommes très reconnaissants. Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de notre profonde reconnaissance et de notre grand respect.*

*A monsieur KAROUM Hamid Major de service de Néphrologie du 1<sup>er</sup>  
centre médico-chirurgicale d'Agadir*

*Nous vous remercions pour votre disponibilité et votre aide précieuse que vous nous avez apportée pour la réalisation de ce travail.*

*A toute personne qui de près ou de loin a contribué  
à la réalisation de ce travail.*





*ABBREVIATIONS*

## Liste des abréviations

ACU	:	Artériopathie urémiquescalcifiante
AVK	:	Anti vitamine K
BAV	:	Bloc auriculo-ventriculaire
C*P	:	Phosphocalcique
CAC	:	Les calcifications de l'artère coronaire
CaSR	:	Le récepteur sensible au calcium
CCV	:	Calcifications cardio-vasculaires
CV	:	Calcifications vasculaires
CRP	:	Protéine c réactive
DFG	:	Débit de filtration glomérulaire
EBCT	:	Electron-beam computed tomographie
ECG	:	Electrocardiogramme
FGF 23	:	Fibroblast growth factor 23
HDC	:	Hémodialysé chronique
HTA	:	Hypertension artérielle
HVG	:	Hypertrophie ventriculaire gauche
IMC	:	Indice de masse corporelle
IRC	:	Insuffisance rénale chronique
IRCT	:	Insuffisance rénale chronique terminale
IRT	:	Insuffisance rénale terminale
KDIGO	:	Kidney Disease Improval Global Outcomes
Kt/V	:	Indice d'épuration de l'urée pendant la séance d'hémodialyse

<b>LDH</b>	:	Lipoprotéine de haute densité
<b>LDL</b>	:	Lipoprotéine de basse densité
<b>MCV</b>	:	Maladie cardio-vasculaire
<b>MGP</b>	:	Protéine matricielle Gla
<b>NTIC</b>	:	Néphrite tubulo-interstitielle chronique
<b>OPG</b>	:	Ostéoprotégérine
<b>PAD</b>	:	Pression artérielle diastolique
<b>PAL</b>	:	Phosphatase alcaline
<b>PAS</b>	:	Pression artérielle systolique
<b>PTH</b>	:	Hormone parathyroïdienne
<b>PWV</b>	:	Pulse wave velocity
<b>RANKL</b>	:	Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand
<b>RANK</b>	:	Receptor activator of nuclear factor kappa-B
<b>RVD</b>	:	Récepteurs de la vitamine D
<b>SCCA</b>	:	Score calcique coronaire d'Agatston
<b>TG</b>	:	Triglycérides
<b>TDM</b>	:	Tomodensitométrie
<b>VSMC</b>	:	Cellules musculaires vasculaires lisses



*LISTE DES FIGURES  
& DES TABLEAUX*

## Listes des figures

- Figure 1** : Etat des patients en Mars 2018
- Figure 2** : Image du coroscanner illustrant des calcifications de l'artère IVA chez l'un de nos patients
- Figure 3** : Répartition de la population selon le sexe
- Figure 4** : Répartition des patients par décade d'âge
- Figure 5** : Néphropathies causales de l'IRC
- Figure 6** : Nombre des patients selon l'ancienneté de l'hémodialyse par tranches de 12 mois.
- Figure 7** : Fréquence des calcifications coronaire chez la population étudiée
- Figure 8** : Répartition des calcifications par tranche d'âge
- Figure 9** : Répartition des calcifications coronaires
- Figure 10** : Pourcentage des patients en fonction du SCCA
- Figure 11** : Corrélation entre l'ancienneté en dialyse et le score calcique coronaire
- Figure 12** : Comparaison de l'âge chez les deux groupes avec et sans progression des calcifications
- Figure 13** : Comparaison de la pression diastolique chez les deux groupes avec et sans progression des calcifications
- Figure 14** : Comparaison du taux d'albumine chez les deux groupes avec et sans progression des calcifications coronaires
- Figure 15** : La survie en hémodialyse chez la cohorte de 49 patients
- Figure 16** : La survie en hémodialyse en mois selon la présence ou l'absence des CAC

- Figure 17** : La survie en hémodialyse en mois selon le grade calcique coronaire
- Figure 18** : La survie en hémodialyse en mois selon la présence ou l'absence de diabète
- Figure 19** : La survie en hémodialyse selon la présence ou l'absence d'HTA
- Figure 20** : La survie en hémodialyse en mois selon l'âge des patients
- Figure 21** : Progression de la maladie rénale chronique vers IRCT
- Figure 22** : Mécanismes contribuant à l'atteinte cardiaque et valvulaire chez l'urémique hémodialysé
- Figure 23** : Mécanismes de l'athérosclérose accélérée et de la cardiomyopathie dans IRC
- Figure 24** : Images histologiques des calcifications intimes d'une artère humaine
- Figure 25** : Calcifications chondro-osseuses de la couche interne d'une artère humaine avec athérosclérose
- Figure 26** : Placard érythémato-violacé avec purpura et livédo de la jambe : ACU débutante
- Figure 27** : Aspects histopathologiques dans l'ACU
- Figure 28** : Mécanismes de dédifférenciation des CMLV en cellules de phénotype ostéoblastique ou cellule vasculaire calcifiante sous l'influence de différents agents inducteurs et inhibition de calcifications
- Figure 29** : Schéma des différents événements cellulaires impliqués dans les calcifications intimes athérosclérotiques et médiales
- Figure 30** : Schéma simplifié des différents événements moléculaires conduisant à l'hyperparathyroïdie secondaire au cours de la MRC
- Figure 31** : Anomalies du remodelage osseux et calcifications vasculaires dans la MRC

## Liste des tableaux

- Tableau I** : Caractéristiques des patients avec et sans calcifications coronaires
- Tableau II** : Les facteurs de risque cardiovasculaires de la population étudiée
- Tableau III** : Le pourcentage des patients en fonction de traitement
- Tableau IV** : La moyenne et l'écart type des différents paramètres biologiques dans la population étudiée
- Tableau V** : Caractéristiques des patients avant et sans progression des calcifications coronaires
- Tableau VI** : La survenue d'événements d'ischémie myocardique selon la présence ou l'absence des calcifications
- Tableau VII** : Classification de la maladie rénale chronique selon KDIGO
- Tableau VIII** : Fréquence des CAC chez les hémodialysés dans différentes séries
- Tableau IX** : Le pourcentage des tares cardiovasculaires dans différentes séries
- Tableau X** : Le score coronaire calcique moyen dans différentes séries
- Tableau XI** : L'âge dans les différentes séries
- Tableau XII** : Association de la CRP à la progression des CAC dans différentes séries
- Tableau XIII** : Le bilan lipidique selon différentes séries
- Tableau XIV** : Le sexe dans différentes séries
- Tableau XV** : La PTH dans différentes séries
- Tableau XVI** : La vitamine D selon les différentes séries
- Tableau XVII** : FGF-23 dans différentes séries



<b>INTRODUCTION</b>	<b>01</b>
<b>MATÉRIELS ET MÉTHODES</b>	<b>04</b>
<b>I. Type d'étude</b>	<b>05</b>
<b>II. Lieu de l'étude</b>	<b>05</b>
<b>III. La durée de l'étude</b>	<b>05</b>
<b>IV. La population d'étude</b>	<b>05</b>
1. Les critères d'inclusion des patients	05
2. Les critères d'exclusion des patients	05
<b>V. Recueil des données</b>	<b>06</b>
<b>VI. Les Paramètres étudiés</b>	<b>07</b>
1. Le coroscanner	07
2. Les données cliniques et biologiques	08
<b>VII. Méthodes d'analyse statistique des données</b>	<b>08</b>
<b>VIII. Ethique</b>	<b>09</b>
<b>RÉSULTATS</b>	<b>10</b>
<b>I. Les résultats de la première partie de l'étude</b>	<b>11</b>
1. La population étudiée en 2012	11
2. Les calcifications des artères coronaires	11
3. Localisation des calcifications coronaires	11
4. Le score calcique coronaire d'Agatston (SCCA)	11
5. Caractéristiques des patients avec et sans calcifications coronaires	12
6. Facteurs de risques des calcifications coronaires	14
<b>II. Les résultats de la deuxième partie de l'étude</b>	<b>14</b>
1. Caractéristiques de la population étudiée	14
1.1. Sexe	14
1.2. Age	15
1.3. Néphropathie causale de l'insuffisance rénale chronique	15
1.4. Ancienneté en dialyse	16
1.5. Les facteurs de risque et tares cardiovasculaires	17
1.6. Médication	17
1.7. Caractéristiques biologiques	18
2. Résultats du coroscanner	18
2.1. Fréquence des CAC	18
2.2. Localisation des calcifications coronaires	19
2.3. Le score calcique coronaire d'Agatston (SCCA)	20
3. La progression des calcifications coronaires	21
3.1. Analyse descriptive des résultats du coroscanner	21

3.2. Facteurs de progression des calcifications coronaires	22
3.3. La différence d'âge entre les deux groupes : avec et sans progression des CAC	24
3.4. Impact de la pression artérielle diastolique sur la progression des calcifications	24
3.5. Impact du taux d'albumine sur la progression des CAC	25
4. L'impact des calcifications coronaires sur la survenue de cardiopathie ischémique	26
5. L'analyse de survie	26
5.1. Etude de la mortalité globale	26
5.2. L'impact des calcifications coronaires sur la mortalité	27
5.3. L'impact du grade calcique coronaire sur la mortalité	28
5.4. L'impact des autres facteurs de risque cardiovasculaire sur la mortalité	28
<b>DISCUSSION</b>	<b>31</b>
<b>I. Rappel</b>	<b>32</b>
1. Insuffisance rénale	32
2. Les complications cardiovasculaires chez l'hémodialysé	33
3. Mécanismes de l'atteinte cardiovasculaire chez l'hémodialysé	34
3.1. Hypertension artérielle	35
3.2. Le remodelage cardiaque: hypertrophie ventriculaire gauche	36
3.3. Remodelage artériel : artériosclérose	37
3.4. Conséquences cliniques	39
4. Les calcifications vasculaires chez l'hémodialysé chronique	42
4.1. Les différents types de calcifications vasculaires	43
4.2. Mécanismes cellulaires et moléculaires à l'origine du développement des CV	46
<b>II. Données épidémiologiques</b>	<b>58</b>
1. Prévalence des calcifications coronaires chez le dialysé chronique	58
2. Données démographiques	59
3. Tares associées	60
<b>III. Apport du coroscanner dans les CAC</b>	<b>61</b>
<b>IV. Score calcique coronaire</b>	<b>61</b>
<b>V. Facteurs de progression des CAC chez l'hémodialysé chronique</b>	<b>63</b>
1. Age	63
2. Diabète	64
3. Pression artérielle	65
4. Inflammation	66
5. Dyslipidémie	67
6. La malnutrition	68
<b>VI. Autres facteurs de progression</b>	<b>69</b>
1. sexe	69

2. Le désordre du métabolisme phosphocalcique	69
2.1. Hyperphosphatémie et hypercalcémie	69
2.2. PTH	71
2.3. La vitamine D	72
3. La fonction rénale	73
4. Les anti-vitamine K	74
5. Fibroblast growth factor-23	75
<b>VII. Impact des calcifications coronaires sur la morbi-mortalité</b>	<b>76</b>
1. Impact des CAC sur la survie chez le hémodialysés	76
2. Association des CAC aux événements cardiovasculaires	77
<b>VIII. Les points forts et les limites de notre étude</b>	<b>78</b>
<b>IX. Stratégies préventives</b>	<b>78</b>
<b>X. Le Dépistage</b>	<b>79</b>
<b>CONCLUSION</b>	<b>80</b>
<b>RÉSUMÉS</b>	<b>82</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>89</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>93</b>



# *INTRODUCTION*

## **Calcifications coronaires chez l'hémodialyse chronique : Facteurs de progression et impact sur la morbi-mortalité**

---

L'insuffisance rénale chronique est actuellement un problème majeur de santé publique affectant 13% de la population mondiale [1] et l'incidence de l'IRCT est en augmentation dans le monde entier, avec une croissance annuelle de 8% [2]. La survie chez les patients en dialyse est inférieure à celle de la population générale, en raison d'une augmentation de la mortalité cardiovasculaire. Jusqu'à 50% des décès peuvent être attribués à la maladie cardiovasculaire chez les patients hémodialysés [3] et la prévalence des maladies cardiovasculaires est 20 fois plus élevée dans cette population que dans la population générale [4].

Dans la littérature actuelle, les facteurs de risque cardiovasculaire sont souvent classés en facteurs traditionnels, c'est-à-dire des facteurs connus comme favorisant la maladie cardiovasculaire dans la population générale et en facteurs de risque non traditionnels; spécifiques à l'IRC.

Les facteurs de risque traditionnels ne peuvent pas prédire de façon exacte la survenue d'événements cardiovasculaires et de mortalité chez les hémodialysés [5]. De nombreuses études ont proposé que la mortalité cardiovasculaire élevée chez les hémodialysés est due aux différentes causes responsables de l'insuffisance rénale, particulièrement au diabète et à l'hypertension [6-7]. Cependant, d'autres études ne rendent pas totalement compte de ces facteurs de risque traditionnels dans l'augmentation de la mortalité chez les urémiques [8]. Cela a conduit à l'idée qu'il existerait des facteurs de risque cardiovasculaires liés spécifiquement à la dialyse résultant directement de la perte de la fonction rénale ou de son traitement [9-10].

Les calcifications de l'artère coronaire sont très fréquentes et sont plus graves chez les patients atteints de maladie rénale chroniques par rapport à la population générale [11]. Dans la population générale les calcifications coronaires font partie des marqueurs d'athérosclérose et de prévention primaire du haut risque cardiovasculaire. Leur détection pourrait aider à établir le diagnostic du haut risque coronaire des patients dont le risque estimé à partir des facteurs de risque traditionnels (Modèle de Framingham) est considéré comme intermédiaire. La présence

## **Calcifications coronaires chez l'hémodialyse chronique : Facteurs de progression et impact sur la morbi-mortalité**

---

donc des calcifications coronaires pourrait suffire à reclasser ces patients du risque intermédiaire à la catégorie du haut risque et à les traiter alors de façon intensive [12].

Plusieurs études de cohortes prospectives ont montré que la présence [13,14] et la progression [15,16] des calcifications des artères coronaires permettent d'identifier l'athérosclérose coronaire et de prédire le risque de maladies cardiovasculaires et de mortalité toutes causes dans la population générale.

Cependant, les travaux consacrés aux calcifications coronaires chez les hémodialysés sont rares et discordants en raison de l'hétérogénéité des méthodes d'appréciation. Certaines études suggèrent que les calcifications des artères coronaires chez les hémodialysés sont supérieures aux autres facteurs de risque en matière de prédiction de maladie cardiovasculaire notamment l'infarctus du myocarde et l'insuffisance cardiaque [17,18]. D'autres études ont évoqué que le score coronaire calcique est aussi corrélé à un risque élevé de morbidité, liée aux maladies cardiovasculaires et de mortalité toutes causes chez les patients hémodialysés [19].

Les objectifs de notre travail sont :

- ✓ Déterminer les facteurs de progression des calcifications coronaires chez une population d'hémodialysés chroniques.
- ✓ Évaluer l'impact de ces calcifications sur la mortalité globale et sur la survenue d'événement ischémique myocardique.



*MATÉRIELS  
& MÉTHODES*

## **I. Type d'étude**

Il s'agit d'une étude de cohorte ambispective, effectuée dans la période de décembre 2012 à mars 2018, incluant 49 patients en hémodialyse ayant bénéficié d'un dépistage des calcifications coronaires par le scanner multi-coupe ultra-rapide 64 barrettes.

## **II. Lieu de l'étude**

Le service de néphrologie et le service de radiologie du premier centre médico-chirurgical d'Agadir.

## **III. La durée de l'étude**

La présente étude s'étale sur une période de 6 ans, de décembre 2012 à Mars 2018. Les patients inclus en 2012 ont été repris en mars 2018 date de point de notre étude.

## **IV. La population d'étude**

Les patients hémodialisés chroniques dans le service de néphrologie du premier centre médico-chirurgical d'Agadir.

### **1. Les critères d'inclusion des patients**

- L'âge  $\geq$  18 ans
- Une ancienneté en hémodialyse  $\geq$  6 mois.
- Les patients HDC ayant participé à la première phase de l'étude.

### **2. Les critères d'exclusion des patients**

- L'incapacité de réaliser l'examen radiologique.
- Le refus du patient.

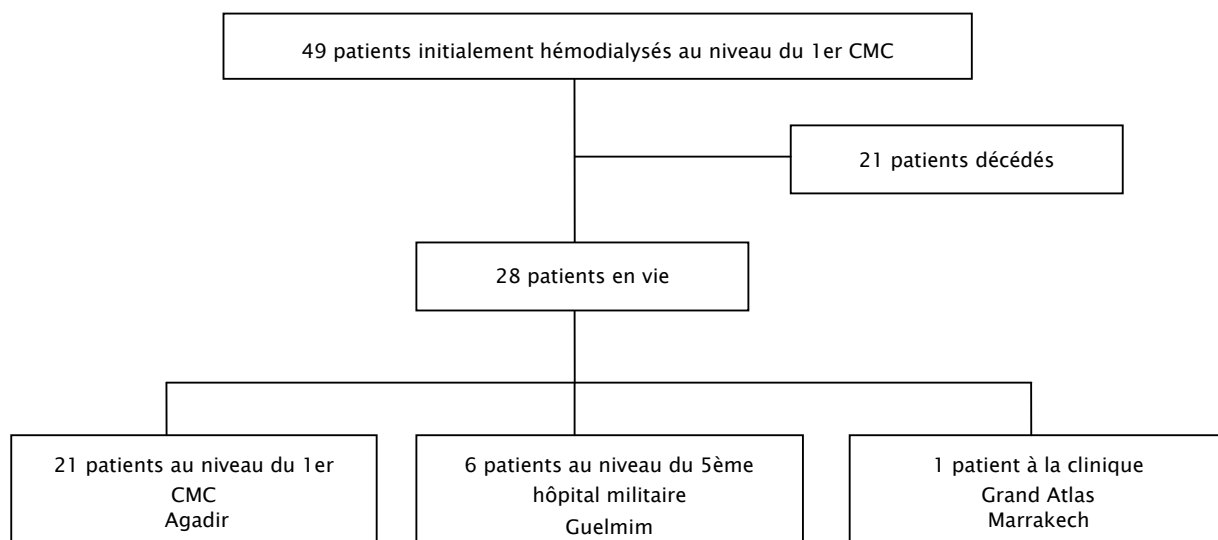
## V. Recueil des données

Au début de l'étude les données cliniques, biologiques et radiologiques ont été recueillies auprès de patients hémodialysés chroniques au niveau du premier centre médico-chirurgical d'Agadir.

Tous ces patients étaient dialysés 3 fois par semaine à raison de 4h par séance. Le bain de dialysat comportait 3 mmol/l de potassium et 1,50 mmol/l de calcium. Des membranes de haute perméabilité en polysulfone étaient utilisées chez tous les patients. Depuis novembre 2014, tous les patients sont passés en hémofiltration post-dilution.

Après six ans d'évolution, 21 patients sont décédés et nous avons recueilli à nouveau les mêmes paramètres cliniques, biologiques et radiologiques chez les 28 patients en vie dont :

- ✓ Un groupe a été transféré à l'hôpital militaire de Guelmim en décembre 2014.
- ✓ Un patient a été transféré à la clinique Grand Atlas de Marrakech en janvier 2016.



**Figure 1 : Etat des patients en Mars 2018**

## VI. Les paramètres étudiés

### 1. Le coroscaner

Le dépistage et la quantification des calcifications coronaires étaient réalisés par un scanner ultra-rapide à 64 barrettes équipé d'un monitoring ECG intégré. Une acquisition hélicoïdale cardiaque en mode rétrospectif sans injection du produit de contraste était réalisée de la carène au diaphragme avec une épaisseur de coupes de 0,6 mm en synchronisation ECG durant une période d'apnée brève. Quarante à 64 coupes étaient obtenues pour chaque acquisition. Cette technique a permis la visualisation de toute la longueur de l'arbre coronaire. Les images obtenues étaient considérées interprétables lorsqu'elles ne comportaient pas d'artefacts liés aux mouvements ou au rythme cardiaque.

Diverses reconstructions dans les différents plans de l'espace ont été, ensuite, effectuées. Une plaque coronaire calcifiée était interprétable lorsqu'elle était composée d'au moins 3 pixels contigus d'une densité  $\geq 130$  unités Hounsfield. Le volume total et la densité des calcifications étaient appréciés au niveau de l'artère inter-ventriculaire antérieure (IVA), l'artère coronaire droite (ACD), l'artère coronaire gauche (ACG), l'artère circonflexe (ACx), l'artère diagonale (ADiag) et l'artère inter-ventriculaire postérieure (IVP). Le calcul du score calcique coronaire d'Agatston (SCCA) était réalisé par un logiciel pré-fourni qui incorpore la densité des calcifications, en multipliant le volume de la calcification par un coefficient pondéré de densité. Les données étaient interprétées par un seul radiologue entraîné à cette technique et non informé des renseignements cliniques et biologiques.

La sévérité des calcifications coronaires était appréciée sur une échelle exponentielle: légère (1-100), modérée (101-1000), sévère ( $> 1000$ ); avec une classification par percentiles appariés selon l'âge et le sexe.

A la fin de l'étude les patients ont bénéficié à nouveau du coroscanner avec calcul du score calcique et les résultats ont été interprétés dans les mêmes conditions, par le même opérateur et le même appareil et logiciel.

## **2. Les données cliniques et biologiques**

En 2012, le début de l'étude : les données cliniques recueillies étaient : l'âge, le sexe, la néphropathie causale, l'ancienneté en hémodialyse, le diabète, l'hypertension artérielle, la dyslipidémie, le tabagisme et les antécédents cardiovasculaires (cardiopathie ischémique, artériopathie oblitérante des membres inférieurs).

Tous les patients ont bénéficié d'un bilan biologique comportant : la calcémie, la phosphorémie, la parathormone intacte 1-84, la 25 OH vitamine D3, l'albuminémie, la phosphatase alcaline totale, la CRP, l'acide urique, l'hémoglobine, la ferritine et les paramètres lipidiques (cholestérol total, cholestérol LDL, cholestérol HDL, triglycérides).

Les données concernant le poids, la taille, l'indice de masse corporel, la pression artérielle et la pression pulsée avant dialyse ont été précisées, ainsi que les prises médicamenteuses : antihypertenseurs, chélateurs calciques du phosphore, calcium oral, calcimimétique, dérivés de la vitamine D et anti vitamine K.

En 2018, l'ultime partie de l'étude : les mêmes données cliniques et biologiques ont été recueillies. La date et la cause de décès ainsi que la survenue ou non d'événement ischémique myocardique ont été également récupérés des dossiers de suivi des patients.

## **VII. Méthodes d'analyse statistique des données**

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS 13 pour Windows®. Les variables quantitatives à distribution normale ont été décrites en utilisant les moyennes, l'écart type (ET) et les limites. Les variables quantitatives de distribution non gaussiennes ont été décrites en utilisant les médianes et les intervalles interquartiles. Les

**Calcifications coronaires chez l'hémodialyse chronique :  
Facteurs de progression et impact sur la morbi-mortalité**

---

variables qualitatives ont été décrites en utilisant des proportions et pourcentages. Pour la comparaison des fréquences, nous avons utilisé le test de  $\chi^2$  ou de Fischer selon les conditions d'application de chacun d'eux. Pour la comparaison des moyennes nous avons utilisé le test t de Student ou de Wilcoxon. La corrélation a été étudiée par le test de Pearson.

Une analyse de survie a été réalisée par la méthode de Kaplan-Meier avec comparaison par le test de Log-rank. Les probabilités de survie des malades ont été calculées à partir de la date de première mise en hémodialyse. La date de point est le 01/03/2018.

Le seuil de significativité retenu est  $p < 0,05$ .

## **VIII. Ethique**

Le design de l'étude était approuvé par un comité éthique formé de médecins néphrologues, cardiologues et radiologues et coordonné par un médecin anesthésiste réanimateur.

Un consentement éclairé était obtenu chez tous les patients inclus qui étaient informés des modalités de l'étude.



*RÉSULTATS*

## **I. Les résultats de la première partie de l'étude**

### **1. La population étudiée en 2012**

Quarante-neuf patients étaient inclus : 26 hommes et 23 femmes âgés en moyenne de  $56,4 \pm 11,7$  ans, avec une ancienneté moyenne en hémodialyse de  $85,06 \pm 60,65$  mois.

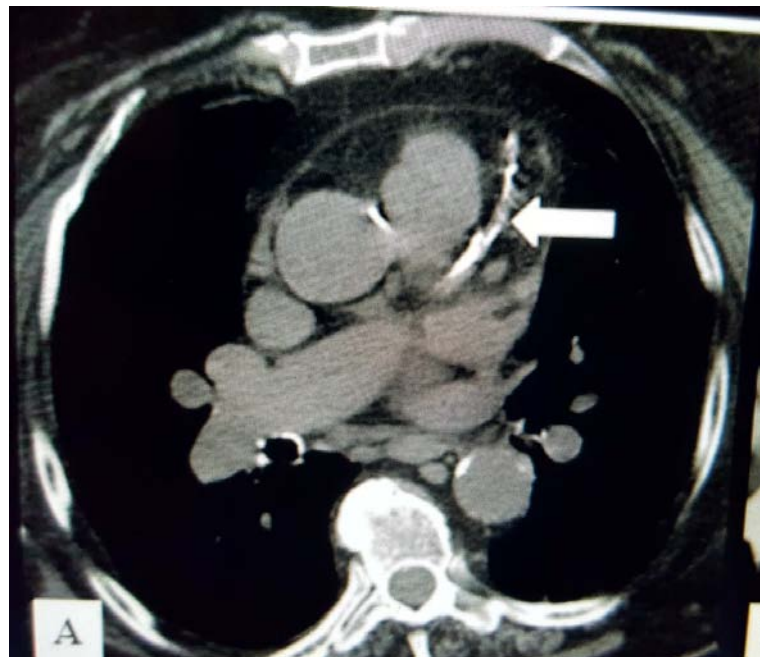
La néphropathie causale était dominée par le diabète (40,8%). Les caractéristiques de la population étudiée sont résumées dans le tableau 1.

### **2. Les calcifications des artères coronaires**

Elles concernaient 69,4% des patients étudiés (34 patients). Il s'agit de 22 hommes et 12 femmes (sex-ratio = 1,8) âgés en moyenne de  $59,9 \pm 8,5$  ans (38 à 75 ans) avec une ancienneté moyenne en dialyse de  $82,1 \pm 52,7$  mois. La néphropathie causale était dominée par le diabète dans 52,9% des cas. Tous les patients suivis pour cardiopathie ischémique documentée faisaient exclusivement partie du groupe porteur de CAC où ils représentaient 29,4% des cas. Les caractéristiques cliniques et biologiques des deux groupes, avec et sans Calcifications coronaires sont résumées dans le Tableau I.

### **3. Localisation des calcifications coronaires**

Les CAC étaient étudiés sur 6 branches différentes de l'arbre coronaire. Le nombre d'artères atteintes augmente avec l'âge ( $r = 0,396$ ,  $p = 0,005$ ). L'artère IVA était le site de prédilection des CAC (69,4%) suivie de l'ACD (36,7%) et de l'ACx (30,6%). Une localisation des CAC dans au moins deux artères coronaires était notée dans les deux tiers des cas.



**Figure 2 : Image du coroscanner illustrant des calcifications de l'artère IVA chez l'un de nos patients**

#### **4. Le score calcique coronaire d'Agatston (SCCA)**

Quinze patients avaient un SCCA à 0. Chez les 34 patients qui ont présenté des calcifications coronaires, le SCCA moyen était de 331,1 avec des extrêmes entre 2 et 1761. Dix-huit patients (53%) présentaient des CAC légères (SCCA entre 1 et 100), cinq patients (15%) des CAC modérées (SCCA entre 101 et 400) et onze patients (32%) des CAC sévères SCCA > 400.

Les dix patients suivis pour cardiopathie ischémique avaient un SCCA moyen plus élevé à 522,2 ( $p = 0,09$ ). La sévérité des CAC était plus prononcée avec l'âge avec une corrélation positive ( $r = 0,332$ ,  $p = 0,02$ ).

#### **5. Caractéristiques des patients avec et sans calcifications coronaires**

Les caractéristiques des patients avec et sans calcifications coronaires sont résumées dans le tableau I. Les variables qualitatives sont exprimées en pourcentage. Les variables quantitatives à distribution normale sont exprimées en moyenne  $\pm$  écart type. La CRP est exprimée par médiane avec écart interquartile. Le degré de signification est fixé à 5%.

Calcifications coronaires chez l'hémodialyse chronique :  
Facteurs de progression et impact sur la morbi-mortalité

**Tableau I : Caractéristiques des patients avec et sans calcifications coronaires.**

	Population globale (n=49)	Groupe avec CAC (n=34)	Groupe sans CAC (n=15)	P
Age	56,47 ± 11,70 ans	59,9 ± 8,5	48,6 ± 14,3	<b>0.001</b>
Sexe	H = 64,7% F = 35,3%	H = 64,7% F = 35,3%	H = 26,6% F = 73,4%	<b>0.014</b>
Ancienneté en dialyse (mois)	85,06 ± 60,95	82,1 ± 52,7	91,6 ± 78,1	0.619
Diabète	40.8%	52.9%	13.3%	<b>0.009</b>
Hypertension artérielle	59.2%	64.7%	6.6%	0.236
Dyslipidémie	22.4%	29.4%	20.8%	0.137
Tabac	10.2%	14.7%	0	0.306
Cardiopathie ischémique	29.4%	29.4%	0	<b>0.021</b>
Calcium oral	75.5%	79.4%	66.6%	0.339
Dérivés de la vitamine D	61.2%	64.7%	55.3%	0.453
Pression systolique (mmHg)	136 ± 23,3	140,3 ± 22,2	126 ± 23,3	<b>0.047</b>
Pression diastolique (mmHg)	77,8 ± 15	78,7 ± 14,6	78,3 ± 16,3	0.495
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24,5 ± 4,7	25,2 ± 5	22,7 ± 3,3	0.093
Calcémie (mg/l)	87,6 ± 7,2	87,8 ± 7,8	87,1 ± 8,7	0.719
Phosphorémie (mg/l)	38,3 ± 15,5	40,3 ± 16,6	33,8 ± 12	0.182
Produit phosphocalcique (mg <sup>2</sup> /l <sup>2</sup> )	3382,1 ± 1478,4	3570 ± 1518	2956,2 ± 1127	0.183
Parathormone intacte 1-84 (mg/l)	660,1 ± 514,1	662,6 ± 546,7	654,4 ± 449	0.959
25-OH vitamin D (g/L)	30,2 ± 9,2	30,9 ± 8,6	28,5 ± 10,6	0.417
Hémoglobine (g/dL)	10,7 ± 1,8	10,9 ± 1,8	10,2 ± 1,7	0.267
Ferritine (ng/mL)	322,2 ± 217,5	662 ± 543,2	411 ± 204	0.056
Cholestérol total (g/L)	1,71 ± 0,4	1,7 ± 0,4	1,71 ± 0,4	0.942
Cholestérol LDL (g/L)	1,03 ± 0,4	1,02 ± 0,4	1,05 ± 0,4	0.779
Cholestérol HDL (g/L)	0,35 ± 0,09	0,37 ± 0,07	0,34 ± 0,06	0.179
CRP	3.4(1.95-6.8)	4.3(2.4-9)	2(1-5.3)	0.268
Acide urique (mg/L)	62,4 ± 12	61,2 ± 13	65,13 ± 8,2 0	0.295
Albumine (g/dl)	40±8	43±8	39±8	0.18

## 6. Facteurs de risques des calcifications coronaires

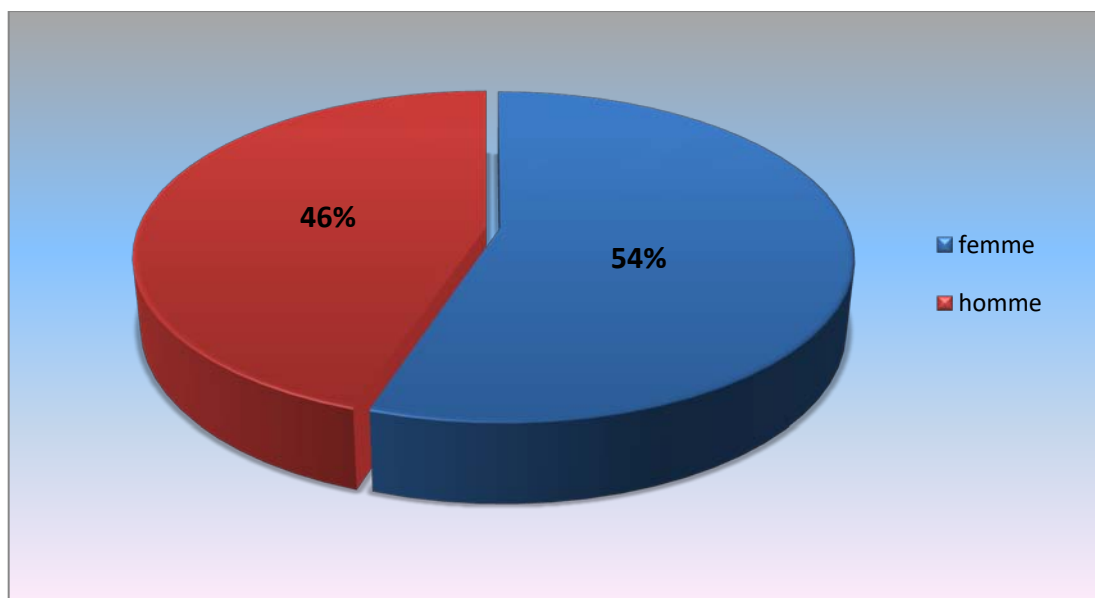
Les résultats de l'étude statistique nous a permis de constater que les CAC sont significativement associées à plusieurs facteurs de risque cardiovasculaires conventionnels, à savoir l'âge, le sexe masculin, le diabète, la pression artérielle systolique et l'histoire de cardiopathie ischémique. Les paramètres phosphocalciques, lipidiques, les taux de l'hémoglobine, la CRP et l'acide urique ne semblaient pas influencer l'existence des CAC.

## II. Les résultats de la deuxième partie de l'étude

### 1. Caractéristiques de la population étudiée en 2018

#### 1.1. Sexe

Nous avons étudié 28 patients hémodialysés chroniques, il s'agit de 13 hommes et 15 femmes (figure 2), avec un sex-ratio à 0.86.

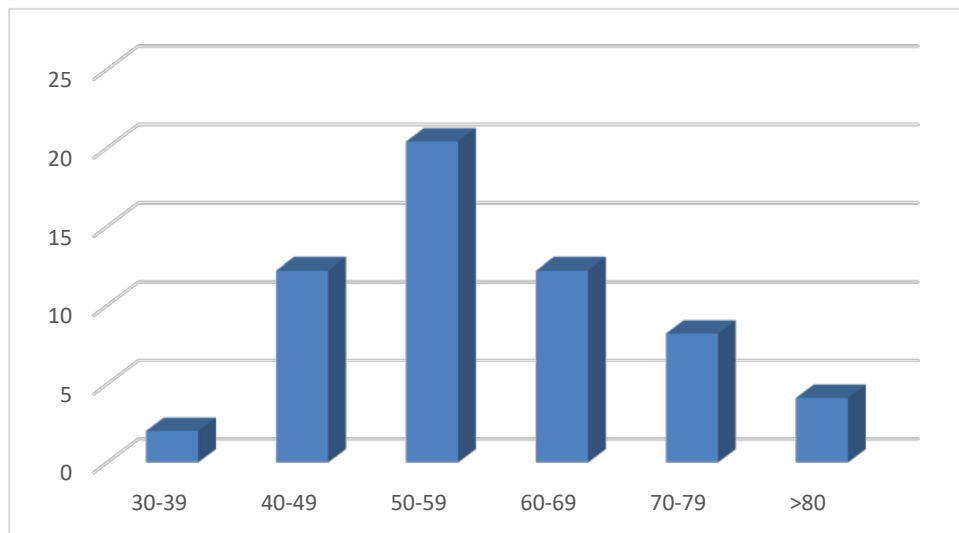


**Figure 3 : Répartition de la population selon le sexe**

### **1.2. Age**

L'âge moyen de la population étudiée est de  $58.31 \pm 12.56$  ans avec des extrêmes allant de 30 à 81 ans.

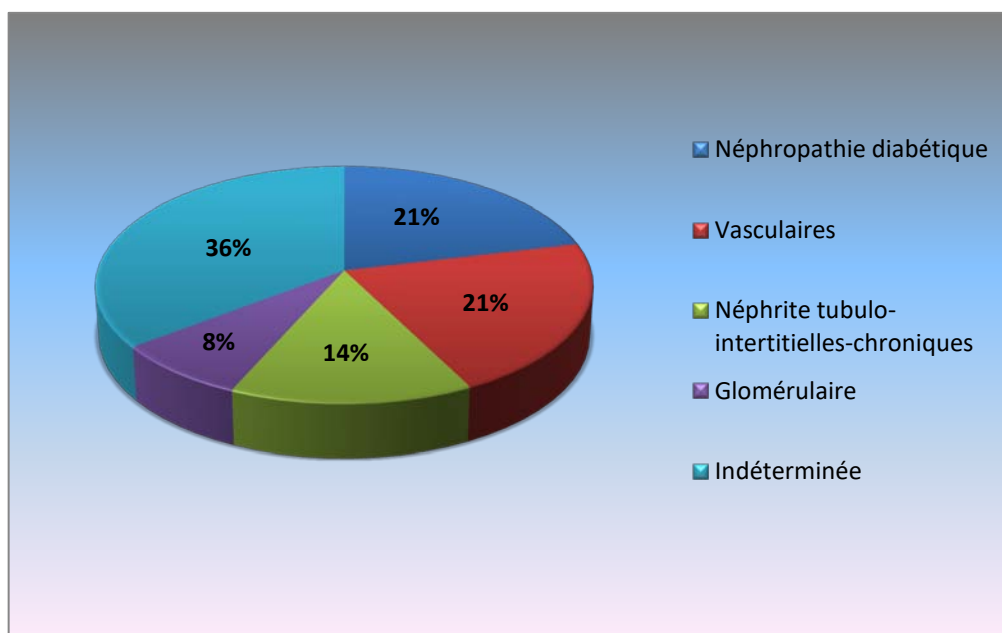
La tranche d'âge de 50 à 59 ans représentait 20,40% de l'ensemble de la population (figure 3).



**Figure 4 : Répartition des patients par tranche d'âge**

### **1.3. Néphropathie causale de l'insuffisance rénale chronique**

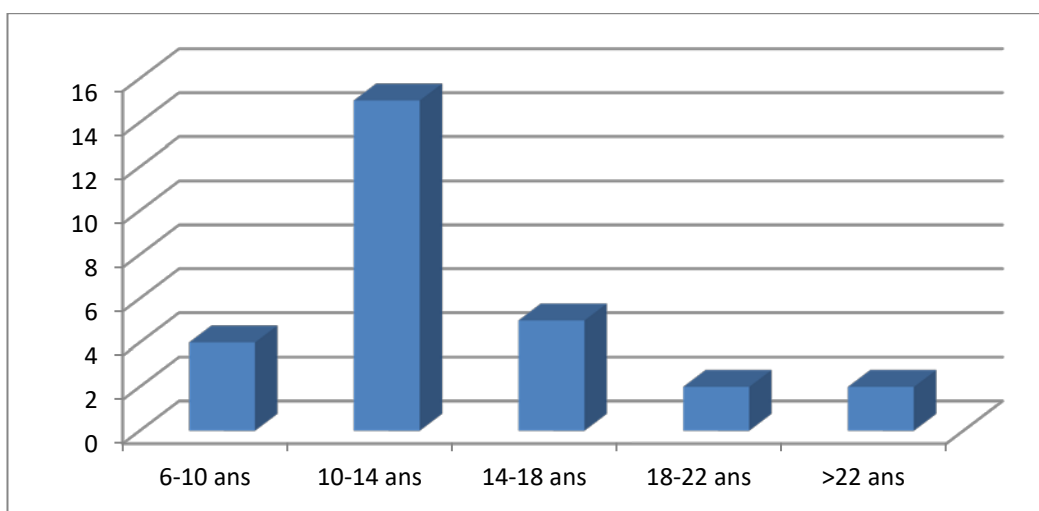
La néphropathie diabétique et la néphropathie vasculaire prédominent les étiologies de l'insuffisance rénale chronique terminale avec un pourcentage de 21%, suivies par la néphrite tubulo-interstitielle chronique 14%. Par contre les néphropathies glomérulaires ne représentaient que 8% et 36% des néphropathies aboutissant à l'insuffisance rénale chronique terminale restaient indéterminées (Figure 4).



**Figure 5 : Néphropathies causales de l'IRC**

#### 1.4. Ancienneté en dialyse

L'ancienneté moyenne en hémodialyse de la population étudiée était de  $161.11 \pm 55.90$  mois avec une durée minimale de 82 mois et une durée maximale de 307 mois. L'étude a montré une prédominance des patients ayant une ancienneté en dialyse de 120 à 168 mois (figure 5).



**Figure 6 : Nombre des patients selon l'ancienneté de l'hémodialyse par tranches de 48 mois.**

**Calcifications coronaires chez l'hémodialyse chronique :  
Facteurs de progression et impact sur la morbi-mortalité**

---

**1.5. Les facteurs de risque et tares cardiovasculaires**

Les facteurs de risque cardiovasculaires étaient représentés comme suit : 59.02% des patients hémodialysés sont hypertendus. 32.70% sont suivis pour cardiopathie ischémique. 21,60% portaient une dyslipidémie et 10.20% sont tabagiques chroniques (tableau II).

**Tableau II : Les facteurs de risque cardiovasculaires de la population étudiée**

Tares cardiovasculaires	Pourcentages
Tabac	10.20
HTA	59.02
Dyslipidémie	21.60
Cardiopathie ischémique	32.70

**1.6. Médication**

Les thérapeutiques influençant le métabolisme phosphocalcique (tableau III) :

- 73.5% sont sous traitement antihypertenseur
- 73,5% prennent le Calcium oral
- 69.4% des malades prennent la vitamine D
- 10.2% sont sous calcimimétiques
- 6.1% prennent les chélateurs de phosphore
- 2% des patients sous anti vitamine K

**Tableau III : Le pourcentage des patients en fonction de traitement**

Médications	Pourcentages
Médication anti HTA	73.50
Calcium oral	73.50
Dérivé du vit D	69.40
Calcimimétique	10.20
Chélateur de phosphore	6.10
Anti vitamine K	2.00

### 1.7. Caractéristiques biologiques

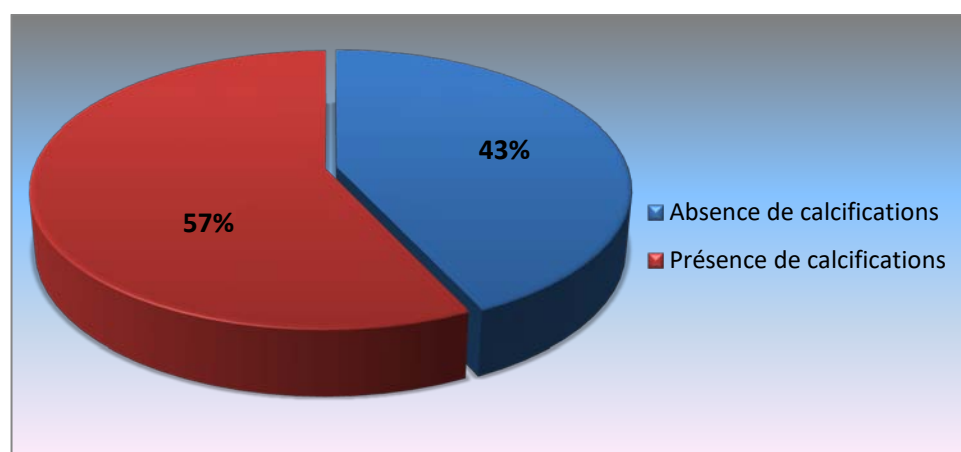
**Tableau IV: La moyenne et l'écart type des différents paramètres biologiques dans la population étudiée.**

Paramètres biologiques	Moyennes et écart-type
Calcémie	81,84±9.42
Phosphorémie	51,91±86.94
Parathormone	779,07±665.81
25 OH vitamine D	28,16±21.07
Albimunémie	37,29±2.14
Phosphatase alcaline	227,96±203.82
Hémoglobine	10,71±1.53
Ferritinémie	292,87±246.48
Cholestérol totale	2,02±0.77
LDL cholestérol	0,82±0.40
HDL cholestérol	0,55±0.23
Triglycéride	2,03±1.54
CRP	13,53±12.21
Acide urique	57,13±17.25
Kt/V	1,49±0.25

## 2. Résultats du coroscanner

### 2.1. Fréquence des CAC

Les CAC déterminées par un score  $\geq 1$  étaient notées chez 57% des patients.

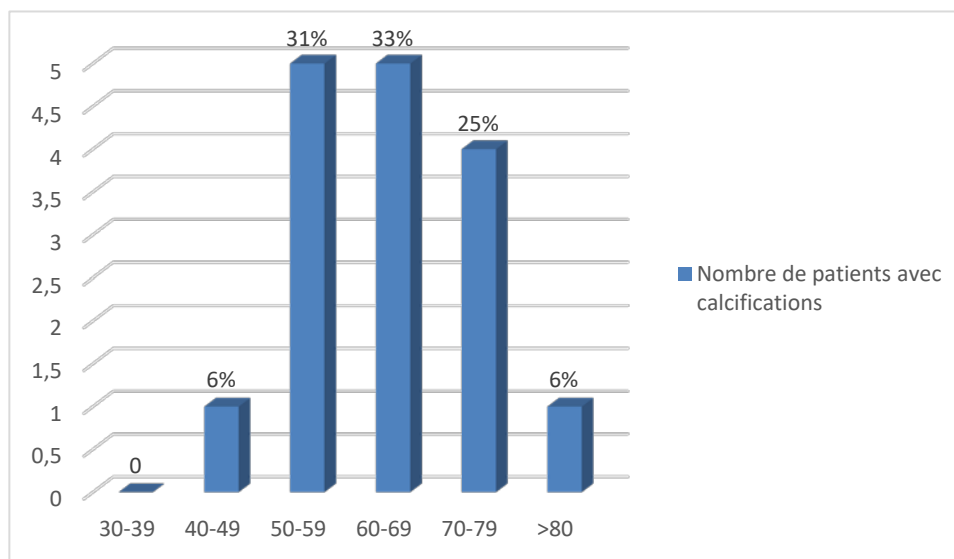


**Figure 7 : Fréquence des calcifications coronaires chez la population étudiée**

## Calcifications coronaires chez l'hémodialyse chronique : Facteurs de progression et impact sur la morbi-mortalité

---

Les patients porteurs des CAC étaient âgés en moyenne de  $57.50 \pm 11.99$  ans avec une légère prédominance masculine (sex-ratio=1.66). 75.86% de ces patients avaient un âge supérieur à 50 ans. 33% des sujets présentant des calcifications coronaires étaient âgés de 60 à 69 ans.

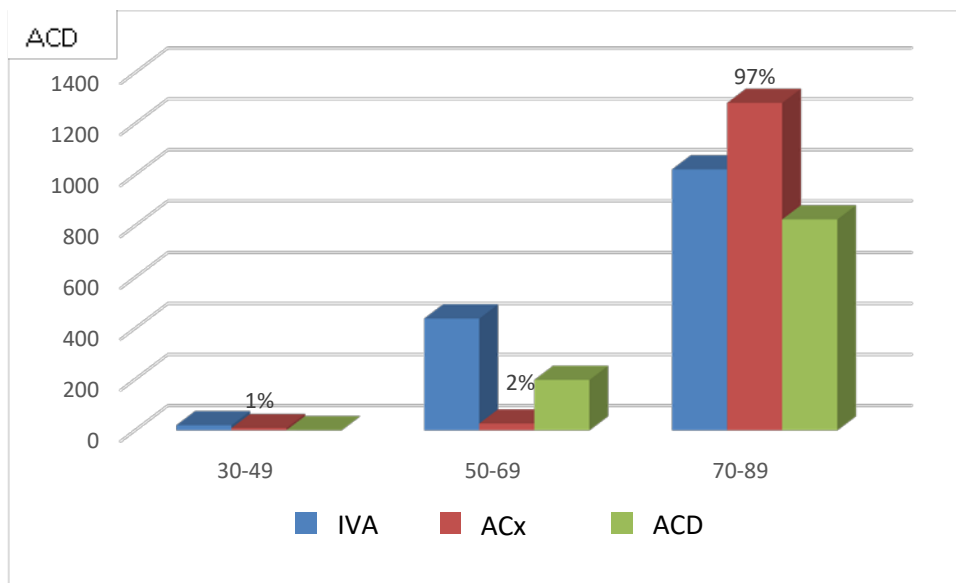


**Figure 8 : Répartition des calcifications par tranche d'âge**

### 2.2. Localisation des calcifications coronaires

Les CAC étaient étudiés sur 6 branches différentes de l'arbre coronaire. Le nombre des artères atteintes augmente avec l'âge ( $r = 0,362$ ,  $p = 0,05$ ). L'artère circonflexe (ACx) était le site de prédilection des CAC (97%) suivie de l'artère coronaire droite (ACD) (81%) et l'artère inter-ventriculaire antérieure (IVA) (69%).

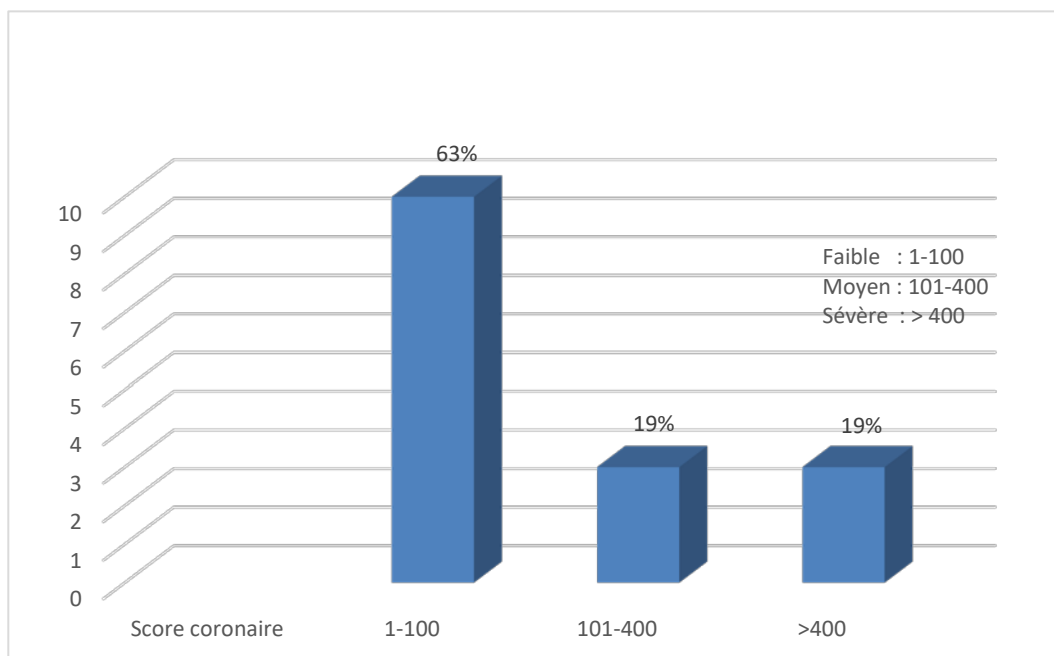
**Calcifications coronaires chez l'hémodialyse chronique :  
Facteurs de progression et impact sur la morbi-mortalité**



**Figure 9 : Répartition des calcifications coronaires**

**2.3. Le score calcique coronaire d'Agatston (SCCA)**

Le score calcique moyen des CAC de la population étudiée était de  $171.79 \pm 441.68$ . 63% des patients avaient un score calcique entre 1-100, 19% des patients entre 100-400 et 19% des patients avaient un score supérieur à 400 (figure 9).

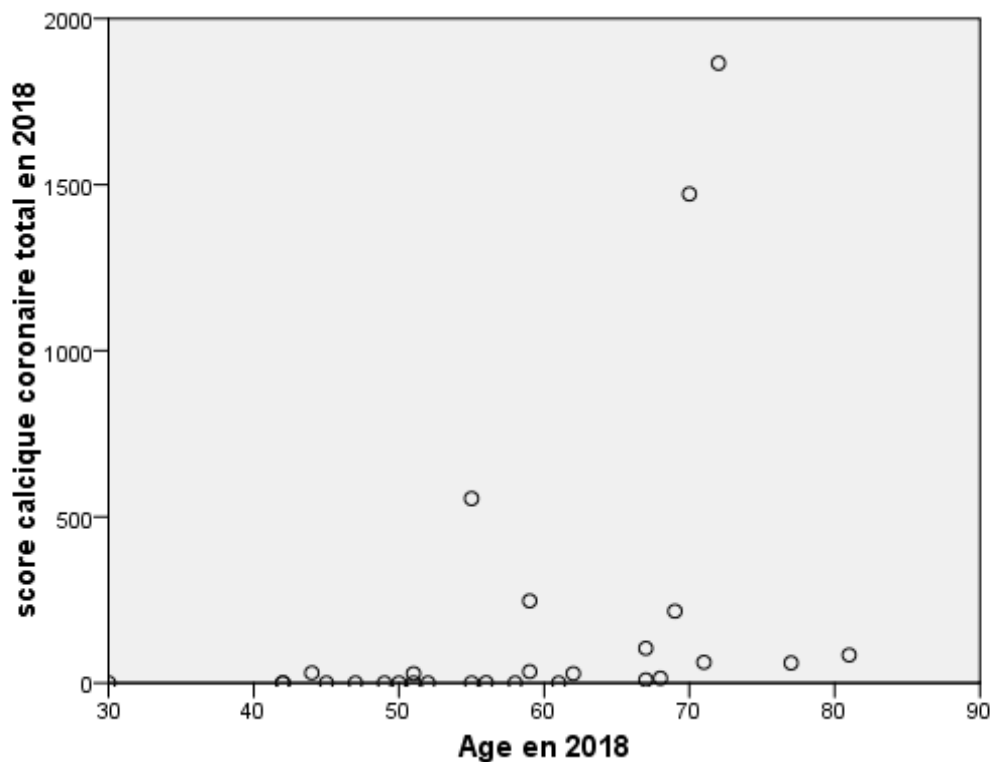


**Figure 10 : Pourcentage des patients en fonction du SCCA.**

## Calcifications coronaires chez l'hémodialyse chronique : Facteurs de progression et impact sur la morbi-mortalité

---

Une augmentation parallèle du score moyen à l'âge était notée figure (10) : le risque relatif est de 30 chez les patients âgés de moins de 50 ans, de 108.25 entre 51 et 60 ans et de 428.77 chez les patients de plus de 61 ans (figure10).



**Figure 11 : Corrélation entre l'ancienneté en dialyse et le score calcique coronaire**

### 3. La progression des calcifications coronaires

#### 3.1. Analyse descriptive des résultats du coroscanner

Après six ans d'évolution, l'analyse des calcifications coronaires chez les 28 patients vivants a objectivé :

- ✓ Tous les patients qui n'avaient pas des calcifications coronaires à l'inclusion (11 patients) n'avaient pas développé des calcifications après six ans d'évolution (le SCCA est resté à 0).
- ✓ Deux patients avaient un SCCA  $\geq 1$  à l'inclusion et n'ont pas vu progresser leurs calcifications après six ans d'évolution.

**Calcifications coronaires chez l'hémodialyse chronique :  
Facteurs de progression et impact sur la morbi-mortalité**

---

- ✓ 15 Patients avec des calcifications coronaires à l'inclusion ont vu légèrement progresser et de manière significative leur score calcique coronaire (en 2012 : la médiane de SCCA était à 59 avec des extrêmes allant de 2 à 1761 contre une médiane à 62 avec des extrêmes allant de 9 à 1866 en 2018. P Wilcoxon à 0.001). Chez ce groupe le pourcentage des patients avec au moins 2 artères coronaires atteintes est passé de 60% en 2012 à 93% en 2018 (p=0.04).

Ceci nous a permis de distinguer 2 groupes :

- ✓ Un groupe sans progression des calcifications : 11 patients qui n'ont pas développé les calcifications et 2 patients dont le SCCA n'a pas progressé.
- ✓ Un groupe avec progression des calcifications : 15 patients dont le SCCA a augmenté avec l'évolution.

**3.2. Facteurs de progression des calcifications coronaires :**

Pour préciser les facteurs de progression des calcifications coronaires nous avons comparé les deux groupes par des tests non paramétriques le test de Fisher et Wilcoxon.

La comparaison a montré que la progression de ces calcifications était corrélée de façon statistiquement significative à l'âge avancé (p=0.001), au diabète (p=0.013), à la pression artérielle diastolique basse (p=0.017), à l'inflammation CRP (p=0.004), à un taux élevé de cholestérol total (p=0.05), un taux élevé de triglycéride (p=0.029), un taux bas de cholestérol HDL (p=0.04) et à l'hypoalbuminémie (p=0.05).

Aucune différence significative n'était notée pour le sexe, l'ancienneté en hémodialyse, l'HTA, le tabac, les marqueurs du métabolisme phosphocalcique, la calcémie, la phosphorémie et le kt/V.

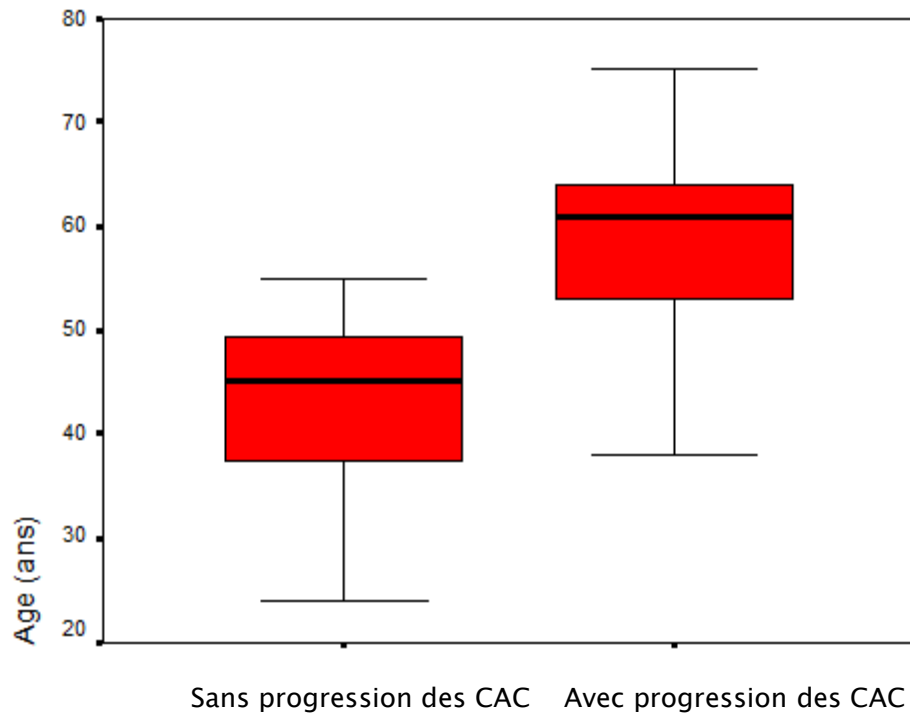
Calcifications coronaires chez l'hémodialyse chronique :  
Facteurs de progression et impact sur la morbi-mortalité

**Tableau V : Caractéristiques des patients avec et sans progression de calcifications coronaires.**

	Groupe sans progression de calcification (n=13)	Groupe avec progression de calcification (n=15)	p
Age	44 (37-49) ans	61 (53-65) ans	<b>0,001</b>
Sexe	31%	60%	0,12
Ancienneté en dialyse (mois)	143(128-183)	142 (123-207)	0,85
Diabète	0%	40%	<b>0,013</b>
Hypertension artérielle	62%	40%	0,225
Tabac	15%	7%	0,44
Calcium oral	77%	67%	0,40
Dérivés de la Vitamine D	77%	93%	0,24
Chélateurs de phosphore	8%	7%	0,70
Anti Vit K	0%	7%	0,53
Pression systolique (mmHg)	125 (107-158)	132 (114-149)	0,75
Pression diastolique (mmHg)	80(75-84)	72(63-79)	<b>0.017</b>
Pression pulsée (mmHg)	49(31-71)	68(54-73)	0.17
Indice de masse corporelle	22 (20-27)	25 (23-32)	0,13
Calcémie (mg/l)	84 (77-88)	80 (75-89)	0,82
Phosphorémie (mg/l)	30 (16-42)	35 (24-43)	0,36
Parathormone (mg/l)	542 (219-1248)	816 (317-1161)	0,78
Albuminémie	38,5 (37-39)	36 (34-38)	<b>0,05</b>
PAL	166 (93-310)	126 (90-251)	0,58
Hémoglobine (g/dl)	10,8 (9.3-11.5)	11,1 (9.5-12.3)	0,61
Ferritine (ng/ml)	265 (80-442)	238 (64-318)	0,61
Cholestérol total (g/l)	1,67 (1,43-2,04)	1,93 (1,78-2.12)	0,05
Cholestérol LDL (g/l)	1.02 (0,95-1,4)	1.16 (1.04-1.37)	0,5
Cholestérol HDL (g/l)	0,43(0,29-0.48)	0,32 (0,27-0,38)	<b>0,04</b>
Triglycéride (g/l)	1,36 (0,72-1.78)	1,8 (1.15-9.6)	<b>0,029</b>
CRP	2 (1-4)	6.4 (3.6-9.6)	<b>0,004</b>
Kt/V	1,55 (1,36-1.7)	1,38 (1,26-1,6)	0,20

### 3.3. La différence d'âge entre les deux groupes : avec et sans progression des CAC

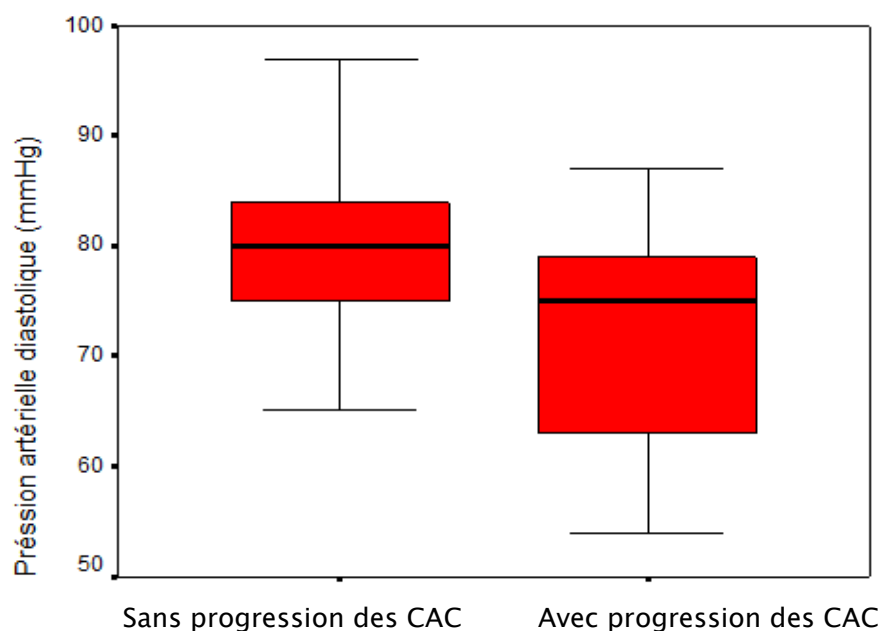
Dans notre série nous avons constaté que le groupe qui a connu une progression des calcifications coronaires avait significativement un âge plus avancé par rapport au groupe sans progression des calcifications.



**Figure 12 : Comparaison de l'âge chez les deux groupes avec et sans progression des calcifications**

### 3.4. Impact de la pression artérielle diastolique sur la progression des calcifications

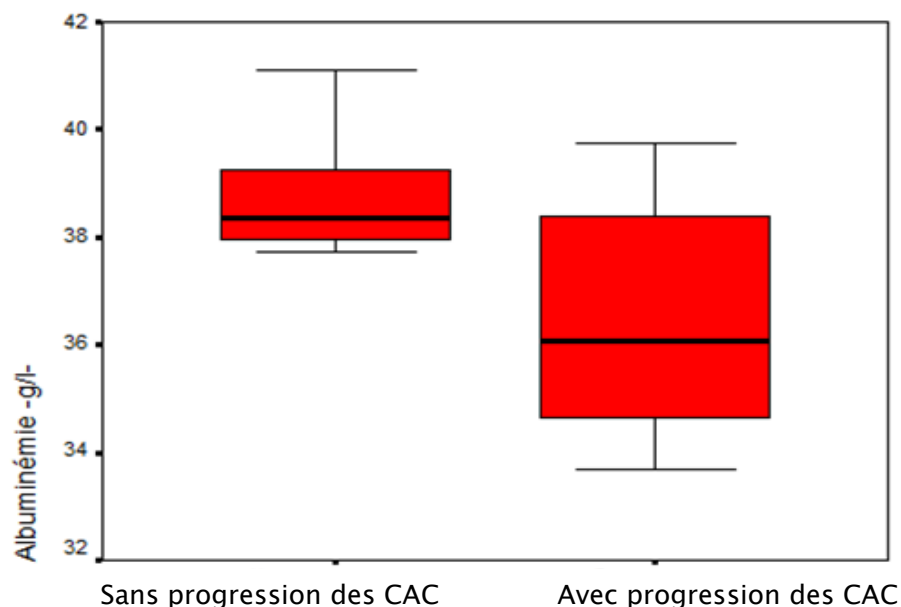
Le groupe des patients qui a présenté une progression des CAC avait une PAD significativement plus basse en comparaison avec le groupe sans progression des CAC.



**Figure 13 : comparaison de la pression diastolique chez les deux groupes avec et sans progression des calcifications**

### 3.5. Impact du taux d'albumine sur la progression des CAC

L'albuminémie a été significativement basse chez les patients qui ont présenté une progression des CAC en comparaison avec le groupe sans progression des CAC.



**Figure 14 : comparaison du taux d'albumine chez les deux groupes avec et sans progression des calcifications coronaires**

#### 4. L'impact des calcifications coronaires sur la survenue de cardiopathie ischémique

A l'inclusion; tous les patients suivis pour cardiopathie ischémique documentée faisaient exclusivement partie du groupe porteur de CAC dont ils représentaient 29,4% des cas ( $p=0.02$ ).

Après 6 ans d'évolution nous avons constaté que 66.6% des patients avec calcifications coronaires ont présenté un événement d'ischémie cardiaque contre seulement 14% chez le groupe sans calcifications coronaires mais sans différence statistiquement significative (Tableau VI).

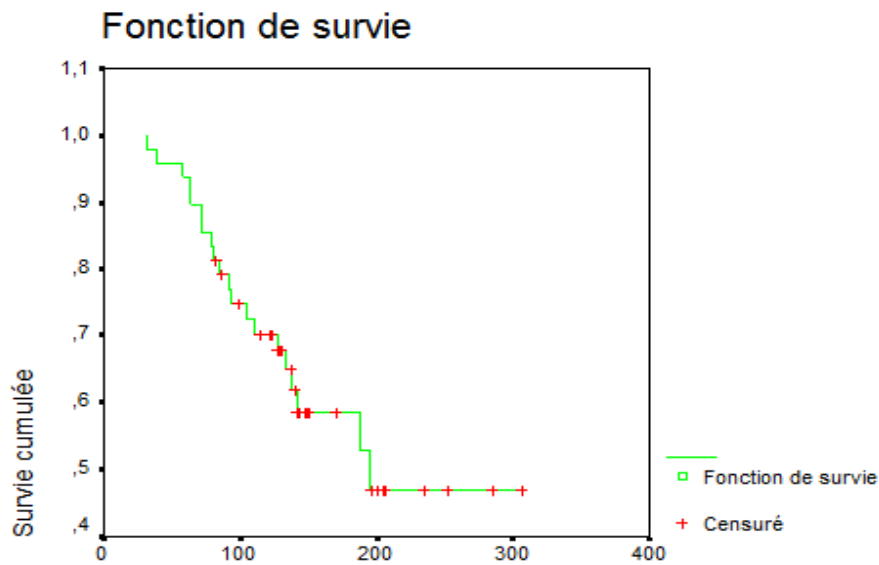
**Tableau VI : La survenue d'événements d'ischémie myocardique selon la présence ou l'absence des CAC.**

	Groupe sans calcifications coronaires	Groupe avec calcifications coronaires	P
Événement ischémique myocardique	14%	66.6%	0.07

#### 5. L'analyse de survie

##### 5.1. Étude de la mortalité globale

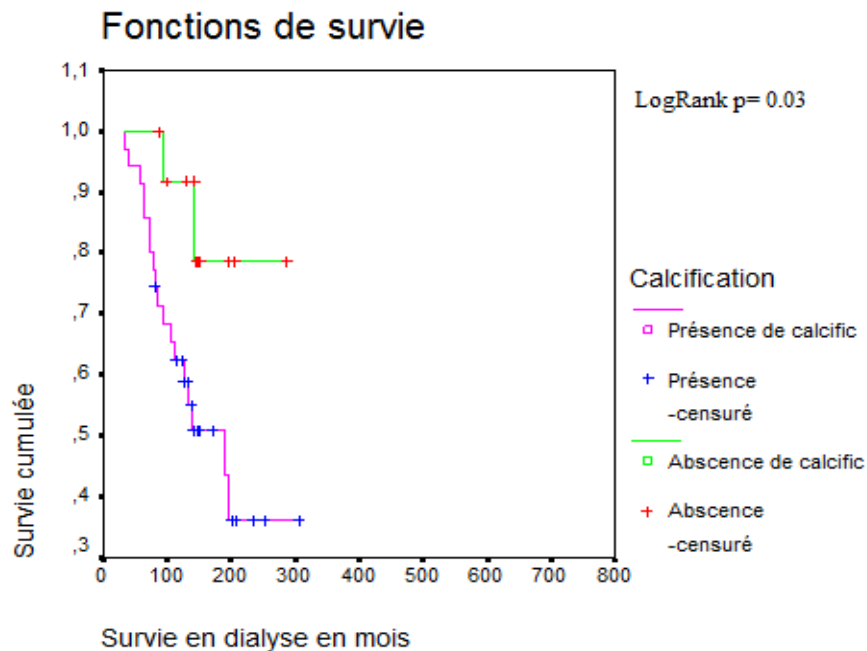
Dans cette cohorte de 49 patients 21 patients sont décédés soit 43% des cas. La médiane de survie était de 16 ans (192 mois). La probabilité de survie à 5 ans est de 90% (figure 14).



**Figure 15 : La survie en hémodialyse chez la cohorte de 49 patients**

**5.2. L'impact des calcifications coronaires sur la mortalité**

La probabilité de survie des patients est fortement liée à la présence des calcifications coronaires, à 25 ans elle est de 36% chez le groupe des patients avec calcifications coronaires contre 80% chez le groupe sans calcifications coronaires (p log-Rank= 0.03) (figure 15).



**Figure 16 : La survie en hémodialyse en mois selon la présence ou l'absence des CAC**

### 5.3. L'impact du grade calcique coronaire sur la mortalité

Chez les patients avec calcifications coronaires, la mortalité est plus importante en cas de grade calcique sévère (SCCA>400) en comparaison avec les patients avec des calcifications légères ou modérées (SCCA entre 1 et 400), mais cette différence n'est pas statistiquement significative (Log-Rank  $p=0.15$ ) (Figure 16).

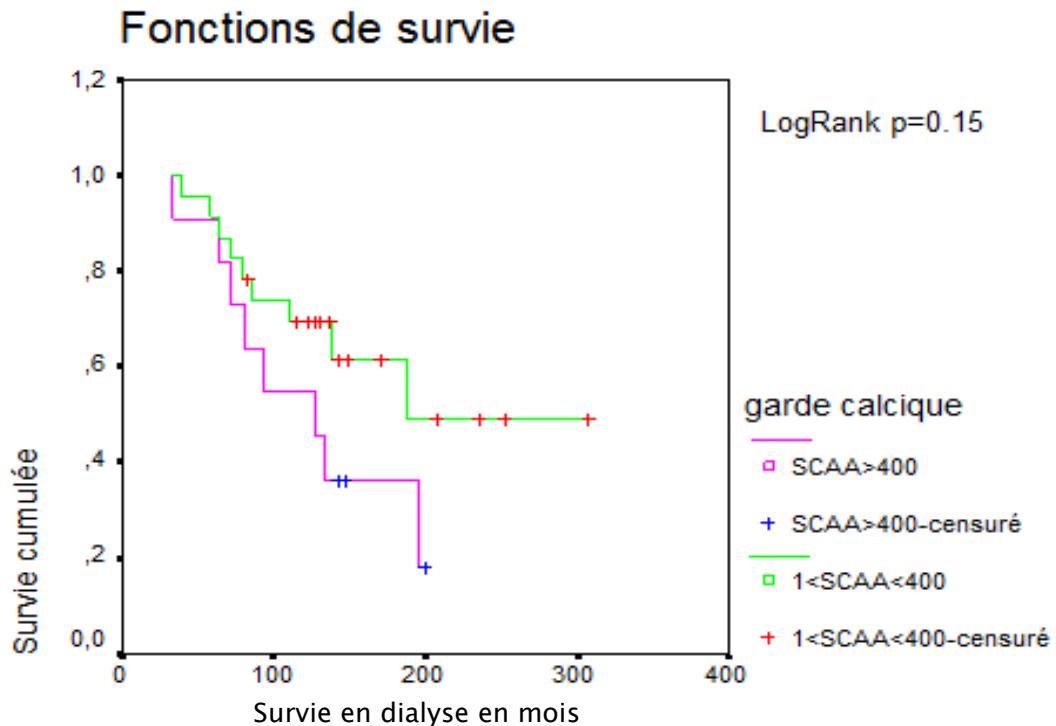


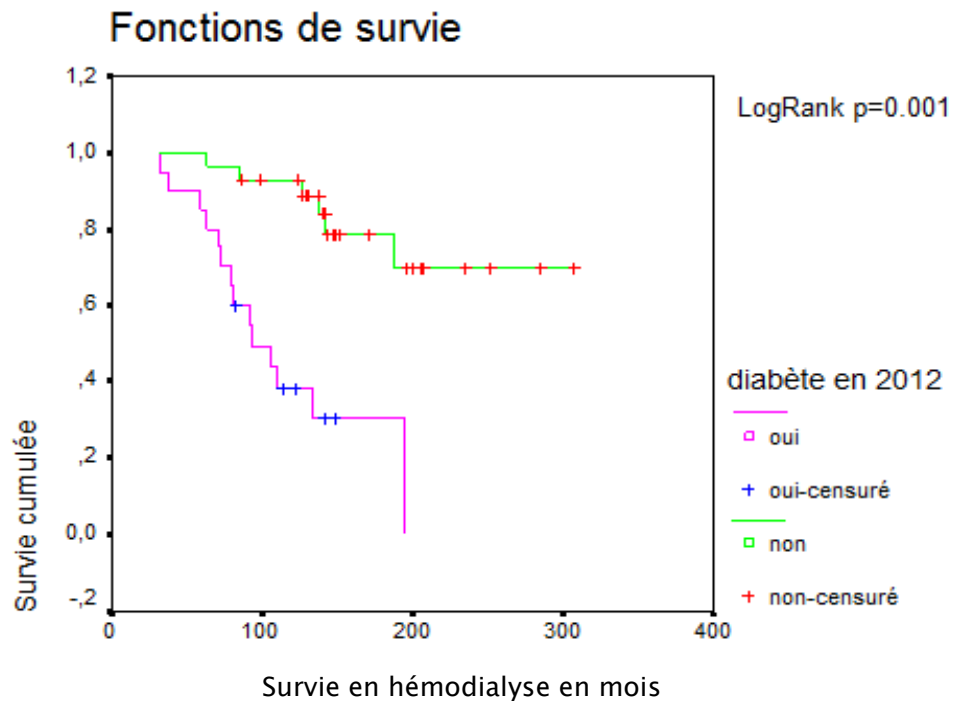
Figure 17 : La survie en hémodialyse en mois selon le grade calcique coronaire

### 5.4. L'impact des autres facteurs de risque cardiovasculaire sur la mortalité

En analysant la survie selon les facteurs de risque associés à la présence des calcifications coronaires, on constate que la mortalité est aussi fortement liée à la présence de diabète, d'HTA et à l'âge avancé (>55ans).

#### a. Le diabète

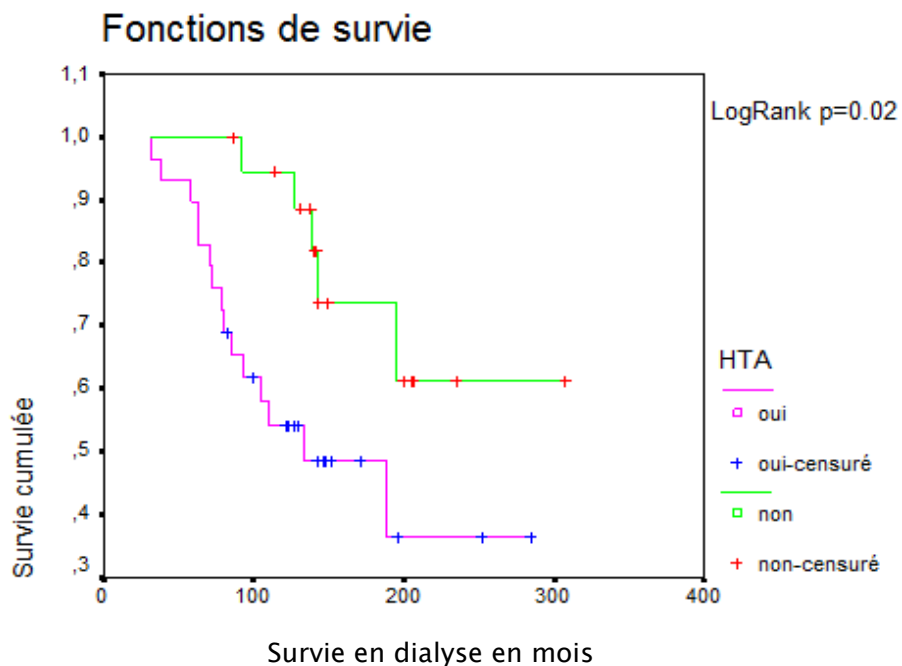
On remarque qu'il existe une différence statistiquement significative entre la survie chez les patients diabétiques et la survie des patients ne présentant pas de diabète (Log-Rank  $p=0.001$ ).



**Figure 18 : La survie en hémodialyse en mois selon la présence ou l'absence de diabète**

*b. L'hypertension artérielle*

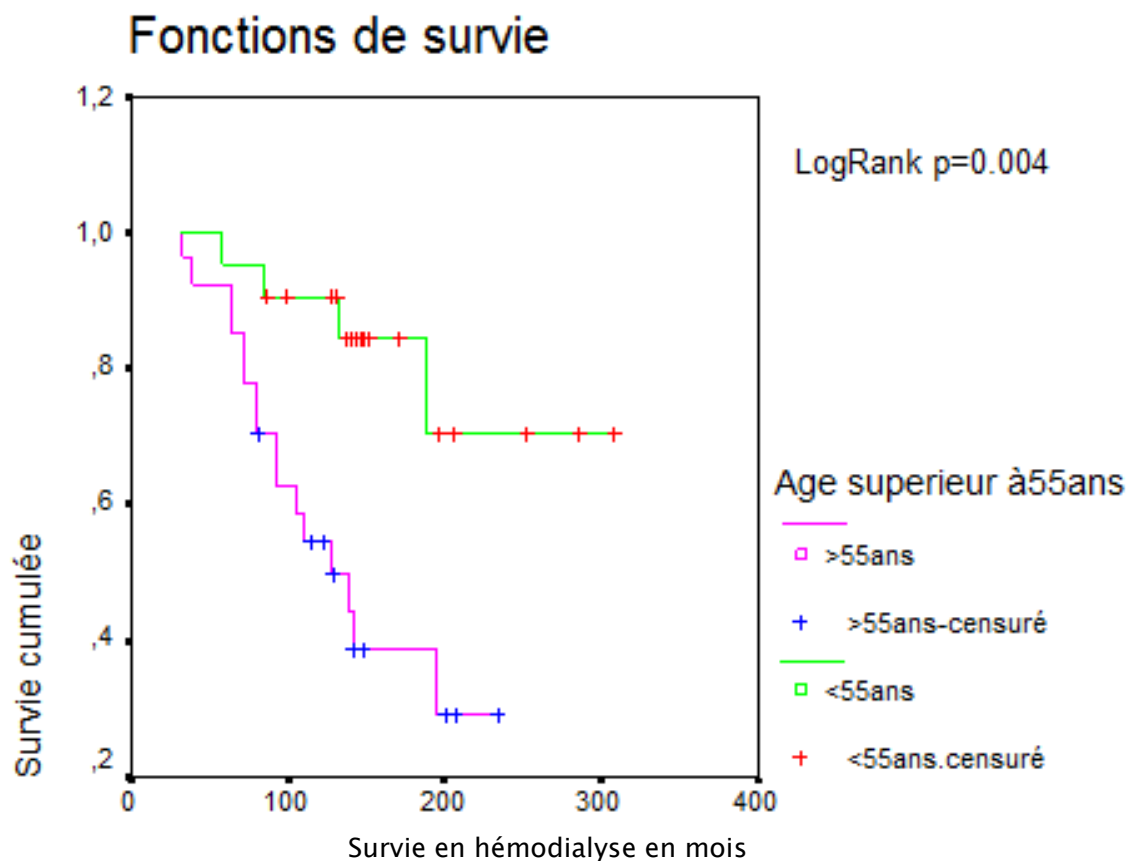
En analyse de survie les patients hypertendus avaient une probabilité de survie moindre par rapport aux patients normotendus (Log-Rank P= 0.02).



**Figure 19 : La survie en hémodialyse selon la présence ou l'absence d'HTA**

c. L'âge

Dans l'analyse de survie les patients âgés de plus de 55 ans ont présenté une probabilité de survie moindre en comparaison avec les patients dont l'âge a été inférieur à 55 ans. (Log-Rank  $p=0.004$ ).



**Figure 20 : La survie en hémodialyse en mois selon l'âge des patients**



*DISCUSSION*

## I. Rappel

### 1. Insuffisance rénale

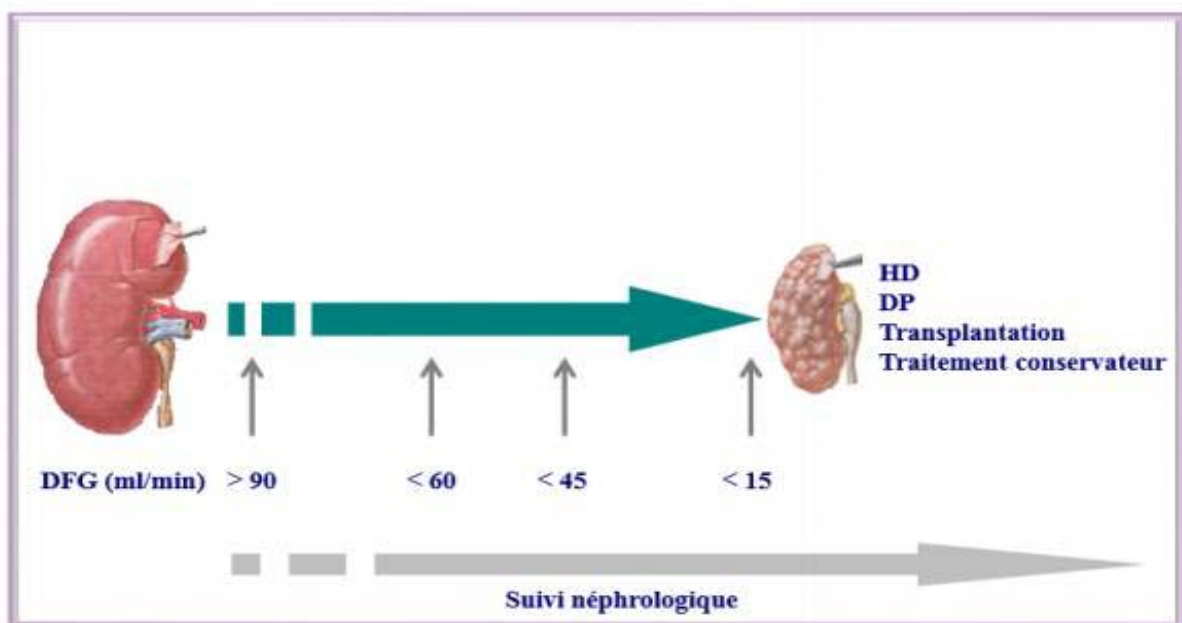
L'insuffisance rénale chronique est définie par une diminution durable du débit de filtration glomérulaire en rapport avec une réduction permanente et définitive du nombre des néphrons fonctionnels. Elle est dite chronique lorsqu'elle est présente depuis au moins 2 mois [20].

L'insuffisance rénale chronique est divisée en plusieurs stades, sur la base du débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé à partir de la clairance calculée de la créatinine. Elle correspond au stade 3 de la maladie rénale chronique (MRC) selon la classification Internationale KIDNEY DISEASE IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO) en 2012 qui est actuellement la plus adoptée, elle comprend 6 stades (tableau VII).

**Tableau VII : Classification de la maladie rénale chronique selon KDIGO**

Stades	Définition	DFG (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )
Stade 1	Atteinte rénale sans IRC	≥ 90 + souffrance rénale
Stade 2	Insuffisance rénale légère	60-89 + souffrance rénale
Stade 3a	IR légère à modéré	45-59
Stade 3b	IR modéré à sévère	30-44
Stade 4	Insuffisance rénale sévère	15-30
Stade 5	Insuffisance rénale terminale	<15

L'insuffisance rénale chronique est souvent méconnue. Son évolution d'un stade à un autre se fait de façon progressive et silencieuse, ce qui explique le nombre important de patients qui arrivent au stade terminal nécessitant par la suite un traitement de suppléance. Cette classification souligne l'importance du dépistage précoce des maladies rénales et l'intérêt de la surveillance à une période débutante pour prolonger le délai de passage au stade d'insuffisance rénale terminale. En effet, plusieurs études ont montré qu'une prise en charge néphrologique tardive des maladies rénales réduisait le bénéfice des mesures préventives et du diagnostic étiologique [21].



**Figure 21 : Progression de la maladie rénale chronique vers IRCT.**

L'insuffisance Rénale Chronique Terminale (IRCT) est définie par un débit de filtration glomérulaire  $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ . C'est un synonyme de « mort rénale » avec la nécessité vitale de recourir à une technique de suppléance de la fonction rénale. Ainsi, la dialyse et la transplantation sont les interventions médicales les plus apparentes de l'IRCT [22].

## **2. Les complications cardiovasculaires chez l'hémodialysé**

Les complications cardiovasculaires (CV) sont la principale cause de morbidité et de mortalité chez les patients hémodialysés. Chez cette population l'incidence des décès de cause cardiaque est 3 à 20 fois plus élevée que dans la population générale à âge égal. Les accidents cardiaques et vasculaires (infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, mort subite, artérite des membres inférieurs, accidents vasculaires cérébraux et infarctus mésentériques) représentent 50% des causes de mortalité chez l'hémodialysé. Cette mortalité CV disproportionnée tient au fait que l'atteinte CV se développe précocement au cours de l'évolution de l'insuffisance rénale chronique et qu'elle continue à évoluer, ce qui souligne l'importance d'un traitement préventif institué dès le stade pré-dialytique [23,24].

Plusieurs facteurs peuvent expliquer le sur-risque cardiovasculaire dans l'IRC :

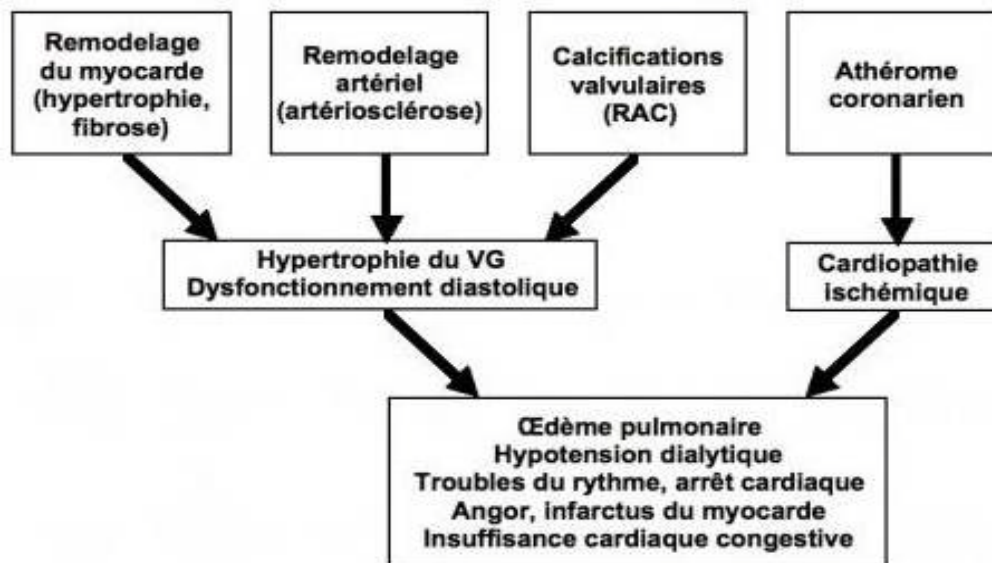
- ✓ Les patients insuffisants rénaux ont une augmentation de la prévalence des facteurs de risque cardiovasculaire dits classiques [8].
- ✓ L'IRC est associée à des facteurs de risques qui lui sont spécifiques, ce qui explique que le score de Framingham, qui prend en compte les facteurs de risque classiques, sous-estime le risque cardiovasculaire des patients en dialyse [25].
- ✓ Les facteurs liés au traitement de suppléance : De nombreuses études impliquent les facteurs liés au traitement par hémodialyse dans la pathogenèse des maladies cardiovasculaires. Il a été noté une amélioration de la mortalité cardiovasculaire après transplantation rénale même chez des patients à haut risque cardiovasculaire [25].

### **3. Mécanismes de l'atteinte cardiovasculaire chez l'hémodialysé**

L'atteinte cardiaque et vasculaire de l'urémique est multifactorielle. Elle provient de l'effet cumulé d'altérations hémodynamiques, dues notamment à l'HTA et d'anomalies métaboliques liées à l'état urémique. L'ensemble de ces facteurs concourt à un remodelage cardiaque et artériel caractéristique de l'état urémique et à un athérome accéléré qui touche tous les territoires artériels, notamment le réseau coronaire. Il en résulte une hypertrophie avec fibrose très particulière du ventricule gauche, une cardiopathie ischémique et des calcifications artérielles et valvulaires. L'ensemble de ces troubles explique la survenue anormalement fréquente d'une ischémie myocardique, de troubles du rythme et d'une insuffisance cardiaque [26,27].

Calcifications coronaires chez l'hémodialyse chronique :  
Facteurs de progression et impact sur la morbi-mortalité

---



**Figure 22 : Mécanismes contribuant à l'atteinte cardiaque et valvulaire chez l'urémique hémodialysé**

### 3.1. Hypertension artérielle

L'HTA est présente chez plus de 80% des patients au stade d'insuffisance rénale terminale. c'est un facteur de risque indépendant de morbi-mortalité en hémodialyse [28,29]. Chez les hémodialysés, l'HTA relève d'un double mécanisme. D'une part, elle est volume-dépendante dans 90% des cas, en relation avec l'expansion des liquides extracellulaires due à la rétention hydro-sodée. En effet, chez l'hémodialysé, le bilan hydro-sodé dépend principalement ou exclusivement de l'extraction d'eau et de sodium au cours de chaque séance d'hémodialyse ; l'accumulation excessive d'eau et de sodium entre deux dialyses joue un rôle crucial à l'origine de l'HTA. D'autre part, elle est provoquée par l'existence de multiples facteurs concourant à un état de vasoconstriction :

- ✓ Stimulation permanente de l'axe rénine-angiotensine-aldostérone
- ✓ Augmentation de l'activité du système sympathique
- ✓ Diminution de la synthèse du monoxyde d'azote (NO), puissant vasorelaxant, sous l'effet de la diméthylarginine asymétrique (ADMA) qui inhibe la NO-synthétase

- ✓ Inhibition de facteurs endothéliaux vasorelaxants sous l'effet de toxines urémiques.
- ✓ Enfin, elle est favorisée par le remodelage des parois artérielles (artériosclérose) et la formation de dépôts phosphocalciques dans la média des artères. Ces anomalies conduisent à la perte d'élasticité des artères et à l'augmentation de la pression systolique et de la pression pulsée (écart entre la pression systolique et la pression diastolique) [30,31,32].

### **3.2. Le remodelage cardiaque : hypertrophie ventriculaire gauche**

Parmi les complications cardiovasculaires, l'hypertrophie ventriculaire gauche occupe une proportion très élevée chez les patients au stade terminal de l'insuffisance rénale [33]. Les altérations de la structure et de la fonction du ventricule gauche chez l'hémodialysé, résultent de la conjonction de deux mécanismes : l'hypertrophie du tissu contractile et la fibrose interstitielle du myocarde. Ces modifications se développent sous l'effet de contraintes hémodynamiques et de facteurs humoraux, qui conduisent à l'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG). L'HVG est, initialement, une réponse adaptative permettant au ventricule gauche de maintenir sa capacité contractile face aux contraintes de pression et de débit auxquelles il est soumis. La surcharge de pression, due principalement à l'HTA et à l'artériosclérose, entraîne typiquement une HVG concentrique, c'est à dire un épaississement de la paroi du ventricule gauche sans augmentation de son diamètre interne. La surcharge de volume, due principalement à l'anémie, à l'expansion hydro-sodée et à la fistule artério-veineuse, entraîne une HVG excentrique, c'est à dire, une dilatation de la cavité du ventricule gauche. En fait, ces deux processus sont le plus souvent associés et l'HVG est à la fois concentrique et excentrique, comme le montre l'échocardiographie qui permet de faire la part de ces deux altérations.

L'augmentation de la masse des myofibrilles est associée, chez l'urémique, à une raréfaction de la densité des capillaires et, surtout, à une fibrose interstitielle progressive à laquelle contribuent le stress oxydant, la malnutrition, l'hyperparathyroïdie, le syndrome inflammatoire et la toxicité urémique. Un cercle vicieux s'instaure ainsi, la fibrose myocardique

## **Calcifications coronaires chez l'hémodialyse chronique : Facteurs de progression et impact sur la morbi-mortalité**

---

majorant l'HVG, et réciproquement. La fibrose interstitielle du myocarde apparaît très particulière à l'état urémique. En effet, elle est beaucoup plus marquée que celle observée chez les diabétiques hypertendus et chez les sujets atteints d'HTA essentielle ayant une fonction rénale normale, à degré d'HVG identique. Le fait que la fibrose régresse après transplantation rénale montre le rôle de facteurs métaboliques liés à l'état urémique .

Les altérations de la structure du ventricule gauche entraînent des troubles de conduction, qui se traduisent par des arythmies pouvant aller jusqu'à l'arrêt cardiaque, et une dysfonction diastolique, due à la perte d'élasticité du ventricule gauche qui réduit son remplissage au cours de la diastole. La dysfonction diastolique entraîne un déplacement vers la gauche de la courbe volume/pression du ventricule gauche, témoignant d'une influence excessive du volume sur la pression. Ainsi, une faible augmentation du volume sanguin circulant sous l'effet d'une surcharge hydro-sodée modérée entraîne une forte augmentation de la pression intraventriculaire, transmise à l'oreillette gauche et pouvant provoquer un œdème pulmonaire. A l'inverse, une faible diminution du remplissage du ventricule gauche sous l'effet de l'ultrafiltration peut entraîner une chute tensionnelle brutale en cours d'hémodialyse [34,35,36,37,38]

Au total, l'existence d'une HVG est un facteur majeur de morbidité et de mortalité chez l'hémodialysé mais les facteurs qui en sont responsables se prêtent à une prévention.

### **3.3. Remodelage artériel : artériosclérose**

Le risque de survenue d'un événement cardiovasculaire athérosclérotique est multiplié par un facteur 3 à 5 en présence d'une insuffisance rénale, un facteur 20 chez le patient dialysé et un facteur 5 chez le transplanté rénal [39]. L'athérosclérose très évolutive grève considérablement le pronostic des patients dialysés. La survie à cinq ans est de 27% [26].

Parallèlement au remodelage du myocarde, se développe chez l'urémique un remodelage de la paroi des grosses artères (aorte, carotides) désigné sous le terme d'artériosclérose. L'artériosclérose, mécanisme distinct de l'athérome artériel ou athérosclérose, est caractérisée

## **Calcifications coronaires chez l'hémodialyse chronique : Facteurs de progression et impact sur la morbi-mortalité**

---

par une dilatation, un épaississement et une induration de la paroi des artères portant électivement sur la média. Il en résulte une perte d'élasticité et de distensibilité des grosses artères, qui augmente la pression systolique et la pression pulsée et contribue ainsi à l'HVG. L'hypertrophie avec induration de la paroi des grosses artères, tout comme celle de la paroi du ventricule gauche, apparaît propre à l'état urémique car elle ne s'observe pas chez les hypertendus à fonction rénale normale [40].

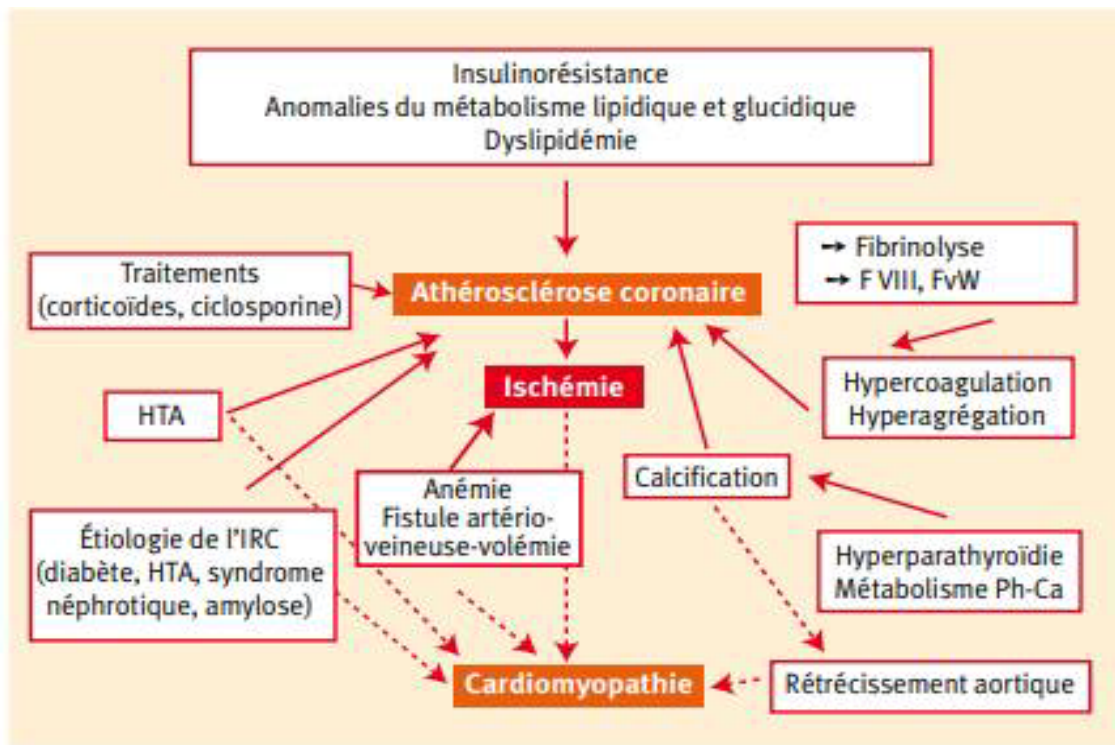
### ♦ **Athérosclérose accélérée chez l'urémique**

L'athérosclérose du patient dialysé est très évolutive et considérée comme un « athérome accéléré » du fait de sa progression très rapide et très diffuse sur l'ensemble de l'arbre artériel. Cet athérome accéléré est le fruit d'importantes perturbations biologiques :

- ✓ Un important syndrome inflammatoire (augmentation de la CRP, du fibrinogène, des interleukines...)
- ✓ Une augmentation des facteurs de la coagulation (facteurs VIII, VII et Facteur VW...)
- ✓ Une baisse de la fibrinolyse physiologique (augmentation de l'inhibiteur de type 1 des activateurs du plasminogène)
- ✓ Des anomalies du métabolisme glucidique (insulinorésistance avec hyperinsuliniémie) –  
Des anomalies du métabolisme lipidique (baisse du HDL et de l'activité de la LPL, ainsi qu'une synthèse accrue de triglycérides et de Lp a).

Le caractère athérogène de ces anomalies lipidiques est aggravé par l'oxydation accrue des LDL. Les LDL oxydés augmentent, ce qui favorise l'activation des macrophages et l'apoptose des cellules endothéliales.

La figure ci-dessous représente les différents mécanismes de l'athérosclérose accélérée et de la cardiomyopathie dans l'insuffisance rénale chronique.



**Figure 23 : Mécanismes de l'athérosclérose accélérée et de la cardiomyopathie dans l'IRC**

### 3.4. Conséquences cliniques

Les différents facteurs de risque présents chez l'urémique, notamment l'athérome accéléré, l'HVG et le remodelage artériel, entraînent de multiples atteintes cliniques touchant le cœur et les différents territoires artériels :

#### a. Troubles du rythme

Chez les patients hémodialysés chroniques, on peut pratiquement rencontrer tous les troubles de rythme, supraventriculaires ou ventriculaires: les tachycardies sinusales, l'arythmie complète par fibrillation auriculaire, les extrasystoles supraventriculaires ou ventriculaires, les tachycardies ventriculaires voire les fibrillations ventriculaires, et tous les troubles de la conduction: les troubles de la fonction sinusale et les troubles de la conduction auriculo-ventriculaire et intraventriculaire. Concernant les troubles de la conduction, plusieurs mécanismes sont incriminés à savoir l'hyperkaliémie, les calcifications cardiaques intéressant la valve mitrale, l'anneau mitral ou encore les voies de conduction. Le développement de BAV, de

deuxième et de troisième degré, est généralement constaté chez les patients présentant une insuffisance cardiaque préexistante, une anomalie de la conduction, ou autre maladie cardiaque. Une maladie cardiaque préexistante peut potentialiser le blocage la conduction cardiaque par l'hyperkaliémie, en particulier en cas de BAV de deuxième ou troisième degré [41].

*b. L'insuffisance cardiaque*

L'œdème pulmonaire aigu est favorisé par la dysfonction diastolique du ventricule gauche. Il peut être provoqué par une surcharge hydro-sodée minime, qui entraîne une augmentation disproportionnée de la pression régnant à l'intérieur des cavités gauches du cœur. L'hyponatrémie, qui entraîne une hyperhydratation intracellulaire, est également un facteur favorisant, en provoquant l'appel d'eau intracellulaire vers le secteur extracellulaire à l'occasion d'un apport excessif de sel. L'insuffisance cardiaque globale est la conséquence ultime. Elle résulte de l'HVG au stade de dysfonction systolique et de l'atteinte ischémique du myocarde. L'apparition d'une hypotension artérielle permanente témoigne souvent d'une insuffisance cardiaque évoluée, mais elle peut relever d'autres mécanismes [38].

*c. Coronaropathie*

L'atteinte coronarienne athéromateuse se traduit par une angine de poitrine ou un infarctus du myocarde, qui peut être inaugural. La coronographie met en évidence une sténose uni ou pluritrunculaire chez environ 75% des patients cliniquement symptomatiques, mais des douleurs d'ischémie coronarienne peuvent survenir en dehors de toute sténose coronarienne significative, du fait des altérations de la microcirculation dans le myocarde hypertrophié et fibreux. À l'inverse, l'ischémie myocardique peut rester silencieuse, notamment chez les diabétiques. L'infarctus du myocarde est grevé d'une mortalité beaucoup plus élevée chez l'hémodialysé que dans la population générale.

Les procédés diagnostiques les plus indiqués pour mettre en évidence l'ischémie coronarienne chez l'hémodialysé sont encore sujet à discussion. L'ECG d'effort est souvent peu contributif en raison de la faible tolérance à l'effort des patients. La scintigraphie myocardique au

**Calcifications coronaires chez l'hémodialyse chronique :  
Facteurs de progression et impact sur la morbi-mortalité**

---

thallium avec test au dipyridamole a une bonne valeur d'orientation, associée à l'échocardiographie bidimensionnelle à la recherche d'une dyskinésie segmentaire.

En fait, l'angiographie coronarienne reste l'examen-clé permettant d'évaluer le degré, la topographie et l'extension des lésions coronariennes et, partant, leur curabilité. Les indications de la coronarographie sont de plus en plus étendues chez l'hémodialysé, en particulier dans le cadre de l'évaluation cardiovasculaire préalable à la décision d'une transplantation, notamment chez les diabétiques [38].

*d. Atteinte des autres territoires artériels*

Les autres localisations de l'athérome, ainsi que les calcifications de la média des artères, entraînent des accidents thrombo-occlusifs dans tous les territoires artériels.

L'anévrisme aortique et l'artérite des membres inférieurs s'observent électivement chez les fumeurs et les diabétiques. L'artérite est une complication particulièrement invalidante, nécessitant fréquemment des amputations itératives. Elle constitue aujourd'hui une cause croissante de morbidité et de mortalité.

L'athérome des artères mésentériques se traduit par un angor abdominal survenant typiquement en période postprandiale, mais l'ischémie mésentérique peut aussi être déclenchée par une hypotension intradialytique marquée. L'infarctus mésentérique, qui touche électivement le cæcum et dont la fréquence paraît actuellement croissante, reste de pronostic grave. Toutefois, le traitement chirurgical d'urgence, au prix d'un diagnostic précoce, contribue à l'améliorer.

Les accidents vasculaires cérébraux hémorragiques constituent une cause importante de mortalité. Ils sont favorisés par l'HTA et par l'héparinisation. Les accidents occlusifs (épisodes d'ischémie transitoire, infarctus cérébraux) sont liés à l'athérome et relèvent des mêmes facteurs que l'atteinte coronarienne. Le diagnostic repose sur la tomodensitométrie crânienne ou sur l'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM). La dialyse doit être effectuée sans anticoagulation pendant quelques semaines, et un traitement antiagrégant plaquettaire préventif doit être institué [38].

*e. Atteintes valvulaires*

Les valves mitrales et aortiques sont un site majeur des calcifications cardiaques chez les patients en IRCT. Les calcifications de la valve mitrale ont été rapportées chez plus de 47% des patients hémodialysés et sont associées à un risque accru de mortalité par rapport aux patients qui n'ont pas de calcifications valvulaires. Les calcifications de l'anneau mitral dans l'insuffisance rénale ont une grande signification clinique, du fait de leur association à une fréquence plus élevée de trouble de rythme et de la conduction cardiaque. Les patients avec calcifications de la valve mitrale ou de l'anneau mitral ont particulièrement montré une prévalence plus élevée du BAV de premier degré et des blocs de branche [41].

*f. Péricardites*

Les péricardites sont de plus en plus rares chez les patients dialysés. L'épanchement péricardique se constitue à l'occasion d'une mise en dialyse trop tardive, d'une inflation du secteur extracellulaire, ou plus souvent d'une sous-dialyse qui peut être provoquée par un débit insuffisant de l'abord vasculaire. Le liquide péricardique, initialement de type exsudatif, peut devenir hémorragique à la faveur des héparinisations réalisées au cours des séances d'hémodialyse. Le diagnostic est immédiat grâce à l'échocardiographie.

Au total, les complications cardiovasculaires restent un des problèmes majeurs compromettant la survie et la qualité de vie des patients traités par hémodialyse de suppléance. Dans la mesure où la plupart des facteurs concourant à l'atteinte cardiovasculaire sont aujourd'hui accessibles à un traitement, leur prévention est un impératif chez les urémiques hémodialysés [38].

#### **4. Les calcifications vasculaires chez l'hémodialysé chronique**

À l'inverse de la minéralisation osseuse, qui est un processus physiologique, la calcification vasculaire (CV), peut être définie comme un dépôt pathologique de minéral au niveau du système vasculaire. Le dépôt observé correspond à des cristaux d'hydroxyapatite

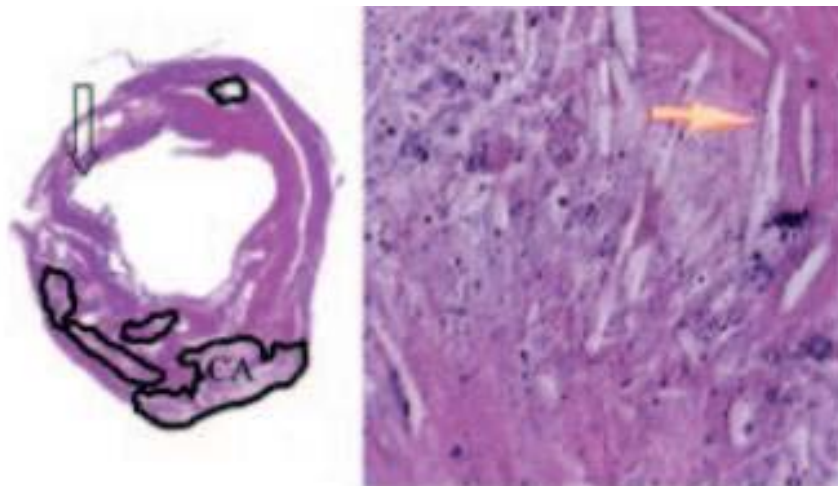
constitués de calcium et de phosphate  $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ , tels qu'on les observe au cours de la minéralisation osseuse. Ce dépôt minéral pathologique fait du système cardiovasculaire la seconde structure de l'organisme la plus minéralisée après le squelette. Longtemps considérée comme un dépôt passif, la CV est à présent reconnue comme un processus actif faisant intervenir des cellules ressemblant à des ostéoblastes capables de synthétiser dans les parois artérielles une matrice osseuse minéralisée [42].

#### **4.1. Les différents types de calcifications vasculaires**

Il existe trois principaux types de CV, classés sur la base de critères histo-anatomiques et étiologiques [43] : les calcifications intimaux, les calcifications médiales, et les calciphylaxis [44]. Bien que les mécanismes mis en jeu dans leur développement soient similaires, ces quatre types de calcifications ont des répercussions distinctes sur le système vasculaire. Par ailleurs, le développement d'une forme de calcification n'exclut pas la possibilité d'en développer une autre. En particulier, les calcifications médiales et intimaux peuvent apparaître simultanément et contribuent de façon synergique à la pathologie.

##### **a. Les calcifications intimaux**

Les calcifications intimaux sont aussi appelées calcifications athérosclérotiques car elles se développent généralement sur un athérome préexistant. Elles touchent majoritairement les artères de gros calibre et les artères coronaires, et représentent la forme la plus commune de vasculopathie calcifiante. Survenant secondairement au sein de la plaque, la calcification pourrait contribuer à la sténose et à la thrombose artérielle, et donc à la fragilisation et à la rupture de la plaque athérosclérotique. Les lésions de la chape fibreuse présentant un thrombus comportent en effet des nodules calcifiés denses et prompts à la rupture [45]. De nombreuses études cliniques ont démontré un lien entre les calcifications athérosclérotiques et le risque de mortalité cardiovasculaire. Cependant, l'hypothèse selon laquelle la calcification pourrait contribuer à la déstabilisation de la plaque d'athérosclérose reste encore débattue [46].



**Figure 24 : images histologiques des calcifications intimes d'une artère humaine**

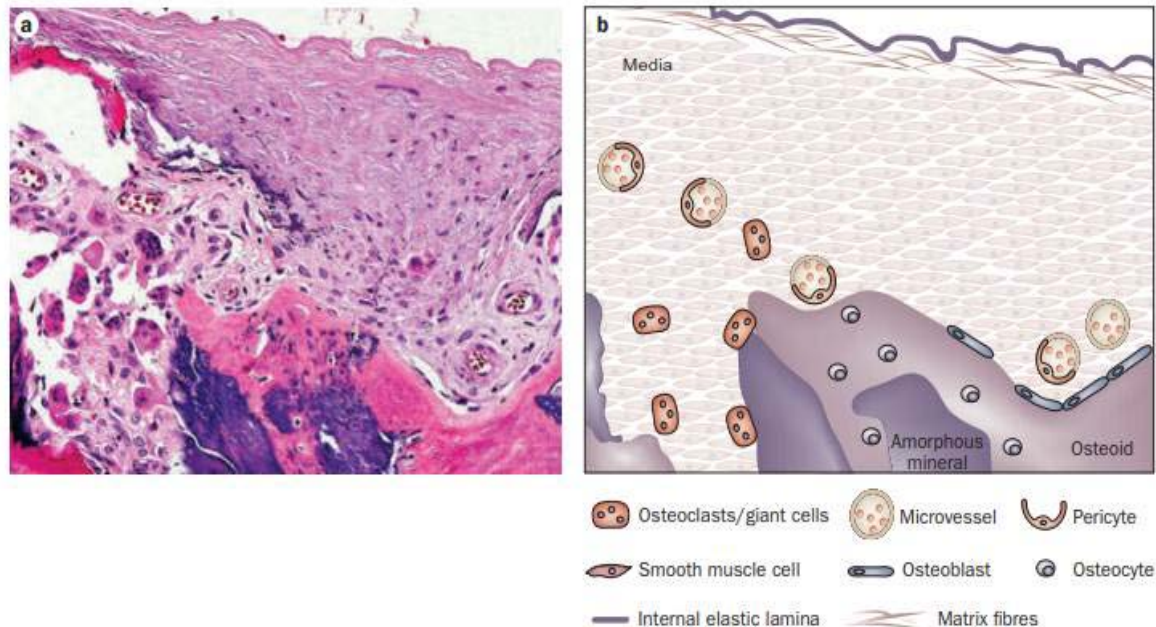
*b. Les calcifications médiales*

Autrefois appelées calcifications de Mönkeberg, les calcifications médiales se forment préférentiellement le long des lames élastiques. Contrairement aux calcifications athérosclérotiques, les calcifications médiales n'engendrent ni sténose, ni thrombose, et se développent de façon similaire à la formation osseuse, par libération de vésicules matricielles, et sans formation intermédiaire de cartilage. On les retrouve principalement chez les patients diabétiques ou atteints de maladie rénale chronique (MRC) [47,48,49] mais aussi chez les sujets âgés, hypertendus ou présentant une ostéoporose. Les caractéristiques hémodynamiques du système cardiaque nécessitent que l'aorte se dilate durant la systole pour transformer le débit discontinu pulsé du sang en débit continu. Cette fonction, nommée l'effet Windkessel, est possible grâce à la grande quantité d'élastine présente dans la crosse aortique où les contraintes mécaniques sont les plus fortes. La rigidité artérielle engendrée par les calcifications médiales augmente la vitesse de l'onde de pouls, la pression sanguine systolique et la pression pulsée [50]. Ces modifications augmentent le travail cardiaque, favorisent la dysfonction diastolique, l'apparition d'insuffisance cardiaque, d'hypertrophie ventriculaire gauche [51], facteurs hautement associés à une augmentation du risque de mortalité cardiovasculaire [52,53]. Des données épidémiologiques démontrent que la présence de calcifications médiales est fortement

**Calcifications coronaires chez l'hémodialyse chronique :  
Facteurs de progression et impact sur la morbi-mortalité**

---

corrélée au risque de développer une pathologie artérielle coronaire, ainsi que de futurs événements cardiovasculaires chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique (IRC) [54].



**Figure 25 : Calcifications chondro-osseuses médiales d'une artère humaine avec athérosclérose.**

*c. Les calciphylaxis*

Aussi appelées artériolopathies urémiques calcifiantes (AUC) est une pathologie sévère avec une forte morbidité et mortalité, de mieux en mieux décrite ces dernières années [55,56]. Elle est observée principalement chez les patients insuffisants rénaux chroniques (IRC), en particulier les hémodialysés (HD), mais aussi en dehors de cette situation [57,58]. Elle correspond à une microangiopathie artériolaire thrombosante cutanée en rapport avec des dépôts calciques fins de la média associés à une hyperplasie de l'intima des artérioles dermiques et hypodermiques. Ce phénomène conduit à une diminution de la lumière des artérioles et après une longue phase d'installation silencieuse, souvent à la faveur d'un élément déclenchant (état de choc, état d'hypercoagulabilité, traumatismes, injections, modification de pH, certains médicaments...), une ischémie cutanée extensive s'installe et entraîne des nécroses sévères.

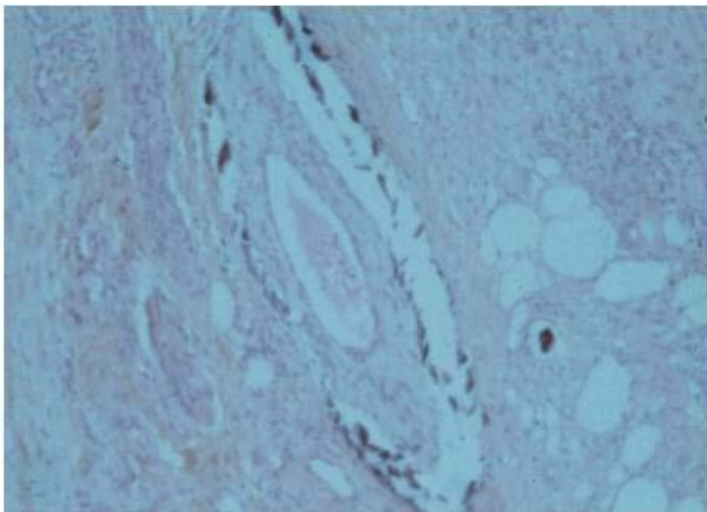
## **Calcifications coronaires chez l'hémodialyse chronique : Facteurs de progression et impact sur la morbi-mortalité**

---

Bien que l'incidence des calciphylaxis soit seulement d'environ 1% chez les patients hémodialysés, leur apparition est un facteur de mauvais pronostic. Les patients atteints de calciphylaxis présentent des nécroses ischémiques sur la peau, les tissus musculaires et les tissus gras. Le taux de mortalité des patients atteints de calciphylaxis est de 60 à 80% [59].



**Figure 26 : Placard érythémato-violacé avec purpura et livédo de la jambe : ACU débutante**



**Figure 27 : Aspects histopathologiques dans l'ACU (colorations HES et Von Kossa): artériole avec dépôts calciques dans la média, hyperplasie de l'intima et thrombose et un dépôt calcique dans l'hypoderme.**

### **4.2. Mécanismes cellulaires et moléculaires à l'origine du développement des CV**

Les CV ont longtemps été considérées comme la conséquence d'un dépôt passif de calcium et de phosphate. Aujourd'hui, il est clairement établi qu'elles sont en fait le résultat d'un processus pathologique actif et hautement régulé impliquant l'existence de cellules vasculaires calcifiantes (CVC) d'origines diverses. La principale source de CVC est constituée par les cellules musculaires lisses (CML) présentes dans la paroi artérielle.

Sous l'action de substances inductrices, ces cellules peuvent acquérir un phénotype proche de celui des ostéoblastes, et synthétiser au sein de la paroi artérielle une matrice collagénique procalcifiante [60]. Des cellules de type ostéoclastique, capables de dégrader la matrice minéralisée ont été également mises en évidence dans la paroi artérielle [61]. Leurs rôles biologiques n'ont pas encore été démontrés, mais à l'instar de ce qui se déroule dans le tissu osseux, ces cellules pourraient assurer un équilibre entre activité ostéoclastique et ostéoblastique artérielle et ainsi s'opposer au développement de la CV [62].

Afin de lutter efficacement contre une calcification excessive, l'organisme possède des systèmes de défenses sous la forme d'inhibiteurs physiologiques de calcification. Ces inhibiteurs peuvent agir localement, c'est le cas de la matrix Gla protein (MGP), du pyrophosphate, ou encore de l'ostéopontine, ou via la circulation sanguine, comme la fétuine A. En conditions pathologiques, la diminution de ces inhibiteurs engendre une minéralisation excessive. La CV résulterait donc à la fois d'une augmentation des agents stimulants capables d'activer la différenciation ostéoblastique et d'une diminution des inhibiteurs de la minéralisation [63]. Il est probable que ces mécanismes soient communs aux différents types de calcification qu'elles soient intimes, médiales ou valvulaires. Dans ce chapitre, nous décrivons les mécanismes impliqués dans la genèse des cellules vasculaires calcifiantes et présenterons les principaux inhibiteurs physiologiques de la calcification.

*a. Les cellules musculaires lisses vasculaires*

En conditions physiologiques, les capacités de contraction/relaxation des cellules musculaires lisses vasculaires (CMLV) leur permettent de réguler le tonus vasculaire. Sous l'effet d'un stress environnemental (hyperphosphatémie, inflammation, hyperglycémie, stress oxydant...), les CMLV sont capables de se différencier. Elles perdent ainsi leur phénotype contractile, caractérisé par l'expression de la SM22 (smooth muscle 22 actin) et de la SMMHC (smooth muscle myosin heavy chain), pour s'orienter vers un phénotype proche de celui de chondrocytes, d'ostéoblastes ou d'adipocytes. Ce phénomène a pour conséquence une altération de la matrice, le développement de calcifications et l'accumulation de lipides.

## **Calcifications coronaires chez l'hémodialyse chronique : Facteurs de progression et impact sur la morbi-mortalité**

---

Au niveau des sites de calcification, les CMLV peuvent adopter un phénotype ostéo-chondrogénique, exprimant alors un panel de protéines que l'on retrouve normalement dans l'os ou le cartilage (figure 28). Parmi ces protéines, des facteurs de transcription spécifiques de la différenciation ostéoblastique tels que le RunX2, Osterix, Msx2 et Sox9 ont été identifiés [64].

Sous le contrôle de ces différents facteurs de transcription, la CMLV sécrète des protéines matricielles habituellement retrouvées dans le tissu osseux dont le collagène de type I, l'ostéopontine, l'ostéoprotégérine, l'ostéocalcine et les protéines morphogènes osseuses (BMP). Pour créer un microenvironnement propice au développement de la calcification, les CMLV sont capables de sécréter des corps vésiculaires, appelés vésicules matricielles.

À l'instar de ce qui se déroule dans la minéralisation osseuse, ces corps vésiculaires se lient à la membrane plasmique des cellules et servent de point de nucléation pour l'hydroxyapatite [65]. En conditions physiologiques ces vésicules ne minéralisent pas car elles sont chargées d'inhibiteurs de calcification tels que la matrix Gla protein (MGP) ou la fétuine A (un inhibiteur circulant capté par les CMLV endommagées pour limiter la calcification des vésicules) [66]. Lorsqu'elles sont exposées à de fortes concentrations en calcium extracellulaire, ou lorsque la concentration en inhibiteurs de calcification est diminuée, les CMLV produisent des vésicules matricielles dites « compétentes », contenant de l'hydroxyapatite [65,66].

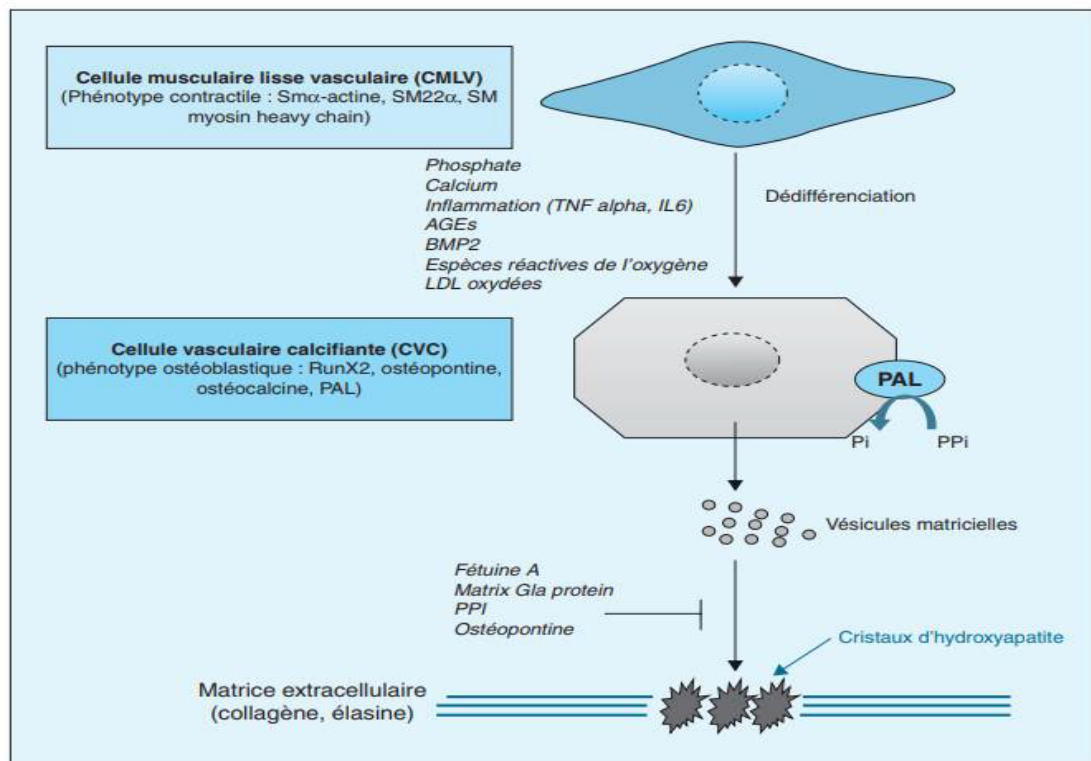
Pour permettre la croissance du cristal, les vésicules sont chargées de phosphatase alcaline (PAL), qui en dégradant le pyrophosphate (un inhibiteur endogène de calcification) fournit une source de phosphate suffisante pour le développement du minéral. La plasticité phénotypique des CMLV joue un rôle important dans la réparation des lésions vasculaires.

Parmi les agents pro-différenciants les plus importants, on peut citer le phosphate, qui joue un rôle prépondérant dans le développement des CV liées à la MRC, les cytokines proinflammatoires, comme le TNF (facteur de nécrose tumorale), le stress oxydant, les LDL oxydées, ou encore les produits de glycation avancée (AGE) qui favorisent le développement de la CV chez les patients diabétiques. Quel que soit le type cellulaire, la dédifférenciation peut aussi

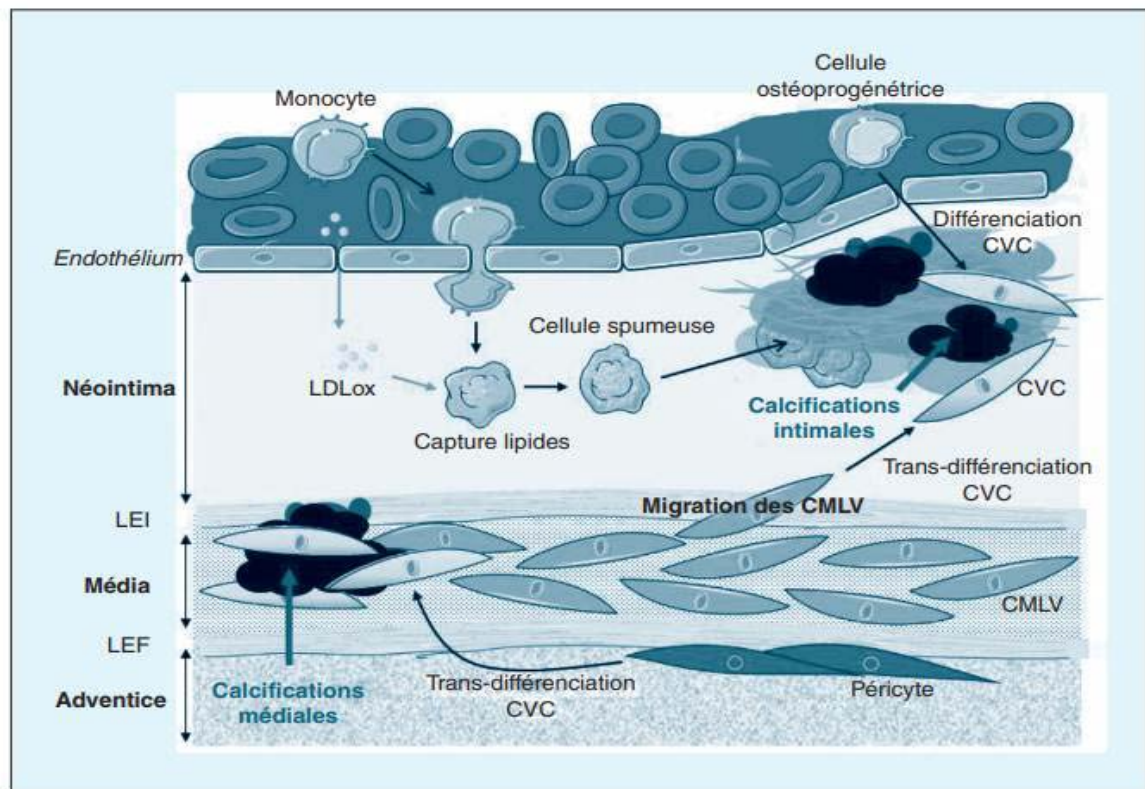
**Calcifications coronaires chez l'hémodialyse chronique :  
Facteurs de progression et impact sur la morbi-mortalité**

---

mener à la mort de la cellule par apoptose, à l'origine de la création de corps apoptotiques favorisant l'initiation de la calcification [67]



**Figure 28 : Mécanismes de dédifférenciation des CMLV en cellules de phénotype ostéoblastique ou cellule vasculaire calcifiante sous l'influence de différents agents inducteurs et inhibition de la calcification par des inhibiteurs physiologiques. CMLV : cellules musculaires lisses vasculaires ; PAL : phosphatase alcaline.**



**Figure 29 : Schéma des différents événements cellulaires impliqués dans les calcifications intimaux athérosclérotiques et médiales. Les cellules vasculaires calcifiantes (CVC) peuvent provenir de la différenciation des cellules musculaires lisses vasculaires (CMLV) présentes dans la média, de la différenciation des cellules ostéoprogénitrices circulantes ou encore de la différenciation des péricytes. LEI : limitante élastique interne ; LEE : limitante élastique externe; CVC: cellule vasculaire calcifiante.**

**b. Les inhibiteurs de calcification**

Le calcium et le phosphate sont des agents à fort pouvoir pro-calcifiant. Dans le sérum, la forte affinité de liaison de ces deux agents favorise la formation de complexes minéraux insolubles. En conditions physiologiques, les concentrations sériques de calcium et de phosphate sont proches de la saturation. Pourtant, la minéralisation ne prend place que dans les tissus spécialisés tels que les dents et les os, indiquant que ce processus est hautement régulé [68].

Cette régulation fine est le résultat de l'action d'inhibiteur circulant tels le pyrophosphate (PPI) et la fétuine A, ayant pour fonction de prévenir la formation de précipités phosphocalciques. Les CMLV produisent également des facteurs anticalcifians qui, en conditions physiologiques, agissent localement pour prévenir le développement des CV. C'est le cas de la matrix Gla protein (MGP) et de l'ostéopontine.

Une diminution de ces inhibiteurs physiologiques est observée dans la plupart des pathologies responsables de calcifications massives du système cardiovasculaire, suggérant que la CV serait le résultat d'un déséquilibre entre agents inducteurs et inhibiteurs des CV. Dans ce chapitre, nous décrirons brièvement les principales molécules anticalcifiantes de l'organisme.

#### ***b.1. La matrix Gla protein***

Initialement isolée à partir de la matrice osseuse, la matrix Gla protein (MGP) est une protéine composée de 84 acides aminés dont l'activité dépend de l'action de la vitamine K. Le rôle majeur de cette protéine dans la prévention des CV a été découvert au travers de l'utilisation de souris déficientes pour la MGP, chez qui la calcification massive des artères aboutit à la mort prématurée de l'animal. Parmi les mécanismes d'action proposés, la MGP produite par les CMLV pourrait lier sélectivement le cristal d'hydroxyapatite et prévenir sa croissance [69].

De nombreuses études suggèrent aussi que la MGP pourrait se lier à la bone morphogenetic protein-2 (BMP-2) et bloquer ses effets ostéoinducteurs sur les CMLV [70, 71]. Les effets vasculaires de la MGP dépendent de la -carboxylation vitamine K dépendante de ses résidus glutamate [72].

#### ***b.2. La fétuine A***

La fétuine A Aussi appelée 2-Heremans-Schmid glycoprotein, est une protéine circulante synthétisée et libérée par le foie, et connue pour son rôle en tant qu'inhibiteur de la CV. En condition pathologique, c'est le cas chez les patients souffrant d'IRC, la sursaturation minérale du sérum engendre la formation de microparticules constituées de fétuine A, de calcium, et de phosphates, appelées « calciprotein particles » (CPP). Initialement amorphes et solubles, ces

particules deviennent progressivement cristallines et insolubles [73–74]. En stabilisant les CPP, la fétuine A facilite leur clairance par les macrophages du système réticulohistiocytaire et prévient leur accumulation dans la paroi vasculaire [75,76]. Ainsi, de faibles concentrations de fétuine A circulantes sont associées à la présence de calcifications et à une augmentation de la mortalité cardiovasculaire [77].

### ***b.3. Le pyrophosphate***

Le pyrophosphate (PPI) est une petite molécule capable de se lier au calcium et aux surfaces minérales pour inhiber la croissance du crystal d'hydroxyapatite. Le PPI est généré suite à l'hydrolyse de l'ATP par l'ectonucléotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1 (Enpp1).

Dans les cas de calcifications artérielles infantiles idiopathiques, la mutation du gène de l'Enpp1 aboutit à la synthèse d'une forme inactive de l'enzyme, et au développement de calcifications importantes de la lame élastique [78]. Le ratio phosphate/PPI tient un rôle central dans la CV et tout agent capable de moduler ce ratio module la propension des CMLV à calcifier.

Ainsi, la phosphatase alcaline exprimée dans le vaisseau par les CMLV différenciées en cellules ostéogéniques est capable de dégrader le PPI, réduisant ainsi ses effets inhibiteurs tout en augmentant la concentration locale en phosphate [79–80].

### ***b.4. L'ostéopontine***

L'ostéopontine (OPN) est une protéine d'adhérence reliant l'hydroxyapatite aux cellules osseuses. L'OPN, qui est présente en grande quantité sur les sites de calcifications médiales, inhibe la formation des cristaux d'hydroxyapatite in vitro [78], prévenant ainsi la calcification des CMLV.

Des niveaux sériques d'OPG >757,7 pg/ml sont prédictifs de la présence de 27 calcification des artères coronaires en IRC et les niveaux sériques d'OPG sont associés avec la calcification des artères coronaires [81]. Toutefois, comme l'OPG a démontré des effets protecteurs contre la calcification vasculaire dans des modèles animaux, il a été suggéré que

l'élévation des concentrations sériques d'OPG serait un mécanisme de compensation face aux promoteurs de la calcification en IRC.

*c. Troubles minéraux et osseux liés à la MRC*

L'hyperparathyroïdie secondaire survient systématiquement chez les patients qui souffrent d'insuffisance rénale chronique et constitue la manifestation biologique la plus marquante à l'origine des troubles minéraux de la MRC. Elle associe initialement une hormone parathyroïdienne (PTH) élevée, une hyperphosphatémie, une hypocalcémie et un déficit en calcitriol. Au stade initial d'IRC, l'altération de la fonction d'excrétion rénale entraîne une rétention de phosphates et donc une tendance à l'hyperphosphatémie.

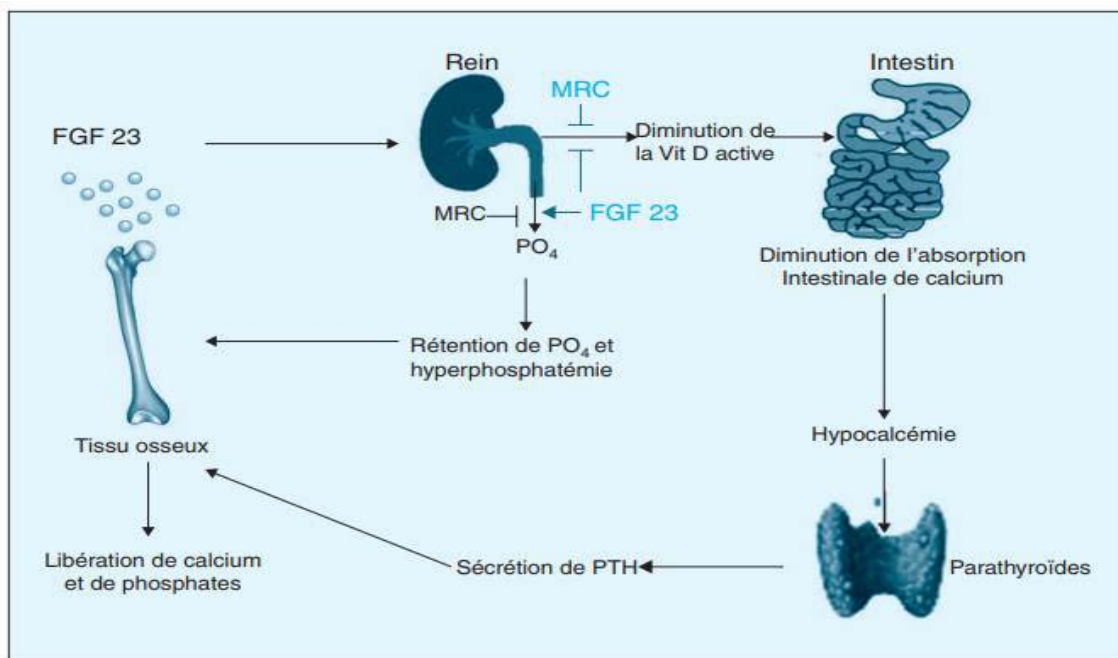
L'organisme compense cette tendance hyperphosphatémique en diminuant le seuil de réabsorption tubulaire rénale des phosphates grâce à une augmentation de la sécrétion de FGF23 par le tissu osseux (figure29). En même temps, le déficit en production de vitamine D active diminue l'absorption intestinale et la réabsorption tubulaire du calcium, entraînant une hypocalcémie. Afin de normaliser la calcémie, les glandes parathyroïdiennes via le récepteur sensible au calcium (CaSR) sont sollicitées et augmentent la synthèse et la sécrétion d'hormone parathyroïdienne (PTH). L'augmentation de la synthèse de PTH constitue, en tout cas à court terme, une réaction adéquate du point de vue du métabolisme phosphocalcique. À plus long terme, cette réaction parathyroïdienne sollicitant fortement le tissu osseux sera à l'origine de troubles osseux.

Au cours de la MRC, les relations entre fragilité osseuse, DMO basse et CV ont pu être mises en évidence [82,83] (figure30). La réaction parathyroïdienne s'effectue aux dépens du tissu osseux qui constitue la principale réserve en calcium et phosphate de l'organisme. Parmi les atteintes osseuses, on distingue les atteintes liées à une accélération du remodelage osseux susceptible d'entraîner une ostéite fibreuse ou une ostéoporose, les atteintes liées à un ralentissement du remodelage osseux ou ostéopathie adynamique, et les atteintes liées à un trouble pur de la minéralisation, caractérisées par une ostéomalacie.

**Calcifications coronaires chez l'hémodialyse chronique :  
Facteurs de progression et impact sur la morbi-mortalité**

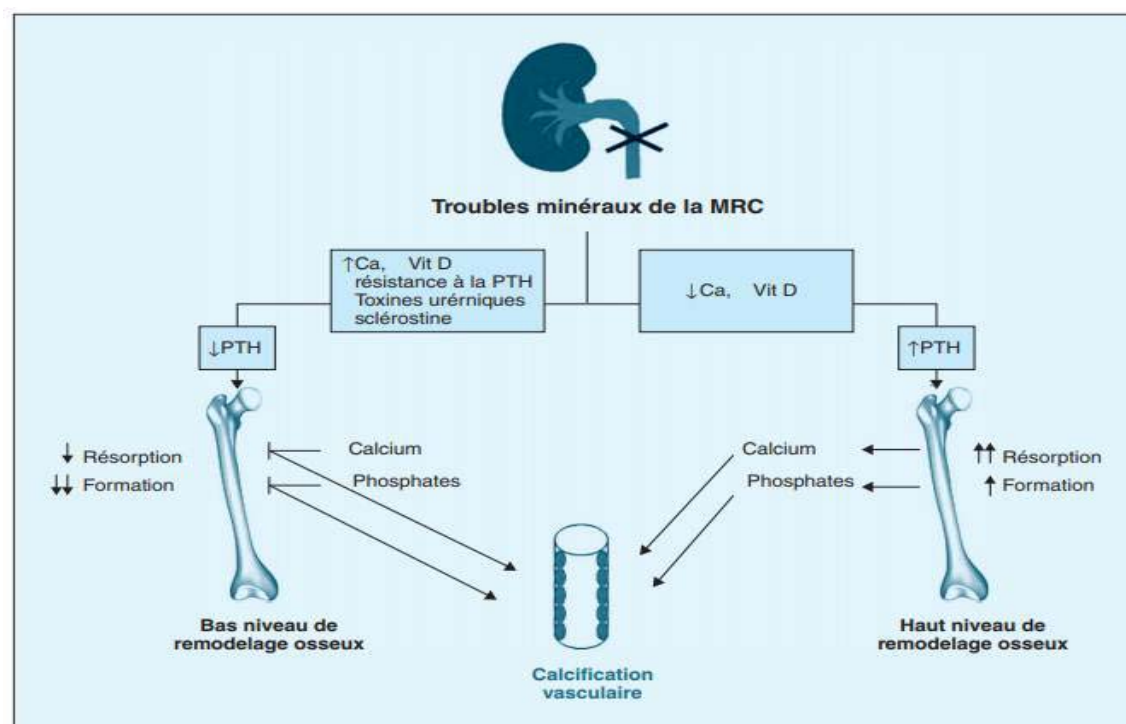
---

L'ostéite fibreuse, sous la dépendance de l'hyperparathyroïdie, entraîne une forte augmentation de la résorption osseuse, libérant de grandes quantités de calcium et de phosphates, qui sont alors disponibles pour induire la CV (figure30). À l'inverse, l'ostéopathie adynamique, extrêmement fréquente dans la MRC, est caractérisée par une diminution du remodelage osseux, tant au niveau de la formation que de la résorption. Le bas niveau du remodelage osseux observé dans cette condition physiopathologique peut s'accompagner d'une augmentation de la calcémie et de la phosphatémie, puisque ces ions sont alors moins mobilisés par le tissu osseux, ce qui encore une fois peut accélérer la CV (figure 29).



**Figure 30 : Schéma simplifié des différents événements moléculaires conduisant à l'hyperparathyroïdie secondaire au cours de la MRC.**

**Calcifications coronaires chez l'hémodialyse chronique :  
Facteurs de progression et impact sur la morbi-mortalité**



**Figure 31 : Anomalies du remodelage osseux et calcifications vasculaires dans la MRC**

*c.1. Hyperphosphatémie et calcifications vasculaires de la MRC*

Aux stades les plus avancés de la MRC, la perte des néphrons fonctionnels est donc à l'origine d'une hyperphosphatémie. L'hyperphosphatémie est aujourd'hui reconnue comme un facteur de risque cardiovasculaire majeur chez les patients atteints de MRC [84]. En effet, le phosphate inorganique, qui est un puissant inducteur de la minéralisation osseuse ostéoblastique, est également un puissant inducteur de la calcification vasculaire in vitro et in vivo. Au niveau des CMLV, le transport du phosphate au travers de l'échangeur Na/Pi de type III (Pit-1) induit la minéralisation par trois principaux mécanismes : la différenciation ostéo-chondrogénique des CMLV, l'apoptose, et le remodelage de la matrice vasculaire [85]. Ainsi, in vitro, l'exposition des CMLV à de fortes concentrations de Pi (supérieures à 2,5 mmol/L) favorise l'expression des protéines ostéo-chondrogéniques (BMP2, RunX2, Osterix, PAL et OPN), et réduit l'expression des marqueurs du phénotype contractile (SM-actin, SM22) [86,87].

Parallèlement, l'exposition des CMLV à de fortes concentrations de Pi favorise l'activation de la caspase 3, et supprime l'expression du facteur de survie Gas6 (growth arrest specific gene-6) et de son récepteur, favorisant ainsi l'apoptose des CMLV [88,89]. Par ailleurs, le phosphate augmente l'expression de la matrix metalloproteinase 9 (MMP9) [90] une enzyme qui dégrade l'élastine.

*c.2. Hypercalcémies et calcifications vasculaires de la MRC*

L'hypercalcémie sporadique est un phénomène courant chez les patients en dialyse et a pu être impliquée dans le développement de calcifications et le risque cardiovasculaire chez des patients présentant une MRC [91,92]. Elle se développe en réponse à différents facteurs tels que la composition du dialysat, ou aux travers des effets secondaires liés à un traitement par la vitamine D ou par des chélateurs de phosphate de composition riche en calcium [93]. Le fort pouvoir pro-calcifiant du calcium semble provenir de sa capacité à initier la nucléation minérale.

Les études menées in vitro ont montré que le calcium favorise l'apoptose des CMLV. Les corps apoptotiques ainsi libérés forment les sites initiaux de calcification. Par ailleurs, le Ca<sup>2+</sup> permet la formation de vésicules matricielles dites « compétentes » capables d'initier la nucléation de l'hydroxyapatite en favorisant la formation du complexe Annexin/phosphatidylsérines au sein des vésicules [94,95].

En outre, l'exposition prolongée à de fortes concentrations en calcium extracellulaire réduit la quantité de MGP chargée dans les vésicules ainsi que leur teneur en MMP2, amplifiant ainsi la capacité de ces vésicules à minéraliser [95]. À la différence du phosphate, le calcium seul ne semble pas impliqué dans la différenciation ostéo-chondrogénique des CMLV [96,97].

*c.3. Rôle de l'axe FGF 23/Klotho dans les calcifications vasculaires de la MRC*

Principalement sécrété par l'ostéocyte, le fibroblast growth factor 23 (FGF-23), par son action phosphaturiante, est une hormone clé dans la régulation de l'homéostasie du phosphate.

## **Calcifications coronaires chez l'hémodialyse chronique : Facteurs de progression et impact sur la morbi-mortalité**

---

La production de FGF-23 est stimulée par l'hyperphosphatémie, mais aussi par la vitamine D et probablement par la PTH [98]. Le FGF-23 agit principalement au niveau du rein. Il s'y lie à son récepteur et à un co-récepteur appelé Klotho pour augmenter la clairance du phosphate [99]. Il inhibe aussi l'activité de la 1-hydroxylase, causant une chute de la concentration de calcitriol circulant. FGF-23 et son co-facteur Klotho jouent donc un rôle essentiel dans le contrôle du métabolisme phosphocalcique [100]. La présence de larges plages de calcifications extra-squelettiques chez les souris déficientes en FGF23 et chez les souris KO pour Klotho, suggèrent que ces deux acteurs sont aussi impliqués dans le développement des CV

Dans leurs travaux menés sur des souris génétiquement modifiées surexprimant Klotho, et rendues urémiques, Hu et al montrent une augmentation de la phosphaturie, une amélioration des fonctions rénales et une diminution des calcifications en comparaison aux souris sauvages urémiques. Les effets bénéfiques de Klotho sur la CV pourraient être la conséquence d'un meilleur contrôle des fonctions rénales et des concentrations de phosphate circulant [101].

Dans cette étude, l'exposition des CMLV à différentes concentrations de Klotho recombinant préserve le phénotype des cellules et réduit la calcification induite par le phosphate, suggérant qu'il existe aussi un effet local au travers duquel Klotho pourrait prévenir le développement des CV. Très récemment, il a été démontré que l'exposition au FGF23 d'anneaux aortiques provenant de rats urémiques augmente la différenciation ostéoblastique et la calcification des CMLV en réponse au phosphate [102]. Ces effets restent néanmoins débattus et devront être clarifiés dans des études futures [103].

### ***c.4. Récepteur sensible au calcium et calcifications vasculaires de la MRC***

Le récepteur sensible au calcium (CaSR) , permet la régulation de la sécrétion et de la synthèse de PTH. Une réduction de l'expression du CaSR a été observée dans les cellules parathyroïdiennes et dans les aortes de patients atteints d'IRC [104], ainsi que dans les artères de patients atteints d'athérosclérose [105].

Des données in vitro suggèrent que le CaSR exerce un effet protecteur vis-à-vis des CV et que la diminution d'expression du CaSR au niveau vasculaire durant la MRC contribue aux mécanismes physiopathologiques des CV. Dès lors, il a été proposé que l'utilisation des calcimimétiques comme le Cinacalcet, protège de la formation des CV. Leur mécanisme d'action implique un effet systémique par réduction de la PTH et du produit phosphocalcique [106]. mais également un effet local par une action directe au niveau des CMLVh [107,108].

L'étude ADVANCE, premier essai clinique randomisé établi pour évaluer les effets du Cinacalcet sur la progression des CV chez les patients hémodialysés présentant une hyperparathyroïdie secondaire [109] a montré une atténuation de la progression des calcifications coronaires et valvulaires [106]. Malheureusement, ces effets n'ont permis d'améliorer ni le risque de mortalité, ni le risque cardiovasculaire, comme l'a révélé l'étude EVOLVE [110,111].

## **II. Données épidémiologiques**

### **1. Prévalence des calcifications coronaires chez le dialysé chronique**

Les maladies cardiovasculaires sont fréquentes chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT), elles représentent la première cause de décès en hémodialyse et sont responsables de plus de la moitié des décès chez les patients dialysés en effet les taux de mortalité cardiovasculaire sont très élevés chez le dialysé en comparaison à la population générale [112,113]. Le risque de survenue d'un événement cardiovasculaire en général est multiplié par un facteur 20 chez le patient dialysé [4].

Cette prévalence élevée de la maladie cardiovasculaire chez le dialysé est favorisée par un phénomène d'athérosclérose « accélérée » et par l'intrication des facteurs de risque cardiovasculaires classiques tels que l'âge, le sexe masculin, le diabète, la durée de l'hypertension artérielle, la dyslipidémie et des facteurs propres à l'urémie tels que les perturbations phosphocalciques [114] et la durée d'hémodialyse [115].

**Calcifications coronaires chez l'hémodialyse chronique :  
Facteurs de progression et impact sur la morbi-mortalité**

---

Les calcifications coronaires sont fréquemment observées dans tous les stades d'insuffisance rénale chronique [116,117], même aux stades précoces [117, 118, 119,120] et elles sont particulièrement plus fréquentes et plus sévères chez l'hémodialysé par rapport aux patients avec une fonction rénale normale [121,117].

Dans notre étude, la prévalence des CAC est élevée et intéresse 69,4% des patients, cette prévalence reste faible par rapport à la prévalence dans l'étude de Bryan R qui est de 85% [116] et légèrement supérieure à celle de Abigail M qui est de 66% [122].

**Tableau VIII: Fréquence des CAC chez les hémodialysés dans différentes séries**

Série	Nombre des patients	Fréquence des CAC	Pays	Année
Joshua D et all [123]	1123	61,40%	USA	2017
Abigail M et all [122]	99	66%	USA	2012
Bryan R et all [116]	562	85%	USA	2009
GA Block et all [124]	127	64%	Italie	2007
Notre série 1	49	69,40%	Maroc	2012
Notre série 2	28	53%	Maroc	2018

Dans notre série la prévalence des CAC a passé de 69,4% au début de notre étude à seulement 53% après six ans d'évolution, ce qui pourrait être expliqué par le pourcentage élevé des patients porteurs de calcifications coronaires au sein des patients décédés, qui est de 71,42%.

## **2. Données démographiques**

L'âge moyen de la population étudiée est de 58 ans avec des extrêmes allant de 30 à 81 ans et prédominance des patients âgés de plus de 50 à 59 ans et dans la série de Masahiro T et al [125] l'âge moyen était 53 ans avec des extrêmes allant de 39 à 67 ans .

**Calcifications coronaires chez l'hémodialyse chronique :  
Facteurs de progression et impact sur la morbi-mortalité**

---

Une légère prédominance féminine était notée dans notre série sans pour autant être statistiquement significative ( $p=0,12$ ). Ceci rejoint les résultats GLENN M et al [126] qui n'ont pas montré aucune différence entre les sexes ( $p=0,77$ ).

Il a été prouvé que les calcifications vasculaires se développent aux stades précoces de l'insuffisance rénale et qu'elles sont identifiées même chez les adultes jeunes mis en hémodialyse justifiant des explorations cardiovasculaires systématiques et répétées [115,127]. Dans notre série, les CAC ont été retrouvés chez 33% des patients âgés de 60 à 69. Dans la série de William G [115] 88% des patients hémodialysés âgés de 20 ans à 30 ans ont présenté des CAC.

### **3. Tares associées**

La majorité des études s'accorde sur l'association des CAC avec les facteurs de risques cardiovasculaires classiques de la population générale. Dans notre série, 59,2% étaient hypertendus, 40,8% des patients étaient diabétiques, 32,7% porteur d'une cardiopathie ischémique, 22,4% avaient une dyslipidémie et 10,2% sont tabagiques.

**Tableau IX: Le pourcentage des tares cardiovasculaires dans différentes séries**

<b>Tares</b>	<b>Notre série</b>	<b>Bryan R [116]</b>	<b>Masahiro T [125]</b>
<b>Diabète</b>	40,80%	15%	25%
<b>HTA</b>	59,20%	71%	88%
<b>CI</b>	32,70%	-	-
<b>Tabac</b>	10,20%	8%	38%
<b>Dyslipidémie</b>	22,40%	32,70%	50%

### III. Apport du coroscanner dans les CAC

La maladie coronaire est une maladie progressive qui débute par une longue période asymptomatique et dont les premières manifestations cliniques peuvent apparaître à un stade avancé de la maladie. Détecter et quantifier les dépôts de calcium dans les artères coronaires par de nouvelles techniques d'imagerie sont donc d'un grand intérêt chez les patients à haut risque.

Les évolutions technologiques récentes des scanners multicoupes ont permis une amélioration considérable de leur performance diagnostique notamment dans la détection de la maladie coronaire. L'augmentation de cette performance diagnostique a été rapportée dans de nombreuses études de la littérature [128,129].

Grâce à l'amélioration des résolutions temporelle et spatiale et à la réduction des artefacts cinétiques et de décalage entre les coupes, le scanner volumique avec synchronisation cardiaque rend possible les explorations du cœur et de ses vaisseaux [130,131]. De nombreuses études ont rapporté une supériorité de la coro-TDM avec 64 barrettes sur la coro-TDM utilisant 16 barrettes en termes de performances diagnostiques. 13 méta-analyses [132-133] ont rapporté les performances diagnostiques de la coro-TDM 64 barrettes (publiées entre 2006 et 2009). Au total, ces méta-analyses s'accordent sur les excellentes performances diagnostiques de la coro-TDM 64 barrettes : les sensibilités varient de 92 à 99% (médiane : 98%) et les spécificités varient de 82 à 94% (médiane : 91%).

### IV. Score calcique coronaire

La quantification du score calcique coronaire a été introduite la première fois par Agatston dans les années 1990. Il avait utilisé le scanner à faisceau d'électron (EBCT) et a ainsi établi le fameux score d'Agatston, de quantification des calcifications coronaires [134]. Le score d'Agatston a été adapté aux nouvelles technologies des scanners multicoupes utilisés couramment [135]. À l'aide d'un logiciel spécifique. Toute zone dont la densité est supérieure à 130 Unité Hounsfield (UH) est de nature calcique. Le score est établi pour chacune des

**Calcifications coronaires chez l'hémodialyse chronique :  
Facteurs de progression et impact sur la morbi-mortalité**

---

coronaires: tronc commun, inter ventriculaire antérieure (IVA), circonflexe, coronaire droite. Le score des artères diagonales s'ajoute à celui de l'IVA et celui des branches marginales à celui de la circonflexe. L'addition de tous ces scores détermine le score total. Il permet de déterminer un niveau de risque avec une classification en 4 sous groupes, selon la classification de Rumberger. Le premier sous groupe correspond à une détection de calcifications inférieure à 10, le deuxième à un score compris entre 10 à 100, le troisième pour des valeurs de 100 à 400. Le quatrième sous groupe dont le score est supérieur à 400 définit les patients au risque coronarien le plus élevé [136].

Dans notre étude, les CAC étaient étudiées sur 6 branches différentes de l'arbre coronaire. L'artère IVA était le site de prédilection des CAC (69,4%). Le nombre des artères coronaires atteintes augmentait avec l'âge des patients sans relation significative avec l'ancienneté en dialyse comme a été rapporté par Shantouf et al [137].

Dans notre série, le score calcique moyen des CAC de la population étudiée était de  $171 \pm 441$  (tableau X). Une augmentation du score coronaire moyen avec l'âge a été observée comme ce qui a été rapporté dans l'étude MESA [116] et l'étude CRIC [123].

**Tableau X : Le score coronaire calcique moyen dans différente série**

	Domenico R [138]	Masahiro T [125]	Notre série
Score calcique moyen	107	696	171

## V. Facteurs de progression des CAC chez l'hémodialysé chronique

Les facteurs de progression des CAC n'ont pas encore été bien étudiés chez les patients atteints d'IRC et les nouveaux facteurs de progression ont été évalués principalement dans des analyses transversales [139].

Les maladies cardiovasculaires et la mortalité sont étroitement liées à la maladie rénale chronique [140]. La présence et la progression des CAC permettent de prédire le risque de MCV et de mortalité dans la population générale et chez les patients présentant des comorbidités, y compris la MRC [141–17]. Peu d'études longitudinales sur les facteurs de progression des CAC ont été menées chez les patients atteints d'IRC. Une analyse de 562 patients atteints d'IRC sans MCV dans l'étude multiethnique de l'athérosclérose (MESA) n'a identifié que le sexe masculin et le diabète comme prédictifs significatifs de l'incidence et de la progression des CAC. Une autre analyse chez 421 adultes sans MRC ou MCV n'a révélé aucune association entre les marqueurs de la fonction rénale et la progression des CAC [142]. Cependant, d'autres études menées chez des adultes sans MRC ont rapporté des résultats contradictoires, en trouvant des associations entre la progression des CAC et la réduction de DFG [143] et la microalbuminurie [144].

Dans notre série nous avons trouvé que l'âge avancé, le diabète, l'inflammation, la dyslipidémie ainsi que des taux bas de l'albuminémie constituent les facteurs prépondérants de la progression des CAC.

### 1. Age

L'âge avancé est depuis longtemps connu comme un facteur de risque corrélé avec les calcifications vasculaires. Dans la littérature, selon Longenecker et al et l'étude CHOICE [145], l'âge avancé est un facteur de risque de MCV lors de l'initiation de dialyse. De plus, une multitude de recherches ont significativement lié l'âge avancé et la présence de calcifications artérielles [146]. Le groupe de Hanada et al [147] a démontré qu'un âge avancé >60 ans est un prédictif indépendant de la présence et la progression de calcifications vasculaires.

Malgré l'effectif réduit de notre série, nous avons trouvé que l'âge avancé est un facteur de progression des CAC. Ces données concordent avec les différentes séries de la littérature: série de Dominico R [138], série de Geoffrey A [148] ainsi que celle de l'étude MESA [116].

**Tableau XI : L'âge dans les différentes séries**

Série	Nombre des patients	Pays	Age (p)
Dominico R [138]	188	Italie	0.0001
Geoffrey A [148]	385	USA	0.0001
MESA study [116]	6814	USA	0.001
Notre série	49	Maroc	0,001

## **2. Diabète**

Selon Xue et al [149], la présence concomitante de diabète augmente le risque d'événements cardiaques de 5 à 6 fois. Selon l'étude de CHOICE [145], le diabète est l'un des facteurs de risque cardiovasculaire les plus prévalent chez les patients dialysés par rapport à la population générale, ce qui peut expliquer la forte prévalence de maladie cardiovasculaire dans cette population.

Dans notre série, nous avons trouvé que la progression des CAC est corrélée de façon statistiquement significative au diabète ce qui a été également rapporté dans la série de Dominico R [138] et la série de Tomasz S [150]. Dans l'étude de MESA [116] le diabète sucré était le facteur de progression des CAC le plus important. Chez les diabétiques traités, la durée de diabète était le seul facteur significatif associé à la progression des CAC après ajustement de l'âge, du sexe et de la durée de l'examen. Parmi les 327 participants atteints de diabète sucré traité, la durée du diabète a été associée positivement à la progression des calcifications coronaires et chaque tranche de 10 ans de durée de diabète a été associée à 24 unités supplémentaires de progression du score coronaire Agatston. Cependant dans la série de Geoffrey A [148], Abigail M [122] et l'étude CRIC [123] le diabète n'était pas un facteur significativement lié à la progression des CAC.

### 3. Hypertension artérielle

Dans la population générale, l'HTA est fortement associée à différents types de maladies CV [151]. Chez l'insuffisant rénal chronique, l'HTA est fréquente et apparaît très tôt dans l'histoire naturelle de la néphropathie chronique. Dans notre série les patients qui avaient des calcifications coronaires ont une pression systolique élevée, une pression diastolique basse et une pression pulsée élevée. Plusieurs études ont montré l'association de l'HTA à la progression des CAC [123,138, 152].

L'association des CAC à une pression systolique élevée dans notre étude pourrait être expliquée par la rigidité artérielle, qui est une altération des propriétés de la paroi des artères dont les causes sont multiples, certaines d'entre eux sont l'âge avancé, le diabète, l'hypertension artérielle et les calcifications médiales. Toutes ces étiologies sont très répandues chez les patients hémodialysés, par conséquent la rigidité artérielle est fréquemment observée chez cette population. Chez le patient hémodialysé la rigidité artérielle est associée à la mortalité cardiovasculaire et à la mortalité toutes causes [153]. L'une des questions de recherche du groupe KDIGO était l'évaluation de la relation entre les calcifications vasculaires et la rigidité artérielle par la mesure de la vitesse de l'onde de pouls (PWV) et la pression pulsée. Ils ont conclu à ce que les calcifications vasculaires chez l'hémodialysé chronique sont associées à une augmentation de la rigidité artérielle [154,155]. Mhairi K et al ont étudié la progression des calcifications vasculaires chez 134 patients en IRC stade 3 et 4 pendant une durée de deux ans et ils ont conclu à ce que la progression des calcifications vasculaires chez cette population a été accompagnée d'une augmentation de la rigidité artérielle, d'une augmentation de la pression artérielle systolique et une diminution de la pression diastolique [156].

Il a été aussi démontré que l'augmentation de la pression artérielle et de la pression pulsée chez les patients hémodialysés est également associée à l'HVG, qui est l'une des complications cardiaque les plus fréquente chez les patients en IRCT.

#### 4. Inflammation

Une augmentation de la protéine C réactive (CRP) est un facteur prédictif d'événements coronariens dans la population générale [158]. Le rôle de l'inflammation dans le développement de la MCV a été confirmé par des données épidémiologiques. Ainsi, plusieurs études ont démontré qu'une augmentation de la CRP est un facteur prédictif indépendant d'événements coronariens dans la population générale [159].

Chez le dialysé, l'élévation de la CRP est d'origine multifactorielle. L'urémie elle-même est associée à une réponse immunitaire anormale et à un état pro-inflammatoire. Par ailleurs, plusieurs facteurs peuvent stimuler la réponse inflammatoire durant la dialyse (contamination du dialysat, biocompatibilité des membranes, accès vasculaires...).

Des études récentes ont mis en évidence l'association des taux élevés de la CRP à la progression du score coronaire d'Agaston chez l'hémodialysé chronique.

Dans notre série, la progression des CAC a été associée de manière statistiquement significative aux taux élevés de la CRP, comme ce qui a été rapporté par l'étude de CRIC [123] qui a été réalisée chez 1121 patients et qui a montré que les taux élevés de la CRP et du fibrinogène ont été proportionnels à une progression des CAC  $\geq 100$  Agatston par an. Une autre étude de cohorte récente dont le but était d'évaluer l'effet de l'inflammation sur la progression des CAC chez une population de 200 diabétiques de type 2 a mis en évidence une association des différents marqueurs de l'inflammation à la progression des CAC chez cette population [160]. L'étude MESA [116] a également trouvé une corrélation de l'inflammation à la progression des CAC.

**Tableau XII: L'association de la CRP à la progression des CAC dans différentes séries**

Série	Pays	CRP (p)
Yin-na Wang [161]	Chine	0,001
Takayasu O [162]	Japon	0,001
MESA [116]	USA	0,028
Notre série	Maroc	0,004

## 5. Dyslipidémie

Les patients atteints d'insuffisance rénale chronique ont fréquemment des profils lipidiques et lipoprotéiniques modifiés. Une condition connue sous le nom de dyslipidémie urémique qui est caractérisé par une hypertriglycémie, un taux élevé de lipoprotéines de densité intermédiaire et une réduction des taux de HDL-C. Les anomalies des lipoprotéines urémiques peuvent être un facteur important pour l'athérosclérose accélérée chez les patients dialysés. Des études ont démontré que l'homéostasie phospho-calcique et l'hyperparathyroïdie affectent la dyslipidémie urémique en supprimant les enzymes régulatrices des lipoprotéines [163-40].

Dans notre étude, la progression des CAC a été associée de manière statistiquement significative à un taux élevé de cholestérol total, un taux élevé de triglycérides et à un taux bas de cholestérol-HDL. Ces résultats sont comparables à de nombreuses études de la littérature [102, 116, 164].

**Tableau XIII: Le bilan lipidique selon différentes séries**

Série	Cholestérol T (p)	HDL-C (p)	Triglycérides (p)
Caroline K et al [164]	0,001	0,001	0,18
MESA [116]		0.001	0.001
Masahiro T [125]	NS	0,04	0,001
Notre série	0,05	0,04	0,029

## 6. La malnutrition

La prévalence de la malnutrition chez les patients en phase terminale d'IRC est très importante et affecte plus de 50% des patients [165]. Ses étiologies sont multifactorielles, elles comprennent la diminution des apports protéiques et caloriques, l'inflammation, le désordre hormonal, l'acidose métabolique, les comorbidités fréquentes chez l'hémodialysé, la dialyse inadéquate, la résistance aux facteurs anabolisants et la perte d'éléments nutritifs [166,167].

Frank F et al ont suggéré que la malnutrition chez les patient en IRCT est plutôt parmi les causes de maladies cardiovasculaires chez cette population et non pas une conséquence [168]. Dans une série de 5591 patients en IRCT, Frank F et al ont montré que l'hypoalbuminémie, qui est un marqueur de malnutrition chez l'hémodialysé, est associé à un risque élevé de mortalité cardiovasculaire chez cette population et qu'une diminution mensuelle de 0,1 g/dL d'albumine sérique était associée à un risque deux fois plus élevé de mortalité cardiovasculaire.

Plusieurs mécanismes physiopathologiques ont été proposés pour expliquer la relation entre la malnutrition et la survenue de maladies cardiovasculaires chez les patients hémodialysés. Il serait possible que l'hypoalbuminémie soit une réponse à l'état d'inflammation systémique, une situation qui mène au recrutement localisé de neutrophiles et de monocytes au niveau des plaques d'athéroscléroses ce qui pourrait promouvoir leurs ruptures [169,170].

L'association de l'hypoalbuminémie au développement et à la progression des calcifications vasculaires chez l'hémodialysé n'est pas encore bien étudiée. Dans notre série l'hypoalbuminémie a été associée de manière statistiquement significative à la progression des CAC alors que d'autres séries n'ont pas mis en évidence cette association [125, 138,122].

## VI. Autres facteurs de progression

### 1. Le sexe

Le sexe masculin est un facteur cardiovasculaire traditionnel non spécifique à l'IRC.

Dans notre série, la progression des calcifications coronaires ne diffère pas de manière statistiquement significative entre les deux sexes comme ce qui a été retrouvé dans la série de Geoffrey A [148] et Dominico R [138]. Cependant dans l'étude MESA [116] le sexe masculin est l'un des facteurs corrélés à la progression des calcifications coronaires.

**Tableau XIV : Le sexe dans différentes séries**

Série	Geoffrey A [148]	Dominico R [138]	MESA Study [116]	Notre série
Sexe (p)	NS	NS	0.001	NS

### 2. Le désordre du métabolisme phosphocalcique

Dans notre série, nous n'avons pas trouvé de corrélation entre les différents paramètres phosphocalciques et la progression des calcifications coronaires. Il est pourtant admis que dans l'insuffisance rénale, ces calcifications ont souvent été attribuées à la présence d'anomalies comme l'hyperparathyroïdie, l'hyperphosphorémie et l'augmentation du produit phosphocalcique. Ce dérèglement du métabolisme phosphocalcique commence dans les stades précoces de l'insuffisance rénale et continue pendant toute la durée de la progression de la maladie [171,172].

#### 2.1. Hyperphosphatémie et hypercalcémie

Les patients atteints d'IRC avancée développent une hyperphosphatémie en raison d'une altération de l'excrétion rénale du phosphate [173]. Beaucoup d'études ont montré que les CV sont étroitement associées aux taux sériques de calcium, de phosphate et du produit phosphocalcique Ca×P [172,174,175]. Il a été aussi prouvé que les patients qui ont des taux élevés de phosphate présentent une progression rapide des CV [176].

## **Calcifications coronaires chez l'hémodialyse chronique : Facteurs de progression et impact sur la morbi-mortalité**

---

Des études expérimentales ont démontré que dans des conditions normales de phosphate, le calcium joue un rôle dans le développement du CV en stimulant la minéralisation des VSMC [177].

De plus, avec un taux élevé de phosphate, cette minéralisation calcique est accélérée en synergie [177,178]. L'hyperphosphatémie peut induire directement des lésions vasculaires et indirectement elle stimule la différenciation ostéoblastique par un co-transporteur phosphocalcique dépendant [179].

Jono et al [180] ont suggéré que l'élévation du taux intracellulaire de phosphate peut directement stimuler les VSMC et les transformer en cellules calcifiantes en activant des gènes associés à la fonction ostéoblastique.

Dans un modèle animal, le groupe de Giachelli [181] a fait une expérience chez des souris en utilisant différents régime alimentaire ce qui a permis de classer les CV en modérées à sévères selon le type de régime alimentaire. A la fin de l'expérience les calcifications artérielles ont remarquablement progressé une fois que les animaux suivent un régime à haute teneur en phosphates, ce qui suggère que l'hyperphosphatémie est un accélérateur marqué des CV [181].

Parmi les nombreux facteurs pathogènes qui contribuent à l'apparition et à la progression des CAC, la concentration sérique du phosphore joue un rôle majeur [182,183]. La relation entre la concentration du phosphore, les CAC et les événements cardiovasculaires est plus complexe que ce qu'on pensait auparavant [183,184]. Le phosphore peut accélérer le développement et la progression des CAC par les précipitations passives et le processus à médiation cellulaire, ce dernier étant plus important que le premier [183].

Plusieurs évaluations antérieures des CAC chez les patients hémodialysés ont été effectuées. Dans l'étude CRIC, il a été constaté qu'un taux de phosphate sérique élevé était associé à une augmentation du score coronaire calcique d'Agaston, ce qui appuie l'idée d'une relation dose-réponse positive déjà établie entre le phosphate sérique et la prévalence des CAC [185].

Non seulement l'hyperphosphatémie, mais aussi son traitement peut favoriser le

## **Calcifications coronaires chez l'hémodialyse chronique : Facteurs de progression et impact sur la morbi-mortalité**

---

processus de calcification et augmenter la progression des CAC. Il a été prouvé que l'utilisation des chélateurs de phosphore à base de calcium est fortement associée au développement et à la progression des CAC en raison de la grande quantité de calcium ingéré et l'hypercalcémie qui en résulte. Ainsi, des approches telles que la limitation de l'utilisation des chélateurs calciques du phosphore et la mise en œuvre de l'utilisation de Sevelamer; un chélateur non calcique du phosphore, ont été entrepris pour modifier le développement ou la progression des CAC [186,126].

Une étude dont le but était d'évaluer la progression des CAC sur une durée de 18 mois, chez des patients hémodialysés selon la prise des chélateurs calciques ou non calciques du phosphore, a montré que la progression des CAC chez les sujets recevant les chélateurs calciques était beaucoup plus importante par rapport aux sujets traités par le Sevelamer. L'augmentation de la médiane du score calcique d'Agaston durant les 18 mois était 11 fois plus élevé dans le groupe traité par les chélateurs calciques en comparaison avec le groupe traité par le Sevelamer ( $P = 0.01$ ) [148].

Dans une série des patients pré-dialysés, la progression des CAC était également liée de manière statistiquement significative à la prise des chélateurs non calciques du phosphore [187].

Dans notre étude, ce paramètre ne semblait pas influencer la progression des CAC et ceci pourrait être expliqué par une phosphatémie plutôt bien équilibrées chez nos patients.

### **2.2. PTH**

Les variations des taux la PTH plasmatique sont liées à une faible survie des patients atteints d'IRC, en effet la relation entre le taux normal de PTH et la vitesse de filtration glomérulaire reste un sujet de débat. Plusieurs études ont indiqué que la mortalité augmente nettement lorsque la PTH plasmatique diminue au dessous de 150 pg/ml ou lorsque elle dépasse 300 pg / ml. Il semble que le faible taux de PTH plasmatique est encore plus significativement associé à la progression des calcifications vasculaires que son taux élevé. Ceci est expliqué par le fait que la diminution du taux de PTH aboutit à la diminution de la capacité d'absorption du calcium et du

**Calcifications coronaires chez l'hémodialyse chronique :  
Facteurs de progression et impact sur la morbi-mortalité**

---

phosphate par l'os, ce qui conduit à leur élévation dans le plasma pour servir de substrat au processus de calcification [188].

Dans notre série, nous n'avons pas trouvé de corrélation significative entre la PTH et la progression des CAC comme c'est le cas dans d'autres études [116,126].

**Tableau XV : La PTH et la progression des CAC dans différentes séries**

Série	MESA [116]	Glenn M et al [126]	Notre Série
PTH (p)	0,35	0,11	0,78

**2.3. La vitamine D**

L'administration de la vitamine D pour traiter l'hyperparathyroïdie secondaire augmente l'absorption intestinale du calcium et de phosphore et augmente les niveaux de la calcémie et de phosphore [173,189,190].

Schroff et al [191] ont montré que le niveau de vitamine D est un prédictif important de l'augmentation de l'épaisseur des artères, de la rigidité et des calcifications vasculaires chez les enfants dialysés.

Dans notre série, nous n'avons pas trouvé une association significative entre l'administration de la Vitamine D et la progression des CAC comme c'est le cas dans plusieurs études [116, 122, 126,148].

**Tableau XVI : La vitamine D et la progression des CAC selon les différentes séries**

	Abigail M [122]	Glenn M et al [126]	MESA [116]	Geoffrey A [148]	Notre Série
Vit D (p)	0,62	0,67	NS	NS	0,78

Malgré une probable intervention des désordres phosphocalciques dans la progression des calcifications vasculaires, nous n'avons pas mis en évidence de corrélation entre eux. Ceci peut s'expliquer par la calcémie et la phosphorémie plutôt bien équilibrées dans notre série. Par ailleurs il est important de rappeler qu'il s'agit d'une étude à petit échantillon et que les valeurs biologiques utilisées ne sont pas forcément représentatives ou elles peuvent être influencées, voire normalisées, par les mécanismes adaptateurs, les précautions diététiques et la qualité de dialyse.

### **3. La fonction rénale**

L'insuffisance rénale est un facteur de risque indépendant dans le développement de la maladie coronarienne [192, 193]. Ceci a pu être démontré chez des populations ayant déjà des facteurs de risque de MCV; 41% d'événements cardiovasculaires chez les patients en IRT versus 13% chez ceux avec une fonction rénale normale. Selon Segura et al [194], dans une analyse multivariée, le facteur de risque indépendant le plus significatif pour un événement cardiovasculaire est le fait de développer une IRC.

Dans la littérature, plusieurs études ont démonté l'association de la fonction rénale à l'incidence des calcifications coronaires [195, 196, 197, 116], mais très peu sont les travaux qui ont étudié son association à la progression des CAC.

Dans l'étude CRIC [123] Joshua D et al ont identifié les facteurs de progression des CAC chez des malades en IRC. Le DFG a été significativement associé à la progression des CAC chez cette population.

Dans le cadre de l'étude CRIC, Matthew J et al [198] ont étudié la relation du DFG avec la progression des CAC chez 1908 malades atteints de maladies rénales chroniques. Le DGF est apparu fortement lié au CAC surtout quand  $DFG < 30 \text{ mL/ min/1.73 m}^2$ .

Tuttle et al ont également étudié la progression des CAC chez 838 patients, sur une durée de 6 ans avec répétition du coroscanner tous les 2 ans. A la fin de l'étude le DFG était parmi les principaux facteurs indépendants de la progression des CAC [143].

Une autre étude longitudinale faite chez 5888 à partir de l'étude MESA (âge moyen 62 ans, la moyenne du DFG 87 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) sur une durée de 4 ans. La microalbuminurie a été associée à l'incidence et à la progression des CAC. Les participants qui avaient initialement une microalbuminurie étaient plus susceptibles d'avoir un score calcique d'Agaston plus élevées par rapport à ceux sans microalbuminurie [144].

#### **4. Les anti-vitamine K**

Les anti-vitamines K (AVK) sont des médicaments de référence dans la prise en charge de nombreuses affections cardiovasculaires. Ils bloquent le cycle de la vitamine K et la participation de celle-ci à la gamma-carboxylation enzymatique de nombreuses protéines. Ils empêchent l'activation des facteurs de coagulation dits vitamine K-dépendants freinant ainsi la coagulation. Mais d'autres protéines restent également inactives en présence d'AVK. C'est le cas de la matrix Gla-protein (MGP), protéine jouant un rôle inhibiteur majeur dans le développement des calcifications vasculaires. De plus en plus d'arguments expérimentaux et épidémiologiques indiquent que l'utilisation des AVK pourrait favoriser l'apparition de calcifications vasculaires et aggraver le risque cardiovasculaire. Ce risque semble en outre majoré chez les patients insuffisants rénaux chroniques ou diabétiques et serait lié à une baisse de l'activité de la MGP [199]. Plusieurs études épidémiologiques ont trouvé une association positive entre l'augmentation des calcifications vasculaires et le traitement par les AVK [200, 201,202].

## 5. Fibroblast growth factor-23

Le FGF-23 est une hormone produite par les ostéoblastes. Il est impliqué dans la régulation du métabolisme de phosphate et de la vitamine D [203, 204,205]. La réduction de l'activité du FGF-23 est associée aux calcifications vasculaires et des tissus mous [206]. Le FGF-23 peut réduire les calcifications vasculaires par inhibition de l'activité de la vitamine D [207].

Abigail M et al [122] ont réalisé une étude sur la l'association de FGF-23 à la progression des CAC chez des patients nouvellement mis en dialyse et ils ont rapporté que la progression des CAC a été fortement lié à des taux élevé de FGF-23. Joshua D et al ont également associé la sévérité du score calcique coronaire chez les patients dialysés aux taux élevés de FGF-23. Cependant selon J.J. Scialla et al le FGF-23 ne semble pas influencer la progression des CAC chez les patients atteints de MRC [208].

**Tableau XVII : FGF-23 dans différentes séries**

	Abigail M [122]	Joshua D[123]	Julia J [208]
FGF-23 (p)	0,001	0,001	0,38

## VII. Impact des calcifications coronaires sur la morbi-mortalité

Les calcifications vasculaires et notamment les calcifications de l'artère coronaire sont un facteur de risque indépendant de mortalité cardiovasculaire dans la population générale [209]. Chez les patients hémodialysés les CAC sont un indicateur majeur d'événements cardiovasculaires, de mortalité cardiovasculaire et de mortalité toutes causes [124,210].

La mesure des CAC, exprimée en score calcique, est étroitement liée à la sténose coronaire et par conséquent, le dépistage précoce et le traitement de la maladie coronarienne pourrait améliorer le taux de survie des patients hémodialysés chroniques [211].

### 1. Impact des CAC sur la survie chez le hémodialysés

La présence des CAC identifie avec précision l'athérosclérose coronaire et leur progression peut prédire la probabilité de survie et la survenue de futurs événements cardiovasculaires chez les hémodialysés [211].

Dans notre série, la probabilité de survie des patients est fortement liée à la présence des calcifications coronaires et plus le grade calcique est élevé plus la probabilité de survie est faible, comme a été rapporté par GA Block et al [124], dans une série de 127 patients hémodialysés chronique, le taux de survie chez les malades dont le score CAC  $\geq 400$  a été associé à un risque de mortalité de plus de quatre fois par rapport à ceux dont le score CAC  $< 400$ .

Matsuoka et al [212] ont rapporté que les calcifications coronaires sont un facteur de risque indépendant de mortalité toutes causes chez les hémodialysés chroniques. Ils ont étudié l'impact du score coronaire calcique élevé sur la survie de 104 patient hémodialysés, la médiane du score calcique était 200 et la probabilité de survie chez Les malade avec un score calcique  $>200$  était nettement inférieur comparativement à ceux présentant un score calcique  $<200$ .

## 2. Association des CAC aux événements cardiovasculaires

Dans notre série, après 6 ans d'évolution, nous avons constaté que 66.6% des patients qui avaient des calcifications coronaires ont présenté un événement d'ischémie cardiaque contre seulement 14% chez le groupe sans calcifications coronaires. C'est également le cas dans l'étude de Matsuoka et al [212], 57,1% des patients ayant un score coronaire élevé >200 avaient développé une cardiopathie ischémique contre seulement 4,3% chez les patients avec un score coronaire <200.

Les résultats de l'étude CRIC [17] ont indiqué que les CAC sont fortement associées et de façon significative au risque de maladies cardiovasculaires, d'infarctus de myocarde, d'insuffisance cardiaque et de mortalité toutes causes chez les patients en IRC.

Dans l'étude PACC (Prospective Army Coronary Calcium ), Allen J et al [213] ont également montré qu'il existe une forte relation indépendante entre l'existence des CAC, le SCAC et le risque de survenue d'événements CV.

La valeur pronostic des calcifications coronaires fait donc l'objet de plusieurs investigations, elle devient de plus en plus un facteur de risque supplémentaire des maladies coronaires. Dans notre étude la présence de calcifications coronaires a un impact significatif sur la probabilité de survie chez les patients hémodialysés. Le score coronaire a également une influence significative sur la survie, plus le score coronaire est élevé plus la probabilité de survie est moindre. Nous avons également conclu à ce que les CAC sont un indicateur de survenue d'événements cardiovasculaires, de mortalité cardiovasculaire et de mortalité toute cause chez les hémodialysés chroniques.

## VIII. Les points forts et les limites de notre étude

Notre étude avait plusieurs points forts. Il s'agit de la première analyse des facteurs de progression des CAC chez les patients hémodialysés chroniques au Maroc. Tous les patients ont bénéficié de coroscanner avec calcul du score calcique à deux reprises; au début de notre étude et après six ans d'évolution sans aucun perdu de vu. Cependant la principale limite de notre étude est la petite taille de l'échantillon d'autant plus qu'il y avait plusieurs décès au cours du suivi, de plus nos constatations intéressent seulement les patients hémodialysés et des futures investigations seront nécessaires pour évaluer les facteurs de progression des CAC chez des patients sans MRC.

## IX. Stratégies préventives

L'importance du contrôle des taux de phosphore sérique et les valeurs du produit phosphocalcique est largement reconnue. Plus récemment, il a été suggéré que les valeurs considérées comme sûres précédemment peuvent ne pas être optimales pour éviter le risque de calcification vasculaire. La restriction de phosphate alimentaire est importante, mais généralement ce n'est pas suffisant pour contrôler les niveaux de phosphore sérique chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Afin de limiter le développement de calcifications vasculaires, les guidelines K/DOQI ont émis des recommandations pour le niveau sanguin de calcium, de phosphore et de PTH selon les stades d'IRC [214].

La prévention des CAC chez les patients hémodialysés est axée sur une surveillance adéquate des désordres du métabolisme phosphocalcique et des facteurs de risque cardiovasculaires classiques. Elle est nécessaire aux stades précoces de la maladie rénale chronique pour réduire la morbidité et la mortalité associées à ces calcifications.

## X. Le Dépistage

L'intérêt de notre étude était d'apprécier le profil épidémiologique des calcifications coronaires chez l'hémodialysé chronique et dépister les facteurs de progression de ces calcifications, afin de contrôler cette progression et diminuer la morbi-mortalité chez cette population. Nos résultats prouvent la fréquence accrue des calcifications vasculaires en dialyse et incitent à leur dépistage précoce.

Les évolutions technologiques récentes des scanners multicoupes ont permis une amélioration considérable de leur performance diagnostique notamment dans la détection de la maladie coronaire [128,129]. Ces évolutions technologiques, tant au plan de la performance que de la réduction de dose permettront probablement de reconsidérer l'ensemble de ses indications. La question actuellement posée est de savoir quand et comment il peut s'intégrer dans la gestion diagnostique et l'évaluation pronostique des patients suspects de maladie coronaire. Devant la forte valeur prédictive négative de cette méthode, on peut imaginer le proposer comme un pré-test chez les patients à faible risque ou lorsque la symptomatologie n'est pas convaincante, en vue de réduire le nombre de coronarographie normale dans ce type de population.

Des études doivent être menées, afin de mieux préciser la place du coroscanner dans la prise en charge des patients coronariens et peut être de l'insuffisant rénal chronique non encore dialysé.



*CONCLUSION*

Plusieurs études de cohortes prospectives ont montré que la présence et la progression des calcifications des artères coronaires permettent d'identifier l'athérosclérose coronaire et de prédire le risque de maladies cardiovasculaires et de mortalité toutes causes dans la population générale.

Notre étude a confirmé la fréquence accrue des CAC chez l'hémodialysé. Le recours au scanner multicoups constitue un moyen non invasif, valide et précis pour le dépistage de cette complication chez la population à risque. Des analyses longitudinales ont identifié plusieurs facteurs de risque traditionnels de progression des CAC dans la population générale. Cependant, les facteurs de progression de ces calcifications n'ont pas été bien étudiés chez les patients atteints d'IRC et les nouveaux facteurs de progression ont surtout été évalués dans des analyses transversales. Notre étude suggère que l'âge avancé, le diabète, la dyslipidémie, l'hypoalbuminémie et l'inflammation pourraient accélérer la progression des CAC chez les patients hémodialysés. La réduction de la fonction rénale et le désordre du métabolisme phosphocalcique seraient également des facteurs de progression des CAC chez l'insuffisant rénal chronique comme a été rapporté par d'autres travaux. Dans notre série, nous avons également conclu à ce que les CAC constituent un prédictif majeur d'événements cardiovasculaires, de mortalité cardiovasculaire et de mortalité toutes causes chez les hémodialysés.

D'autres études sont justifiées pour confirmer ces résultats et pour mettre au point des nouveaux traitements visant à ralentir la progression des CAC chez les patients atteints d'IRC. Une stratégie préventive axée sur une surveillance adéquate des désordres du métabolisme phosphocalcique et des facteurs de risque cardiovasculaires classiques est également nécessaire aux stades précoces de la maladie rénale chronique pour réduire la morbidité et la mortalité associées à ces calcifications.



*RÉSUMÉS*

## Résumé

### **Introduction**

Les affections cardiovasculaires constituent la première cause de morbidité et de mortalité en hémodialyse chronique. Les calcifications des artères coronaires sont très fréquentes et sont plus graves chez les patients atteints de maladie rénale chronique. La présence et la progression de ces calcifications permettent d'identifier l'athérosclérose coronaire et de prédire le risque de maladies cardiovasculaires et de mortalité toutes causes chez cette population.

Le but de notre travail était de déterminer les facteurs de progression des CAC et d'évaluer l'impact de ces calcifications sur la mortalité globale et sur la survenue d'événements ischémiques myocardiques chez une population d'hémodialisés chroniques.

### **Matériel et méthodes**

Il s'agit d'une étude de cohorte ambispective de dépistage, s'étalant sur une période de 6 ans, de décembre 2012 à mars 2018, incluant 49 patients hémodialisés chroniques, ayant bénéficié d'un dépistage des calcifications coronaires par le scanner multi-coupe ultra-rapide.

Initialement les données cliniques, biologiques et radiologiques ont été recueillies auprès de patients hémodialisés chroniques au niveau du premier centre médico-chirurgical d'Agadir. Après six ans d'évolution, 21 sont décédés et nous avons recueilli à nouveau les mêmes paramètres cliniques, biologiques et radiologiques chez les 28 patients en vie.

### **Résultats**

Les CAC étaient retrouvées dans 49% des cas avec un âge moyen de 58.31 ans. Les néphropathies causales les plus fréquentes étaient d'origine diabétique et vasculaire. Tous les patients avec des calcifications coronaires à l'inclusion ont vu légèrement progresser et de manière significative leur score calcique coronaire; la médiane du SCCA était de 59 en 2012 contre une médiane de 62 en 2018. 66.6% des patients avec calcifications coronaires ont

présenté un événement d'ischémie cardiaque contre seulement 14% chez le groupe sans calcifications coronaires. En comparant le groupe qui a vu progresser les CAC avec le groupe sans progression des CAC nous avons conclu à ce que la progression de ces calcifications a été principalement corrélée et de façon significative à l'âge avancé, au diabète, à l'inflammation, à l'hypoalbuminémie, à un taux élevé de cholestérol total, un taux élevé de triglycéride et à un taux bas cholestérol HDL. Aucune différence significative n'était notée concernant le sexe, l'ancienneté en hémodialyse ou les paramètres phosphocalciques. La probabilité de survie des patients a été fortement liée à la présence des CAC et à la sévérité du SCCA.

### **Discussion**

Les résultats de notre étude témoignent de la grande prévalence des CAC en hémodialyse. L'âge avancé, le diabète, l'hypoalbuminémie, la dyslipidémie et l'inflammation seraient des facteurs de progression des CAC chez l'hémodialysé chronique. Bien que les paramètres phosphocalciques ne soient pas impliqués dans notre série, il est admis que le désordre du métabolisme phosphocalcique ainsi que l'usage de chélateurs calciques de phosphore pourraient accélérer la progression de ces calcifications. Il a été aussi prouvé que les CAC sont un facteur de risque indépendant de mortalité cardiovasculaire et de mortalité toutes causes chez les hémodialysés chroniques.

### **Conclusion**

Le scanner multicoupe ultra-rapide est un moyen non invasif, valide et précis permettant le dépistage et le suivi de cette complication en hémodialyse. D'autres études sont justifiées pour confirmer ces résultats et pour mettre au point de nouveaux traitements visant à ralentir la progression des CAC chez les patients hémodialysés.

## Abstract

### **Introduction**

Cardiovascular diseases are the leading cause of morbidity and mortality in chronic hemodialysis. Coronary artery calcifications are very frequent and more severe in patients with chronic kidney disease. The presence and progression of these calcifications allow coronary atherosclerosis to be identified and the risk of cardiovascular disease and all-cause mortality to be predicted in this population.

The purpose of our work is to determine the progression factors of CAC and to evaluate the impact of these calcifications on overall mortality and on the occurrence of myocardial ischemic events in a population of chronic hemodialysis patients.

### **Materials and methods**

This is an ambispective screening cohort study, covering a period of 6 years, from december 2012 to march 2018, including 49 chronic hemodialysis patients, who were screened for coronary calcifications by the ultra-fast multi-cut scanner.

Initially clinical, biological and radiological data were collected from chronic hemodialysis patients at the first medical and surgical centre in Agadir. After six years of evolution, we have collected the same clinical, biological and radiological parameters again in all patients.

### **Results**

CAC were found in 49% of cases with an average age of 58.31 years. The most common kidney disease origin was diabetes and vascular origin. All patients with coronary calcifications at inclusion had a slight and significant increase in their coronary calcium score; the SCCA median was 59 in 2012 compared to a median of 62 in 2018. 66.6% of patients with coronary calcifications had a cardiac ischemia event compared to only 14% in the group without coronary calcifications. By comparing the group that had progress in CAC with the group without progress

in CAC, we concluded that the progression of these calcifications was significantly correlated with advanced age, diabetes, hypoalbuminemia, inflammation, high total cholesterol, high triglyceride and low HDL cholesterol. No significant differences were noted regarding gender, dialysis duration or markers of phosphocalcic metabolism. The probability of survival of patients was strongly related to the presence of CAC and the severity of SCCA.

### **Discussion**

The results of our study show the high prevalence of CAC in hemodialysis. Old age, diabetes, dyslipidemia, hypoalbuminemia and inflammation are thought to be factors in the progression of CAC in chronic hemodialysis. Although calcium phosphate parameters are not involved in our study, it is recognized that the disorder of calcium phosphate metabolism as well as the use of calcium phosphorus chelators could accelerate the progression of these calcifications. CAC have also been shown to be an independent risk factor for cardiovascular mortality and all-cause mortality in chronic hemodialysis patients.

### **Conclusion**

ultra-fast multi-slice scanner is a non-invasive, valid and accurate means of screening and monitoring this complication in hemodialysis. Further studies are warranted to confirm these results and to develop new therapies to slow the progression of CAC in hemodialysis patients.

## ملخص

### مقدمة

أمراض القلب والأوعية الدموية هي أول أسباب الاعتلال والوفيات عند مرضى غسيل الكلى المزمن. تعتبر تكتلات الشريان التاجي شائعة جدا وأكثر شدة لدى المرضى الذين يعانون من مرض الكلى المزمن. إن وجود وتطور هذه التكتلات يمكننا من تشخيص تصلب الشرايين التاجية والتنبؤ بخطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية والوفيات بمختلف أسبابها لدى هذه الفئة من المرضى.

الغرض من دراستنا هو تحديد عوامل تطور تكتلات الشريان التاجي و تأثير هذه التكتلات على معدل الوفيات الإجمالي وعلى وقوع الأحداث الإقفارية للقلب لدى مجموعة من مرضى غسيل الكلى المزمن.

### المواد والمنهجية

هذه الدراسة أمبسيكتيف، امتدت على مدى 6 سنوات، من ديسمبر 2012 إلى مارس 2018، وتهم 49 مريضاً يعانون من مرض غسيل الكلى المزمن، تم فحصهم من أجل التكتل التاجي بواسطة ماسح ضوئي سريع متعدد القطع.

في البداية تم جمع البيانات السريرية والبيولوجية والإشعاعية لمرضى غسيل الكلى المزمن في المركز الطبي والجراحي الأول في أغادير. بعد ست سنوات من التطور، تم جمع نفس المعلومات السريرية والبيولوجية والإشعاعية مرة أخرى لدى جميع المرضى.

### النتائج

تم العثور على تكتلات الشريان التاجي لدى 49 % من الحالات بمتوسط عمر 58.31 سنة. كان أصل مرض الكلى الأكثر شيوعاً هو مرض السكري و اعتلال الكلية الوعائي. جميع المرضى الذين يعانون من تكتلات الشرايين التاجية في البداية كان لديهم زيادة طفيفة و ملموسة في نقاط الكالسيوم التاجية لديهم؛ كان متوسط نقاط الكالسيوم التاجية هو 59 سنة 2012 مقارنة بمتوسط 62 سنة 2018. وكان 66.6% من المرضى الذين يعانون من تكتلات الشرايين التاجية حدث لديهم مرض القلب الإقفاري

مقارنة مع 14% فقط عند المجموعة التي لم يكن لديها تكلسات الشريان التاجي. بمقارنة المجموعة التي شهدت تطور في تكلسات الشريان التاجي مع المجموعة التي لم تتطور لديها تكلسات الشريان التاجي، توصلنا إلى أن تطور هذه التكلسات كان مرتبطاً بشكل كبير مع التقدم في العمر، مرض السكري، نقص البومين الدم، الالتهاب، ارتفاع الكوليسترول الكلي والدهون الثلاثية إضافة إلى انخفاض البروتين الشحمي مرتفع الكثافة. لم تلاحظ أية فروق ذات دلالة إحصائية بشأن الجنس، طول أمد غسيل الكلى أو عوامل الفوسفات والكالسيوم. ارتبط احتمال بقاء المرضى على قيد الحياة بشكل ملحوظ بوجود تكلسات الشريان التاجي وشدة نقاط الكالسيوم التاجية.

### مناقشة

أظهرت نتائج دراستنا ارتفاع معدل انتشار تكلسات الشريان التاجي في غسيل الكلى، قد يكون التقدم في السن، مرض السكري، اضطرابات شحوم الدم، نقص البومين الدم إضافة إلى الالتهابات إحدى عوامل تطور تكلسات الشريان التاجي عند مرضى غسيل الكلى المزمن. على الرغم من أن عوامل الفوسفات والكالسيوم لم يكن لها تأثير في نتائج دراستنا، فمن المعترف به أن اضطرابات استقلاب الفوسفات والكالسيوم وكذلك استخدام مخفضات الفوسفور التي لا تحتوي على الكالسيوم يمكن أن يسرع تطور هذه التكلسات. وقد تبين أيضاً أن تكلسات الشريان التاجي عامل مستقل للوفيات الناجمة عن أمراض القلب والشرابين والوفيات بمختلف أسبابها عند مرضى غسيل الكلى المزمن.

### الخاتمة

يعتبر الماسح الضوئي السريع متعدد القطع وسيلة سطحية صالحة ودقيقة تمكن من كشف وتتبع هذه التكلسات عند مرضى غسيل الكلى المزمن. كل هذا يبرر حاجتنا إلى مزيد من الدراسات لتأكيد هذه النتائج وتطوير علاجات جديدة تهدف إلى الحد من تطور تكلسات الشريان التاجي عند هذه الفئة من المرضى.



## **ANNEXE 1 : Fiche d'exploitation**

**Nom et prénom :**

**Age :**                      **Sexe :** F  M                       **Poids :**                      **Taille**

**ATCD médicaux :** Diabète       HTA                       Dyslipidémie

Obésité :                       Cardiopathie ischémique

**ATCD toxique :** Tabac

**ATCD chirurgicaux :** opéré(e) : oui  non

**La néphropathie causale :** Glomérulonéphrite chronique

Néphropathie diabétique

Néphrite interstitielle chronique

Polykystose rénale

Indéterminée

**L'ancienneté de l'hémodialyse en mois :**

**Les traitements en cours :**      Antihypertenseurs

Dérivés de la vitamine D

Calcimimétiques

Chélateur de phosphore

Calcium oral

Anti vitamin K

**Calcifications coronaires chez l'hémodialyse chronique :  
Facteurs de progression et impact sur la morbi-mortalité**

**Les données cliniques et biologiques des hémodialysés:**

Données	Valeurs début	Valeurs fin
Données cliniques		
IMC (kg/m <sup>2</sup> )		
PAS (mmHg)		
PAD (mmHg)		
Données biologiques		
Calcémie (mmol/l)		
Phosphorémie (mmol/l)		
produits phosphocalciques (mmol/l)		
Parathormone (pg/ml)		
25 OH vit D (nmol/l)		
Albuminémie (g/l)		
Phosphatase Alcanine (UI/l)		
Hémoglobine (g/l)		
Ferritinémie (ug/l)		
Cholestérolémie (g/l)		
HDL cholestérol (g/l)		
LDL cholestérol		
Triglycérides (g/l)		
CRP (mg/l)		
Acide urique (mg/l)		
Kt/V		

**Les résultats des explorations radiologiques :**

➤ **Coroscaner**

	Début de l'étude		Fin de l'étude	
	présente	Absente	présente	Absente
Calcifications de l'artère coronaire gauche				
Calcifications de l'artère circonflexe				
Calcifications de l'artère interventriculaire ant				
Calcification de l'artère coronaire droite				
<i>Calcification de l'artère interventriculaire post</i>				
<i>Calcifications de l'artère diagonale</i>				
Calcifications de l'aorte				

**Calcifications coronaires chez l'hémodialyse chronique :  
Facteurs de progression et impact sur la morbi-mortalité**

---

	Valeur début	valeur fin
Nombre d'artères coronaires atteintes		
Score calcique coronaire total		
Grade calcique		

**Patient :** en vie  décédé(e)

**Cause du décès :** .....

**Autres évènements cliniques :**

- Cardiopathies ischémiques
- AVC ischémique
- Artériopathies des membres inférieurs



*BIBLIOGRAPHIE*

1. **NR Hill, ST Fatoba, JA Hirst et al.**  
Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis.  
*PLoS ONE 2016 ;11(7) :e0158765.*
  
2. **A Sanyaolu, Chuku Okorie, Rochelle Annan et al.**  
Epidemiology and management of chronic renal failure: a global public health problem.  
*Biostatistics and Epidemiology International Journal 2018 ;1(1): 11-16.*
  
3. **A J Collins et al.**  
United States Renal Data System 2008 Annual Data Report.  
*Am J Kidney Dis 2009;53(suppl 1):S1-S374.*
  
4. **M J Sarnak**  
Cardiovascular complications in chronic kidney disease.  
*Am J Kidney Dis 2003;41(suppl 5):S11-S17.*
  
5. **B R Hemmelgarn, B J Manns , A Lloyd A et al.**  
Alberta Kidney Disease Network. Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes.  
*JAMA 2010;303(5):423-429.*
  
6. **PS Parfrey**  
Is Renal insufficiency an atherogenic state ? Reflections on prevalence, incidence, and risk.  
*Am J Kidney Dis 2001;37:154-156.*
  
7. **PS Parfrey**  
Cardiac disease in dialysis patients: diagnosis, burden of disease, prognosis, risk factors and management.  
*Nephrol Dial Transplant 2000;15:S58-S68.*
  
8. **AK Cheung , MJ Sarnak , G Yan et al.**  
Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients.  
*Kidney Int, 2000, 58, 353-362.*

- 9. S Mathew et al.**  
Reversal of the adynamic bone disorder and decreased vascular calcification in chronic kidney disease by sevelamer carbonate therapy.  
*J Am Soc Nephrol* 2007;18(1):122–30.
- 10. K R Neves et al.**  
Vascular calcification: contribution of parathyroid hormone in renal failure.  
*Kidney International* 2007;71(12):1262–1270.
- 11. SA Peters, M Bakker, HM Ruijter, ML Bots**  
Added value of CAC in risk stratification for cardiovascular events: a systematic review.  
*Eur J Clin Invest* 2012;42(1):110–116.
- 12. SC Smith, P Greenland, SM Grundy**  
Prevention V report: beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention.  
*Executive summary. Circulation* 2000;101:111–6.
- 13. R Detrano, AD Guerci, J J Carr, DE Bild et al.**  
Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups,  
*N Engl J Med* 2008;358:1336–1345.
- 14. R J M W Rennenberg, A G H Kessels, L J Schurgers et al.**  
Vascular calcifications as a marker of increased cardiovascular risk: A metaanalysis, Vasc Heal.  
*Risk Manag* 2009;5:185–197.
- 15. M J Budoff, J E Hokanson, K Nasir et al.**  
Progression of coronary artery calcium predicts all-cause mortality,  
*JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3:1229–1236.
- 16. M J Budoff, R Young, V A Lopez et al.**  
Progression of coronary calcium and incident coronary heart disease events: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis),  
*J Am Coll Cardiol* 2013;61:1231–1239.

- 17. J Chen, MJ Budoff, MP Reilly et al.**  
Coronary Artery Calcification and Risk of Cardiovascular Disease and Death Among Patients With Chronic Kidney Disease.  
*JAMA Cardiol* 2017;2(6):635–643.
- 18. JT Wilkieson, MO Rahman, AS Gangji et al.**  
Coronary artery calcification, cardiovascular events, and death: a prospective cohort study of incident patients on hemodialysis.  
*Canadian Journal of Kidney Health and Disease* 2015;2:29.
- 19. A Bashir, WE Moody, NC Edwards et al.**  
Coronary artery calcium assessment in CKD: utility in cardiovascular disease risk assessment and treatment.  
*Am J Kidney Dis* 2015;65(6):937–948.
- 20. C Jacob, C Couchoud, M Shajaei et al.**  
Moyens thérapeutiques pour ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte  
*Néphrologie & Thérapeutique* 2005;1(2):84–89.
- 21. L Jeonghwan, PL Jung, JH Hwang, HM Jang et al.**  
Early Nephrology Referral Reduces the Economic Costs among Patients Who Start Renal Replacement Therapy: A Prospective Cohort Study in Korea. *PLOS ONE* 2014; 9(6): e99460.
- 22. AS Levey, J Coresh, M El Nahas et al.**  
The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report.  
*Kidney Int* 2011; 80(1):17–28.
- 23. S Charriere, N Rognant, F Chiche, A Cremer et al.**  
Insuffisance rénale chronique et maladie cardiovasculaire.  
*Ann Cardiol Angeiol* 2009;58: 40–52.

- 24. E Villar**  
Facteurs de risque cardiovasculaire et génétique : le point de vue du néphrologue.  
*Nephrol Ther 2006;2: 208-12.*
- 25. F Madore**  
Facteurs de risque vasculaire et insuffisance rénale.  
*Med Sci 2004;20:1100-03.*
- 26. H Benamera, J Lefèvre, A Deburea, C Gaultiera**  
Coronaropathie et angioplastie coronaire dans l'insuffisance rénale dialysée.  
*Ann Cardiol Angeiol 2007;56:10-15.*
- 27. MY Speer, CM Giachelli**  
Regulation of cardiovascular calcification.  
*Cardiovasc Pathol 2004;13:63-70.*
- 28. R Agarwal, AR Nissenson, D Batlle et al.**  
Prevalence, treatment, and control of hypertension in chronic hemodialysis patients in the United States. *Am J Med 2003;115:291.*
- 29. R Agarwal, J Flynn, V Pogue et al.**  
Assessment and management of hypertension in patients on dialysis.  
*J Am Soc Nephrol 2014;25:1630.*
- 30. LS Ernesto, LL Mark, FE Johannes**  
Chronic Kidney Disease effects on the Cardiovascular System,  
*Circulation 2007;116:85-97*
- 31. S Charriere , N Rognant , F Chiche, A Cremer et al.**  
Insuffisance rénale chronique et maladie cardiovasculaire.  
*Annales de Cardiologie et d'Angéiologie,2009 ;58:40-52.*
- 32. RT Gansevoort, R Correa-Rotter, BR Hemmelgarn, K Matsushita et al.**  
Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention.  
*The Lancet 2013;382:339-349.*

**33. C Zoccali**

Left ventricular mass index as an outcome measure in clinical trials in dialysis patients: a word of caution.

*Am J Nephrol* 2011;33:370-2.

**34. GM London**

Left ventricular alterations and end-stage renal disease.

*Nephrol Dial Transplant* 2002;17(suppl1):29-36.

**35. T Hayashi, T Kimura, K Yasuda, Y Obi, K Lio et al.**

Prognostic significance of left ventricular hypertrophy observed at dialysis initiation depends on the pre-dialysis use of erythropoiesis-stimulating agents.

*Clin Exp Nephrol* 2013;17:294-303.

**36. GM London**

Left ventricular hypertrophy why does happen?

*Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:2-6.

**37. GM London, B Pannier, AP Guerin, J Blacher et al.**

Alterations of Left Ventricular Hypertrophy in and Survival of Patients Receiving Hemodialysis: Follow-up of an Interventional Study.

*J Am Soc Nephrol* 2001;12:2759-67.

**38. M. Vircoulon. Conséquences cardiaques de l'insuffisance rénale chronique.**

EMC-Néphrologie 2012.disponible sur : (<http://www.em-consulte.com/article/686203/consequences-cardiaques-de-l-insuffisance-renale-c>)

(consulté le 14.07.2018).

**39. F Beygui, R Dumaine, P Payot, JP Collet, R Choussat R, G Montalescot**

Explorations cardiaques chez l'hémodialysé et le transplanté rénal.

*Mt cardio* 2005;1:541-6.

40. **PA McCullough, V Agrawal, E Danielewicz et al**  
Accelerated atherosclerotic calcification and Monckeberg's sclerosis: a continuum of advanced vascular pathology in chronic kidney disease.  
*Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1585-98.
  
41. **A Rbaibi, N Zemraoui, A El Kharras, M El Amrani et al.**  
Bloc auriculo-ventriculaire chez les patients hémodialysés: à propos de quatre cas.  
*Research fr* 2014;1:1091.
  
42. **JH Qiao, RB Mertens, MC Fishbein, SA Geller**  
Cartilaginous metaplasia in calcified diabetic peripheral vascular disease : morphologic evidence of enchondral ossification.  
*Hum Pathol* 2003;34:402-7.
  
43. **LL Demer, Y Tintut**  
Vascular calcification : pathobiology of a multifaceted disease.  
*Circulation* 2008;117:2938-48.
  
44. **R Vattikuti, DA Towler**  
Osteogenic regulation of vascular calcification : an early perspective.  
*Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;286:686-696.
  
45. **M Abedin, Y Tintut, LL Demer**  
Vascular calcification : mechanisms and clinical ramifications.  
*Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:1161-70.
  
46. **RC Johnson, JA Leopold, J Loscalzo**  
Vascular calcification : pathobiological mechanisms and clinical implications.  
*Circ Res* 2006;99:1044-59.
  
47. **GM London et al**  
Association of bone activity, calcium load, aortic stiffness, and calcifications in ESRD.  
*J Am Soc Nephrol* 2008;19(9):1827-35.

- 48. K Nitta et al**  
Left ventricular hypertrophy is associated with arterial stiffness and vascular calcification in hemodialysis patients.  
*Hypertens Res 2004;27(1):47-52.*
- 49. R Shroff, DA Long, C Shanahan**  
Mechanistic insights into vascular calcification in CKD.  
*J Am Soc Nephrol 2013;24(2):179-89.*
- 50. HH Dao, R Essalihi, C Bouvet et al.**  
Evolution and modulation of age-related medial elastocalcinosis : impact on large artery stiffness and isolated systolic hypertension.  
*Cardiovasc Res 2005;66:307-17.*
- 51. MY Speer, CM Giachelli**  
Regulation of cardiovascular calcification.  
*Cardiovasc Pathol 2004;13:63-70.*
- 52. CM Giachelli**  
Mechanisms of vascular calcification in uremia.  
*Semin Nephrol 2004;24:401-2*
- 53. M Wu, C Rementer, CM Giachelli**  
Vascular calcification : an update on mechanisms and challenges in treatment.  
*Calcif Tissue Int 2013; 93:365-73.*
- 54. GM London, SJ Marchais, AP Guérin et al.**  
Arteriosclerosis, vascular calcifications and cardiovascular disease in uremia.  
*Curr Opin Nephrol Hypertens 2005;14:525-31.*
- 55. RH Weenig, LD Sewell, MD Davis et al.**  
Calciphylaxis: natural history, risk factor analysis, and outcome.  
*J Am Acad Dermatol 2007;56:569-579.*

56. **M Hayashi, I Takamatsu, Y Kanno, T Yoshida et al.**  
A case-control study of calciphylaxis in Japanese end-stage renal disease patients.  
*Nephrol Dial Transplant* 2012;27:1580-4.
57. **SU Nigwekar, M Wolf, RH Stern, JK Hix**  
Non uremic calciphylaxis causes: a systematic review.  
*Am J Clin Nephrol Soc* 2008;4:1139-43.
58. **DS Shah, DJ Williamson**  
A rare cause of ulceration with a promising new treatment. Calciphylaxis due to secondary hyperparathyroidism caused by vitamin D deficiency.  
*Clin Exp Dermatol* 2010;35:e90-3
59. **A Dosanjh, E Kebebew**  
Calciphylaxis : rare but fatal.  
*Curr Surg* 2005; 62:455-8.
60. **CM Shanahan, MH Crouthamel, A Kapustin et al.**  
Arterial calcification in chronic kidney disease : key roles for calcium and phosphate.  
*Circ Res* 2011;109:697-711.
61. **JH Qiao, RB Mertens, MC Fishbein et al.**  
Cartilaginous metaplasia in calcified diabetic peripheral vascular disease : morphologic evidence of enchondral ossification.  
*Hum Pathol* 2003;34:402-7.
62. **ZA Massy, R Mentaverri, A Mozar, M Brazier et al.**  
The pathophysiology of vascular calcification : are osteoclast-like cells the missing link ?  
*Diabetes Metab* 2008;34(Suppl 1):S16-20.
63. **ZA Massy, TB Drüeke**  
Vascular calcification.  
*Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013;22:405-12.

64. **KL Tyson, JL Reynolds, R McNair, Q Zhang et al.**  
Osteo/chondrocytic transcription factors and their target genes exhibit distinct patterns of expression in human arterial calcification.  
*Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:489-94.
65. **JL Reynolds, AJ Joannides, JN Skepper, R McNair, LJ Schurgers, D Proudfoot et al.**  
Human vascular smooth muscle cells undergo vesicle-mediated calcification in response to changes in extracellular calcium and phosphate concentrations : a potential mechanism for accelerated vascular calcification in ESRD.  
*J Am Soc Nephrol* 2004;15:2857-67.
66. **JL Reynolds, JN Skepper, R McNair, T Kasama et al.**  
Multifunctional roles for serum protein fetuin-a in inhibition of human vascular smooth muscle cell calcification.  
*J Am Soc Nephrol* 2005;16:2920-30.
67. **D Proudfoot, JN Skepper, L Hegyi, MR Bennett et al.**  
Apoptosis regulates human vascular calcification in vitro : evidence for initiation of vascular calcification by apoptotic bodies.  
*Circ Res* 2000;87:1055-62.
68. **A Pasch, S Farese, S Graber, W Richtering et al.**  
Nanoparticle-based test measures overall propensity for calcification in serum.  
*J Am Soc Nephrol* 2012;23:1744-52.
69. **ME Roy, SK Nishimoto**  
Matrix Gla protein binding to hydroxyapatite is dependent on the ionic environment : calcium enhances binding affinity but phosphate and magnesium decrease affinity.  
*Bone* 2002;31:296-302.
70. **AF Zebboudj, M Imura M, K Boström**  
Matrix GLA protein, a regulatory protein for bone morphogenetic protein-2.  
*J Biol Chem* 2002;277:4388- 94.

71. **AF Zebboudj, V Shin, K Boström**  
Matrix GLA protein and BMP2 regulate osteoinduction in calcifying vascular cells.  
*J Cell Biochem* 2003;90:756–65.
72. **LJ Schurgers, KJ Teunissen, MH Knapen, M Kwaijtaal et al.**  
Novel conformation-specific antibodies against matrix gamma-carboxyglutamic acid (Gla) protein : undercarboxylated matrix Gla protein as marker for vascular calcification.  
*Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1629–33.
73. **A Heiss, A DuChesne, B Denecke, J Grotzinger et al.**  
Structural basis of calcification inhibition by alpha 2-HS glycoprotein/fetuin-A. Formation of colloidal calciprotein particles.  
*J Biol Chem* 2003;278:13333–41.
74. **ER Smith, ML Ford, LA Tomlinson, C Rajkumar et al.**  
Phosphorylated fetuin-A-containing calciprotein particles are associated with aortic stiffness and a procalcific milieu in patients with pre-dialysis CKD.  
*Nephrol Dial Transplant* 2012;27:1957–66.
75. **M Herrmann, C Schafer, A Heiss, S Graber et al.**  
Clearance of fetuin-A-containing calciprotein particles is mediated by scavenger receptor-A.  
*Circ Res* 2012;111:575–84.
76. **M Herrmann, A Kinkeldey, W Jahnen-Dechent**  
Fetuin-A function in systemic mineral metabolism.  
*Trends Cardiovasc Med* 2012;22:197–201
77. **M Ketteler, P Bongartz, R Westenfeld, JE Wildberger et al.**  
Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis : a cross-sectional study.  
*Lancet* 2003;361:827–33.
78. **MA Hofmann Bowman MA, EM McNally**  
Genetic pathways of vascular calcification.  
*Trends Cardiovasc Med* 2012;22:93–8.

79. **KA Lomashvili, P Garg, S Narisawa et al.**  
Upregulation of alkaline phosphatase and pyrophosphate hydrolysis : potential mechanism for uremic vascular calcification.  
*Kidney Int 2008;73:1024- 30.*
80. **S Narisawa, D Harmey, MC Yadav et al.**  
Novel inhibitors of alkaline phosphatase suppress vascular smooth muscle cell calcification.  
*J Bone Miner Res 2007;22:1700-10.*
81. **M Morena et al.**  
A cut-off value of plasma osteoprotegerin level may predict the presence of coronary artery calcifications in chronic kidney disease patients.  
*Nephrol Dial Transplant 2009;24(11): 3389-97.*
82. **London GM, Marty C, Marchais SJ, Guerin AP et al.**  
Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease.  
*J Am Soc Nephrol 2004;15:1943-51.*
83. **Rodríguez-García M, Gómez-Alonso C, Naves-Díaz M, Díaz-Lopez JB et al.**  
Vascular calcifications, vertebral fractures and mortality in haemodialysis patients.  
*Nephrol Dial Transplant 2009;24:239-46.*
84. **Adeney KL, Siscovick DS, Ix JH, Seliger SL, Shlipak MG, Jenny NS, et al.**  
Association of serum phosphate with vascular and valvular calcification in moderate CKD.  
*J Am Soc Nephrol 2009;20:381-7.*
85. **Shanahan CM, Crouthamel MH, Kapustin A, Giachelli CM.**  
Arterial calcification in chronic kidney disease : key roles for calcium and phosphate.  
*Circ Res 2011; 109:697-711.*
86. **Steitz SA, Speer MY, Curinga G, Yang HY, Haynes P, Aebbersold R, et al.**  
Smooth muscle cell phenotypic transition associated with calcification : upregulation of Cbfa1 and downregulation of smooth muscle lineage markers.  
*Circ Res 2001;89:1147-54.*

87. **Madueno JA, Martinez-Moreno JM, Guerrero F, Munoz-Castaneda J et al.**  
High-phosphate-induced calcification is related to SM22alpha promoter methylation in vascular smooth muscle cells.  
*J Bone Miner Res* 2010;25:1996-2005.
88. **Son BK, Kozaki K, Iijima K, Eto M, Kojima T, Ota H, et al.**  
Statins protect human aortic smooth muscle cells from inorganic phosphate-induced calcification by restoring Gas6-Axl survival pathway.  
*Circ Res* 2006;98:1024-31.
89. **Son BK, Kozaki K, Iijima K, Eto M, Nakano T, Akishita M, et al.**  
Gas6/Axl-PI3K/Akt pathway plays a central role in the effect of statins on inorganic phosphate-induced calcification of vascular smooth muscle cells.  
*Eur J Pharmacol* 2007;556:1-8.
90. **Bouvet C, Moreau S, Blanchette J, de Blois D, Moreau P.**  
Sequential activation of matrix metalloproteinase 9 and transforming growth factor beta in arterial elastocalcinosis.  
*Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:856-62.
91. **West SL, Swan VJ, Jamal SA.**  
Effects of calcium on cardiovascular events in patients with kidney disease and in a healthy population.  
*Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(Suppl. 1):S41-7.
92. **Larsson TE, Olauson H, Hagstrom E, Ingelsson E, Arnlov J, Lind L, et al.**  
Conjoint effects of serum calcium and phosphate on risk of total, cardiovascular, and noncardiovascular mortality in the community.  
*Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:333-9.
93. **Peacock M.**  
Calcium metabolism in health and disease.  
*Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(Suppl 1):S23-30.

94. **Chen NX, O'Neill KD, Chen X, Moe SM.**  
Annexin-mediated matrix vesicle calcification in vascular smooth muscle cells.  
*J Bone Miner Res* 2008;23:1798-805.
95. **Kapustin AN, Davies JD, Reynolds JL, McNair R, Jones GT, Sidibe A, et al.**  
Calcium regulates key components of vascular smooth muscle cell-derived matrix vesicles to enhance mineralization.  
*Circ Res* 2011;109:e1-12.
96. **Shanahan CM, Crouthamel MH, Kapustin A, Giachelli CM.**  
Arterial calcification in chronic kidney disease : key roles for calcium and phosphate.  
*Circ Res* 2011;109: 697-711.
97. **Henaut L, Boudot C, Massy ZA, Lopez-Fernandez I, Dupont S, Mary A, et al.**  
Calcimimetics increase CaSR expression and reduce mineralization in vascular smooth muscle cells : mechanisms of action.  
*Cardiovasc Res* 2014;101:256-65.
98. **Lavi-Moshayoff V, Wasserman G, Meir T, Silver J, Naveh-Many T.**  
PTH increases FGF23 gene expression and mediates the high-FGF23 levels of experimental kidney failure : a bone parathyroid feedback loop.  
*Am J Physiol Renal Physiol* 2010;299:F882-9.
99. **Nabeshima Y.**  
The discovery of alpha-Klotho and FGF23 unveiled new insight into calcium and phosphate homeostasis.  
*Cell Mol Life Sci* 2008;65:3218-30.
100. **Shimada T, Kakitani M, Yamazaki Y, Hasegawa H, Takeuchi Y, Fujita T, et al.**  
Targeted ablation of Fgf23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism.  
*J Clin Invest* 2004;113:561-8.

101. **Hu MC, Shi M, Zhang J, Quinones H, Griffith C, Kuro-o M et al.**  
Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease.  
*J Am Soc Nephrol* 2011 ;22:124–36.
102. **Jimbo R, Kawakami-Mori F, Mu S, Hirohama D, Majtan B, Shimizu Y, et al.**  
Fibroblast growth factor 23 accelerates phosphate-induced vascular calcification in the absence of Klotho deficiency.  
*Kidney Int* 2014;85:1103–11.
103. **Lindberg K, Olauson H, Amin R, Ponnusamy A, Goetz R, Taylor RF, et al.**  
Arterial Klotho expression and FGF23 effects on vascular calcification and function.  
*PLoS One* 2013;8:606–58.
104. **Molostvov G, James S, Fletcher S, Bennett J, Lehnert H, Bland R, et al.**  
Extracellular calcium-sensing receptor is functionally expressed in human artery.  
*Am J Physiol Renal Physiol* 2007;293:946–55.
105. **Alam MU, Kirton JP, Wilkinson FL, Towers E, Sinha S, Rouhi M, et al.**  
Calcification is associated with loss of functional calcium-sensing receptor in vascular smooth muscle cells.  
*Cardiovasc Res* 2009;81:260–8.
106. **Raggi P, Chertow GM, Torres PU, Csiky B, Naso A, Nossuli K, et al.**  
The ADVANCE study: a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis.  
*Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1327–39.
107. **Ciceri P, Elli F, Brenna I, Volpi E, Brancaccio D, Cozzolino M.**  
The calcimimetic calindol prevents high phosphate-induced vascular calcification by upregulating matrix GLA protein.  
*Nephron Exp Nephrol* 2012;122:75–82.
108. **Hénaut L, Boudot C, Massy ZA, Lopez-Fernandez I, Dupont S, Mary A, et al.**  
Calcimimetics increase CaSR expression and reduce mineralization in vascular smooth muscle cells : mechanisms of action.  
*Cardiovasc Res* 2014;101:256–65.

109. Floege J, Raggi P, Block GA, Torres PU, Csiky B, Naso A, et al.  
Study design and subject baseline characteristics in the ADVANCE Study : effects of cinacalcet on vascular calcification in haemodialysis patients.  
*Nephrol Dial Transplant* 2010;25:1916–23.
110. Chertow GM, Pupim LB, Block GA, Correa–Rotter R, Drueke TB, Floege J, et al.  
Evaluation of cinacalcet therapy to lower cardiovascular events (EVOLVE) : rationale and design overview.  
*Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:898–905.
111. Chertow GM, Block GA, Correa–Rotter R, Drueke TB, Floege J, Goodman WG, et al.  
Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis.  
*N Engl J Med* 2012;367: 2482–94.
112. AS Go, GM Chertow, D Fan, CE McCulloch et al.  
Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization.  
*N Engl J Med* 2004;351:1296 – 1305.
113. US Renal Data System: USRDS 2009 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End Stage Renal Disease in the United States, Bethesda, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2009
114. IB Salusky, WG Goodman  
Cardiovascular calcification in end – stage renal disease.  
*Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 336–9.
115. WG Goodman, J Goldin, BD Kuizon, C Yoon et al.  
Coronary Artery. Calcification in young adults with end stage renal disease who are undergoing dialysis.  
*N Engl J Med* 2000;20:1478–83.
116. BR Kestenbaum, KL Adeney, MG Shlipak et al.  
Incidence and progression of coronary calcification in chronic kidney disease: The Multi–Ethnic Study of Atherosclerosis.  
*Kidney Int* 2009;76:991–998.

- 117. D Russo, G Palmiero, AP De Blasio et al.**  
Coronary artery calcification in patients with CRF not undergoing dialysis.  
*Am J Kidney Dis* 2004; 44: 1024-1030.
- 118. H Kramer, R Toto, R Peshock et al.**  
Association between chronic kidney disease and coronary artery calcification: the Dallas Heart Study.  
*J Am Soc Nephrol* 2005;16:507-513.
- 119. D Russo, S Corrao S, I Miranda et al.**  
Progression of coronary artery calcification in predialysis patients.  
*Am J Nephrol* 2007;27:152-158.
- 120. D Russo, LF Morrone, S Brancaccio et al.**  
Pulse pressure and presence of coronary artery calcification.  
*Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:316-322.
- 121. J He, M Reilly, W Yang et al.**  
CRIC Investigators. Risk factors for coronary artery calcium among patients with chronic kidney disease (from the Chronic Renal Insufficiency Cohort Study).  
*Am J Cardiol* 2012;110(12):1735-1741
- 122. MK Abigail, L Harold, W Yang et al.**  
FGF-23 and the Progression of Coronary Arterial Calcification in Patients New to Dialysis.  
*Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2012;7:2017-2022.
- 123. D Joshua Bundy, J Chen, W Yang, M Budoff, S Alan et al.**  
Risk factors for progression of coronary artery calcification in patients with chronic kidney disease: The CRIC study.  
*Atherosclerosis* 2018;271:53-60.
- 124. GA Block, P Raggi, A Bellasi et al.**  
Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients.  
*Kidney Int* 2007;71:438-441.

**125. T Masahiro, I Kunitoshi, S Osahiko, I Taku et al.**

Significant Association Between the Progression of Coronary Artery Calcification and Dyslipidemia in Patients on Chronic Hemodialysis.

*American Journal of Kidney Diseases* 2001;38: 64-69.

**126. MC Glenn, KB Steven, R Paolo et al.**

Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients.

*Kidney International* 2002;62:245-252.

**127. CD Kim, J Cho, H Choi, M Jang, H Kwon et al.**

Coronary- artery Calcium Scores Using Electron Beam CT in Patients with Chronic Renal Failure.

*J Korean Med Sci* 2005;20:994-999

**128. AW Leber, A Knez, FV Ziegler et al.**

Quantification of obstructive and nonobstructive coronary lesions by 64-slice computed tomography.

*J Am Coll Cardiol* 2005;46:147-54.

**129. A Plass, J Grünenfelder, S Leschka et al.**

Coronary artery imaging with 64-slice computed tomography from cardiac surgical perspective.

*Eur J Cardiothoracic Surg* 2006;30:109-16

**130. Oudkerk M, De Groot JC, Jam H, Van Ooijen P**

Exploration des artères coronaires: comparaison de la coronarographie avec le scanner à faisceau d'électrons, le scanner multibarrette et l'angio-IRM. In: Blum A Scanographie Volumique Multicoupe: principes, applications et perspectives.

*Masson édit, Paris, 2002: 333-63.*

**131. Heijenbrok-Kal MH, Fleischmann KE, Hunink MGM**

Stress echo- cardiography, stress singlephoton- emission computed tomography and electron beam computed tomography for the assessment of coronary artery disease: a metaanalysis of diagnostic performance. *Am Heart J* 2007;154:415-23.

**132. Janne d'Othée B, Siebert U, Cury R, Jadvar H, Dunn EJ, Hoffmann U**

A systematic review on diagnostic accuracy of CT-based detection of significant coronary artery disease.

*Eur J Radiol 2008;65:449-61.*

**133. Hamon M, Morello R, Riddell JW, Hamon M**

Diagnostic performance of 16- versus 64-slice spiral computed tomography of coronary arteries as compared against conventional invasive coronary angiography : a meta-analysis.

*Radiology 2007;245:720-31.*

**134. Rodenwaldt J**

Multislice computed tomography of the coronary arteries.

*Eur Radiol 2003;13:748-57.*

**135. JM Pernès, M Sirol, V Chabbert, L Christiaens et al.**

Les indications actuelles du scanner cardiaque.

*Journal de Radiologie 2009;90:1123-1132.*

**136. Becker CR, Kleffel T, Crispin A, Young J et al.**

Coronary artery calcium measurement: agreement of multirow detector and electron beam CT. *AJR 2001;176:1295-1298.*

**137. Shantouf RS, Budoff MJ, Ahmadi N, Ghaffari A, Flores F, Gopal A, et al.**

Total and individual coronary artery calcium scores as independent predictors of mortality in hemodialysis patients.

*K Am J Nephrol 2010;31(5):419-25.*

**138. Domenico R, Salvatore C, Yuri B, Michele A, Antonella C et al.**

Progression of coronary artery calcification and cardiac events in patients with chronic renal disease not receiving dialysis.

*Kidney International 2011;80:112-118.*

**139. J He, M. Reilly, W Yang, J Chen, AS Go et al.**

Risk factors for coronary artery calcium among patients with chronic kidney disease (from the Chronic Renal Insufficiency Cohort Study)., *Am J Cardiol* 2012;110:1735-41.

**140. RT Gansevoort, R Correa-Rotter, BR Hemmelgarn, T H Jafar et al.**

Chronic kidney disease and cardiovascular risk: Epidemiology, mechanisms, and prevention, *Lancet* 2013;382:339-352.

**141. R Detrano, AD Guerci, JJ Carr, DE Bild, G Burke, AR. Folsom et al.**

Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups, *N Engl J Med* 2008;358:1336-1345.

**142. SK Jassal, M Chonchol, GA Laughlin, KM Cummins, G Smits et al.**

Kidney function and progression of coronary artery calcium in community-dwelling older adults (from the Rancho Bernardo Study), *Am J Cardiol* 2012; 110:1425-1433.

**143. KR Tuttle, RA Short**

Longitudinal relationships among coronary artery calcification, serum phosphorus, and kidney function, *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:1968-1973.

**144. A P Defilippis, H J Kramer, R Katz, N D Wong, A G Bertoni, J Carr et al.**

Association between coronary artery calcification progression and microalbuminuria: The MESA study, *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3:595-604.

**145. J CRAIG LONGENECKER, J CORESH, N R POWE, ANDREW SL, ALICE M et al.**

Traditional Cardiovascular Disease Risk Factors in Dialysis Patients Compared with the General Population: The CHOICE Study. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1918-1927.

146. **Sumida Y, Nakayama M, Nagata M et al.**  
Carotid artery calcification and atherosclerosis at the initiation of hemodialysis in patients with end stage renal disease.  
*Clin Nephrol* 2010;73(5):360–369.
147. **Hanad S, Ando R, Naito S, Kobayashi N et al.**  
Assessment and significance of abdominal aortic calcification in chronic kidney disease.  
*Nephrol Dial Transplant* 2010;25(6):1888–1895.
148. **GEOFFREY A, BLOCK, DAVID M. SPIEGEL, EHRlich J et al.**  
Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis.  
*Kidney International* 2005;68:1815–1824.
149. **Xue JL , Frazier ET, Herzog AC et al.**  
Association of heart disease with diabetes and hypertension in 5 patients with ESRD.  
*Am J Kidney Dis* 2005;45(2):316–23.
150. **Tomasz S, Mieczysław P, Władysław S et al.**  
An Association Between Coronary Artery Calcification Score, Lipid Profile, and Selected Markers of Chronic Inflammation in ESRD Patients Treated With Peritoneal Dialysis.  
*Am J Kidney Dis* 2003;41:203–211.
151. **Alain P, Guérin Gérard M, London Sylvain J et al.**  
Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease.  
*Nephrology Dialysis Transplantation* 2000;15(7):1014–1021.
152. **Jing Chen.**  
Coronary Artery Calcification and Risk of Cardiovascular Disease and Death Among Patients With Chronic Kidney Disease. *JAMA Cardiology*.  
*JAMA Cardiol* 2017;2(6):635–643.
153. **Covic A, Mardare N, Gusbeth-Tatomir P et al.**  
Arterial wave reflections and mortality in haemodialysis patients—only relevant in elderly, cardiovascularly compromised. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2859–2866.

154. **Guerin AP, London GM, Marchais SJ ´ et al.**  
Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease.  
*Nephrol Dial Transplant 2000;15:1014-1021.*
155. **Raggi P, Bellasi A, Ferramosca E et al.**  
Association of pulse wave velocity with vascular and valvular calcification in hemodialysis patients.  
*Kidney Int 2007;71:802-807.*
156. **Mhairi K. Sigrist, Maarten W. Taal, Peter Bungay et al.**  
Progressive Vascular Calcification over 2 Years Is Associated with Arterial Stiffening and Increased Mortality in Patients with Stages 4 and 5 Chronic Kidney Disease.  
*Clin J Am Soc Nephrol 2007;2:1241-1248.*
157. **Kosaku N, Takashi A, Keiko U et al.**  
Left Ventricular Hypertrophy Is Associated with Arterial Stiffness and Vascular Calcification in Hemodialysis Patients.  
*Hypertens Res 2004 ;27 :47-52.*
158. **Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L et al.**  
Low grade inflammation and coronary heart disease: Prospective study and updated meta-analyses.  
*BMJ 2000; 321:199-204*
159. **Ridker PM, Henekens CH, Furing JE et al.**  
C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women.  
*N Engl J Med 2000;342:836-43.*
160. **Dhakshinamurthy VA, Lim E, Darko D et al.**  
Determinants of progression of coronary artery calcification in type 2 diabetes : role of glycemic control and inflammatory vascular calcification markers.  
*Journal of the American College of Cardiology 2007;50(23):2218-2225.*

**161. Wang Y, Sun Y, Wang Y, Jia Y .**

Serum S100A12 and Progression of Coronary Artery Calcification Over 4 Years in Hemodialysis Patients.

*Am J Nephrol* 2015;42:4-13.

**162. Takayasu O, Kunihiro I, Kenjiro H, Machiko OKA et al.**

Impact of coronary artery calcification in hemodialysis patients: Risk factors and associations with prognosis.

*Hemodialysis International* 2010;14:218-225.

**163. Rattazzi M, Puato M, Faggini E et al.**

New markers of accelerated atherosclerosis in end-stage renal disease.

*Journal of Nephrology* 2003; 16(1):11-20.

**164. Kramer CK, von Muhlen D, Gross JL, Barrett-Connor E.**

A prospective study of abdominal obesity and coronary artery calcium progression in older adults.

*J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:5039-5044.

**165. Fung F, Sherrard DJ, Gillen DL et al.**

Increased Risk for Cardiovascular Mortality Among Malnourished End-Stage Renal Disease Patients.

*American Journal of Kidney Diseases* 2002;40:307-314.

**166. Lim VS, Kopple JD.**

Protein metabolism in patients with chronic renal failure: Role of uremia and dialysis.

*Kidney Int* 2000;58:1-10.

**167. Laville M, Fouque D.**

Nutritional aspects in hemodialysis.

*Kidney Int* 2000;76:133-139.

**168. Fung F, Sherrard DJ, Gillen DL.**

Increased Risk for Cardiovascular Mortality Among Malnourished End-Stage Renal Disease Patients.

*American Journal of Kidney Diseases* 2002;40:307-314.

169. **AY Tiong BSc, AD Brieger , et al.**  
Inflammation and coronary artery disease.  
*American Heart Journal* 2005 ;150 :11-18.
170. **BA Cooper, EL Penne, LH Bartlett, et al.**  
Protein Malnutrition and Hypoalbuminemia as Predictors of Vascular Events and Mortality in ESRD.  
*American Journal of Kidney Diseases* 2004 ;43:61-66.
171. **Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, Amin N et al.**  
Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease.  
*J Am Coll Cardiol* 2002;39(4):695-701.
172. **London GM, Guerin AP, Marchais SJ et al.**  
Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all- cause and mortality.  
*Nephrol Dial Transplant* 2003;18(9):1731-40.
173. **Eknoyan G, Levin A, Levin N W.**  
Bone metabolism and disease in chronic kidney disease.  
*Am J Kidney Dis* 2003;42:S1-S201.
174. **Goodman WG, London G, Amann K, Block GA et al.**  
Vascular calcification in chronic kidney disease.  
*Am J Kidney Dis* 2004;43:572-579.
175. **Raggi P, Boulay A, Amin N, Dillon M et al.**  
Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease.  
*J Am Coll Cardiol* 2002;39:695-701.
176. **Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD et al.**  
Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease.  
*J Am Soc Nephrol* 2005;16:520-528.

**177. Yang H, Curinga G, Giachelli C**

Elevated extracellular calcium levels induce smooth muscle cell matrix mineralization in vitro.

*Kidney Int 2004;66:2293-2299.*

**178. Reynolds JL, Joannides AJ, Skepper JN et al.**

Human vascular smooth muscle cells undergo vesicle-mediated calcification in response to changes in extracellular calcium and phosphate concentrations: a potential mechanism for accelerated vascular calcification in ESRD.

*J Am Soc Nephrol 2004;15:2857-2867.*

**179. Shioi A, Nishizawa Y.**

Roles of hyperphosphatemia in vascular calcification.

*Clin Calcium 2009;19:180-185.*

**180. Jono S, McKee MD, Murry CE, Shioi A et al.**

Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification.

*Circ Res 2000;87:E10-E17.*

**181. El-Abbadi MM, Pai AS, Leaf EM, Yang HY, Bartley BA et al.**

Phosphate feeding induces arterial medial calcification in uremic mice: role of serum phosphorus, fibroblast growth factor-23, and osteopontin.

*Kidney Int 2009;75:1297-1307.*

**182. Stevens LA, Djurdejev O, Cardew S et al.**

Calcium, phosphate and parathyroid hormone levels in combination and as a function of dialysis duration predict mortality: Evidence for the complexity of the association between mineral metabolism and outcomes.

*J Am Soc Nephrol 2004;15:770-779.*

**183. Giachelli CM**

Vascular calcification mechanisms.

*J Am Soc Nephrol 2004;15:2959-2964.*

**184. Tomiyama C, Higa A, Dalboni MA et al.**

The impact of traditional and not-traditional factors on coronary calcification in pre-dialysis patients.

*Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2464-2471.

**185. KL Adeney, DS Siscovick, JH Ix, SL Seliger, MG Shlipak et al.**

Association of serum phosphate with vascular and valvular calcification in moderate CKD.,

*J Am Soc Nephrol* 2009;20:381-387.

**186. Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J et al.**

Effect of sevelamer and calcium on coronary artery calcifications in patients new to haemodialysis.

*Kidney Int* 2005;68:1815-1824.

**187. D Russo, I Miranda, C Ruocco, Y Battaglia, E Buonanno et al.**

The progression of coronary artery calcification in predialysis patients on calcium carbonate or sevelamer. 2007 International Society of Nephrology.

*Kidney International* 2007;72:1255-1261.

**188. GA Block, FK Port.**

Re-evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: Recommendations for a change in management.

*American Journal of Kidney Diseases* 2000;35(6):1226-1237.

**189. Levin A, Bakris G, Molitch M, Smulders M, Tian J et al.**

Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease.

*Kidney Int* 2007;71:31-38.

**190. Holick M.**

Vitamin D deficiency.

*N Engl J Med* 2007;357:266-281.

**191. Shroff RC, Donald AE, Hiorns MP, Watson A et al.**

Mineral metabolism and vascular damage in children on dialysis.

*J Am Soc Nephrol* 2007;18: 2996–3003.

**192. Levey AS et al.**

National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification.

*Ann Intern Med* 2003;139(2):137L47.

**193. Antman EM et al.**

ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.

*J Am Coll Cardiol* 2004;44:671–719.

**194. Segura J et al.**

Development of chronic kidney disease and cardiovascular prognosis in essential hypertensive patients.

*J Am Soc Nephrol* 2004;15(6):1616–1622.

**195. Ix JH, Katz R, Kestenbaum B, Fried LF, Kramer H et al.**

Association of mild to moderate kidney dysfunction and coronary calcification.

*J Am Soc Nephrol* 2008;19:579–585.

**196. Kramer H, Bild D, Post W, Saad MF, Detrano R et al.**

Urine albumin excretion and subclinical cardiovascular disease. The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis.

*Hypertension* 2005;46:38–43.

**197. Parikh NI, Hwang SJ, Larson MG, Hoffmann U et al.**

Indexes of kidney function and coronary artery and abdominal aortic calcium (from the Framingham Offspring Study).

*Am J Cardiol* 2008;102:440–443.

**198. MJ Budoff, DJ Rader, MP Reilly et al.**

Relationship of Estimated GFR and Coronary Artery Calcification in the CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study.

*Am J Kidney Dis* 2011;58(4):519–526.

**199. Y Bennis, S Vengadessane, S Bodeau et al.**

Les calcifications vasculaires sous anti-vitamines K : un effet indésirable méconnu.

*Thérapie* 2016;71(4):355–363.

**200. LJ Schurgers, H Aebert, C Vermeer et al.**

Oral anticoagulant treatment: friend or foe in cardiovascular disease?

*Blood* 2004;104:3231–3232.

**201. R Koos, AH Mahnken, G Muhlenbruch et al.**

Relation of oral anticoagulation to cardiac valvular and coronary calcium assessed by multislice spiral computed tomography.

*Am J Cardiol* 2005;96:747–749.

**202. B Weijs, Y Blaauw, RJMW Rennenberg, LJ Schurgers et al.**

Patients using vitamin K antagonists show increased levels of coronary calcification: an observational study in low-risk atrial fibrillation patients.

*Eur J Heart* 2011;32(20):2555–2562.

**203. T Shimada, M Kakitani, Y Yamazaki et al.**

Targeted ablation of Fgf23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism.

*J Clin Invest* 2004;113:561–568.

**204. OM Gutierrez, M Mannstadt, T Isakova et al.**

Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis.

*N Engl J Med* 2008;359:584–592.

- 205. M Roos, J Lutz, Salmhofer, P Luppa et al.**  
Relation between plasma fibroblast growth factor-23, serum fetuin-A levels and coronary artery calcification evaluated by multislice computed tomography in patients with normal kidney function.  
*Clin Endocrinol 2008;68:660-665.*
- 206. F Memon, M El-Abadi, T Nakatani, T Taguchi et al.**  
Does Fgf23-klotho activity influence vascular and soft tissue calcification through regulating mineral ion metabolism?  
*Kidney Int 2008;74:566-570.*
- 207. T Shimada, H Hasegawa, Y Yamazaki et al.**  
FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis.  
*J Bone Miner Res 2004;19:429-435.*
- 208. MH Crouthamel, NW Chavkin, M Rahman, P Wahl et al.**  
Fibroblast growth factor 23 is not associated with and does not induce arterial calcification.  
*Kidney Int 2013;83:1159-1168.*
- 209. Y Arad, KJ Goodman, M Roth et al.**  
Coronary calcification, coronary disease risk factors, C-reactive protein, and atherosclerotic cardiovascular disease events.  
*J Am Coll Cardiol 2005; 46:158-165.*
- 210. D Brancaccio, C Tetta, M Gallieni, V Panichi**  
Inflammation, CRP, calcium overload and a high calcium-phosphate product: A 'liaison dangereuse'.  
*Nephrol Dial Transplant 2002;17:201-203.*
- 211. JW McEvoy, MJ. Blaha, AP DeFilippis et al.**  
Coronary Artery Calcium Progression: An Important Clinical Measurement.  
*Journal of the American College of Cardiology 2010;56:1613-1622.*

**212. M Matsuoka, K Iseki, M Tamashiro, N Fujimoto et al.**

Impact of high coronary artery calcification score (CACS) on survival in patients on chronic hemodialysis.

*Journal of Clinical and Experimental Nephrology 2004;8: 54-58.*

**213. AJ Taylor, J Bindeman, I Feuerstein et al.**

Coronary Calcium Independently Predicts Incident Premature Coronary Heart Disease Over Measured Cardiovascular Risk Factors.

*J Am Coll Cardiol 2005;46:807-814.*

**214. GR Bailie, SG Massry et al.**

K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease.

*Am J Kidney Dis 2003;42(4 Suppl 3):S1-201.*

## قسم الطب

اقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف والأحوال

بأذلة وسعي في استنقاذها من الهلاك والمرض والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كراماتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، بأذلة رعايتي الطبية للقريب والبعيد، للصالح

والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، أسخره لنفع الإنسان .. لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أختا لكل زميل في المهنة الطبية

مُتعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانياتي،

نقية مما يشينها تجاه الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد

أطروحة رقم 259

سنة 2018

## تكلسات الشريان التاجي عند مرضى غسيل الكلى المزمن: عوامل التطور وتأثيرها على الاعتلال والوفيات

### الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2018/10/19

من طرف

السيدة مينة أيت أمغار

المزداة في 26 يناير 1990 بأيت باها

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

### الكلمات الأساسية :

القصور الكلوي المزمن مع غسيل الكلى - تكلسات الشريان التاجي - تطور  
ماسح ضوئي للشريان التاجي - اعتلال - وفيات.

### اللجنة

الرئيس

ع. الفكري

السيد

أستاذ في الفحص بالأشعة

المشرف

ك. فيلالي

السيد

أستاذ في طب التخدير والإنعاش

ع. الخراس

السيد

أستاذ في الفحص بالأشعة

الحكام

أ. الربايبي

السيد

أستاذ مبرز في طب أمراض القلب والشرابين

ن. زمرابي

السيد

أستاذ مبرز في طب أمراض الكلى