

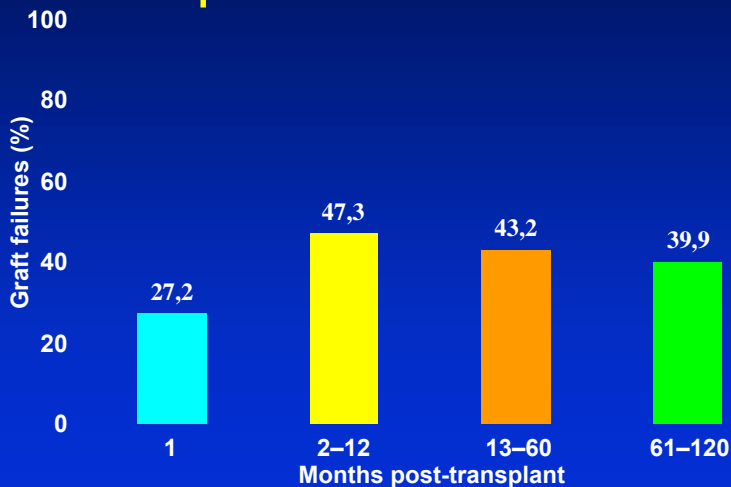
# Risque cardio-vasculaire en transplantation rénale

## HTA & LIPIDES

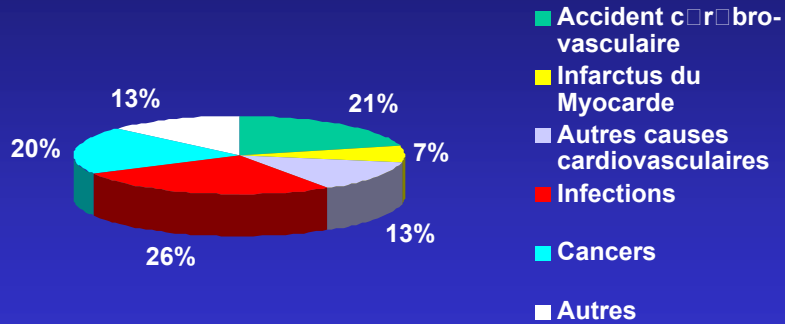


Bruno Moulin  
Service de Néphrologie  
Hôpitaux Universitaires de  
Strasbourg

## Décès avec greffon fonctionnel après transplantation rénale : 1988-97

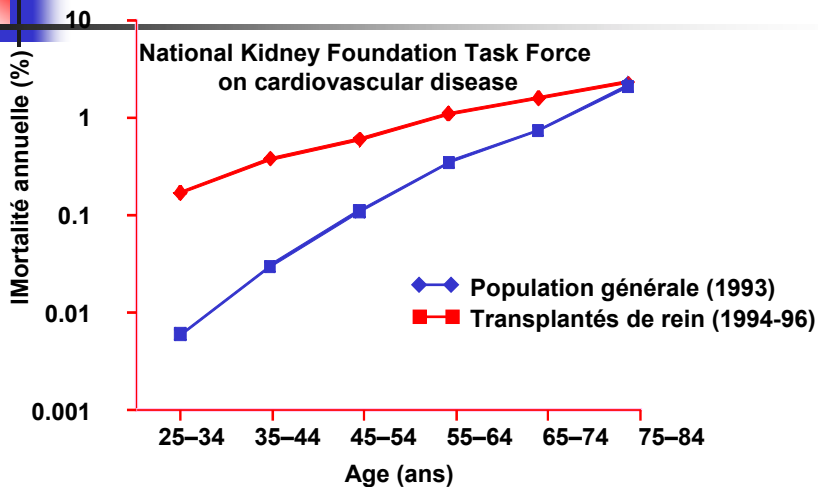


# Causes de mortalité chez les transplantés rénaux (1995-1997)\*



\*Excludes patients whose cause of death was unknown.  
US Renal Data System: 1999 Annual Data Report.

# Mortalité Cardiovasculaire chez le Transplanté Rénal



Foley R et al. Am J Kidney Dis 1998;32(Suppl. 3):S112



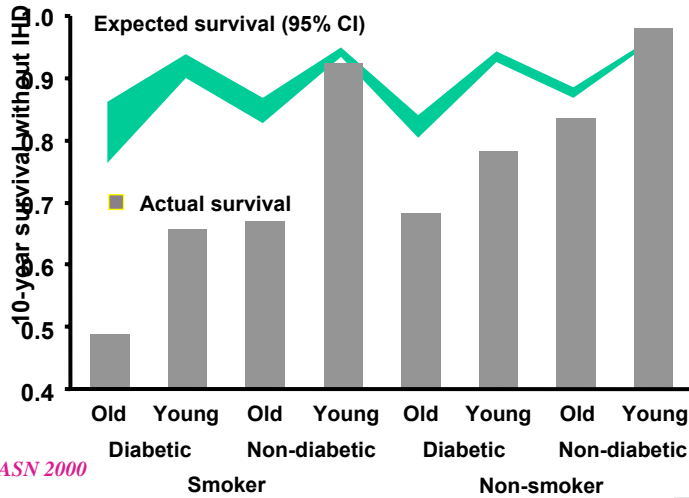
## Facteurs de Risque Cardiovasculaires après TR

- Six mois après une TR cadavérique, un homme de 50 ans (85 Kg, T= 1,65 m), non diabétique, développe une HTA avec une PA à 170/100 mmHg et une PCr stable à 140 $\mu$ mol/l
- Rejet corticosensible à M3
- IS :
  - CsA= 125 mg x2/j (T0 =125 ng/ml)
  - Cortancyl : 10 mg/j
  - MMF = 2g/j
- Fumeur (10cig/j)
- Lipides : Cholestérol = 6,7 mmol/L - TG = 2,5 mmol/L

## Q- Le risque cardio-vasculaire de ce patient...

1. Peut être approché par les équations classiques de calcul du RCV (Framingham...)
2. N'est pas calculable en l'absence d'études spécifiques au transplanté rénal

## Risque observé et attendu (Framingham) de cardiopathie ischémique après TxR



## Facteurs de risque cardio-vasculaire après transplantation

- Age
- Sexe masculin
- HTA
- Hyperlipidémie
- Diabète
- Tabac
- Obésité

### Le Risque Cardiovasculaire du Transplanté Rénal

#### HTA

Reins propres  
Récidive de néphropathie  
Rejet aigu ou chronique  
Sténose artère greffon

Hyperlipidémie  
Cholestérol T et LDL

Obésité  
Diabète  
Insuffisance rénale  
ATCD familiaux

Tabagisme

Artériopathie périphérique

### Facteurs de RCV additionnels

- Homocystéine
- LDLox
- Dysfonction endothéliale
- Insuffisance rénale, protéinurie...

## Facteurs de risque cardio-vasculaire après transplantation

- Age
- Sexe masculin
- HTA
- Tabac
- Hyperlipidémie
- Diabète
  
- Obésité

## Prévalence de l'HTA post-transplantation rénale

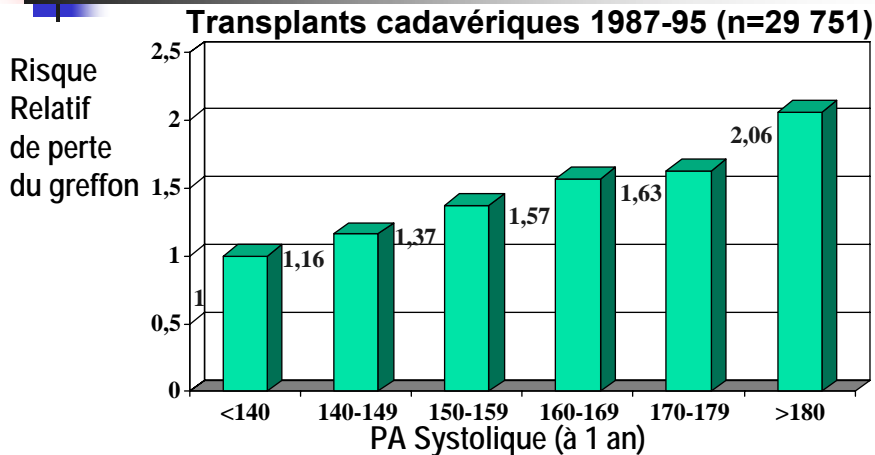
### ■ Greffe de rein

	CS+AZA	CsA + CS
Houston	42%	63%
Oxford	46%	67%
Norvège (H)	33%	55%

### ■ Greffe de moelle

	MTX	CsA
Loughran	20%	60%

## La PA Systolique influence la survie à long terme du greffon rénal



Opelz et al. *Kidney Int* 1998; 53: 217

## HTA du Transplanté

- ↗ HTA Pré-greffe
- ↗ Anomalies parenchymateuses du greffon
  - ✓ Greffon « vasculaire » ++
  - ✓ Dysfonction chronique d'allogreffe ++
  - ✓ Récidive de la néphropathie
- ↗ Traitement Immunosuppresseur
  - Corticostéroïdes
  - Ciclosporine - Tacrolimus
- ↗ Sténose de l'artère du greffon
- ↗ Reins natifs



# Approche du transplanté hypertendu

## Hypertension

### Posttransplantation

- 90% des patients
- Facteur de risque de perte du greffon
- Cibles de PA:
  - 130/80 mm Hg si diabète
  - 125/75 mm Hg si protéinurie (> 1g/j)
  - 130/80 mm Hg sans PU ou diabète

## Interventions

- modifications du style de vie :
  - Apports en Na réduits
  - Exercice
  - Arrêt tabac
  - Réduction pondérale
- Diminuer ou arrêter les CS
- Conversion de CsA vers tacrolimus ou Rapamycine

## JNCVII et ESH 2003 / ANAES 2000 objectifs tensionnels

⇒ Sujet hypertendu

< 140/90  
mmHg

⇒ En cas de diabète associé

< 140/80  
mmHg

130/80

⇒ En cas d'insuffisance rénale associée

< 130/85  
mmHg

130/80

⇒ En cas d'insuffisance rénale associée si la protéinurie est supérieure à 1g/24heures

< 125/75  
mmHg

ANAES  
JNCVII  
ESH



# Effets bénéfiques à long terme d'un anticalcique sur la fonction du greffon

(Rahn et al, Lancet 1999)

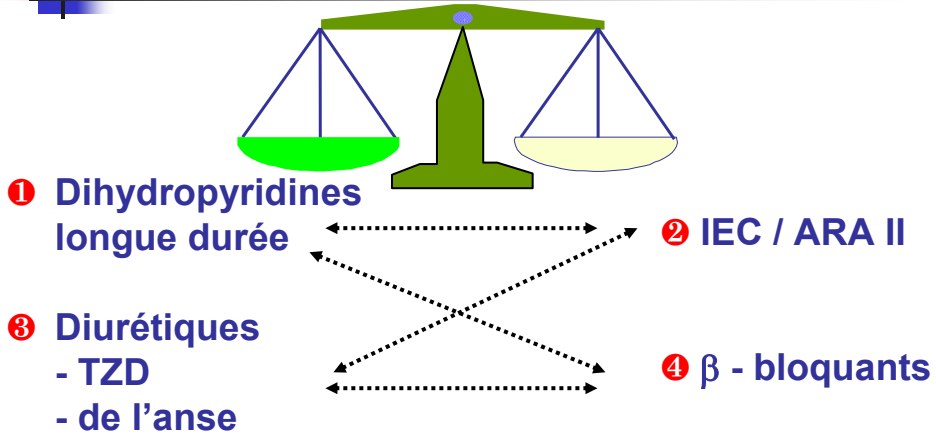


BM-CUEN-TR-11/0

## IEC/ARA2 chez le transplanté hypertendu

- Ralentissent la progression de l'IR:
    - réduction de la protéinurie
    - prévention de l'hyperfiltration
  - Améliore les altérations du système CV :
    - Structure larges artères
    - HVG
    - Compliance artérielle
    - dysfonction endothéliale
- Effets Indésirables : anémie ++, hyperkaliémie, IRA fonctionnelle

## HTA du transplanté: options thérapeutiques



## Facteurs de risque cardio- vasculaire après transplantation

- Age
- Sexe masculin
- HTA
- Tabac
- Hyperlipidémie
- Diabète
  
- Obésité

## Facteurs de Risque Cardiovasculaires après TR

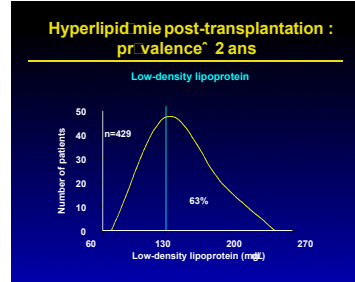
- Six mois après une TR cadavérique, un homme de 50 ans (85 Kg, T= 1,65 m), non diabétique, développe une HTA avec une PA à 170/100 mmHg La créatininémie est stable à 140 $\mu$ mol/l
- Rejet corticosensible à M3
- IS :
  - CsA (Néoral®)= 125 mg x2/j (T0 =125 ng/ml)
  - Cortancyl : 10 mg/j
  - MMF (Cellcept®) = 2g/j
- Fumeur (10 cig/j)
- Lipides :
  - Cholestérol = 6,72 mmol/L (2,6 g/L)
  - TG = 2,26 mmol/L (2g/L) - HDL = 1 mmol/L (0,4g/L)
  - LDL c = 4,69 mmol/L (1,75 g/L)

## Prévalence de la dyslipidémie chez le transplanté

- Hyperlipidémie décrite chez
  - > 60% en Tx cardiaque, rénale et pulmonaire
  - > 30% transplantation hépatique

# Profil lipidique en Transplantation Rénale

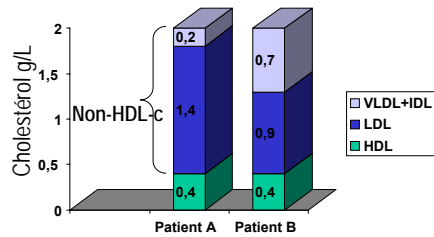
		<u>Prévalence</u>
• Cholestérol	↑	60%
• LDL-c	↑	60%
• TG	↑	35%
• Lp (a)	↑	25%
• HDL-c	↓	15%
• Non-HDL-c	↑	20–50%



## Non-HDL Cholestérol = CT - HDLC (ou= LDL+VLDL)

- Non-HDL C inclut les LP riches en TG (VLDL et IDL)
- Associé au syndrome plurimétabolique (insulino-résistance)
- Relation établie avec le risque dans la population générale (Cui et al, Arch Int Med 2001; 161:1413)
- Cible de traitement proposée (NCEP III) = 1,3 g/l (3,4 mmol/l)
- 50 % des TR? (Hjelmsaeth NDT 2001)

## Non-HDL Cholestérol = CT - HDLC (ou= LDL+VLDL)



Lipides (g/L)	Patient A	Patient B
TG	1	3,5
VLDL+IDL	0,2	0,7
LDL-c	1,4	0,9
HDL-c	0,4	0,4
Non HDL-c	1,6	1,6

## Causes de l'hyperlipidémie post-transplantation

- Corticostéroïdes++
- Ciclosporine++
- Sirolimus+++
- Insuffisance rénale+
- Protéinurie++
- ❖ Diurétiques/ $\beta$ -bloquants
- ❖ Surpoids
- ❖ Age
- ❖ Diabète +
- ❖ Hyperlipidémie prétransplantation ++

## Effets des agents IS sur les facteurs de RCV après TR

	AZA ou MMF	CS	CICLO	TACRO	RAPA
HTA	-	↑↑	↑↑	↑	-
DYSLIPIDÉMIE	-	↑↑	↑↑	↑	↑↑↑
DIABÈTE	-	↑↑	↑	↑↑	-

- Prévalence HL et anticalcineurines
  - CsA = 70% (dose-dépendante, ++ si associé aux CS)
  - FK 506 = 20-30%

## Q- Quel risque est-il associé à la dyslipidémie post-greffe

1. Une augmentation du RCV ?
2. Une augmentation du risque de perte du greffon ?
3. Un risque accru de rejet ?

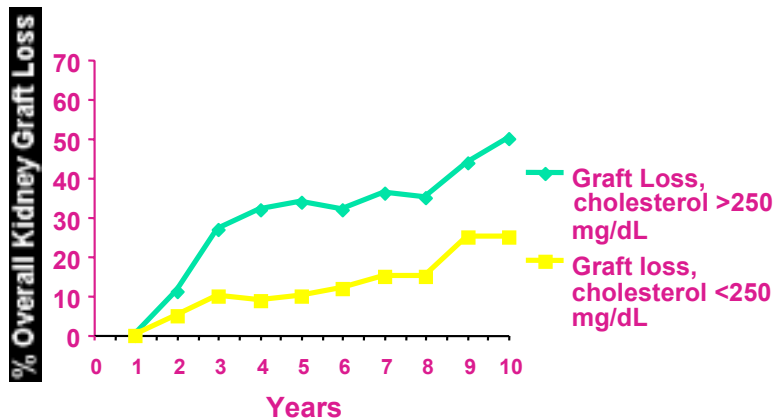
## Risque observé et attendu (Framingham) de cardiopathie ischémique après TxR

	Men		Women	
	Framingham	Transplant	Framingham	Transplant
Age (years)	1.05	1.06	1.40	1.10
Age squared (years)			0.997	0.999
<b>Cholesterol</b>				
<160	0.52	0.00	0.77	0.00
160-199	1.00	1.00	1.00	1.00
200-239	1.19	2.39	1.23	2.07
240-279	1.66	2.02	1.28	3.29
>280	1.93	2.25	1.71	1.84
<b>High-density lipoprotein</b>				
<35	1.64	1.02	2.32	9.16
35-44	1.28	1.37	1.46	1.48
45-49	1.00	1.00	1.00	0.37
50-59	0.95	1.32	1.00	1.00
60	0.61	1.07	0.65	0.99
<b>Blood pressure</b>				
Optimal	1.00	0.25	0.59	0.56
Normal	1.00	1.00	1.00	1.00
High-normal	1.33	1.05	0.93	1.26
Stage 1	1.68	1.19	1.30	1.63
Stage 2-3	1.86	1.47	1.59	0.31
Diabetes	1.53	2.78	1.82	5.40
Cigarette use	1.69	1.95	1.34	1.82

Kasiske JASN 2000

B Moulin CUEN TR 04

## Hypercholesterolemia—Independent Risk Factor for Graft Loss



Wissing KM, et al. *Transplantation*. 2000;70:464-472.

B Moulin CUEN TR 04

## Q- Quand demander un bilan lipidique chez le TR (GUIDELINES (DOQI/NKF2004)

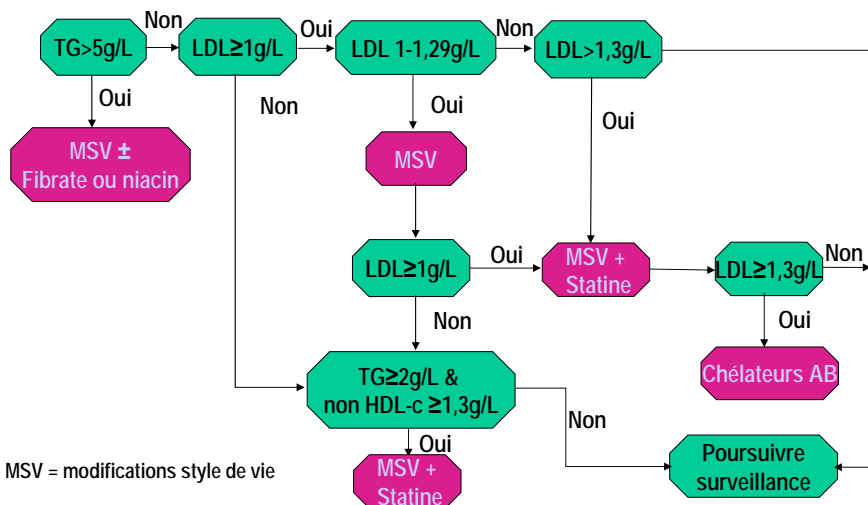
- Après la greffe
- A M3
- Après 3 mois
  - d'un régime hypolipémiant
  - D'un traitement par hypolipémiant
  - De traitement immunosuppresseur affectant le métabolisme lipidique (corticoïdes, rapamycine, ciclosporine)
  - Mesurer au moins une fois par an les lipides chez le transplanté stable

B Moulin CUEN TR 04

## GUIDELINES (DOQI/NKF 2004)

www.cuen.org Déc.2004

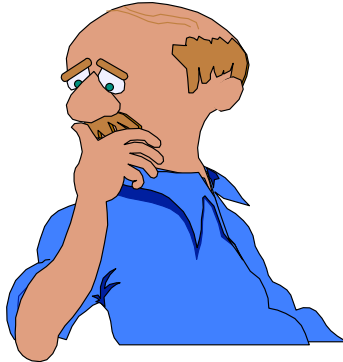
### Indications de traitement des dyslipidémies du transplanté rénal



B Moulin CUEN TR 04



## Propositions thérapeutiques ?



## Statins Trials

	Placebo Event Rate	Statin Event Rate	RRR	ARR	NNT
<b>Secondary Prevention</b>					
4S (simvastatin)	27.9	19.4	34	8.5	12
CARE (pravastatin)	13.2	10.2	24	3.0	34
LIPID (pravastatin)	15.7	12.3	23	3.4	30
<b>Primary Prevention</b>					
WOSCOPS (pravastatin)	7.5	5.3	29	2.2	46
AFCAPS/TeXCAPS (lovastatin)	5.5	3.5	37	2.0	50

*BALLANTYNE, Am J Cardiol 1998 ; 82 : 3Q-12Q*

## Hyperlipidémie du transplanté rénal : comment traiter?

<u>Profil lipoprotéique</u>	<u>Agent hypolipémiant</u>
↑ LDL	Statine
↑ LDL + ↓ HDL	Statine
↑ LDL + ↑ TG	Statine
↑↑ TG	Fibrates
non HDL-c ↑ + ↑ TG	Statines (ou fibrates)

## Arrêt des corticostéroïdes?

- >1an post TxR
- STOP Prednisone (10 mg/j)
- ↵ random ~ 50 pts /groupe
- Suivi 1 à 3 ans

Ratcliffe, **Lancet 1996**

CS+CsA+AZA

Pcr > 25% = 53% vs 18%

Effet NS sur l'HTA

↓ Chol T (- 1mmol/l)

Hollander, **JASN 1997**

=CS + CsA

- Rejet=26 %

- ↓ des antiHTA : -0,5 /pt

- ↓ HDL cholestérol



**Conclusion: Bénéfice modeste !!**

## Conversion CsA → Tacro

(Mc Cune Transplantation 1998)

- **27 pts « convertis » vs 26 pts « contrôles »**
- **Conversion = Réduction de 25% du LDL-c**  
(= effet des statines !)
- **Stratégie non validée**

**Q- Les statines améliorent-elles la survie cardio-vasculaire après transplantation rénale ?**

- 1. OUI- cela a été clairement démontré**
- 2. NON- nous manquons de données cliniques**

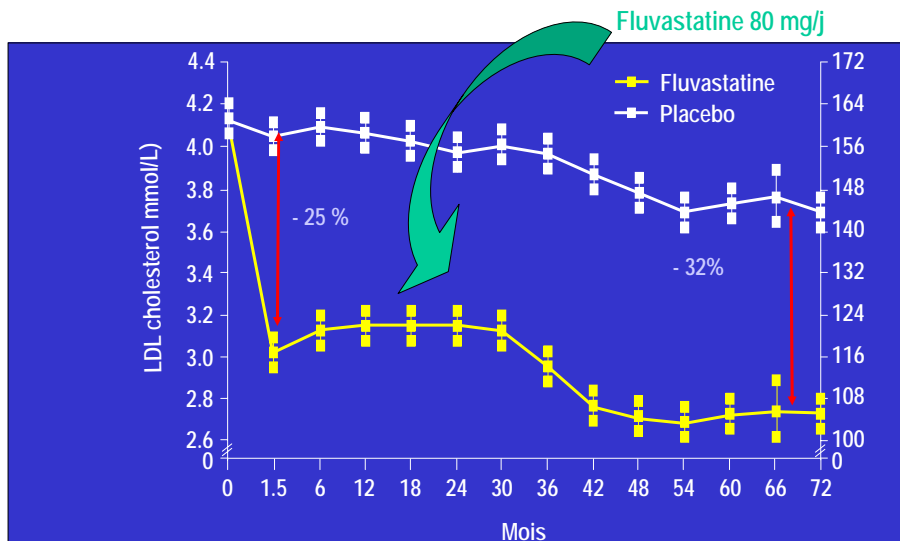
## Bénéfice des Statines: ALERT

- 2102 pts TxR
- TC 4-9 mmol/L
- Fluvastatine (40 mg) vs PBO
- Suivi = 5ans
- **Critère principal** : Survenue Décès Cardiaque, IdM non fatal, Angioplastie coronaire
- ITT

(ALERT Study: Holdaas et al, Lancet 2003; 361: 2024-2031)

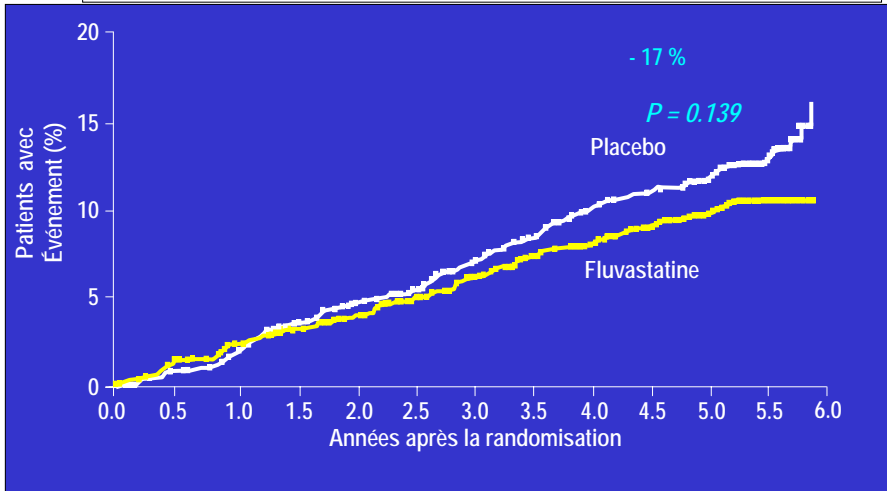
B Moulin CUEN TR 04

## ALERT: Evolution du LDL-c



B Moulin CUEN TR 04

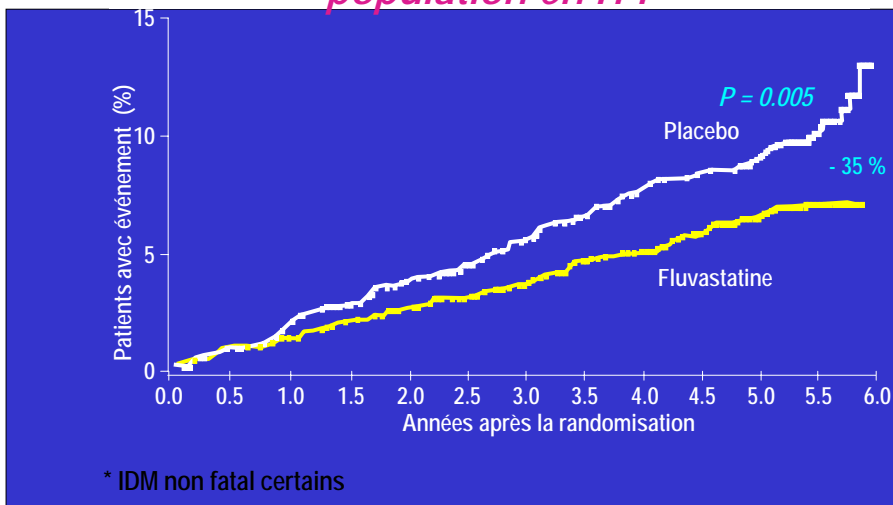
## Critère Principal Événements cardiaques majeurs



Holdaas H et al. *Lancet*, 2003

B Moulin CUEN TR 04

## Décès d'origine cardiaque ou infarctus du myocarde non fatal \* *population en ITT*



\* IDM non fatal certains

Holdaas H et al. *Lancet*, 2003

B Moulin CUEN TR 04

## Amélioration survie du greffon ? (Analyse en sous-groupe d'ALERT)

QuickTime™ et un décompresseur TIFF (LZW) sont requis pour visionner cette image.

Fellström, KI 2004; 64 : 1549-55

B Moulin CUEN TR 04

## QUE RETENIR ... CHEZ LE TRANSPLANTÉ RÉNAL ...

1. HYPERLIPIDEMIE ATHEROGENE FREQUENTE
2. RISQUE CARDIO-VASCULAIRE ELEVE ET SOUS-ESTIME
3. CIBLES THERAPEUTIQUES = PREVENTION SECONDAIRE ET PATIENTS A HAUT RCV (LDL-C=1g/L ou 2,6mmol/L)
4. TENIR COMPTE DU NON-HDL-C
5. TRAITEMENT PAR STATINES LE PLUS SOUVENT
6. ADAPTER LA POSOLOGIE DES STATINES EN FONCTION DU TRAITEMENT IMMUNOSUPPRESSEUR

B Moulin CUEN TR 04