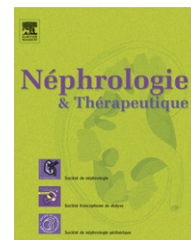


Disponible en ligne sur [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)journal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/nephro>

## ÉDITORIAL

# Causes potentielles de l'épidémiologie paradoxale (inversée) en maladie rénale chronique

## Reverse epidemiology in chronic kidney disease: Beyond traditional explanations

## MOTS CLÉS

Épidémiologie paradoxale ;  
Maladie rénale chronique ;  
Maladie cardiovasculaire

## KEYWORDS

Reverse epidemiology;  
Chronic kidney disease;  
Cardiovascular disease

Les complications cardiovasculaires sont fréquemment observées et souvent responsables de l'augmentation de la morbi-mortalité chez les patients ayant une maladie rénale chronique (MRC) avec ou sans insuffisance rénale chronique (IRC) [1]. L'explication de cette fréquence élevée pourrait découler de l'augmentation de la prévalence des facteurs traditionnels de risque cardiovasculaire dès le stade précoce de la MRC [2]. De plus, la MRC est associée à de nombreux facteurs de risque non traditionnels et à l'accumulation des nombreuses toxines urémiques qui peuvent potentialiser les effets des facteurs de risque traditionnels [3]. En fait, la relation entre la MRC et la maladie cardiovasculaire est encore mal définie et peut s'avérer bidirectionnelle. La MRC pourrait accélérer la maladie cardiovasculaire, mais certains considèrent la MRC comme un simple marqueur de sévérité de l'atteinte cardiovasculaire. Ce lien entre les deux entités est compliqué également par un phénomène appelé « épidémiologie inversée » (*reverse epidemiology*), qui décrit une association contradictoire entre un facteur de risque et le même type d'événement dans différentes populations (ex : corrélation positive entre le facteur de risque et la maladie cardiovasculaire dans la population générale et

négative chez les patients ayant une MRC en stade de dialyse). En effet, certains paramètres reconnus comme étant facteurs traditionnels du risque cardiovasculaire comme l'hypercholestérolémie, l'obésité, ou l'hypertension artérielle sont associés paradoxalement et à l'opposé de ce qui est observé dans la population générale à une meilleure survie globale et cardiovasculaire chez les patients dialysés [4–8].

Une première explication à ce phénomène dit d'épidémiologie inversée pourrait être liée à un processus de sélection considérant les patients dialysés comme survivant grâce à un certain polymorphisme génétique qui confère une réponse spécifique protectrice à certains facteurs de risque cardiovasculaire. Néanmoins, la corrélation paradoxale entre l'hypercholestérolémie, l'obésité, l'hypertension artérielle et la maladie cardiovasculaire n'est pas limitée aux patients dialysés, et a pu être observée chez les patients ayant une MRC stade 3–4 [9,10], et chez les patients ayant une insuffisance cardiaque [11] ou chez les patients ayant une maladie coronaire [12], et/ou d'autres maladies chroniques (ex : pathologies cancéreuses) de pronostic d'autant plus sévère que la cholestérolémie est basse. Par conséquent, d'autres explications doivent être avancées pour expliquer le phénomène d'épidémiologie inversée.

Parmi ces explications, nous pouvons avancer l'idée de la présence de facteurs confondants qui masqueraient la corrélation positive entre les facteurs de risque et la maladie cardiovasculaire chez les patients dialysés. En effet, la corrélation paradoxale entre l'hypercholestérolémie, l'obésité, l'hypertension artérielle et la maladie cardiovasculaire s'efface ou s'atténue nettement après l'ajustement par des marqueurs de l'inflammation et/ou la malnutrition chez les patients dialysés ou en pré-dialyse [13,14]. Dans ces études, le suivi des patients était de courte durée (< 5 ans), durant laquelle l'inflammation et/ou la malnutrition semblent avoir des effets néfastes plus importants que ceux de l'hypercholestérolémie, l'obésité, l'hypertension

artérielle. L'hypothèse de coexistence de deux types de facteurs de risque, l'un s'exprimant à court terme, et l'autre à long terme pourrait être proposée.

Ce phénomène d'épidémiologie inversée semble dépendre aussi du type d'événement. Alors qu'il est observé en considérant le lien entre l'hypercholestérolémie et la mortalité globale ou la mortalité cardiovasculaire, il n'a pas été retrouvé en effectuant le lien entre l'hypercholestérolémie et l'infarctus du myocarde [5]. L'éditorial de Shoji et al. dans ce numéro confirme ce point et va plus loin en suggérant que le risque pourrait être différent pour le même événement selon que l'événement est mortel ou non mortel [15]. Dorénavant, il faudrait discuter pour chaque facteur de risque non seulement son lien avec la fréquence observée d'un événement donné comme l'infarctus du myocarde, mais aussi son lien avec une menace d'évolution fatale (*fatality risk*) de ce même événement. La mortalité cardiovasculaire est le résultat de l'association des deux phénomènes. Le mélange de deux groupes de facteurs de risque pourrait expliquer en partie le phénomène d'épidémiologie inversée observée chez les patients en MRC.

La clarification des causes potentielles du phénomène d'épidémiologie inversée est capitale afin de pouvoir réajuster dans les *guidelines* les seuils d'initiation du traitement et les cibles thérapeutiques pour ces facteurs de risque chez les patients en MRC. Elle est aussi importante pour formuler des recommandations pour la prise en charge indépendante de facteurs de risque de courte durée et de longue durée.

## Références

- [1] Jungers P, Khoa TN, Joly D, Choukroun G, Witko-Sarsat V, Massy ZA. Atherosclerotic complications in chronic renal failure: epidemiology and predictive factors. *Adv Nephrol Necker Hosp* 2000;30:177–99.
- [2] Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth D, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al., American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on kidney in cardiovascular disease, high blood pressure research, clinical cardiology, and epidemiology and prevention circulation. *Hypertension* 2003;108(17):2154–69.
- [3] Vanholder R, Massy Z, Argiles A, Spasovski G, Verbeke F, Lameire N. European Uremic Toxin Work Group. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(6):1048–56.
- [4] Degoulet P, Legrain M, Reach I, Aime F, Devries C, Rojas P, et al. Mortality risk factors in patients treated by chronic hemodialysis. Report of the Diaphane collaborative study. *Nephron* 1982;31(2):103–10.
- [5] Iseki K, Yamazato M, Tozawa M, Takishita S. Hypocholesterolemia is a significant predictor of death in a cohort of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;61(5):1887–93.
- [6] Zager PG, Nikolic J, Brown RH, Campbell MA, Hunt WC, Peterson D, et al. U" curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. *Medical Directors of Dialysis Clinic. Inc* *Kidney Int* 1998;54(2):561–9.
- [7] Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Kilpatrick RD, McAllister CJ, Shinaberger CS, Gjertson DW, et al. Association of morbid obesity and weight change over time with cardiovascular survival in hemodialysis population. *Am J Kidney Dis* 2005;46(3):489–500.
- [8] Suliman M, Stenvinkel P, Qureshi AR, Kalantar-Zadeh K, Barany P, Heimbürger O, et al. The reverse epidemiology of plasma total homocysteine as a mortality risk factor is related to the impact of wasting and inflammation. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(1):209–17.
- [9] Kovesdy CP, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Paradoxical association between body mass index and mortality in men with CKD not yet on dialysis. *Am J Kidney Dis* 2007;49(5):581–91.
- [10] Kovesdy CP, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Inverse association between lipid levels and mortality in men with chronic kidney disease who are not yet on dialysis: effects of case mix and the malnutrition-inflammation-cachexia syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(1):304–11.
- [11] Kalantar-Zadeh K, Block G, Horwich T, Fonarow GC. Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(8):1439–44.
- [12] Gruberg L, Weissman NJ, Waksman R, Fuchs S, Deible R, Pinnow EE, et al. The impact of obesity on the short-term and long-term outcomes after percutaneous coronary intervention: the obesity paradox? *J Am Coll Cardiol* 2002;39(4):578–84.
- [13] Liu Y, Coresh J, Eustace JA, Longenecker JC, Jaar B, Fink NE, et al. Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients: role of inflammation and malnutrition. *JAMA* 2004;291(4):451–9.
- [14] Ducloux D, Klein A, Kazory A, Devillard N, Chalopin JM. Impact of malnutrition-inflammation on the association between homocysteine and mortality. *Kidney Int* 2006;69(2):331–5.
- [15] Shoji T, Tsubakihara Y, Nakai S, Nishizawa Y. Reverse epidemiology in CKD patients. Lessons from Japanese registries. *Nephrol Ther* 2008;4:223–7.

Ziad A. Massy<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup>Inserm ERI12, Amiens, France

<sup>b</sup>Services de pharmacologie clinique et de néphrologie  
CHU Amiens, université de Picardie—Jules-Verne,  
Amiens, France

\*Auteur correspondant

Adresse e-mail : [massy@u-picardie.fr](mailto:massy@u-picardie.fr) (Z.A. Massy).

Reçu le 4 mars 2008