

Sex and the Risk of Atheromatous and Non-atheromatous Cardiovascular Disease in CKD: Findings From the CKD-REIN Cohort Study

Faucon AL, Lambert O, Massy Z, Drüeke TB, Combe C, Fouque D, Frimat L, Jacquelinet C, Laville M, Liabeuf S, Pecoits-Filho R, Hauguel-Moreau M, Mansencal N, Alencar de Pinho N, Stengel B, CKD-REIN Study collaborators

Publication : Am J Kidney Dis. 2024 Jun 24; S0272-6386(24)00811-4.

doi: 10.1053/j.ajkd.2024.04.013

Mots clés : sexe, maladie rénale chronique, risque cardiovasculaire, athérosclérose, insuffisance cardiaque, fibrillation auriculaire.

Introduction

L'avantage cardiovasculaire observé chez les femmes par rapport aux hommes est bien établi en population générale. Toutefois, il reste incertain si, et dans quelle mesure, cet avantage persiste en présence d'une maladie rénale chronique (MRC), une affection bien connue pour accroître considérablement le risque cardiovasculaire. Cette étude avait comme objectif d'identifier d'éventuelles différences entre sexes dans l'association entre fonction rénale et survenue d'événements cardiovasculaires selon leur nature, athéromateuse ou non athéromateuse.

Méthodes

L'étude repose sur l'analyse des données de 1044 femmes et 1976 hommes suivis pour une MRC, recrutés à partir d'un échantillon représentatif de 40 consultations néphrologiques en France, dans le cadre de la cohorte CKD-REIN (*Programme Investissements d'Avenir*). Pendant 5 ans, les événements de santé des participants ont été recueillis par des attachés de recherche clinique à partir d'interviews, des dossiers médicaux, des comptes rendus d'hospitalisation et, le cas échéant, des certificats de décès. Un médecin a, ensuite, identifié et classé les événements cardiovasculaires selon les critères de la *Food & Drug Administration* américaine pour les études cliniques. Par ailleurs, un cardiologue a expertisé tous les décès d'origine cardiovasculaire. Les rapports de risque instantané des événements cardiovasculaires composites athéromateux (coronaropathie, accident vasculaire cérébral ischémique, maladie artérielle périphérique) et non-athéromateux (insuffisance cardiaque, accident vasculaire cérébral hémorragique, arythmies) associés au sexe, ont été estimés avec des modèles de Cox à risque proportionnel incluant un terme d'interaction entre le sexe et le débit de filtration glomérulaire (DFG).

Résultats

A l'inclusion, l'âge et le DFG moyens étaient respectivement de 67 ans et 32 mL/min/1,73m² chez les femmes, et de 69 ans et 33 mL/min/1,73m² chez les hommes. Parmi les différences observées

dans la prévalence de facteurs de risque cardiovasculaire, la plupart en défaveur des hommes, on note le tabagisme (près de 3 hommes sur 4 vs. 1 femme sur 3), le diabète, la dyslipidémie et la

présence d'antécédent cardiovasculaire (59% vs. 42%). En revanche, une plus faible activité physique était observée chez les femmes (720 METs/min) que chez les hommes (1440 MET/min).

Le taux brut d'incidence d'événements cardiovasculaires athéromateux était 40% plus faible chez les femmes, 2,1 pour 100 personnes-années (IC 95%, 1,6 à 2,5), que chez les hommes, 3,6 pour 100 personnes-années (IC 95%, 3,2 à 4,0). Le taux brut d'événements cardiovasculaires non-athéromateux était similaire entre sexes : 5,7 (IC 95%, 5,0 à 6,5) chez les femmes vs 6,4 (IC 95%, 5,8 à 7,0) chez les hommes. Le taux de mortalité et d'IRCT dialysée n'était pas non plus significativement différent.

Les modèles multivariés ont été ajustés sur l'âge, le niveau d'études, le tabagisme, l'obésité, le niveau de pression artérielle systolique, la présence d'un diabète, le DFG, le ratio albumine-créatinine urinaire, les concentrations de HDL, de LDL, d'albumine sérique, l'hémoglobine, et la prescription d'inhibiteurs du système rénine-angiotensine, d'aspirine, et de statines. Bien qu'en partie expliqué par un meilleur profil de risque cardiovasculaire, le risque instantané d'événement de type *athéromateux* restait significativement plus faible chez les femmes que chez les hommes (hazard ratio de 0.42, IC 95% 0.25 à 0.71 à un DFG de 45 mL/min/1.73m²). Néanmoins, cet avantage s'atténuait à des niveaux de DFG plus bas, jusqu'à disparaître au stade 5 (hazard ratio de 1.00, IC 95% 0.62 à 1.63 pour un DFG de 16 mL/min/1.73m²). A l'inverse, le risque instantané d'événement cardiovasculaire de type *non athéromateux* était aussi élevé chez les femmes et les hommes, quel que soit le niveau de fonction rénale. Par ailleurs, le niveau de DFG était plus étroitement associé avec la survenue d'événements cardiovasculaires *non athéromateux* qu'*athéromateux*, avec un risque qui augmentait avec la progression de l'IRC.

Points forts

- Participants recrutés à partir d'un échantillon représentatif de consultations de néphrologie en France.
- Large recueil de données permettant d'étudier l'association différentielle du DFG avec les événements cardiovasculaires selon le sexe, après prise en compte de facteurs de risque traditionnels.
- Expertise des événements cardiovasculaires, diminuant le risque d'erreur de classement et favorisant l'analyse de sous-types d'événements.

Points faibles

- Les observations ne sont possiblement pas généralisables aux personnes atteintes d'une MRC aux stades plus précoces (sur-représentation des stades 3B et 4), ou à celles non suivies par un néphrologue.
- Seuls les événements cardiovasculaires ayant conduit au décès ou à une hospitalisation ont été étudiés. En dépit du classement, on ne peut exclure une superposition d'événements cardiovasculaires de natures athéromateuse et non athéromateuse.
- Risque de biais de collision : le niveau de DFG étant à la fois un critère de sélection de la population d'étude et un facteur de risque pour la survenue d'événements, notre

observation pourrait être due à la sélection d'hommes en meilleure santé que les femmes. Toutefois, la prévalence plus élevée d'antécédents cardiovasculaires à l'inclusion chez les hommes, n'est pas en faveur de cette hypothèse.

Conclusion

Au cours de la MRC, les différences de risque cardiovasculaire entre sexes varient selon le type d'évènement *athéromateux* vs *non-athéromateux*. Alors que le risque d'évènement *non-athéromateux* est similaire entre les deux sexes dès le stade 3 de la MRC, l'avantage cardiovasculaire observé chez les femmes par rapport aux hommes aux stades précoces de la MRC s'atténue progressivement et disparaît au stade 5 de la MRC pour les évènements *athéromateux*. Ces résultats contribuent à clarifier les rôles respectifs de la MRC et des facteurs liés au sexe dans la maladie cardiovasculaire. Ils incitent à considérer les femmes avec une MRC avancée comme population à haut risque cardiovasculaire, au même titre que les hommes, et soulignent l'importance de la prise en compte du sexe dans toute étude clinique ou épidémiologique dans ce domaine.

Anne-Laure Faucon, Bénédicte Stengel, et Natalia Alencar de Pinho pour la commission d'Epidémiologie de la SFNDT