

## Research

### Calcifications valvulaires chez l'hémodialysé au Maroc

#### *Valvular calcifications in a patient on hemodialysis in Morocco*

**Samia Ait Faqih<sup>1</sup>, Béfa Noto-Kadou-Kaza<sup>1,&</sup>, Lalla Meryam Abouamrane<sup>1</sup>, NaoufalMtiou<sup>1</sup>, Selma El Khaya<sup>1</sup>, Mohamed Zamd<sup>1</sup>, Ghislaine Medkouri<sup>1</sup>, Mohamed Gharbi Bengahanem<sup>1</sup>, Benyounes Ramdani<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Service de Néphrologie, de Dialyse et de Transplantation Rénale du CHU Ibn Rochd de Casablanca, Maroc

<sup>&</sup>Corresponding author: Béfa Noto-Kadou-Kaza, Service de Néphrologie, de Dialyse et de Transplantation Rénale du CHU Ibn Rochd de Casablanca, Maroc

Mots clés: Calcification valvulaire, échocardiographie, hémodialysé, prévalence

Received: 24/05/2015 - Accepted: 17/03/2016 - Published: 02/06/2016

#### Résumé

**Introduction:** les calcifications valvulaires constituent une des complications cardiovasculaires majeures de l'hémodialysé de par sa prévalence et son caractère prédictif de morbidité et de mortalité. De nombreux facteurs de risque sont à l'origine de ces calcifications. Le but de notre étude est d'évaluer à la fois la prévalence des calcifications valvulaires chez nos patients hémodialysés ainsi que leurs facteurs de risque. **Méthodes:** il s'agissait d'une étude transversale monocentrique, descriptive et analytique, ayant inclus 111 patients adultes hémodialysés depuis plus de 6 mois au centre d'hémodialyse du CHU Ibn Rochd de Casablanca et qui ont eu à bénéficier d'une ETT durant l'année 2013. **Résultats:** l'âge moyen de nos patients était de  $44 \pm 14$  ans. L'ancienneté moyenne en hémodialyse était de  $146 \pm 80$  mois. La pression artérielle moyenne était de  $123 \pm 23$  mmHg pour la systolique et de  $72 \pm 13$  mmHg pour la diastolique, la PTHi moyenne de  $529 \pm 460$  pg/ml, la calcémie moyenne de  $86 \pm 10$  mg/l et la phosphatémie moyenne de  $40 \pm 15$  mg/l. La CRP moyenne était de  $11 \pm 19,8$  mg/L. Sur le plan thérapeutique, 96 % des patients étaient sous carbonate de calcium, 11% sous 25 OH vitamine D, 55,5% sous 1 hydroxy-vitamine D3. La prévalence des calcifications valvulaires était de 15% avec une localisation valvulaire aortique dans 41,2% et valvulaire mitrale dans 41,2%. En analyse univariée, seule la durée d'hémodialyse semble être associée à la survenue des calcifications avec  $p=0,09$  proche du seuil de significativité. **Conclusion:** la prévalence des calcifications valvulaires chez nos patients hémodialysés reste élevée même si elle paraît relativement moindre comparée aux données de la littérature. Aucun facteur de risque connu n'est apparu significativement associé à ces calcifications.

**Pan African Medical Journal. 2016; 24:115 doi:10.11604/pamj.2016.24.115.7147**

This article is available online at: <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/24/115/full/>

© Samia Ait Faqih et al. The Pan African Medical Journal - ISSN 1937-8688. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

## Abstract

**Introduction:** Valvular calcifications are one of the major cardiovascular complications of hemodialysis because of its prevalence and its predictive indices of morbidity and mortality. There are many risk factors associated with these calcifications. Our study aims to evaluate both the prevalence of valvular calcifications in our patients on hemodialysis and their risk factors. **Methods:** This was a single-center cross-sectional descriptive and analytical study of 111 adult patients who were on hemodialysis for more than 6 months at the hemodialysis center CHU Ibn Rushd, Casablanca and who underwent ETT during the year 2013. **Results:** The average age of our patients was  $44 \pm 14$  years. The average duration of hemodialysis was  $146 \pm 80$  months. Average systolic blood pressure was  $123 \pm 23$  mmHg and average diastolic blood pressure  $72 \pm 13$  mmHg diastolic, average iPTH was  $529 \pm 460$  pg/ml, mean serum calcium was  $86 \pm 10$  mg/l and mean serum phosphate was  $40 \pm 15$  mg/l. Mean CRP level was  $11 \pm 19,8$  mg/L. From the therapeutic point of view, 96% of patients were treated with calcium carbonate, 11% with 25 OH vitamin D, 55,5% with 1 hydroxy-vitamin D3. The prevalence of valvular calcification was 15% with aortic valve location in 41.2% and mitral valve location in 41.2%. In univariate analysis, only hemodialysis duration seems to be associated with the occurrence of calcifications and approaches marginal level of significance ( $p = 0.09$ ). **Conclusion:** The prevalence of valvular calcification in our hemodialysis patients remains high even if it seems relatively low compared to the literature data. No known risk factor was significantly associated with these calcifications.

**Key words:** Valvular calcification, echocardiography, hemodialyzed, prevalence

## Introduction

Les affections cardiovasculaires constituent la première cause de morbidité et de mortalité chez l'hémodialysé. La mortalité est 3 à 20 fois plus élevée par rapport à la population générale, ceci à cause de nombreux facteurs notamment l'accélération du processus d'athérosclérose, d'artériosclérose, d'artériolosclérose et les calcifications vasculaires observées chez les patients urémiques [1]. Parmi ces affections cardiovasculaires, les calcifications valvulaires tiennent une bonne place. En effet il s'agit d'une complication non seulement fréquente, mais aussi constituerait un puissant facteur prédictif de morbidité et de mortalité cardiovasculaire chez l'hémodialysé [2,3]. De nombreux facteurs de risque à la fois classiques et propres à l'état d'urémie sont à l'origine de ces calcifications [4]. Le but de notre étude est d'évaluer à la fois la prévalence des calcifications valvulaires chez nos patients hémodialysés ainsi que leurs facteurs de risque.

## Méthodes

Il s'agissait d'une étude transversale monocentrique, descriptive et analytique, ayant inclus 111 patients adultes hémodialysés depuis plus de 6 mois au centre d'hémodialyse du CHU Ibn Rochd de Casablanca et qui ont eu à bénéficier d'une ETT durant l'année 2013. Pour chacun de nos patients, nous avons analysé les données démographiques, cliniques, biologiques et échocardiographiques. Les données cliniques ont été recueillies à partir des dossiers des malades et comportent: âge, sexe, durée en hémodialyse en mois, néphropathie initiale, pressions artérielles systolique (PAS) et diastolique (PAD), caractéristiques de l'abord vasculaire, prise de poids inter dialytique (PPID) et dose de dialyse mesurée par Kt/V. Les paramètres biologiques étudiés étaient: calcémie, phosphatémie, cholestérol, HDL-cholestérol, LDL-cholestérol, triglycérides, hémoglobine, ferritinémie, c-réactive protéine (CRP), albuminémie. Pour chacun de ces paramètres, nous avons calculé la moyenne annuelle. Le taux de parathormone intacte (PTHi) retenu était celui effectué au moment de l'étude. L'ETT a été effectuée entre deux séances d'hémodialyse et avait permis de rechercher les calcifications valvulaires au niveau des valves cardiaques. Pour les paramètres de prise en charge des troubles minéralo-osseux, nous avons retenu pour chaque patient la moyenne des doses quotidiennes de carbonate de calcium en grammes par jour et la moyenne des doses hebdomadaires de 1hydroxy-vitamine D3

administrées après chaque séance de dialyse. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel Sphinx. Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne  $\pm$  écart-type et les variables qualitatives en pourcentage. Les tests t de Student et le chi 2 ont été utilisés pour la comparaison des variables quantitatives et qualitatives respectivement. Une valeur  $p < 0,05$  est considérée significative.

## Résultats

L'âge moyen de nos patients était de  $44 \pm 14$  ans (extrêmes: 18 à 90 ans) avec une prédominance féminine dans 51,4%. L'ancienneté moyenne en hémodialyse était de  $146 \pm 80$  mois soit environ 12 ans. La glomérulonéphrite chronique prédominait les néphropathies causales. La pression artérielle moyenne était de  $123 \pm 23$  mmHg pour la systolique et de  $72 \pm 13$  mmHg pour la diastolique. L'hémoglobine moyenne était de  $10 \pm 1,8$  g/dL, la PTH moyenne de  $529 \pm 460$  pg/ml, la calcémie moyenne de  $86 \pm 10$  mg/l et la phosphatémie moyenne de  $40 \pm 15$  mg/l. Le KT/V moyen était de  $1,75 \pm 0,44$ . La CRP moyenne était de  $11 \pm 19,8$  mg/L, l'albuminémie moyenne de  $43 \pm 4,8$  g/L et le cholestérol total moyen de  $1 \pm 0,36$  g/L. Sur le plan thérapeutique, 96 % des patients étaient sous carbonate de calcium à la dose moyenne de 2 g/j, 11% sous 25 OH vitamine D, 55,5% sous 1 hydroxy-vitamine D3 à la dose moyenne de  $1,74 \mu\text{g/semaine}$  (Tableau 1). Les calcifications valvulaires ont été notées chez 17 patients soit une prévalence de 15% avec une localisation valvulaire aortique dans 41,2% et valvulaire mitrale dans 41,2% également (Tableau 2). En analyse univariée, seule la durée d'hémodialyse semble être associée à la survenue des calcifications avec  $p=0,09$  proche du seuil de significativité Tableau 3, Tableau 4.

## Discussion

Les calcifications valvulaires chez l'insuffisant rénal chronique en général, et chez l'hémodialysé en particulier constituent une complication majeure en terme de prévalence et de risque de mortalité. Il s'agit d'une affection fréquente dont la prévalence peut atteindre jusqu'à 50% [2]. Dans notre étude, elle est de 15%. Cette prévalence est similaire à celles de Ezziati et al. [5], et Ellouali et al. [6] au Maroc qui ont rapporté respectivement des prévalences de 14% et 22,6% dans leurs études. Par contre elle est plus faible par rapport à celle rapportée par Mihailescu et al. en Roumanie qui est

de 57>% [7]. La faible prévalence de calcifications valvulaires dans notre étude comparée à celle de Mihailescu et al. Pourrait être due en partie à l'âge jeune de nos patients, 44 ans contre 57 ans; à la moindre sévérité des troubles minéralo-osseux dans notre étude, le PTHi moyen de nos patients étant de 529 ug/l, comparé au 1113 ug/l rapporté par Mihailescu et al. Ces calcifications touchent de façon variable les différentes valves. Dans notre, la prévalence des calcifications aortiques et mitrales sont identiques. Mihailescu et al. ont rapporté 57 % de calcifications mitrales et 40% de calcifications aortiques. La prévalence élevée de calcifications valvulaires chez l'hémodialysé est due à de nombreux facteurs de risque [3]. Il existe deux types de facteurs à savoir les facteurs cardiovasculaires classiques tels que l'âge avancé, le diabète, la dyslipidémie; et ceux propres à l'urémie elle-même et à la dialyse tels que les troubles minéralo-osseux en particulier l'hyperparathyroïdie secondaire, la supplémentation en sels de calcium, le syndrome inflammatoire, la durée d'hémodialyse [4]. Dans notre étude aucun facteur de risque n'était associé de façon significative à la survenue de calcifications valvulaires. Les mécanismes physiopathologiques sous-jacents des calcifications valvulaires restent à démontrer. Certains auteurs suggèrent un processus actif plutôt qu'une précipitation minérale passive. Pour Mohler et al [8], il s'agirait d'un même processus que celui conduisant à la calcification de plaque athérosclérotique. Ce processus implique caractérisé les monocytes, les macrophages et les cellules ostéoblastiques et, les protéines caractéristiques de la matrice osseuse telles que matrice protéine GLA, les enzymes telles que la métalloprotéinase [9-23]. La présence des calcifications valvulaires est un puissant facteur prédictif de toute cause de mortalité et de mortalité cardiovasculaire chez ces patients. Ce risque est d'autant plus élevé que le nombre de valves calcifiées augmente témoignant de l'étendue des calcifications [24]. La progression de des calcifications est supérieure à celle observée chez les patients âgés avec une fonction rénale normale. Dans une étude, la progression annuelle moyenne du degré de sténose aortique est de 0,23 cm<sup>2</sup>/an contre 0,05 à 0,1 cm<sup>2</sup>/an chez les patients non urémiques [25]. Il est important de dépister ces calcifications souvent silencieuses afin d'instaurer des stratégies thérapeutiques pouvant prévenir ou retarder les calcifications vasculaires et valvulaires en corrigeant essentiellement les désordres du métabolisme phosphocalcique. Du fait de l'évolution rapide du rétrécissement aortique chez l'hémodialysé, la présence de calcifications aortiques justifie un contrôle échographique deux fois par an afin de prévenir une décompensation cardiaque [26].

## Conclusion

La prévalence des calcifications valvulaires chez nos patients hémodialysés reste élevée même si elle paraît relativement moindre comparée aux données de la littérature. Aucun facteur de risque connu n'est apparu significativement associé à ces calcifications. Cependant étant une cause connue de morbimortalité, seule une surveillance régulière à la recherche des complications permettra d'instaurer une thérapeutique adéquate.

### Etat des connaissances sur le sujet

- Les calcifications valvulaires chez l'hémodialysé constituent un facteur majeur de risque cardiovasculaire;
- Les calcifications valvulaires chez l'hémodialysé constituent un facteur prédictif de morbidité et de mortalité.

### Contribution de notre étude à la connaissance

- Notre étude confirme que la prévalence reste élevée aussi bien dans les pays développés que dans les pays en voie de développement;
- En dehors des facteurs de risque décrit par la littérature, la durée moyenne d'hémodialyse pourrait également constituer un autre facteur de risque.

### Conflits d'intérêts

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts.

### Contributions des auteurs

Tous les auteurs ont lu et approuvé la version finale du manuscrit.

### Tableaux

**Tableau 1:** Données épidémiologiques des hémodialysés

**Tableau 2:** Données cliniques et biologiques des hémodialysés

**Tableau 3:** Données sur les calcifications valvulaires

**Tableau 4:** Facteurs de risque des calcifications valvulaires en analyse univarié

### Références

1. Benamar L, Rhou H, Guerraoui MH, Bakal B, Benjelloun H, Laouad I, Arzouk N, L Benabdellah, Ouzeddoune N, Ezaitouni F et Balafrej L. Calcifications cardiovasculaires chez l'hémodialysé chronique : Prévalence et facteurs de risque. *Néphrologie*. 2003; 24(3) : 143-147. **PubMed** | **Google Scholar**
2. Ribeiro S, Ramos A, Brandao A, Rebelo JR, Guerra A, Resina C, Lobos AV, Carvalho F, Remedio F, Ribeiro F. Cardiac valve calcification in hemodialysis patients : Role of calcium-phosphate metabolism. *Nephrol Dial Transplant*. 1998; 13: 2037-40. **PubMed** | **Google Scholar**
3. Goldsmith DJA, Covic A, Sambrook PA, Ackrill P. Vascular calcification in long-term hemodialysis patients in a single unit : A retrospective analysis. *Nephron*. 1997; 77: 37-4. **PubMed** | **Google Scholar**
4. Guerrin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F. Arteriel stiffening and vascular calcifications in end - stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2000; 15(7):1014-21. **PubMed** | **Google Scholar**
5. Ezziani M, Najdi A, Mikou S, Elhassani A, Akriche MA, Hanin H, Arrayhani M, Houssaini TH. Anomalies échocardiographiques chez l'hémodialysé chronique : prévalence et facteurs de risque. *Pan African Medical Journal*. 2014; 18:216. **PubMed** | **Google Scholar**
6. Ellouali F, Berkchi FZ, Elhoussni S, Bayahia R, Benamar L, Abouqal R, Cherti M. Evaluation of the Effect of Duration on Dialysis on Echocardiographic Parameters: A Preliminary Study. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2015;26(1):83-89. **PubMed** | **Google Scholar**

7. Mihailescu D, Velcirov S. Features of phosphocalcic metabolism disorders in patients undergoing dialysis at a hemodialysis center located in west-Romania. *Journal of Experimental Medical & Surgical Research*. 2010;3: 175 - 182. **PubMed | Google Scholar**
8. Mohler ER III, Gannon F, Reynolds C, Zimmerman R, Keane MG, Kaplan FS. Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation*. 2001; 103(11):1522-152. **PubMed | Google Scholar**
9. Cozzolino M, Biondi ML, Galassi A, et al. Matrix metalloproteinase-1 and matrix metalloproteinase-3 gene promoter polymorphisms are associated with mortality in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24: 2207-12. **PubMed | Google Scholar**
10. Nikkari ST, O'Brian KD, Ferguson M, et al. Interstitial collagenase (MMP-1) expression in human carotid atherosclerosis. *Circulation*. 1995; 92(6): 1393-1398. **PubMed | Google Scholar**
11. Ye S, Eriksson P, Hamsten A, et al. Progression of coronary atherosclerosis is associated with a common genetic variant of the human stromelysin-1 promoter which results in reduced gene expression. *J Biol Chem*. 1996; 271: 13055-13060. **PubMed | Google Scholar**
12. Newby AC and Johnson JL. Genetic strategies to elucidate the roles of matrix metalloproteinases in atherosclerotic plaque growth and stability. *Circ Res*. 2005; 97(10): 958-960. **PubMed | Google Scholar**
13. Abilleira S, Bevan S, Markus HS. The role of genetic variants of matrix metalloproteinases in coronary and carotid atherosclerosis. *J Med Genet*. 2006; 43(12): 897-901. **PubMed | Google Scholar**
14. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation*. 1995; 91(11):2844- 50. **PubMed | Google Scholar**
15. Gnasso A, Motti C, Irace C, et al. Genetic variation in human stromelysin gene promoter and common carotid geometry in healthy male subjects. *ArteriosclerThrombVascBiol*. 2000; 20(6): 1600- 5. **PubMed | Google Scholar**
16. Cozzolino M, Biondi ML, Galassi A, et al. Gene polymorphisms and Serum Alpha-2-Heremans-Schmid Levels in Italian Haemodialysis Patients. *Am J Nephrol*. 2007; 27: 639-642. **PubMed | Google Scholar**
17. Brancaccio D, Biondi ML, Gallieni M, et al. Matrix GLA protein gene polymorphisms: clinical correlates and cardiovascular mortality in chronic kidney disease patients. *Am J Nephrol*. 2005; 25(6): 548-52. **PubMed | Google Scholar**
18. Schinke T, Amendt C, Trindl A et al. The serum protein  $\alpha$  2-HS glycoprotein/fetuin inhibits apatite formation in vitro and in mineralizing calvaria cells. *J BiolChem*. 1996; 271(34): 20789-20796. **PubMed | Google Scholar**
19. Schäfer C, Heiss A, Schwarz A et al. The serum protein  $\alpha$  2 Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. *J Clin Invest*. 2003; 112: 357-366. **PubMed | Google Scholar**
20. Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R 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: 827-833. **PubMed | Google Scholar**
21. Cozzolino M, Biondi ML, Galassi A, et al. Gene polymorphisms and Serum Alpha-2-Heremans-Schmid Levels in Italian Haemodialysis Patients. *Am J Nephrol*. 2007; 27: 639-642. **PubMed | Google Scholar**
22. Shanahan CM, Cary NR, Metcalfe LC, Weissberg PL. High expression of genes for calcification-regulating proteins in human atherosclerotic plaques. *Clin Invest*. 1994; 93: 2393-2402. **PubMed | Google Scholar**
23. Wang K, Honda H, Qureshi AR, et al. The matrix GLA protein-138 genotype is associated with clinical outcome in end-stage renal disease patients. ERAEDTA XLI Congress. 2004; May 15-18, Lisbon, Portugal. **Google Scholar**
24. Lahlou I, Ouaha L, El Ouali L, Akoudad H. Echo-Doppler cardiaque chez l'hémodialysé chronique. *Journal marocain de cardiologie*. 2010; 2 : 13-20. **PubMed | Google Scholar**
25. Wang AY, Wang M, Woo J. Cardiac Valve Calcification as an Important Predictor for All-Cause Mortality and Cardiovascular Mortality in Long-Term Peritoneal Dialysis Patients: A Prospective Study. *J Am SocNephrol*. 2003; 13: 159-168. **PubMed | Google Scholar**
26. London GM. Cardiovascular Calcifications in Uremic Patients: Clinical Impact on Cardiovascular Function. *J Am Soc Nephrol*. 2003; 14:305-309. **PubMed | Google Scholar**

<b>Tableau 1: données épidémiologiques des hémodialysés</b>	
<b>Données</b>	<b>Hémodialysés (n=111)</b>
Données cliniques	
Age (moyenne±DS), année	44 ± 14
Sexe féminin, n (%)	57 (51)
Données d'hémodialyse	
Durée dialyse (moyenne±DS), mois	146 ± 80
Néphropathie initiale, n(%)	
Diabète	7(6,2)
Glomérulonéphrite chronique	19(17,1)
Néphropathie indéterminée	50(45,0)
Néphroangiosclérose	6(5,4)
Autres	29(26,1)

<b>Tableau 2: données cliniques et biologiques des hémodialysés</b>	
<b>Données</b>	<b>Hémodialysés (n=111)</b>
Données cliniques	
IMC(Kg/m <sup>2</sup> )	
PAS (mmHg)	123±23
PAD (mmHg)	72±13
PAM (mmHg)	90± 22
Données biologiques	
Hb(mg/dl)	10±1,8
Alb(g/l)	43±4,8
Ca (g/l)	86±10
Ph(g/l)	40±15
PTHi(pg/l)	529±460
CT(g/l)	1±0,36
KT/V	1,75±0,44
CRP(mg/l)	11±19,8
IMC: Index de masse corporel PAS: Pression artérielle systolique PAD: Pression artérielle diastolique PAM: Pression artérielle moyenne Hb: hémoglobine Alb: albumine CA: calcium PH: phosphate CT: cholestérol total	

<b>Tableau 3: données sur les calcifications valvulaires</b>	
<b>Données</b>	<b>Hémodialysés (n=17)</b>
Localisation, n(%)	
Valvule Aortique	7(41,2)
Valvule Mitrale	7(41,2)
Valvule mitroaortique	3(16)

<b>Tableau 4: facteurs de risque des calcifications valvulaires en analyse univariée</b>			
<b>Données</b>	<b>Calcifications</b>		<b>P</b>
	<b>Oui=17</b>	<b>Non=94</b>	
<b>Age (moyenne±DS), année</b>	48	44	0,31
<b>Sexe(%)</b>			
Masculin	52,9	48,9	0,83
Féminin	47,1	51,1	
<b>Ancienneté en dialyse (moyenne±DS), mois</b>	146	141	0,09
PTHi(pg/l)	495	535	0,73
CT(g/l)	1	1,06	0,51
Ca (g/l)	86,65	86,15	0,83
Ph(g/l)	44	40	0,22
CaCo3(g/j)	2,06	2,02	0,85
1OHVitD3 (ug/sem)	1,53	1,78	0,72
PAM (mmHg)	94	90	0,48
PAM: Pressionartériellemoyenne Ca: calcium Ph : phosphate CT : cholestérol total,PTHi : parathormoneintacte CaCo3 : carbonate de calcium 1OHVitD3 : 1 hydroxyvitamined3 active			