



Insuffisance rénale sévère sur maladie des emboles de cholestérol: controverses thérapeutiques revisitées

Rev Med Suisse 2010; 6: 432-7

R. Simon
L. Berwert
M. Burnier
D. Teta

Drs Raphaël Simon, Lorenzo Berwert et Daniel Teta
Pr Michel Burnier
Service de néphrologie
et consultation d'hypertension
Département de médecine interne
CHUV, 1011 Lausanne
daniel.teta@chuv.ch

Several renal failure secondary to renal cholesterol emboli: therapeutical options revisited

Disseminated cholesterol crystal embolism is observed in elderly men with severe atherosclerosis. This syndrome may be triggered by arterial catheterizations, major vascular surgery, thrombolytic and/or anticoagulation treatment. Cutaneous signs, subacute renal insufficiency, a marked inflammatory syndrome and eosinophilia are common. Immunologic testing is normal except for hypocomplementaemia. The diagnosis may be confirmed by biopsy (skin, gastrointestinal or renal), and/or by a fundoscopic examination. The treatment consists in withdrawing all form of anticoagulation, proscribing vascular surgery and arterial catheterization, prescribing aspirin and statins, and controlling arterial blood pressure. Corticosteroids may be given in refractory cases. The prognosis of cholesterol crystal embolism is poor but may be improved by statins.

La maladie des emboles de cholestérol (MEC) touche essentiellement les hommes polyvasculaires âgés, au décours d'un événement déclenchant, tel qu'un cathétérisme artériel, une chirurgie des gros vaisseaux, une thrombolyse, ou une anticoagulation. Les atteintes cutanées, l'insuffisance rénale subaiguë, le syndrome inflammatoire marqué et l'éosinophilie sont caractéristiques. Le bilan auto-immun est négatif. Le diagnostic peut être confirmé par biopsie (cutanée, gastro-intestinale, ou rénale) et/ou par un fond d'œil. Le traitement comprend l'éviction des facteurs déclenchants, y inclus l'anticoagulation, les statines, l'aspirine et le contrôle étroit de la tension artérielle. Les corticostéroïdes peuvent se justifier dans les cas réfractaires. Le pronostic de la MEC à court terme reste réservé, mais amélioré par les statines.

INTRODUCTION

La maladie des emboles de cholestérol (MEC) survient chez des patients présentant une artériopathie sévère, le plus souvent dans les suites d'un événement déclenchant (chirurgie vasculaire, cathétérisme artériel, thrombolyse ou anticoagulation). Elle représente un tableau multisystémique avec un syndrome inflammatoire marqué, une éosinophilie, des atteintes cutanées caractéristiques des membres inférieurs et une insuffisance rénale aiguë (IRA) ou subaiguë. Si le début de la MEC peut être brutal, il revêt fréquemment un caractère insidieux. La prise en charge thérapeutique vise à supprimer les facteurs déclenchant et/ou entretenant la MEC. La suppression de l'anticoagulation orale et l'administration de corticostéroïdes sont des sujets controversés, revisités dans cet article à la lumière d'un cas clinique.

CAS CLINIQUE

Nous rapportons l'histoire d'un patient de 66 ans, présentant une hypertension artérielle (HTA) de longue date, une hypercholestérolémie, un tabagisme chronique actif et une insuffisance rénale chronique (IRC) sur probable néphroangiosclérose, avec une créatininémie à 140 $\mu\text{mol/l}$. Son passé médical témoigne d'une artériopathie sévère, avec notamment un triple pontage aorto-coronarien en 2001.

L'histoire actuelle est marquée par une douleur brutale et intense dans le mollet et le pied gauches en octobre 2008. Une thrombose artérielle de l'artère poplitée est diagnostiquée par artériographie, nécessitant une thrombolyse en urgence sur trois jours. Une anticoagulation orale (ACO) par Sintrom est débutée. Lors du bilan angiologique, une sténose sévère des deux artères carotides internes est découverte, motivant une thromboendartériectomie bilatérale à un mois d'intervalle, et justifiant le maintien d'une antiagrégation. Si une reperméabilisation artérielle est constatée par angiographie, l'évolution sur un plan général est défavorable. Dans les quatre semaines suivant la



thrombolyse, le patient présente une IRA rapidement progressive, avec une créatininémie s'élevant jusqu'à 498 $\mu\text{mol/l}$, ainsi qu'un *livedo reticularis* des membres inférieurs, bilatéral, associé à des orteils pourpres. On documente un syndrome inflammatoire marqué avec éosinophilie. Le diagnostic de MEC avec insuffisance rénale terminale (IRT) est retenu. Des statines (Sortis 40 mg/j) ainsi que des corticostéroïdes (prednisone 0,3 mg/kg/j) sont administrés, et l'hémodialyse est débutée. En raison de la récente occlusion artérielle, l'ACO est maintenue. A quatre mois de la thrombolyse, la MEC progresse avec l'apparition de nécroses douloureuses des premier et deuxième orteils gauches, alors que le bilan artériel reste stable. Il est décidé d'arrêter l'ACO, remplacée par une double antiagrégation (Aspirine 100 mg/j et Plavix 75 mg/j). Des petits bolus d'héparine sont administrés pendant les séances d'hémodialyse, trois fois par semaine. Des opiacés et la pose d'un stimulateur épidual permettent un contrôle peu satisfaisant des douleurs, extrêmement fortes en fin de dialyse. Malgré une fonction rénale résiduelle insuffisante (créatininémie à 400 $\mu\text{mol/l}$, pour une clairance estimée à 10 ml/min), et malgré un état catabolique impressionnant (perte de 14 kg en six mois), le patient décide d'arrêter la dialyse en avril 2009. L'aggravation des lésions nécrotiques, au niveau de tous les orteils gauches, motive une amputation transmétatarsienne un mois après, permettant de soulager le patient. La MEC est confirmée par la pièce d'amputation qui démontre une occlusion des artères de petit calibre par des cristaux de cholestérol. Le Sintrom est réintroduit sur l'insistance des chirurgiens vasculaires. Mais la persistance d'une éosinophilie et d'un syndrome inflammatoire, signes d'un processus d'embolisation soutenu, justifie son arrêt définitif en juil-

let 2009. Par la suite, la créatininémie, qui stagnait autour de 424 $\mu\text{mol/l}$, va progressivement diminuer jusqu'à 221 $\mu\text{mol/l}$ en quatre mois, ce qui correspond à une récupération partielle de la fonction rénale, avec une filtration glomérulaire de l'ordre de 20 ml/min. Parallèlement, l'état clinique du patient s'améliore avec une reprise de 4 kg et la disparition de toute anomalie cutanée. Le patient reste à ce jour sevré de dialyse.

La figure 1 décrit l'évolution de la créatininémie en fonction des événements cliniques et des traitements administrés.

ÉPIDÉMIOLOGIE

L'incidence de la MEC varie de 0,15 à 3,4% sur des autopsies de patients non sélectionnés,¹ à 25, voire 77% chez des patients à hauts risques.² Elle survient plutôt chez des hommes (91% des cas chez Belenfant)³ de plus de 60 ans, fumeurs, et présentant à des degrés variables des manifestations d'athérosclérose.⁴ La MEC est iatrogène dans la plupart des cas : 79% des cas pour Scolari⁴ et 76% chez Belenfant.³ Les événements déclencheurs sont les cathétérismes artériels, la chirurgie vasculaire, les thrombolyse, ainsi que l'anticoagulation sous toutes ses formes. Dans une minorité des cas, la MEC peut survenir spontanément, avec une incidence estimée à 1,9% dans une série d'autopsies de Cross.⁵

PHYSIOPATHOLOGIE

Le cathétérisme artériel et la chirurgie vasculaire délogent les plaques athéromateuses, causant ainsi une véritable pluie de cristaux de cholestérol dans la circulation. Les antivitamines K, l'héparine et les agents fibrinolytiques

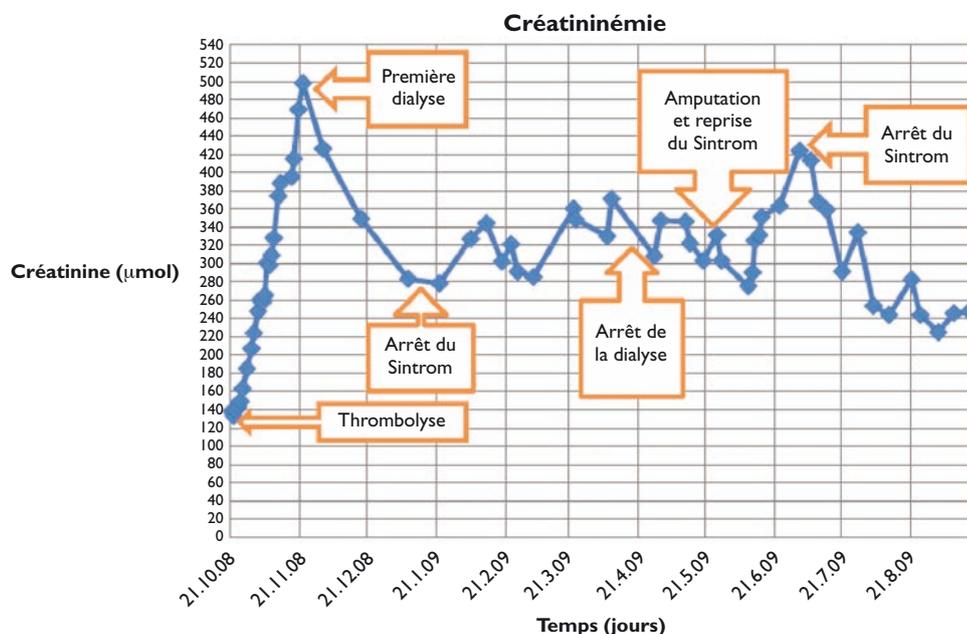


Figure 1. Evolution de la créatininémie en fonction des événements et des traitements

ques dissolvent le thrombus et érodent la couche protectrice de fibrine des plaques athéromateuses mettant ainsi à nu les cristaux de cholestérol, qui migrent ensuite dans la circulation. Ceux-ci se déposent dans les artères de petit calibre (200 à 500 μm), dans différents organes périphériques cibles, où ils induisent une réaction inflammatoire locale de type «endartérite à corps étranger» avec activation du complément entraînant une obstruction complète de l'artère.

CLINIQUE

La MEC peut survenir en quelques heures à quelques jours, après un cathétérisme artériel, jusqu'à quelques mois après l'instauration d'une ACO.

Les manifestations cliniques les plus communes sont cutanées, essentiellement localisées au niveau des membres inférieurs. On retrouve fréquemment un *livedo reticularis* bilatéral et des orteils pourpres (figure 2) avec des pulsations pédieuses conservées.

Une IRA est fréquente, allant de 34% pour Fine⁶ à 75% pour Vidt.⁷ Elle progresse rapidement par paliers, sur plusieurs jours à semaines. Elle peut mener à une IRT dans 24% des cas selon Scolari, dans deux études prospectives de 2003⁸ et 2007,⁹ et au décès dans 37,9% des cas.⁸ Les facteurs prédictifs d'une évolution défavorable sont une HTA de longue date, et une IRC préexistante.⁸ Dans certains cas, la MEC peut se présenter sous forme d'une IRC lentement progressive avec protéinurie variable chez un patient vasculaire. Une récupération partielle est constatée, avec sevrage de la dialyse dans 27,9% des cas.¹⁰

La protéinurie est classiquement inférieure à 2 g/24 h, et rarement d'ordre néphrotique (> 3 g/24 h). Le sédiment urinaire est souvent inactif mais peut parfois présenter des cylindres hyalins, granulaires ainsi qu'une hématurie microscopique d'origine glomérulaire et/ou une leucocyturie.

L'HTA est prévalente (> 50%), souvent sévère et rebelle au traitement. Elle est secondaire à une activation du système rénine-angiotensine, en raison de l'ischémie juxtaglomérulaire provoquée par l'occlusion en amont des artérioles rénales de petit calibre.

La MEC peut également toucher le système nerveux central (accident vasculaire cérébral), la rétine (figure 3), le



Figure 2. Orteils pourpres (flèche de gauche →) et *livedo reticularis* (flèche de droite ↑)



Figure 3. Fond d'œil: embole d'un cristal de cholestérol localisé au carrefour de deux vaisseaux rétiniens, ou plaque de Hollenhorst (flèche)

pancréas, le tractus gastro-intestinal (douleurs abdominales, infarctus, hémorragie, perforation d'un organe creux), la rate, le foie et la vésicule biliaire (cholécystite acalculuse). Plus rarement, d'autres organes peuvent être impliqués.

Le syndrome clinique de la MEC est résumé dans le tableau 1.

DIAGNOSTIC

Un syndrome inflammatoire avec une CRP et une VS très élevée sont caractéristiques d'une MEC. Une éosinophilie est retrouvée dans 50 à 80% des cas. Une hypocomplémentémie est décrite par Cosio.¹¹ Le bilan auto-immun est en général normal.

Tableau 1. Maladie des emboles de cholestérol (MEC)

Symptômes
<ul style="list-style-type: none"> • Claudication intermittente des membres inférieurs • Douleurs des orteils • Manifestations gastro-intestinales (douleurs abdominales, saignements) • Perte pondérale • Myalgies • Céphalées • Accidents vasculaires cérébraux ou accidents ischémiques transitoires • Amaurose fugace
Signes cliniques/laboratoire
<ul style="list-style-type: none"> • Manifestations cutanées (<i>livedo reticularis</i>, syndrome des orteils pourpres, ulcérations, cyanose, nodules, purpura, gangrène distale) • Insuffisance rénale subaiguë • Hypertension artérielle • Emboles de cholestérol rétiniens (plaques de Hollenhorst) • Fièvre • Eosinophilie • Syndrome inflammatoire



Si le tableau clinique est typique, comme dans ce cas, une biopsie de tissus n'est pas obligatoire. Une ponction-biopsie rénale (PBR) est nécessaire lors d'une augmentation de la créatininémie non expliquée et/ou en l'absence des facteurs déclenchants habituels.⁹ La PBR peut être évitée, au profit d'une biopsie cutanée, si des lésions cutanées typiques sont présentes. Enfin, le fond d'œil permet parfois de mettre en évidence les plaques de Hollenhorst (figure 3), spécifiques de la MEC.

Le diagnostic différentiel de la MEC comprend les vasculites, notamment la polyartérite noueuse, l'IRA toxique sur produits de contraste iodés, l'amphotéricine, les aminoglycosides, ou les AINS, une endocardite subaiguë bactérienne ou encore une rhabdomyolyse aiguë.

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DE LA MALADIE DES EMBOLS DE CHOLESTÉROL

Le traitement est basé sur des observations cliniques de séries de cas et n'a pas fait l'objet d'essais cliniques randomisés. La stratégie générale recommandée est de supprimer tout facteur pouvant déclencher et/ou entretenir le phénomène embolisant.

Dans une casuistique de 67 patients présentant une MEC avec IRA aux soins intensifs, Belenfant³ a appliqué le protocole strict suivant : arrêt de toute forme d'anticoagulation, interdiction de tout cathétérisme artériel, interdiction de toute chirurgie vasculaire à l'exception des menaces vitales immédiates, contrôle de la tension artérielle avec pour objectif des valeurs < 140/80 mmHg, contrôle de la volémie par des diurétiques de l'anse et, si nécessaire, des hémodialyses sans héparine, assurer une nutrition adéquate par voie parentérale, et administration de prednisone 0,3 mg/kg/j. Une mortalité de 23% à une année a été observée, ce qui est faible comparé à d'autres séries comme celle de Meyrier¹² dans laquelle la mortalité est de 81% à un an.

Le traitement optimal de l'HTA fait partie intégrante de la prise en charge. Un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA) ou un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) est le premier choix en raison du mécanisme physiopathologique impliqué.¹² L'adjonction d'autres agents antihypertenseurs est souvent nécessaire pour atteindre les cibles thérapeutiques.

Dans un grand collectif de 324 patients avec MEC, Scolaro a démontré que l'utilisation de statines à hautes doses était associée à une diminution du risque de développer une IRT.⁹ Il est postulé que les statines agissent via leur effet anti-inflammatoire et stabilisateur des plaques d'athéromatose. Cependant, le rôle précis des statines dans la MEC devrait être confirmé par un essai clinique randomisé.

Puisque l'inflammation induite par les cristaux de cholestérol contribue pour une grande part à l'occlusion vasculaire, l'utilisation de corticostéroïdes prend tout son sens. Belenfant³ en administrant de petites doses de corticostéroïdes, démontre un effet favorable sur l'ischémie mésentérique et sur l'ischémie des membres inférieurs, en termes de diminution rapide de la douleur. La mortalité à un an n'était que de 23% dans cette série. Tout comme les

Tableau 2. Maladie des embolies de cholestérol : résumé de la prise en charge thérapeutique

*Sauf si menaces vitales ou si indiqué de façon absolue.

- Pas d'anticoagulation (antivitamines K, héparine et ses dérivés)*
- Pas de thrombolyse*
- Pas de cathétérisme artériel*
- Pas de chirurgie vasculaire*
- Aspirine 100 mg/j
- Contrôle de la tension artérielle (objectifs valeurs < 140/80 mmHg), avec comme premier choix un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2
- Administration de statines à hautes doses
- Assurer un apport calorique suffisant
- Si insuffisance rénale aiguë terminale : hémodialyse sans héparine (ou doses minimales) ou dialyse péritonéale
- Administration de corticostéroïdes 0,3 mg/kg/j si pas d'amélioration malgré la prise en charge ci-dessus

statines, le rôle précis des corticostéroïdes reste à définir précisément.

Le dilemme de l'anticoagulation, comme dans notre cas clinique, réside dans le fait qu'elle est tout à la fois nécessaire dans certaines artériopathies sévères, et en même temps génératrice d'embolies de cristaux de cholestérol. Ce dilemme complique la prise en charge en entraînant des prises de position contradictoires des différentes équipes soignantes. Dans notre observation, l'amélioration significative de la fonction rénale fait suite à l'arrêt complet de toute forme d'anticoagulation. Cette constatation corrobore les opinions de Meyrier¹² et Belenfant³ qui proposent un arrêt complet de toute forme d'anticoagulation dans les cas de MEC. Cependant, cette prise de position n'est pas à ce jour renforcée par un degré d'évidence plus élevé.

Les indications à la dialyse sont identiques à celles des autres pathologies rénales (filtration glomérulaire < 15 ml/min associée à un syndrome urémique) et/ou hyperkaliémie réfractaire et/ou œdème pulmonaire aigu ne répondant pas aux diurétiques. Contrairement à l'hémodialyse, la dialyse péritonéale, qui permet d'éviter une héparinisation, est théoriquement idéale, mais est contre-indiquée en cas de dénutrition sévère (pertes d'albumine par le drainage péritonéal). La prise en charge de la MEC que nous proposons est résumée dans le tableau 2.

CONCLUSION

La MEC n'est pas une maladie rare chez les patients âgés et polyvasculaires. Elle se présente sous diverses formes cliniques, parfois à distance d'une hospitalisation. Devant un tableau clinique suspect, la documentation d'un syndrome inflammatoire et d'une éosinophilie est pathognomonique. Nous recommandons l'éviction de procédés invasifs sur les gros vaisseaux artériels, le renoncement à une anticoagulation, la prescription de statines et d'aspirine. L'administration de corticostéroïdes à doses modérées peut être utile dans les cas où le phénomène inflammatoire ne s'améliore pas à distance du facteur déclenchant et malgré les autres agents thérapeutiques. ■



Implications pratiques

- > La maladie des embolies de cholestérol (MEC) est une maladie fréquente chez les hommes âgés, polyvasculaires, dans les suites d'un facteur déclenchant (cathétérisme artériel, chirurgie vasculaire majeure, thrombolyse, anticoagulation)
- > La MEC peut se présenter sous différents tableaux cliniques, mais les manifestations cutanées et une insuffisance rénale subaiguë sont au premier plan
- > La fonction rénale a un potentiel de récupération
- > La prise en charge thérapeutique consiste principalement en l'éviction de tous facteurs déclenchants, l'administration de statines et d'aspirine, le contrôle de la tension artérielle (> 140/80 mmHg), et si nécessaire en l'administration de corticostéroïdes
- > Le pronostic de la MEC à court terme est réservé mais semble amélioré par les statines

Bibliographie

- 1 Moolenaar W, Lamers C. Cholesterol crystal embolization in The Netherlands: A review of 842 cases filed in the Dutch National pathology information system from 1973 to 1994. *Arch Intern Med* 1996;156:653-7.
- 2 Mayo R, Swartz R. Redefining the incidence of clinically detectable atheroembolism. *Am J Med* 1996;100:524-9.
- 3 ** Belenfant X, Meyrier A, Jacquot C. Supportive treatment improves survival in multivisceral cholesterol crystal embolism. *Am J Kidney Dis* 1999;33:840-50.
- 4 Scolari F, Tardanico R, Zani R, et al. Cholesterol crystal embolism: A recognizable cause of renal disease. *Am J Kidney Dis* 2000;36:1089-109.
- 5 Cross SS. How common is cholesterol embolism? *J Clin Pathol* 1991;44:859-61.
- 6 Fine MJ, Kapoor W, Falanga V. Cholesterol crystal embolization: A review of 221 cases in the English literature. *Angiology* 1987;42:769-84.
- 7 Vidt DG. Cholesterol emboli: A Common cause of renal failure. *Annu Rev Med* 1997;48:375-85.
- 8 Scolari F, Ravani P, Pola P, et al. Predictors of renal and patient outcomes in atheroembolic renal disease: A prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1584-90.
- 9 * Scolari F, Ravani P, Gaggi R, et al. The Challenge of diagnosing atheroembolic renal disease clinical, features and prognostic factors. *Circulation* 2007;116:298-304.
- 10 Thériault J, Agharazzi M, Dumont M, et al. Atheroembolic renal failure requiring dialysis: Potential for renal recovery? *Nephron Clin Pract* 2003;94:c11-8.
- 11 Cosio FG, Zager RA, Sharma HM. Atheroembolic renal disease causes hypocomplementaemia. *Lancet* 1985;2:118-21.
- 12 * Meyrier A. Cholesterol crystal embolism: Diagnosis and treatment. *Kidney Int* 2006;69:1308-12.

* à lire

** à lire absolument