

ANÉMIE ET RISQUE CARDIO-VASCULAIRE CHEZ L'INSUFFISANT RÉNAL CHRONIQUE

Nouvelles données sur la cible en hémoglobine à atteindre

J.M. KRZESINSKI (1), B. DUBOIS (2)

RÉSUMÉ : L'anémie apparaît fréquemment lors du développement d'une insuffisance rénale. Sa correction par l'utilisation d'érythropoïétine entraîne une amélioration de la qualité de vie et de la capacité à l'effort et réduit le risque cardio-vasculaire. Cependant, le risque n'est pas diminué voire est réaugmenté si la cible en hémoglobine dépasse 13 g/dl par rapport au taux recommandé d'hémoglobine qui se situe entre 11 g et 12 g/dl. Cette dernière cible apporte donc le meilleur rapport coût-bénéfice chez les patients insuffisants rénaux chroniques et doit être le nouvel objectif.

MOTS-CLÉS : Anémie - Erythropoïétine - Insuffisance rénale chronique - Risque cardio-vasculaire

ANEMIA AND CARDIOVASCULAR RISK IN THE CHRONIC KIDNEY DISEASE POPULATION – WHICH HEMOGLOBIN TARGET SHOULD BE REACHED?

SUMMARY : Anemia is frequent when chronic kidney disease develops. Its correction by the use of erythropoietin improves the quality of life, and exercise tolerance, and decreases the cardiovascular risk. However, this later risk is not further decreased or even is increased when the hemoglobin target is set above 13 g/dl as compared to the recommended hemoglobin level between 11 and 12 g/dl. This last target therefore gives the best cost-beneficial effect ratio in the chronic kidney disease population. This target must be the new one.

KEYWORDS : Anemia - Erythropoietin - Chronic kidney disease - Cardiovascular risk

INTRODUCTION

Le patient souffrant d'insuffisance rénale terminale a un risque de mortalité fortement accru par rapport à une population générale d'âge identique. Cet excès de mortalité est principalement lié à la survenue de complications cardio-vasculaires. En fait, c'est dès que la filtration glomérulaire descend en dessous de 60 ml/min, et particulièrement à partir de 45 ml/min, que le risque de problème cardio-vasculaire augmente et ce, de façon exponentielle avec la dégradation de la fonction rénale (1, 2).

De nombreux mécanismes participent à l'amplification de ce risque cardio-vasculaire. En effet, le patient souffrant de maladie rénale présente souvent simultanément un ensemble de facteurs de risque traditionnels, à savoir hypertension artérielle, dyslipémie, tabagisme, obésité abdominale, diabète de type 2, mais aussi des facteurs assez spécifiques de l'insuffisance rénale : inflammation, protéinurie, malnutrition, troubles du métabolisme phosphocalcique, accumulation de lipoprotéine Lp(a), et de toxines urémiques dont l'ADMA (Asymmetrical Dimethyl Arginine) (Tableau I).

L'anémie participe certainement à ce risque cardio-vasculaire, elle qui se développe particulièrement à partir de 45 ml/min de filtration glomérulaire. Cette anémie est surtout liée à la carence progressive de production d'érythropoïétine (EPO).

Le but de cet article est de faire le point, à la lumière de deux articles récents, sur l'intérêt d'un contrôle de l'anémie par EPO chez l'insuffisant rénal aux stades 3 et 4 (GFR entre 15 et 45 ml/min), en termes de protection cardio-vasculaire.

RÔLE DE L'ANÉMIE DANS LE RISQUE CARDIO-VASCULAIRE

En 1990, nous avons résumé dans cette revue les premières données du traitement par EPO humaine recombinée chez le patient insuffisant rénal hémodialysé. Ce traitement avait révolutionné la prise en charge de l'anémie de ces patients, auparavant particulièrement dépendants des transfusions sanguines, donc menacés de surcharge en fer et de transmission d'infection virale (hépatite B, C, HIV) (4). En corollaire à la correction de l'hémoglobine, dès l'introduction du traitement par EPO (nécessitant souvent un supplément en fer par voie parentérale), tous les patients signalaient

TABLEAU I : FACTEURS DE RISQUE CARDIO-VASCULAIRE (FR) CHEZ LE PATIENT INSUFFISANT RÉNAL

F.R. traditionnels	F.R. spécifiques de la maladie rénale
Age, sexe masculin	Anémie
Hypertension artérielle	Hyperparathyroïdie
Tabac	Inflammation - malnutrition
Dyslipémie	↑ Lp (a)
Excès pondéral	Protéinurie
Diabète	Stress oxydatif
	ADMA (asymmetrical dimethyl arginine)

(1) Docteur en Médecine, Chargé de Cours ULg, Chef du Service de Néphrologie.

(2) Chef de Clinique, Service Néphrologie-Dialyse, CHU Sart Tilman, Liège.

une amélioration de l'appétit, de la qualité de vie et de la capacité à l'effort.

Au stade de l'insuffisance rénale pré-dialytique, l'anémie est très fréquente, hormis la situation de la polykystose hépatorénale autosomique dominante. Dans les autres pathologies, cette anémie est précoce, notamment chez le patient diabétique (5). Elle est de type normochrome normocytaire et peut participer largement au risque cardio-vasculaire des patients : l'anémie augmente le travail cardiaque, favorise l'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) et aussi le remodelage des grosses artères, deux modifications cardio-vasculaires déjà favorisées par l'urémie et ses toxines (6).

En présence d'une insuffisance rénale, l'anémie s'accompagne d'un risque cardio-vasculaire significatif. Au stade de la pré-dialyse, le risque d'HVG augmente de 6% pour toute diminution d'hémoglobine de 1 g/dl (7). Lors d'un épisode aigu d'infarctus du myocarde, il a été constaté un risque indépendant de mortalité en présence d'une anémie associée à l'insuffisance rénale. Le risque de mortalité à 1 an était doublé lorsque l'hématocrite passait de 40 % à moins de 30% (8). Cette anémie est fréquemment associée, surtout dans ses formes sévères, à l'insuffisance cardiaque (9). Elle peut en favoriser l'aggravation (syndrome cardio-réno-anémique) (Fig.1). Elle confère, en tout cas, un pronostic beaucoup plus sévère d'hospitalisation, de mauvais état général et de mortalité chez le patient à ce stade d'insuffisance cardiaque (10), comme d'ailleurs confirmé dans l'étude COPERNICUS (11). La mortalité y atteignait 23 % lorsque le taux d'hémoglobine était inférieur à 11 g/dl contre 13,5 % lorsque le taux d'hémoglobine dépassait 12,5 g/dl (11). Au stade de la décompensation cardiaque, l'anémie est multifactorielle : participent l'hémodilution, le petit effet lié à la prise d'inhibiteur d'enzyme de conversion, le développement, parallèle à la réduction du débit cardiaque, de l'insuffisance rénale avec son état inflammatoire et la production de cytokines, la diminution de synthèse d'EPO et la relative insensibilité de la moelle osseuse à cette EPO dans ce contexte d'insuffisance rénale, associée par ailleurs à un trouble de la libération et de l'utilisation du fer (12). Enfin, l'anémie expose à un risque supplémentaire d'accident vasculaire cérébral (AVC) (13) comme d'ailleurs d'insuffisance rénale plus rapidement évolutive chez le décompensé cardiaque, comme rappelé récemment à partir des données de l'étude SOLVD (Studies Of Left Ventricular Dysfunction) (14).

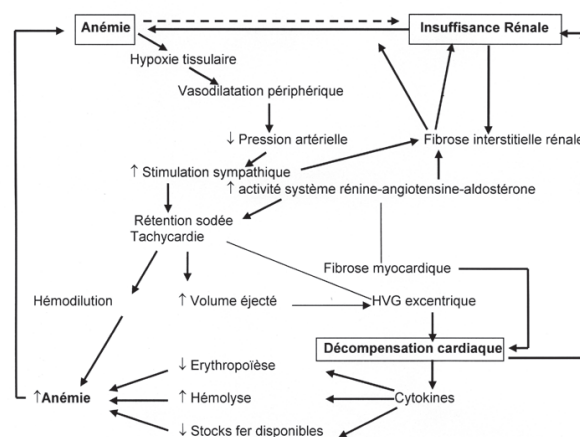


Figure 1 : Syndrome cardio-réno-anémique

RÉDUCTION DU RISQUE CARDIO-VASCULAIRE LORS D'UN TRAITEMENT PAR EPO

Tous ces méfaits cardio-vasculaires ou rénaux associés à la présence d'une anémie et d'une insuffisance rénale peuvent-ils être corrigés par l'administration d'érythropoïétine ?

L'EPO n'est pas juste un agent stimulant l'érythropoïèse. Cette hormone a démontré des effets antioxydants et anti-apoptose. L'EPO protège contre le phénomène d'ischémie-reperfusion. De plus, elle contrôle l'angiogenèse et la multiplication des cellules endothéliales dans le processus de réparation vasculaire (15, 16). L'EPO entraîne, cependant, en contrepartie un risque de développer ou de déstabiliser une hypertension artérielle, notamment si la viscosité du sang s'élève trop vite ou même par un effet direct (17). Sur la base de métaanalyses à partir de 9 études randomisées enrôlant 5.143 patients, il a été constaté un risque significatif de mortalité supplémentaire de 17% dans les groupes avec taux d'hémoglobine relativement élevé par rapport aux groupes dont le taux d'hémoglobine est plutôt encore relativement bas (16).

ÉTUDES CLINIQUES TESTANT LA VALEUR CIBLE IDÉALE EN HÉMOGLOBINE

Collins et coll. ont montré, dans une étude rétrospective portant sur plus de 89.000 patients en pré-dialyse, âgés de plus de 67 ans, que la prise d'EPO dans les deux années précédant l'installation de l'hémodialyse conduisait à une réduction d'hospitalisation, une diminution des accidents cardiaques et de décès en comparaison avec le groupe qui ne bénéficiait pas de ce traitement (18). Rappelons, aussi, les travaux de Silverberg chez les patients en insuffisance cardiaque où l'administration d'EPO avec correction de

l'anémie (cible en hémoglobine entre 12 et 13 g/dl) a eu des effets spectaculaires sur la qualité de vie, la capacité à l'effort, sur l'hospitalisation et même sur la stabilisation de la dégradation fonctionnelle rénale (19, 20). Chez le patient avec artérite périphérique, une individualisation de la cible en hémoglobine est cependant nécessaire. Aux effets bénéfiques de la correction de l'anémie s'opposent des effets potentiellement vasoconstricteurs de l'EPO et, en partie, liés à l'élévation de la viscosité sanguine.

Deux études récentes, publiées dans le *New England Journal of Medicine* en novembre 2006, ont tenté d'apporter une réponse à propos de la cible idéale en hémoglobine à atteindre sous EPO pour protéger sur le plan cardio-vasculaire les patients insuffisants rénaux au stade pré-dialytique (21, 22).

Tout d'abord, Druëke, au nom des investisseurs de l'étude CREATE («Cardiovascular Risk reduction by Early Anemia Treatment with Epoietin beta») rapporte les résultats d'une étude aux stades 3 et 4 de l'insuffisance rénale chronique (21). Ont été suivis 603 patients avec une filtration glomérulaire estimée entre 15 et 35 ml/min au départ et souffrant d'une anémie légère à modérée, l'hémoglobine se situant entre 11 et 12,5 g/dl. Ces patients se sont vus attribuer soit une cible en hémoglobine sous EPO allant de 13 à 15 g/dl (groupe 1) ou, au contraire, une cible en hémoglobine oscillant entre 10,5 et 11,5 g/dl (groupe 2). L'époïétine bêta (NeoRecormon®) était administrée en sous-cutané dès randomisation dans le groupe 1 ou seulement lorsque l'hémoglobine descendait en dessous de 10,5 g/dl dans le groupe 2 (Tableau II). L'objectif primaire de l'étude était de tester tous les événements cardio-vasculaires pris dans leurs globalités. D'autres objectifs secondaires étaient inscrits dans cette étude : suivis de la masse ventriculaire gauche, de la qualité de vie et de la progression de l'insuffisance rénale. Cette étude, d'une durée de 3 ans, a permis de constater que la correction parfaite de l'anémie n'améliore pas la survenue d'événements cardio-vasculaires (58 événements dans le groupe 1, 47 dans le groupe 2) ($p=0,20$). L'indice de masse ventriculaire gauche est resté stable dans les deux groupes. La filtration glomérulaire moyenne estimée était dans les deux groupes aux alentours de 24 ml/min au départ et a diminué par année de 3,6 et 3,1 ml/min, respectivement, dans le groupe 1 et dans le groupe 2 (non significatif). La dialyse a cependant été initiée un peu plus précocement dans le groupe 1 (127 patients *versus* 111 dans le groupe 2). Seules ont été constatées une amélioration de la qualité de vie et de l'état de santé général et

TABLEAU II : COMPARAISON DES ÉTUDES CREATE (21) ET CHOIR (22)

Etude CREATE Epoietin beta NeoRecormon®)	Etude CHOIR Epoietin alpha (Eprex®)
603 patients	1.432 patients
GFR entre 15 et 35 ml/min	GFR entre 15 et 50 ml/min
Durée totale : 4 ans moyenne de suivi : 3 ans	Durée totale : 3 ans moyenne de suivi : 16 mois
Groupe 1 : cible en Hb 13 -15 g/dl	Groupe 1 : cible en Hb 13,5 g/dl (n=715)
Groupe 2 : cible en Hb 10,5 - 11,5 g/dl	Groupe 2 : cible en Hb 11,3 g/dl (n=717)

une meilleure capacité physique dans le groupe 1. Les épisodes d'hypertension artérielle et de céphalées étaient, par contre, plus fréquents dans ce groupe 1, à haut taux en hémoglobine.

L'autre étude portant le nom de CHOIR («Correction of Haemoglobin and Outcomes In Renal insufficiency trial») utilisait de l'EPO époïétine alpha (Eprex®) (22). Il s'agissait d'une étude ouverte comprenant 1.432 patients avec une insuffisance rénale chronique pré-dialytique: 715 de ces patients recevant de l'EPO devaient atteindre une cible en hémoglobine de 13,5 g/dl, 717 autres patients recevaient de l'EPO avec comme cible un taux en hémoglobine aux alentours de 11,3 g/dl (Tableau II). Le suivi moyen de l'étude a été de 16 mois. L'objectif primaire était d'analyser les décès, les infarctus du myocarde, l'hospitalisation pour décompensation cardiaque et les AVC. Dans le groupe à haut taux en hémoglobine, 125 événements composites étaient notés contre 97 dans le groupe avec hémoglobine plus basse. La différence a atteint le seuil de signification en faveur des sujets à taux d'hémoglobine relativement bas ($p = 0,03$). L'amélioration de la qualité de vie a été similaire dans les deux groupes. Dans le groupe à hémoglobine élevée, il y a eu plus d'événements indésirables sérieux comme la décompensation cardiaque. L'infarctus du myocarde a cependant été à la limite de la signification plus souvent noté dans le groupe à faible taux en hémoglobine.

DISCUSSION À PROPOS DE LA VALEUR CIBLE EN HÉMOGLOBINE

Sur la base de ces deux études en pré-dialyse, il ressort que les recommandations en termes de cible pour le taux d'hémoglobine restent celles qui ont été proposées en 2004 par la Société Européenne de Néphrologie ou même, plus récemment, par la Société Américaine de Néphrologie, publiées, en 2006 (23, 24). Le taux cible d'hémoglobine doit se situer entre 11 et 12 g/dl lorsqu'on traite par EPO des patients anémiques avec insuffisance rénale à un stade de pré-dialyse (filtration glomérulaire < 30 ml/min). Un taux plus élevé ne s'accompagne pas de bénéfice cardio-vasculaire ou de protection rénale supplémentaire, voire aggrave le pronostic. L'effet sur la qualité de vie n'a pas été fort différent entre ceux atteignant cette cible idéale et ceux chez qui le taux d'hémoglobine obtenu a été plus élevé.

Toute augmentation du taux visé en hémoglobine s'accompagne en outre de besoins supplémentaires en EPO et, souvent, en fer. L'EPO est, rappelons-le, relativement coûteuse (mais totalement remboursée par la sécurité sociale en Belgique après accord du médecin conseil).

Actuellement, les règles d'introduction d'une demande d'autorisation de prescription d'érythropoïétine restent d'application chez un patient dont le taux d'hématocrite est inférieur à 35 %, sans carence en fer ou en vitamine, et la filtration glomérulaire inférieure à 45 ml/min, de façon chronique. L'administration sous-cutanée est toujours recommandée.

Des besoins en fer apparaissent souvent assez rapidement et doivent être satisfaits par l'administration orale, ou parfois intraveineuse, de ce cation, ce qui majore encore le coût.

Rappelons, aussi, la nécessité d'un suivi rigoureux de la bonne réponse en hémoglobine, tout en surveillant la fonction rénale. Un contrôle mensuel du taux d'hémoglobine, des réserves en fer et de la créatinine est recommandé. En cas de résistance au traitement, il conviendra de s'assurer qu'il n'y a pas de carence en fer, d'état inflammatoire et, si la résistance est brutale, d'érythroblastopénie (anticorps dirigés contre les cellules souches érythroblastiques de la moelle osseuse et induits par l'EPO) (25).

CONCLUSION

L'anémie chez le patient en pré-dialyse constitue un facteur de risque cardio-vasculaire et de mauvais état général. Sa prise en charge doit être précoce, dès que le taux d'hémoglobine est

inférieur à 11 g/dl chez un patient dont la filtration glomérulaire est inférieure à 45 ml/min, sans autre cause d'anémie que le manque en EPO. La cible en hémoglobine idéale doit être individualisée. Elle doit certainement être au-delà de 11 g/dl, mais ne doit pas dépasser 13 g/dl en raison d'un risque à nouveau accru. Il importe aussi de surveiller étroitement les besoins en fer et en vitamines de façon à réduire la dose d'EPO nécessaire, et donc le coût lié à ce traitement. L'EPO constitue certainement encore toujours, 17 ans après notre publication initiale (4), une révolution dans le traitement de l'anémie et de l'insuffisance rénale chronique, évitant les transfusions sanguines et ses risques, mais une surveillance étroite de la réponse obtenue est requise, en gérant l'usage de cette molécule coûteuse en bon père de famille et en empêchant toute augmentation excessive de l'hémoglobine au delà de 12 g/dl (vivement recommandé actuellement).

BIBLIOGRAPHIE

1. Sarnak M, Levey A, Schoolwerth A, et al.— 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. *Hypertension*, 2003, **42**, 1050-1065.
2. Go A, Chertow G, Fan D, et al.— Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*, 2004, **351**, 1296-1305.
3. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G.— Traditional and emerging cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. *Kidney Int*, 2003, **85**, S105-S110.
4. Panas N, Turkowa M, Zgheib A, et al.— Révolution dans le traitement de l'anémie de l'insuffisant rénal chronique : rôle de l'érythropoïétine humaine recombinée. *Rev Med Liège*, 1990, **45**, 280-285.
5. Lameire N.— The anaemia of silent diabetic nephropathy-prevalence, physiopathology, and management. *Acta Clin Belg*, 2003, **58**, 159-168.
6. London G.— Pathophysiology of cardiovascular damage in the early renal population. *Nephrol Dial Transplant*, 2001, **16**, 3-6.
7. Levin A, Singer J, Thompson C, et al.— Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population : identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis*, 1996, **27**, 347-354.
8. Langston R, Presley R, Flanders D, McClellan W.— Renal insufficiency and anemia are independent risk factors for death among patients with acute myocardial infarction. *Kidney Int*, 2003, **64**, 1398-1405.
9. Nellessen E, Piérard L.— Anémie et insuffisance cardiaque. *Rev Med Liège*, 2006, **61**, 154-156.
10. McClellan W, Flanders D, Langston R, et al.— Anemia and renal insufficiency are independent risk factors for death among patients with congestive heart failure admitted to community hospitals: a population-based study. *J Am Soc Nephrol*, 2002, **13**, 1928-1936.

11. Anker S, Mohacsi P, Coats A, et al.— Haemoglobin level is associated with adverse outcomes in patients with severe chronic heart failure : results from the COPERNICUS study (abstract). *Eur Heart J*, 2003, **24**, 487.
12. Coats A.— The pathophysiological basis of anaemia in chronic heart failure. *Eur J Heart Failure*, 2003, **2**, 213-216.
13. Abramson J, Jurkovicz C, Vacarino V, et al.— Chronic kidney disease, anemia, and incident stroke in a middle-aged, community-based population : the ARIC Study. *Kidney Int*, 2003, **64**, 610-615.
14. Bansal N, Tighiouart H, Weiner D, et al.— Anemia as a risk factor for kidney function decline in individuals with heart failure. *Am J Cardiol*, 2007, **99**, 1137-1142.
15. Ribatti D, Vacca A, Roccaro AM, et al.— Erythropoietin as an angiogenic factor. *Eur J Clin Invest*, 2003, **33**, 891-896.
16. Bahlmann FH, de Groot K, Haller H, Fliser D.— Erythropoietin : is it more than correcting anaemia? *Nephrol Dial Transplant*, 2004, **19**, 20-22.
17. Phrommintikul A, Haas SJ, Elvik M, Krum H.— Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin : a meta-analysis. *Lancet*, 2007, **369**, 381-388.
18. Collins A, Li S, St. Peter W, et al.— Death, hospitalization, and economic associations among incident hemodialysis patients with hematocrit values of 36 to 39%. *J Am Soc Nephrol*, 2001, **12**, 2465-2473.
19. Silverberg D, Wexler D, Blum M, et al.— The cardio-renal anaemia syndrome: does it exist? *Nephrol Dial Transplant*, 2003, **18**, viii7-viii12.
20. Silverberg D, Wexler D, Blum M, et al.— Association between congestive heart failure and chronic renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2004, **3**, 163-170.
21. Druëke TB, Locatelli F, Clyne N, et al.— Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Eng J Med*, 2006, **355**, 2071-2084.
- 22.. Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al.— Correction of anemia with epoetin alpha in chronic kidney disease. *N Eng J Med*, 2006, **355**, 2085-2098.
23. European Renal Association and European Dialysis and Transplantation Association.— Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. Section II. Targets for anaemia treatment. *Nephrol Dial Transplant*, 2004, **19**, ii6-ii15.
24. The KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease— CPG and CRP 2.1. Hb range. *Am J Kidney Dis*, 2006, **47**, S33-S53.
25. Bennett C, Luminari S, Nissenson A, et al.— Pure red-cell aplasia and epoetin therapy. *N Engl J Med*, 2004, **351**, 1403-1408.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. J.M. Krzesinski, Service de Néphrologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.