

Enseignement Post-Universitaire du 17 et 18 mai 2008

**Bénéfices et dangers potentiels de l'érythropoïétine (EPO)
pour corriger l'anémie rénale en 2008**

J-M Krzesinski¹

L'insuffisance rénale s'accompagne d'une augmentation du risque cardio-vasculaire, notamment à partir d'une filtration glomérulaire inférieure à 45 ml/min. Parallèlement à cette augmentation de risque, on voit l'apparition d'une anémie de plus en plus sévère liée principalement à la carence en EPO. Cette glycoprotéine est synthétisée par les cellules péri-tubulaires rénales.

La synthèse d'une EPO recombinante et son injection ont constitué une véritable révolution dans la prise en charge des insuffisants rénaux depuis près de 20 ans maintenant, permettant notamment une très forte réduction des besoins transfusionnels.

L'anémie altère la qualité de vie des patients insuffisants rénaux et augmente par ailleurs leur morbi- mortalité, favorisant aussi pour certains la progression de l'insuffisance rénale.

Les recommandations des sociétés européennes de dialyse et du traitement de l'insuffisance rénale ont donc été d'utiliser l'érythropoïétine quand l'hémoglobine était en-dessous de 10,5 g/dl pour viser une cible en hémoglobine au-delà de 11 g/dl, mais sans mentionner la valeur la plus élevée optimale qui s'accompagnait d'une morbi- mortalité la plus faible.

¹ Chef de service de Néphrologie, CHU Sart Tilman, Liège.

Nous nous trouvons donc face à un dilemme dans la correction de l'hémoglobine. On peut imaginer corriger et normaliser le taux d'hémoglobine avec l'EPO, mais évidemment le problème principal en est le coût : 2,5 Euros pour 100 unités d'érythropoïétine injectée. On améliore probablement de façon formelle la qualité de vie, mais a-t-on vraiment un impact favorable sur la morbi- mortalité?

Plusieurs travaux observationnels (rétrospectifs) plaidaient dans ce sens.

Plusieurs études prospectives randomisées ont été menées. Parmi celles-ci, une étude menée principalement en Europe dénommée " CREATE" (Cardiovascular Risk Evaluation after Anemia Treatment with Epo) a été publiée en 2006. Ce travail randomisé, utilisait l'époïétine β (Néo-Recormon[®]) chez plus de 600 patients dont la filtration glomérulaire de départ oscillait entre 15 et 35 ml/min. Les patients étaient divisés en deux groupes : le premier devait atteindre une cible en hémoglobine entre 13 et 15 g/dl, et le deuxième une cible en hémoglobine entre 10,5 et 11,5 g/dl. Le suivi était de 3 ans avec comme objectif primaire le décompte des événements cardiovasculaires. Les résultats ont été surprenants :

Il n'a pas été constaté de réduction de risque cardiovasculaire voire même il y avait une légère tendance à un risque plus élevé dans le groupe avec valeurs élevées d'hémoglobine. Il y a eu une accélération de la progression vers l'insuffisance rénale chronique terminale avec un besoin plus précoce d'un traitement de suppléance chez un nombre plus grand de patients qui avaient normalisés leurs taux d'hémoglobine. Les besoins en fer ont été un peu supérieurs dans le groupe à taux d'hémoglobine élevé. Les patients de ce groupe ont eu une pression artérielle plus élevée avec une hypertension artérielle globalement moins bien contrôlée, et il n'y a pas eu d'amélioration de l'hypertrophie ventriculaire gauche.

Cette étude confortait les données d'une étude américaine (CHOIR) publiée dans la même revue, et qui était en plus pessimiste quant à la protection cardiovasculaire d'une correction de l'anémie.

L'étude CREATE a confirmé l'amélioration de la qualité de vie dans le groupe dont la cible en hémoglobine était la plus haute, mais il n'y a pas eu de protection cardiovasculaire ou de ralentissement de la vitesse de dégradation de la fonction rénale.

Quelles sont les causes de cette absence de protection cardiovasculaire et d'effets favorables rénaux de valeurs élevées d'hémoglobine?

Ont été incriminés l'augmentation de pression artérielle, les besoins accrus en fer et donc le risque de stress oxydatif accru, l'augmentation de la viscosité sanguine avec un travail cardiaque majoré, ce qui pouvait expliquer l'absence de diminution de la masse ventriculaire gauche. Enfin, on pourrait imaginer des effets délétères de fortes doses d'EPO nécessaires pour normaliser l'hémoglobine dans des situations particulières, notamment inflammatoires.

L'EPO, on le sait, agit en augmentant le calcium intracellulaire, favorise l'augmentation des résistances vasculaires systémiques et la pression artérielle, et stimule aussi l'agrégation plaquettaire. Cela modifie la paroi vasculaire avec un risque de remodelage et de sténose. Par ailleurs, les besoins en fer augmentent le stress oxydant, l'inflammation et finalement l'athérosclérose.

En conclusion

On peut dire que l'anémie de l'insuffisant rénal est présente d'autant plus que la fonction rénale se détériore, qu'elle est principalement liée à une carence en EPO. L'injection d'EPO améliore la qualité de vie et réduit la morbi- mortalité pour des taux d'hémoglobine inférieurs à la normale. Toute normalisation du taux d'hémoglobine par l'injection d'EPO ne s'accompagne cependant pas d'une réduction du risque cardiovasculaire. Ce risque reste élevé chez les patients. L'anémie ne constitue en effet qu'un des nombreux facteurs de risque cardiovasculaire. La résistance au traitement par EPO avec besoins élevés en cette hormone peut simplement révéler un terrain sous-jacent défavorable qui expose à ce risque cardiovasculaire accru. Incriminer l'EPO dans un risque accru est, à l'heure actuelle, non fondé, mais la prudence veut de s'abstenir actuellement de normaliser le taux d'hémoglobine.

Il faut bien sûr continuer à traiter les anémiques liés à une carence en EPO par l'adjonction de ce traitement recombinant, mais il faut d'abord éliminer toutes les autres causes d'anémie comme les carences vitaminées ou carences en fer et utiliser les doses les plus faibles d'EPO pour tenter de ramener un taux d'hémoglobine entre 10 et 12 g/dl.

Ceci nécessite pour bien faire des suivis mensuels de l'évolution de l'hémoglobine chez les patients qui bénéficient de ce traitement.
