

Insuffisance rénale chronique terminale De quoi meurent les patients ?

Les altérations vasculaires, d'origine structurale, fonctionnelle et hémodynamique, s'aggravent simultanément à toute dégradation de la fonction rénale. Elles expliquent que les accidents cardio-vasculaires sont les premières causes de décès chez les patients en insuffisance rénale chronique terminale. En transplantation rénale, passé le cap des quatre premiers mois où le risque de complication grave est élevé, l'évolution médicale est acceptable ; toutefois, en raison de leur traitement immunosuppresseur, les patients sont exposés à un risque élevé de cancers cutanés, de cancers de leurs reins propres et de cancers viro-induits. Les explications du Pr Luc Frimat.

COMPARATIVEMENT à la population générale, plus l'insuffisance rénale chronique est évoluée, plus le risque de décès est élevé. Le risque de décès toutes causes confondues est multiplié par 6 chez les patients au stade terminal, c'est-à-dire ayant une clairance inférieure à 15 ml/min/1,73 m². Celui

de cause cardio-vasculaire est multiplié par 4 chez les insuffisants rénaux en stade préterminal (clairance comprise entre 15 et 29 ml/min/1,73m²).

Les pathologies cardio-vasculaires sont les premières en cause. En effet, l'insuffisance rénale chronique joue le rôle d'accélérateur, et bien des patients décèdent avant de commencer une dialyse. « *Les recommandations européennes 2007 pour la prise en charge des hypertendus mettent sur un pied d'égalité maladie cardio-vasculaire et pathologie rénale, qui constituent des facteurs de risque à prendre en compte dans la décision thérapeutique, et surtout dans les objectifs tensionnels. L'insuffisance rénale est associée à un risque cardio-vasculaire majeur. Les insuffisants rénaux chroniques doivent être traités pour atteindre un objectif de pression artérielle de 130/80 mmHg* », souligne le Pr Frimat. Chez l'insuffisant rénal, on observe en effet des modifications spécifiques de la paroi vasculaire, à la fois structurales, avec notamment une rigidité artérielle, et fonctionnelles. S'y ajoutent des conditions hémodynamiques défavorables. Ces anomalies constituent un cocktail délétère respon-

sable d'une accélération du vieillissement des vaisseaux.

Des artères vieillies. A Nancy, les équipes des Prs Benetos et Frimat ont mené des explorations artérielles approfondies chez des patients de 45 à 65 ans inscrits sur la liste d'attente de transplantation rénale. Ces examens ont montré que leurs artères, très rigides, présentent des lésions comparables à celles observées chez des sujets beaucoup plus âgés. A 50 ans, « l'âge de leurs artères » est plutôt de 75 ans, ce qui explique leur risque cardio-vasculaire particulièrement élevé. Il existe un continuum dans le développement de ces lésions vasculaires structurales, fonctionnelles et hémodynamiques, véritable engrenage qui se met en route quand l'insuffisance rénale chronique débute, note le Pr Frimat.

Finalement, l'atteinte cardio-vasculaire peut se révéler une contre-indication à la transplantation. Actuellement, parmi les patients démarrant la dialyse, dont l'âge moyen est de 70 ans, trois sur quatre ne peuvent pas bénéficier d'une greffe, principalement en raison de pathologies cardio-vas-

culaires, les décès chez les patients en dialyse sont dus à des infections, en particulier en cas de cathéter au long cours, qui multiplie par 8 le risque de septicémie grave comparativement à une fistule artérioveineuse. Le décès peut aussi survenir dans un tableau de cachexie avec dénutrition favorisant les complications, notamment cardio-vasculaires.

Après la transplantation. La mortalité dans les premiers mois suivant la transplantation rénale est estimée à 1 %. Elle est essentiellement liée aux complications infectieuses et chirurgicales, en particulier hémorragiques. Une fois ce cap franchi, le bénéfice de la transplantation, en termes de survie, est significatif. Ainsi, une étude menée en Lorraine a montré que, après une évaluation très rigoureuse, un sujet transplanté après 60 ans survivra en moyenne cinq ans, contre 3,2 ans s'il ne peut bénéficier de la transplantation.

Au-delà de la période immédiatement postgreffe, les complications de la transplantation sont liées à l'immunosuppression avec un risque élevé de cancers. Au

premier plan, les cancers cutanés, baso- et spinocellulaires, qu'il faut dépister systématiquement pour permettre une exérèse chirurgicale précoce. Les inhibiteurs de la protéine mTOR pourraient réduire le risque de survenue de ces cancers cutanés, mais ces données doivent encore être confirmées. Le risque de pathologie maligne concerne aussi les cancers viro-induits, en particulier le cancer du col de l'utérus secondaire au papillomavirus et le cancer du foie lié au virus de l'hépatite B. Enfin, ces patients sont aussi à risque de développer un cancer du rein, risque qui impose un dépistage systématique par scanner tous les deux ans, afin de repérer des kystes opérables. En revanche, ils ne présentent pas d'augmentation du risque de survenue d'autres cancers, comme le sein ou le poumon, mais comme les patients greffés vivent de plus en plus vieux, ils ont globalement, comme la population générale, un risque accru de ces cancers fréquents.

> Dr MARINE JORAS

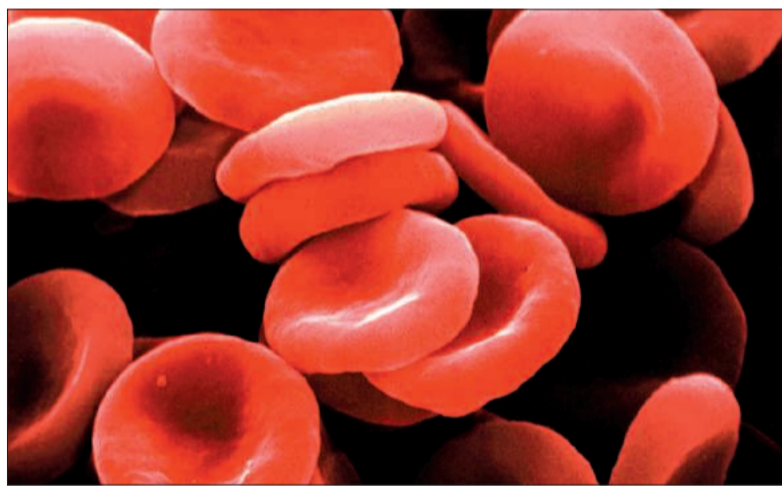
D'après un entretien avec le Pr Luc Frimat, CHU de Nancy.

L'anémie de l'hémodialysé Nouvelles perspectives thérapeutiques

La correction de l'anémie est un critère majeur de dialyse optimale. La variabilité du taux d'hémoglobine est fréquente chez les hémodialysés. Obtenir sa stabilité est un nouveau paradigme d'efficacité et de sécurité de la dialyse. Le point avec le Pr Bernard Canaud.

LA CORRECTION de l'anémie de l'insuffisant rénal répond à des règles de bonnes pratiques qui sont fondées sur quatre grands principes. Les deux premiers sont l'utilisation d'agents stimulant l'érythropoïèse (ASE) et la prescription de fer et de facteurs adjuvants. Mais l'optimisation du programme de dialyse impose également la correction des facteurs de résistance. Cette correction de l'anémie est encadrée par des recommandations européennes (European Best Practice Guidelines, EBPG), émanant de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS), de la National Kidney Foundation (la Kidney Disease Outcomes Quality Initiative NKF, KDOQI) et de l'initiative internationale KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes). Par ailleurs, elle vise des cibles thérapeutiques précises et nécessite un suivi méthodologique. Elle fait, enfin, l'objet d'un contrat de bon usage pour les établissements de santé.

Une bonne pratique clinique. Les bonnes pratiques cliniques en hémodialyse recommandent que la correction de l'anémie soit obtenue dans les 3 à 6 premiers mois de traitement. Les objectifs en termes d'hémoglobine chez un patient hémodialysé sont de 11



La correction doit être obtenue dès les 3 à 6 premiers mois de traitement

à 13 g/dl. Pour une unité de dialyse, les recommandations précisent par ailleurs que 80 % des patients doivent atteindre cet objectif thérapeutique. Il est également indispensable d'atteindre des cibles annexes et associées comme une réplétion martiale satisfaisante, l'absence de carence ou une dialyse efficace.

Les recommandations actuelles préconisent des cibles d'hémoglobine variables, supérieure à 11 g/dl et inférieure ou égale à 13 g/dl par exemple pour la version 2005 des recommandations de l'AFSSAPS. Des révisions de toutes ces recommandations sont attendues. Globalement, la correction de l'anémie s'est améliorée au cours de ces dernières années dans beaucoup de pays, même si la proportion de patients dans les cibles recommandées varie d'un pays à l'autre. Ainsi, en France, chez les patients hémodialysés depuis plus de 6 mois, 45 % des sujets ont une hémoglobine inférieure à 11 g/dl. Une proportion importante de patients demeurent ainsi hors

des cibles souhaitées.

Par ailleurs, la définition de la variabilité du taux d'hémoglobine varie beaucoup selon les études. Il peut s'agir de la valeur moyenne ou médiane assortie d'un intervalle de confiance de l'hémoglobine sur l'année, de la proportion de patients restant dans la cible fixée, de la fréquence des changements de dose d'ASE, ou encore de la capacité à maintenir un taux d'hémoglobine cible.

En tout état de cause, la stabilité de l'hémoglobine en hémodialyse, est un nouveau paradigme de bonne pratique (1). Globalement, 90 % des patients ont un taux d'Hb variable dans le temps. Chez 40 % des malades, le taux devient trop haut ou trop bas au cours de ces fluctuations. Les facteurs qui affectent cette variabilité sont nombreux. Certains sont liés au patient lui-même (comorbidités, inflammation, état nutritionnel...) et d'autres s'expliquent par des événements intercurrents (infection ou inflammation, accès vasculaire, hospitalisation, par

exemple). D'autres encore sont expliquées par des différences de pratique médicale (recommandations en vigueur, méthode et efficacité de la dialyse, utilisation de protocoles...). L'intervention du néphrologue se situe au niveau des pratiques médicales, notamment en ce qui concerne la gestion de l'anémie et le type d'ASE employé. L'amplitude des variations d'hémoglobine se réduit ainsi au cours du temps et avec l'expertise du praticien (2). La variabilité de l'hémoglobine répond ainsi à une double problématique, individuelle et collective.

La stabilité de l'hémoglobine peut être maintenue avec un ASE à longue durée action.

La stabilité de l'hémoglobine peut être maintenue par un espacement des doses avec un ASE à longue durée action (3). L'administration de darbépoétine par voie veineuse à raison d'une injection par semaine ou par quinzaine permet de maintenir les taux d'hémoglobine stables au-delà de la limite de 11 g/dl. Cette stabilité peut être maintenue avec ce traitement malgré un espacement des injections sans modification de doses. La conversion à une injection par mois est même possible chez certains patients (4).

L'activateur de récepteurs d'érythropoïèse continu (CERA, pour Continuous Erythropoiesis Receptor Activator), un ASE à très longue durée d'action, permet également de maintenir la stabilité de l'hémoglobine malgré un espacement des doses, l'administration de ce produit étant mensuelle (5). Au niveau du groupe de patients ainsi traités, plus de 66 % des malades restent stables.

Ainsi, la correction de l'anémie

est un critère majeur de dialyse optimale (6).

La variabilité de l'hémoglobine est fréquente chez les hémodialysés. Elle concerne plus de 90 % des patients aux Etats-Unis et 70 % des malades en France. Or la stabilité de l'hémoglobine est un nouveau paradigme d'efficacité et de sécurité de la dialyse. Parmi les facteurs modifiables, deux apparaissent très intéressants pour réduire ces fluctuations : la gestion de l'anémie fondée sur des protocoles de l'anémie et des ASE, ainsi que l'utilisation d'ASE à longue durée d'action qui permet de réduire la fréquence d'administration et les changements de doses. Le CERA s'inscrit parfaitement dans ce schéma thérapeutique.

> Dr GERARD BOZET

D'après un entretien avec le Pr Bernard Canaud, service de néphrologie, dialyse et soins intensifs, hôpital Lapeyronie, Montpellier.

- Références :
- (1) Ebben JP et coll. Hemoglobin level variability: associations with comorbidity, intercurrent events, and hospitalizations. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006 ; 1 (6) : 1205-10.
 - (2) Berns JS et coll. Hemoglobin variability in epoetin-treated hemodialysis patients. *Kidney Int* 2003 ; 64 (4) : 1514-21.
 - (3) Carreira et coll. The efficacy of intravenous darbepoetin alfa administered once every 2 weeks in chronic kidney disease patients on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2006 ; 21 (10) : 2846-50.
 - (4) Jadoul M et coll. Darbepoetin alfa administered once monthly maintains haemoglobin le) Sulowicz W, et coll. PROTOS Study Investigators. Once-monthly subcutaneous CERA maintains stable hemoglobin control in patients with chronic kidney disease on dialysis and converted directly from epoetin one to three times weekly. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007 ; 2 (4) : 637-46.
 - (5) Canaud B et coll. Comment prendre en charge au mieux l'anémie d'un patient dialysé ? *Néphrol Théor* 2006 ; 2 : S249-S255.