

Correction de l'anémie chez l'insuffisant rénal chronique Quelle cible d'hémoglobine faut-il viser ?

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est responsable d'une anémie dont la prévalence augmente avec la sévérité de l'atteinte rénale. L'anémie altère sérieusement la qualité de vie et représente un facteur de comorbidité qui aggrave le risque cardio-vasculaire chez ces patients. Toutefois, le taux cible optimal d'hémoglobine (Hb) à atteindre chez un insuffisant rénal n'est pas parfaitement établi et fait l'objet de discussions, notamment au vu des résultats de deux essais récents commentés par le Pr Bernard Canaud*.

CHEZ LE PATIENT insuffisant rénal, l'anémie est un facteur de risque cardio-vasculaire surajouté qui amplifie les facteurs de risque traditionnels telles l'hypercholestérolémie ou l'HTA. Elle est impliquée dans le développement de l'hypertrophie cardiaque et de l'insuffisance cardiaque (IC) et contribue à majorer l'expression de la coronaropathie et de l'artériopathie périphérique. Le bénéfice du traitement est actuellement parfaitement établi, tant au plan fonctionnel qu'au plan organique. Depuis l'introduction de l'érythropoïétine recombinante humaine, puis des différents agents stimulant l'érythropoïèse (ASE) dans les années 1980, différents niveaux de correction de l'anémie ont successivement été proposés : initialement, l'objectif thérapeutique fut de remonter le taux d'Hb entre 10 et 11 g/dl ; puis, secondairement, il est apparu préférable de fixer l'objectif entre 11 et 13 g/dl ; et plus récemment, finalement, la question s'est posée de

savoir s'il y avait un bénéfice à normaliser l'anémie en visant un taux d'Hb compris entre 13 et 14 g/dl. Deux études, l'une américaine, CHOIR, et l'autre européenne, CREATE, ont été conduites chez des patients insuffisants rénaux chroniques avancés, mais non dialysés, pour tenter de répondre à cette question. Leurs résultats ont été publiés en novembre 2006 dans le « New England Journal of Medicine ». L'étude CHOIR (1) (Correction of Anemia with Epoetin Alfa in Chronic Kidney Disease) a inclus 1 432 patients atteints d'IRC avec une anémie, randomisés en deux groupes : dans l'un, l'objectif était de ramener le taux d'Hb à 13,5 g/dl ; dans l'autre, l'objectif visait un taux d'Hb de 11,3 g/dl. L'essai a duré seize mois. Le critère principal était le nombre total d'événements : décès, infarctus du myocarde, hospitalisation pour IC et AVC. L'étude CREATE (2) (Normalization of Hemoglobin Level in Patients with Chronic Kidney Disease and Anemia) a inclus 603 patients avec une IRC, randomisés en deux groupes : dans le premier, l'objectif thérapeutique était fixé entre 13 et 15 g/dl et, dans l'autre, entre 10,5 et 11,5 g/dl. L'étude a duré trois ans. Le critère principal était la somme de huit événements cardio-vasculaires ; la progression de l'HVG, l'évolution des scores de qualité de vie et la progression de l'IRC étaient des critères secondaires. « Les résultats de ces deux études n'ont pas été ceux espérés, notamment sur le critère principal », a indiqué le Pr Bernard Canaud. En effet, l'étude européenne n'a pas montré de bénéfice (sur la somme des événements cardio-vascu-

lares et les décès) à normaliser les taux d'hémoglobine ; alors que l'essai américain a noté davantage d'événements cardio-vasculaires dans le groupe hémoglobine normalisée que dans le groupe hémoglobine partiellement corrigé : 125 événements cardio-vasculaires dans le groupe Hb 13,5 g/dl et 97 dans le groupe Hb 11,3 g/dl (RR = 1,34 p = 0,03). Par ailleurs, dans l'étude européenne CREATE, les auteurs n'ont pas noté d'effet (positif ou négatif) du niveau de correction de l'anémie sur la progression de l'IRC. Quant à la qualité de vie, elle était très nettement améliorée par la normalisation de l'Hb dans l'étude européenne (les scores étaient doublés) et elle était ni améliorée ni aggravée dans l'étude américaine.

Une modification des recommandations. « À partir des résultats de ces deux études, les agences internationales de régulation des médicaments, FDA, l'EMA et l'AFSSAPS ont modifié leurs recommandations et fixé des objectifs d'Hb cible à atteindre compris entre 11 et 12 g/dl et non plus entre 11 et 13 g/dl, cela pour tous les patients en IRC et ce quel que soit le stade de leur maladie et les modalités de traitement. » Le Pr Canaud souligne cependant plusieurs limites à la généralisation de ces résultats. « Ces études portaient sur des populations ciblées d'insuffisants rénaux excluant par exemple les patients porteurs de pathologies cardio-vasculaires symptomatiques ou ceux dialysés. Si bien que les conclusions de ces études apparaissent difficilement transposables à l'ensemble des patients insuffisants rénaux. En hémodialyse, par exemple, il existe de



Le taux d'Hb varie avant et après dialyse

fortes variations pondérales liées à l'ultrafiltration qui affectent le taux d'Hb. Ces fluctuations d'Hb sont d'autant plus marquées que les pertes de poids per dialytiques sont importantes, si bien que cet élément doit être pris en compte dans la cible optimale d'Hb fixée et mesurée par convention avant dialyse. Par ailleurs, certains patients présentent des pathologies associées lourdes comme l'insuffisance coronaire, l'IC ou même une artériopathie périphérique. Dans ces cas, le niveau optimal d'Hb doit être établi individuellement et adapté à la situation clinique du patient, de sorte que la symptomatologie fonctionnelle est réduite et que sa qualité de vie s'en trouve améliorée. Les patients, qui représentent le quotidien des néphrologues, ont été soigneusement exclus de ces études, si bien que leurs spécificités n'ont pas été étudiées. Enfin, on peut s'interroger sur les différences de doses d'EPO utilisées

dans ces deux études pour obtenir un même niveau de correction de l'anémie. Les doses d'EPO nécessaires pour normaliser l'anémie étaient en moyenne deux fois moins importantes dans CREATE (étude européenne) que dans CHOIR (étude américaine) (de 6 000 à 8 000 unités par semaine en Europe et de 12 000 à 15 000 aux États-Unis). Cela témoigne d'une résistance majeure à l'action de l'EPO dans l'étude CHOIR (probablement favorisée par un état inflammatoire, une HTA plus sévère, un nombre et des doses plus importantes d'anti-hypertenseurs et/ou l'existence de comorbidités différentes notamment diabétiques). Il est intéressant de souligner que cette résistance à l'EPO est en elle-même un facteur de gravité importante, qui est associé à une majoration du risque de morbi mortalité cardio-vasculaire, comme cela a été montré chez des patients hémodialysés. »

Un choix au cas par cas. « L'ensemble de ces résultats doit nous inciter à ne pas transposer et appliquer de façon aveugle et rigide les recommandations issues de ces deux études à tous les patients insuffisants rénaux », a conclu le Pr Canaud qui plaide pour une plus grande flexibilité dans le choix de la cible d'Hb à atteindre et pour une cible individualisée et variable dans le temps.

À ce jour, on peut affirmer que le seuil minimum d'Hb au-dessous duquel il ne faut pas descendre est de 11 g/dl ; en revanche, le seuil maximal qu'il ne faut pas dépasser ne l'est pas, mais 13 g/dl reste néanmoins une bonne option. La cible optimale d'Hb doit tenir compte à la fois des symptômes rapportés par le patient face à une hémoglobinémie trop basse et du risque cardiaque et surtout vasculaire lié à une hémoglobinémie trop haute. Il serait utile d'initier de nouvelles études incluant des patients dialysés et des patients à haut risque cardio-vasculaire pour faire avancer le débat.

> Dr DENISE CARO

* D'après un entretien avec le Pr Bernard Canaud, service de néphrologie, hôpital Lapeyronie, CHU, Montpellier. (1) Ajay K. Singh et coll. Correction of Anemia with Epoetin Alfa in Chronic Kidney Disease. *N Engl J of Med* 355 ; 20 november 16,2006,2085-98. (2) Tilman B. Drüeke et coll. Normalization of Hemoglobin Level in Patients with Chronic Kidney Disease and Anemia *N Engl J of Med* 355 ; 20 november 16,2006,2071-84.

Une étude sur l'incidence des traitements de suppléance rénale Pour comprendre les disparités entre les pays

Les variations dans le monde de l'incidence de l'insuffisance rénale terminale et de sa prise en charge pourraient être expliquées, non seulement par des facteurs médicaux tels que le diabète et l'hypertension artérielle, mais également par des facteurs économiques ou liés à l'organisation des systèmes de soins. C'est pour confirmer cette hypothèse qu'EVEREST, une vaste étude internationale dont les résultats sont attendus en 2009, a été mise en place.

L'INCIDENCE des traitements de suppléance rénale (dialyse ou greffe rénale) varie considérablement d'un pays à l'autre dans le monde, y compris dans les pays développés à niveau économique comparable. Elle est estimée à environ 100 cas par million d'habitants au Royaume-Uni, aux Pays-Bas, en Australie et en Nouvelle-Zélande ; 200 cas par million d'habitants en Allemagne et en Grèce ; plus de 300 aux États-Unis et de 400 à Taïwan. Elle est de 137 par million d'habitants en France. Ces différences sont-elles le reflet de l'insuffisance rénale chro-

nique terminale (IRCT) elle-même ou traduisent-elles une disparité des systèmes de soins en place ? D'autres aspects de l'offre de soins en néphrologie peuvent également varier de façon importante, qu'il s'agisse du type de dialyse (péritonéale ou hémodialyse) ou de sa modalité (en centre ou à domicile). Et, tandis que les facteurs thérapeutiques jouent un rôle majeur dans la survie des patients, l'impact des facteurs non médicaux mérite aussi d'être examiné pour expliquer l'importante variation géographique dans la survie des patients.

C'est pour tenter de répondre à cette question qu'a été mise en place, en 2008, l'étude EVEREST (Explaining the Variation in RRT through Expert Opinion, Secondary data sources and Trends). Y participent des néphrologues, des épidémiologistes et des économistes. L'objectif d'EVEREST est de déterminer dans quelle mesure les variations d'incidence des traitements de suppléance de l'IRCT, des modalités de traitement (dialyse péritonéale ou hémodialyse, en centre ou à domicile) et de la survie des patients sont liées à des facteurs économiques et orga-

nisations plutôt qu'à des facteurs médicaux. Dans un premier temps, des informations sur la mise en place, l'organisation et le financement des services de néphrologie ont été collectées dans tous les pays du monde qui possèdent un registre d'IRCT. Plus de 50 pays y ont participé. Dans un deuxième temps, les données recueillies vont être étudiées en relation avec celles obtenues à partir des registres de l'IRCT (fréquence des traitements de suppléance, choix des modalités de traitement, survie des personnes dialysées ou greffées), puis interprétées. L'étude EVEREST a été lancée en mai 2008, lors du congrès de l'ERA-EDTA. Le recueil des données a pris fin en novembre 2008 et les résultats sont attendus au cours de l'année 2009. Elle est officiellement soutenue par l'Association européenne rénale, l'Association européenne de dialyse et de transplantation (ERA-EDTA), ainsi que par la Société internationale de néphrologie (ISN).

> Dr MATHILDE FERRY

D'après un entretien avec le Dr Bénédicte Stengel, INSERM U780, Paris.

Sources de recueil des données

1. Les registres des traitements de suppléance de l'IRT :
 - incidence des traitements de suppléance de l'IRCT ;
 - modalités de traitement ;
 - survie des patients traités.
2. Les bases de données de l'OMS et de l'OCDE :
 - facteurs macro-économiques des différents pays (richesse nationale, dépenses de santé) ;
 - santé des populations (taux de mortalité, fréquence du diabète) ;
 - ressources sanitaires.
3. L'opinion d'experts :
 - un expert national en néphrologie est choisi dans chaque pays ;
 - un questionnaire lui est soumis afin d'obtenir des informations sur l'évolution de la prise en charge de l'IRCT depuis vingt-cinq ans (nombre de centres de dialyse, répartition public/privé, modalités de remboursement de la dialyse, etc.).

LE QUOTIDIEN DU MEDECIN

Édité par la Société d'Éditions Scientifiques et Culturelles. SA au capital de 43 440 €. Durée : 50 ans, à compter du 2 mars 1971. 21, rue Camille-Desmoulins, 92789 Issy-les-Moulineaux Cedex 9. http://www.quotimed.com Téléphone : 01.73.28.12.70 - Fax : 01.73.28.13.94. Principaux actionnaires : CMPMedica Holding France, CMPMedica Services, Medica Holding. PDG - Directeur de la publication : Dr Gérard KOUCHNER. Directeur de la rédaction : Thierry BORSIA. Imprimé en France par SIEP - 77590 BOIS-LE-ROI CPPAP : 0412 T 81257 - ISSN : 0399-2659 Dépôt légal à parution Le Quotidien du Médecin est une publication de CMPMedica France

Tarifs d'abonnements annuels : - médecins : 176 € TTC ; - étudiants : 105,60 € TTC. Reproduction interdite sauf accord de la direction. Maître d'œuvre : EDIPRO Fondateurs : Dr Marie-Claude TESSON-MILLET, Philippe TESSON