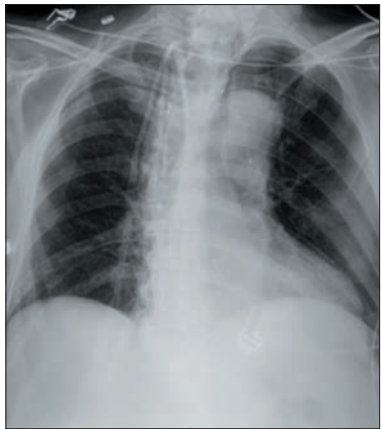


Hémodialyse sur cathéter Des verrous antibiotiques, pour quoi faire ?

Une étude brésilienne récente montre qu'une solution verrou de minocycline et d'EDTA est efficace pour prévenir les bactériémies liées au cathéter en hémodialyse. Comment interpréter ces résultats et dans quelle mesure sont-ils applicables à la France ? Les commentaires du Pr Bernard Canaud.



Un choix qui doit être combattu

EN 2009, la prévalence de l'insuffisance chronique terminale traitée par dialyse ou greffe rénale dans 20 régions françaises (représentant 89 % de la population) était estimée à 1 094 par million d'habitants par le rapport annuel du Réseau épidémiologie et information en néphrologie (REIN), dont 547 pour l'hémodialyse (1). Bien que les recommandations actuelles de bonnes pratiques cliniques tendent à décourager l'utilisation de cathéters en hémodialyse, leur prévalence en dialyse ne cesse d'augmenter.

En dehors de patients insuffisants rénaux chroniques incidents pris en charge en dialyse dans le cadre de l'urgence et en attendant la création d'une fistule artério-veineuse, le recours aux cathéters est bien souvent le fait de patients très âgés, ou ayant une pathologie cardio-vasculaire, un diabète ou des complications vasculaires, chez lesquels la création d'une fistule a échoué ou bien n'est pas utilisable le moment venu. La moyenne d'âge des patients pris en charge en hémodialyse est voisine de 72 ans, les plus de 75 ans représentent près d'un quart des nouveaux patients, ce qui explique en grande partie que, en France, dans les centres de dialyse, 15 à 18 % des patients dialysés sont traités sur cathéter tunnelisé au long cours.

Cette option reste d'un grand confort pour les patients, et beaucoup la préfèrent aux fistules à cause des problèmes de ponction. Un choix contre lequel le néphrologue doit se battre, l'idée étant de convertir, chaque fois que cela est possible, les patients porteurs de cathéters en patients avec fistules artério-veineuses. Ces dernières ont l'avantage de réduire considérablement le risque infectieux, d'assurer un fonctionnement très prolongé, de fournir des débits et des performances plus importantes et, au final, de garantir une qualité de dialyse supérieure avec beaucoup moins d'hospitalisations et de complications.

Pour prévenir les infections. Les progrès réalisés en hémodialyse chez les patients porteurs de cathéters ces dernières années concernent la prévention des infections et des dysfonctionnements en ayant recours aux verrous liquidiens de cathéters. Ces verrous liquidiens, antithrombotiques et antimicrobiens, sont instillés en fin de séance de dialyse dans chacune des branches du cathéter, pour prévenir les dysfonctionnements, ainsi que la pénétration et la prolifération de germes. L'usage de verrous à base d'antibiotiques doit être limité du fait de la crainte de favoriser l'émergence de bactéries résistantes. Une étude contrôlée multicentrique brésilienne met l'accent sur l'efficacité d'une solution verrou à base de minocycline, utilisée en

(0,7 pour 1000 cathéter-jours dans le groupe M-EDTA versus 4,1 dans le groupe héparine, $p = 0,01$). La différence entre M-EDTA et héparine n'était pas significative avec les cathéters tunnelisés. La survie exempte de bactériémie était plus élevée dans le groupe M-EDTA que dans le groupe héparine ($p = 0,005$). À 90 jours, elle était de, respectivement, 91,3 % et 69,3 %, cette différence reflétant celle obtenue avec des cathéters non tunnelisés.

Des résultats à interpréter avec prudence. Il s'agit de l'étude la plus importante réalisée sur la solution verrou M-EDTA. Faut-il pour autant cautionner ses résultats et s'appliquent-ils à la situation en France ? Plusieurs limitations méritent d'être soulignées. Il s'agit de cathéters incidents uniquement, dont plus de 70 % ne sont pas tunnelisés ; une proportion qui ne permet pas une analyse satisfaisante pour les cathéters tunnelisés. Les résultats positifs de la solution M-EDTA ne sont d'ailleurs pas observés avec ces derniers, probablement du fait de la trop petite taille de l'échantillon, signalent les auteurs. Même s'ils évoquent rapidement qu'une analyse *post-hoc* à 6 mois de suivi leur per-

met d'observer un bénéfice sur la survie exempte de bactériémies. L'article présente des lacunes méthodologiques considérables. Notamment, il ne précise pas les conditions de branchement des patients, ni les précautions d'asepsie prises en pratique. Les auteurs insistent sur les bonnes pratiques européennes, mais semblent oublier les précautions d'hygiène universelles (3). De plus, ils prévoient la possibilité, en cas de dysfonctionnement, de changer le cathéter sur guide métallique, une pratique formellement interdite en France, et d'autant plus choquante que, dans cette étude, plus de 30 % de changements sur guide ont été réalisés ! Les infections prises en compte sont limitées aux bactériémies, mais surtout leur nombre est très important. Même avec l'emploi de la M-EDTA, il est bien supérieur aux résultats des centres français obtenus sans verrou antibiotique, proches de 0,5 à 1 pour 1 000 jours-patients (4). Les données brésiliennes révèlent finalement un taux d'infections élevé, et d'autant plus inquiétant qu'il est obtenu sur trois mois et qu'une endocardite a même été observée chez un patient.

Au final, cette étude reflète des habitudes américaines et confirme

le risque infectieux majeur lié à de mauvaises pratiques dans l'utilisation des cathéters. La combinaison M-EDTA est certes efficace, mais ne doit pas être l'arbre qui cache la forêt. L'instillation d'un verrou antithrombotique et antibiotique permet finalement de masquer de mauvaises pratiques et une hygiène insuffisante dans la manipulation des cathéters de dialyse. En France, le respect des recommandations d'hygiène basiques et de bonnes pratiques d'utilisation des cathéters, l'éducation du personnel et des patients et la vérification du suivi des protocoles suffisent à réduire les infections. Les verrous antiseptiques et antibiotiques doivent être utilisés de façon ciblée afin de prévenir la formation de biofilm, ils ne doivent pas devenir le standard de protection des cathéters.

> DOMINIQUE MONNIER

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

(1) Rapport annuel 2009 REIN.

<http://www.soc-nephrologie.org/REIN/documents.htm>.

(2) Campos RP et coll. *J Am Soc Nephrol* 2011 Oct;22(10):1939-45.

(3) Vanholder R et coll. *NDT Plus* 2010;3:234-46.

(4) Lemaire X, et coll. *Blood Purif* 2009;28:21-8.

Hypertension artérielle de la maladie rénale chronique Un comprimé le soir fait la différence

Une étude réalisée par une équipe espagnole indique que le simple fait de prendre le traitement antihypertenseur, ou au moins l'un des médicaments qui le compose, le soir au coucher, s'accompagne d'une réduction spectaculaire du risque cardio-vasculaire. Le point avec le Pr Thierry Hannedouche.

EN DÉPIT de l'efficacité des traitements antihypertenseurs pour réduire la morbi-mortalité cardio-vasculaire, le risque reste plus élevé chez les hypertendus traités que dans la population normotendue (1). Ce surcroît de risque, encore appelé risque résiduel, est en partie lié à un contrôle insuffisant de la pression artérielle nocturne ou de la remontée tensionnelle du petit matin. Des données récentes, acquises à partir de la mesure ambulatoire de la pression artérielle, ont montré que l'absence de baisse physiologique de la pression artérielle nocturne augmente la morbidité cardio-vasculaire. D'une façon générale, la pression artérielle nocturne moyenne est un meilleur paramètre prédictif des événements cardio-vasculaires que la pression artérielle diurne, cette constatation ayant également été faite chez les patients atteints de la maladie rénale chronique (2, 3).

Tenir compte des rythmes biologiques. Les antihypertenseurs sont habituellement prescrits le matin sur le principe classique que la pression artérielle diurne est en moyenne plus élevée que la pression nocturne. Les associations fixes d'antihypertenseurs utilisés en cas de non-contrôle tensionnel par une monothérapie sont également usuellement prescrites le matin. C'est pourquoi pour beaucoup de cliniciens, l'objectif principal de la stratégie thérapeutique antihypertensive consiste à obtenir une normalisation tensionnelle clinique diurne, en postulant qu'elle sera effective sur l'ensemble du nyctémère. Le développement de la mesure ambulatoire de la pression artérielle, qu'il s'agisse de l'automesure tensionnelle ou de la MAPA, per-

met dorénavant de prendre davantage en considération les rythmes biologiques régulant la pression artérielle, en tenant compte notamment de la baisse tensionnelle nocturne et du pic tensionnel matinal. Cette hypothèse avait déjà été validée pour certaines classes thérapeutiques comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (4). C'est pourquoi Ramon C. Hermida et coll. ont entrepris une étude prospective chez des patients hypertendus ayant une néphropathie chronique et traités par au moins deux antihypertenseurs (5). L'objectif de l'étude était de déterminer si la prise d'au moins un des médicaments antihypertenseurs le soir au coucher contrôlait mieux la pression artérielle et abaissait davantage le risque cardio-vasculaire qu'une prise unique le matin. La méthodologie PROBE a été choisie, la prise vespérale n'ayant pas été réalisée à l'insu des investigateurs et des patients, mais l'analyse des mesures tensionnelles a été objective car réalisées sur des MAPA de 48 heures répétées. Dans cette étude, 661 patients ayant une néphropathie chronique ont été aléatoirement assignés soit à prendre tous les médicaments antihypertenseurs le matin au réveil, soit à en prendre au moins un le soir au coucher. Une mesure ambulatoire de la pression artérielle sur 48 heures a été effectuée au moins une fois par an et trois mois après chaque adaptation thérapeutique.

Une réduction spectaculaire du risque cardio-vasculaire. Le critère de jugement de l'étude, composite, associait le décès, la survenue d'un infarctus du myocarde, d'un angor, d'une revascularisation, d'une insuffisance cardiaque, ou une occlusion artérielle au niveau des membres inférieurs ou de la rétine et la survenue d'un accident vasculaire cérébral. La durée de la période de suivi a été en moyenne de 5,4 ans. À l'issue de l'étude, l'incidence des événements cardio-vasculaires était significativement plus basse chez les patients qui prenaient au moins un antihypertenseur le soir au coucher que chez ceux qui prenaient tous

les antihypertenseurs le matin au réveil, avec un risque relatif très spectaculaire de 0,31 (intervalle de confiance à 95 %, 0,21-0,46 ; $p < 0,001$).

Un bénéfice comparable de la prise vespérale a été également constaté sur le critère combiné associant les décès d'origine cardio-vasculaire, les infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux, avec un risque relatif de 0,28 (intervalle de confiance à 95 %, 0,13-0,80 ; $p < 0,001$).

À la fin de l'étude, la pression artérielle nocturne était de 117/65 mmHg dans le groupe assigné à un antihypertenseur au coucher, contre 123/66 mmHg chez les sujets prenant leur traitement le matin. La pression artérielle le jour a été réduite de façon comparable, avec une relation entre la baisse tensionnelle le jour et les événements cardio-vasculaires décrivant une courbe en J. L'interprétation est que la prise unique matinale favorise les épisodes hypotensifs diurnes et donc les accidents ischémiques, effet qui disparaît lorsque les prises d'antihypertenseurs sont réparties sur la journée.

Cette étude, chez des patients ayant une insuffisance rénale, porte sur un sous-groupe de l'étude MAPEC, qui retrouve des résultats comparables chez les patients indemnes d'atteinte rénale (6).

La stratégie thérapeutique qui consiste à faire prendre au moins un antihypertenseur le soir au coucher représente une alternative très efficace, simple à mettre en œuvre et sans incidence économique. Il faudra néanmoins s'assurer de la qualité de l'observance lorsqu'un tel schéma thérapeutique est adopté.

> DR GÉRARD BOZET

D'après un entretien avec le Pr Thierry Hannedouche, service de néphrologie, nouvel hôpital civil, CHU de Strasbourg.

Liens d'intérêt : aucun pour cet article.

(1) Hansen TW et coll. *Hypertension* 2010;57(1):3-10.

(2) Agarwal R et coll. *Blood Press Monit* 2009;14:2-11.

(3) Tsioufis C et coll. *Am J Nephrol* 2011;33(3):277-88.

(4) Hermida RC, et coll. *Am J Hypertens* 2011;24:383-91.

(5) Hermida RC, et coll. *Bedtime dosing of antihypertensive medications reduces cardiovascular risk in CKD. J Am Soc Nephrol* 2011;22(12):2313-21.

(6) Hermida RC, coll. *Chronobiol Int* 2010;27:1629-51.