Correction de l'anémie par EPO et risque cardiovasculaire

T. HANNEDOUCHE
Service de Néphrologie,
Hôpitaux Universitaires, STRASBOURG.

L'EPO recombinante est un médicament efficace de la correction de l'anémie chez l'insuffisant rénal. Intuitivement, on serait tenté de corriger complètement cette forme d'anémie en raison des nombreux bénéfices théoriques sur le transport de l'O_2.

Les essais randomisés tant en dialyse qu'en prédialyse viennent contredire cette intuition et indiquent de façon consistante que la cible optimale d'hémoglobinémie sous traitement se situe dans une fourchette de 11 à 12 g/dL.

Ces données doivent certainement être prises en compte dans la correction éventuelle de l'anémie associée à l'insuffisance cardiaque compte tenu du risque hypervolémique associé à l'augmentation de la masse globulaire. Des essais randomisés sont nécessaires chez l'insuffisant cardiaque pour valider l'intérêt et la cible de correction de l'anémie par l'EPO.

L'anémie est une complication fréquente des maladies rénales chroniques observée chez environ 65 % des patients ayant une insuffisance rénale avancée [1]. Il est validé que le traitement par érythropoïétine permet d'améliorer la qualité de vie et de réduire les besoins en transfusion sanguine. Cependant, le bénéfice d'une correction complète de l'anémie sur la mortalité totale et la morbi-mortalité cardiovasculaire n'a pas été établi jusqu'à présent [2, 3]. Les recommandations ont été jusqu'à présent basées essentiellement sur des opinions d'expert ou des études observationnelles, ou encore des études d'intervention de petite taille.

ETUDES OBSERVATIONNELLES

Ces études observationnelles ont démontré une association entre les concentrations d'hémoglobine basses, inférieures à 10 g/dL, et l'augmentation du risque de morbi-mortalité cardiovasculaire, du risque de mortalité totale et du risque d'hospitalisation [4]. Certaines études ont même montré une association entre la présence de l'anémie et l'augmentation des coûts de santé [5].

Cependant, toutes ces études observationnelles ont de sérieuses limitations, la principale étant l'impossibilité d'ajuster complètement pour les facteurs confondants, c'est-à-dire en d'autres termes l'impossibilité d'ajuster les résultats pour les co-morbidités plus souvent présentes chez les patients ayant une hémoglobinémie basse et qui pourraient rendre compte des différences pronostiques. Par exemple, l'inflammation chronique avec augmentation de la CRP, représente un facteur pronostique majeur chez l'insuffisant rénal chronique et s'accompagne d'anémie inflammatoire [6, 8].

Malgré tous ces points d'incertitude, en mai 2006, la National Kidney Foundation (NKF) américaine a mis à jour ses recommandations en relevant le seuil supérieur des cibles d'hémoglobine de 12 g/dL à 13 g/dL (cible recommandée : 11-13 g/dL au lieu de 11-12 g/dL) [7]. Ces nouvelles recommandations ont suscité beaucoup de remous et sont actuellement en cours de révision en raison de la publication récente de deux grandes études randomisées contrôlées réalisées chez des patients en insuffisance rénale mais non dialysés, les études CHOIR

POINTS FORTS

- **L'EPO est efficace pour corriger l'anémie associée à l'insuffisance rénale chronique, réduire les besoins en transfusions et améliorer la qualité de vie.**
- **Certaines études observationnelles ont mis en évidence un lien entre la mortalité, en particulier d'origine cardiovasculaire, et la sévérité de l'anémie, suggérant que la correction complète de l'anémie pourrait améliorer le pronostic vital de ces patients.**
- **Plusieurs études prospectives randomisées comparant deux niveaux de correction de l'anémie chez des malades hémodialysés, puis récemment chez des malades en IRC non encore dialysés, ont démontré un risque augmenté de complications cardiovasculaires, notamment thrombotiques, ou au mieux l'absence d'effet délétère (CREATE).**
- **Les nouvelles recommandations devraient prendre en compte ces données et proposer une cible d'hémoglobinémie de 11 à 12 g/dL. Il est probable que ces recommandations préconiseront aussi une limite supérieure à ne pas dépasser.**
- **Ces données doivent rendre prudent vis-à-vis de la correction de l'anémie associée à l'insuffisance cardiaque : les bénéfices éventuels d'une telle correction devront être préalablement validés par des essais prospectifs randomisés.**

et CREATE, deux études conçues pour répondre à la question de la concentration optimale d'hémoglobine chez ces patients.

ETUDES RANDOMISEES

Avant les études CHOIR et CREATE, deux études de taille significative, l'étude Normal Hematocrit Cardiac Study (NHCT) et l'étude Canada-Europe Study (CES) avaient déjà été réalisées, cette fois chez des patients dialysés chroniques.

L'étude NHCT, publiée il y a près de 10 ans, était une étude randomisée contrôlée chez 1 233 patients hémodialysés avec une maladie cardiaque avancée (insuffisance cardiaque ou insuffisance coronaire de stade 3 ou 4) [9]. L'étude NHCT a comparé des cibles d'hématocrite de 42 vs 30 % (corespondant à une hémoglobinémie de 10-10,5 g/dL). Cette étude a été interrompue par le Data Safety Monitoring Board en raison d'un taux plus important de thromboses de l'accès vasculaire chez les patients randomisés dans le groupe hématocrite élevée. De plus, les patients dans le groupe hématocrite élevé ont eu une incidence augmentée, quoique de façon non significative, du critère combiné infarctus du myocarde non fatals + décès (risque relatif 1,30 ; intervalle de confiance 0,9-1,9).

L'étude Canada-Europe était une étude randomisée chez 596 patients hémodialysés comparant l'effet de deux cibles d'hémoglobinémie 13,3 vs 10,9 g/dL sur la survenue ou l'aggravation de l'hypertrophie ventriculaire gauche, un critère intermédiaire de mortalité chez les patients dialysés [10-14]. Cette étude n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative en faveur de la correction de la concentration d'hémoglobine sur le critère principal index de masse ventriculaire gauche et a noté une incidence plus élevée d'événements cérébrovasculaires dans le groupe hémoglobinémie "normale". Dans ces deux études a été notée une amélioration de la qualité de vie des patients.

Les publications récentes des études CHOIR et CREATE permettent d'étendre le débat sur l'hémoglobine cible optimale chez des patients en insuffisance rénale non dialysés.

L'étude CHOIR était une étude randomisée ouverte chez 1 432 patients ayant une insuffisance rénale de stades 3 à 5 randomisés pour recevoir de l'époïétine alpha avec une hémoglobinémie cible soit de 13,5 g/dL (correction complète), soit de 11,3 g/dL (correction partielle) [15] (***fig. 1***). La durée moyenne de l'essai a été de 16 mois et le critère de jugement principal était un critère combiné : décès + insuffisance cardiaque congestive + hospitalisation (à l'exception de l'hospitalisation pour initiation de la dialyse) + infarctus du myocarde + AVC. Sur les 222 événements du critère combiné, 125 sont survenus chez les patients du groupe correction complète contre 97 dans le groupe correction partielle (odds ratio : 1,34 ; p = 0,03).

L'augmentation des événements du critère combiné a été largement dépendante d'une augmentation de la mortalité (+ 48 % de risque supplémentaire, p = 0,07) ou d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque congestive (+ 41 %, p = 0,07). Bien que ces deux derniers critères ne soient pas significativement plus

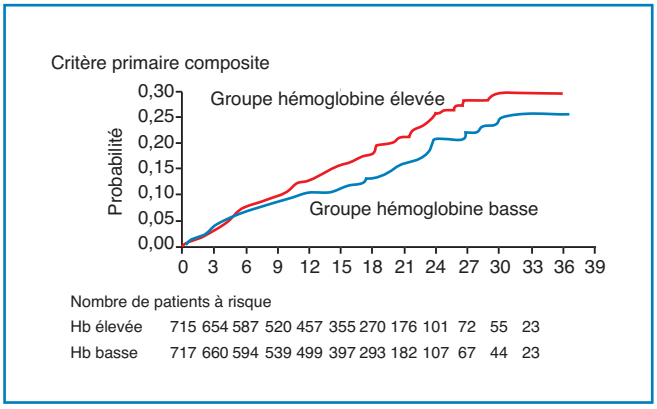

Fig. 1 : *Critère combiné en fonction de l'hémoglobinémie cible dans CHOIR.*

élevés dans le groupe correction complète vs correction partielle, l'étude n'était pas dimensionnée pour répondre spécifiquement à cette question. A noter également un certain nombre de biais méthodologiques concernant cette étude, avec un taux de perdus de vue très important et des doses très élevées d'érythropoïétine dans le groupe ciblé sur un taux d'hémoglobine élevé, et enfin une grande difficulté dans ce groupe à obtenir les hémoglobinémies cibles.

L'étude CREATE était une étude internationale dans 20 pays, mais essentiellement européenne [16]. L'intervention a été réalisée avec l'époïétine bêta, très proche biochimiquement et fonctionnellement de l'époïétine alpha utilisée dans les autres études. Dans CREATE, environ 600 patients ont été enrôlés et randomisés pour soit une correction précoce de l'anémie, soit une correction plus tardive suivant les pratiques habituelles. Le groupe avec correction précoce de l'anémie a reçu de l'époïétine bêta pour obtenir une hémoglobinémie cible de 13 à 15 g/dL. Le groupe correction tardive n'a pas reçu de traitement jusqu'à ce que la concentration d'hémoglobine diminue en dessous de 10,5 g/dL, l'objectif thérapeutique étant alors d'obtenir une concentration d'hémoglobine cible de 10,5 à 11,5 g/dL. De façon préjudiciable et comme dans beaucoup d'essais randomisés, l'incidence des événements dans CREATE a été très inférieure à celle qui était attendue, si bien que la puissance de l'étude est insuffisante. La correction complète n'a pas réduit significativement l'incidence des événements cardiovasculaires, 58 événements dans le groupe "correction précoce" contre 47 événements dans le groupe "correction tardive" (odds ratio : 0,78 ; intervalle de confiance 95 % : 0,53-1,14, p = 0,20). L'index de masse ventriculaire gauche est resté stable dans les deux groupes sans différence significative selon le niveau cible d'hémoglobinémie. Cependant, le recours à la dialyse a été nécessaire chez davantage de patients du groupe correction précoce par rapport au groupe correction tardive, et cette différence a été statistiquement significative (127 contre 111, p = 0,03). En revanche et à la différence de l'étude CHOIR, la qualité de vie a été améliorée chez les patients avec les cibles d'hémoglobine les plus élevées.

Si les résultats des études sont concordants concernant l'hémoglobinémie optimale, en revanche, le ou les mécanismes de l'absence d'effets bénéfiques associée à la correction complète de l'anémie chez ces patients restent assez mystérieux. On ignore en particulier si ces effets délétères sont liés à l'augmentation de la masse globulaire, à des effets non globulaires de l'EPO à forte dose, ou enfin aux traitements annexes, notamment le fer IV, nécessaires pour normaliser l'hémoglobinémie. Plusieurs explications ont été avancées. La première est que l'augmentation de viscosité en rapport avec une Hb élevée annule ou contrebalance le bénéfice sur le transport en O_2 chez des patients rénaux avec une forte prévalence de maladies vasculaires. Il est possible aussi que l'EPO par elle-même exerce à forte dose un effet vasopresseur ou prothrombosant annulant les bénéfices de l'augmentation de la masse globulaire.

CONCLUSION

Les études CHOIR et CREATE sont importantes parce qu'elles ont évalué les effets de la correction de l'anémie dans de larges cohortes de patients insuffisants rénaux au stade de prédialyse. L'étude CHOIR a montré une augmentation du risque chez les patients ciblés pour une hémoglobinémie élevée alors que l'étude CREATE peut être considérée au mieux comme neutre.

Dans l'ensemble, ces deux études, associées avec l'étude antérieure NHCT, montrent des effets convergents sur des populations à fonction rénale diverse, à savoir que la correction complète de l'anémie n'apporte pas de bénéfice sur la morbi-mortalité cardiovasculaire et pourrait même s'avérer délétère.

C'est aussi la conclusion d'une méta-analyse récente du *Lancet* regroupant ces études et plusieurs autres de plus petite taille chez 5 143 patients. Dans cette méta-analyse, une hémoglobinémie cible élevée augmente de 17 % le risque de mortalité de toute cause (p = 0,03), de 34 % le risque de thrombose de l'accès vasculaire (p = 0,0001) et de 27 % le risque d'hypertension non contrôlée (p = 0,004) [17] (***fig. 2***).

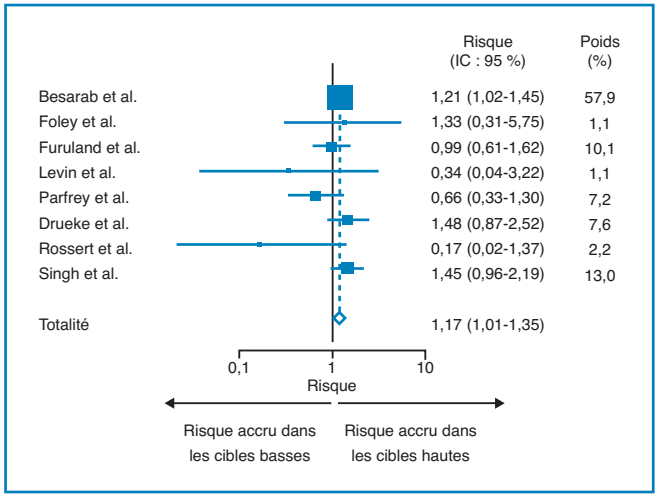

Fig. 2 : *Méta-analyse de la mortalité en fonction de l'hémoglobinémie cible [17].*

Globalement, et cela jusqu'à ce que d'autres études justifient une attitude différente, la stratégie la plus prudente est une correction partielle de l'hémoglobinémie chez tous les patients ayant une insuffisance rénale chronique, dialysés ou non. La cible d'hémoglobinémie doit être de 11 à 12 g/dL (en dehors de circonstances exceptionnelles), et même 10-10,5 g/dL chez les patients avec une maladie cardiaque de stade 3 ou 4 de la NYHA.

Certains experts font même remarquer qu'à ce stade des connaissances, d'autres essais sur cette thématique ne sont plus éthiques et posent la question de la poursuite de l'étude TREAT actuellement en cours chez près de 4 000 patients avec la darbopoïétine, un ASE de longue durée [18]. ■

Bibliographie

1. Astor BC, Muntner P, Levin A, Eustace JA, Coresh J. Association of kidney function with anemia : the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med*, 2002 ; 162 : 1 401-8.

2. Jones M, Ibels L, Schenkel B, Zagari M. Impact of epoetin alfa on clinical end points in patients with chronic renal failure : a meta-analysis. *Kidney Int*, 2004 ; 65 : 757-67.

3. Ross SD, Fahrbach K, Frame D, Scheye R, Connelly JE, Glaspy J. The effect of anemia treatment on selected health-related quality-of-life domains : a systematic review. *Clin Ther*, 2003 ; 25 : 1 786-805.

4. Levin A. Anemia and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease populations : a review of the current state of knowledge. *Kidney Int Suppl*, 2002 ; 80 : 35-8.

5. Collins AJ, 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 : 2 465-73.

6. Xue JL, St Peter WL, Ebben JP, Everson SE, Collins AJ. Anemia treatment in the pre-ESRD period and associated mortality in elderly patients. *Am J Kidney Dis*, 2002 ; 40 : 1 153-61.

7. Parfrey PS. Target hemoglobin level for EPO therapy in CKD. *Am J Kidney Dis*, 2006 ; 47 : 171-3.

8. Cotter DJ, Stefanika K, Zhang Y, Thamer M, Scharfstein D, Kaufman J. Hematocrit was not validated as a surrogate end point for survival among epoetin-treated hemodialysis patients. *J Clin Epidemiol*, 2004 ; 57 : 1 086-95.

9. Besarab A, Bolton WK, Browne JK *et al*. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med*, 1998 ; 339 : 584-90.

10. Parfrey PS, Foley RN, Wittreich BH, Sullivan DJ, Zagari MJ, Frei D. Double-blind comparison of full and partial anemia correction in incident hemodialysis patients without symptomatic heart disease. *J Am Soc Nephrol*, 2005 ; 16 : 2 180-9.

11. Foley RN, Parfrey PS, Morgan J *et al*. Effect of hemoglobin levels in hemodialysis patients with asymptomatic cardiomyopathy. *Kidney Int*, 2000 ; 58 : 1 325-35.

12. Roger SD, McMahon LP, Clarkson A *et al*. Effects of early and late intervention with epoetin alpha on left ventricular mass among patients with chronic kidney disease (stage 3 or 4) : results of a randomized clinical trial. *J Am Soc Nephrol*, 2004 ; 15 : 148-56.

13. Levin A, Djurdjev O, Thompson C *et al*. Canadian randomized trial of hemoglobin maintenance to prevent or delay left ventricular mass growth in patients with CKD. *Am J Kidney Dis*, 2005 ; 46 : 799-811.

14. McMahon LP, Roger SD, Levin A, Slimheart Investigators Group. Development, prevention, and potential reversal of left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, 2004 ; 15 : 1 640-7.

15. Singh AK, Szczech L, Tang KL *et al*. Correction of Anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med*, 2006 ; 355 : 2 085-98.

16. Drueke TB, Locatelli F, Clyne N *et al*. Normalization of hemoglobin levels in chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med*, 2006 ; 355 : 2 071-84.

17. Phrommintikul A, Haas SJ, Elsik M, Krum H. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin : a meta-analysis. *Lancet*, 2007 ; 369 : 381-8.

18. Strippoli GFM, Tognoni G, Navaneethan SD, Nicolucci A, Craig JC. Haemoglobin targets : we were wrong, time to move on. *Lancet*, 2007 ; 369 : 346-50.