

LE SYNDROME CARDIO-RÉNAL ET LE TRAITEMENT OPTIMAL DE L'ANÉMIE RÉNALE

PH. BOVY (1), A. CHACHATI (2), E. GODON (3), F. AIT-OILE (4), S. BELLAVIA (5)

RÉSUMÉ : Le syndrome cardio-rénal est une entité clinique et physiopathologique démontrant la relation étroite entre ces deux organes. Le contrôle de la volémie est l'élément déterminant. L'insuffisance cardiaque est une illustration de ce concept : lorsqu'elle devient réfractaire, elle nécessite des techniques d'ultrafiltration dont la dialyse péritonéale. L'érythropoïétine est le traitement principal de l'anémie de l'insuffisant rénal, dialysé, pré-dialysé, ou de l'insuffisant cardiaque en insuffisance rénale. La valeur cible d'hémoglobine chez tout patient urémique est de 12 g/dl maximum.

MOTS-CLÉS : Syndrome cardio-rénal - Insuffisance cardiaque - Dialyse péritonéale - Anémie rénale - Erythropoïétine

LE SYNDROME CARDIO-RÉNAL

L'atteinte rénale parenchymateuse est associée à une augmentation considérable du risque cardio-vasculaire (CV). En 1998, Foley et al (1) rapportent une mortalité CV de 20 à 1.000 fois supérieure chez l'hémodialysé chronique par rapport à la population générale, selon la tranche d'âge considérée. Les mécanismes pathogéniques sous-jacents à l'augmentation de mortalité CV, initiés par l'atteinte rénale primitive, sont l'hypertension artérielle mal contrôlée, la rétention de phosphate, l'hyperparathyroïdie secondaire, les calcifications myocardiques et vasculaires, l'inflammation, et le stress oxydatif. De fait, 90 % des patients atteints d'insuffisance rénale chronique meurent de complications CV avant d'atteindre le stade d'insuffisance rénale terminale.

Deux études, publiées en 2004 dans le New England Journal of Medicine (2, 3), démontrent un risque CV majoré dès que la fonction rénale est légèrement altérée, inférieure à 65 ml/min seulement (2). Après un infarctus du myocarde, le risque de décès cardiaque est fortement accru, surtout par insuffisance cardiaque (risque multiplié par 4) pour une clairance de créatinine inférieure à 45 ml/min (Fig. 1) (3). Entre les deux organes, le rein et le cœur, il existe donc une relation étroite, définissant le syndrome cardio-rénal, et passant essentiellement par le contrôle de la volémie.

(1) Chef de service, Responsable du Site, (4) Néphrologue, Service de Néphrologie-Dialyse, CHC Saint-Joseph, Liège.

(2) Chef de Service, Service de Néphrologie-Dialyse, CHC Saint-Joseph, Liège et CHR Hutois, Huy.

(3) Néphrologue, (5) Néphrologue, CHR Hutois, Huy.

THE CARDIORENAL SYNDROME AND OPTIMAL TREATMENT OF RENAL ANAEMIA

SUMMARY : The cardiorenal syndrome is a clinical and pathophysiological concept illustrating the relationship between the two organs, and is mainly based on the control of volemia. Heart failure is an example of this entity : when congestive heart failure becomes refractory, ultrafiltration by various modes of dialysis is needed. Ambulatory peritoneal ultrafiltration is a good alternative for the management of treatment-resistant congestive heart failure. Erythropoietin is the main treatment of anaemia of chronic renal failure for dialysed and predialysed patients, or patients with congestive heart failure and renal insufficiency. Correction of anaemia needs to be controlled at a maximal haemoglobin level of 12 g/dl.

KEYWORDS : Cardiorenal syndrome - Heart failure - Peritoneal dialysis - Renal anaemia - Erythropoietin

INSUFFISANCE CARDIAQUE

Une diminution, même modeste de la fonction rénale, survenant chez un insuffisant cardiaque (ischémique, valvulaire, autres) contribue à une augmentation de la précharge, de la dilatation myocardique, du stress de la paroi ventriculaire gauche, du remodelage myocardique, de la masse ventriculaire gauche et, *in fine*, de la mortalité.

Lorsque l'insuffisance cardiaque progresse, d'autres mécanismes, neuro-humoraux, se mettent en place, déterminant un cercle vicieux (activation du système rénine-angiotensine, du système orthosympathique, du facteur auriculaire natriurétique, etc...) et contribuant à réduire davantage la filtration glomérulaire, à aggraver l'oligurie, et les oedèmes (4). Dans les cas d'insuffisance cardiaque réfractaire, le recours à

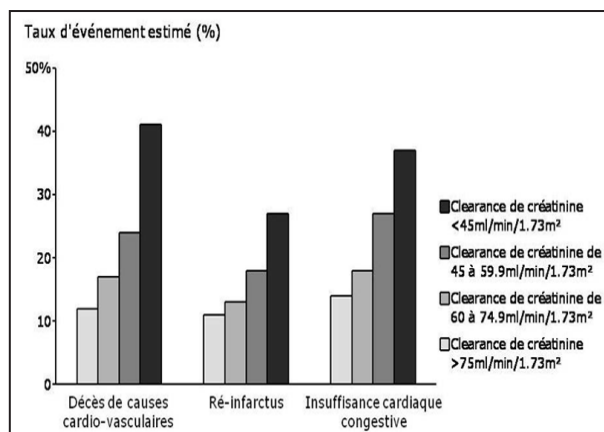


Figure 1. Taux de décès à 3 ans de causes cardio-vasculaires suivant la clairance de créatinine. Adapté de Anevarak et al. (Nejm, 2004).

la dialyse devient nécessaire pour contrôler la volémie. Différentes techniques d'ultrafiltration peuvent être proposées pour soulager la fonction myocardique, en aigu ou chronique : l'hémodialyse conventionnelle, l'hémofiltration, l'hémodiafiltration, et la dialyse péritonéale.

La dialyse péritonéale est une technique d'ultrafiltration préférentiellement utilisée, surtout en chronique, en vertu de l'étalement de la soustraction hydrosaline qu'elle permet sur une durée de 12 à 24 H. L'utilisation d'icodextrine, polymère de maltose non résorbé, assure une ultrafiltration par le péritoine de l'ordre de 0,5 à 1 litre par jour, par échanges réalisés une à deux fois par jour. Ce traitement simple peut être pratiqué tous les jours à domicile, avec des succès actuellement bien démontrés (5, 6). Les figures 2 et 3 reprennent les résultats de la dialyse péritonéale comme technique d'ultrafiltration proposée chez le patient insuffisant cardiaque réfractaire. Le statut fonctionnel cardiaque est singulièrement amélioré pour la majorité des patients traités par dialyse péritonéale (7-10). Près de 90 % des patients passent d'un stade IV à un stade III ou II sous ultrafiltration péritonéale, tandis que 10% seulement restent au stade IV (Fig. 2). Le taux d'hospitalisation des patients en insuffisance cardiaque réfractaire sévère, traités par dialyse péritonéale, est réduit de près de 10 fois (Fig. 3).

L'EPO DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

L'autre impact thérapeutique néphrologique de l'insuffisance cardiaque, stade ultime du syndrome cardio-rénal, est la correction de l'anémie. C'est à Silverberg que l'on doit le concept du cercle vicieux entre insuffisance rénale, insuffisance cardiaque et anémie, mettant en exergue la production de TNF-alpha par les cellules myocardiques altérées, cause cardiaque de l'anémie (11). En 2001, il rapporte les résultats des premiers patients anémiques présentant une insuffisance cardiaque réfractaire, associée à une insuffisance rénale chronique de fond (12). Soumis à un traitement par érythropoïétine (EPO) et fer intraveineux, permettant d'obtenir un taux d'hémoglobine à 12,9 g/dl, les patients améliorent leur fraction d'éjection ventriculaire gauche de 28 %, et connaissent une réduction du score NYHA de 27 %. La fonction rénale s'améliore légèrement, et la dose de diurétique nécessaire pour contrôler les oedèmes est réduite. Au cours des années, il est apparu que l'utilisation de l'EPO dans l'insuffisance cardiaque doit être gérée au même titre que celle de la correction de l'anémie de l'insuffisant rénal, sans nécessiter de sur-correction (13, 14).

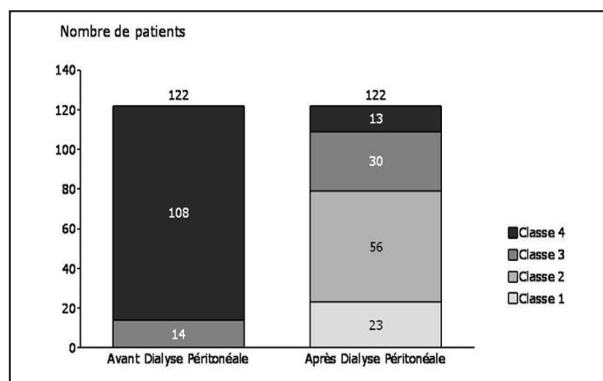


Figure 2. Effet de la dialyse péritonéale sur le statut fonctionnel cardiaque de 108 patients de classe 4 et de 14 patients de classe 3 (NYHA). Adapté de Mehrotra et Kathuria (Kidn Intern, 2006).

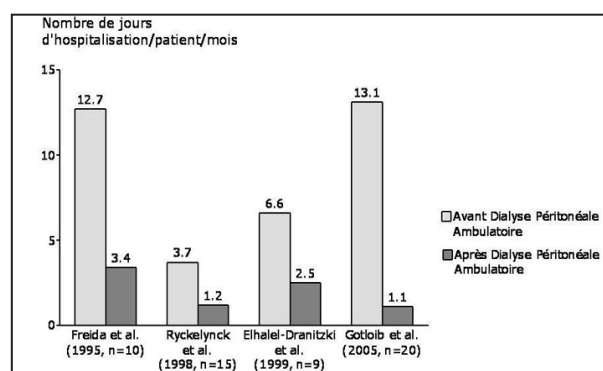


Figure 3. Réduction du taux d'hospitalisation sous traitement par dialyse péritonéale. Adapté de Mehrotra et Kathuria (Kidn Intern, 2006).

OPTIMALISATION DU TRAITEMENT DE L'ANÉMIE

La cause première de l'anémie de l'insuffisant rénal est la synthèse déficiente de l'EPO par les fibroblastes interstitiels du rein. Depuis 1985, la production industrielle de l'EPO par combinaison génétique est possible. Le recours à l'EPO permet une amélioration des performances physiques, mentales, ainsi que de la qualité de vie de l'insuffisant rénal, avec élimination du besoin régulier en transfusion chez le dialysé (14).

Trois recommandations doivent être formulées à ce jour concernant la correction de l'anémie rénale : veiller au statut martial, exclure d'autres causes d'anémie, et définir la valeur cible d'hémoglobine à obtenir.

STATUS MARTIAL

Il faut toujours évaluer les réserves de fer avant et pendant le traitement par EPO.

La carence martiale est souvent induite et aggravée par l'EPO : elle peut être profonde et tenace. Des suppléments en fer sont souvent nécessaires *per os* ou par voie intraveineuse.

Il faut administrer du fer si :

- la ferritine est inférieure à 100 µg/l.
- le coefficient de saturation de la transferrine est inférieur à 20 %.

EN CAS DE FAIBLE RÉPONSE À L'EPO

Il convient de rechercher d'autres causes à l'anémie : carence en acide folique et/ou vitamine B12, infection intercurrente, épisode inflammatoire ou traumatique, perte de sang occulte, hémolyse, myélofibrose, néoplasie, hyperparathyroïdie, ou prise d'inhibiteur de l'enzyme de conversion.

QUELLE VALEUR CIBLE D'HÉMOGLOBINE FAUT-IL OBTENIR?

- chez le patient hémodialysé chronique : la valeur cible recommandée pour l'hémoglobine (Hb) est de 11 à 12 g/dl, basée sur une qualité de vie supérieure si l'Hb était au moins de 11 g/dl (« Kidney Disease Outcomes Quality Initiative » ou KDOQI) (15). Dans cette population de dialysés, l'augmentation de morbidité et de mortalité cardiovasculaires est connue lorsque le taux d'Hb dépasse 13 g/dl, avec risque d'augmentation d'atteinte vasculaire cérébrale et thrombotique, et de décès au-delà de cette valeur.
- chez le patient pré-dialysé, c'est-à-dire l'insuffisant rénal de stade III-IV, soit une clairance de créatinine de 15 à 35 ml/min/1,73 m², la valeur optimale de correction d'Hb vient d'être précisée à la lumière de deux études, publiées en 2006 dans le New England Journal of Medicine et accompagnées d'un éditorial (16).

L'ÉTUDE CREATE (17)

Elle montre que, chez l'insuffisant rénal chronique, la correction complète de l'anémie ne réduit pas le risque d'événements CV.

La survie actuarielle sans événement CV des patients corrigés partiellement en Hb (valeur cible d'Hb de 10,5 à 11,5 g/dl) n'est pas différente de celle des sujets corrigés complètement en Hb (valeur cible d'Hb de 13 à 15 g/dl).

La qualité de vie est meilleure dans le groupe corrigé complètement, et pourtant, le temps d'arrivée en dialyse est plus court dans ce même groupe.

L'ÉTUDE CHOIR (18)

Elle montre que les probabilités d'événements CV et/ou de mortalité sont plus élevées dans le groupe corrigé complètement (cible en Hb supérieure à 13,5 g/dl), que dans le groupe corrigé partiellement (cible en Hb égale à 11,3 g/dl). En

particulier, il existe une majoration de décès et d'hospitalisations pour décompensation cardiaque dans le groupe traité par haute dose d'EPO, tandis que la tentative de correction complète en Hb n'améliore pas plus l'hypertrophie ventriculaire gauche que la correction partielle en Hb. L'augmentation du risque d'insuffisance cardiaque et l'augmentation de décès CV sont en rapport possible avec l'élévation du taux d'hématocrite, accentuant l'hyperviscosité, ainsi que l'augmentation de la post-charge cardiaque, et notamment de l'hypertension plus fréquente dans le groupe corrigé complètement.

Il est intéressant de relever que la dose d'EPO nécessaire pour corriger l'anémie dans l'étude CHOIR est trois fois supérieure à celle utilisée dans l'étude CREATE. Cette différence étonnante tient probablement au terrain CV différent des patients inclus dans les deux études, mais d'autres facteurs sont évoqués dont l'inflammation et le métabolisme du fer.

LES RECOMMANDATIONS FORMULÉES

Actuellement, elles sont d'imposer une limite supérieure de correction de l'Hb par EPO à 12 g/dl pour tout patient urémique, en ciblant des valeurs moyennes de 11 à 12 g/dl (14). On conseille de cesser temporairement le traitement par EPO lorsque l'Hb dépasse 12 g/dl, et de recommencer avec une dose de 25 % inférieure dès que l'Hb est inférieure à 11 g/dl.

CONCLUSION

Le syndrome cardio-rénal est un concept clinique et physiopathogénique illustrant la relation étroite existant entre les deux organes : le rein et le cœur. Le risque de mortalité cardio-vasculaire est accru dès que la fonction rénale est modérément altérée. La relation entre les deux organes passe par la volémie. Le contrôle de la volémie est indispensable dans le traitement de l'insuffisance cardiaque. Lorsqu'elle devient réfractaire, différents types d'épuration rénale peuvent être proposés dont la dialyse péritonéale qui est une technique de choix pour assurer une ultrafiltration journalière.

L'EPO est le traitement principal de l'anémie de l'insuffisant rénal, dialysé ou pré-dialysé, et de l'insuffisant cardiaque avec insuffisance rénale. Les valeurs cibles recommandées sont de 12 g/dl d'Hb maximum, chez tout patient urémique, à condition que les réserves en fer soient assurées et d'autres causes d'anémie exclues.

BIBLIOGRAPHIE

1. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ.— Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol*, 1998, **9**, S16-S23.
2. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al.— Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events and hospitalization. *N Engl J Med*, 2004, **351**, 1296-1305.
3. Anavekar NS, Mc Murray J, Velazquez E, et al.— Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2004, **351**, 1285-1295.
4. Canaud B.— Slow continuous and daily ultrafiltration for refractory congestive heart failure. *Nephrol Dial Transplant*, 1998, **13**, 51-53.
5. Mehrotra R, Kathuria P.— Place of peritoneal dialysis in the management of treatment-resistant congestive heart failure. *Kidney Int*, 2006, **70**, S67-S71.
6. Khalifeh N, Vychytil A, Horl W.— The role of peritoneal dialysis in the management of treatment-resistant congestive heart failure : a European study. *Kidney Int*, 2006, **70**, S72-S75.
7. Freida P, Ryckelynck JP, Potier J, et al.— Place de l'ultrafiltration péritoneale dans le traitement médical de l'insuffisance cardiaque au stade IV de la NYHA. *Bull Dial Perit*, 1995, **5**, 7-18.
8. Ryckelynck JP, Lobbedez T, Valette B, et al.— Peritoneal ultrafiltration and treatment-resistant heart failure. *Nephrol Dial Transplant*, 1998, **13**, 56-59.
9. Elhalel-Dranitzki M, Rubinger D, Moscovici A, et al.— CAPD to improve quality of life in patients with refractory heart failure. *Nephrol Dial Transplant*, 1998, **13**, 3041-3042.
10. Gotloib L, Fudin R, Yakubovich M, et al.— Peritoneal dialysis in refractory end-stage congestive heart failure : a challenge facing a no-win situation. *Nephrol Dial Transplant*, 2005, **20**, vii32-vii36.
11. Silverberg D.— Outcomes of anemia management in renal insufficiency cardiac disease. *Nephrol Dial Transp*, 2003, **18**, ii7-ii12.
12. Silverberg D, Wexler D, Sheps D.— The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoetin and intravenous iron : a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol*, 2001, **37**, 1775 -1780.
13. Silverberg D, Wexler D, Iaina A, et al.— The role of correction of anemia in patients with congestive heart failure : a short review. *Eur J Heart Failure*, 2008, **10**, 819-823.
14. Krzesinski JM, Dubois B.— Anémie et risque cardiovasculaire chez l'insuffisant rénal chronique. Nouvelles données sur la cible en hémoglobine à atteindre. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 366-370.
15. KDOQI, National Kidney Foundation.— Clinical guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*, 2006, **47**, S11-S145.
16. Remuzzi G, Ingelfinger JR.— Correction of anemia – Payoffs and problems. *N Engl J Med*, 2006, **355**, 2144-2149.
17. Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, et al.— Normalisation of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med*, 2006, **355**, 2071-2084.
18. Singh A, Szczech L, Tang K, et al.— Correction of anemia with Epoetin Alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med*, 2006, **355**, 2085-2097.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr. Ph. Bovy, Service de Néphrologie-Dialyse, CHC Clinique Saint-Joseph à 4000 Liège, Belgique.