

Le syndrome cardio-rénal et le traitement optimal de l'anémie rénale.

Dr. Ph. BOVY, Dr. A. CHACHATI, Dr. E. GODON, Dr. F. AIT-OILE, Dr. S. BELLAVIA

Service de Néphrologie-Dialyse du CHC-CHRH

(Cliniques Saint-Joseph à Liège et CHR de Huy).

RESUME : Le syndrome cardiorénal est une entité clinique et physiopathologique démontrant la relation étroite entre ces deux organes.

Le contrôle de la volémie est l'élément déterminant.

La décompensation cardiaque est une illustration de ce concept : lorsqu'elle devient réfractaire, elle nécessite des techniques d'ultrafiltration dont la dialyse péritonéale.

L'EPO est le traitement de l'anémie de l'insuffisant rénal, dialysé, pré-dialysé, ou du décompensé cardiaque en insuffisance rénale. La valeur cible d'Hb chez tout urémique est de 12 g/dl maximum.

SUMMARY : Cardio renal syndrom is a clinical and pathophysiological concept focus on the relationship between the two organs, wich is mainly based on the control of volemia.

Heart failure is an example of this entity : when congestive heart failure becomes refractory, ultrafiltration by several mode of dialysis is needed.

Ambulatory peritoneal ultrafiltration is a good alternative for the management of treatment – resistant congestive heart failure.

EPO is the treatment of anemia of chronic renal failure for dialysed, predialysed, or patients with congestive heart failure and renal insufficiency . Correction of anemia need to be controled at a maximal Hb level of 12 g/dl.

Le syndrome cardio-rénal

L'atteinte rénale parenchymateuse est associée à une augmentation considérable du risque cardiovasculaire (CV).

En 1998, Foley at al (1) rapportent une mortalité CV de 20 à 1000 fois supérieure chez l'hémodialysé chronique par rapport à la population générale, selon la tranche d'âge considérée (fig. 1).

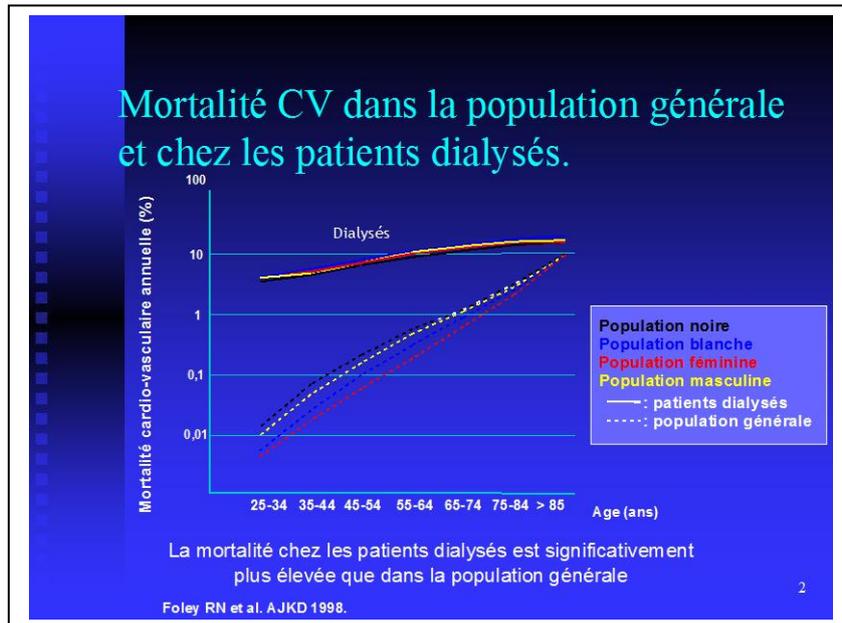


Figure 1 :
Mortalité cardiovasculaire chez le dialysé et dans la population générale.

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 cardiovasculaires avant d'atteindre le stade d'insuffisance rénale terminale.

En 2004, deux études (2 et 3) publiées dans le NEJM 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 cardiaque est fortement accru, surtout par décompensation cardiaque (risque multiplié par 4) pour une clearance de créatinine inférieure à 45 ml/min.(fig. 2) (3).

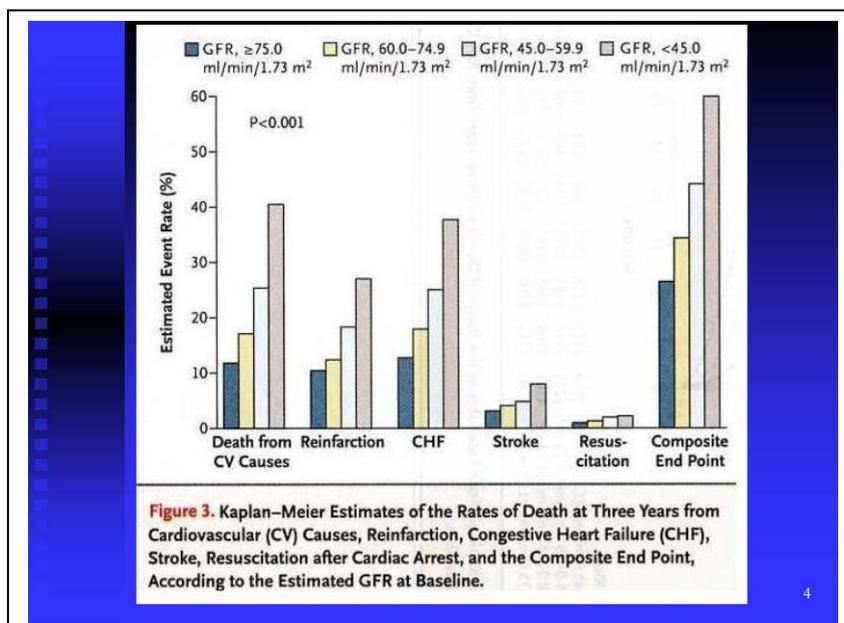


Figure 2 :
Décès CV à 3 ans après infarctus myocardique suivant la clearance de créatinine.

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.

Décompensation cardiaque

Une diminution, même modeste de la fonction rénale, survenant chez un décompensé 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 ainsi de l'augmentation de mortalité.

Lorsque la décompensation 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..., contribuant à réduire davantage la filtration glomérulaire, à aggraver l'oligurie, et les oedèmes (cfr. fig. 3). (4).

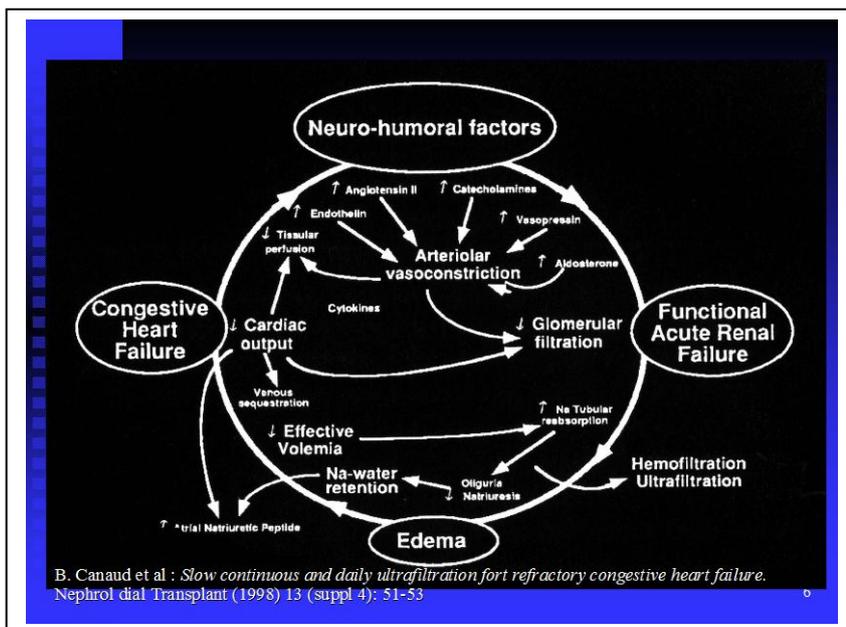


Figure 3 :
Cercle vicieux de la décompensation cardiaque réfractaire

Dans les cas de décompensation cardiaque réfractaire, le recours à 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 de manière 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)

Les figures 4 et 5 reprennent les résultats de la dialyse péritonéale comme technique d'ultrafiltration proposée chez le décompensé cardiaque réfractaire.

Le status fonctionnel cardiaque est singulièrement amélioré pour la majorité des patients traités par dialyse péritonéale. 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. 4).

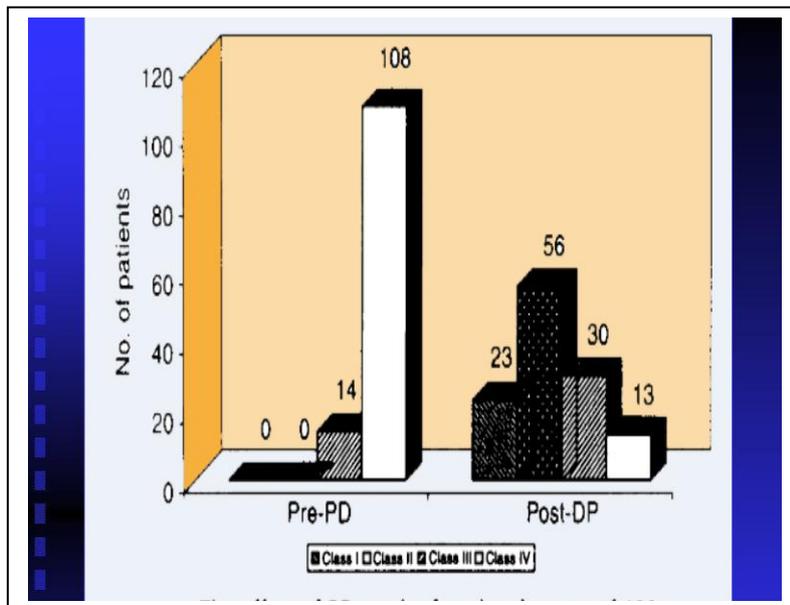


Figure 4 :
Status fonctionnel cardiaque avant et après dialyse péritonéale.

Le taux d'hospitalisation des patients en décompensation cardiaque réfractaire sévère, traités par dialyse péritonéale est réduit de près de 10 fois (fig. 5).

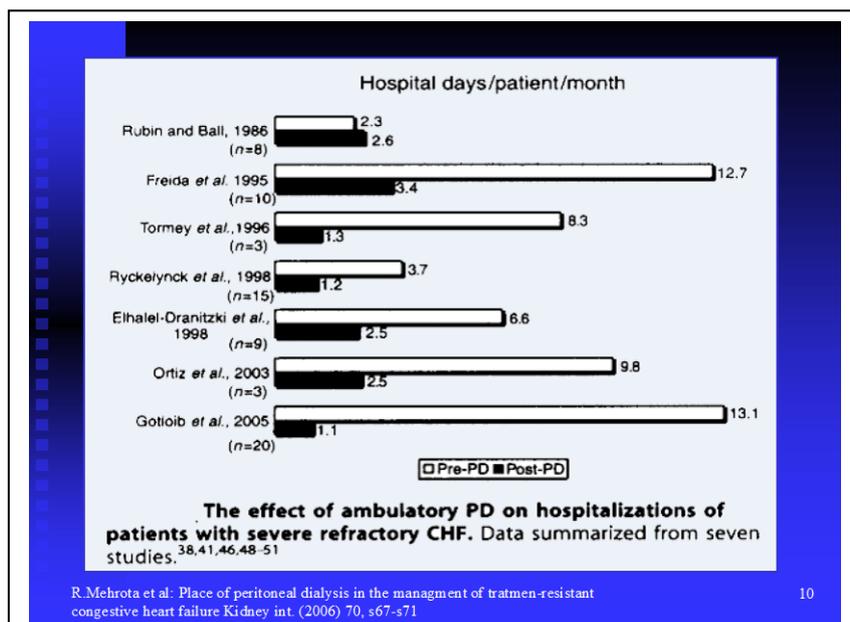


Figure 5 :
Taux d'hospitalisation sous traitement par dialyse péritonéale.

L'EPO dans la décompensation cardiaque

L'autre impact thérapeutique néphrologique de la décompensation 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.(6)

En 2001, il rapporte les résultats des premiers patients anémiques présentant une décompensation cardiaque réfractaire, associée à une insuffisance rénale chronique de fond. (7)

Soumis à un traitement par EPO et fer IV, permettant d'obtenir un taux d'hémoglobine à 12,9 g/dl, la fraction d'éjection ventriculaire gauche de ces patients augmente de 28 %, avec 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 la décompensation cardiaque doit être gérée au même titre que celle de la correction de l'anémie de l'insuffisant rénal, sans nécessiter de surcorrection. (8)

Optimalisation du traitement de l'anémie:

La cause première de l'anémie de l'insuffisant rénal est la synthèse déficiente de l'Erythropoïétine (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.

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

1. 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 IV.

Il faut administrer du fer si :

- la ferritine est inférieure à 100 ug/l.
- le coefficient de saturation de la transferrine (TSAT) est inférieure à 20 %.

2. 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.

3. Quelle valeur cible d'Hb faut-il obtenir ?

- **chez l'hémodialysé chronique** : la valeur cible recommandée est de 11 à 12 g/dl, basée sur une qualité de vie supérieure si l'hémoglobine était au moins de 11 g/dl. (NKD-DOQI) (9)

Dans cette population de dialysés, l'augmentation de morbidité et de mortalité cardiovasculaires est connue lorsque le taux d'hémoglobine dépasse 13 g/dl, avec risques d'augmentation d'atteinte vasculaire cérébrale et thrombotique, et de décès au-delà de cette valeur.

- **chez le pré-dialysé**, c'est-à-dire l'insuffisant rénal de stade III-IV, soit une clearance 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 dans le NEJM en 2006. (10).

1. **L'étude CREATE** (11): montre que la survie actuarielle des patients corrigés partiellement en Hb (valeur cible d'Hb de 10,5 à 11,5 g/dl) est meilleure que ceux corrigés complètement en Hb (valeur cible d'Hb de 13 à 15 g/dl). (fig. 7).

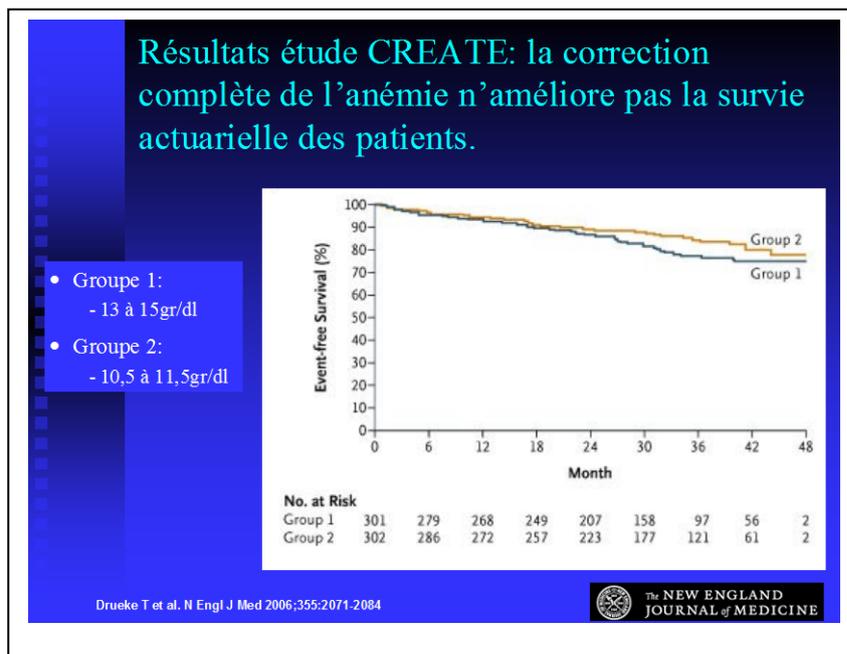


Figure 7 : Etude Create :
La correction complète de l'anémie n'améliore pas la survie actuarielle des patients.

2. **L'étude CHOIR** (12): montre que les probabilités d'événements cardiovasculaires et/ou de mortalité sont plus élevées dans le groupe corrigé complètement (Hb supérieure à 13,5 g/dl), que dans le groupe corrigé partiellement (Hb égale à 11,3 g/dl). (fig. 8)

Résultats étude CHOIR: la correction complète de l'anémie augmente le risque d'événements cardio-vasculaires

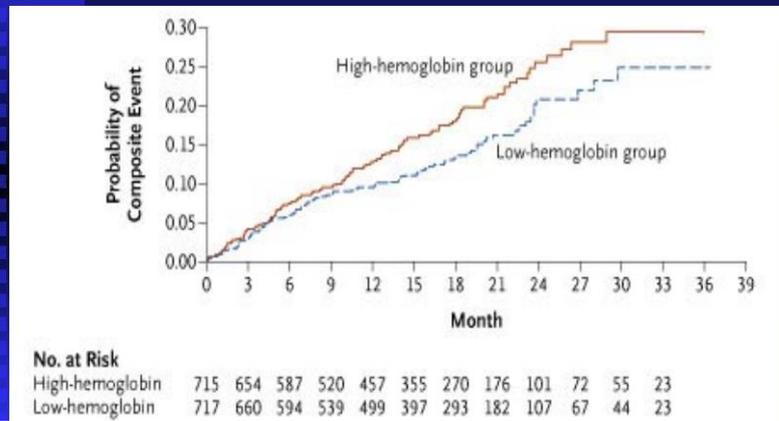


Figure 8 : Etude CHOIR :
La correction complète de l'anémie augmente le risque d'événements cardio-vasculaires.

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 correction complète d'Hb n'améliore pas plus l'hypertrophie ventriculaire gauche que la correction partielle d'Hb.

L'augmentation du risque de décompensation cardiaque et l'augmentation de décès cardiovasculaire 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.

3. **Les recommandations formulées en 2008** 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 g/dl.
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.

CONCLUSIONS :

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 cardiovasculaire 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 la décompensation 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 de l'anémie de l'insuffisant rénal, dialysé ou pré-dialysé, et du décompensé 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 : Suppl S16-S23.
- (2) GO AS, CHERTOW GM, FAN D, Mc CULLOCH C, HSU C
Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events and hospitalization.
NEJM, 351, 13, 1296-1305, 2004.
- (3) ANAVEKAR NS, Mc MURRAY J, VELAZQUEZ E, SOLOMON S, KOBER L, ROULEAU J-C, WHITE H, NORDLANDER R, MAGGIONI A, DICKSTEIN K, ZELEKOFKSKE S, LEIMBERGER J, CALIFF R, PFEFFER M.
Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction
NEJM, 351, 13, 1285-1295, 2004.
- (4) B. CANAUD Slow continuous and dialy ultrafiltration for refractory congestive heart failure.
Nephrol Dial Transplant, 1998,13,suppl 4, 51-53.
- (5) MEHROTRA R, KATHURIA P.
Place of peritoneal dialysis in the management of treatment-resistant congestive heart failure.
Kidney Intern 70, S67-S71 2006.
- (6) SILVERBERG D.
Outcomes of anemia management in renal insufficiency cardiac disease.
Nephrol Dial Transp, 18 Suppl2, ii7-ii12, 2003.
- (7) SILVERBERG D, WEXLER D, SHEPS D.
The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron : a randomized controlled study.
J.Am.Coll.Cardiol. 2001, 37,1775 – 1780.
- (8) SILVERBERG D, WEXLER D, IAINA A, SCHWARTZ D.
The role of correction of anemia in patients with congestive heart failure : a short review.
Eur. J. Heart Failure : 10,819-823,2008.
- (9) NKD-DOQI clinical practice guidelines for anemia of chronic renal failure
IV Administration of epoëtin.
Am J. Kidney Dis 2001, 37 (suppl 1) : S207.
- (10) REMUZZIG G. and INGELFINGER JR.
Correction of anemia – Payoffs and Problems.

Editorial NEJM 355 ;20, 2144-2149, 2006.

- (11) DRUEKE T.B., LOCATELLI F, CLYNE N, ECKARDT K-U, MACDOUGALL IC, TSAKIRIS D, BURGER H-U, SCHERHAG A.
Normalisation of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia.
NEJM, 355 ; 20, 2071-2084,2006.
- (12) SINGH A, SZCZECH L, TANG K, BARNHART H, SAPP S, WOLFSON M, REDDAN D,
Correction of anemia with Epoetin Alfa in chronic kidney disease.
NEJM, 355,20, 2085-2097, 2006.