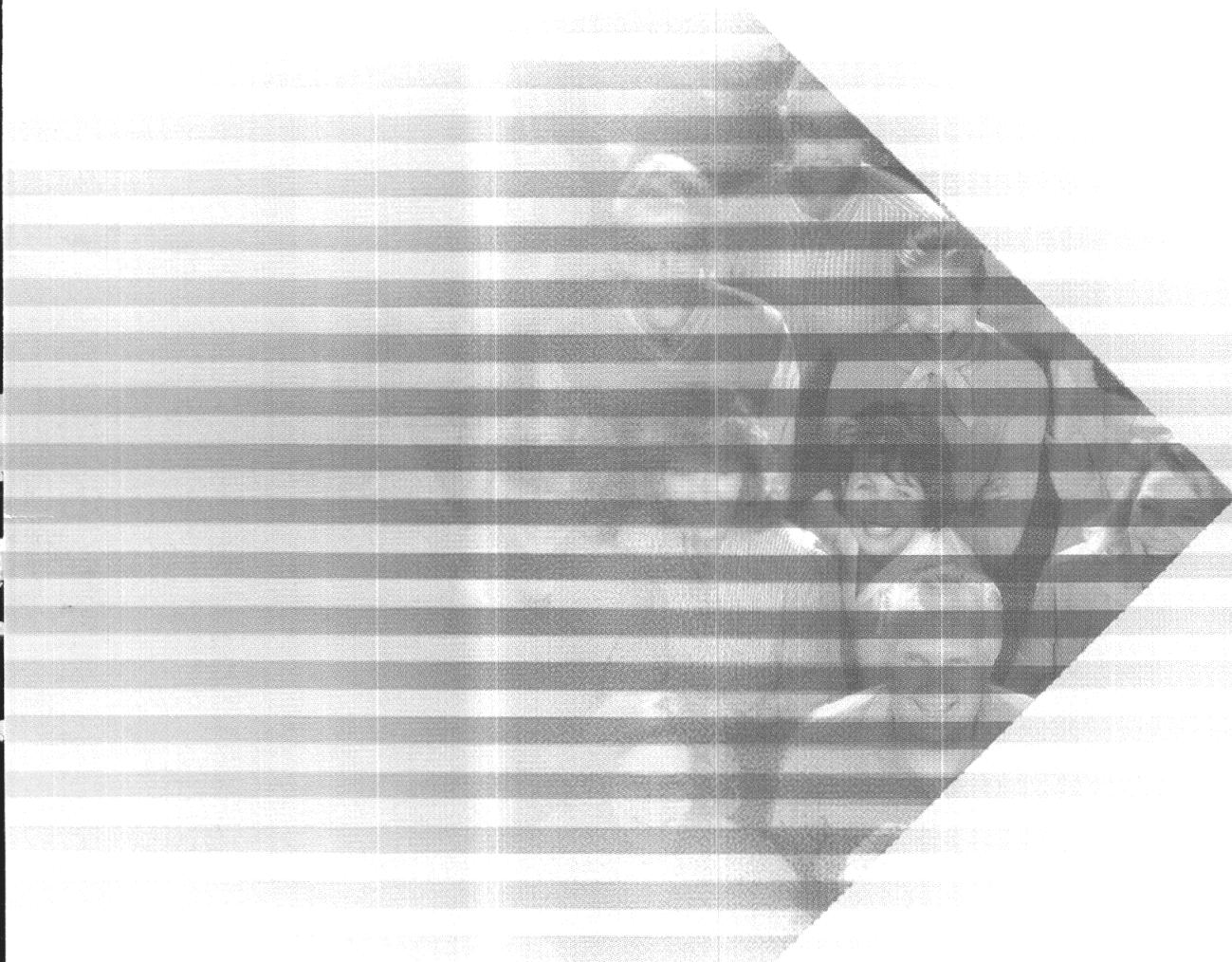


Anémie et risque cardiovasculaire chez l'insuffisant rénal

J-M Krzesinski



Docteur en Médecine, Chef du service de Néphrologie.
C.H.U. Sart Tilman, Bât B35 B-4000 Liège, Ulg.

SOMMAIRE

Introduction	3
Prévalence et caractéristiques de l'anémie chez l'insuffisant rénal	4
Répercussions de l'anémie sur le cœur et les vaisseaux	5
Anémie et risque cardiovasculaire	8
1. Prédialyse	8
2. Hémodialyse	8
Anémie et HVG	9
Anémie et coronaropathie	10
Anémie et décompensation cardiaque	11
Anémie et accident vasculaire cérébral	12
Anémie et fonction rénale	12
Anémie et risque cardiovasculaire chez le diabétique	13
Liens entre anémie et risque cardiovasculaire	13
Correction de l'anémie et réduction du risque cardiovasculaire	14
Cible idéale de l'hémoglobine pour réduire le risque cardiovasculaire	16
Cible chez le patient hémodialysé	17
Cible chez le patient urémique non dialysé	21
Action sur l'HVG d'une correction de l'anémie	22
Action sur la décompensation cardiaque d'une correction de l'anémie	23
Action d'une correction de l'anémie sur le diabète, l'artérite périphérique et transplantation	25
Directives internationales	25
Conclusion et résumé	26
Bibliographie	28

Le patient souffrant d'insuffisance rénale terminale est exposé à une mortalité de 5 à 30 fois supérieure à celle de la population générale à âge identique^(1,2). Au moins 50% de cette surmortalité sont dus à des complications cardiovasculaires. Des signes de coronaropathie et d'insuffisance cardiaque sont déjà présents chez 40% des patients au début des traitements par dialyse⁽³⁾.

Ce risque cardiovasculaire apparaît très tôt dans le processus de dégradation de la fonction rénale et augmente au fur et à mesure de la progression de l'insuffisance rénale. Un patient souffrant de maladie rénale a plus de probabilité de décéder d'un problème cardiovasculaire que d'évoluer vers l'insuffisance rénale terminale. Plusieurs études épidémiologiques menées aux Etats-Unis, que ce soit l'étude NHANES III (National Health And Nutrition Examination Survey) ou encore l'étude ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities), démontrent toutes que ce risque cardiovasculaire s'élève particulièrement dès que la filtration glomérulaire s'abaisse en dessous de 60 ml/min par 1,73 m². Ceci vient d'être confirmé sur un suivi de près de 3 ans chez plus d'un million de sujets, tant pour le risque de décès, d'accidents cardiovasculaires que d'hospitalisations⁽⁴⁾. Par ailleurs, le devenir de patients ayant présenté un infarctus du myocarde est plus sombre en présence d'une insuffisance rénale. Chaque diminution de 10 ml/min de la filtration glomérulaire, à partir de 80 ml/min, augmente le risque de complication de 10% chez des sujets ayant souffert d'un infarctus⁽⁵⁾.

De nombreux mécanismes participent à l'amplification de ce risque cardiovasculaire à mesure que l'insuffisance rénale progresse. Le patient souffrant de maladie rénale présente souvent simultanément un ensemble de facteurs de risque traditionnels à savoir hypertension artérielle, dyslipémie, tabagisme, obésité et diabète de type II, voire apnée du sommeil. Mais le patient rénal développe des signes d'athérosclérose plus rapidement, et ce dès les premiers stades de l'insuffisance rénale⁽⁶⁾, suite à l'existence d'autres facteurs de risque, plus spécifiques tels que protéinurie, inflammation, stress oxydant, malnutrition, hyperparathyroïdie (et troubles du métabolisme phosphocalcique), hyperhomocystéinémie, augmentation de la lipoprotéine a (Lp a) et accumulation de toxines urémiques dont l'ADMA (asymetrical dimethyl arginine) et anémie (Tableau 1)⁽⁷⁾.

Ces anomalies vont favoriser conjointement la survenue d'accidents vasculaires cérébraux, de maladies coronaires, de décompensation cardiaque, d'arythmie et de mort subite (Fig. 1).

POINT FORT :

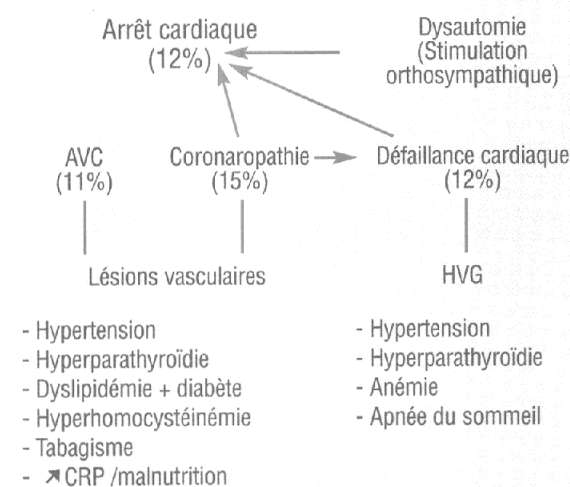
Le risque cardiovasculaire est accru en présence d'une insuffisance rénale, surtout à partir d'un débit de filtration glomérulaire < 60 ml/min. De nombreux facteurs participent à l'établissement de ce risque élevé, dont l'anémie.

TAB. 1 Facteurs de risque cardiovasculaire (FR) chez le patient insuffisant rénal.

F.R. traditionnels	F.R. spécifiques de la maladie rénale
Age, sexe masculin	Anémie
Hypertension artérielle	Hyperparathyroïdie, troubles phospho-calciques
Tabac	Inflammation - malnutrition-hypercatabolisme
Dyslipémie	Hyperhomocystéinémie
↗ LDL chol, ↗ HDL chol	↗ Lp (a), hypertriglycéridémie
Excès pondéral	Protéinurie
Diabète	Stress oxydatif, toxines urémiques
Apnée du sommeil	ADMA
	(asymetrical dimethyl arginine)

FIGURE 1

Facteurs de risques traditionnels et spécifiques de l'urémie et lésions cardiovasculaires.



PRÉVALENCE ET CARACTERISTIQUES DE L'ANEMIE CHEZ L'INSUFFISANT RENAL

L'anémie est présente selon les nouvelles directives de bonnes pratiques européennes⁽⁸⁾ lorsque le taux en hémoglobine (Hb) est inférieur à 11,5 g/dl chez la femme, à 13,5 g/dl chez l'homme de moins de 70 ans et à 12 g/dl pour celui de plus de 70 ans.

Dans une étude plus ancienne réalisée au Canada, avec des critères un peu différents définissant ce statut d'anémie (chez l'homme ou chez la femme ménopausée présence d'une anémie, pour une valeur d'Hb inférieure à 13,5 g/dl et chez la femme toujours réglée pour une Hb inférieure à 11,5 g/dl⁽⁹⁾), Levin et al.⁽¹⁰⁾ constatent que la prévalence de l'anémie augmente au fur et à mesure que la fonction rénale se dégrade⁽¹¹⁾ : de 25% de sujets anémiques pour une filtration glomérulaire > 50 ml/min, cette prévalence atteint 87% lorsque la filtration glomérulaire est < 25 ml/min. (Fig. 2) Les prévalences fournies dans l'étude d'Astor⁽¹²⁾ sont plus faibles mais augmentent aussi avec la dégradation fonctionnelle rénale.

L'anémie est, dans ce cadre de l'insuffisance rénale, le plus souvent normochrome normocytaire, principalement liée à la carence progressive en érythro-

poïétine (EPO). Elle est bien sûr influencée par les réserves en fer mais aussi par le tabagisme variable des populations étudiées. Le tabac augmente en effet la synthèse des érythrocytes.

Nous parlerons dans cette revue surtout d'Hb (quand cela est possible), valeur plus reproductible et mesurée par les analyseurs automatiques de sang plutôt que d'hématocrite, valeur calculée, comme cela est recommandé par les nouvelles directives européennes de bonnes pratiques du traitement de l'anémie chez l'insuffisant rénal⁽⁹⁾.

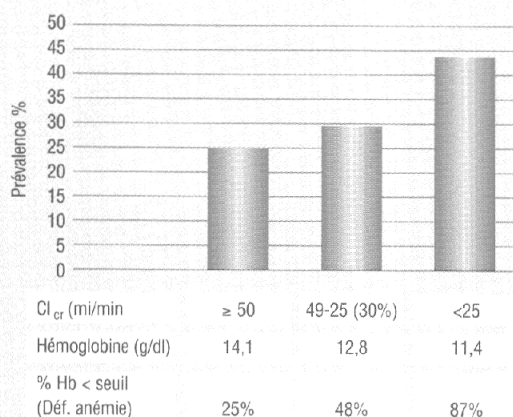
Parallèlement à la dégradation fonctionnelle rénale, et à la réduction progressive du taux en Hb, une élévation du risque de complications cardiovasculaires apparaît. Cette revue va insister sur la relation entre carence en Hb et système cardio-circulatoire.

Si un lien entre anémie et risque cardiovasculaire s'observe dans la population générale⁽¹³⁾, il existe une relation forte entre morbi- et mortalité démontrée au stade de l'hémodialyse, sévérité de l'anémie et complications cardiovasculaires^(10,14).

FIGURE 2

Prévalence de l'HVG selon la clairance de créatinine (Cl_{cr}) et de l'hémoglobine (Hb)

Relation HVG, fonction rénale, anémie.



Adapté de Levin A. et al., *AM J Kidney Dis*, 27, 347-354.

POINT FORT :

La prévalence de l'anémie augmente au fur et à mesure de l'évolution péjorative de l'atteinte rénale, surtout suite à la carence en EPO. Il existe une relation entre anémie et risque cardiovasculaire.

Un cœur humain sain et au repos peut tolérer une anémie sévère jusqu'à des valeurs d'hémoglobine de 5 g/dl. Il n'en est plus de même chez le patient coronarien, le décompensé cardiaque ou le patient urémique.

Dans un travail rétrospectif sur près de 2.000 patients admis en chirurgie, Carson et al.⁽¹⁵⁾ ont observé qu'un taux bas en Hb augmentait le risque de décès ou de morbidité surtout chez les sujets aux antécédents cardiovasculaires. Chez le coronarien, subissant une angioplastie, il a été observé un risque accru de mortalité dans le suivi, en rapport avec la sévérité d'une anémie au moment de l'examen.⁽¹⁶⁾ En unité de soins intensifs coronaires, une intolérance du cœur a été constatée pour une anémie dont le seuil de gravité motivant une transfusion a été apprécié entre 9 et 10 g/dl d'hémoglobine.⁽¹⁷⁾

Pour ce qui est de l'insuffisance rénale, Li et al. ont suivi plus de 7.000 patients âgés de plus de 67 ans pendant 3 ans, souffrant tous d'insuffisance rénale.⁽¹⁸⁾ Plus de 30% de ces patients présentaient une anémie. Celle-ci s'est accompagnée d'un risque ajusté augmenté de 21% de problèmes cardiovasculaires et de 59% de décès toutes causes.

Harnett et al.⁽¹⁹⁾ ont observé, chez les patients incidents en hémodialyse, un risque relatif de décompensation cardiaque de 1,49 et de mortalité de 1,18 par réduction du taux en Hb de 1 g/dl.

L'anémie va entraîner une réduction de l'oxygénation au niveau des tissus. Des adaptations hémodynamiques et non hémodynamiques vont se mettre en place. Les changements non hémodynamiques consisteront en une augmentation de la production en EPO au niveau du rein et, au niveau des érythrocytes, un accroissement de la concentration intra-érythrocytaire en 2,3 - diphosphoglycérate, ce qui permettra une meilleure extraction d'oxygène au niveau tissulaire. Cette capacité d'adaptation de l'organisme à l'anémie est suffisante tant que le changement dans le taux d'hémoglobine ne dépasse pas 2 g/dl. Des adaptations hémodynamiques vont aussi prendre place quand le taux d'hémoglobine descendra en dessous de 10 g/dl au repos ou plus tôt, pour

effectuer des activités d'intensité modérée, pour un taux d'hémoglobine situé entre 10 et 14 g/dl.⁽²⁰⁾ Ces changements hémodynamiques se caractérisent par une augmentation de la précharge et une diminution de la postcharge. Un remodelage du ventricule gauche s'observera avec, secondairement, une HVG. Cette dernière est liée à l'augmentation du débit cardiaque, mais est aussi favorisée par de nombreux facteurs présents simultanément chez l'insuffisant rénal (HTA, hyperparathyroïdie, fistule artério-veineuse, surcharge volémique).^(21, 22, 23) Pour Levin et al.⁽²¹⁾ par analyse multivariée, chaque diminution de 0,5 g/dl en Hb à partir du seuil d'anémie augmente de 32% la masse du ventricule gauche. Au stade de la dialyse, l'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) est retrouvée chez près de 75% des patients incidents⁽⁶⁾.

Une altération de la fonction endothéliale sera aussi notée en présence d'une insuffisance rénale, avec réduction en corollaire de la synthèse de l'oxyde nitrique (NO).⁽²⁰⁾ Ceci va altérer la vasodilatation requise lors d'un effort, aggravant au niveau cardiaque l'effet lié à une réduction de la densité des capillaires suite à une anomalie de l'angiogenèse.⁽²⁴⁾ Ceci explique le risque aisé d'ischémie du cardiomyocyte dans les situations fréquentes d'anémie chez ce type de patient. Une légère diminution du débit cardiaque exposera l'insuffisant rénal à un risque cardiaque d'emblée majeur.⁽²⁵⁾ Or, l'anémie va jouer un rôle dans les répercussions au niveau de cette structure cardiaque en limitant la fourniture en oxygène au niveau d'un tissu myocardique fréquemment irrigué par des artères souffrant par ailleurs de complications athéro- ou artériolosccléroseuses (anomalie de la réserve coronaire) conduisant à un risque élevé d'ischémie coronaire et encore plus de décompensation cardiaque^(26, 27) (Fig. 1). L'hypoxie due à l'anémie va aussi favoriser la fibrose interstitielle myocardique et donc la dysfonction diastolique et le risque d'arythmie.

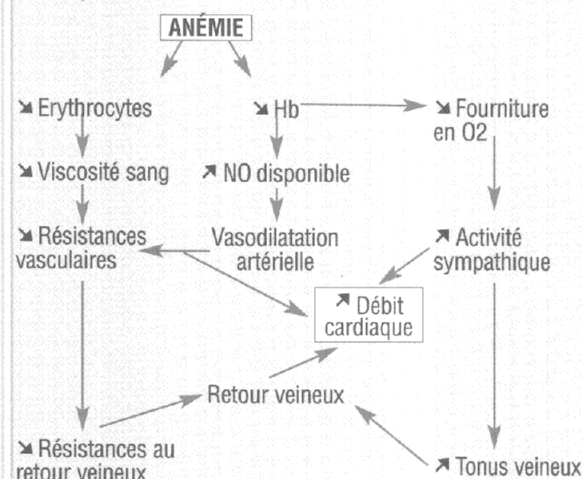
London a résumé les modifications constatées lorsque l'insuffisance rénale s'accompagne d'anémie.⁽²⁸⁾ Cette dernière, fréquente, réduit la viscosité sanguine, les résistances vasculaires périphériques et la fourniture en oxygène au niveau des tissus. (Fig. 3)

RÉPERCUSSIONS DE L'ANÉMIE SUR LE CŒUR ET LES VAISSEAUX (SUITE)

6

FIGURE 3

Conséquences cardiovasculaires d'une anémie



(Adapté de London, *Nephrol Dial Transplant*, 2001, 16, suppl 2, 3-6)

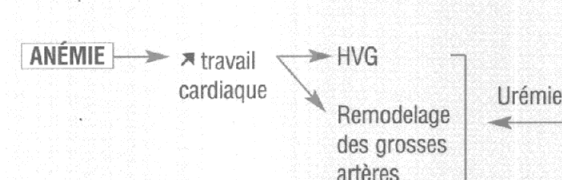
En réponse à l'hypoxie induite, le débit cardiaque va augmenter suite à la stimulation orthosympathique réflexe. La fréquence cardiaque sera accrue et un volume éjecté plus important constaté, majoré encore par une rétention hydrosodée fréquente suite à l'insuffisance rénale.

Ceci va conduire à une augmentation du travail cardiaque générant d'abord une HVG adaptative et des modifications artérielles, que l'insuffisance rénale va rendre mal adaptées, avec diminution de la distensibilité vasculaire, remodelage structurel caractérisé par un épaississement de la paroi des grosses artères et élargissement de leur lumière conduisant à une postcharge accrue du ventricule gauche et à un trouble de perfusion coronaire. (Fig. 4)⁽²⁹⁾ Ensuite, lorsque l'Hb va continuer à diminuer en rapport avec la progression de l'insuffisance rénale, l'HVG va progresser, avec le risque d'arythmie et de décompensation cardiaque fréquemment noté au stade de la dialyse et grevant fortement la survie.

L'HVG sera, dans ce cadre, surtout de type excentrique (augmentation de la masse ventriculaire sans majoration du rapport épaisseur de paroi sur diamètre de la cavité) favorisée aussi par l'existence d'une hypertension artérielle, d'une surcharge hydrosodée liée entre autre à la consommation sodée élevée ou à l'existence d'une fistule artério-veineuse. Ce type d'HVG a été le plus fré-

FIGURE 4

L'urémie modifie le remodelage cardiovasculaire induit par l'anémie



(Adapté de London, *Nephrol Dial Transplant*, 2001, 16, suppl 2, 3-6)

quemment noté dans l'étude CREATE (Cardiovascular Risk reduction by Early Anemia Treatment by Epoetin).⁽³⁰⁾

Dans ce travail, les patients enrôlés présentaient une insuffisance rénale de stade 4 et une anémie (hémoglobine entre 11 et 12,5 g/dl). Sur les 600 participants, 28% présentaient déjà une atteinte de type hypertrophie ventriculaire gauche excentrique, 21% une atteinte concentrique avec augmentation de la masse ventriculaire gauche, 15% un remodelage concentrique à savoir une augmentation de l'épaisseur des parois sans augmentation de la masse ventriculaire gauche. Donc, moins d'un tiers de ces insuffisants rénaux présentait encore une structure cardiaque normale.

Si l'anémie est parmi un des facteurs les plus significatifs du développement de l'HVG chez les patients à un stade avancé d'insuffisance rénale terminale, à l'inverse, le traitement de l'anémie notamment par EPO pourrait induire une régression, au moins partielle, de la masse ventriculaire gauche.⁽³¹⁾

Cette réversibilité, lors d'une correction complète de l'anémie chez les patients au stade de l'hémodialyse, ne semble cependant pas se confirmer dans toutes les études⁽³²⁾, probablement par une intervention tardive et la présence simultanée d'autres facteurs favorisant l'HVG.

POINT FORT :

En hémodialyse, pour le patient incident, toute réduction de 1 g/dl de l'Hb entraîne un risque relatif de mortalité de 1,18⁽¹⁹⁾. L'HVG est fréquente et participe à ce risque. Cette HVG est surtout excentrique et est liée au travail cardiaque accru généré par la chute en Hb. Ceci conduit souvent à une décompensation cardiaque.

De nombreux effets généraux préjudiciables sont observés en présence d'une anémie (Tableau 2). Les complications cardiovasculaires sont les plus redoutables.

TAB. 2 Effets préjudiciables de l'anémie chez les patients

Sont diminués	Sont augmentés
Tolérance à l'exercice physique	Dépression
Capacité oxydative du muscle squelettique	Cycle éveil/sommeil
Coagulation	Débit cardiaque
Réponse immune	Angor
Fonction cognitive	Hypertrophie ventriculaire gauche
Fonction sexuelle	Défaillance cardiaque
Appétit/nutrition	Myopathie
Qualité de vie	Morbidité
Croissance chez l'enfant	Mortalité

Adapté de López Gómez and Carrera, *Kidney Int*, 2002, 61, suppl 80, S39-S43.

PRÉDIALYSE ET RISQUE CARDIOVASCULAIRE

Pour Astor et al., à partir du suivi de 15.419 patients de plus de 20 ans de la population du NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey), il est apparu que la prévalence de l'anémie est de 1% pour une filtration glomérulaire de 60 ml/min, de 9% pour une valeur de 30 ml/min et de 33% chez l'homme et 67% chez la femme au stade de l'insuffisance rénale de grade 5 (clairance de créatinine <15 ml/min).⁽¹²⁾ Cette anémie va altérer la qualité de la vie, la tolérance à l'effort et, par le biais de l'HVG, va favoriser le développement de la décompensation cardiaque, beaucoup moins de la coronaropathie (comme rappelé plus haut).

Dans la communauté générale, l'anémie se retrouve chez près de 5% des hommes et 13% des femmes d'âge moyen. Dans l'étude ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities), sur un suivi de 6 ans, 3,8% des

sujets vont présenter un accident cardiovasculaire. Ce risque est majoré de 41% en présence d'une anémie.⁽¹³⁾ Il est supérieur de 52% en présence d'une insuffisance rénale au stade de la pré-dialyse et d'anémie proportionnelle. Un surcroît de plus de 65% d'hospitalisations pour décompensation cardiaque et de décès lors de la première année de dialyse a aussi été imputé à l'anémie développée avant l'insuffisance rénale terminale et non correctement traitée.^(33, 34)

POINT FORT :

L'anémie, en présence d'une insuffisance rénale, expose à un risque cardiovasculaire significatif avec hospitalisations accrues, décompensation cardiaque et mortalité majorées.

MORTALITÉ EN HÉMODIALYSE

Harnett et al. ont, comme déjà signalé, constaté un risque de mortalité accru, lié à l'anémie chez le patient incident en dialyse, de 18% pour tout abaissement de l'Hb de 1 g/dl, et ce indépendamment de l'âge ou du taux de créatinine sérique.⁽¹⁹⁾ A l'inverse, Locatelli et al. ont remarqué à partir du registre lombard de patients hémodialysés que la mortalité et les hospitalisations diminuaient progressivement chez les patients dont l'hématocrite augmentait.⁽¹⁴⁾ Ces paramètres de mortalité et morbidité étaient les plus élevés pour un hématocrite inférieur à 27%, intermédiaires entre 27 et 32% et les plus faibles au-dessus de 32%. De même, Ma et al. ont remarqué qu'un hématocrite < 27% (Hb < 9 g/dl) s'accompagnait d'une mortalité accrue de plus de 60% par rapport à un hématocrite > 30%.⁽³⁵⁾

De leur côté, Foley et al.⁽³⁶⁾ ont suivi 432 patients hémodialysés pendant 41 mois et ont constaté qu'à chaque diminution de 1 g/dl en Hb, le risque de décompensation cardiaque se majorait de 28%, celui lié à la récurrence d'une décompensation de 20% et celui pour un décès toutes causes confondues de 14%.

ANÉMIE ET RISQUE CARDIOVASCULAIRE

8

Ces observations vont dans le même sens que celles de Collins qui, après avoir collecté les données de suivi de 67.000 patients en hémodialyse (33), a pu confirmer cette relation inversement proportionnelle entre risque de mortalité cardiaque à 1 an et taux d'Hb. La mortalité pour un hémocrite entre 30 et 33% (Hb entre 10 et 11 g/dl) était majorée de 25% comparée à celle en rapport avec un hémocrite > 33%. Si l'anémie était plus sévère (hémocrite < 30%) le risque était majoré de 57%.

L'observation que l'anémie s'associe à un risque cardiovasculaire accru ne signifie pas nécessairement que c'est l'anémie qui en est responsable. En effet, le taux bas en Hb peut n'être, à ce stade du traitement par hémodialyse, qu'un témoin du risque induit par un autre facteur, par exemple un état de malnutrition et d'inflammation. Ce dernier peut, par lui-même, expliquer cette augmentation de risque cardiovasculaire. (37)

POINT FORT :

L'anémie en hémodialyse s'accompagne d'un risque accru de mortalité proportionnel à sa sévérité, surtout à partir d'une Hb < 11 g/dl (Ht 33%). Pour toute diminution d'1 g/dl chez les patients prévalents hémodialisés, le risque de mortalité s'accroît de 14%. (36)

ANÉMIE ET HVG

Avant d'atteindre une fonction rénale sévèrement réduite, la prévalence de l'HVG s'accroît (Fig. 2) : de plus de 25% pour une filtration glomérulaire ≥ 50 ml/min/1,73 m², cette prévalence s'élève à près de 45% lorsque la fonction rénale est < 25 ml/min. (38) Au démarrage des techniques de suppléance de la fonction rénale, cette prévalence, rappelons le, dépasse 70%. Une relation étroite existe entre diminution de fonction rénale, anémie et HVG. Au stade de la dialyse, toute chute d'hémoglobine de 1g/dl va augmenter le risque de dilatation du ventricule gauche de 8 ml/m². (36)

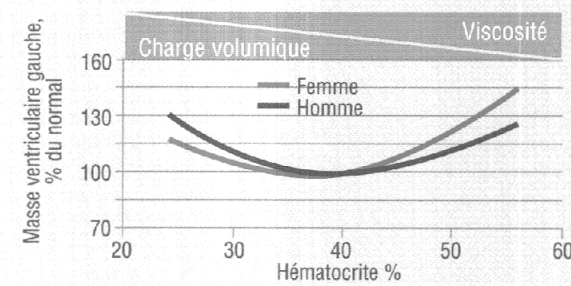
L'anémie s'associe par ailleurs à l'hypertension systolique (d'autant plus fréquente en présence d'une insuffisance rénale plus sévère) pour favoriser cette augmentation de masse ventriculaire gauche (22) qui prédit par elle-même la survenue des événements cardiovasculaires. (39, 40)

En pré-dialyse, une analyse multivariée a démontré que toute augmentation de l'âge de 5 ans, toute élévation de la pression artérielle systolique de 5 mmHg ou tout abaissement de la filtration glomérulaire de 5 ml/min accroît le risque d'HVG de 3%. Cette augmentation de risque atteint 6% pour toute diminution de l'hémoglobine de 1 g/dl. (38)

Rappelons à l'inverse qu'un taux trop élevé en hémoglobine (et donc en hémocrite) peut s'accompagner aussi d'un risque de surmortalité lié à l'HVG. (Fig.5)

FIGURE 5

Relation en U entre la masse ventriculaire gauche et l'hématocrite dans la population générale.



Adapté de Schunkert H. et Hense H., *Nephro Dial Transplant*, 2001, 16, 445-448.

POINT FORT :

Le risque d'HVG augmente de 6% pour toute diminution de l'Hb de 1 g/dl, au stade de la pré-dialyse. (38)

ANÉMIE ET CORONAROPATHIE

ANÉMIE ET CORONAROPATHIE

A côté du risque d'HVG et de ses complications spécifiques, l'anémie va favoriser l'expression des problèmes coronariens.

Lors d'un épisode aigu d'infarctus du myocarde, Langston et al. ont constaté qu'il existait un risque indépendant de mortalité en présence d'une anémie associée à l'insuffisance rénale : la mortalité s'élevait à 1 an à 35,8% si l'hématocrite était $< 30\%$ alors que ce pourcentage n'atteignait que 18,6% en présence d'un hématocrite $> 40\%$.⁽⁴¹⁾

Il est bien clair que l'insuffisance rénale par elle-même majore déjà le risque de développer un infarctus du myocarde⁽⁴²⁾, mais aussi celui de sa récurrence⁽⁴³⁾ ou de mortalité en présence d'une maladie coronaire.^(5, 44)

L'anémie va cependant augmenter de façon indépendante ce risque. Par exemple, à partir de l'étude ARIC, Jurkovic et al.⁽⁴⁵⁾ ont constaté un risque coronarien accru (RR 2,74) en présence d'une anémie et d'une insuffisance rénale (définie par une créatininémie sérique supérieure à 12 mg/L chez la femme et 15 mg/L chez l'homme) au sein d'une population de plus de 13000 patients suivis pendant 9 ans. Ce risque coronarien n'était par contre pas augmenté de façon significative lorsque l'anémie était absente chez les sujets insuffisants rénaux.⁽⁹⁾

POINT FORT :

L'anémie et l'insuffisance rénale renforcent leurs effets pour favoriser la coronaropathie et aggraver sa sévérité.

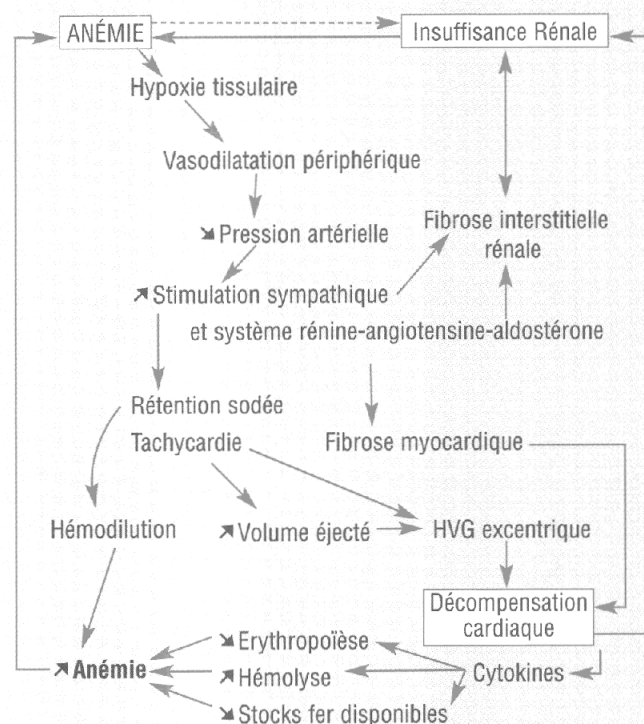
ANÉMIE ET DÉCOMPENSATION CARDIAQUE

9

Chez le patient cardiaque, Silverberg et son équipe israélienne ont démontré l'importance d'un syndrome dit "cœur-rein-anémie" : le patient cardiaque, notamment dialysé, est exposé à un risque très élevé de morbi-mortalité.^(46, 47, 48, 49) L'anémie est impliquée dans ce risque. (Fig. 6). Dans une étude rétrospective⁽⁵⁰⁾, McClellan et al. ont noté qu'anémie et insuffisance rénale sont fréquemment remarquées chez les patients âgés avec décompensation cardiaque et constituent des facteurs indépendants prédisant le risque de décès. L'anémie confère un pronostic beaucoup plus sévère de mortalité, d'hospitalisation et de mauvais état général, comme constaté entre autres dans l'étude COPENICUS comportant des patients sévèrement décompensés cardiaques.⁽⁵¹⁾ Lorsque le taux d'Hb était $> 12,5$ g/dl, la mortalité observée a été de 13,5%, elle s'est élevée à 23% lorsque le taux d'Hb était < 11 g/dl. Ezekowitz et

FIGURE 6

Syndrome cardio-réno-anémique



Adapté de Silverberg D., *Nephrol Dial Transplant*, 2003, 18, suppl 2, ii7-ii12.

ANÉMIE ET DÉCOMPENSATION CARDIAQUE (Suite)

al.⁽⁵²⁾ ont de leur côté aussi constaté, sur 12.065 hospitalisations pour décompensation cardiaque, que, si l'anémie, retrouvée chez 17,5%, était plus souvent notée en association avec un âge plus avancé ou une HTA, le lien était fort avec l'existence d'une insuffisance rénale et conférait un risque accru de mortalité. Chez les patients transplantés rénaux, le risque de décompensation cardiaque a été aussi relié à l'âge, à l'existence d'un diabète et d'une HTA mais aussi d'une anémie.⁽⁵³⁾

La physiopathologie de l'anémie en présence d'une insuffisance cardiaque est multifactorielle.^(54,55) Interviennent bien sûr l'hémodilution, la prise d'aspirine (avec saignement) et d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Mais jouent aussi l'insuffisance rénale avec sa diminution de synthèse en EPO et l'inflammation et les cytokines (TNF alpha) sécrétées, responsables d'une diminution de réponse de la moelle osseuse par "insensibilité" à l'EPO et d'un trouble de libération et d'utilisation du fer. (Fig.6)

L'anémie va générer une aggravation de la dyspnée et une réduction supplémentaire de la tolérance à l'effort.

La prévalence de l'anémie, dans différentes études de décompensation cardiaque, augmente selon la sévérité de l'insuffisance cardiaque : situées entre 7 et 9% au stade 1 de la NYHA, les valeurs de prévalence d'anémie au stade 4 s'élèvent entre 26 et 79% selon les études.^(48, 51, 52) L'augmentation du risque de mortalité, calculé par analyse multivariée, à partir des études Elite 2 et SOLVD, est de 13% pour chaque diminution d'un gramme/dl de l'hémoglobine.

POINT FORT :

L'anémie est multifactorielle chez le décompensé cardiaque, mais majore le risque de décès si une insuffisance rénale est associée. L'augmentation du risque de mortalité est de 13% pour toute réduction de l'Hb de 1 g/dl.

ANÉMIE ET ACCIDENT VASCULAIRE CÉRÉBRAL

Abramson et al., toujours à partir de l'étude "ARIC", ont constaté que l'incidence d'accident vasculaire cérébral chez le patient en insuffisance rénale était augmentée en présence d'une anémie.⁽⁵⁶⁾ Plus de 13.000 participants dans cette étude ont donc été suivis pendant 9 ans, ce qui a permis de constater le rôle délétère de l'anémie (définie comme un taux d'hémoglobine < à 12 g/dl chez la femme, < 13 g/dl chez l'homme) associée à une atteinte rénale (clairance de créatinine < à 60 ml/min. / 1,73 m²). L'insuffisance rénale sans anémie s'accompagnait d'un risque d'accident vasculaire cérébral multiplié par 1,41. En présence d'une anémie, ce risque ajusté s'élevait à 5,43, (p<0,01).

ANÉMIE ET ALTÉRATION DE LA VITESSE DE DÉGRADATION DE LA FONCTION RÉNALE

A côté du risque cardiaque, soulignons que l'anémie a des conséquences néfastes sur la fonction rénale, ce qui va à son tour aggraver la baisse de l'Hb et ses répercussions cardiaques. L'hypoxie va stimuler la fibrose interstitielle rénale, l'activité sympathique et le stress oxydatif.⁽⁵⁷⁾ (Fig.6)

On se trouve donc devant un véritable cercle vicieux, l'aggravation de l'anémie augmentant encore toutes les modifications précédemment décrites. Ces paramètres vont entre autre favoriser la progression de la perte de néphrons.

Locatelli et al. ont revu le problème reliant anémie et insuffisance rénale.⁽⁵⁸⁾ Ils confirment que la prévalence de l'anémie s'accroît avec la sévérité de l'insuffisance rénale significativement, déjà à partir du stade 3, mais particulièrement à partir du stade 4 des K-DOQI (Dialysis Outcome Quality Initiative)⁽⁵⁹⁾. Ceci favorise bien le développement de l'HVG avec un pronostic cardiaque plus péjoratif et augmente le risque de décès, particulièrement lorsque l'hématocrite est en dessous de 33%.^(33, 35, 60)

ANÉMIE ET RISQUE CARDIOVASCULAIRE CHEZ LE DIABÉTIQUE

11

Chez le sujet diabétique, une relation étroite entre anémie et néphropathie a été constatée.^(61, 62)

Cette anémie s'observe cependant plus tôt dans la séquence de dégradation fonctionnelle rénale que chez le sujet non diabétique : anémie en présence d'un diabète dès diminution de la filtration glomérulaire au niveau de 45 ml/min contre 30 ml/min chez le non diabétique.⁽⁶⁾

L'anémie est, chez les patients diabétiques, deux à trois fois plus prévalente que dans la population non diabétique, en rapport à la fois avec la dysautonomie qui s'accompagne de taux plus bas en EPO et avec une situation d'hyporénine hypoaldostéronisme en partie due à une néphropathie tubulo-interstitielle. Une réduction du nombre de cellules interstitielles productrice d'EPO et une modification des relations entre vaisseaux et interstitium, avec majoration des taux circulants de cytokines inflammatoires jouent aussi un rôle.⁽⁶³⁾ Il faut aussi rappeler la réduction de la demi-vie des globules rouges favorisée par les stress osmotiques et les modifications biochimiques des membranes érythrocytaires, ainsi que la réduction en androgènes (chez l'homme), participant à l'anémie. Ces patients diabétiques ont un risque cardiovasculaire fort accru bien connu, auquel participera l'anémie. Cette dernière intervient aussi dans la dégradation fonctionnelle rénale, comme cela vient d'être observé dans une étude danoise⁽⁶⁴⁾ et confirmé à partir des patients diabétiques de l'étude RENAAL (Reduction in Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan). Dans cette dernière étude, le risque de doublement de la créatinine sérique est 11% plus élevé pour toute réduction de l'Hb de 1 g/dl.⁽⁶⁵⁾

POINT FORT :

Le patient diabétique insuffisant rénal est plus rapidement anémique, ce qui va avoir un impact péjoratif sur son risque cardiovasculaire mais aussi sur la vitesse de dégradation de la fonction rénale.

LIENS ENTRE ANEMIE ET RISQUE CARDIOVASCULAIRE

Si l'anémie apparaît associée à ce risque cardiovasculaire, il faut nuancer ce lien. L'anémie peut avoir diverses origines, à côté de la réduction de production en EPO liée à la maladie rénale. Elle peut n'être que le témoin de la gravité d'une pathologie existante, s'accompagnant d'insuffisance rénale, et qui génère ce risque cardiovasculaire accru. Cette anémie n'est donc pas nécessairement la réelle cause de la surmortalité notée en sa présence. Dans le domaine cardiovasculaire, l'anémie majorerait le risque si celui-ci est déjà présent pour une autre raison. Pour Kaira et al., si la concentration en hémoglobine peut avoir une influence sur la survie, cela semble être essentiellement par le biais de la cause la générant, par exemple l'insuffisance cardiaque.⁽⁶⁶⁾ Comme nous l'avons rappelé plus haut, l'anémie est fréquente en présence d'une insuffisance cardiaque surtout sévère et rapportée par certains comme un prédicteur de décès. Or, dans l'étude de Kaira et al. portant sur 552 patients, de moyenne d'âge 76 ans, la durée de l'insuffisance cardiaque a été trop courte pour avoir permis à l'anémie d'avoir un impact significatif sur le surcroît de mortalité. Dans ce travail, l'hémoglobine n'a pas été associée de façon indépendante avec le pronostic après avoir tenu compte de l'âge et de la concentration en créatinine sérique. Les effets délétères de l'anémie sur la survie sembleraient donc plus la conséquence de la décompensation cardiaque grave que dus à l'action néfaste de l'anémie sur la progression de la maladie cardiaque. Rappelons aussi certaines observations où l'état inflammatoire et la malnutrition ont un rôle négatif sur la survie, plus que l'anémie qui accompagne ces situations.⁽³⁷⁾

POINT FORT :

En terme de risque cardiovasculaire, l'anémie va aggraver une situation cardiovasculaire perturbée préalablement plus qu'agir de novo sur un cœur sain.

CORRECTION DE L'ANEMIE ET REDUCTION DU RISQUE CARDIOVASCULAIRE

L'anémie chez l'insuffisant rénal a des effets délétères plus nets que chez le patient sans atteinte rénale : diminution de la capacité à l'effort, de la coagulation, de la réponse immune, de l'appétit, de la mémoire, de la fonction sexuelle et de la qualité de vie et augmentation de la dépression, des troubles du sommeil, du débit cardiaque, de l'angor, de l'HVG, de la morbidité et finalement de la mortalité.⁽⁶⁷⁾ (Tab. 2)

La correction de l'anémie, même partielle, peut améliorer tous ces points.

Cependant, la relation entre taux d'Hb et survie chez le patient avec insuffisance rénale est complexe. La concentration en Hb est influencée, outre par le taux d'EPO, par de nombreux facteurs jouant un rôle aussi dans le risque de morbidité et de mortalité (carence martiale, inflammation, malnutrition, hyperparathyroïdie, décompensation cardiaque, syndrome myélodysplasique ...) (comme rappelé ci-dessus).

Mais, la carence relative en EPO a un rôle important dans la relation anémie et morbi-mortalité particulièrement chez l'insuffisant rénal : l'EPO est une hormone s'opposant à l'apoptose. Une augmentation du phénomène en présence d'une anémie majeure le risque de mortalité (outre le fait qu'il puisse intervenir dans la progression de l'insuffisance rénale).

Comme rappelé récemment, l'EPO n'est donc pas juste un stimulant de l'érythropoïèse^(68, 69, 70) : cette hormone a des effets anti-apoptose, anti-oxydants, préventifs sur le phénomène d'ischémie-reperfusion en protégeant les cellules tubulaires proximales rénales; elle module l'angiogenèse et la multiplication des cellules endothéliales dans les processus de réparation vasculaire.^(71, 72, 73)

Les vertus antioxydantes de l'élévation du nombre d'érythrocytes secondaire à un traitement par EPO peuvent avoir un impact favorable sur le plan cardiovasculaire (mais aussi sur la vitesse de dégradation de la fonction rénale).⁽⁷⁴⁾ Cependant, le traitement par EPO s'accompagne d'un risque d'HTA augmenté, via entre autres l'élévation de la viscosité sanguine, contrecarrant l'effet bénéfique sur la protection cardiovasculaire (mais aussi rénale). Ce rôle de l'EPO sur la protection

rénale est débattu, mais avec des arguments de plus en plus convaincants de l'effet bénéfique d'un traitement précoce par EPO.

Récemment, Gouva et al.⁽⁷⁵⁾ viennent en effet d'apporter leur contribution à l'établissement de la preuve entre correction de l'anémie par EPO et ralentissement de la dégradation fonctionnelle rénale. Ces auteurs ont noté sur un suivi de près de 2 ans de 88 patients avec insuffisance rénale (créatinine plasmatique entre 2 et 6 mg/dl) et anémie (Hb entre 9 et 11,6 g/dl au départ) que le traitement par EPO (cible en Hb sous traitement de 13 g/dl) ralentit la vitesse de dégradation de la fonction rénale et recule le moment de la prise en charge en dialyse par rapport aux patients traités tardivement par EPO et donc plus fortement anémiques (intervention par EPO seulement si Hb < 9 g/dl).

Ce bénéfice, en terme de protection rénale, est cependant encore contesté.⁽⁷⁶⁾ En effet, les résultats de Roger et al., comparant 2 groupes de sujets suivis, le premier avec un taux d'Hb sous EPO supérieur à 12 g/dl et le deuxième avec une Hb atteignant seulement 10,8 g/dl, n'ont pas montré de différence dans la vitesse de dégradation de la fonction rénale, sur un suivi de 2 ans. Ceci est probablement dû au fait de la différence en Hb trop faible entre les 2 groupes, pour entraîner un effet significatif.

Comme rappelé par Valderrabano⁽⁷⁷⁾, l'anémie, vu son degré de sévérité proportionnel aux stades de l'insuffisance rénale, devrait être moins profonde lorsque la prise en charge néphrologique est précoce. Si les directives européennes de bonnes pratiques publiées en 1999⁽⁷⁸⁾ et remises récemment à jour⁽⁸⁾ recommandent d'atteindre au moins 11 g/dl d'Hb chez le patient rénal, moins de 27% des patients en pré-dialyse étaient soumis à l'EPO et moins de 20% des patients atteignaient de telles valeurs d'Hb lors de la prise en charge en dialyse, en partie en relation avec la référence tardive du patient au néphrologue⁽⁷⁷⁾. Pisoni et al.⁽⁷⁹⁾ viennent récemment de publier les résultats de DOPPS

(Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study) pour la prise en charge de l'anémie. En Belgique, 33% des sujets sont soumis avant l'hémodialyse à un traitement par EPO et seuls 34% des patients ont une Hb > 11 g/dl lors de la prise en traitement par HD.

Il y a quelques années, l'utilisation de l'EPO dans la période précédant la dialyse était peu fréquente, en raison des craintes d'effets secondaires (HTA, aggravation potentielle de dégradation de la fonction rénale) et du coût plus élevé rattaché à une certaine résistance de l'organisme à cette hormone, due à l'accumulation de toxines urémiques.⁽⁸⁰⁾ Il a été ensuite démontré que l'EPO était aussi efficace qu'au stade de la dialyse, que l'HTA ne se déstabilisait pas pour autant que l'augmentation de l'hématocrite soit progressive et que la fonction rénale ne voyait pas sa vitesse de dégradation accélérée, au contraire même. La correction de l'anémie permettait en outre de corriger les troubles de la coagulation fréquemment associés à l'urémie.

POINT FORT :

L'EPO peut avoir des propriétés favorables sur le plan de la protection cardiaque et rénale, mais encore trop peu de patients en pré-dialyse bénéficient d'un tel traitement en dépit d'une anémie significative.

CIBLE IDEALE DE L'HEMO- GLOBINE POUR REDUIRE LE RISQUE CARDIOVASCULAIRE

La correction de l'anémie par l'EPO au stade de la dialyse entraîne une régression habituellement partielle de l'HVG (voir plus haut). Ce caractère incomplet de la régression s'explique aisément puisque de nombreux facteurs ont participé à la détérioration de la qualité du myocarde avant le stade de l'insuffisance rénale terminale puis pendant la période de la dialyse : la surcharge en pression et en volume, l'activation des systèmes rénine-angiotensine-aldostérone et nerveux sympathique à chaque ultrafiltration avec ses conséquences au niveau de la fibrose myocardique, les précipitations phosphocalciques vasculaires et intra-myocardiques avec rigidité du ventricule gauche déjà altérée par l'hypertrophie.

L'EPO peut potentiellement réduire l'HVG par l'intermédiaire d'une diminution du diamètre cavitaire du ventricule gauche.⁽³⁹⁾ En fait, le traitement par EPO augmente l'hématocrite, sans modifier le volume de sang total. Le volume plasmatique se réduit donc. Cette modification explique aussi la diminution possible de la dose de diurétique chez le décompensé cardiaque soumis à un traitement par EPO.⁽⁴⁹⁾

Selon Locatelli, il est démontré qu'une régression partielle de l'hypertrophie ventriculaire gauche peut s'observer après une correction tout aussi partielle de l'anémie.⁽⁵⁰⁾ Ceci va améliorer le statut cardiovasculaire du patient et son pronostic à long terme, mais faut-il normaliser l'Hb pour obtenir les meilleurs avantages au niveau cardiaque?

Une telle normalisation du taux d'Hb peut en tout cas améliorer considérablement la sensation de fatigue, une tendance dépressive, bref la qualité de vie qui est généralement rapportée sensiblement meilleure sous EPO. Chez un patient indemne de complications cardiaques, la correction complète de l'anémie devrait être très efficace et éviter au moins partiellement le développement de l'HVG.

Par contre, le risque d'une "surnormalisation" du taux en Hb par un excès inconsidéré d'EPO serait à nouveau le développement de l'HVG (que l'on voulait au contraire combattre par l'entremise de la correction de l'anémie) par l'augmentation de la viscosité sanguine encore majorée après hémodialyse (Fig. 5), le risque thrombotique de l'excès vasculaire en post-dialyse et l'HTA, sans parler du coût plus élevé.

CIBLE CHEZ LE PATIENT HÉMODIALYSÉ

Dans une étude rétrospective, Möcks a constaté, chez des patients hémodialysés et traités par EPO, une réduction après un an de près de 20% de la mortalité par rapport au groupe contrôle, explicable par la correction de l'anémie, cet effet tendant à se prolonger au cours du temps.⁽⁶¹⁾ Mais la cible atteinte dans cette étude était un hématocrite de 30% (donc encore loin de la normalisation du taux d'Hb). Cet effet favorable a été confirmé en Italie par le registre Lombard où plus de 5.000 patients hémodialysés ont été suivis. L'administration d'EPO a diminué de 30% le risque de mortalité.⁽¹⁴⁾

Jacobs a revu, il y a quelques années, 4 études réalisées chez des patients hémodialysés.⁽⁶²⁾ Ces travaux visaient 2 cibles d'Hb, la première située entre 9 et 11 g/dl versus la deuxième entre 12 à 14 g/dl. Il est ressorti dans tous ces travaux que la qualité de vie s'améliorait, la capacité à l'effort augmentait, l'évolution vers la dilatation cardiaque se réduisait (pour autant qu'au départ cette anomalie ait été absente) d'autant mieux que le taux de l'Hb atteignait les valeurs plus élevées. Une possible HTA pouvait être notée, avec besoins en agents anti-hypertenseurs majorés de 20%. L'absence d'une co-morbidité cardiaque permettait la meilleure amélioration clinique pour la cible en Hb la plus haute. Par contre, toute anomalie cardiologique présente au départ de l'étude ne se corrigeait pas, malgré une cible en Hb plus importante.

Passons en revue certaines de ces applications.

Une de celles-ci, la "US normal hematocrit trial", a fait d'ailleurs couler beaucoup d'encre.⁽⁶³⁾ Elle portait sur 1.233 patients hémodialysés qui souffraient déjà d'une décompensation cardiaque congestive ou de maladie coronaire. Deux objectifs d'hématocrite (42% ou 30%) étaient visés. La première analyse des données a démontré, après 29 mois, 183 décès et 19 infarctus non fatals dans le groupe où l'hématocrite était normalisé alors qu'il n'y avait que 150 décès et 14 infarctus dans le groupe avec l'hématocrite le plus bas. Ceci a motivé l'interruption de l'étude, en déconseillant des valeurs trop élevées d'hématocrite chez ce type de patients qui, par ailleurs, avaient, pour beaucoup, perdu leur accès vasculaire par thrombose.

Cependant, l'analyse fouillée des circonstances accompagnant les décès dans ce groupe à concentration élevée en Hb a montré que cette surmortalité se retrouvait principalement chez les patients avec les taux d'Hb, pendant la période de traitement, les plus faibles du groupe. Par ailleurs, parmi les facteurs explicatifs de décès plus fréquents en présence d'un taux accru en Hb, il y avait les caractéristiques des patients : un nombre plus important de diabétiques ou de décompensés cardiaques sévères, la diminution de l'efficacité des hémodialyses et la nécessité d'injecter plus de fer-dextran pour arriver à ces valeurs d'hématocrite. Or, le fer a été incriminé comme facteur de risque cardiovasculaire, favorisant le stress oxydatif.⁽⁸⁴⁾

Dans une autre de ces études ("Canadian normalization of hemoglobine trial"), 146 patients canadiens hémodialysés avec hypertrophie ventriculaire gauche ont été traités par EPO pour atteindre des objectifs en Hb de soit 10 soit 13,5 g/dl.⁽⁸⁵⁾ La normalisation du taux d'hémoglobine ne conduisait pas à une régression de l'HVG déjà constituée de type concentrique ou à une régression de la dilatation ventriculaire gauche. Par contre, le développement d'une dilatation ventriculaire gauche a pu être prévenu chez ceux indemnes de ce problème avant et, parallèlement, une amélioration de la qualité de vie a été notée lors de l'obtention des taux les plus élevés en Hb.

Ces constatations ont été dans l'ensemble à nouveau confirmées dans un autre travail, australien, de plus petite taille, comparant aussi la correction totale ou partielle du taux en Hb chez les patients hémodialysés.⁽⁸⁶⁾ La population comprenait 14 patients anémiques (au départ, la valeur moyenne en Hb était de 8,5 g/dl). Deux cibles en hémoglobine ont été tentées sous EPO : 10 ou 14 g/dl. Les valeurs élevées en Hb ont conduit à une réduction significative du débit cardiaque et du volume de fin de diastole du VG avec une réduction, non significative, de 5% de l'index de la masse ventriculaire gauche. La qualité de vie a été nettement améliorée dans le groupe au taux le plus élevé en Hb, mais au prix d'une augmentation de 80% de la dose d'EPO.

En ce qui concerne ce point "qualité de vie améliorée" par la normalisation de l'Hb, cela a été aussi confirmé dans l'étude prospective espagnole menée sur 6 mois comprenant 156 hémodialysés de moins de 65 ans suivis sous EPO, et ce sans effets cardiovasculaires délétères.⁽⁸⁷⁾

Parfrey, analysant les études publiées randomisées et contrôlées, arrive à la conclusion que la normalisation du taux d'Hb avec l'EPO, chez le sujet hémodialysé avec décompensation cardiaque ou coronaropathie, n'améliore pas le pronostic cardiovasculaire par rapport à une cible moins élevée.⁽⁸⁸⁾

Le même auteur a étendu ses observations et vient de présenter des données, chez des patients sans atteinte cardiaque démarrant un traitement par hémodialyse, qui démontrent que la normalisation du taux d'Hb n'améliorait pas la masse ventriculaire gauche de ces sujets âgés de 50 ans, sur un suivi de 72 semaines, par rapport à une cible atteinte en Hb de 10,9 g/dl (correction partielle). La qualité de vie était cependant supérieure chez les sujets au taux le plus élevé en Hb.⁽⁸⁹⁾

Pour Collins⁽⁹⁰⁾, les patients hémodialysés souffrant de maladie cardiaque sévère devraient éviter, sous EPO, d'atteindre des taux normaux d'hématocrite, d'autant plus qu'après les séances, le taux d'Hb augmente suite à l'ultrafiltration induite. Cependant, chez tous les patients dialysés américains, la morbi-mortalité augmentera pour un hématocrite de pré-dialyse en dessous de 33%. Quand on se trouve entre 33 et 39%, le risque de décès atteint son minimum. Le bénéfice obtenu en visant un hématocrite entre 36 et 39% se situe surtout au niveau de l'hospitalisation qui est nettement inférieure par rapport aux patients qui gardent un hématocrite entre 33 et 36%.⁽⁹¹⁾

Récemment, quelques données de l'étude DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Pattern study) concernant les valeurs en Hb obtenues dans 5 pays de la communauté européenne ont été fournies.⁽⁹²⁾ Sur la base de l'échantillon portant sur l'année 2000, après 6 mois en hémodialyse, 53% des patients atteignent au moins la cible de 11 g/dl recomman-

CIBLE CHEZ LE PATIENT HÉMODIALYSÉ

(Suite)

dée, 84% des patients reçoivent de l'EPO. Les sujets ayant les taux en Hb les plus élevés ont un risque de mortalité le plus bas : le risque est réduit de 5% pour toute augmentation du taux en Hb de 1 g/dl. Les sujets ayant un taux en Hb < 10 g/dl ont 29% plus de chance d'être hospitalisés que ceux dont l'Hb est situé entre 11 et 12 g/dl. Ceci vient dans l'ensemble d'être confirmé dans la deuxième phase de DOPPS portant sur 12 pays.⁽⁷⁹⁾

S'il vient d'être observé que pour des patients entrant en hémodialyse, sans pathologie cardiaque initiale, l'incidence de décès pour toute cause ainsi que la fréquence d'hospitalisation ont été trouvés les plus bas pour une Hb > 11 g/dl; certains proposent même de viser 13 g/dl (hématocrite > à 39%)⁽⁸¹⁾.

Comme Collins, nous pensons qu'il est sage de recommander une cible optimale en hématocrite entre 33 et 39% (Hb entre 11 et 13 g/dl) pour un meilleur rapport coût/bénéfice.⁽⁶³⁾

Une complication possible évidemment lors de l'augmentation trop importante du taux d'hémoglobine est la thrombose de l'accès vasculaire. Les patients qui ont une histoire d'accès vasculaire de mauvaise qualité ne devraient donc pas être inclus dans un programme de normalisation complète de l'anémie.

Une autre crainte du traitement par EPO tentant de normaliser l'hématocrite est l'augmentation de pression artérielle notamment chez les patients hémodialysés avec atteinte cardiaque. Une étude de Berns et al. a constaté que la correction de l'hématocrite jusqu'à la normale (hématocrite de 42% après 1 an), chez ces patients hémodialysés chroniques avec atteinte cardiaque au préalable, n'augmentait pas la pression artérielle par rapport aux valeurs de départ (hématocrite de 30%) lorsque cette normalisation était réalisée progressivement par de l'EPO.⁽⁸³⁾

Maccougall résume les facteurs qui doivent modifier notre choix de la cible d'hémoglobine.⁽⁸⁴⁾ Il considère comme important dans l'appréciation de la cible des facteurs comme l'âge, l'occupation, le niveau d'acti-

vité physique, la rapidité d'installation de l'insuffisance rénale et de l'anémie rénale, les conditions de co-morbidité associées, la modalité de dialyse choisie. Il faut savoir bien sûr que la normalisation du taux en Hb va nécessiter des doses d'EPO plus élevées avec des suppléments en fer. Tout ceci augmente à la fois le coût pour la société et quelques risques, notamment celui de la thrombose de l'accès vasculaire, favorisée par le fait qu'après l'HD la concentration en Hb s'accroît, suite à la déshydratation. Une petite perte d'efficacité de la clairance de petites molécules lors des traitements par HD est aussi souvent notée lorsque le taux en Hb est trop élevé.

POINT FORT :

Ces observations en hémodialyse confirment le bien-fondé des propositions prudentes du K-DOQI et les propositions européennes soit de viser une cible en Hb entre 11 et 12 g/dl pour les directives américaines et au-delà de 11 g/dl pour celles européennes de 1999 comme de 2004.^(8, 59, 78)

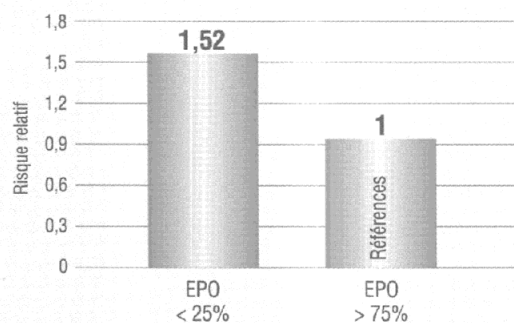
Toute augmentation de 1 g/dl en Hb sous EPO peut réduire le risque de mortalité de l'ordre de 5% mais l'approche de la cible en hémoglobine sous EPO doit être individuelle (âge, comorbidité cardiaque, état de l'accès vasculaire).

Comme rappelé plus haut, au stade de l'insuffisance rénale pré-dialytique, l'anémie joue aussi un rôle péjoratif non seulement sur la progression de l'insuffisance rénale, mais surtout sur le développement d'un problème cardiaque de novo (HVG) ou l'aggravation d'une insuffisance cardiaque débutante déjà présente.

Xue et al. ont constaté sur un suivi de 2 ans en pré-dialyse que les sujets ayant peu ou pas reçu de l'EPO avaient un risque cardiaque accru développé en dialyse par rapport à ceux traités fréquemment.⁽⁹⁵⁾ (Fig. 7) Ceux ayant reçu de l'EPO pour plus de 75% de la période pré-dialytique, ont eu un risque de problème cardiaque de 50% moindre⁽¹⁾ par rapport à ceux en contact avec l'EPO pour moins de 25% de cette période.

FIGURE 7

Risque relatif de problèmes cardiaques selon l'usage d'EPO (en % du temps) dans les 2 ans avant début HD



Adapté de Xue et al., JASN, 2001, 12, 259 A.

Pour ce qui est de l'influence de l'EPO sur la vitesse de dégradation fonctionnelle rénale, Rossert et al.⁽⁹⁶⁾ épinglent les effets potentiellement favorables de l'EPO. Si ce point n'est pas admis par tous^(97, 98), il faut citer le travail de Kuriyama et al.⁽⁹⁹⁾ qui ont suivi pendant 36 semaines des patients en pré-dialyse soumis à un régime hypoprotéiné et dont la pression artérielle était bien stabilisée. Ces insuffisants rénaux étaient anémiques (hématocrite < 30%) et ont reçu pour la moitié de l'EPO.

En ce qui concerne le doublement de la créatinine sérique, ce paramètre a été noté chez 52% des sujets avec hématocrite > 30% sous EPO, par contre il a été retrouvé chez 84% dans le groupe sans EPO (hématocrite persistant < 30%).

Dans une étude rétrospective sur 2 ans, Jungers et al. ont aussi noté que les patients sous EPO ont été admis en dialyse 6 mois plus tard que ceux sans EPO (et qui étaient au départ pourtant moins anémiques)⁽¹⁰⁰⁾. Cependant, dans ce travail, s'agissait-il réellement d'un ralentissement de vitesse de dégradation fonctionnelle rénale ou simplement un effet lié à moins de symptômes et donc moins de précipitation du patient dans les techniques de suppléance. Rossert et al.⁽¹⁰¹⁾ avec l'érythropoïétine α ont cependant montré que la GFR se réduisait moins vite chez les patients au stade 3 et 4 de l'insuffisance rénale traités pour atteindre plus de 13 g/dl d'Hb par rapport à ceux qui étaient maintenus entre 11 et 12 g/dl.

En terme de mortalité, dans une étude aussi rétrospective, Fink et al. sur 4.866 patients en pré-dialyse suivis pendant 26,2 mois, ont dénombré 1.892 décès.⁽¹⁰²⁾ Le risque de mortalité a été noté 20% moindre dans le groupe de 1107 sujets ayant reçu de l'EPO, particulièrement chez les patients atteignant le niveau le plus élevé de l'hématocrite (réduction de mortalité de 33%). Ce bénéfice a persisté pendant les 19 premiers mois après la prise en dialyse.

Les causes de mortalité ont été surtout cardiaques, particulièrement l'insuffisance cardiaque. Or, l'insuffisance cardiaque et l'atteinte rénale sont des facteurs qui s'influencent péjorativement mutuellement (voir plus haut). Un des dénominateurs communs est l'anémie qui participe à l'aggravation de ces deux pathologies et est généralement plus sévère lorsque ces deux complications cardio-rénales sont évidentes (Fig. 6). L'importance de l'anémie s'accroît encore en présence de malnutrition fréquemment notée chez les patients cardiaques et rénaux et surtout chez ceux affectés des 2 problèmes.⁽¹⁰³⁾

CIBLE CHEZ LE PATIENT URÉMIQUE NON DIALYSÉ (Suite)

Collins, dans une étude rétrospective portant sur 89193 patients en pré-dialyse, âgés d'au moins 67 ans, a constaté que ceux mis en contact avec l'EPO dans les 2 années précédant la prise en charge en hémodialyse (15,6%) ont été moins fréquemment hospitalisés et ont moins présenté de problèmes cardiaques et de décès que ceux peu ou jamais traités par EPO.⁽⁹⁰⁾

POINT FORT :

En pré-dialyse la correction de l'anémie, pour autant qu'elle soit précoce, améliore le pronostic vital, en tout cas l'état cardiaque du patient même en insuffisance cardiaque et probablement pourrait, ralentir la progression de l'insuffisance rénale et retarder la prise en dialyse.

ACTION SUR L'HVG D'UNE CORRECTION DE L'ANÉMIE

Hayashi et al. ont mesuré l'impact d'un traitement par l'EPO chez 9 patients non dialysés, avec hémato-crite de 23,6% au départ, dans une étude visant à examiner les effets cardiovasculaires d'une normalisation de l'Hb.⁽⁹⁷⁾ Il a été constaté, pour un hémato-crite de 32% obtenu après 4 mois, une correction partielle de la masse ventriculaire gauche. Par ailleurs, une normalisation complète de cette masse ventriculaire pouvait être observée après 12 mois, lorsque l'hématocrite était de 40%.

De son côté, Portolés et al. ont traité par EPO 11 patients non dialysés, avec un taux de créatinine sérique de départ de 6,3 mg/dl et d'hématocrite de 26,3%.⁽⁹⁸⁾ Après 6 mois, une réduction significative de la masse du ventricule gauche était constatée, probablement liée à la réduction du débit cardiaque.

ACTION SUR LA DÉCOMPENSATION CARDIAQUE D'UNE CORRECTION DE L'ANÉMIE

19

Silverberg et al. ont rappelé que l'insuffisance cardiaque s'accompagnait d'anémie d'autant plus souvent que le trouble hémodynamique était sévère (de 9% pour les stades 1 à 79% pour les stades 4 de la classification de NYHA), avec un impact sur l'hospitalisation et la mortalité. (Fig. 6) ^(104, 105)

Beaucoup des patients avec insuffisance rénale ont une insuffisance cardiaque au moins larvée et sont anémiques. Cette anémie intervient dans la progression des 2 maladies, rénale et aussi cardiaque, par les effets hémodynamiques et le stress oxydatif.

Selon les critères de définition de l'anémie, de 30% et 50% des patients, enrôlés dans les études de traitement de la décompensation cardiaque, sont anémiques. Un traitement régulier par EPO avec correction de cette anémie (Hb obtenue entre 12 et 13 g/dl) a des effets favorables sur la morbidité, sur la qualité de vie, la capacité à l'effort (en rapport avec l'augmentation de la fourniture en oxygène aux tissus) comme rappelés par Mancini et al. ⁽¹⁰⁶⁾

Silverberg et al. ont, dans une étude non contrôlée, traité, par EPO en administration sous-cutanée et suppléments intraveineux en fer (Vénofer[®]), 26 patients atteints de décompensation cardiaque sévère et résistante, associée à une insuffisance rénale. ⁽¹⁰⁴⁾ L'Hb cible devait dépasser 12 g/dl. Le suivi a été de plus de 7 mois. Ils ont ainsi pu constater une amélioration des fonctions à la fois cardiaque et rénale. La fraction d'éjection a augmenté de 28%, la classification NYHA a été réduite de 27%, le nombre d'hospitalisations a chuté de 92%. La pente de la décroissance de la clairance de créatinine en fonction du temps a été légèrement améliorée passant de 1 ml/min/mois avant la correction de l'anémie à 0,9 ml/min/mois lors du traitement par EPO. Cette amélioration faible a été cependant significative. Le besoin en diurétique a également pu être fortement réduit.

Une deuxième étude randomisée contrôlée du même groupe, comprenant 32 patients, a été

menée, 16 de ces patients recevant de l'EPO et du fer en I.V. pour tenter d'atteindre 12,5 g/dl d'Hb pendant une moyenne de 8 mois. ⁽¹⁰⁷⁾ Les 16 autres patients ne recevaient ni EPO ni fer. Aucun décès n'a été constaté dans le groupe traité par EPO alors que 4 décès sont survenus dans le groupe contrôle. Le taux d'Hb dans ce groupe traité est passé de 10,3 à 12,9 g/dl sous EPO sous-cutanée mais est resté inchangé dans le groupe contrôle (10,9 au départ et 10,8 g/dl à la fin). La fraction d'éjection ventriculaire gauche, la classe NYHA et le nombre d'hospitalisations se sont aussi nettement améliorés dans le groupe EPO par rapport au groupe placebo. Par ailleurs, le taux de créatinine sérique est resté inchangé chez les patients traités par EPO alors qu'il a augmenté significativement dans le groupe contrôle.

Cette observation suggère donc bien que la correction de l'anémie sous EPO, en tout cas chez le sujet sévèrement décompensé, peut améliorer à la fois les fonctions cardiaque et rénale.

Donc, le type de patient étudié, combinant à la fois une atteinte cardiaque et une atteinte rénale, peut tirer un grand bénéfice du traitement par EPO associé au fer, avec une cible en Hb entre 12 et 13 g/dl et on peut penser raisonnablement qu'une intervention précoce de correction de l'anémie donnera encore de meilleurs résultats dans la progression de l'insuffisance cardiaque mais aussi dans le moment de prise en charge par les traitements de substitution de la fonction rénale qui sera retardé. Ce point mérite bien sûr d'autres études chez l'insuffisant rénal et cardiaque dont certaines sont déjà en cours comme CREATE ⁽³⁰⁾ incluant 600 patients sous epoetin β ou TREAT (Trial to Reduce cardiovascular Events with Aranesp Therapy) comportant 4.000 patients diabétiques de type 2 soumis à de la darbapoetine α avec une cible en Hb de 13 g/dl par rapport à une valeur > 9 g/dl ou encore CHOIR (Correction of Hemoglobin and Outcomes In Renal insufficiency) comprenant 1.500 patients soumis à de l'epoetin α (Procrit) pour atteindre soit une Hb de 13,5 g/dl ou aux environs de 12,3 g/dl.

ACTION SUR LA DÉCOM- PENSATION CARDIAQUE D'UNE CORRECTION DE L'ANÉMIE (Suite)

Ceci nécessitera évidemment une excellente collaboration entre le médecin généraliste, le néphrologue et le cardiologue pour détecter précocement les patients anémiques qui souffrent à la fois d'atteinte cardiaque et d'atteinte rénale pour une prise en charge optimale précoce et globale.

Parmi les mécanismes favorables générés par la correction par l'EPO de l'anémie, l'un d'eux passe, comme déjà signalé plus haut, par la réduction du stress oxydatif suite au renforcement du système de défense antioxydant. Cet effet est dû aussi en partie à l'augmentation du nombre de globules rouges dont on connaît la richesse en enzymes à pouvoir antioxydant (catalase, glutathion peroxydase, superoxyde dismutase). Ce stress oxydatif est stimulé dans les maladies cardiovasculaires et est partiellement atténué par un traitement par EPO comme démontré par Siems et al.⁽¹⁰⁸⁾

POINT FORT :

L'anémie est fréquente chez l'insuffisant cardiaque et rénal. Sa correction a des effets bénéfiques sur les 2 plans: cardiaque, mais aussi rénal (Hb entre 12 et 13 g/dl).

Cible: Ces aspects sont à confirmer dans de larges études en cours.

ACTION D'UNE CORRECTION DE L'ANÉMIE SUR LE DIABÈTE, L'ARTÉRITE PÉRIPHÉRIQUE ET LA TRANSPLANTATION

Pour Lameire, le traitement par EPO va améliorer les symptômes chez le patient diabétique qui souffre de neuropathie autonome.⁽⁶¹⁾ Cela va aussi atténuer la rétinopathie diabétique et l'œdème maculaire ainsi qu'augmenter la qualité de vie.⁽¹⁰⁹⁾

Comme chez les patients non diabétiques, la cible en Hb à viser se situerait entre 11 et 12 g/dl.

En présence d'une artérite périphérique, le bénéfice d'un traitement par EPO est moins évident : s'opposent les bienfaits de l'augmentation du nombre de globules rouges et des effets favorables sur l'angiogenèse^(8, 71, 72), donc un meilleur apport en oxygène aux tissus et les effets potentiellement vasoconstricteurs de l'EPO et ceux liés à l'élévation de la viscosité sanguine.⁽¹¹⁰⁾

Une individualisation de la cible en Hb à atteindre sous EPO est donc souhaitable dans ce cas aussi.

L'anémie est aussi un important facteur de risque cardiovasculaire dans la période précoce après transplantation rénale. Chez les sujets diabétiques transplantés, une augmentation de l'hématocrite s'accompagne à l'inverse d'une réduction de ce risque.⁽¹¹¹⁾

DIRECTIVES INTERNATIONALES

Les directives actuelles proposées par les sociétés de Néphrologie pour tenter de corriger une anémie chez un patient avec insuffisance rénale sont, pour les National Kidney Foundation DOQI Guidelines, de viser un hémocrite de 33 à 36%, c'est-à-dire une Hb entre 11 et 12 g/dl.⁽⁹⁸⁾ Pour les directives européennes (European Best Practice Guidelines) tant celles de 1999 que les toutes récentes de mai 2004, le taux d'Hb visé doit être supérieur à 11 g/dl sans valeur supérieure limite précisée. Cette cible est à atteindre dans les 4 mois en dialyse, quels que soient l'âge, la race et le sexe du sujet. Chez un patient jeune, on peut raisonnablement penser qu'une correction plus agressive de l'anémie sera bénéfique. Par contre, chez un patient plus âgé une adaptation de la cible doit être réalisée individuellement en fonction des symptômes et co-morbidités. Il en est de même chez le patient avec décompensation cardiaque.

En prédialyse, l'idéal serait évidemment de démarrer assez tôt la correction de l'anémie d'origine rénale pour limiter les complications cardiovasculaires induites par cette anémie.⁽¹¹²⁾ Ceci nécessite impérativement une référence précoce du patient au néphrologue. La cible est probablement une Hb entre 12 et 13 g/dl.

Quoi qu'il en soit, il ressort déjà que le traitement de l'anémie du patient insuffisant rénal a révolutionné sa qualité de vie et ce point est déjà considérable face à ce terrible fléau qu'est la maladie rénale chronique.⁽¹¹³⁾

EN CONCLUSION ET RÉSUMÉ :

21

L'anémie constitue un facteur de risque de problème cardiovasculaire dans la population générale. Chez l'insuffisant rénal ce risque est encore beaucoup plus important.

A côté des causes classiques qu'il faut dépister, la carence en EPO domine chez l'insuffisant rénal pour expliquer la chute de l'Hb. Le rôle joué par ce trouble hématologique sur le risque cardiovasculaire est direct, mais aussi indirect, par les causes le générant (par exemple, état inflammatoire).

Le traitement de l'anémie par EPO améliore considérablement la qualité de vie, la fréquence de l'hospitalisation et a un impact aussi sur les complications cardiovasculaires surtout et dans une moindre mesure sur la vitesse de dégradation de la fonction rénale.

L'EPO améliore l'anémie, fait régresser l'hypertrophie ventriculaire gauche et a un effet favorable sur l'évolution vers la décompensation cardiaque.

Si, actuellement, il est prouvé qu'il faut dépasser la cible de 11 g/dl pour l'Hb, la limite supérieure de la correction doit encore être définie individuellement en fonction du passé cardiovasculaire (cible probablement entre 12 et 13 g/dl si passé positif), de l'état de l'accès vasculaire, de l'HTA déjà présente, du moment où cette anémie peut être prise en charge (si l'intervention est très précoce, une normalisation de l'Hb est probablement possible chez le sujet sans passé cardiovasculaire) et des plaintes du patient.

Une étude de la relation coût/bénéfice d'un traitement par EPO en prédialyse avec diverses cibles en Hb est impérative.

1. Samak M and Levey A. - Cardiovascular disease and chronic renal disease : a new paradigm. *Am J Kidney Dis*, 2000; 42, suppl 1: S117-S131.
2. Samak M, Levey A, Schoolwerth A, et al. - Kidney disease as a risk factor for the development of cardiovascular disease. *Hypertension*, 2003; 42: 1050-1065.
3. Levey A and Eknoyan G. - Cardiovascular disease in chronic renal disease. *Nephrol Dial Transplant*, 1999; 14: 828-883.
4. Go A, Chertow G, Fan D, et al. - Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*, 2004; 351: 1296-1304.
5. Anavekar N, McMurray J, Velazquez E, et al. - Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2004; 351: 1285-1295.
6. Amann K, Ritz C, Adamczak M and Ritz E. - Why is coronary heart disease of uraemic patients so frequent and so devastating? *Nephrol Dial Transplant*, 2003; 18: 631-640.
7. Zoccali C, Mallamaci F and Tripepi G. - Traditional and emerging cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. *Kidney Int*, 2003; 63, suppl 85: S105-S110.
8. European Renal Association and European Dialysis and Transplant Association - Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*, 2004; 19, suppl 2: ii1-ii45.
9. Levin A. - The relationship of haemoglobin level and survival : direct of indirect effects? *Nephrol Dial Transplant*, 2002; 17, suppl , 8-13.
10. Levin A. - The role of anaemia in the genesis of cardiac abnormalities in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*, 2002; 17: 207-210.
11. Levin A. - Anemia and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease populations: a review of the current state of knowledge. *Kidney Int*, 2002; 61, suppl 80: S35-S38.
12. Astor B, Muntner P, Levin A, et al. - The third national health and nutrition examination survey (1988-1994). *Arch Int Med*, 2002; 162: 1401-1408.
13. Samak M, Tighiouart H, Manjunath G, et al. - Anemia as a risk factor for cardiovascular disease in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 40, 27-33.
14. Locatelli F, Conte F and Marcelli D. - The impact of haematocrit levels and erythropoietin treatment on overall and cardiovascular mortality and morbidity - the experience of the Lombardy Dialysis Registry. *Nephrol Dial Transplant*, 1998; 13: 1642-1644.
15. Carson J, Duff A, Poses R, et al. - Effect of anaemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity. *Lancet*, 1996; 348, 1055-1060.
16. Reinecke H, Trey T, Wellman J, et al. - Hemoglobin-related mortality in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J*, 2003; 24, 2142-2150.
17. Freudenberger R and Carson J. - Is there an optimal hemoglobin value in the cardiac intensive care unit? *Curr Opin Crit Care*, 2003; 9, 356-361.
18. Li S, Foley R, Collins A. - Anemia and the risk of developing cardiovascular disease in the general medicare population with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, 2003; 14, 675 (Abs).
19. Harnett JD, Kent GM, Foley RN, Parfrey PS. - Cardiac function and hematocrit level. *Am J Kidney Dis*, 1995; 25 (4 suppl 1): S3-S7.
20. Stevens L and Levin A. - Anaemia, cardiovascular disease and kidney disease: integrating new knowledge in 2002. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2003; 12, 133-138.
21. Levin A, Thompson CR, Elhier J, et al. - Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis*, 1999; 34 (1): 125-134.
22. Wheeler D, Townend J and Landray M. - Cardiovascular risk factors in predialysis patients: baseline data from the Chronic Renal Impairment in Birmingham (CRIB) study. *Kidney Int*, 2003; 63, suppl 84: S201-S203.
23. Amin M, Tighiouart H, Weiner D, et al. - Hematocrit and left ventricular mass: the Framingham heart study. *J Am Coll Cardiol*, 2004; 43, 1276-1282.
24. Tyralla K and Amann K. - Morphology of the heart and arteries in renal failure. *Kidney Int*, 2003; 63, suppl 84: S80-S83.
25. Eckardt K.U. - Anaemia in end-stage renal disease: pathophysiological considerations. *Nephrol Dial Transplant*, 2001; 16, suppl 7, 2-8.
26. Editorial of the European Journal of Heart Failure - Anaemia in heart failure: its diagnosis and management. *Eur J Heart Failure*, 2003; 3-4.
27. Foley R. - Anaemia and the heart: what's new in 2003? *Nephrol Dial Transplant*, 2003; 18, suppl 8: viii3-viii16.
28. London G. - Pathophysiology of cardiovascular damage in the early renal population. *Nephrol Dial Transplant*, 2001; 16, suppl 2, 3-6.
29. London G, Guerin A, Pannier B, et al. - Large artery structure and function in hypertension and end-stage renal disease. *J Hypertens*, 1998; 16: 1931-1938.
30. Macdougall I C. - CREATE: new strategies for early anaemia management in renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant*, 2003; 18, suppl 2, ii13-ii16.
31. London G. - Left ventricular hypertrophy: why does it happen? *Nephrol Dial Transplant*, 2003; 18, suppl 8, viii2-viii6.
32. Foley R, Parfrey P, Morgan J, et al. - Effect of hemoglobin levels in hemodialysis patients with asymptomatic cardiomyopathy. *Kidney Int*, 2000; 58: 1325-1335.
33. Collins A, 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, 2465-2473.
34. Xue J, St Peter W, Ebben J, et al. - Anaemia treatment in the pre-ESRD period and associated mortality in elderly patients. *Am J Kidney Dis*, 2002; 40, 1153-1161.
35. Ma JZ, Ebben J, Xia H, et al. - Hematocrit level associated mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*, 1999; 10, 610-619.
36. Foley R, Parfrey P, Harnett J, et al. - The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis*, 1996; 28, 53-61.
37. Ifudu O, Uribarri J, Rajwani I, et al. - Low hematocrit may connote a malnutrition/inflammation syndrome in hemodialysis patients. *Dialysis & Transplantation*, 2002; 31: 845-878.
38. Levin A, Singer J, Thompson C, et al. - Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis*, 1996; 27, 3, 347-354.
39. Schunkert H and Hense H.W. - A heart price to pay for anaemia. *Nephrol Dial Transplant*, 2001; 16, 445-448.
40. Griffith T, Reddan D, Klassen P and Owen W. - Left ventricular hypertrophy: a surrogate end point or correlate of cardiovascular events in kidney disease? *Nephrol Dial Transplant*, 2003; 18, 2479-2482.
41. Langston R, Presley R, Flanders D, et al. - Renal insufficiency and anemia are independent risk factors for death among patients with acute myocardial infarction. *Kidney Int*, 2003; 64, 1398-1405.
42. Beddhu S, Allen-Brady K, Cheung A, et al. - Impact of renal failure on the risk of myocardial infarction and death. *Kidney int*, 2002; 62: 1776-1783.
43. Shlipak M, Simon J, Grady D, et al. - Renal insufficiency and cardiovascular events in postmenopausal women with coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol*, 2001; 38: 705-711.
44. Hemmelgarn B, Southern D, Culleton B, et al. - Survival after coronary revascularization among patients with kidney disease. *Circulation*, 2004; 110, 1890-1895.
45. Jurkovic Z, Abramson J, Vaccarino V, et al. - Association of high serum creatinine and anemia increases the risk of coronary events : results from the prospective community-based atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *J Am Soc Nephrol*, 2003; 14, 2919-2925.
46. Silverberg D. - Outcomes of anaemia management in renal insufficiency and cardiac disease. *Nephrol Dial Transplant*, 2003; 18, suppl 2, ii7-ii12.
47. Silverberg D, Wexler D, Blum M, et al. - The cardio-renal anaemia syndrome: does it exist? *Nephrol Dial Transplant*, 2003; 18, suppl 8, viii7-viii12.
48. Silverberg D, Wexler D, Blum M, et al. - The cardio renal anemia syndrome: correcting anemia in patients with resistant congestive heart failure can improve both cardiac and renal function and reduce hospitalizations. *Clin Nephrol*, 2003; 60, suppl 1, S93-S102.
49. Wexler D, Silverberg D, Sheps D, Iaina A. - The importance of correction of anemia with erythropoietin and intravenous iron in severe resistant congestive heart failure. *Eur J Heart Failure*, 2003; suppl 2/2: 225-230.
50. McClellan W, Flanders D, Langston R, et al. - Anemia and renal insufficiency are independent risk factors for death among patients with congestive heart failure admitted to community hospitals: a population-based study. *J Am Soc Nephrol*, 2002; 13:1928-1936.
51. Anker S, Mohacs P, Coats A, et al. - Haemoglobin level is associated with adverse outcomes in patients with severe chronic heart failure: results from the COPENHAGEN study. *Eur Heart J*, 2003; 24, 487 (Abs).
52. Ezekowitz J, McAlister F, Armstrong P. - Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes. Insights from a cohort of 12065 patients with new-onset heart failure. *Circulation*, 2003; 107, 223-225.
53. Rigatto C, Parfrey P, Foley R, et al. - Congestive heart failure in renal transplant recipients: risk factors, outcomes, and relationship with ischemic heart disease. *J Am Soc Nephrol*, 2002; 13:1084-1090.
54. Coats A. - The pathophysiological basis of anaemia in chronic heart failure. *Eur J Heart Failure*, 2003; suppl 2/2, 213-216.
55. Katz S, Mancini D, Silvia A, et al. - Treatment of anemia in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Failure*, 2003; suppl 2/2, 221-224.
56. Abramson J, Jurkovic Z, Vaccarino V, et al. - Chronic kidney disease, anemia, and incident stroke in a middle-aged, community-based populations: the ARIC study. *Kidney Int*, 2003; 63, 610-615.
57. Deicher R and Hörl W. - Anaemia as a risk factor for the progression of chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2003; 12, 139-143.
58. Locatelli F, Pozzoni P, Del Vecchio L, Tentori F. - Effect of anaemia on left ventricular hypertrophy in end-stage renal disease. *Eur J Heart Failure*, 2003; 2, 2, 207-212.
59. NKF-DOQI Work Group - NKF-DOQI clinical practice guidelines for the treatment of anaemia of chronic renal failure. *Am J Kidney Dis*, 1997; 30, suppl 3, S192-S240.

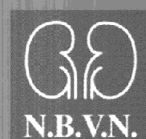
60. Collins A - Influence of target hemoglobin in dialysis patients on morbidity and mortality. *Kidney Int*, 2002; 61, suppl 80, S44-S48.
61. Lameire N - The anaemia of silent diabetic nephropathy-prevalence, physiopathology, and management. *Acta Clinica Belgica*, 2003; 58-3, 159-168.
62. Mohanram A, Zhang Z, Shahinfar S., et al. - Anemia and end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *Kidney Int*, 2004; 66: 1131-1138.
63. Ritz E - Advances in nephrology: successes and lessons learnt from diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant*, 2001; 16, suppl 7, 46-50.
64. Rossing K, Christensen P.K., Hovind P., et al. - Progression of nephropathy in type 2 diabetic patients. *Kidney Int*, 2004; 66, 1596-1605.
65. Keane WF, Brenner BM, de Zeeuw D., et al. - The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL Study. *Kidney Int*, 2003; 63, 1499-1507.
66. Kaira P, Collier T, Cowie M, et al. - Haemoglobin concentration and prognosis in new cases of heart failure. *Lancet*, 2003; 362, 211-212.
67. López Gómez J.M. and Carrera F - What should the optimal target hemoglobin be? *Kidney Int*, 2002; 61, suppl 80, S39-S43.
68. Pleischner J and Huwiler A - Erythropoietin is more than just a promoter of erythropoiesis. *J Am Soc Nephrol*, 2004; 15: 2240-2241.
69. Vesey D, Cheung C, Pat B., et al. - Erythropoietin protects against ischaemic acute renal injury. *Nephrol Dial Transplant*, 2004; 19: 348-355.
70. Fishbane S, Ragolia L, Palaia T., et al. - Cytoprotection by darbepoetin/epoetin alfa in pig tubular and mouse mesangial cells. *Kidney Int*, 2004; 65: 452-458.
71. Ribatti D, Vacca A, Roccaro A.M., et al. - Erythropoietin as an angiogenic factor. *Eur J Clin Invest*, 2003; 33: 891-896.
72. Bahlmann F, de Groot K, Duckert T., et al. - Endothelial progenitor cell proliferation and differentiation is regulated by erythropoietin. *Kidney Int*, 2003; 64: 1648-1652.
73. Bahlmann F, de Groot K, Haller H., et al. - Erythropoietin: is it more than correcting anaemia? *Nephrol Dial Transplant*, 2003; 19: 20-22.
74. Rossert J, McClellan W, Roger S., et al. - Contribution of anaemia to progression of renal disease: a debate. *Nephrol Dial Transplant*, 2002; 17, suppl 1, 60-66.
75. Gouva C., Nikolopoulos P, Ioannidis J., et al. - Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: a randomized controlled trial. *Kidney Int*, 2004; 64: 753-760.
76. Roger S, McMahon L, Clarkson A., et al. - Effects of early and late intervention with epoetin- α 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: 148-156.
77. Valderábano F - Anaemia management in chronic kidney disease patients: an overview of current clinical practice. *Nephrol Dial Transplant*, 2002; 17, suppl 1, 13-18.
78. European Renal Association and European Dialysis and Transplantation Association - European Best Practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*, 1999; 14, suppl 5, 1-50.
79. Pisoni R, Bragg-Gresham J, Young E., et al. - Anemia management and outcomes from 12 countries in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis*, 2004; 44, 94-111.
80. Vanrenterghem Y and Vanwalleghem J - Benefits and concerns of treating pre-dialysis and renal transplant patients with recombinant human erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant*, 1999; 13, suppl 2, 13-15.
81. Möcks J. - Cardiovascular mortality in haemodialysis patients treated with epoetin beta - a Retrospective study. *Nephron*, 2000; 86, 455-462.
82. Jacobs C - Normalization of haemoglobin: why not? *Nephrol Dial Transplant*, 1999; 14, suppl 2, 75-79.
83. Besarab A, Bolton K, Browne J, et al. - The effects of normal as compared with low hemato-crit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med*, 1998; 339, 584-590.
84. Agarwal R, Vasavada N, Sachs N., et al. - Oxidative stress and renal injury with intravenous iron in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int*, 2004; 65, 2279-2289.
85. Foley R, Parfrey P, Morgan J, et al. - Effect of hemoglobin levels in hemodialysis patients with asymptomatic cardiomyopathy. *Kidney Int*, 2000; 58, 1325-1335.
86. McMahon L, Mason K, Skinner S, et al. - Effects of haemoglobin normalization on quality of life and cardiovascular parameters in end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant*, 2000; 15, 1425-1430.
87. Moreno F, Sanz-Guajardo D, Lopez-Gomez JM, et al. - Increasing the hematocrit has a beneficial effect on quality of life and is safe in selected hemodialysis patients. Spanish Cooperative Renal Patients Quality of Life Study Group of the Spanish Society of Nephrology. *J Am Soc Nephrol*, 2000; 11, 335-342.
88. Parfrey P - Anaemia in chronic renal disease: lessons learned since Seville 1994. *Nephrol Dial Transplant*, 2001; 16, suppl 7, 41-45.
89. Parfrey P, Foley R, Witteich B., et al. - Double-blind comparison of full and partial anemia correction with erythropoietin in incident hemodialysis patients without symptomatic heart disease. *J Am Soc Nephrol*, 2004; 15, PUB002 (Abs).
90. Collins A - Anaemia management prior to dialysis : cardiovascular and cost-benefit observations. *Nephrol Dial Transplant*, 2003; 18, suppl 2, ii2-ii6.
91. Li S and Collins A. - Association of hematocrit value with cardiovascular morbidity and mortality in incident hemodialysis patients. *Kidney Int*, 2004; 65: 626-633.
92. Locatelli F, Pisoni RL, Combe C., et al. - Anaemia in haemodialysis patients of five European countries: association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant*, 2004; 19: 121-132.
93. Berns J, Rundnick M, Cohen R, et al. - Effects of normal hematocrit on ambulatory blood pressure in epoetin-treated hemodialysis patients with cardiac disease. *Kidney Int*, 1999; 56, 253-260.
94. Macdougall I. - Should the hematocrit be normalized in dialysis and in pre-ESRD patients? *Blood Purif*, 2001; 19, 157-167.
95. Xue JL, Ebben J, St Peter W., et al. - Correction of anemia with erythropoietin during the two-year pre-ESRD period : cardiac disease associated with pre-ESRD EPO treatment. *J Am Soc Nephrol*, 2001; 12, 259 A (Abs).
96. Rossert J, McClellan W, Roger S., et al. - Epoetin treatment: what are the arguments to expect a beneficial effect on renal disease progression? *Nephrol Dial Transplant*, 2002; 17, 359-362.
97. Hayashi T, Suzuki A, Shoji T, et al. - Cardiovascular effect of normalizing the hematocrit level during erythropoietin therapy in predialysis patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis*, 2000; 35, 250-256.
98. Portolés J, Torralba A, Martín P, et al. - Cardiovascular effects of recombinant human erythropoietin in predialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 1997; 29, 541-548.
99. Kuriyama S, Tomonari H, Yoshida H, et al. - Reversal of anemia by erythropoietin therapy retards the progression of chronic renal failure, especially in nondiabetic patients. *Nephron*, 1997; 77, 176-185.
100. Jungers P, Choukroun G, Oualim Z, et al. - Beneficial influence of recombinant human erythropoietin therapy on the rate of progression of chronic renal failure in predialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 2001; 16, 307-312.
101. Rossert J, Levin A, Roger S., et al. - Effect of early correction of anemia on the progression of chronic kidney disease : final results ECAP Study. *J Am Soc Nephrol*, 2004; 15, 546A, SU-P0063 (Abs).
102. Fink J, Blahut S, Reddy M, et al. - Use of erythropoietin before the initiation of dialysis and its impact on mortality. *Am J Kidney Dis*, 2001; 37, 2, 348-355.
103. Silverberg D, Wexler D, Blum M., et al. - The association between congestive heart failure and chronic renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2004; 13: 163-170.
104. Silverberg D, Wexler D, Iaina A - The importance of anemia and its correction in the management of severe congestive heart failure. *Eur J Heart Failure*, 2002; 4, 681-686.
105. Silverberg D, Wexler D, Blum M, Swartz, et al. - Erythropoietin should be part of congestive heart failure management. *Kidney Int*, 2003; 64, suppl 87, S40-S47.
106. Mancini D, Katz S, Lang C., et al. - Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. *Circulation*, 2003; 107, 294-299.
107. Silverberg D, Wexler D, Sheps D., et al. - 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.
108. Siems W, Quast S, Carluccio F, Wiswedel I, Hirsch D, et al. - Oxidative stress in cardio renal anemia syndrome: correlations and therapeutic possibilities. *Clin Nephrol*, 2003; 60 suppl 1, S22-S30.
109. Friedman E, Brown C and Berman D. - Erythropoietin in diabetic macular edema and renal insufficiency. *Am J Kidney Dis*, 1995; 26, 202-208.
110. Dikow R, Schwenger V, Schömig M, et al. - How should we manage anaemia in patients with diabetes? *Nephrol Dial Transplant*, 2002; 17, suppl 1, 67-72.
111. Djmal A, Becker Y, Simmons W et al. - Increasing hematocrit reduces early posttransplant cardiovascular risk in diabetic transplant recipients. *Transplantation*, 2003; 76, 816-820.
112. Macdougall I. - Higher target haemoglobin level and early anaemia treatment: different or complementary concepts? *Nephrol Dial Transplant*, 2000; 15, suppl 3: 3-7.
113. Jones M, Ibeles L, Schenkel B., et al. - Impact of epoetin alfa on clinical end points in patients with chronic renal failure: a meta-analysis. *Kidney Int*, 2004; 65, 757-767.

Ericabell

www.ericabell.be

IN COLLABORATION WITH

S
BVN
N



Wetenschappelijke Vereniging
van Vlaamse Huisartsen vzw



Le contenu de cette brochure reflète l'opinion de l'auteur.

2005