

available at www.sciencedirect.comjournal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/nephro>

ÉDITORIAL

Quelle cible d'hémoglobine pour les malades atteints d'insuffisance rénale chronique ?

Hemoglobin target for chronic kidney disease patients?

L'introduction en clinique humaine de l'érythropoïétine recombinante humaine (EPOrh) dans les années 1980 du siècle dernier [1] est communément considérée comme une avancée majeure dans le traitement de l'anémie chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique. Les néphrologues qui, dans les années précédant l'arrivée de l'EPOrh, avaient en charge des malades urémiques, dialysés ou non, qui souffraient d'une anémie grave se souviennent avec une certaine émotion de la transformation extraordinaire d'une situation de misère thérapeutique en une situation de confort inimaginable. Pouvoir arrêter notamment, la polytransfusion avec ses risques majeurs de surcharge martiale et de transmission virale, était ressenti comme un bénéfice majeur pour les patients.

Aujourd'hui, on ne se pose plus la question de traiter tel ou tel malade par EPOrh ou d'autres agents stimulant l'érythropoïèse (ASE). Grâce à notre système de santé, le remboursement de ce traitement coûteux est garanti à tous ceux qui en ont besoin. La question qui se pose depuis plusieurs années est celle de la cible de l'hémoglobine à atteindre. Autrement dit, faut-il corriger l'anémie de façon complète ou seulement de façon partielle ?

Un grand nombre d'études observationnelles sont parues en faveur de la correction complète, suggérant un risque relatif moins élevé de morbidité et mortalité cardiovasculaires et de mortalité globale pour des taux d'hémoglobine plus élevés [2]. Or, la seule grande étude prospective et randomisée qui était disponible avant la fin 2000, effectuée chez des patients hémodialysés souffrant d'une insuffisance cardiaque grave, n'est pas venue confirmer les observations précédentes [3]. Cet essai a en fait été interrompu par le comité de surveillance lorsqu'une incidence plus grande

d'infarctus du myocarde et de mortalité globale a été observé dans le groupe des sujets soumis à une correction complète de l'anémie que dans le groupe témoin à correction incomplète. Il faut dire que le monde néphrologique s'est senti certes interpellé par ces résultats mais s'est demandé néanmoins s'il fallait réellement en tenir compte pour la majorité des malades dialysés, c'est-à-dire ceux n'ayant pas d'atteinte cardiaque grave.

De plus, la question se posait alors de savoir si une correction complète de l'anémie plus précoce, à des stades moins avancés de l'insuffisance rénale chronique, ne pouvait pas ralentir l'évolution dramatique bien connue vers la fréquence très élevée de morbidité et mortalité cardiovasculaires à des stades plus tardifs.

Deux nouveaux essais cliniques ont abordé cette question. Il s'agit des essais ouverts, prospectifs et randomisés CREATE [4] et QUOIR [5]. Ils ont été conduits dans de grandes cohortes de patients atteints de maladies rénales chroniques aux stades 3 à 4 selon la classification K/DOQI. Les deux études avaient été initiées dans le but de démontrer une supériorité de la correction complète de l'anémie en termes d'événements cardiovasculaires (CREATE) et de morbidité et mortalité cardiovasculaires (QUOIR), respectivement.

L'étude CREATE a été conduite chez 605 patients avec un DFG entre 35 et 15 ml/min, randomisés à un traitement par EPOrh-bêta pour une cible d'hémoglobine soit de 13 à 15 g/dl (groupe 1), soit de 10,5 à 11,5 g/dl (groupe 2). Les deux groupes étaient parfaitement comparables au début de l'étude pour l'ensemble des paramètres évalués. La durée minimale de l'essai était de 24 mois après l'inclusion du dernier malade. Le suivi des malades continuait même si

la dégradation de leur fonction rénale nécessitait l'initiation d'un traitement par épuration extrarénale. Au bout d'un traitement d'une durée moyenne de trois ans il n'y avait pas de différence dans le nombre d'événements cardiovasculaires entre le groupe 1 (taux d'hémoglobine atteint de 13,4 g/dl à un an) et le groupe 2 (taux d'hémoglobine atteint de 11,6 g/dl à un an). Il faut cependant souligner que le nombre total d'événements était inférieur de moitié au nombre attendu, selon une estimation fondée sur un travail canadien antérieur dans une population de patients comparables. Il est probable que la diminution de l'incidence de la morbidité cardiovasculaire est la conséquence d'une meilleure prise en charge globale de ces malades au cours de la dernière décennie. Il faut mentionner deux autres résultats de l'étude CREATE. Le premier est le temps plus court d'arrivée en dialyse dans le groupe 1 (correction d'anémie complète). Bien que la différence entre les deux groupes fût faible, elle était néanmoins significative. Le second résultat est l'observation d'une meilleure qualité de vie observée dans le groupe 1, sur la foi de la différence d'un certain nombre de paramètres de l'outil d'évaluation SF-36.

L'étude QUOIR a été conduite chez 1432 patients avec un DFG entre 50 et 15 ml/min, randomisés à un traitement par EPO α pour une cible d'hémoglobine soit de 13,5 g/dl (groupe 1), soit de 11,3 g/dl (groupe 2). Les deux groupes étaient comparables au début de l'étude pour l'ensemble des paramètres évalués, à l'exception toutefois de deux paramètres cardiovasculaires majeurs, c'est-à-dire une prévalence plus grande du nombre de by-pass aortocoronariens et d'hypertension artérielle dans le groupe 1. La durée de l'essai clinique était de 16 mois seulement. Comme l'étude de Besarab et al., cette étude fut interrompue par le comité de surveillance lorsqu'une incidence plus grande d'événements cardiovasculaires est apparue chez les malades du groupe 1. L'analyse statistique révélait alors que le risque d'atteindre un des événements définis dans l'objectif primaire de l'essai (composite de morbidité et mortalité cardiovasculaires) était significativement plus grand que dans le groupe 2. Les résultats de QUOIR ne montraient pas de différence entre les deux groupes dans l'incidence de la dialyse ou les paramètres de qualité de vie.

Si l'on compare maintenant l'essai CREATE avec l'essai QUOIR, on note des différences importantes de plusieurs ordres. Alors que la cohorte CREATE était numériquement insuffisante pour le nombre d'événements requis, la cohorte QUOIR avait apparemment, la puissance statistique nécessaire. Alors que les deux groupes de patients de l'essai CREATE étaient parfaitement comparables lors de la randomisation aux deux cibles d'hémoglobine, il y avait une différence significative pour deux paramètres cardiovasculaires majeurs dans l'essai QUOIR, favorisant la survenue de plus d'événements dans le groupe 1 (correction complète de l'anémie). Alors que le pourcentage des malades sortis prématurément de l'étude CREATE était de 22, il était supérieur à 50 dans l'étude QUOIR. Les patients de cette dernière étaient plus âgés, plus hypertendus et plus diabétiques. La différence du taux d'hémoglobine atteint entre les deux groupes de patients était d'environ 1,9 g/dl pour CREATE, mais seulement de 1,6 g/dl pour QUOIR. Une autre

différence frappante était la posologie d'EPO α requise pour corriger l'anémie : les malades de l'étude QUOIR avaient besoin d'une posologie deux à trois fois supérieure à ceux de l'étude CREATE pour la cible inférieure et la cible supérieure, respectivement.

Quelles conclusions peut-on tirer de ces deux études, tout en les confrontant aux observations antérieures, pour la correction de l'anémie des malades atteints d'insuffisance rénale chronique ? Il faut préciser que depuis leur récente publication le débat sur la cible optimale d'hémoglobine fait rage aux États-Unis. La discussion scientifique de ces nouvelles données a largement cédé la place à des considérations économiques et politiques. Non seulement des journalistes [6] et des fonctionnaires de la Federal Drug Agency (FDA) des États-Unis [7] mais encore certains médecins [8] ont accusé de collusion avec l'industrie d'autres médecins qui ont collaboré au développement des recommandations K/DOQI, notamment, pour ce qui concerne les cibles d'hémoglobine. Ceux-ci se défendent contre ces accusations avec vigueur [9]. Il faut mentionner ici que le coût des ASE, remboursé par le système Medicare aux États-Unis, a presque triplé entre 1991 et 2004 alors que les dépenses pour des examens de laboratoire n'ont pratiquement pas changé, ce qui a conduit à un dédoublement du coût global de la dialyse pendant cette période [6]. En simplifiant à l'extrême, on peut dire qu'il est dans l'intérêt de l'industrie de vendre un maximum d'ASE et qu'il est dans l'intérêt des Caisses d'assurance maladie et donc de l'État de l'en empêcher, dans un souci de réduction des coûts de la santé. Par conséquent, les intérêts divergent.

Pour la FDA la cause est entendue. Les preuves lui paraissent suffisamment probantes pour imposer une limite supérieure de la cible d'hémoglobine à 12 g/dl pour tous les malades urémiques (cf. FDA Alerts [du 16 novembre 2006, mise à jour le 16 février 2007, puis le 9 mars 2007]). La FDA impose d'ailleurs la même cible pour les malades ayant une anémie d'autres origines, notamment, néoplasique, et ce, pour toutes les ASE disponibles. Pour ce qui est de l'anémie associée à l'insuffisance rénale, la FDA doit se sentir confortée dans sa position par une méta-analyse et un commentaire parus récemment dans le *Lancet* [10,11], concluant que nous disposons maintenant d'arguments solides contre la correction complète de l'anémie, notamment, en raison d'un risque cardiovasculaire inacceptable. Il est surprenant que les auteurs de la méta-analyse arrivent à cette conclusion bien qu'une analyse de sensibilité de leur méthode ait montré des résultats non significatifs. Strippoli et al. clament de façon erronée dans leur commentaire que les neuf études randomisées incluses dans la méta-analyse favoriseraient toutes la cible d'hémoglobine standard. Dans l'étude CREATE, il n'y avait pas de différence entre la cible supérieure et la cible inférieure en terme d'événements cardiovasculaires, en particulier si l'on excluait les patients arrivés au stade de l'épuration extrarénale. De plus, dans l'étude CHOIR, qui a été arrêtée prématurément et présentait beaucoup d'autres problèmes [12], la différence entre les deux bras de correction de l'anémie était très faible.

En raison des résultats non concordants des études prospectives, et en tenant compte des divers problèmes métho-

dologiques, il nous paraît prématuré de proposer une cible définitive pour la correction de l'anémie des patients atteints d'insuffisance rénale chronique. Il vaudra mieux, pour l'heure, suivre les recommandations européennes de bonnes pratiques cliniques (EBPG) émises par un panel d'experts dans le cadre de l'ERA-EDTA, qui n'ont pas fixé de limite supérieure mais conseillent seulement une cible d'hémoglobine supérieure à 11 g/dl [13], ou encore les recommandations émises par l'Afssaps qui proposent une cible d'hémoglobine entre 11 et 13 g/dl (http://recherche.sante.gouv.fr/search97cgi/s97_cgi).

Nous pensons, comme Levin [12], qu'il sera peut-être utile d'identifier individuellement les malades qui, ayant un terrain cardiovasculaire lourd, seraient exposés à un risque élevé lorsque le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl, et de les distinguer de ceux qui pourraient bénéficier d'une correction complète de l'anémie par un ASE, notamment, en termes d'amélioration de la qualité de vie. Il faudra aussi distinguer la situation des patients hémodialysés de celle des patients insuffisants rénaux chez lesquels la maladie n'a pas encore atteint le terme de son évolution. Pour les malades hémodialysés, du fait des variations volumiques intermittentes avec une hémococoncentration souvent marquée en fin de séance d'épuration extrarénale, la cible optimale d'hémoglobine devrait se situer en dessous de celle des urémiques chroniques avant le stade de la dialyse. Le groupe de travail sur l'anémie de la National Kidney Foundation (NKF) aux États-Unis a procédé, en avril 2007, à une mise à jour préliminaire de ses recommandations dans le cadre de l'initiative K/DOQI (<http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/>). Ce document a été soumis à plus de mille experts pour revue et commentaires. Il propose une cible d'hémoglobine entre 11 et 12 g/dl, avec un taux maximum de 13 g/dl à ne pas dépasser.

En conclusion, la limite supérieure optimale de la cible d'hémoglobine reste incertaine. Elle pourrait varier en fonction de l'état cardiovasculaire de chaque patient et en fonction du stade d'insuffisance rénale.

Références

- [1] Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JK, Adamson JW. Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. Results of a combined phase I and II clinical trial. *N Engl J Med* 1987;316:73-8.
- [2] Roger SD, Levin A. Epoetin trials: randomised controlled trials don't always mimic observational data. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:684-6.
- [3] Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, Nissenson AR, Okamoto DM, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 1998;339:584-90.
- [4] Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006;355:2071-84.
- [5] Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006;355:2085-98.
- [6] Steinbrook R. Medicare and erythropoietin. *N Engl J Med* 2007;356:4-6.
- [7] FDA public health advisory. Epoetin alfa (marketed as procrit, Epogen) and darbepoetin alfa (marketed as Aranesp). 2007. <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/RHE2007htm>.
- [8] Coyne D. Influence of industry on renal guideline development. *CJASN* 2007;2:3-7.
- [9] Van Wyck D, Eckardt K, Uhlig K, Rocco M, Levin A. Appraisal of evidence and control of bias in the kidney disease outcomes quality initiative guideline development process. *CJASN* 2007;2:8-10.
- [10] Phrommintikul A, Haas SJ, Elvik M, Krum H. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet* 2007;369:381-8.
- [11] Strippoli GF, Tognoni G, Navaneethan SD, Nicolucci A, Craig JC. Haemoglobin targets: we were wrong, time to move on. *Lancet* 2007;369:346-50.
- [12] Levin A. Understanding recent haemoglobin trials in CKD: methods and lesson learned from CREATE and CHOIR. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:309-12.
- [13] Locatelli F, Aljama P, Barany P, Canaud B, Carrera F, Eckardt KU, et al. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(Suppl 2):ii1-ii47.

Tilman Bernhard Drüeke

Unité 845 de l'Inserm, service de néphrologie, hôpital Necker, 161, rue de Sèvres, 75743 Paris cedex 15, France
Adresse e-mail : drueke@necker.fr (T.B. Drüeke).

Reçu le 26 mars 2007 ; accepté le 6 juin 2007