

Initiation de la dialyse

Philippe Brunet, Marseille



DU des techniques d'épuration extra-rénale 2022
Faculté de Médecine de Strasbourg

1

Plan

- Introduction : une décision difficile
- Les recommandations actuelles
- Rappel Historique sur la littérature
- La principale étude randomisée : Etude IDEAL
- Que s'est-il passé après IDEAL ?

2

Introduction : démarrer la dialyse une décision difficile

- Le moment du démarrage de la dialyse est un sujet sur lequel les idées ont beaucoup évolué
- Sujet important qui a un impact majeur sur la prise en charge des patients

Démarrer tôt ?

Éviter les complications de l'insuffisance rénale



Démarrer tard ?

Retarder au maximum un traitement contraignant et qui comporte des risques

3

Recommandations actuelles

	Quand démarrer la dialyse ?
European guidelines 2011	Lorsque DFG < 15 et symptômes ; la majorité des patients seront symptomatiques entre 9 et 6 ml/min/1,73 m ²
KDIGO 2012	Lorsque des symptômes sont présents (souvent pour DFG entre 10 et 5 ml/min/1,73 m ²
Canadian Guidelines 2014	Lorsque DFG < 6 ml/min/1,73 m ² ou lorsque des symptômes surviennent si DFG < 15
KDOQI 2015	Uniquement sur les symptômes et pas sur le niveau de fonction rénale

4

Ce qui revient finalement aux indications de l'épuration extra-rénale recommandées en France en 1996 (ANAES)

Chez l'adulte, la dialyse doit être débutée systématiquement lorsque le DFG est inférieur à 5 ml/min

Lorsque le DFG est entre 10 et 5 ml/min, l'indication repose sur l'apparition des manifestations cliniques d'IRC terminale :

- digestives : anorexie, nausées
- neurologiques : troubles du sommeil et de la vigilance, jambes sans repos
- dermatologiques : prurit
- hématologiques : tendance hémorragique
- rétention hydrosodée et HTA non contrôlables par les médicaments
- altération de l'état général
- dénutrition : perte de poids, diminution de la masse musculaire.

5

Que s'est-il passé entretemps ? Historique

- Un gros détour, basé sur des convictions de certains experts

6

Historique

- **Une conviction ne reposant sur aucune preuve** : longtemps on a pensé que débuter la dialyse tôt au cours de l'évolution de l'IRC améliorerait la survie. C'était la **dialyse « prophylactique »**
- Cette conviction a eu 2 conséquences :
 - En 1997, les recommandations américaines KDOQI recommandaient de débuter la dialyse lorsque clairance de la créatinine < 14 ml/min
 - Les recommandations internationales ont fixé la limite de l'insuffisance rénale chronique stade 5, dite insuffisance rénale terminale, à 15 ml/min

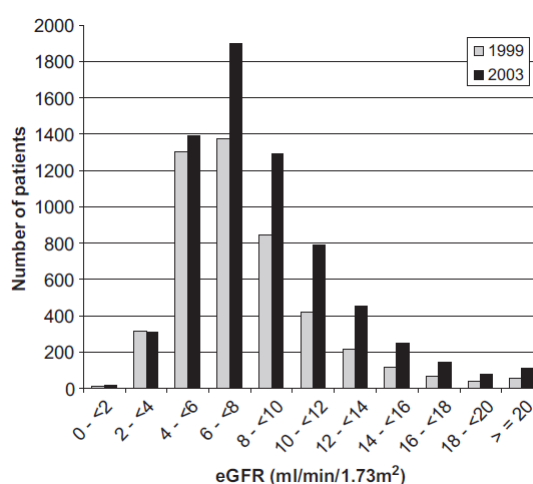
7

Entre 1999 et 2003, la dialyse est débutée de plus en plus tôt

Distribution des patients en fonction du DFG au démarrage de la dialyse en 1999 et 2003 en Europe
Sur 11 000 patients incidents

On observe un déplacement des valeurs de DFG au démarrage vers des valeurs plus élevées

DFG médian au démarrage :
1999 : 7 ml/min/1,73 m²
2003 : 7,7 ml/min/1,73 m²



Stel et al, NDT 2010

8

Historique

- **Années 2000 : La prise de conscience du problème**
- Mieux vaut tard que jamais, après la sortie des recommandations américaines on s'est aperçu qu'il n'y avait **aucune étude sur le sujet**

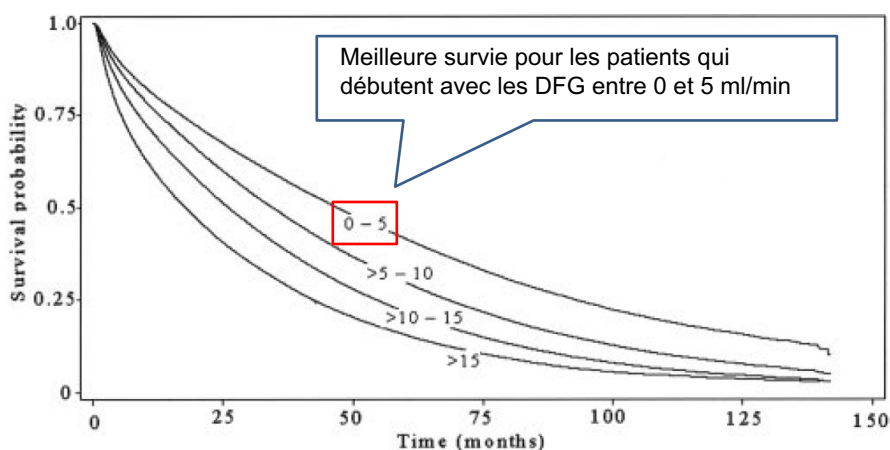
Et c'est l'étonnement !

Toutes les études faites entre 2000 et 2010 montrent que le démarrage précoce de la dialyse n'apporte rien, voire même qu'il est délétère !

9

Le DFG élevé lors de la mise en dialyse est associé à une survie moindre

896 546 patients mis en dialyse entre 1995 et 2006 (USRDS)



Wright, CJASN 2010

10

**Le DFG élevé lors de la mise en dialyse est
associé à une survie moindre
10 études montrent les mêmes résultats !**

- Fink JC, AJKD 1999
- Traynor JP, JASN 2002
- Kazmi WH, AJKD 2005
- Stel VS, NDT 2009
- Wright S, CJASN 2010
- Hwang SJ, NDT 2010
- Lassalle M, KI 2010
- Clark WF, CMAJ 2011
- Rosanski, AIM 2011
- Evans M, JIM 2011

11

**Au mieux pas de différence entre mise en
dialyse précoce ou tardive**

12

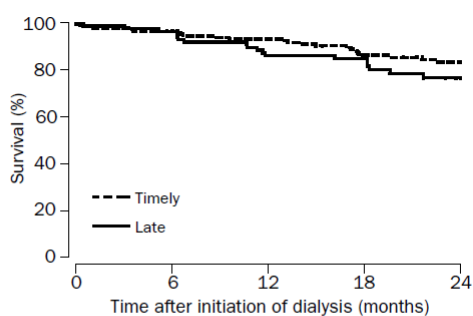
Etude néerlandaise (observationnelle)

**Groupe démarrage tardif
(reco non respectées)
n=94**

CI creat 5 ml/min
nPNA 0,7 g/kg/j
BMI 25

**Groupe démarrage précoce
(reco respectées)
N=159**

CI creat 7 ml/min
nPNA 1,1 g/kg/j
BMI 25



Korevaar, Lancet 2001

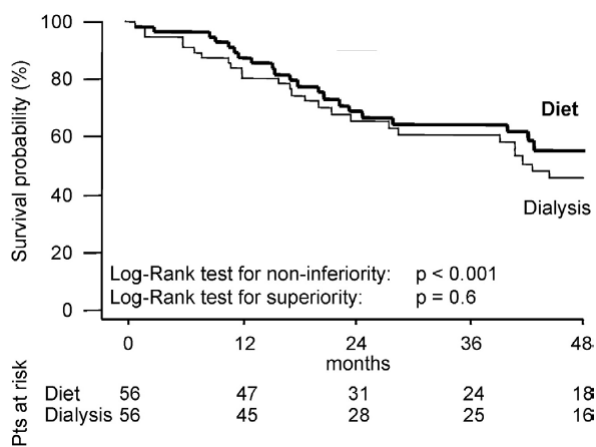
13

Etude italienne randomisée

Patients > 70 ans – non diabétiques - DFG 7-5 ml/min

**Groupe régime
végétarien n=56**

Groupe dialyse n=56



**Survie à 1 an
identique**

Brunori, AJKD 2007, 49, 569-580

14

Pourquoi une moins bonne survie chez les patients qui débutent avec un DFG plus élevé ?

Erreurs liées aux études rétrospectives :

- Effet confondant des comorbidités : influencent la date de mise en dialyse et la survie
- Effet délétère de la dialyse ? : diminue la survie
- Sélection dans le bras « démarrage tardif » de patients survivants avec moins de comorbidités (biais d'immortalité)
- Inclusion dans les patients du bras démarrage précoce de patients à une phase plus précoce de leur maladie (biais de délai) ; mais devrait favoriser une meilleure survie dans ce groupe.

Fu et al, BMJ 2021;375:e066306

15

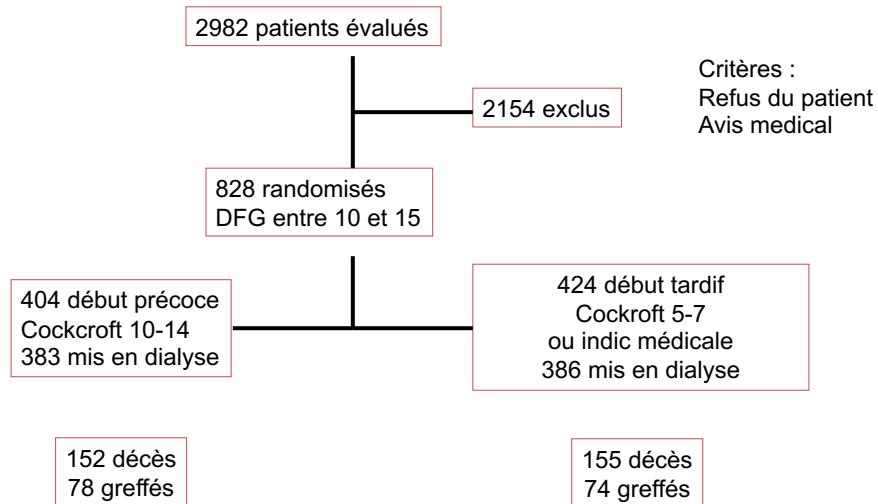
L'étude randomisée

En 2010, est publiée une grande étude prospective randomisée réalisée en Australie et Nouvelle-Zélande et comparant démarrage de dialyse précoce ou tardif : l'étude IDEAL (**initiating dialysis early and late**)

Cooper et al, IDEAL, NEJM 2010

16

IDEAL initiating dialysis early and late



Cooper et al, IDEAL, NEJM 2010

17

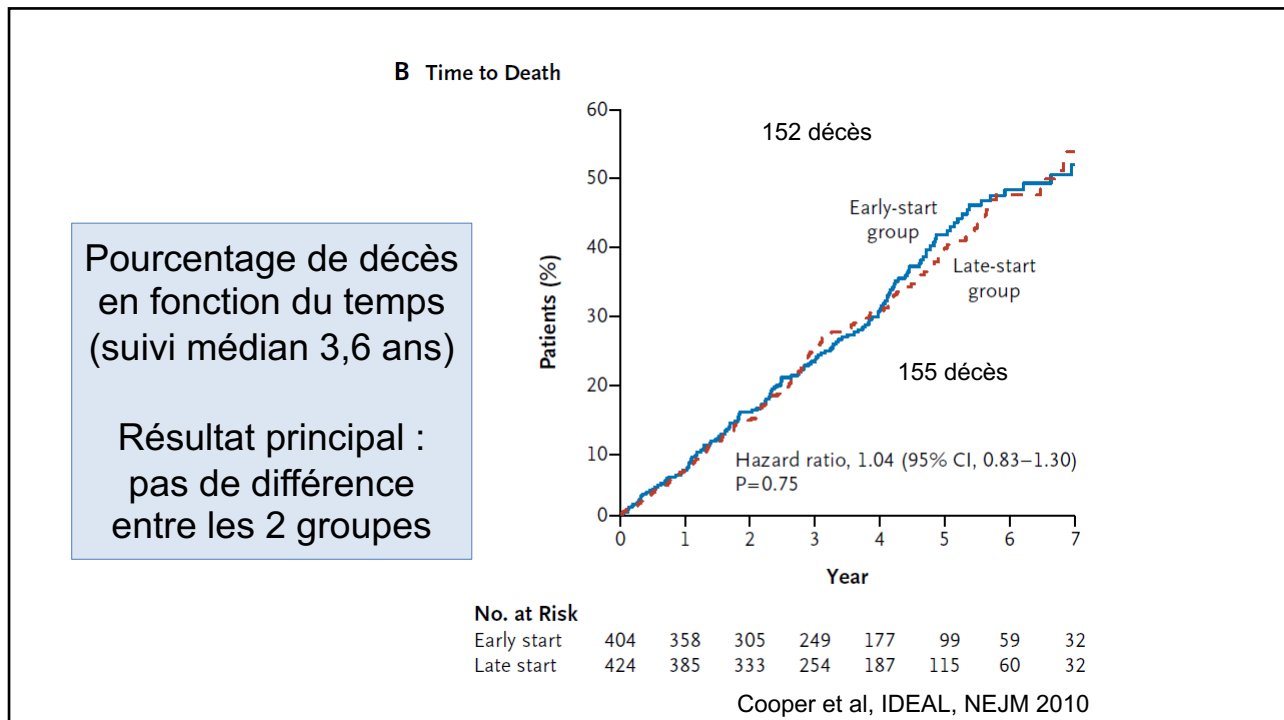
Caractéristiques des patients dans les 2 groupes

	Début précoce (Cockcroft 10-14) N= 383	Début tardif (Cockcroft 5-7) N=386
Cockcroft réel	12	9,8
MDRD	9	7,2
Délai rand-début	1,8 mois	7,4 mois
DP	195 (51%)	171 (44%)
Dialyse incrém.	63	64
Cathéter transitoire	15 (4%)	35 (9%)

Une des faiblesses de l'étude : peu d'écart entre les 2 groupes

Cooper et al, IDEAL, NEJM 2010

18



19

Autres évènements (n pour 100 patients-années)			
	Début précoce	Début tardif	p
Cardiovasc	10,9	8,8	0,09
infections	12,4	14,3	0,20
Révision accès vasc	13,2	12,4	0,54
Complic hydro-electrol	13,2	15	0,26
Cathéter temporaire	10	9,7	0,85
Arrêt du traitement	1,6	1,4	0,60

Pas de différence entre les 2 groupes

Cooper et al, IDEAL, NEJM 2010

20

Effet du moment de démarrage sur le pourcentage de décès dans différents sous-groupes

	Début précoce	Début tardif
>= 60 ans	50%	51%
Diabétiques	51%	50%
BMI < 25	39%	37%
Antécédents cardio-vasc	55%	53%
Albumine < 35	56%	54%

Pas de différence entre les 2 groupes

Cooper et al, IDEAL, NEJM 2010

21

Causes de violations du protocole

	Groupe Début précoce mais DFG < 10 N=70 (18%)	Groupe Début tardif mais DFG > 7 N=322 (76%)
Urémie ou symptômes	5 (7%)	246 (76%)
Décision médicale	10	25
Surcharge liquidienne	1	28
Retard accès vasculaire	21 (30%)	1
Refus patient	12 (17%)	3
Manque de ressources	6	
Retard de suivi	6	
Baisse brutale DFG	6	

Finalement cette étude a surtout comparé dialyse précoce et dialyse débutée sur des signes cliniques

Cooper et al, IDEAL, NEJM 2010

22

Conclusion IDEAL

- Avec un suivi clinique soigneux, la dialyse peut être retardée jusqu'à un DFG < 7 ml/min ou **jusqu'à la présence de signes cliniques**
- Les symptômes cliniques et le suivi du patient sont plus importants pour la décision que le DFG estimé
- **Attendre les symptômes**

Cooper et al, IDEAL, NEJM 2010

23

A qui s'applique IDEAL ?

- Des patients bien suivis et pris en charge tôt par le néphrologue
- Un accès vasculaire préparé (moins de 10% de cathéters transitoires)

24

A qui s'applique IDEAL ?

	IDEAL	REIN 2009
âge	60	70,8
1 ^{er} suivi néphro (med)	32 mois	?
diabète	42%	41%
ASE	40%	51,3%
Hb	11,4	10,2
coronaropathie	29%	26%
Ins cardiaque (III-IV)	4,5%	9%
artérite	17%	22%
BMI	29	26
albuminémie	38,5	33,4
HD sur cathéter	10%	54%
DP	44 à 51%	10,7%

25

Que penser d'IDEAL 7 ans après ?

- Compte tenu des efforts, du coût et de la durée de cette étude, il est improbable qu'une étude similaire sera refaite
- Les résultats négatifs ont eu 2 implications :
 - Le démarrage de la dialyse peut être retardé de façon sécuritaire jusqu'à l'apparition de symptômes
 - Le corollaire est que la dialyse ne doit pas être retardée en présence de symptômes, même si le DFG paraît « trop élevé »

Rivara, Mehrotra, Semin Nephrol 2017

26

Exemple de mise en dialyse avec un DFG élevé : Syndrome cardiorénal de type 2 (insuffisance cardiaque chronique)

Référence = DFG mesuré (inuline)

Différence moyenne :

DFG cystatine - DFG inuline = 4,1 ml/min/1,73 m²

DFG créatinine - DFG inuline = 15,2 ml/min/1,73 m²

Dans ce cas, le DFG estimé à partir de la créatinine peut surestimer le DFG mesuré (clairance inuline) de **15 ml/min/1,73 m²**

Cette erreur est attribuée à la perte musculaire associée à l'insuffisance cardiaque et à la forte relation entre créatininémie et masse musculaire

Kervella D et al.

Cystatin C Versus Creatinine for GFR Estimation in CKD Due to Heart Failure.
Am J Kidney Dis. 2017 Feb;69(2):321-323.

27

Que s'est-il passé après IDEAL ?

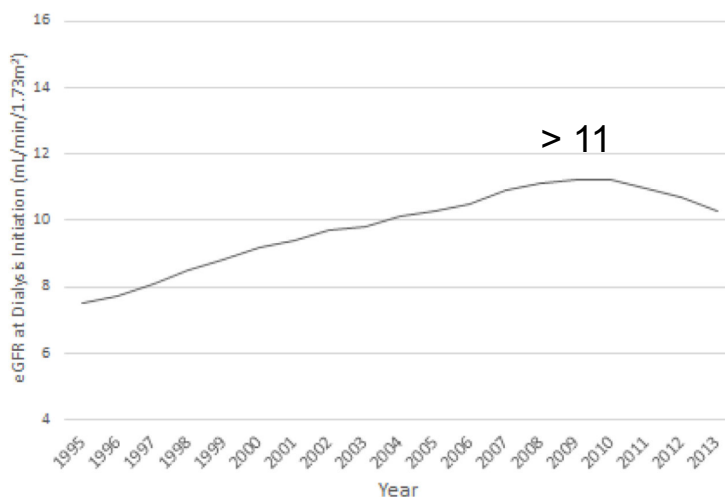
- **Au Canada** : diminution des mises en dialyses précoces

Ferguson et al, JAMA Intern Med 2019

28

Que s'est-il passé après IDEAL ?

Aux USA :
Baisse du DFG au
démarrage de la
dialyse à partir de
2011



Rivara et al, Semin Nephrol 2017

29

Que s'est-il passé après IDEAL ?

En France, pas de baisse du DFG au démarrage de la dialyse mais
le niveau a toujours été plus bas qu'aux USA

	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
DFG	8,7	8,8	8,7	9,0	9,1	9,2	9,3	9,2	10,2	10,2

D'après les rapports REIN de 2009 à 2018

30

Etude sur le registre suédois - 2021

Une nouvelle publication :

Patients enrôlés dans le registre dès que DFG < 30 ml/min

10 290 patients incidents inclus avec DFG entre 10 et 20 ml/min/1,73 m² entre 01 2007 et 12 2016

Sélection des patients selon des critères établis pour éliminer le biais de délai, le biais d'immortalité et le biais d'indication

Estimation des risques absolus de décès et de MACE à 5 ans pour 15 stratégies de début de dialyse, entre 4 et 19 ml/min/1,73 m² ; avec référence DFG 6-7



Fu et al, BMJ 2021;375:e066306

31

Registre suédois

Dialysis initiation strategy (mL/min/1.73 m ²)	Five year absolute risk, % (95% CI) ^{†c}	Risk difference, % (95% CI) ^{†c}
18-19	50.9 (44.0 to 55.3)	-2.9 (-7.2 to -0.1)
17-18	50.6 (44.1 to 54.4)	-3.2 (-6.9 to -0.8)
16-17	49.5 (43.9 to 53.9)	-4.3 (-6.8 to -2.1)
15-16	48.7 (43.9 to 53.4)	-5.1 (-6.9 to -2.5)
14-15	48.9 (44.1 to 54.0)	-4.9 (-6.6 to -2.5)
13-14	49.9 (45.2 to 54.8)	-4.0 (-5.5 to -1.9)
12-13	51.0 (46.3 to 55.8)	-2.8 (-4.4 to -1.1)
11-12	51.8 (47.1 to 56.4)	-2.0 (-3.7 to -0.4)
10-11	52.4 (47.6 to 56.9)	-1.5 (-3.0 to -0.1)
9-10	52.7 (48.2 to 57.1)	-1.1 (-2.3 to 0.0)
8-9	53.1 (48.6 to 57.4)	-0.7 (-1.5 to 0.0)
7-8	53.5 (48.9 to 57.6)	-0.4 (-0.8 to 0.0)
6-7	53.8 (49.2 to 58.0)	Reference
5-6	54.2 (49.6 to 58.5)	0.4 (0.0 to 0.8)
4-5	54.6 (49.2 to 58.0)	0.8 (0.0 to 1.6)

Le risque absolu à 5 ans diminue progressivement entre le DFG 6-7, jusqu'au DFG 15-16., avec une diminution du risque de 5,1% (IC 95% 2,5-6,9) ;

Cette diminution correspond à un gain moyen de 1,6 mois sur 5 ans de suivi et nécessite de commencer la dialyse 4 ans plus tôt.

L'analyse des données de l'étude IDEAL (DFG 7-10 vs DFG 5-7) ne montre pas de différence significative entre ces temps de démarrage.

Fu et al, BMJ 2021;375:e066306

32

Conclusions

- Le moment du démarrage de la dialyse : **un des sujets les plus évolutifs** de la néphrologie !
- **La recommandation actuelle claire de baser la décision du démarrage sur la clinique** est tirée de la seule étude randomisée IDEAL. Celle-ci comparait cependant des valeurs de fonction rénale de démarrage assez proches
- Une étude observationnelle récente tirée du registre suédois qui a bénéficié de multiples ajustements statistiques montre un bénéfice de la mise en dialyse précoce à 15-16 ml/min mais non cliniquement pertinent. Elle ne remet pas en cause les dernières recommandations.