

Association entre carence martiale et risque d'événements majeurs dans la maladie rénale chronique – Cohorte CKD-REIN

Association between iron deficiency and risk of major events in chronic kidney disease

Gabriel Choukroun¹, Yasmine Baghdadi²,
Pascaline Rabiéga², Elise Cazaubon²,
Serge Mailliet³, Luc Frimat⁴,
Bénédicte Stengel⁵

¹ CHU d'Amiens-Picardie, service de néphrologie, médecine interne, dialyse, transplantation, 1, rond-point du Professeur Christian Cabrol, 80000 Amiens, France

² IQVIA, La Défense, Tour D2, 17 bis, place des Reflets, 92099 La Défense cedex, France

³ CSL-VIFOR, Tour Franklin, La Défense 8, Terrasse Boieldieu, 92042 Paris, France

⁴ CHRU de Nancy-Brabois, Inserm CIC 1433 Épidémiologie clinique, EA 4360 Apemac, Nancy Université, allée du Morvan, 54511 Vandœuvre-lès-Nancy, France

⁵ Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations (CESP), Université Paris-Saclay, Inserm UMRS 1018, Équipe épidémiologie clinique, 16, avenue Paul Vaillant-Couturier, 94807 Villejuif, France

Correspondance : G. Choukroun
choukroun.gabriel@chu-amiens.fr

▼ Résumé

Introduction. La carence martiale (CM) est fréquente chez les patients atteints de maladie rénale chronique (MRC), mais reste sous-diagnostiquée et son pronostic mal documenté en l'absence d'anémie. L'étude visait à évaluer la relation entre la CM et le risque d'événements majeurs chez les patients atteints de MRC.

Méthode. Dans la cohorte française *Chronic Kidney Disease – Renal Epidemiology and Information Network* (CKD-REIN), qui a inclus et suivi pendant cinq ans 3 033 patients atteints de MRC de stades 2 à 5, nous avons estimé la prévalence de la CM, définie par un taux de ferritinémie < 100 mg/L et/ou un coefficient de saturation de la transferrine < 20 %, et les *hazard ratios* (HR) associés de défaillance rénale avec traitement de suppléance, de défaillance rénale définie par un eGFR < 15 mL/min pour 1,73 m² ou l'initiation d'un traitement de suppléance, de mortalité et d'insuffisance cardiaque.

Résultats. La prévalence de la CM à l'inclusion dans la cohorte (66 % d'hommes ; âge moyen 67 ± 13 ans) était de 50 % (48-52). Le taux moyen d'hémoglobine était de 13 ± 1,7 g/dL et seuls 31 % des patients avec une CM avaient une hémoglobine < 12 g/dL. Chez les 2 803 patients avec une MRC stades 2-4 à l'inclusion, la CM était associée à une augmentation significative du risque de défaillance rénale et de défaillance rénale avec traitement de suppléance, avec des HR ajustés sur les facteurs de confusion et le taux d'hémoglobine respectivement de 1,22 (1,03-1,45) et 1,57 (1,27-1,94). Les HR ajustés de mortalité toutes causes, et d'hospitalisation ou de décès pour une insuffisance cardiaque liés à la CM étaient respectivement de 1,31 (1,04-1,66), et 1,38 (1,07-1,80).

Conclusion. Cette étude montre que la CM est associée au risque de défaillance rénale, de mortalité et d'insuffisance cardiaque indépendamment de la présence, ou non, d'une anémie.

• Mots-clés : carence martiale, anémie, insuffisance cardiaque, hospitalisations, défaillance rénale, maladie rénale chronique

Pour citer cet article : Choukroun G, Baghdadi Y, Rabiéga P, et al. Association entre carence martiale et risque d'événements majeurs dans la maladie rénale chronique – Cohorte CKD-REIN. *Nephrol Ther* 2024 ; 20(5) : 553-563. doi : 10.1684/ndt.2024.91

▼ Abstract

Introduction. Iron deficiency (ID) is common in patients with chronic kidney disease (CKD) but remains under-diagnosed and its prognosis poorly documented in the absence of anemia. The aim of the study was to assess the relationship between ID and the risk of major adverse outcomes in patients with CKD.

Methods. Using data from the French Chronic Kidney Disease – Renal Epidemiology and Information Network (CKD-REIN) cohort which included and followed over five years, 3,033 patients with CKD stages 2 to 5 CKD, we estimated the prevalence of ID, defined by a ferritin level < 100 mg/L and/or a transferrin saturation < 20%, and associated hazard ratios (HR) of kidney failure with replacement therapy, kidney failure defined by an eGFR < 15 mL/min per 1.73 m² or initiation of kidney replacement therapy, all-cause mortality, and death or hospitalization for heart failure.

Results. Baseline prevalence of ID in the cohort (66% men; mean age 67 ± 13 years) was 50% (48-52). Mean hemoglobin was 13 ± 1.7 g/dL, and only 31% of patients with ID also had a hemoglobin < 12 g/dL. In 2,803 patients with CKD stages 2-4 at baseline, ID was associated with significant increased risk of kidney failure, and of kidney failure with replacement therapy, with HRs adjusted for confounders and hemoglobin level of 1.22 (1.03-1.45) and 1.57 (1.27-1.94), respectively. Adjusted HRs for all-cause mortality and hospitalization or death for heart failure, were 1.31 (1.04-1.66) and 1.38 (1.07-1.80), respectively.

Conclusion. This study shows that ID is significantly associated with the risk for kidney failure, all-cause mortality, and heart failure, independent of the presence of anemia.

• **Keywords:** iron deficiency, anemia, heart failure, hospitalizations, kidney failure, chronic kidney disease

La carence martiale (CM) est une complication fréquente de la maladie rénale chronique (MRC) [1-5]. En dépit d'un diagnostic facile, reposant sur les dosages de la ferritinémie et du coefficient de saturation de la transferrine (CST), la CM n'est pas systématiquement recherchée dans la MRC, particulièrement en l'absence d'anémie, et demeure sous-diagnostiquée en France [1]. Selon les recommandations internationales, la CM peut être définie par une ferritinémie < 100 mg/L et/ou un CST < 20 %, critères fréquemment utilisés dans les études cliniques [1, 6], la CM absolue, par une ferritinémie < 100 mg/L et un CST < 20 %, et la CM fonctionnelle, par une ferritinémie ≥ 100 mg/L et un CST < 20 % [6].

En France, la prévalence de la MRC, définie par un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) < 60 mL/min pour 1,73 m², est estimée entre 1,5 % et 2,6 % chez l'adulte de 18 à 74 ans, selon l'équation de DFGe utilisée, respectivement, CKD-EPI (Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration) et EKFC (European Kidney Function Consortium) [7]. L'étude internationale *Chronic Kidney Disease outcomes and practice pattern study* (CKDopps),

menée en Allemagne, en France, au Brésil et aux États-Unis, a montré que 8 à 18 % des patients avec une MRC stades 3 à 5 présentaient une CM absolue selon le pays, et 15 à 34 %, une CM fonctionnelle [8].

Bien que fréquente, la prise en charge de la CM chez les patients avec une MRC sans anémie est peu documentée. Il existe une grande hétérogénéité dans les recommandations de pratique clinique entre les différentes sociétés savantes qui ne permet pas de proposer une prise en charge adaptée de la CM sans anémie [9]. En effet, en l'absence d'anémie, la CM peut être associée à une fatigue, à une altération de la qualité de vie et à une baisse de la productivité au travail [10]. Certaines études suggèrent aussi que la CM dans la MRC est associée à un risque accru d'événements cardiovasculaires majeurs [1, 11] et de mortalité toutes causes confondues [4], mais les données françaises sur les conséquences de la CM dans la MRC sans anémie sont insuffisantes.

L'étude a pour objectif d'estimer la prévalence de la CM dans la MRC, de décrire sa prise en charge et d'évaluer

ses relations avec le risque de défaillance rénale, d'insuffisance cardiaque, et d'hospitalisations et de décès toutes causes, dans la cohorte française CKD-REIN.

Méthodes

Population d'étude

L'étude CKD-REIN est une cohorte prospective réalisée dans 40 consultations de néphrologie en France, représentatives géographiquement et du point de vue du statut juridique des établissements (public ou privé). L'ensemble des patients avec une MRC stade 3 ou 4, de tout type anatomo-clinique, a été recensé sur chaque site. Ils ont ensuite été inclus dans la cohorte, à l'occasion de leur première consultation de routine, dans les semaines ou mois suivant ce recensement, sans exclure ceux ayant évolué entre-temps vers le stade 2 ou 5 (sans suppléance rénale), afin d'éviter de biaiser l'échantillon par l'inclusion des seuls patients éligibles ayant peu ou pas évolué. Au total, 3 033 patients avec une MRC stades 2 à 5 ont été inclus entre juillet 2013 et mars 2016, puis suivis annuellement pendant cinq ans [12-13]. Le protocole d'étude a été approuvé par tous les comités de réglementation, et les patients ont signé un consentement éclairé. Des informations détaillées concernant le protocole de l'étude, coordonnée avec l'étude CKDopps [14], et les caractéristiques initiales des patients ont été rapportées [12, 15]. La cohorte CKD-REIN est enregistrée dans ClinicalTrials.gov (NCT03381950).

L'ensemble des patients de la cohorte CKD-REIN a été considéré dans cette étude, à l'exclusion de ceux sans aucun dosage de ferritine ou de CST à l'entrée ($\pm$ 6 mois) dans la cohorte ou au cours du suivi. Les dosages de la ferritine et de la CST font partie du bilan standard recommandé par la Haute autorité de santé (HAS) dans la MRC ; ils ont été demandés une fois par an *per protocole*.

Information et définition de l'exposition

Les données concernant les caractéristiques socio-démographiques des patients (âge, sexe, niveau d'étude, indice de masse corporelle [IMC], statut tabagique) ont été recueillies ainsi que le stade de la MRC, les valeurs biologiques (ferritinémie, CST, hémoglobine, albuminémie), les antécédents médicaux, les traitements médicaux et les événements cliniques.

Dans cette étude, la CM a été définie par une valeur de ferritinémie $< 100 \mu\text{g/L}$ et/ou un coefficient de saturation $< 20 \%$. Les patients avec une CM au moment de l'inclusion et/ou ayant eu au moins un épisode de CM au cours du suivi, ont été considérés dans le groupe exposé.

Événements étudiés

L'événement principal étudié était la survenue d'une défaillance rénale avec traitement de suppléance (dialyse ou greffe) ou la survenue d'une défaillance rénale définie par le premier événement entre un DFGe $< 15 \text{ mL/min}$ pour $1,73 \text{ m}^2$, l'initiation de la dialyse ou la greffe.

Les événements secondaires d'intérêt incluaient :

- la mortalité toutes causes ;
- la première hospitalisation toutes causes avant initiation d'un traitement de suppléance ;
- l'hospitalisation ou le décès pour insuffisance cardiaque.

Analyses statistiques

La prévalence de la carence martiale, et les caractéristiques de la population selon le statut martial à l'inclusion, ont été décrites pour les patients ayant au moins un dosage de ferritine et/ou de CST à l'entrée dans la cohorte (population prévalente), en exprimant les variables quantitatives en moyenne (écart-type) ou médiane (interquartile), et les variables qualitatives, en nombre et pourcentage.

La description de la prise en charge thérapeutique ainsi que l'analyse de l'association de la CM et l'évolution de la maladie rénale ont été menées à partir de l'ensemble des patients ayant au moins un dosage de ferritine et/ou CST à l'inclusion ou au cours du suivi (population totale), exceptée celle de l'association avec les deux événements de défaillance rénale, dans laquelle les 111 patients au stade 5 à l'inclusion ont été exclus. Les associations entre la CM et les événements d'intérêts ont été évaluées à l'aide de modèles de Cox dépendant du temps, en considérant comme exposé à la CM tout patient dès l'identification d'une CM sur la période d'étude, ce statut restant inchangé jusqu'à la fin du suivi. Celle-ci était définie par la date de survenue de l'événement d'intérêt ou de censure, soit :

- la date du décès pour l'analyse des événements de défaillance rénale ;
- la date d'initiation d'un traitement de suppléance (dialyse ou greffe) pour celle de la mortalité ;
- la date d'initiation d'un traitement de suppléance ou la date du décès, pour celle de la première hospitalisation toutes causes ;
- la date d'initiation d'un traitement de suppléance ou la date du décès dû à d'autres causes qu'une insuffisance cardiaque pour celle de la première hospitalisation ou du décès dû à une insuffisance cardiaque.

Trois modèles ont été construits pour chacun des événements : un modèle brut, un modèle ajusté sur les facteurs de confusion potentiels (définis pour chaque

événement), et un modèle également ajusté sur le taux d'hémoglobine. Les facteurs de confusion sélectionnés étaient les suivants :

- âge, sexe, niveau d'études, statut tabagique, IMC ;
- stade de la MRC à l'inclusion, antécédents d'insuffisance cardiaque, de cancer, de diabète, ou d'hypertension artérielle ;
- cause de la MRC (polykystose rénale vs autre) ;
- épisode d'insuffisance rénale aiguë (uniquement pour l'analyse du risque de défaillance rénale) ;
- albuminurie et hémoglobine, protéine C-réactive, albuminémie et numération des globules blancs.

Les valeurs d'hémoglobine, d'albuminémie et la numération des globules blancs ont été introduites dans les modèles en tant que variables continues. Pour chacune d'entre elles, la log-linéarité a été évaluée. Tous les autres facteurs ont été introduits en classe. L'interaction entre un antécédent d'insuffisance cardiaque et la CM dans le risque de survenue d'une insuffisance cardiaque au cours du suivi a été testée.

Les valeurs manquantes ont été traitées par imputation multiple par équations chaînées (MICE) [16]. Dix jeux de données imputées ont été générés par événement. Le *hazard ratio* (HR) de chaque événement d'intérêt a été estimé par des modèles de Cox avec la CM comme variable dépendante du temps sur l'ensemble des données imputées. Les résultats des dix jeux de données ont été combinés pour l'inférence avec la règle de Rubin afin d'obtenir un HR regroupé et ses intervalles de confiance.

Une analyse sur jeu de données complet (c'est-à-dire avec des observations excluant les valeurs manquantes) a également été conduite.

Les hypothèses de risques proportionnels ont été testées par les résidus de Schoenfeld et la log-linéarité pour les variables continues par les résidus de Martingale. Le risque concurrent de décès a été évalué graphiquement par des courbes d'incidence cumulative Aalen-Johansen avec la CM à l'inclusion (non dépendante du temps) pour le modèle de défaillance rénale avec traitement de suppléance.

Les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel R (version 4.0.4), le package MICE a été utilisé pour l'imputation multiple.

Résultats

Parmi les 3 033 patients de la cohorte, 2 641 avaient un dosage de ferritine et de CST disponibles à l'inclusion, et 2 914 au total à l'inclusion et/ou au cours du suivi

(figure 1). Les caractéristiques sociodémographiques, les antécédents médicaux et les valeurs biologiques de la population totale présentant une CM à l'inclusion ou au cours du suivi avant et après imputation multiple étaient identiques (tableaux complémentaires C1 et C2*).

Prévalence et évolution de la CM au cours du suivi

La prévalence de la CM à l'inclusion était de 50 % (48-52), elle était de 18 % (16-19) pour la CM absolue et 13 % (12-14) pour la CM fonctionnelle. Comparés aux patients sans CM à l'inclusion, ceux avec une CM étaient moins souvent de sexe masculin, avaient plus souvent une obésité sévère, un diabète, une insuffisance cardiaque, une anémie et une protéine C-réactive élevée (tableau 1).

Le taux d'hémoglobine de l'ensemble des patients était en moyenne de 13 g/dL. Trente-et-un pour cent des patients avec une CM avaient une anémie contre 26 % de ceux sans CM (tableau 1). Le niveau moyen d'albuminémie était comparable entre les patients avec et sans CM, alors que celui de la protéine C-réactive (CRP) était plus élevé chez les premiers. De façon attendue, les niveaux moyens de CST et de ferritinémie étaient plus faibles chez les patients avec CM que sans CM à l'inclusion.

Au cours du suivi, la majorité des patients en CM à l'inclusion ou qui le deviennent restaient en CM de façon permanente ou avec des changements transitoires (tableau complémentaire C3*).

Description des traitements de la CM dans l'année suivant son identification

Parmi les 2 914 patients ayant un dosage de CST disponible à l'inclusion et/ou au cours du suivi, 2 126 (73 %) présentaient une CM, dont 817 l'ont développée au cours du suivi (figure 1). Dans la population totale, 360 patients (17 %) ont reçu un traitement par fer oral et/ou intraveineux (IV) dans l'année suivant l'identification de la CM, ce pourcentage étant plus élevé chez les patients prévalents qu'incidentes (tableau 2). Les patients prévalents recevant un traitement de substitution en fer étaient principalement traités par fer oral, tandis que parmi les patients incidents, les deux voies d'administration étaient presque également représentées (tableau 2). La prise en charge par fer était similaire quelle que soit la définition de la CM (tableau complémentaire C4*).

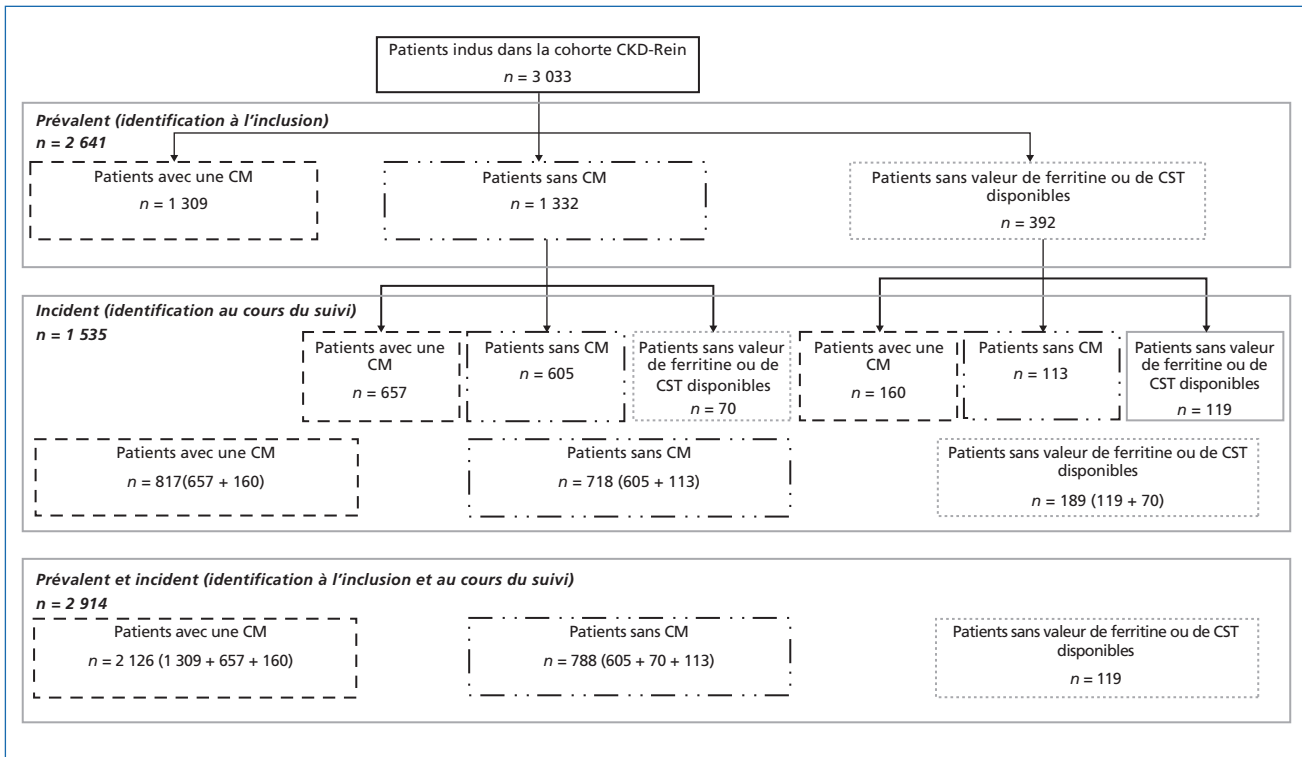


Figure 1 • Population d'étude en fonction du statut martial à l'inclusion et au cours du suivi.

CM : carence martiale ; CST : coefficient de saturation de la transferrine.

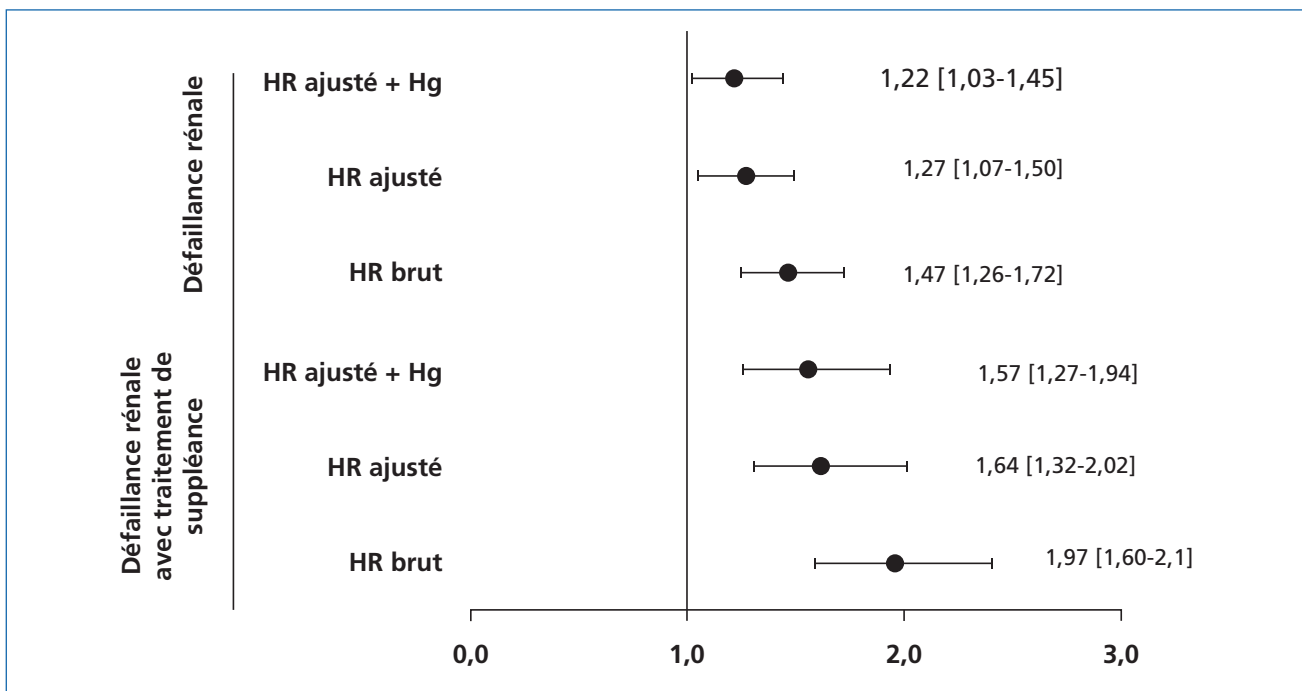


Figure 2 • Hazard ratio (HR) de progression de la maladie rénale chronique (MRC) vers la défaillance rénale, associé à la carence martiale. Les analyses ont été conduites sur les 2 803 patients atteints de MRC stades 2 à 4.

Variables d'ajustement : âge, sexe, nombre d'années d'études, tabagisme, indice de masse corporelle, stade de la MRC, insuffisance cardiaque, cancer, diabète, hypertension artérielle, cause de la MRC (polykystose rénale vs autre) et antécédent d'insuffisance rénale aiguë, albuminurie, protéine C-réactive, albuminémie, leucocytes. En plus des facteurs de confusion potentiels, l'hémoglobine (Hg) a également été utilisée comme variable d'ajustement dans un dernier modèle.

TABLEAU 1 • Caractéristiques de la population à l'inclusion.

	Carence martiale à l'inclusion		Total n = 2 641
	Oui n = 1 309	Non n = 1 332	
Caractéristiques sociodémographiques			
Sexe n (%), N	1 309	1 332	2 641
Homme	789 (60)	944 (71)	1 733 (66)
Âge (année), N	1 309	1 332	2 641
Moyenne (écart-type)	66,2 (13,2)	67,1 (12,6)	66,7 (12,9)
Classe, n (%)			
[18-45]	100 (8)	87 (6)	187 (7)
[45-60]	212 (16)	223 (17)	435 (16)
[60-75]	622 (47)	619 (46)	1 241 (47)
≥ 75	375 (29)	403 (30)	778 (29)
Nombre d'années d'étude n (%), N	1 293	663	2 611
< 9	205 (16)	171 (13)	376 (14)
[9-12]	630 (49)	655 (50)	1 285 (49)
≥ 12	458 (35)	492 (37)	950 (36)
Tabac, n (%)	1 296	1 323	2 619
Fumeur	158 (12)	163 (12)	321 (12)
Non-Fumeur	534 (41)	524 (40)	1 058 (40)
Ex-Fumeur	604 (47)	636 (48)	1 240 (47)
IMC, n (%)	1 285	1 313	2 598
< 18,5	28 (2,2)	14 (1,1)	42 (1,6)
[18,5-25]	337 (26)	346 (26)	683 (26)
[25-30]	425 (33)	516 (39)	941 (36)
[30-35]	284 (22)	290 (22)	574 (22)
[35-40]	132 (10)	100 (7,6)	232 (8,9)
≥ 40	79 (6,1)	47 (3,6)	126 (4,8)
Stade de MRC, n (%), N	1 309	1 332	2 641
2/3	726 (55)	698 (52)	1 424 (54)
4	540 (41)	573 (43)	1 113 (42)
5	43 (3,3)	61 (4,6)	104 (3,9)
Antécédents			
Insuffisance cardiaque, N	1 305	1 328	2 633
Oui, n (%)	201 (15)	144 (11)	345 (13)
Cancer, N	1 268	1 284	2 552
Oui, n (%)	255 (20)	290 (23)	545 (21)

TABLEAU 1 (suite)

	Carence martiale à l'inclusion		Total n = 2 641
	Oui n = 1 309	Non n = 1 332	
Diabète, N	1 307	1 329	2 636
Oui, n (%)	634 (48)	504 (38)	1 138 (43)
Hypertension N	1 306	1 328	2 634
Oui, n (%)	1 176 (90)	1 209 (91)	2 385 (90)
Insuffisance rénale aiguë, N	1 220	1 226	2 446
Oui, n (%)	296 (24,3)	307 (25)	603 (24,7)
Polykystose rénale	1 308	1 331	2 639
Oui, n (%)	59 (4,5)	95 (7,1)	154 (5,8)
Caractéristiques biologiques			
CST (Coefficient de saturation de la transferrine), N	1 211	1 163	2 374
Moyenne (ET)	20,3 (8,6)	29,8 (8,6)	24,9 (9,8)
Médiane [Q1-Q3]	18,5 [15-24]	28 [24-34]	24 [18,1-30]
Min-max	6-79	20-89,4	6-89,4
Ferritinémie (ng/mL) (%)	1 292	1 286	2 578
Moyenne	96,2 (109,4)	264,5 (192,5)	180,2 (177,6)
Médiane [Q1-Q3]	71 [45-98]	203 [144-313,2]	128 [71-228]
Min-max	5,4-1 526	100-1 794	5,4-1 794
Hémoglobine (g/dL), classe n (%), N	1 308	1 331	2 639
< 12	400 (31)	352 (26)	752 (29)
Albuminémie (g/L), N	1 308	1 331	2 639
Moyenne (ET)	39,9 (4,2)	40,3 (4,4)	40,1 (4,3)
Médiane [Q1-Q3]	40 [37,9-42,9]	40,8 [38-43]	40,2 [38-43]
Min-max	21-58,5	14-52,5	14-58,5
Protéine C-réactive (mg/L) ; classe n (%), N	1 072	1 115	2 187
≤ 5	710 (66)	825 (74)	1 535 (70)
> 5	362 (34)	290 (26)	652 (30)
Leucocytes (K/μL)	1 298	1 317	2 615
Moyenne (ET)	7,2 (2,2)	6,8 (2)	7 (2,1)
Médiane [Q1-Q3]	6,9 [5,7-8,3]	6,7 [5,5-7,9]	6,8 [5,6-8,1]
Min-max	1,9-24,7	1,2-19,8	1,2-24,7

TABEAU 2 • Traitements de la carence martiale (fer, agent stimulant de l'érythropoïétine [ASE]) dans les 365 jours suivant sa première identification au cours de la période d'étude.

	Patients ayant une CM à l'inclusion <i>n</i> = 1 309	Patient développant une CM au cours du suivi <i>n</i> = 817	Total <i>n</i> = 2 126
Traitement par fer (oral et/ou intraveineux [IV]), N	259	107	366
Oui, <i>n</i> (%)	256 (20)	104 (13)	360 (17)
Si traitement par fer, N	256	104	360
Fer oral, <i>n</i> (%)	185 (72)	50 (48)	235 (6)
Fer IV, <i>n</i> (%)	51 (20)	52 (50)	103 (29)
Fer oral et fer IV, <i>n</i> (%)	20 (8)	2 (2)	22 (6)
Traitement par ASE	171	56	227
Oui, <i>n</i> (%)	167 (13)	53 (6,5)	220 (10)

Association entre CM et progression de la MRC vers la défaillance rénale

Sur les 2 803 patients inclus dans l'analyse, 537 (19 %) ont été dialysés ou transplantés et 372 (13 %) sont décédés avant traitement de suppléance. Le taux d'incidence de la défaillance rénale avec traitement de suppléance était de 6,08 vs 2,75 pour 100 personnes-années chez les patients avec et sans CM avec un HR ajusté sur les facteurs de confusion et de l'hémoglobine statistiquement significatif de 1,57 (1,27-1,94) (*figure 2*).

Au total, 740 patients (26 %) ont atteint le stade de défaillance rénale, définie par un DFGe < 15 mL/min pour 1,73 m² ou l'initiation d'un traitement de suppléance, au cours de la période d'étude et 332 (12 %) sont décédés avant ce stade. Le taux d'incidence de la défaillance rénale était de 8,01 vs 5,34 pour 100 personnes-années chez les patients avec et sans CM, soit un HR ajusté sur les facteurs de confusion et de l'hémoglobine statistiquement significatif de 1,22 (1,03-1,45) (*figure 2*).

Association entre CM et risque de mortalité et d'hospitalisation

La CM était associée à une augmentation du risque de mortalité toutes causes et du risque d'hospitalisation ou de décès pour insuffisance cardiaque avec des HR ajustés sur les facteurs de confusion et de l'hémoglobine,

respectivement de 1,31 (1,04-1,66), et 1,38 (1,07-1,80), mais ne l'était pas au risque d'hospitalisation toutes causes, 1,04 (0,93-1,15) (*figure 3*).

Discussion

Cette étude a montré que la CM était fréquente en France chez les patients de néphrologie atteints de MRC de stades 2 à 5 avec une prévalence de 50 %. Parmi eux, moins d'un quart avait reçu un traitement de substitution par fer oral ou fer IV dans l'année suivant l'identification de la CM. Ces résultats sont comparables à l'étude CARENFER, autre étude nationale française multicentrique ayant utilisé la même définition de la CM qui a rapporté une prévalence globale de la CM de 47 % chez les patients avec une MRC de stades 1 à 4 d'une part [1] et, d'autre part, à ceux des autres pays participant à l'étude CKDopps [8].

Les résultats de ces travaux ont également mis en évidence une augmentation significative du risque de survenue d'une défaillance rénale avec ou sans traitement de suppléance associée à la CM dans cette population. Un risque plus élevé de décès toutes causes et d'hospitalisation ou de décès pour une insuffisance cardiaque a également été observé chez ces patients. Ces risques étaient en partie expliqués par les facteurs socio-démographiques, cliniques et les biomarqueurs nutritionnels et inflammatoires, mais peu modifiés par l'ajustement sur le taux d'hémoglobine.

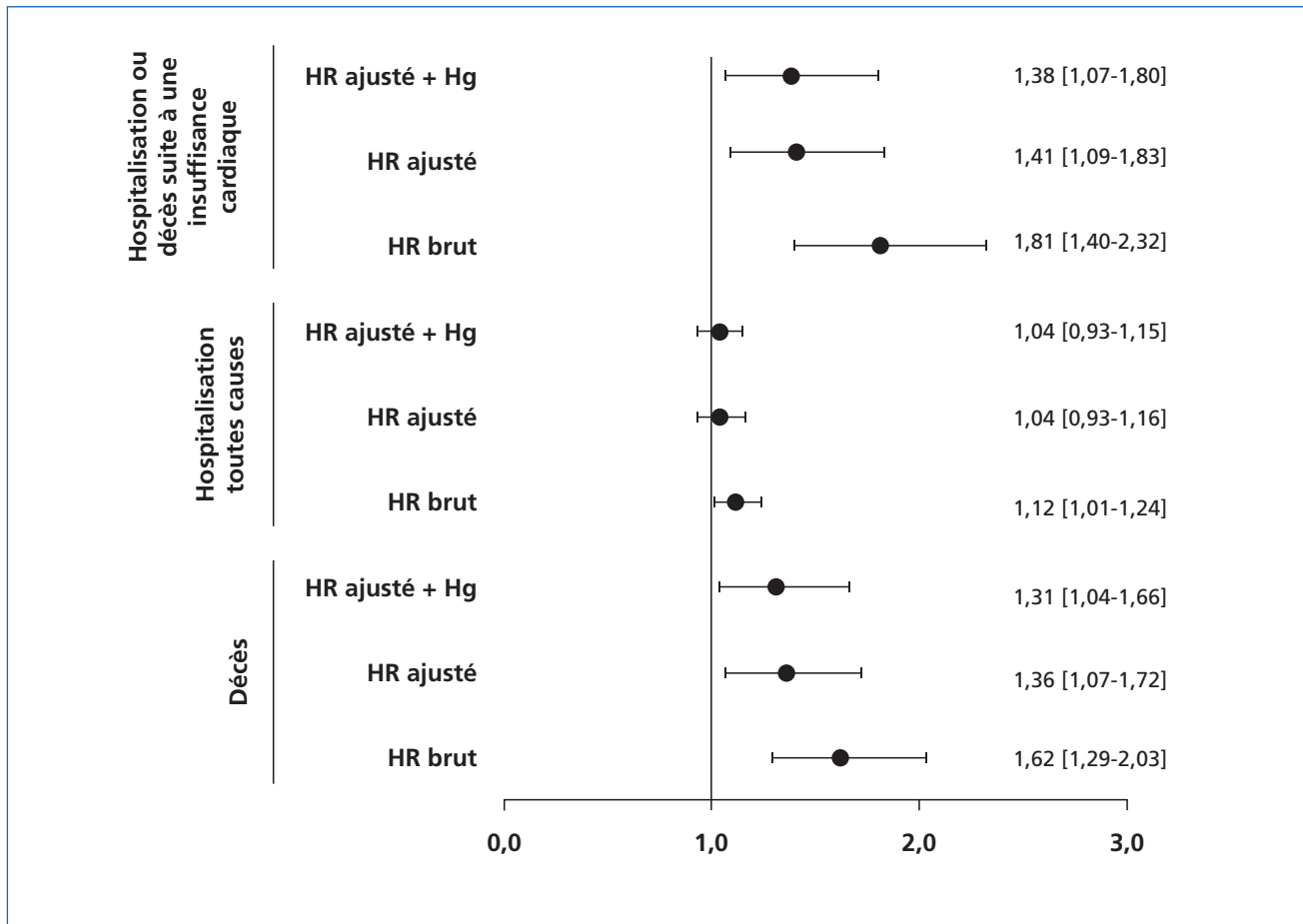


Figure 3 • Hazard ratios (HR) de décès, d'hospitalisation et d'insuffisance cardiaque associés à la carence martiale.

Variables d'ajustement : âge, sexe, nombre d'années d'études, tabagisme, indice de masse corporelle, stade de la MRC, insuffisance cardiaque, cancer, diabète, hypertension artérielle, cause de la maladie rénale chronique (polykystose rénale versus autre) et antécédent d'insuffisance rénale aiguë, albuminurie, protéine C-réactive, albuminémie, leucocytes. En plus des facteurs de confusion potentiels, l'hémoglobine (Hg) a également été utilisée comme variable d'ajustement dans un dernier modèle.

Il a été choisi de conduire l'étude en utilisant une définition large de la CM sans tenir compte de la sévérité en fonction de la CM fonctionnelle et absolue pour l'étude de l'association avec les événements d'intérêt. En effet, les définitions de la CM absolue et de la CM fonctionnelle ont récemment fait l'objet d'un examen minutieux et d'une discussion quant à leur fiabilité pour l'estimation des réserves corporelles en fer ou la prévision de la réponse au traitement, et ont été identifiées comme une priorité pour les recherches futures [8]. Bien que la définition de la CM soit moins restrictive que dans d'autres travaux, puisqu'une seule valeur de CST ou de ferritine en dessous des seuils suffisait pour être classée dans le groupe CM, son association avec la progression de la MRC vers la défaillance rénale chez ces patients restait statistiquement significative. Ce résultat est cohérent avec ceux de l'étude américaine *Chronic Renal*

Insufficiency Cohort (CRIC), dans laquelle, parmi 3 399 personnes avec une MRC modérée à sévère à l'inclusion, les patients classés dans le groupe « *mixed iron deficiency* » (taux de ferritine de 82,49-157,6 µg/L et un CST de 1,28-17,24 %) avaient une augmentation du risque de défaillance rénale avec traitement de suppléance de 33 % par rapport aux patients classés dans le groupe « *iron replet* » (taux de ferritine de 82,49-284,4 µg/L et un CST de 17,25-28,018 %) [17].

Par ailleurs, malgré l'utilisation de seuils différents de CST et de ferritinémie pour la définition de la CM dans diverses études, nos résultats concernant l'association entre la CM et la mortalité toutes causes et l'insuffisance cardiaque (hospitalisation ou décès) étaient comparables à ceux d'autres études. Dans l'étude CKDopps, les patients avec un CST < 15 % avaient un

risque plus élevé de mortalité et d'événements cardiovasculaires que les patients avec un CST compris entre 26 et 35 % [4]. De même, dans une cohorte rétrospective sur 32 489 vétérans américains avec une MRC non dialysés, les patients du groupe à faible teneur en fer (CST 0,4-16 % et ferritinémie de 0,4-55 µg/L) et ceux du groupe CM fonctionnelle (CST 0,8-16 % et ferritinémie de 109,1-2 783 µg/L) avaient un excès de risque de mortalité toutes causes, respectivement, de 10 et 21 % par rapport à ceux ayant un CST de 16-28 % et une ferritinémie de 55-205 µg/L [18].

Concernant l'association entre la CM et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque, Cho *et al.*, à partir de la cohorte rétrospective de vétérans américains, avaient aussi mis en évidence un risque plus élevé d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque chez les patients des groupes à faible teneur en fer ou avec CM fonctionnelle, 29 et 25 % respectivement, par rapport aux patients ayant un CST de 16-28 % et un taux de ferritine de 55-205 µg/L [11]. Des résultats comparables ont été rapportés dans d'autres travaux [4, 17, 19-20]. Dans une étude portant sur les seuils de CM et les résultats cliniques chez les patients atteints de MRC [19], le risque de mortalité cardiovasculaire était plus élevé chez les patients ayant un CST < 10 %. Il faut souligner que dans ces études, comme dans la nôtre, les associations entre la CM et la mortalité toutes causes ou les événements cardiovasculaires, étaient peu modifiées par le taux d'hémoglobine. Chez les patients de l'étude CKDopps qui avaient un CST ≤ 15 % [4], un risque plus élevé d'événements cardiovasculaires majeurs a été rapporté par rapport à ceux avec un CST compris entre 26 et 35 %. Enfin, dans l'étude CRIC [17], la CM a été également associée à l'insuffisance cardiaque avec un risque plus élevé d'événement cardiovasculaire chez les patients présentant une ferritinémie et un CST faibles.

La mise en évidence d'une association entre la présence d'une CM et l'évolution de la maladie rénale chez les patients atteints de MRC renforce l'importance de la détection et de la prise en charge précoce de la CM.

Des études ont montré que la CM est souvent non diagnostiquée. Dans l'étude CARENFER par exemple, moins de la moitié des centres participants déclarait pratiquer un bilan martial systématique [1]. Dans l'étude CKDopps, le statut martial était évalué bien moins fréquemment que le taux d'Hb ; les dosages de CST et de ferritine étaient réalisés chez une plus grande proportion de patients aux stades avancés de MRC et en présence d'un taux d'Hb < 12 g/dL [8]. Récemment, Guibergia *et al.* recommandaient une recherche systématique de la carence en fer par dosage de la ferritinémie et du CST

chez les patients suivis pour une MRC avec une fréquence dépendante de la sévérité de la MRC [10].

Concernant la prise en charge de la CM, aujourd'hui, en France, les recommandations de la HAS [21] sont axées sur le traitement de la CM des patients avec une anémie afin de corriger la CM avant l'administration d'agent stimulateur de l'érythropoïèse. Dans notre étude, la majorité (72 %) des patients avec une CM n'avait pas d'anémie (taux d'hémoglobine ≥ 12/dL à l'inclusion). Et, en effet, seule une minorité (17 %) des patients avec une CM à l'inclusion, ou au cours du suivi, avait reçu du fer oral et/ou IV dans les 365 jours suivant l'identification de la CM et 10 % un agent stimulant de l'érythropoïèse (ASE). Afin d'améliorer la prise en charge de cette pathologie, Guibergia *et al.* ont récemment proposé un algorithme de prise en charge de la CM chez les patients MRC non dialysés dans le but d'obtenir un CST > 25 % et une ferritinémie > 200 µg/L [10].

Les principales forces de l'étude incluent la représentativité des établissements participants qui permet de généraliser les résultats observés à l'ensemble de la population de patients suivis en néphrologie, en France, ainsi que le nombre et la nature des informations recueillies de façon prospective. Les valeurs de ferritinémie et/ou de CST étaient disponibles pour la quasi-totalité (96 %) des patients inclus dans la cohorte CKD-REIN, le biais de sélection a donc été limité dans l'évaluation de l'association entre la CM et les événements d'intérêt.

L'étude a également des limites. On ne peut exclure un biais d'indication dans la détection de la CM avec un risque de surestimation de la fréquence de la CM, mais celui-ci est limité en raison du dosage systématique des marqueurs de la CM dans le cadre de l'étude. La nature observationnelle de l'étude ne permet pas d'établir de lien de causalité entre CM et les événements étudiés et d'exclure une confusion résiduelle. Certains facteurs tels que l'alimentation pourraient avoir un impact sur l'association mesurée. Par ailleurs, les changements de statut martial après la détection d'une première CM n'ont pas été pris en compte dans l'analyse, alors que l'étude montre que ce statut peut être corrigé, temporairement ou non, pour un certain nombre de patients. Ceci a pu entraîner une sous-estimation des HR pour les événements étudiés. Une autre limite concerne l'utilisation des données sur la prise en charge thérapeutique. Le traitement de la CM a été évalué dans l'année suivant l'identification de la CM, sans tenir compte de la posologie, et pas après cette période. De plus, les dates exactes d'arrêt de traitement étaient parfois manquantes et nécessitaient d'être imputées.

Conclusion

Cette étude confirme l'existence d'une association entre la CM et la progression de la MRC ainsi qu'avec la mortalité et le risque d'insuffisance cardiaque, indépendante de la présence d'une anémie.

La mise en place d'un dépistage systématique de la CM en amont de l'apparition de l'anémie chez les patients avec une MRC, comme proposé par Guibergia *et al.*, pourrait permettre une prise en charge plus précoce de la CM. Toutefois, un essai d'intervention serait nécessaire pour évaluer si la correction de cette CM chez les patients MRC est associée à une diminution des risques associés.

Liens d'intérêts :

GC déclare avoir des liens d'intérêts avec le laboratoire Vifor. Les autres auteurs n'ont pas précisé leurs potentiels liens d'intérêts.

*Compléments

Des tableaux complémentaires sont disponibles en ligne, sur le site <https://jle.com/fr/revues/ndt/revue.phtml>, dans l'onglet Compléments de cet article.

Références

- 1 • Choukroun G, Kazes I, Dantal J, *et al.* Prévalence de la carence martiale dans une population de patients insuffisants rénaux chroniques non dialysés : étude nationale multicentrique observationnelle CARENFER. *Nephrol Ther* 2022 ; 18(3) : 195-201.
- 2 • Pasricha SR, Tye-Din J, Muckenthaler MU, Swinkels DW. Iron deficiency. *Lancet* 2021 ; 397(10270) : 233-48.
- 3 • Batchelor EK, Kapitsinou P, Pergola PE, Kovesdy CP, Jalal DI. Iron Deficiency in chronic kidney disease: updates on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *J Am Soc Nephrol* 2020 ; 31(3) : 456-68.
- 4 • Guedes M, Muenz DG, Zee J, *et al.* Serum biomarkers of iron stores are associated with increased risk of all-cause mortality and cardiovascular events in nondialysis CKD patients, with or without anemia. *J Am Soc Nephrol* 2021 ; 32(8) : 2020-30.
- 5 • Pergola PE, Fishbane S, Ganz T. Novel oral iron therapies for iron deficiency anemia in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2019 ; 26(4) : 272-91.
- 6 • Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A, *et al.* Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am J Hematol* 2017 ; 92(10) : 1068-78.
- 7 • Olié V, Cheddani L, Stengel B, *et al.* Prévalence de la maladie rénale chronique en France, Esteban 2014-2016. *Nephrol Ther* 2021 ; 17(7) : 526-31.
- 8 • Wong MMY, Tu C, Li Y, *et al.* Anemia and iron deficiency among chronic kidney disease Stages 3–5ND patients in the Chronic Kidney Disease Outcomes and Practice Patterns Study: often unmeasured, variably treated. *Clin Kidney J* 2020 ; 13(4) : 613-24.
- 9 • Cacoub P, Choukroun G, Cohen-Solal A, *et al.* Towards a common definition for the diagnosis of iron deficiency in chronic inflammatory diseases. *Nutrients* 2022 ; 14(5) : 1039.
- 10 • Guibergia C, Brazier F, Choukroun G. Prise en charge de la carence martiale au cours de la maladie rénale chronique : mise au point et proposition d'un algorithme. *Nephrol Ther* 2022 ; 18(7) : 658-65.
- 11 • Cho ME, Hansen JL, Sauer BC, Cheung AK, Agarwal A, Greene T. Heart Failure Hospitalization Risk associated with Iron Status in Veterans with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2021 ; 16(4) : 522-31.
- 12 • Stengel B, Metzger M, Combe C, *et al.* Risk profile, quality of life and care of patients with moderate and advanced CKD: The French CKD-REIN Cohort Study. *Nephrol Dial Transplant* 2019 ; 34(2) : 277-86.
- 13 • Alencar de Pinho N, Metzger M, Hamroun A, *et al.* Chronic kidney disease and nephrological practices in France: lessons from the CKD-REIN cohort, 2013-2023. *Nephrol Ther* 2023 ; 19(4) : 233-50.
- 14 • Mariani L, Stengel B, Combe C, *et al.* The CKD Outcomes and Practice Patterns Study (CKDOPPS): Rationale and Methods. *Am J Kidney Dis* 2016 ; 68(3) : 402-13.
- 15 • Stengel B, Combe C, Jacquelinet C, *et al.* The French Chronic Kidney Disease-Renal Epidemiology and Information Network (CKD-REIN) cohort study: To better understand chronic kidney disease. *Nephrol Ther* 2016 ; 12 (Suppl 1) : S49-56.
- 16 • van Buuren S, Groothuis-Oudshoorn K. Mice: Multivariate Imputation by Chained Equations in R. *J Stat Softw* 2011 ; 45(3) : 1-67.
- 17 • Mehta RC, Cho ME, Cai X, *et al.* Iron status, fibroblast growth factor 23 and cardiovascular and kidney outcomes in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2021 ; 100(6) : 1292-302.
- 18 • Cho ME, Hansen JL, Peters CB, Cheung AK, Greene T, Sauer BC. An increased mortality risk is associated with abnormal iron status in diabetic and non-diabetic Veterans with predialysis chronic kidney disease. *Kidney Int* 2019 ; 96(3) : 750-60.
- 19 • Eisenga MF, Nolte IM, van der Meer P, Bakker SJL, Gaillard CAJM. Association of different iron deficiency cutoffs with adverse outcomes in chronic kidney disease. *BMC Nephrol* 2018 ; 19(1) : 225.
- 20 • Sirna F, Le Gall L, Combe C, *et al.* Association longitudinale entre marqueurs du métabolisme du fer et événements cardio-vasculaires majeurs chez les patients présentant une maladie rénale chronique non suppléée. *Nephrol Ther* 2022 ; 18(5) : 344.
- 21 • Haute autorité de santé. Guide du parcours de soins – Maladie rénale chronique de l'adulte (MRC). HAS, 2023. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3288950/fr/guide-du-parcours-de-soins-maladie-renale-chronique-de-l-adulte-mrc