

Anémie chez l'insuffisant rénal : comment utiliser les agents stimulant l'érythropoïèse

Chez un patient atteint d'insuffisance rénale chronique (IRC), un agent stimulant l'érythropoïèse (ASE*) peut être prescrit devant une anémie, sous trois conditions :

- le taux d'hémoglobine est ≤ 10 g/dL ;
- cette anémie est responsable de symptômes gênants ;
- elle est exclusivement secondaire à l'IRC (liée à un déficit de production d'érythropoïétine).

L'hémoglobinémie ne doit pas dépasser 12 g/dL sous traitement.

1. Chez quels patients insuffisants rénaux atteints d'anémie prescrire un ASE ?

- **Un taux d'hémoglobine ≤ 10 g/dL doit avoir été trouvé deux fois à 15 jours d'intervalle pour envisager une prescription d'ASE en cas d'IRC.** Cette prescription n'est **pas indiquée au-dessus de 12 g/dL.**
- **L'anémie doit s'accompagner de symptômes gênants – asthénie, dyspnée, angor – pour justifier un traitement par ASE.** La seule baisse du taux d'hémoglobine ne suffit pas.
- L'IRC est une cause d'anémie par déficit de la production d'érythropoïétine. La prévalence et la sévérité de l'anémie augmentent avec la sévérité de l'IRC. Cependant, avant toute prescription d'ASE, **il est nécessaire d'éliminer une autre cause d'anémie** :
 - saignement gastro-intestinal, gynécologique ou lié à un incident ou accident du circuit extracorporel lors des séances de dialyse ;
 - carence en fer ou en vitamines ;
 - hyperparathyroïdie secondaire floride ;
 - hémolyse ;
 - anomalie de l'hémoglobine.
- Le traitement par ASE d'une anémie symptomatique secondaire à l'IRC avec Hb ≤ 10 g/dL est possible :
 - **chez l'enfant comme chez l'adulte** (dans le cadre des indications de chaque produit) ;
 - et **que le patient soit ou non dialysé** (hémodialyse ou dialyse péritonéale).

2. Quel est le taux d'hémoglobine à atteindre ?

- La correction du taux d'hémoglobine doit permettre d'éviter des transfusions sanguines, de limiter les complications cardio-vasculaires de l'anémie, d'améliorer la qualité de vie et de prolonger la survie.
- Le taux cible d'hémoglobine est compris **entre 10 et 12 g/dL.**

Il faut **éviter d'augmenter l'hémoglobinémie au-dessus de 12 g/dL.** En effet, **une hémoglobinémie > 13 g/dL sous ASE est associée à des risques accrus** d'infarctus du myocarde, d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, d'accident vasculaire cérébral et de thrombose de la fistule artério-veineuse d'hémodialyse, **sans apporter de bénéfice symptomatique supplémentaire.**
- Deux exceptions :
 - chez un patient dialysé atteint d'hypoxémie secondaire à une maladie pulmonaire, le taux cible d'Hb peut être supérieur à 12 g/dL ;
 - chez un patient drépanocytaire homozygote, le taux cible ne doit pas dépasser 8 g/dL (pour une Hb S à 30%).

* Dit aussi érythropoïétine (EPO).

3. Comment atteindre et maintenir ce taux cible ?

- Le traitement par ASE est divisé en deux phases : phase correctrice et phase d'entretien.
- En phase **correctrice**, il faut augmenter l'hémoglobine de 1 à 2 g/dL par mois jusqu'à atteindre 10 à 12 g/dL. Il faut éviter d'augmenter le taux d'hémoglobine de plus de 2 g/dL sur une période de 4 semaines.
- En phase d'**entretien**, le taux d'hémoglobine doit être mesuré toutes les semaines au début, puis tous les mois. En raison des variations intra-individuelles, on peut observer ponctuellement une concentration d'hémoglobine passant au-dessous ou au-dessus du taux recherché. Cette variabilité sera contrôlée en ajustant la posologie de façon à **éviter le maintien d'un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dL**.

4. Comment éviter une carence martiale ?

- En cas de carence martiale non corrigée, le traitement par ASE sera inefficace.
- **Les réserves en fer devront être évaluées** systématiquement avant et pendant le traitement par ASE, principalement par dosage de la ferritine, mais aussi du fer sérique et de la transferrine, car la ferritine peut être faussement normale ou élevée chez l'insuffisant rénal.
- **Une supplémentation en fer sera mise en place en cas de carence martiale** (révélée notamment par une ferritine < 100 ng/mL) en respectant l'AMM. Le fer par voie orale sera préféré. Le fer par voie intraveineuse ne sera utilisé qu'en cas d'inefficacité des préparations de fer oral, ou d'intolérance. La cible thérapeutique est une ferritine comprise entre 100 et 200 ng/mL, afin d'éviter une surcharge martiale iatrogène.

5. Quelle voie d'administration choisir ?

Les ASE peuvent être administrés par voie sous-cutanée (SC) ou intraveineuse (cependant, Binocrit® est administré uniquement par voie I.V.).

La voie SC est à privilégier chez les patients non hémodialysés (mais en pré-dialyse ou en dialyse péritonéale), afin de préserver le capital veineux périphérique.

6. Comment assurer le suivi du traitement ?

- Outre l'hémoglobine et les réserves en fer, il faut **surveiller, une fois par semaine au début, puis une fois par mois** :
 - la pression artérielle (surveillance stricte si le patient est hypertendu et adaptation du traitement antihypertenseur si besoin) ;
 - la NFS, les réticulocytes.
- **Une résistance à l'érythropoïétine peut être soupçonnée** si le taux cible d'hémoglobine n'est pas atteint malgré une dose > 300 UI/kg par semaine d'époétine ou > 1,5 µg/kg par semaine de darbépoétine, ou si de telles doses sont nécessaires de façon continue pour maintenir le taux cible. Dans ce cas, il convient de :
 - vérifier l'observance thérapeutique et la réalité de l'administration, que le patient soit en pré-dialyse, en dialyse péritonéale ou en hémodialyse ;
 - rechercher les causes de réponse incomplète aux ASE : maladie infectieuse ou inflammatoire ; carence en fer, en folates, en vitamine B12 ou plus rarement en vitamine B6 ; hyperparathyroïdie ; intoxication aluminique (aujourd'hui rare).
- **Une érythroblastopénie** auto-immune liée à des anticorps antiérythropoïétine peut survenir, de façon exceptionnelle. L'hémoglobine chute alors de façon soudaine et rapide, ou n'est maintenue qu'au prix d'une transfusion régulière de culots globulaires. Les numérations plaquettaires et leucocytaires sont normales. Les réticulocytes sont < 20 x 10⁹/L et souvent indétectables.

Posologie des ASE en phase de correction

du traitement d'une anémie symptomatique due à l'insuffisance rénale chronique

Agents stimulant l'érythropoïèse (ASE)		Chez l'adulte		Chez l'enfant
ASE à demi-vie courte	EPREX (époétine alfa)	3 x 50 UI/kg/sem. pour la pré-dialyse et l'hémodialyse 2 x 50 UI/kg/sem. pour la dialyse péritonéale Adaptation mensuelle par paliers de 25 UI/kg/injection	Comme chez l'adulte	
	BINOCRIT (époétine alfa) biosimilaire d'EPREX (voie I.V. uniquement)			
	RETACRIT (époétine zêta) biosimilaire d'EPREX			
	NEORECORMON (époétine bêta)	3 x 40 UI/kg/sem. en IV ou 3 x 20 UI/kg/sem. en SC Adaptation mensuelle par paliers de 25 %, sans dépasser 720 UI/kg/sem. (NEORECORMON) ou 700 UI/kg/sem. (EPORATIO)	Comme chez l'adulte	
	EPORATIO (époétine thêta)			Non indiqué
ASE à demi-vie longue	ARANESP (darbepoetine alfa)	1 x 0,45 µg/kg/sem. (1 x 0,75 µg/kg/2 sem. en pré-dialyse) Adaptation mensuelle par paliers de 25 %	Avant 1 an : non indiqué ≥ 11 ans : comme chez l'adulte	
	MIRCERA (époétine bêta-MPG [méthoxy-polyéthylène glycol])	Non dialysé : 1 x 0,6 µg/kg/2 sem. ou 1 x 1,2 µg/kg/mois Dialysé : 1 x 1,2 µg/kg/mois Adaptation mensuelle par paliers de 25 %	Non indiqué	

Posologie des ASE en phase d'entretien

du traitement d'une anémie symptomatique due à l'insuffisance rénale chronique

Agents stimulant l'érythropoïèse (ASE)		Chez l'adulte			Chez l'enfant
		Pré-dialyse	Dialyse péritonéale	Hémodialyse	
ASE à demi-vie courte	EPREX (époétine alfa)	Jusqu'à 450 UI/kg/sem. en 3 injections par semaine	50 à 100 UI/kg/sem. en 2 injections égales par semaine	75 à 300 UI/kg/sem. en 1 à 3 injections par semaine	90 à 450 UI/kg/sem. en 1 à 3 injections par semaine en fonction du poids
	BINOCRIT (époétine alfa) biosimilaire d'EPREX (voie I.V. uniquement)				
	RETACRIT (époétine zêta) biosimilaire d'EPREX				
	NEORECORMON (époétine bêta)	3 x 40 UI/kg/sem. en IV ou 3 x 20 UI/kg/sem. en SC Adaptation mensuelle par paliers de 20 UI/kg/injection sans dépasser 720 UI/kg/sem.			Comme chez l'adulte
	EPORATIO (époétine thêta)	1 à 3 injections/sem. à la dose requise (adaptation par paliers de 25 % si besoin) sans dépasser 700 UI/kg/sem.			Non indiqué
ASE à demi-vie longue	ARANESP (darbepoetine alfa)	1 injection/sem. ou toutes les 2 semaines (ou par mois en pré-dialyse) à la dose requise			Avant 1 an : non indiqué ≥ 11 ans : comme chez l'adulte
	MIRCERA (époétine bêta-MPG [méthoxy-polyéthylène glycol])	1 injection mensuelle à la dose requise			Non indiqué

Médicaments biologiques et biosimilaires

- Les ASE sont des protéines humaines produites par génie génétique, notamment à partir d'une cellule de mammifère. Il s'agit donc de médicaments biologiques.
- **Un médicament biosimilaire est similaire à un médicament biologique de référence dont le brevet est tombé dans le domaine public.** Il a des propriétés physico-chimiques et biologiques similaires, la même forme pharmaceutique que le médicament biologique de référence ; son efficacité et sa sécurité sont équivalentes.
- Mais en raison de la variabilité biologique des systèmes de production, **les produits biosimilaires ne sont pas strictement identiques aux produits de référence.** La possibilité de substitution d'un biosimilaire à un médicament biologique de référence ne s'applique pas en France. Un traitement commencé avec un ASE ne peut être poursuivi avec un de ses biosimilaires (et réciproquement) qu'en conservant une trace précise de ce changement.
- Dans tous les cas, afin d'améliorer la traçabilité des agents stimulant l'érythropoïèse, **le nom de l'ASE administré doit être clairement précisé dans le dossier du patient.**

Les agents stimulant l'érythropoïèse en cancérologie

- Les ASE sont aussi indiqués en cancérologie, chez les patients ayant une **anémie sous chimiothérapie** (taux d'Hb ≤ 10 g/100 mL), si le retentissement clinique de l'anémie est gênant, en fonction des facteurs de risque individuels ou si l'hémoglobinémie est inférieure à 8 g/100 mL.
- Cette indication n'est pas détaillée dans le présent document.



Validé par la Commission de la Transparence de la HAS, ce document a été élaboré à partir des données de l'AMM, des études disponibles et de l'ensemble des avis de la Transparence.

Ces avis, comme l'ensemble des publications de la HAS, sont disponibles sur www.has-sante.fr

Juin 2013