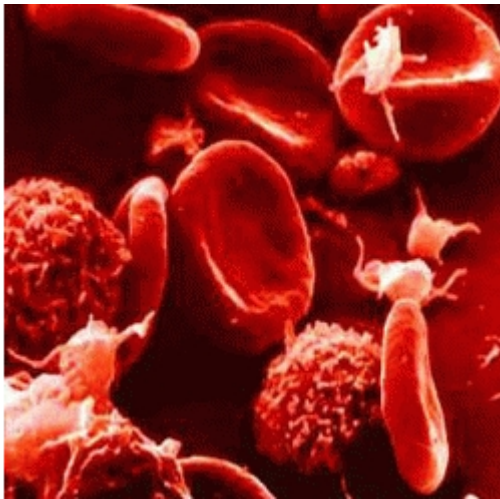


Anémie rénale

Dr Zina Fumeaux

Nyon

Mars 2016



Plan

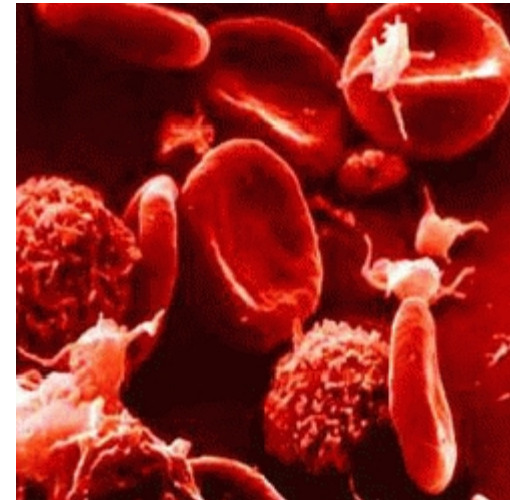
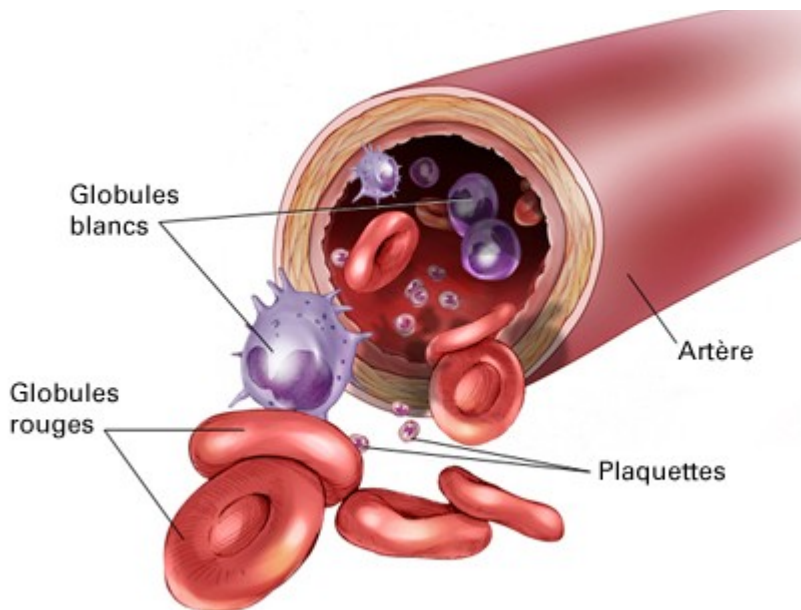
- Définition et généralités
- Causes d'anémie
- Insuffisance rénale chronique et ses conséquences: Anémie rénale
- Prise en charge de l'anémie rénale
 - but du traitement
 - bilan
 - EPO
- Conclusion

Plan

- Définition et généralités
- Causes d'anémie
- Insuffisance rénale chronique et ses conséquences: Anémie rénale
- Prise en charge de l'anémie rénale
 - but du traitement
 - bilan
 - EPO
- Conclusion

Définition et généralités

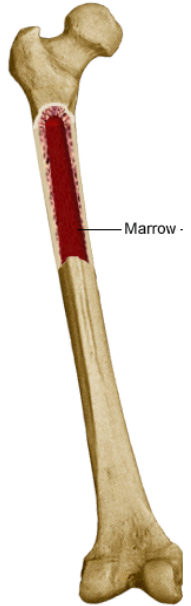
- Anémie: diminution du n° de GR circulants
rechercher cause secondaire



Définition et généralités

- La moelle produit 2 millions d'érythrocytes par seconde.

- La demi-vie des érythrocytes est de 120 jours
- Principal vecteur d'oxygène aux tissus



Plan

- Définition et généralités
- **Causes d'anémie**
- Insuffisance rénale chronique et ses conséquences: Anémie rénale
- Prise en charge de l'anémie rénale
 - but du traitement
 - bilan
 - EPO
- Conclusion

Causes d'anémie

Pertes chroniques: menstruations, pertes digestives

Deficits en fer, vitamine B12 et folate

Maladies chroniques et inflammatoires

Maladies hématologiques

Infiltrations médullaires.....

Causes d'anémie

Pertes chroniques: menstruations, pertes digestives

Déficits en fer, vitamine B12 et folate

Maladies chroniques et inflammatoires

Maladies hématologiques

Infiltrations médullaires.....

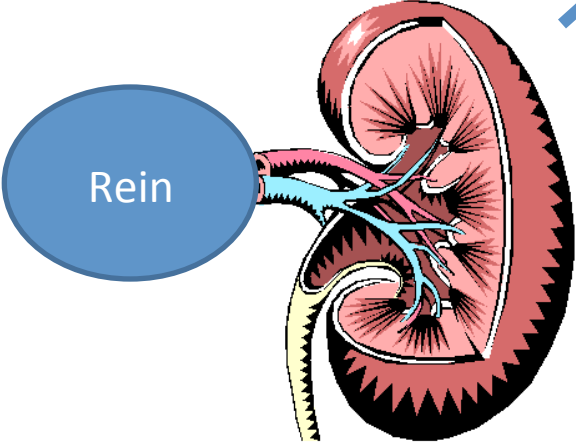
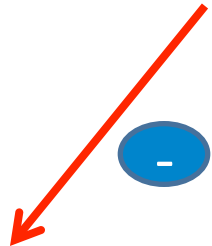
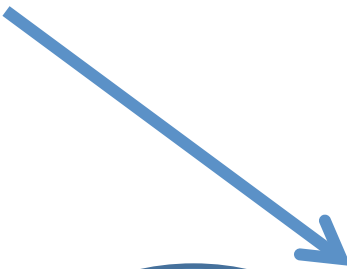
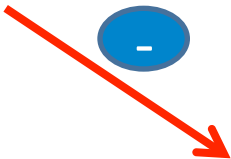
Par exclusion: anémie rénale

IRC
Inflammation chronique
Néoplasies

EPO



Déficit en fer
Déficit vitaminé
Hémopathies
Infiltrations médullaires



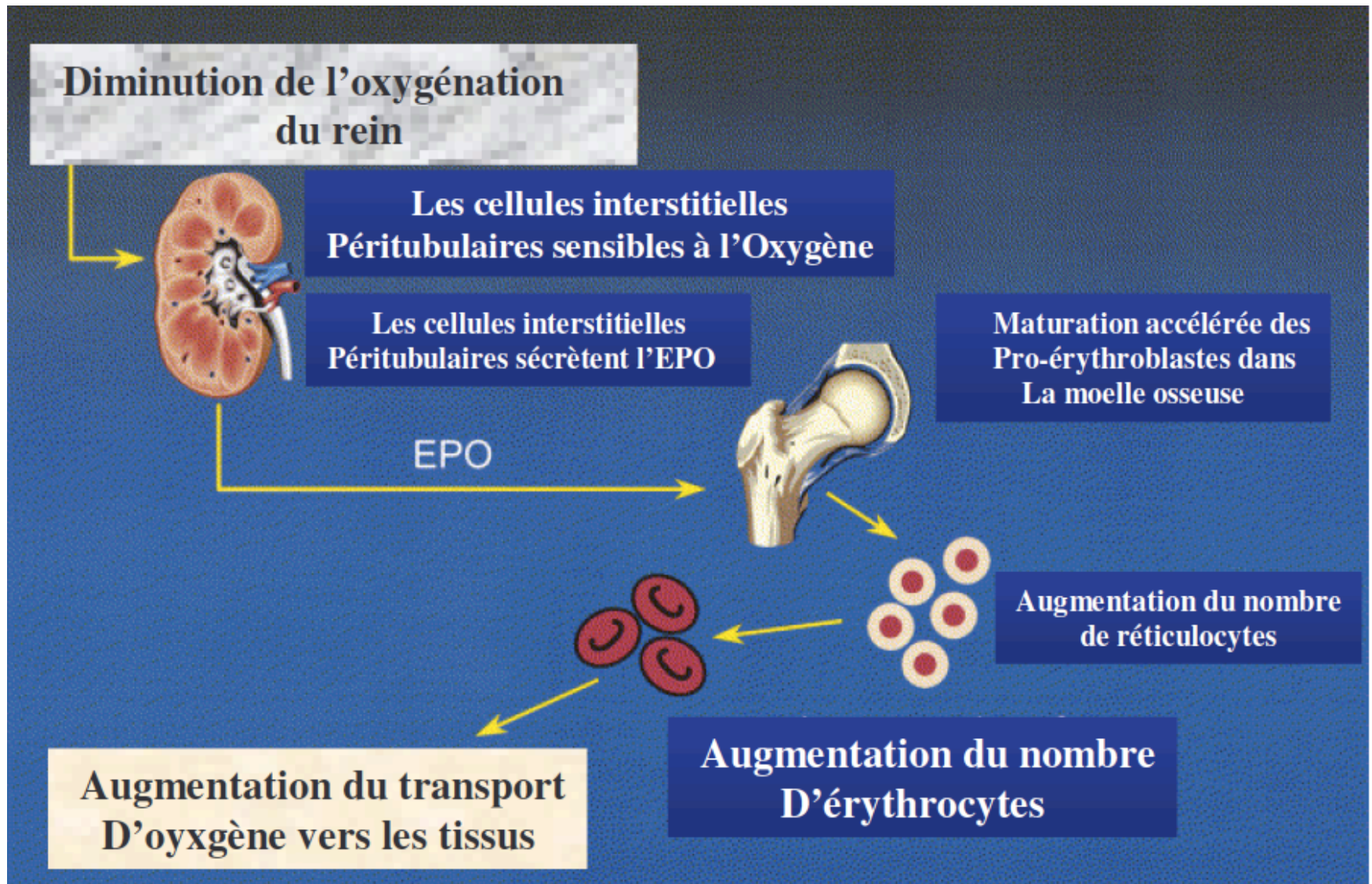
Rein

Moelle osseuse



GR

Rôle du rein dans l'anémie

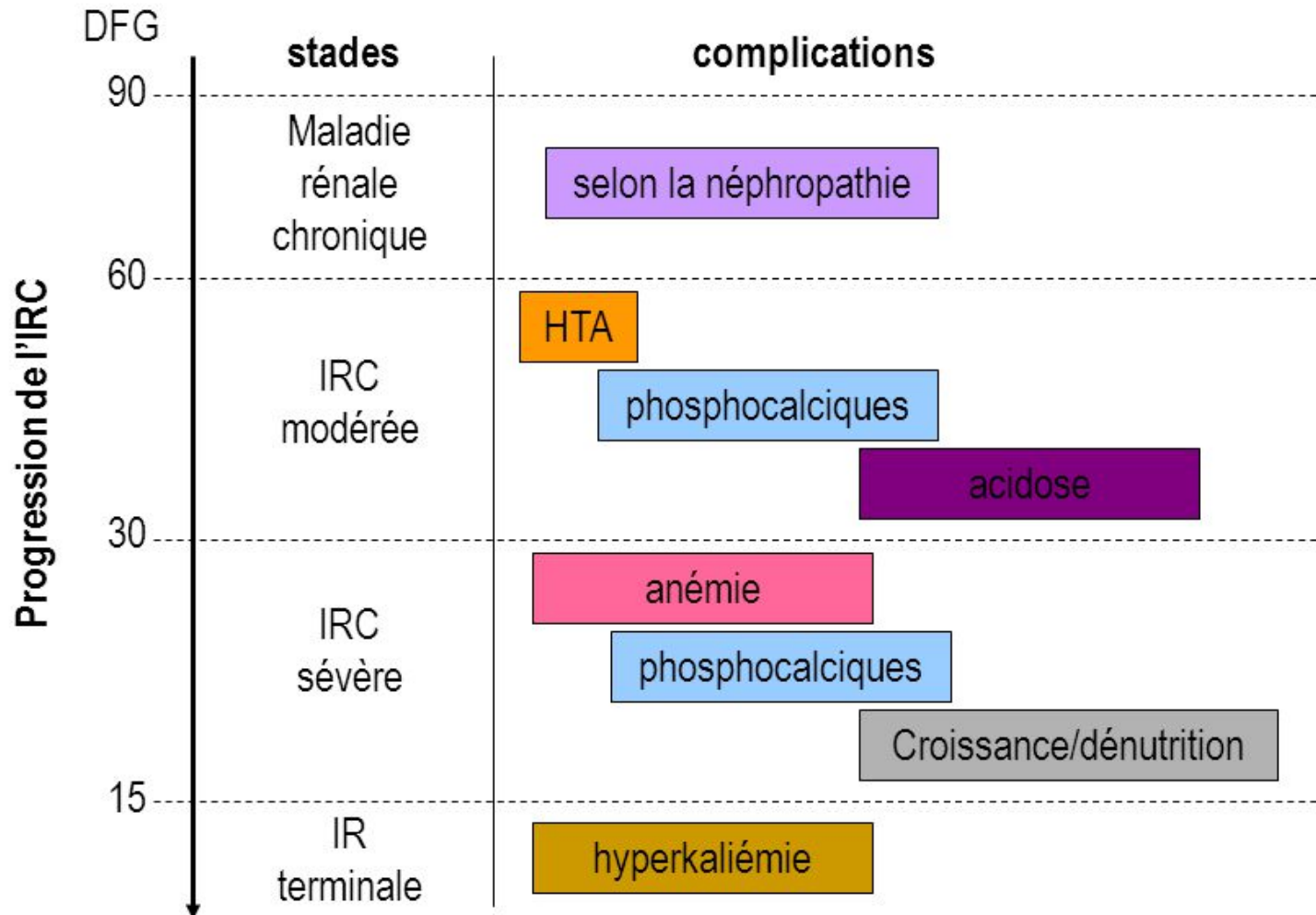


Plan

- Définition et généralités
- Causes d'anémie
- **Insuffisance rénale chronique et ses conséquences: Anémie rénale**
- Prise en charge de l'anémie rénale
 - but du traitement
 - bilan
 - EPO
- Conclusion

Insuffisance rénale chronique

Conséquences



Insuffisance rénale chronique

Anémie rénale

Aspects biologiques de l'anémie:

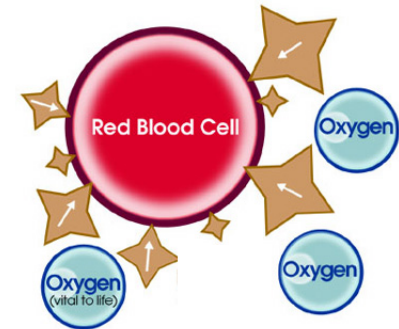
Arégénérative

Normocytaire, normochrome

Insuffisance rénale chronique

Anémie rénale

- Diminution de l'utilisation d'oxygène par les tissus



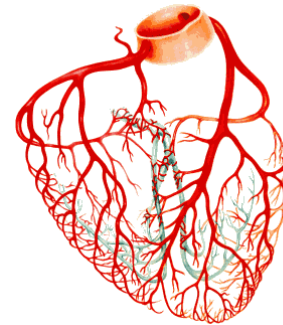
- Augmentation du débit cardiaque et HVG



Insuffisance rénale chronique

Anémie rénale

- Conséquences sur l'état général
- Diminution de l'immunité
- Ischémie coronarienne



Insuffisance rénale chronique

Anémie rénale

- Définition

Taux d'hémoglobine abaissé dans le cadre d'une maladie rénale chronique

<12 g/l femmes

<13.5 g/l hommes

Insuffisance rénale chronique

Anémie rénale

- Définition

Taux d'hémoglobine abaissé dans le cadre d'une maladie rénale chronique

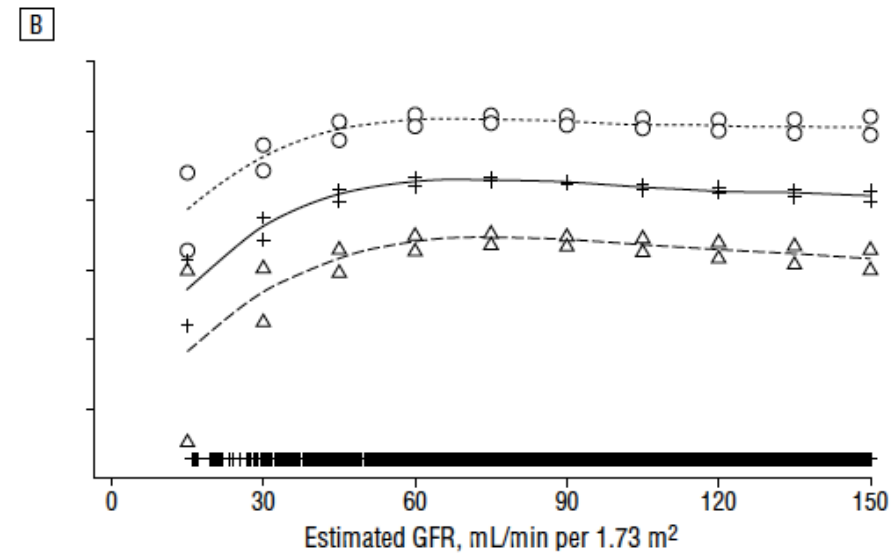
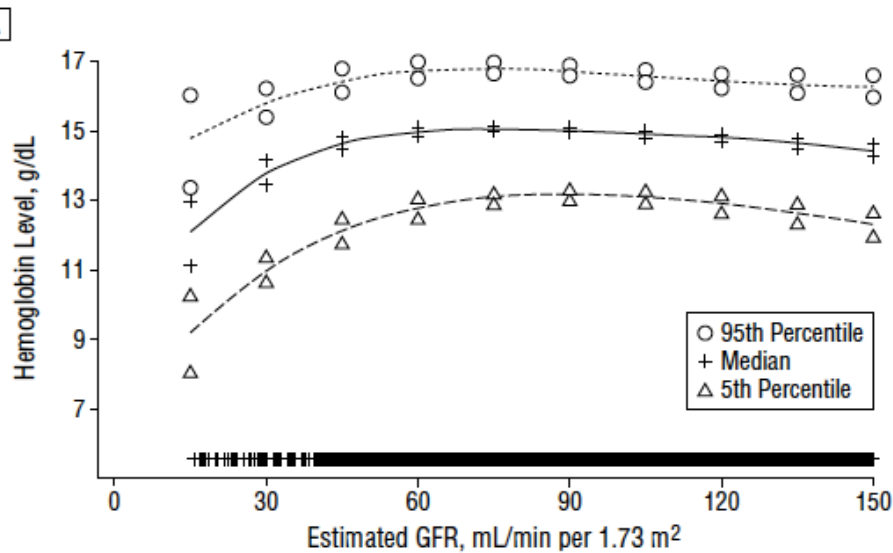
<12 g/l femmes

<13.5 g/l hommes

Diagnostic d'exclusion

Insuffisance rénale chronique

Anémie rénale



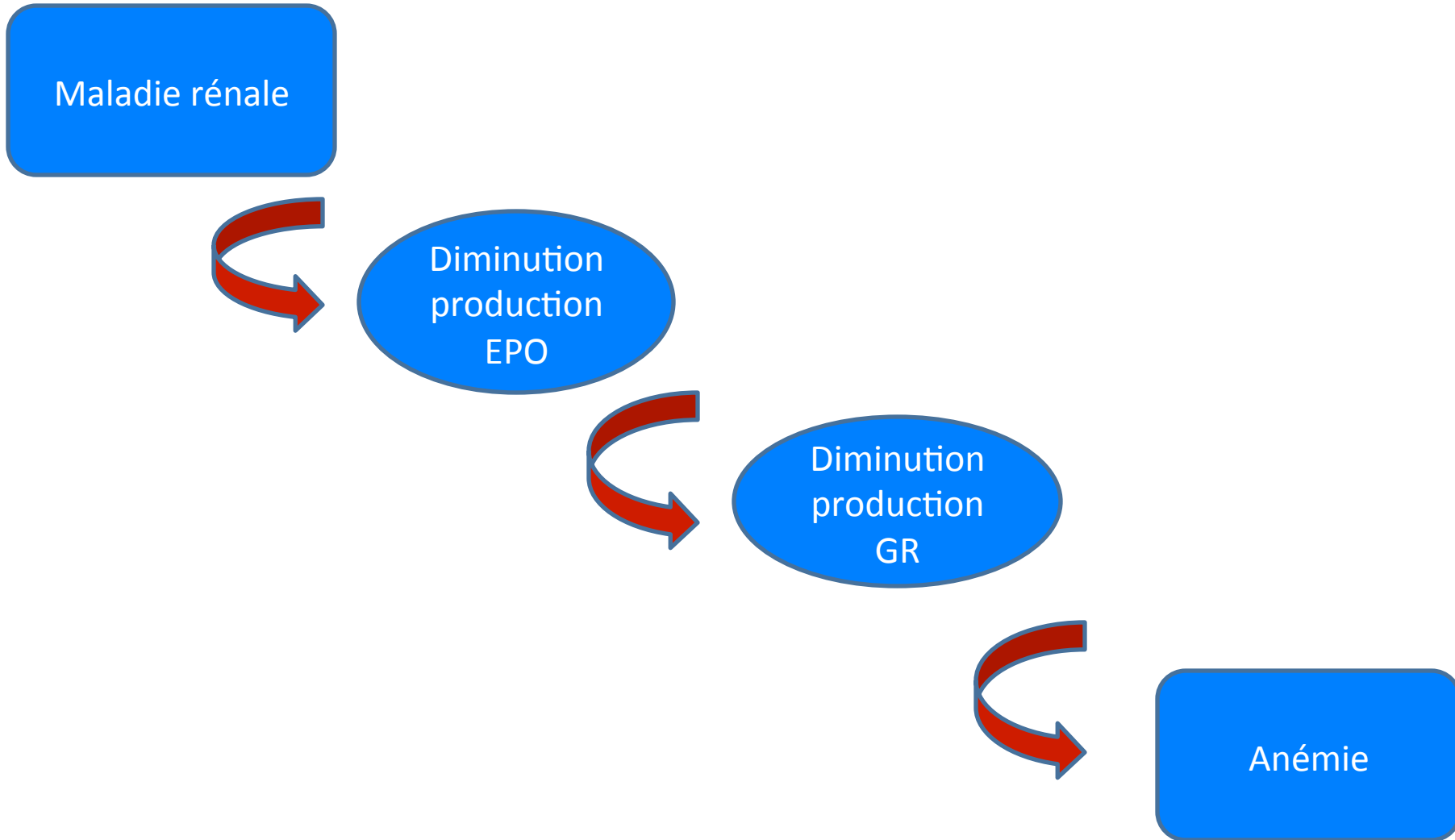
Insuffisance rénale chronique

Anémie rénale

DFG (ml/min/ 1.73m ²)	Hb médiane homme	Hb médiane femme	Prévalence anémie
60	14.9	13.5	1%
30	13.8	12.2	9%
15	12.0	10.3	33%

Insuffisance rénale chronique

Anémie rénale



Plan

- Définition et généralités
- Causes d'anémie
- Insuffisance rénale chronique et ses conséquences: Anémie rénale
- **Prise en charge de l'anémie rénale**
 - but du traitement
 - bilan
 - EPO
- Conclusion

Anémie rénale: buts du traitement

- Augmentation des capacités physiques
- Amélioration des fonctions cognitives ?
- Réversibilité potentielle de l'HVG
- Possible diminution des hospitalisations
- Diminution de la morbidité

Plan

- Définition et généralités
- Causes d'anémie
- Insuffisance rénale chronique et ses conséquences: Anémie rénale
- Prise en charge de l'anémie rénale
 - but du traitement
 - **bilan**
 - EPO
- Conclusion

Anémie rénale: bilan

Réticulocytes; indices masse

Bilan vitaminé: B12, Folates

Bilan ferrique

Recherche de spoliation

Plan

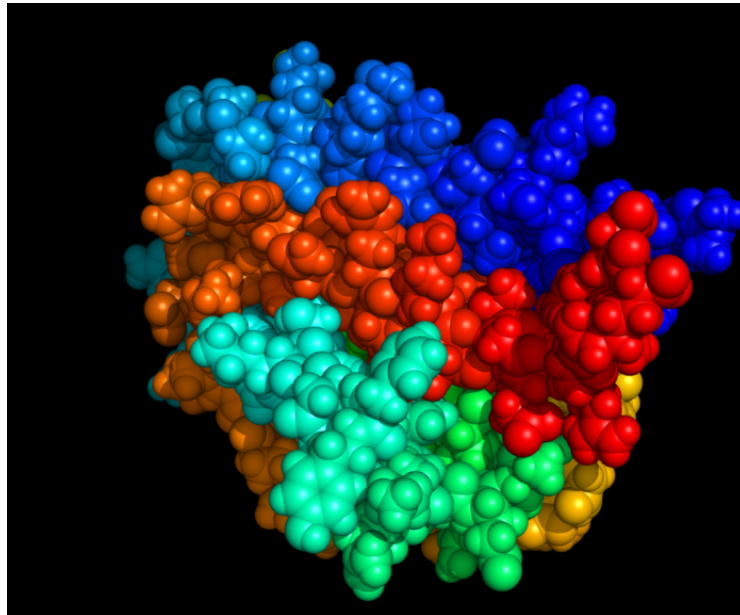
- Définition et généralités
- Causes d'anémie
- Insuffisance rénale chronique et ses conséquences: Anémie rénale
- Prise en charge de l'anémie rénale
 - but du traitement
 - bilan
 - **EPO**
- Conclusion

Anémie rénale:EPO

- 1835: Bright: lien entre rein et anémie.
- 1906: Carnot : facteur humoral rénal nommé **hémopoétine** stimulant l'hématopoïèse: sérum de lapins hypoxiques provoque une réticulocytose chez des lapins non hypoxiques.
- 1948: ce facteur est appelé **érythropoïétine**
- 1977: purification de quelques ml d'EPO à partir de 2000 litres d'urine de patients avec anémie aplastique.
- 1985: clonage du gène de l'EPO
- 1989: Début de la production industrielle d'EPO (Epoétine alfa, Eprex[®] et Epoétine bêta, Recormon[®]).
- NESP: Aranesp[®] (2001); CERA[®] (2008)

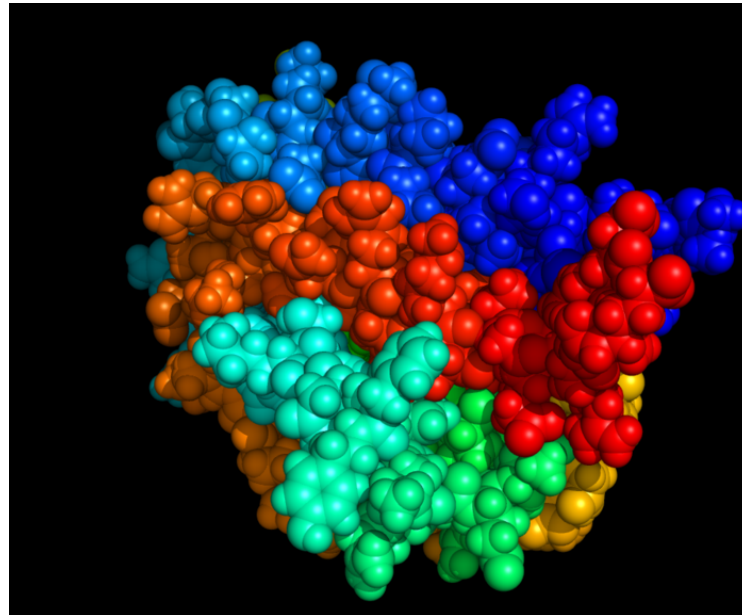
Anémie rénale: EPO

Glycoprotéine de 165 acides aminés -
synthétisée par les cellules péritubulaires
rénales.



Anémie rénale: EPO

Erythropoïétine synthétique: ADN recombinant
Plusieurs molécules qui ne diffèrent que par la
longueur des chaînes glycosylées: **RHuEPO**



Anémie rénale: EPO

- Première génération: EPO α et EPO β diffèrent par la structure carbohydate et la composition de l'isoforme
- Deuxième génération: NESP: novel erythropoiesis stimulating protein: darbépoietin alpha
- Troisième génération: CERA: Continuous erythropoietin receptor activator

Anémie rénale: EPO

- Correction des déficits, notamment ferrique
- ASE: agent stimulant de l'érythropoïèse



époïétine α (Eprex)

cera(Mircera)



époïétine β
(Recormon)

darbépoïétine(Aranesp)



Anémie rénale: EPO

- Biosimilaires:


Epoietin alpha: Binocrit®

Epoietin zeta: Retacrit®

Epoietin theta: Eporatio®

Nom commercial	Molécule	Type de produit	Fabricant	Date sortie
Eprex	Epoétine alfa	Original	Janssen	1988
Binocrit	Epoétine alfa	Biosimilaire	Sandoz	2007
Retacrit	Epoétine alfa	Biosimilaire	Hospira	2007
Néorecormon	Epoétine béta	Original	Roche	1997
Eporatio	Epoétine thêta	Original	Ratiopharm	2009
Aranesp	Darbepoetin alfa	Original	Amgen	2001
Mircera	Epoétine béta- Methoxypolyethylene glycol	Original	Roche	2007

Nom commercial	Durée d'action (demi-vie)	Fréquence des injections IV en hémodialyse	Délai conservation après sortie du réfrigérateur	Forme stylo auto-injectable
Eporex	courte	3 fois par semaine	3 jours	NON
Binocrit	courte	3 fois par semaine	3 jours	NON
Retacrit	courte	3 fois par semaine	3 jours	NON
Néorecormon	courte	3 fois par semaine	3 jours	NON
Eporatio	courte	2 à 3 fois par semaine	3 jours	NON
Aranesp	Longue	1 par sem à 1 par 15 jours	7 jours	OUI
Mircera	Longue	1 par 15 jours ou 1 par mois	1 mois	NON

Nom commercial	Durée d'action (demi-vie)	Fréquence des injections IV en hémodialyse	Délai conservation après sortie du réfrigérateur	Forme stylo auto-injectable
Eporex	courte	3 fois par semaine	3 jours	NON
Binocrit	courte	3 fois par semaine	3 jours	NON
Retacrit	courte	3 fois par semaine	3 jours	NON
Néorecormon	courte	3 fois par semaine	3 jours	NON
Eporatio	courte	2 à 3 fois par semaine	3 jours	NON
Aranesp	Longue	1 par sem à 1 par 15 jours	7 jours	
Mircera	Longue	1 par 15 jours ou 1 par mois	1 mois	NON

Générique

- * Origine chimique
- * Même composition qualitative et quantitative que la référence
- * Même forme pharmaceutique
- * Bioéquivalence avec la référence démontrée par étude de biodisponibilité
- * Pour toutes les indications
- * Dossier abrégé : dossier pharmaceutique – étude de biodisponibilité
- * Inscription au répertoire des génériques → substitution possible

Biosimilaire

- * Origine biologique
- * Mêmes propriétés physico-chimiques et biologiques que la référence
- * Même forme pharmaceutique
- * Bioéquivalence avec la référence démontrée par études pré-cliniques et cliniques
- * En théorie, indication par indication, en termes de qualité, sécurité et efficacité ; mais modulation (cf. paragraphe extension d'indications)
- * Dossier "complet" : pharmaceutique, pré-clinique, clinique
- * Pas d'inscription au répertoire des génériques → pas de substitution

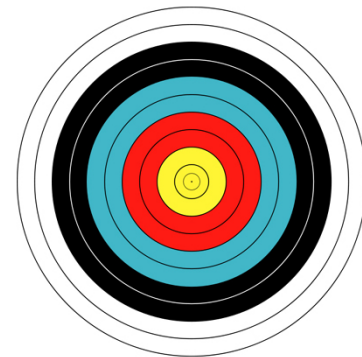
Anémie rénale: EPO

Quand prescrire l'EPO?

Quand l'Hémoglobine diminue en dessous de
110g/l

Cible idéale: 11-12g/l

Ne pas dépasser 12g/l



Anémie rénale: EPO

Quand prescrire l'EPO?



Quand le patient est symptomatique



Anémie rénale: traitement

Et que dit la littérature médicale:

Cible hémoglobine?



Etudes solides, randomisées contrôlées

Anémie rénale: traitement



- Etude CHOIR: 2006

1432 patients en IRC (GFR: 15-50)

Epoietin Alpha

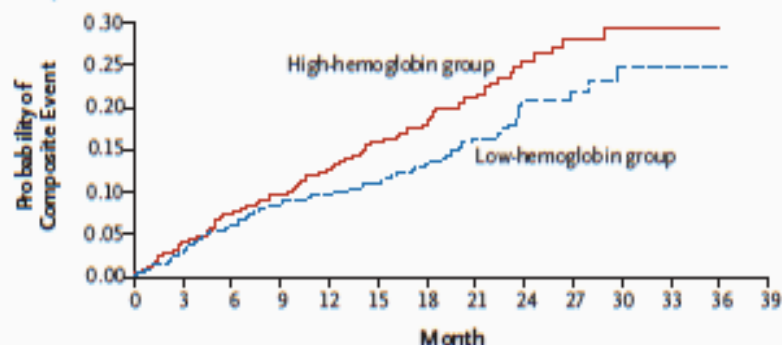
2 cibles d'Hb: 13,5g/l 11,3g/l

Durée 16 mois

EP primaire: Décès, infarctus, IC, AVC

A

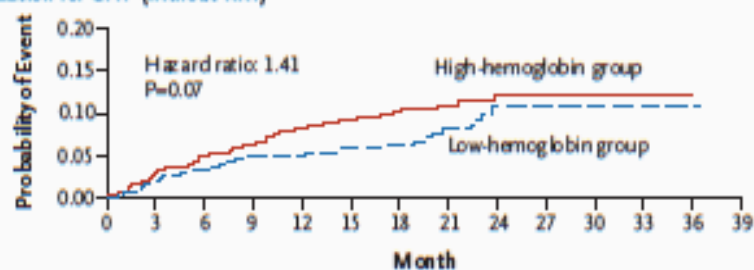
Primary Composite End Point



No. at Risk

High-hemoglobin	715	654	587	520	457	355	270	176	101	72	55	23
Low-hemoglobin	717	660	594	539	499	397	293	182	107	67	44	23

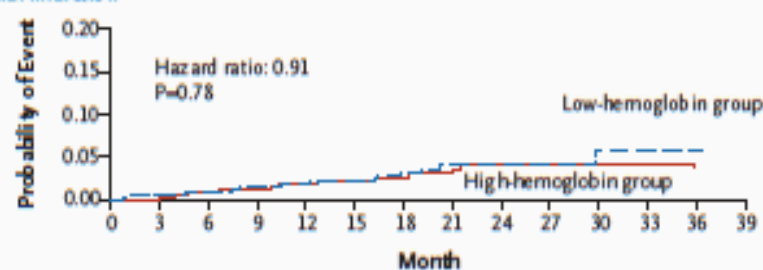
B Hospitalization for CHF (without RRT)



No. at Risk

High-hemoglobin	715	656	591	523	461	359	273	179	102	73	56	23
Low-hemoglobin	717	663	596	544	504	402	299	187	111	70	45	24

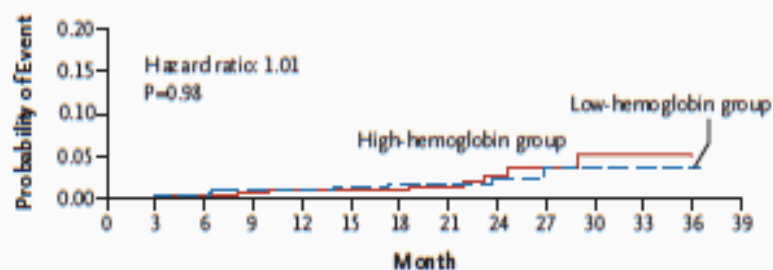
C Myocardial Infarction



No. at Risk

High-hemoglobin	715	674	612	543	487	387	295	193	113	79	59	25
Low-hemoglobin	717	672	609	560	520	415	307	192	115	73	49	26

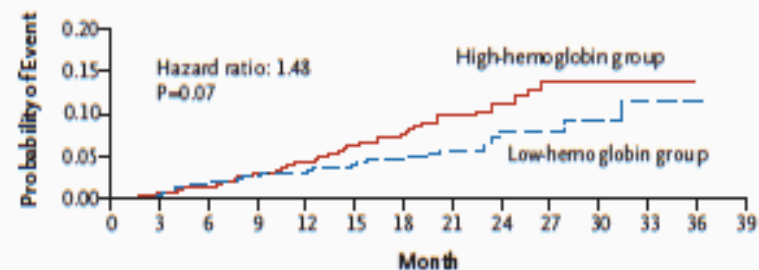
D Stroke



No. at Risk

High-hemoglobin	715	672	611	543	487	386	295	195	113	79	59	25
Low-hemoglobin	717	675	608	559	518	414	306	193	115	72	48	25

E Death



No. at Risk

High-hemoglobin	715	675	614	545	490	389	297	196	114	80	60	25
Low-hemoglobin	717	676	610	564	523	418	310	195	117	74	49	26

Anémie rénale: traitement

- Etude CREATE: 2006

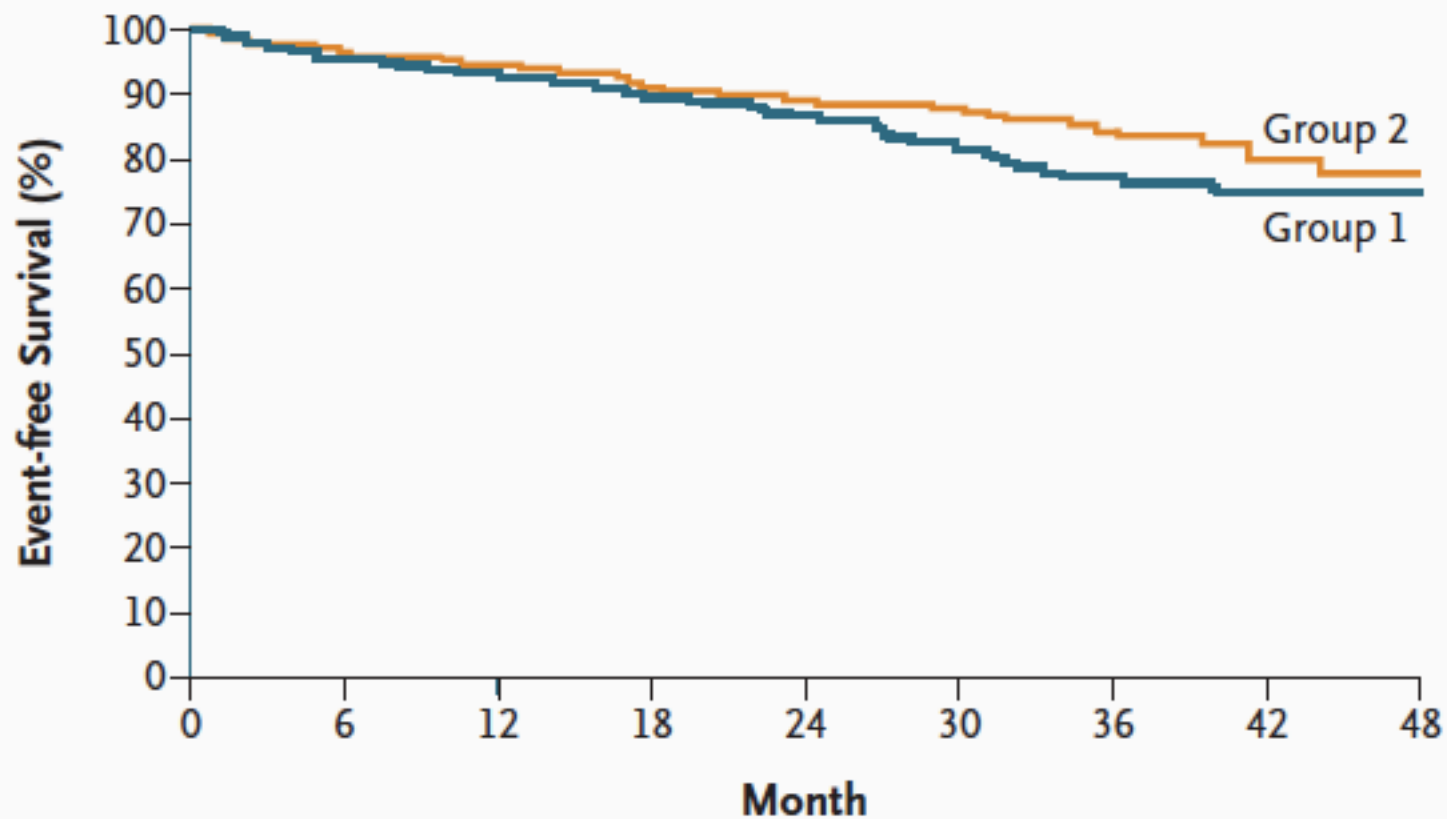
603 patients en IRC (GFR: 15-35)

Epoietin Beta

2 cibles d'Hb: 13-15g/l 10,5-11,5g/l

Durée 3 ans

EP primaire: Décès, infarctus, IC, AVC, angor, hospitalisation prolongée.

A**No. at Risk**

Group 1	301	279	268	249	207	158	97	56	2
Group 2	302	286	272	257	223	177	121	61	2

Anémie rénale: traitement

- Etude TREAT: 2009

4038 patients diabétiques en IRC (GFR: 20-60)

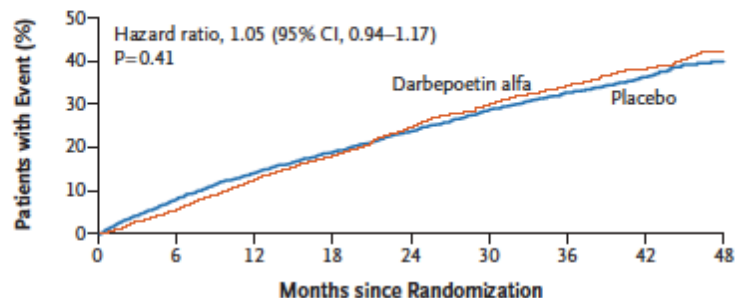
Darbépoïétine

2 groupes: Hb: 130g/l Placebo (minimum 90g/l)

Durée: 48 mois

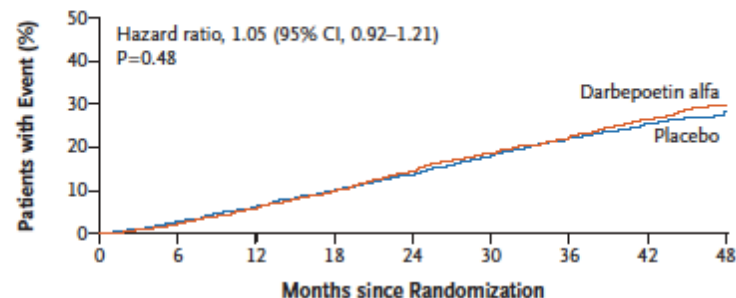
EP primaire: Décès ou événement CV, décès ou IRT

A Cardiovascular Composite End Point



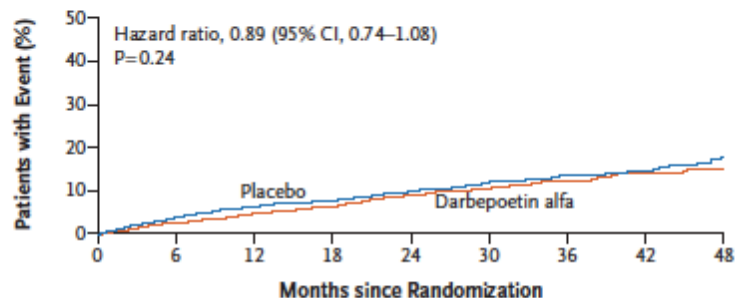
No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Darbeopetin alfa	2012	1882	1717	1515	1180	817	551	318	130
Placebo	2026	1836	1687	1487	1178	834	529	319	122

B Death from Any Cause



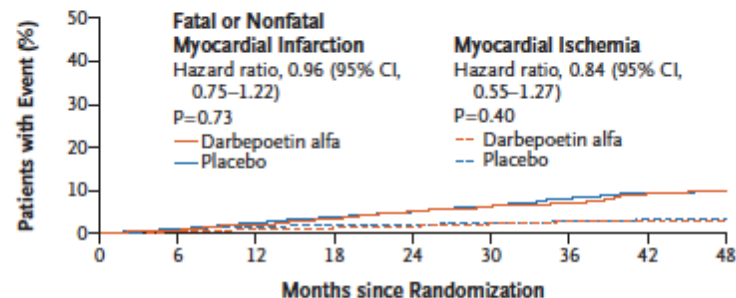
No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Darbeopetin alfa	2012	1947	1847	1659	1337	945	655	386	164
Placebo	2026	1943	1839	1652	1345	970	636	385	156

C Fatal or Nonfatal Congestive Heart Failure



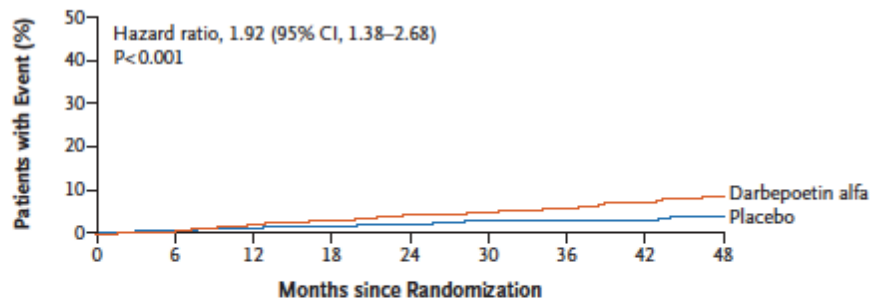
No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Darbeopetin alfa	2012	1890	1742	1525	1191	819	555	319	136
Placebo	2026	1859	1702	1495	1187	835	519	307	115

D Fatal or Nonfatal Myocardial Infarction and Myocardial Ischemia

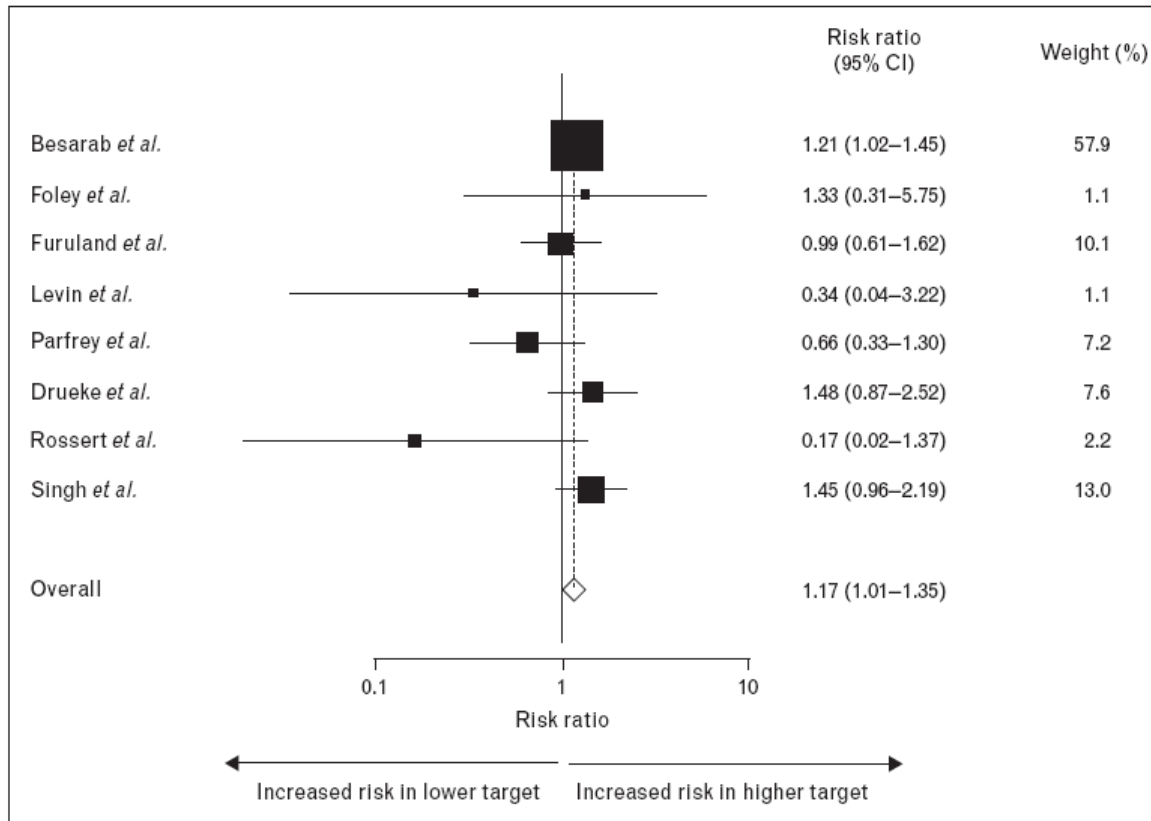


No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Fatal or Nonfatal Myocardial Infarction									
Darbeopetin alfa	2012	1920	1785	1566	1232	851	577	325	137
Placebo	2026	1907	1765	1550	1235	863	539	324	123
Myocardial Ischemia									
Darbeopetin alfa	2012	1924	1794	1583	1255	869	597	347	146
Placebo	2026	1906	1767	1561	1251	880	556	338	132

E Fatal or Nonfatal Stroke



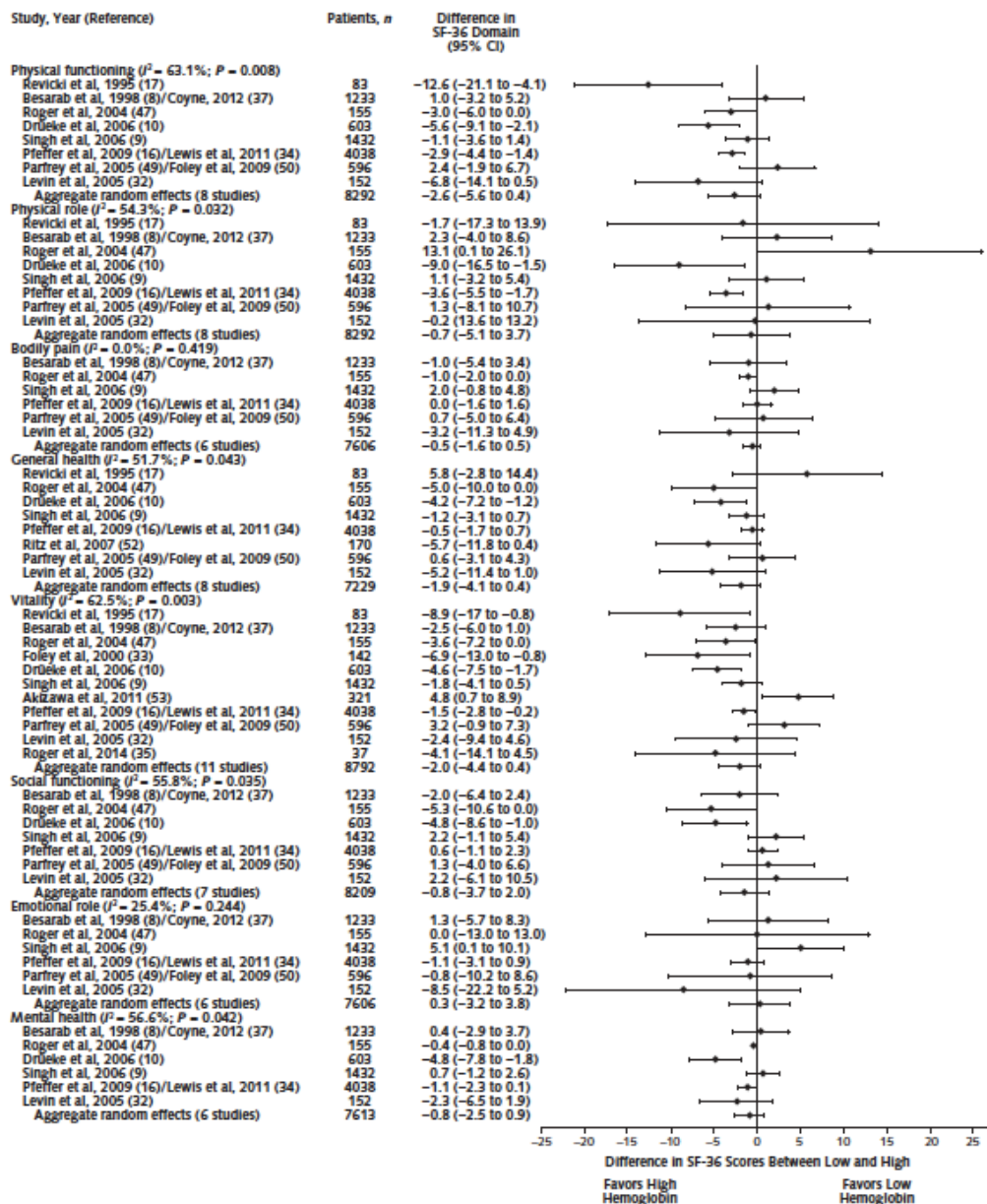
No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Darbeopetin alfa	2012	1923	1787	1581	1247	863	590	341	141
Placebo	2026	1914	1783	1575	1262	886	561	338	132



Phrommintikul A. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis *Lancet* 2007; 369: 381–88

Annals of Internal Medicine

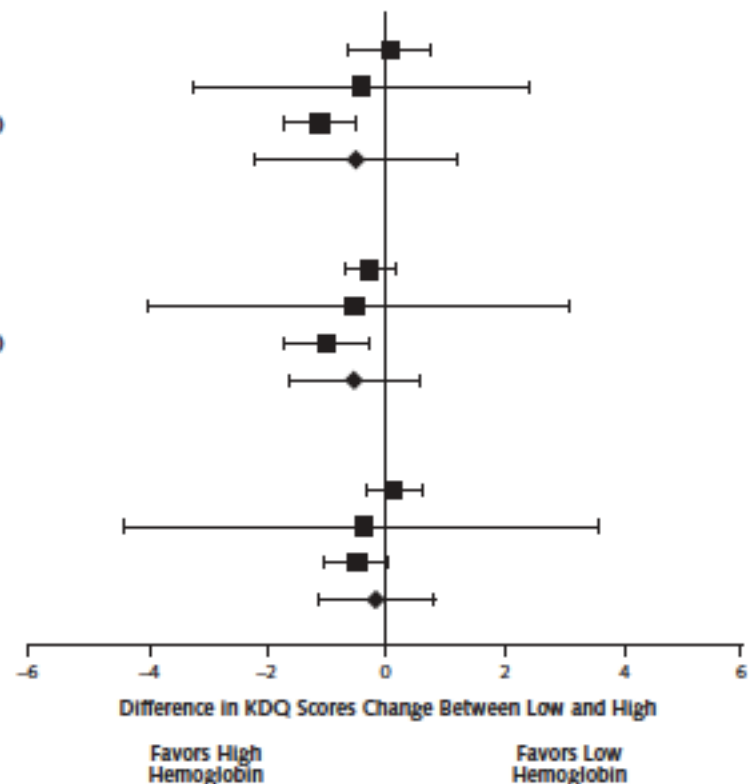
Established in 1927 by the American College of Physicians



Annals of Internal Medicine

Established in 1927 by the American College of Physicians

Study, Year (Reference)	Patients, <i>n</i>	Difference in KDQ Domain (95% CI)
Physical ($I^2 = 67.9\%$; $P = 0.044$)		
Foley et al, 2000 (33)	142	0.1 (-0.6 to 0.7)
Furuland et al, 2003 (48)	416	-0.4 (-3.2 to 2.4)
Muirhead et al, 2011 (46)	80	-1.1 (-1.7 to -0.5)
Aggregate random effects (3 studies)	638	-0.5 (-2.2 to 1.2)
Fatigue ($I^2 = 35.7\%$; $P = 0.211$)		
Foley et al, 2000 (33)	142	-0.3 (-0.7 to 0.2)
Furuland et al, 2003 (48)	416	-0.5 (-4.0 to 3.1)
Muirhead et al, 2011 (46)	80	-1.0 (-1.7 to -0.3)
Aggregate random effects (3 studies)	638	-0.5 (-1.6 to 0.5)
Depression ($I^2 = 42.6\%$; $P = 0.175$)		
Foley et al, 2000 (33)	142	0.2 (-0.3 to 0.6)
Furuland et al, 2003 (48)	416	-0.4 (-4.4 to 3.6)
Muirhead et al, 2011 (46)	80	-0.5 (-1.0 to 0.0)
Aggregate random effects (3 studies)	638	-0.2 (-1.1 to 0.8)



Anémie rénale: traitement

- L'EPO : iv ou s.cut
- Dose initiale: 80-120 U/kg/sem en 1-2 X
- La voie i.v. nécessite 20-50% d'EPO en plus.
- Aranesp[®] (darbepoietin): 1x/2 sem voire 1x/4 sem, même dose i.v. ou s.c.
- Cera: Mircera[®] : 1/mois

Anémie rénale: traitement

- Chez qui doit on prescrire de l'EPO:
Si Hb

Anémie rénale: traitement

- Chez qui doit on prescrire de l'EPO:
Si Hb \leq 10g/l

Anémie rénale: traitement

- Chez qui doit on prescrire de l'EPO:
 - Si Hb \leq 10g/l
 - Si symptômes

Anémie rénale: traitement

- Chez qui doit on prescrire de l'EPO:
 - Si Hb \leq 10g/l
 - Si symptômes
 - Si pas d'autre cause

Anémie rénale: traitement

- Chez qui doit on prescrire de l'EPO:
 - Si Hb \leq 10g/l
 - Si symptômes
 - Si pas d'autre cause
 - Chez dialysé et non dialysé

Anémie rénale: traitement

- Quelle cible d'hémoglobine?

Anémie rénale: traitement

- Quelle cible d'hémoglobine?
10-12g/l

Au delà, augmentation du risque CV, d'AVC,
thrombose de la FAV

Pas de bénéfice sur la qualité de vie

Anémie rénale: traitement

- Quelle voie d'administration?

Pré-dialyse: sous cutanée

Dialyse: sous cutanée ou IV sauf

Anémie rénale: traitement

- Quelle voie d'administration?

Pré-dialyse: sous cutanée

Dialyse: sous cutanée ou IV sauf

Binocrit®

Anémie rénale: traitement

- Où l'administrer en dialyse?

Anémie rénale: traitement

- Où l'administrer en dialyse?

Ligne veineuse

N'importe quel moment y compris au moment de la restitution

Anémie rénale: traitement

- Quel dosage d'EPO?

Anémie rénale: traitement

- Quel dosage d'EPO?

Dépend du type d'EPO

De l'importance de l'anémie

Dosage maximum

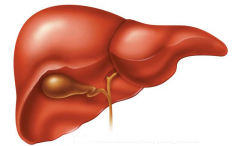
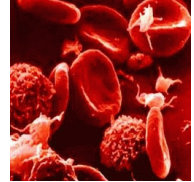
300U/kg/sem: époietine

1,5ug/kg/sem: darbepoietine

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

Anémie rénale: le Fer

- Fer
 - $\frac{3}{4}$ circulant, dans les GR
 - $\frac{1}{4}$ stocké, foie et moelle osseuse
- Fixe l'oxygène
- Diminution du fer= diminution de l'érythropoïèse
- Les besoins quotidiens:
 - Homme: 10-15 mg/j
 - Femme: 20 mg/j



Anémie rénale: le Fer

- Ferritine: **Stockage** du fer
Très spécifique (si ↓: réserves ↓)
Peu sensible (augmente si inflammation)
Déficit absolu en fer: ferr < 200

Cible en dialyse: 200-500ug/l

Anémie rénale: le Fer

- Taux de saturation transferrine:
 - Fer **fonctionnel**, utilisable
 - Prédicteur de la réponse au fer -

Déficit fonctionnel: ferr>100 et sat<20%

Cible en dialyse: 20-30%

Anémie rénale: le Fer

- Diminution des réserves par augmentation du turn over des GR
- Perte de fer en hémodialyse: 2-3 g/an
- Augmentation de l'Hepcidine qui diminue l'absorption intestinale de fer
- Meilleure efficacité de l'EPO si réserves en fer adéquates

IRC état de résistance au fer

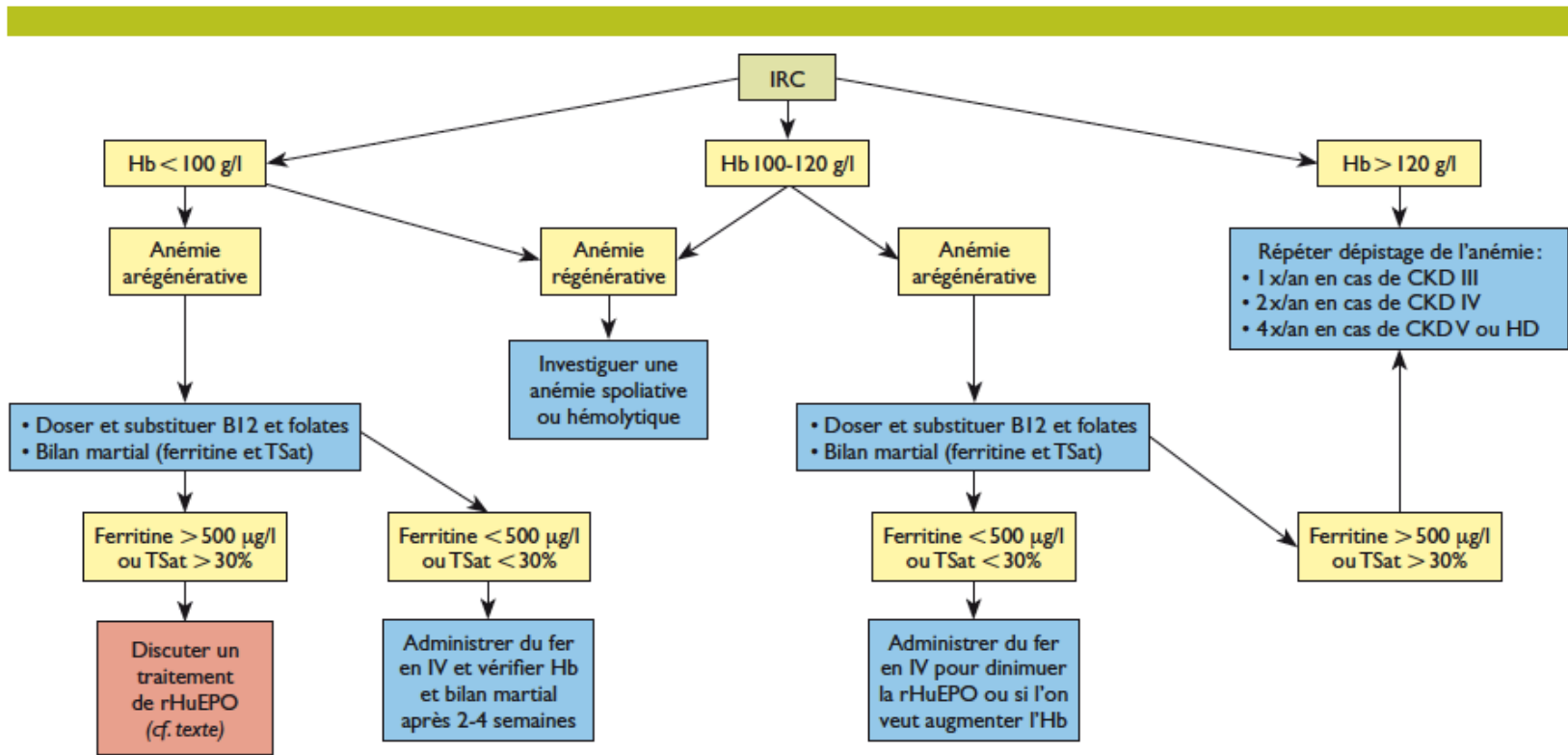
Anémie rénale: le fer

- Risques liés à l'administration de fer:

Accumulation hépatique

Augmentation de l'athérosclérose liée au stress oxydatif

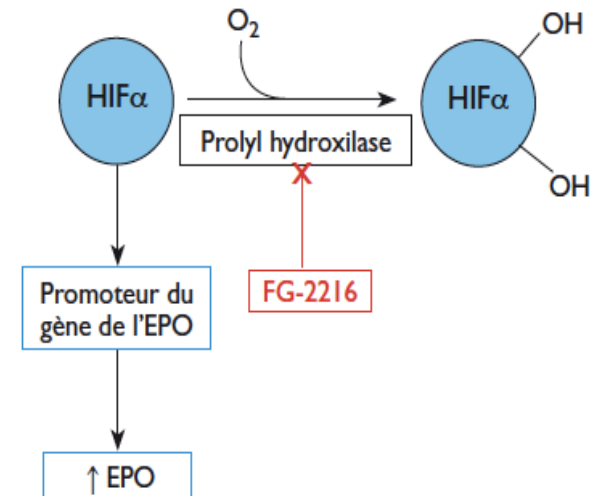
Augmentation du risque d'hospitalisation et de décès si dose mensuelle > 400mg/mois (?)



Nouvelles perspectives

- Peginesatide: peptide agoniste du récepteur à l'EPO: retiré du marché.
- Régulateurs de l'hepcidine
- FG 4592 (Roxadustat):
- augmentation du HIF:

Augmentation l'érythropoïèse



Conclusions

- Efficacité comparable des différentes EPO
- Probable avantage économique avec les EPO de longue durée
- Bénéfices évidents comparativement aux transfusions, mais attention à la toxicité propre de l'EPO
- Personnalisation des valeurs cibles d'hémoglobine en fonction des co-morbidités.



EPO

avec ça, tu sens plus
les km
qu'il disait ...

J'ai

peut-être un peu trop
forcé sur l'eau ...

E P O.
eau pastis olives