

## L'ÉRYTHROPOÏÉTINE : LES FORMES PHARMACEUTIQUES ET LES INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Chebl MOURANI<sup>1</sup>, Samir MALLAT<sup>2</sup>, Ziad SAYAH<sup>3</sup>, Georges HAGE<sup>4</sup>

Mourani C, Mallat S, Sayah Z, Hage G. L'érythropoïétine : les formes pharmaceutiques et les indications thérapeutiques. *J Méd Lib* 2005 ; 53 (3) : 168-176.

**ABSTRACT : Erythropoietin is a growth factor specific of the erythroid cells. The erythropoietin gene was first cloned in 1985, and very rapidly the first clinical studies started. The drug was first used in France in 1988 for the treatment of the anemia of hemodialysis patients with end-stage renal disease. Then the indication also included the treatment of the anemia in children on hemodialysis, the anemia of the adults on peritoneal dialysis, and the renal anemia of adults with renal diseases suffering from chronic renal failure. In addition to renal insufficiency, the recombinant human erythropoietin has other indications :**

- **Treatment and prevention of anemia in premature babies.**
- **To increase autologous blood donation before elective surgery.**
- **Prevention and treatment of anemia in adult patients with solid tumors treated with chemotherapy.**

### 1. INTRODUCTION

Le plasma sanguin des mammifères anémiques contient un facteur capable d'élever l'érythropoïèse lorsqu'on l'administre à un animal normal. Cette substance que l'on pensait être élaborée au niveau des reins, a été appelée érythropoïétine en 1948 [1]. En 1957, Jacobson a démontré le rôle du rein dans la synthèse de l'érythropoïétine. En décembre 1983, le gène de l'érythropoïétine humaine a été cloné en Californie. [2].

### 2. L'ÉRYTHROPOÏÉTINE PHYSIOLOGIQUE

#### 2.1. Introduction

L'érythropoïétine est le facteur de croissance spécifique de la lignée érythroblastique. Elle stimule à la fois la prolifération et la différenciation des progéniteurs éry-

throïdes. L'érythropoïétine est produite essentiellement dans le rein par les cellules rénales périlitubulaires d'origine fibroblastique, et accessoirement dans le foie. Sa synthèse est contrôlée par la pression partielle en oxygène dans les tissus [1, 3-4].

#### 2.2. Structure et génétique

La molécule d'érythropoïétine physiologique est une protéine de 165 acides aminés, ayant un poids moléculaire variant de 18000 Daltons à 39000 Daltons. Le gène humain de l'érythropoïétine est unique, il est formé de 5 exons et de 4 introns, localisé sur le chromosome 7 (q21) [1-3].

#### 2.3. Sites de production dans l'organisme

L'érythropoïétine est synthétisée essentiellement par le rein hypoxique au niveau de l'appareil juxta-glomérulaire par une sous-population de cellules périlitubulaires situées dans le cortex rénal et la médullaire externe. Il existe aussi une synthèse hépatique minime. Pendant la vie fœtale la synthèse est surtout hépatique [1, 3-4].

#### 2.4. Mécanisme d'action

L'érythropoïétine agit sur la moelle osseuse en stimulant la prolifération et la maturation terminale des cellules érythroïdes, à noter que la CFU-E est sa cible principale. Par ailleurs, l'érythropoïétine stimule la lignée mégacaryocyto-plaquettaire [2-3].

#### 2.5. Récepteurs à l'érythropoïétine

Au niveau de la moelle osseuse, l'érythropoïétine se lie à et active des récepteurs sur les précurseurs érythroblastiques et les érythroblastes [5]. Le gène codant pour les récepteurs de l'érythropoïétine est situé en 19p [3].

#### 2.6. Facteurs affectant la production de l'érythropoïétine

Bien que l'oxygénation artérielle rénale soit le facteur majeur dans la régulation de son feedback [4], la production d'érythropoïétine est aussi sous le contrôle d'autres facteurs [4] :

- hormonaux comme les androgènes, la somathormone, la thyroxine, l'insuline, la prolactine, le système rénine-angiotensine [1].
- vitaminiques (B12, folates, B6).
- minéraux (fer, cobalt, zinc, etc.) [3].

#### 2.7. Variation des taux de l'érythropoïétine

Le taux d'érythropoïétine est augmenté de façon réactionnelle dans presque toutes les anémies. Une anémie

Services de <sup>1</sup>Pédo-néphrologie, <sup>2</sup>Néphrologie, <sup>4</sup>Pédiatrie, CHU Hôtel-Dieu de France et <sup>3</sup>Faculté de Pharmacie, Université Saint-Joseph, Beyrouth, Liban.

Correspondance à : Docteur Chebl Mourani. Hôtel-Dieu de France. B. P. 16-6830. Beyrouth, Liban.

E-mail : [mourani@inco.com.lb](mailto:mourani@inco.com.lb)

non régénérative, sans augmentation du taux des réticulocytes, traduit soit une insuffisance de production (c'est le cas de l'anémie de l'insuffisance rénale, améliorée par l'administration de l'érythropoïétine), soit une incapacité de la moelle à répondre à la stimulation par l'érythropoïétine [3].

En pathologie on connaît des polyglobulies dues à une hypersécrétion d'érythropoïétine, soit « appropriée », (par exemple dans l'insuffisance respiratoire, en raison d'une hypoxie tissulaire), soit « inappropriée » (par exemple hypersécrétion d'érythropoïétine dans certains cancers du rein) [3].

### 3. R-Hu-EPO

#### 3.1. Préparation

L'extraction de l'érythropoïétine (EPO) de ses seules sources naturelles n'assure pas les quantités nécessaires pour répondre aux besoins thérapeutiques [5]. La production massive d'érythropoïétine ne peut être envisagée que par des techniques de génie génétique [5]. Les techniques de l'ADN recombinant sont les seuls moyens disponibles pour produire des protéines à une moyenne ou grande échelle. Des chercheurs des firmes Genetics Institute et Amgen [6] ont pu déterminer la composition en acides aminés de petites séquences d'érythropoïétine pures et ont pu construire un nombre de polynucléotides correspondants. Avec ces nucléotides comme matrice, on a pu identifier le gène de l'érythropoïétine et l'isoler [6]. Une lignée de cellules de mammifères a été ensuite transformée en utilisant le gène humain de l'érythropoïétine en le plaçant dans un vecteur. Ces cellules transfectées produisaient ensuite l'EPO. L'érythropoïétine humaine recombinante a des propriétés physiques, structurales, immunologiques et biologiques identiques à celles de l'érythropoïétine endogène.

#### 3.2. Cinétique

La pharmacocinétique de la R-Hu-EPO administrée par voie intraveineuse (IV) ou sous-cutanée (SC) diffère remarquablement [7].

IV : Le pic des concentrations sériques est observé immédiatement après administration IV de l'EPO. L'érythropoïétine intraveineuse a une demi-vie de 8 à 10 heures après administration de dose unique, mais le  $t_{1/2}$  diminue à presque 6 heures avec des doses répétées [8]. Donc l'administration par IV est caractérisée par des pics brefs dans les taux plasmatiques dus à un volume de distribution petit, presque égal au volume plasmatique [5]. On a un taux efficace pendant à peu près 24 heures [9].

SC : D'autre part les injections SC donnent une libération lente d'érythropoïétine à partir des dépôts sous-cutanés, assurant des taux plasmatiques plus faibles mais plus durables [5]. En fait, les pics plasmatiques sont atteints 5 à 18 heures après administration par voie SC de l'érythropoïétine [8], puis les taux plasmatiques diminuent pendant les premières 12 à 24 heures à un taux

maximal plus modéré, et diminuent très lentement au cours des heures. Par conséquence, après plus de 100 heures d'une injection unique [7] par SC, les taux de R-Hu-EPO continuent à être élevés.

Bien que les sites de métabolisation n'ont pas été établis, on a pu montrer que la majorité de la dose d'EPO est éliminée par voie hépatique. L'excrétion rénale joue un rôle minime avec jusqu'à 10% de l'érythropoïétine éliminée inchangée dans les urines de sujets sains [8].

#### 3.3. L'érythropoïétine $\alpha$ et l'érythropoïétine $\beta$

Ce sont deux formes de l'érythropoïétine recombinante, toutes les deux synthétisées dans des cellules d'ovaire de hamster chinois. Les différences entre les isoformes de l'érythropoïétine  $\alpha$  et  $\beta$ , et les légères différences inter lots, semblent être dues aux différences glycolytiques. Il n'a pas été prouvé que l'érythropoïétine  $\alpha$  et  $\beta$  diffèrent par leur efficacité clinique et thérapeutique [10].

#### 3.4. Doses et schémas thérapeutiques

Il est recommandé qu'une dose relativement faible soit employée initialement (par exemple 50 à 100 UI/kg IV 3 fois par semaine), augmentant progressivement si aucune élévation significative n'est observée au bout de 4 semaines au niveau du nombre des réticulocytes, au niveau de l'hématocrite, et/ou de l'hémoglobine. Un hématocrite à atteindre de 30 à 35% et/ou un taux d'hémoglobine à atteindre de 10 à 12 g/dl sont suggérés, avec une thérapie de maintien convenablement ajustée [8]. Quelle que soit la modalité thérapeutique retenue, l'administration d'érythropoïétine comporte toujours deux phases : une phase de correction de l'anémie, et une phase d'entretien :

1) *Phase de correction rapide de l'anémie* : La dose d'érythropoïétine administrée initialement 3 fois par semaine est de 50 UI/kg par voie intraveineuse, ou de 25 UI/kg par voie sous-cutanée. L'adaptation ultérieure des doses d'érythropoïétine, réalisée toutes les 2 semaines, est fonction de la variation du taux d'hémoglobine de la période immédiatement précédente. Une élévation de l'hémoglobininémie supérieure ou égale à 1 g/dl sera considérée comme significative. Trois cas se présentent : 1) l'augmentation de l'hémoglobininémie est significative, comprise entre 1 et 2 g/dl, la dose de l'érythropoïétine reste inchangée, sauf si l'objectif 10-11 g/dl est atteint ; 2) l'augmentation de l'hémoglobininémie est supérieure à 2 g/dl, la dose d'érythropoïétine doit alors être réduite (25 à 50% de la dose précédente) ; 3) le taux d'hémoglobine n'augmente pas significativement ou même baisse, la dose d'érythropoïétine doit alors être augmentée (25 à 50%). Avec un objectif final de l'hémoglobininémie voisin de 10 à 11 g/dl, la correction de l'anémie est ainsi habituellement obtenue en 6 à 8 semaines [9].

Lors de la phase d'entretien du traitement de l'anémie (hémoglobininémie de 10-11 g/dl) : les doses d'érythropoïétine sont d'habitude réduites de 10 à 20 % par

rapport à celles de la phase de correction [9].

Il est conseillé de ne pas opter pour une élévation rapide de l'hématocrite. Beaucoup d'effets secondaires peuvent être amplifiés de cette manière. L'hématocrite cible se situe entre 30 et 36%. Cela apparaît avoir du sens puisque les effets secondaires sévères et les complications de la dialyse peuvent être largement évités, alors que généralement les résultats bénéfiques sont achevés pour le patient [11].

INDICATION	Doses
EN PRÉ-DIALYSE	3 inj/sem chaque 48h. Dose initiale 75 UI/kg/semaine (25 UI/kg/inj 3 fois/sem)
CHEZ LES CANCÉREUX	150 à 300 UI/kg SC 3 fois/sem
SIDÉENS	Dose initiale 100 UI/kg IV 3 fois/sem pendant 8 semaines. La dose peut être augmentée de 50 à 100 UI/kg 3 fois/sem
DONNEURS DE SANG AUTOLOGUE	200 à 400 UI/kg SC ou IV 1 fois/sem avant l'opération
L'ANÉMIE DE PRÉMATURITÉ	300 à 600 UI/kg/sem

### 3.5. Effets bénéfiques

L'utilisation clinique de l'EPO a confirmé sa très grande efficacité permettant virtuellement chez tous les dialysés une correction dose-dépendante de leur anémie. Cette correction se traduit de plus par une sensation de « mieux être » clinique et une amélioration objective des multiples déficiences fonctionnelles observées chez les urémiques [9].

- *Effets hématologiques* : stimule la prolifération et la différenciation des précurseurs BFU-E et des progéniteurs CFU-E des lignées érythroïdes, et a aussi été associée à une production augmentée de monocytes et de plaquettes (augmentation de la taille, du nombre, et de la division des mégacaryoblastes). Chez des patients hémodialysés, le traitement à l'érythropoïétine a induit un raccourcissement du temps de saignement et une amélioration de l'adhésion plaquettaire [9].
- *Métabolisme musculaire* : La faiblesse musculaire et la fatigabilité rapide sont des malaises habituels de l'urémie. On aura avec le traitement à l'EPO une augmentation de la capacité maximale d'exercice physique. La réponse maximale n'atteint cependant pas celle d'une population normale (cette amélioration pourrait être la conséquence de l'augmentation de la concentration de l'hémoglobine et de l'amélioration de l'oxygénation des tissus qui en résulte). [12].
- *Hémodynamique cardiaque* : Les modifications hémodynamiques observées sont la résultante de plu-

sieurs phénomènes : un accroissement de la masse érythrocytaire au détriment du volume plasmatique, responsable d'une augmentation de la viscosité sanguine totale et d'un ralentissement microcirculatoire ; une réduction du débit cardiaque se rapprochant de la normalité ; un effet ambivalent sur les résistances vasculaires périphériques pouvant expliquer la variabilité observée dans l'effet hypertenseur de l'érythropoïétine [13]. La masse ventriculaire semble se réduire significativement au cours du temps [9]. L'augmentation de la fraction d'éjection indique ainsi que la contractilité du myocarde s'est améliorée. On note aussi une diminution de la fréquence cardiaque (83 à 75 bpm). Une réduction de la tachycardie et de l'angor de poitrine a aussi été notée [8].

Cet effet favorable de L'EPO est encore confirmé récemment sur les patients traités en dialyse en réduisant l'hypertrophie ventriculaire gauche et en améliorant la fonction du ventricule gauche [14] ; ceci est en contradiction avec une étude récente expérimentale démontrant les effets délétères sur la fonction cardiovasculaire [15].

- *Sexuels* : La correction de l'anémie s'accompagne d'une amélioration de la sexualité des urémiques [16]. Chez 50 à 60 % des hommes l'impuissance se corrige ou s'améliore pour un hématocrite supérieur à 25 %. Chez la femme, les règles ont repris et sont régularisées [8].
- *Peau* : La correction de l'anémie améliore la microcirculation périphérique en réduisant l'incidence des syndromes de Raynaud. Elle facilite la repousse des cheveux [16].
- *Immunité cellulaire et humorale* : L'administration d'EPO affecte peu l'immunité des patients urémiques. La correction de l'anémie se traduirait néanmoins par une amélioration de l'activité phagocytaire des macrophages. Les sous-populations lymphocytaires (CD2, CD4, CD8) ne paraissent pas significativement modifiées par l'administration d'EPO, bien que les cellules *natural killers* (NK) tendent à augmenter. La production d'immunoglobulines (IgG, IgM, IgA) serait augmentée [9]. Les titres d'anticorps lymphocytotoxiques spécifiques et non spécifiques induits par les transfusions sanguines répétées diminuent d'une façon significative [8].
- *Système nerveux central* : On a une amélioration des fonctions cérébrales (l'attention, la mémorisation, et les fonctions cognitives) [9].
- *Fonctions pancréatique et gastrique* : La correction de l'anémie se traduit par une stimulation de l'appétit et par l'amélioration du transit intestinal [9]. D'autre part, la sensibilité diminuée à l'action hypoglycémique de l'insuline est un phénomène presque universel chez les patients urémiques. Dans une étude menée, tous les patients ont amélioré leur sensibilité tissulaire à l'insuline avant toute correction de l'anémie, comme réponse au traitement à l'EPO. Ces résultats suggèrent que l'amélioration de la sensibilité

à l'insuline est exclusivement due à une action directe de l'EPO [17].

- *Patients polytransfusés* : l'administration d'EPO permet une suppression totale des transfusions sanguines assurant un double impact positif, économique et morbide [9].
- *Patients hyperimmunisés* : La suppression totale des transfusions sanguines permet une réduction des titres d'anticorps antileucocytaires (anti-HLA) [9].
- *En pré-dialyse* : la correction de l'anémie obtenue avec l'EPO chez les urémiques non dialysés s'accompagne d'une amélioration significative de l'état général du patient portant autant sur les performances physiques, intellectuelles, psychiques et sexuelles [9].

### 3.6. Adjuvants de traitement

#### ■ *Le fer*

La déficience en fer se développe fréquemment durant le traitement à l'érythropoïétine quand il n'y a pas suffisamment de fer pour répondre aux besoins élevés de l'érythropoïèse [18]. L'efficacité de l'administration de R-Hu-EPO est conditionnée par une disponibilité suffisante en sels de fer chez les patients. Celle-ci est définie par un taux de ferritine sérique  $> 100$  ng/ml (ou  $\mu\text{g/l}$ ), un taux de saturation de la transferrine (TSAT)  $> 20\%$ , un pourcentage de globules rouges (GR) hypochromiques  $< 10\%$  [19]. Une carence martiale est définie comme absolue lorsque le taux de ferritine est  $< 100$  ng/ml, ou fonctionnelle pour un taux de ferritine  $> 100$  ng/ml associé à TSAT  $< 20\%$ , et cette carence fonctionnelle correspond à une fourniture insuffisante de fer à la moelle osseuse [20]. Elle apparaît quand les stocks corporels de fer sont normaux (ferritine sérique normale) mais le fer ne peut pas être déplacé assez rapidement, et la saturation de la transferrine diminue [18]. On pourrait donc conclure en disant que chez les patients insuffisants rénaux, la concentration de ferritine sérique est le meilleur paramètre indiquant les stocks de fer disponibles pour l'érythropoïèse induite par l'EPO, alors que la saturation de la transferrine sérique ne l'est pas.

**DOSIS** : chaque élévation de 1 g/dl du taux de l'hémoglobine utilise 150 mg de fer [21]. Le fer oral est le moyen le plus sûr et le plus simple d'administration de fer [22]. D'autre part, Horl et al. ont pu montrer que le fer oral peut ne pas être suffisant pour garantir un apport adéquat en fer à la moelle osseuse chez les patients urémiques traités par la R-Hu-EPO [22].

La supplémentation orale de fer (assurant jusqu'à 300 mg de fer élémentaire par jour) est la méthode de choix pour les patients qui sont, ou qui pourront être, déficients en fer. 100 mg de fer élémentaire donnés par voie orale vont normalement restaurer les stocks de fer et corriger l'anémie en 1 à 3 mois [22].

Pour le fer IV, le fer-saccharose, fer-dextran, et fer-gluconate sont les formes de fer IV les plus fréquemment utilisées [22]. Il y a plusieurs modalités d'administration : Rosenlof et coll. [22] ont injecté 1000 mg de fer-dextran pendant 10 sessions d'hémodialyse, donc 100 mg

dans chaque session. La saturation de la transferrine augmentait  $> 80\%$  ; des résultats comparables avec de fortes doses de fer-saccharate IV ont été notés par Sunder-Plassmann et Horl [22] : une moyenne de 2500 mg de fer a été administrée à des patients avec déficience sévère en fer pendant une période de 6 mois.

Les recommandations de NFK-DOQI et EPBG (European Best Practice Guidelines) proposent des chiffres à respecter pour les éléments biologiques de l'anémie : l'hématocrite entre 33 et 36% pour une hémoglobine entre 11 et 12 g/dl [23]. Concernant les chiffres de fer : La saturation en fer et la ferritine doivent être au moins à 20% et 100  $\mu\text{g/dl}$  au minimum. La supplémentation quotidienne minimale en fer par voie orale est de 200 mg de fer élément et par voie intraveineuse (50 à 100 mg/semaine) pour le malade en insuffisance rénale terminale ou préterminale [23].

**EFFETS BÉNÉFIQUES DU FER IV** : surmonte les problèmes de compliance et la faible tolérance gastro-intestinale souvent observés chez les patients traités par le fer oral [21] ; une réduction de la dose de la R-Hu-EPO et de son coût pourrait atteindre jusqu'à 70 % [21].

**RISQUES LIÉS À L'ADMINISTRATION PARENTÉRALE DE FER** : augmentation des infections [20] ; surcharge en fer et lésions tissulaires surtout hépatiques [20] ; réactions anaphylactiques [20] ; risque plus élevé de cancers [21].

#### ■ *Androgènes*

Les androgènes stimulent directement l'érythropoïèse et améliorent l'effet de l'EPO endogène [24]. Ils augmentent la production endogène d'EPO et la sensibilité des précurseurs érythroïdes à l'EPO. Mais il faut à tout prix étudier le rapport risque/effets bénéfiques [25].

#### ■ *Folates et vitamine B12*

L'acide folique et la vitamine B12 sont essentiels pour la synthèse optimale de l'hémoglobine [26].

#### ■ *Carnitine*

Il y a quelques études concernant la carnitine. Une étude comparant la liaison dose-effet de l'érythropoïétine chez deux groupes de patients dialysés, l'un recevant la carnitine, et l'autre traité par un placebo, a montré une réponse améliorée à l'érythropoïétine chez 7 des 13 patients traités par la carnitine. Alors qu'une autre étude a montré que seulement 8 de 19 patients peuvent avoir une potentialisation de la réponse à l'érythropoïétine quand ils sont traités par la carnitine, mais l'administration de fer pourrait être responsable de l'amélioration [26].

## 4. INDICATIONS DE LA R-Hu-EPO

Théoriquement, toute anémie rebelle chez un patient hémodialysé, hémoglobinémie inférieure à 8 g/dl (soit un hématocrite  $< 24\%$ ) malgré un programme thérapeutique adéquat pendant plus de 6 à 12 mois, devrait pouvoir bénéficier d'un traitement substitutif par l'EPO

### 4.1. L'anémie des patients hémodialysés

L'érythropoïétine a pour indication principale le traitement de l'anémie associée à l'insuffisance rénale chro-

nique chez les patients hémodialysés. Une réponse est notée chez presque tous les patients traités, avec une élévation dose dépendante de l'hématocrite observée au bout de 1 à 3 semaines. Les taux d'hémoglobine à atteindre, qui varient entre 30 et 40% dans différentes études, peuvent être achevés en 4 à 6 semaines [8]. La dose d'EPO est de 50 à 150 UI/kg, trois fois par semaine (au même rythme que les séances de dialyse) [19].

#### **4.2. L'anémie de l'enfant dialysé**

Le traitement à l'érythropoïétine peut considérablement changer la vie d'un enfant atteint d'insuffisance rénale en stade terminal. L'administration de l'EPO est un traitement bénéfique et sûr pendant le période de pré-dialyse, durant l'hémodialyse ou la dialyse péritonéale, et après la transplantation rénale. La correction de l'hémoglobine à atteindre doit être le niveau qui permet une qualité de vie normale et sans effets secondaires : chez les enfants ce niveau est d'habitude de 10-11 g/dl [27]. La dose initiale satisfaisante d'érythropoïétine est de 50 à 75 UI/kg par semaine (divisées en 2 ou trois doses). Le but est d'augmenter la concentration d'hémoglobine de 1 g/dl chaque 4 semaines jusqu'à atteindre 10-11 g/dl [27]. L'EPO est administrée une à deux fois par semaine chez les enfants en pré-dialyse par voie sous-cutanée, pendant la dialyse péritonéale, et après la transplantation. Chez les enfants hémodialysés, l'administration intraveineuse deux à trois fois par semaine est préférée [26]. Ainsi l'érythropoïétine est efficace et bien tolérée chez les enfants en dialyse. Les doses sont supérieures à celles de l'adulte. Les effets secondaires sont similaires à ceux observés chez les adultes et une attention spéciale à l'éventualité d'une polyglobulie doit être centrée pour éviter la thrombose. Malheureusement, la correction de l'anémie n'est pas accompagnée par une croissance corporelle correspondante significative [2].

#### **4.3. L'anémie d'origine rénale accompagnée de symptômes cliniques chez les patients insuffisants rénaux non encore dialysés**

La correction de l'anémie doit être considérée comme un nouvel objectif du traitement conservateur destiné soit à retarder l'échéance de la prise en charge en dialyse, soit à l'aborder dans de meilleures conditions cliniques [9]. Seule l'anémie urémique symptomatique ou représentant un risque vital particulier pour le patient sera traitée par l'érythropoïétine. En pratique, le traitement de l'anémie concernera essentiellement les urémiques à un stade très avancé (filtration glomérulaire inférieure à 10 ml/minute ou créatininémie supérieure à 600 µmol/l par exemple) porteurs d'une anémie sévère (hémoglobine inférieure à 6 g/dl), mal tolérée (fatigabilité extrême, inappétence, angor, dyspnée d'effort, frilosité...) ou invalidante (apathie, ralentissement idéomoteur, impuissance, interruption d'activité professionnelle). Les urémiques en pré-dialyse sont des sujets ambulatoires dont l'administration d'EPO par voie sous-cutanée représente la seule alternative leur permettant

de conserver leur autonomie. Les résultats cliniques préliminaires indiquent que trois injections par semaine (chaque 48 heures) seraient la fréquence optimale d'administration, et qu'il n'y aurait pas de facteurs de résistance spécifiques si bien que les doses d'érythropoïétine seraient superposables à celles utilisées chez les patients dialysés. La dose initiale d'érythropoïétine est habituellement de l'ordre de 75 UI/kg/semaine (soit 25 UI/kg/injection 3 fois par semaine). Les doses suivantes seront adaptées chaque 15 jours au taux d'hémoglobine (ou d'hématocrite) en admettant comme significative une variation de l'hémoglobine d'au moins 1 g/dl [9]. A noter que la correction de l'anémie avec l'érythropoïétine n'est pas associée à une accélération de la détérioration rénale [8].

#### **4.4. L'anémie des nouveau-nés prématurés**

L'anémie des enfants prématurés semble être causée par une déficience relative dans la production d'érythropoïétine [6]. Dans le cas normal, il y a passage de la synthèse de l'érythropoïétine du foie au rein à la naissance [6]. Chez les enfants prématurés, la réponse diminuée de l'érythropoïétine à l'anémie pourra être interprétée comme un délai dans ce passage de la synthèse hépatique à la synthèse rénale [6]. Les études pharmacocinétiques indiquent que les nouveau-nés ont un volume de distribution plus large et une élimination plus rapide de l'EPO, nécessitant l'usage de doses plus élevées que celles requises chez les adultes [28]. On utilise des doses allant de 100 à 400 UI/kg 3-5 fois par semaine [28].

#### **4.5. Chez les polytransfusés pour diminuer l'immunosuppression anti-HLA et l'hémocidrose**

Les transfusions sanguines peuvent immuniser les patients urémiques, entraînant la formation des anticorps anti-HLA à large spectre. La présence de ces anticorps compromettra la greffe rénale et allongera la durée en dialyse. Cependant, les anticorps anti-HLA chez les patients anémiques urémiques et polytransfusés peuvent progressivement diminuer et dans certains cas disparaître. Dès que les transfusions sont arrêtées et après le traitement par l'érythropoïétine, l'anémie se corrige et les anticorps diminuent [29].

#### **4.6. Augmentation de la production de sang autologue (autotransfusion)**

L'EPO permet d'augmenter la production érythrocytaire et d'envisager ainsi le recueil de sang en pré-donation en vue d'une chirurgie à risque hémorragique [30]. La transfusion autologue comporte moins de risque de transmission d'agents infectieux et de conséquences immunologiques. C'est une forme de remplacement de sang intéressante en cas de chirurgie hémorragique programmée [30]. Les doses de 12000 à 24000 UI administrées par voie sous-cutanée une fois par semaine, ou 300 à 600 UI/kg administrées par voie intraveineuse deux fois par semaine semblent être les plus adéquates [11].

#### 4.7. Prévention et traitement de l'anémie des adultes atteints de tumeurs solides traités par chimiothérapie ainsi que chez les anémiques atteints de myélomes ou de lymphomes

Les cancers au stade avancé, peuvent être associés à une anémie chronique. L'anémie dans ce groupe de patients peut aussi être attribuée à des pertes de sang, à l'hémolyse, à la déficience en fer, et à l'infiltration de la moelle osseuse par la tumeur. La chimiothérapie anticancéreuse peut déclencher ou aggraver l'anémie chez ce groupe de patients en perturbant l'érythropoïèse [31]. Les taux sériques d'érythropoïétine peuvent être plus bas que dans d'autres types d'anémies [11]. Ceci suggère qu'une érythropoïétine relativement déficiente peut être partiellement responsable de l'anémie chez les patients cancéreux, et donc le traitement avec l'EPO peut ainsi être approprié [11]. La dose d'initiation recommandée est de 150 UI/kg administrée par voie SC 3 fois par semaine. La dose pourrait être augmentée jusqu'à 300 UI/kg 3 fois par semaine [32].

#### 4.8. Anémie due au virus de l'immunodéficience humaine VIH

Parmi les nombreux organes concernés, la moelle osseuse est une cible habituelle de l'infection au VIH [33], et l'anomalie hématologique majeure associée à l'infection au VIH est l'anémie [33]. L'anémie liée au VIH devient un problème de santé majeur, surtout en considérant qu'un sur cinq malades sidéens pourrait avoir besoin de transfusions sanguines. Ces patients ont un risque très élevé de développer des infections virales comme l'hépatite C, le cytomégalovirus, le HTLV-1, ainsi que d'autres infections virales quand ils reçoivent de larges quantités de sang [33]. La dose initiale recommandée d'érythropoïétine est de 100 UI/kg administrée par voie IV 3 fois/semaine pendant 8 semaines. Si après 8 semaines la réponse est considérée insatisfaisante, la dose peut être augmentée de 50 à 100 UI/kg 3 fois par semaine [34].

#### 4.9. Traitement de l'anémie de la polyarthrite rhumatoïde

Plusieurs causes de l'anémie ont été identifiées chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, parmi lesquelles citons la déficience en fer, en cyanocobalamine ou en acide folique, les effets secondaires des médicaments antirhumatoïdes, et l'hémolyse [11]. L'EPO augmente les taux d'hématocrite ou d'hémoglobine dans ce groupe de patients [11]. Des élévations marquées de l'hématocrite ont été observées avec l'administration d'EPO par voie intraveineuse à la dose de 100 à 200 UI/kg 3 fois par semaine pendant 11 à 22 semaines [8].

#### 4.10. Anémies en postpartum

L'anémie en postpartum (hémoglobine < 10 g/dl) est un problème obstétrique connu. L'approche actuelle pour cette situation est d'attendre la normalisation physiologique ou de donner des transfusions sanguines [35]. Les études montrent que le traitement à court terme de

l'anémie en postpartum avec l'EPO donne une normalisation des concentrations d'hémoglobine qui est significativement plus rapide que la guérison physiologique normale [35].

### 5. RÉSISTANCE À LA R-Hu-EPO

Une réponse inadéquate au traitement par l'érythropoïétine est définie par une incapacité d'atteindre l'hématocrite/hémoglobine cible en présence de stocks adéquats de fer à une dose de 450 UI/kg/semaine en intraveineux ou 300 UI/kg/semaine en sous-cutané pendant 4 à 6 semaines, ou une incapacité de maintenir l'hémoglobine/hématocrite cible avec cette dose [26].

La cause la plus répandue d'une réponse incomplète à l'érythropoïétine est la *déficience martiale* [26]. En effet, l'efficacité de l'administration de l'EPO est conditionnée par une disponibilité suffisante en sels de fer chez les patients. Celle-ci est définie par un taux de ferritine sérique < 100 ng/ml (ou µg/l), un taux de saturation de la transferrine (TSAT) < 20%, un pourcentage de globules rouges (GR) hypochromiques < 10% [19]. La supplémentation en fer est effectuée grâce à une administration orale de 300 mg de sulfate ferreux (200 mg de fer) une à trois fois par jour. En cas d'intolérance, le fer peut être donné par voie parentérale sous forme de fer dextran intraveineux (100 mg) après chaque session de dialyse, après une dose-test initiale de 25 mg [6].

Autre que la déficience en fer, citons :

1. Les *infections/inflammations* qui peuvent perturber la sensibilité à l'érythropoïétine [26].
2. *Perte chronique de sang* : la perte de sang, indépendamment de la cause, donne une déficience en fer et de ce fait perturbe la réponse à l'érythropoïétine [26].
3. *Osteitis fibrosa* : la fibrose osseuse perturbe la réponse à l'érythropoïétine par le remplacement des éléments actifs érythroblastiques de la moelle par la fibrose [26].
4. *L'intoxication à l'aluminium* : Cette intoxication affectant la moelle peut soit prolonger le temps de traitement requis pour atteindre les taux cibles d'hématocrite/hémoglobine, soit nécessiter des doses plus grandes d'érythropoïétine, mais il n'a pas été montré qu'il cause des résistances absolues au traitement [26].
5. *Hémoglobinopathies* (thalassémies et , etc.) : les patients atteints d'hémoglobinopathies avec des hématies en faucille répondent mal au traitement avec l'érythropoïétine, même quand des doses élevées d'érythropoïétine sont utilisées pendant de longues périodes de traitement [26].
6. *Déficience en folates ou en vitamine B12* : L'acide folique et la vitamine B12 sont essentiels pour la synthèse optimale de l'hémoglobine [26].
7. *Myélomes multiples* : Les études sur l'efficacité du traitement avec l'érythropoïétine sont réalisées sur un effectif limité de patients, donnant des résultats contradictoires [26].

8. *Malnutrition* : Le taux faible d'albumine sérique est associé à de faibles taux d'hémoglobine chez les patients dialysés [26].

9. *Hémolyse* [26].

10. Une complication récente a été décrite, l'aplasie de la lignée rouge qui a été rapportée surtout avec l'usage de la forme intraveineuse de l'érythropoïétine [36], et récemment la même complication a été décrite après administration sous-cutanée chez un malade en dialyse péritonéale [37]. L'explication de cette complication est que les anticorps induits par l'érythropoïétine exogène neutralisent l'action de cette même érythropoïétine et même le peu d'érythropoïétine endogène. Le dosage sérique de l'EPO sanguin devient indétectable et l'érythropoïèse devient inefficace. Cette complication a fait que plusieurs centres de dialyse ont préféré utiliser la voie sous-cutanée afin de diminuer l'incidence de cette complication qui demeure rare.

## 6. EFFETS SECONDAIRES DE L'EPO

1. *Hypertension artérielle* : L'HTA est la complication la plus fréquente [38]. L'origine de l'HTA est probablement multifactorielle. Elle fait intervenir à des degrés divers une augmentation de la viscosité sanguine [39-40], liée à l'augmentation de la masse globulaire ; une mauvaise adaptation des résistances vasculaires périphériques avec vasoconstriction artériolaire (disparition d'un facteur relaxant vasculaire d'origine endothéliale ou EDRF) ; un effet vasoconstricteur direct propre à l'érythropoïétine ou indirect potentialisateur de l'action de l'angiotensine 2 [9].
2. *Convulsions* : Les crises comitiales sont des complications graves [41]. Leur incidence est de 1,5 %. Elles apparaissent plus volontiers au cours des trois premiers mois de traitement. Il s'agit habituellement de crises de type « grand mal » parfois compliqué d'état de mal convulsif [9].
3. *Thromboses vasculaires* : L'incidence varie selon les études (de 3 à 25 %) [9]. Ce risque pourra être réduit par une correction volontairement partielle de l'anémie et par l'administration préventive d'antiagrégants plaquettaires ou d'anticoagulants [39].
4. *Perte d'efficacité du programme de dialyse* : La correction de l'anémie réduit les performances du système d'épuration extrarénale. L'efficacité du programme de dialyse peut ainsi être compromise, notamment en cas de dialyse courte. Cette réduction de clairance des solutés résulte d'une augmentation de la masse érythrocytaire au détriment du volume plasmatique [39].
5. *Fer* : On observe une augmentation très importante des besoins en fer au cours de la période de correction de l'anémie [39].
6. *Besoins nutritionnels* : La stimulation de l'érythropoïèse se traduit par une augmentation des besoins en apport protéique de 10 g par jour ainsi que des apports caloriques de 200 à 300 K calories plus facilement acceptée par le malade grâce à l'amélioration de l'appétit [39].

7) *Effets secondaires mineurs* :

- Céphalées : Le plus souvent, elles sont concomitantes ou prémonitoires de poussées hypertensives [9].
- Syndrome pseudo grippal : Ce syndrome transitoire et habituellement précoce associé à un syndrome algique (myalgies, arthralgies, douleurs osseuses), fatigue et parfois fébricule. Son incidence est voisine de 1-7% [9].
- Prurit : Généralement, il s'agit d'un phénomène transitoire et fugace qui cède sous antihistaminiques [9].
- Douleurs après l'injection (surtout sous-cutanée) : dues à l'excipient et non pas à la molécule elle-même [42].

## 7. CONTRE-INDICATIONS

**7.1. Certaines contre-indications sont relatives [9]**

- Anémies secondaires non liées au déficit en érythropoïétine (hémolyse intravasculaire chronique d'origine mécanique, immunologique, chimique, hémoglobinopathies ou érythropathies, toxicité chimique ou médicamenteuse) ;
- Spoliation sanguine par hémorragie (digestive, génitale), déperdition en hémodialyse ou prélèvements sanguins excessifs ;
- Déficit martial, carence vitaminique ou folique ;
- Dialyse inadéquate ;
- Malnutrition protidique ;
- Fibrose médullaire ;
- Maladie inflammatoire ou infectieuse chronique évolutive.

**7.2. D'autres situations contre-indiquent de façon relative ou temporaire l'administration d'érythropoïétine [9]**

- Hypertension artérielle sévère ou mal contrôlée ;
- Comitialité instable ;
- Néoplasie ou hémopathie évolutives ;
- Intoxication aluminique ;
- Intoxication éthylique chronique ;
- Toxicomanie ;
- Insuffisance respiratoire chronique ;
- Antécédents récents d'accidents thrombotiques ou vasculaires.
- Une nouvelle forme d'érythropoïétine à durée d'action prolongée dite EPO glucosylée. C'est la Darbepoetin alpha ou Aranesp (ARANESP)<sup>®</sup> avec une efficacité équivalente de la forme intraveineuse et orale [43]. Cette nouvelle présentation va sûrement réduire le nombre d'injections en cas d'administrations par voie sous-cutanée mais semble aussi avoir une indication chez les malades ayant présenté une aplasie induite par l'érythropoïétine classique [43].

## 8. CONCLUSION

L'EPO a d'abord été utilisée pour traiter l'anémie des patients atteints d'une maladie rénale en stade terminal, chez qui le traitement a corrigé l'anémie et amélioré la

qualité de vie. Cette expérience positive a stimulé les études cliniques évaluant l'usage de l'EPO pour corriger et prévenir l'anémie dans d'autres pathologies, où l'anémie est problématique, en particulier les maladies cancéreuses

De ce fait, l'EPO produite par génie génétique a révolutionné l'approche diagnostique et thérapeutique dans plusieurs applications. Son utilisation clinique a confirmé sa très grande efficacité permettant virtuellement chez tous les dialysés une correction dose dépendante de leur anémie. Elle représente un progrès majeur de la médecine moderne. Elle ouvre une ère nouvelle en offrant pour la première fois une hormone de substitution à une déficience endocrine rénale.

### RÉFÉRENCES

- Orsini A. L'érythropoïétine. *Endocrinologie et Communications Cellulaires* 1999 ; 351-2.
- Mallat S. Erythropoietin. *Le Monde Médical* 1999 Mars ; 6 (17) : 12-17.
- Montagnac R. Régulation de l'érythropoïèse. *Hématologie. Moniteur Internat*, Tome 3, 2000 : 33.
- Underwood LE, Van Wyk JJ. Erythropoietin. Normal and aberrant growth, 1998 : 1093-4.
- Cozma G. Eprex (Epoetin Alfa). Janssen Cilag AG International, Paris, 1987.
- Erslev AJ. Erythropoietin. *N Engl J Med* 1999 May 9 ; 324 (19) : 1339-44.
- Bommer J, Barth HP, Zeier M et al. Efficacy comparison of intravenous and subcutaneous recombinant human erythropoietin administration in hemodialysis patients. *Contrib Nephrol* 1991 ; 88 : 136-43.
- Faulds D, Sorkin EM. *Adis Drug Information Services*, Auckland, New Zealand. Epoetin (Recombinant Human Erythropoietin) : A review of its pharmacodynamics and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in anemia and the stimulation of erythropoiesis. *Drugs* 1999 ; 38 (6) : 863-99.
- Canaud B, Mion C. L'érythropoïétine recombinante humaine chez les urémiques en traitement de suppléance. *Rev Prat (Paris)* 1992 ; 42 (4) : 432-40.
- Storring PL, Triplady RJ, Gaines Das RE et al. Epoetin alfa and beta differ in their erythropoietin isoform compositions and biological properties. *British Journal of Hematology* 1998 ; 100 : 79-89.
- Markham A, Bryson HM. Epoetin alfa: A review of its pharmacodynamics and pharmacokinetic properties and therapeutic use in nonrenal applications. *Drugs* 1995 ; 49 (2) : 232-54.
- Sobh MA, Tantawy AH, Said E et al. Effect of treatment of anaemia with erythropoietin on neuromuscular function in patients on long term haemodialysis. *Scand J Urol Nephrol* 1992 ; 26 : 65-9.
- Onoyama K, Kumagai H, Takeda K, Shimatsu K, Fujishima M. Effects of recombinant human erythropoietin on anemia, systemic haemodynamics and renal function in predialysis renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant* 1989 ; 4 : 966-70.
- Frank H, Heusser K, Hoffken B, Huber P, Schmieder RE, Schobel HP. Effect of erythropoietin on cardiovascular prognosis parameters in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2004 Aug ; 66 (2) : 832-40.
- Alvarez Arroyo MV, Castilla MA, Gonzalez Pacheco FR et al. Role of vascular endothelial growth factor on erythropoietin-related endothelial cell proliferation. *J Am Soc Nephrol* 1998 Nov ; 9 (11) : 1998-2004.
- Eschbach JW, Adamson JW. Erythropoietin : issues in its use as a therapeutic for the anemia of chronic renal failure. *Blood Purification* 1990 ; 8 : 239-54.
- Spaia S, Pangalos M, Askepidis N et al. Effect of short term R-HuEPO treatment on insulin resistance in haemodialysis patients. *Nephron* 2000 ; 84 : 320-5.
- Morris KP, Watson S, Reid MM, Hamilton PJ, Coulthard MG. Assessing iron status in children with chronic renal failure on erythropoietin : which measurements should we use ? *Pediatr Nephrol* 1994 ; 8 : 51-6.
- Jacobs C. Enquête sur le traitement de l'anémie des patients dialysés en France (1998-1999). *Néphrologie* 2002 ; 23 (2) : 2002 : 85-91.
- Picaud JC, Putet G, Salle BL, Claris O. Supplémentation en fer chez les enfants prématurés traités par érythropoïétine. *Arch Pédiatr* 1999 ; 6 : 657-64.
- Anastassiades EG, Howarth D, Howarth J et al. Monitoring of iron requirements in renal patients on erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 1993 ; 8 : 846-53.
- Horl WH, Cavill I, Macdougall IC, Schaefer RM, Sunder-Plassmann G. How to diagnose and correct iron deficiency during r-HuEPO therapy - a consensus report. *Nephrol Dial Transplant* 1996 ; 11 : 246-50.
- NKF-DOQI clinical practice guidelines for the treatment of anemia of chronic renal failure. National Kidney Foundation - Dialysis Outcomes Quality Initiative. *Am J Kidney Dis* 1997 Oct ; 30 (4 Suppl 3) : S192-S240.
- Bommer J, Kugel M, Schobel B, Ritz E, Barth HP, Seelig R. Improved sexual function during recombinant human erythropoietin therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1990 ; 5 : 204-7.
- Gaughan WJ, Liss KA, Dunn SR et al. A 6-month study of low-dose recombinant human erythropoietin alone and in combination with androgens for the treatment of anemia in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997 Oct ; 30 (4) : 495-500.
- IV. NKF-K/DOQI clinical practice guidelines for anemia of chronic kidney disease : update 2000. *Am J Kidney Dis* 2001 Jan ; 37 (1 Suppl 1) : S182-S238. Erratum in : *Am J Kidney Dis* 2001 Aug ; 38 (2) : 442.
- Van Damme-Lobaerts R, Herman J. Erythropoietin treatment in children with renal failure. *Pediatr Nephrol* 1999 ; 13 : 148-52.
- Ohls RK. R-HuEPO to prevent and treat the anemia of prematurity. *Erythropoiesis : New dimensions in the treatment of anemia*, Vol 6 : 35-45.
- Barany P, Fehrman I, Godoy C. Long-term effects on lymphocytotoxic antibodies and immune reactivity in hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. *Clinical Nephrology* 1992 ; 37 (2) : 90-6.
- Montagnac R, Ebikilli B, Schillinger F. Erythropoïétine recombinante humaine (époétine) et transfusion autologue programmée chez l'hémodialysé chronique. A propos de deux observations. *Néphrologie* 1997 ; 18 : 23-6.
- Case JDC, Bukowski RW, Carey RW. Recombinant human erythropoietin therapy for anemic cancer patients on combination chemotherapy. *J Nat Cancer Inst* 1993 ; 85 : 801-6.
- Budowski R. Phase 4 evaluation of clinical outcomes

- of epoetin in anemic cancer patients receiving chemotherapy. Annual Meeting of the American Society of Hematology, 2-6 December 1994.
33. Hermans P, Clumeck N. Clinical use of erythropoietin in HIV infection. *American Journal of Hematology* 1992 ; 36 : 76-9.
  34. Ortho Biotech, Epoetin alfa prescribing information. Raritan, New Jersey, USA, 1994.
  35. Huch A, Eichhorn K, Danko J. Recombinant human erythropoietin in the treatment of postpartum anemia. *Obstetrics and Gynecology* 1992 ; 80 : 127-31.
  36. Locatelli F, Del Vecchio L. Pure red cell aplasia secondary to treatment with erythropoietin. *J Nephrology* 2003 Jul-Aug ; 16 (40) : 461-6.
  37. Coronel F, Garcia-Mena M, Martinez R. Pure red-cell aplasia induced by anti-erythropoietin antibodies in peritoneal dialysis. *Clin Nephrol* 2004 Feb ; 61 (2) : 155-8.
  38. Mion C, Canaud B, Polito C. Hypertension artérielle et érythropoïétine humaine recombinante : aspects cliniques, physiopathologiques et thérapeutiques. In : *La pression artérielle chez l'urémique*. Strasbourg : Gambro ed, 1988 : 169-76.
  39. Moynot A. traitement de l'anémie des dialysés chroniques. *Néphrologie* 1998 ; 19 : 125-7.
  40. Bohler T, Leo A, Linderkamp O, Braun A, Sharer K. Haemorrhagic changes in uraemic children in response to erythropoietin treatment. *Nephrol Dial Transplant* 1993 ; 8 : 140-5.
  41. Edmunds ME, Walls J, Tucker B, Baker LRI, Tomson CRV, Ward M. Seizures in haemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 1989 ; 4 : 1065-9.
  42. Frenken LAM, van Lier HJJ, Jordans JGM et al. Identification of the component part in epoetin alfa preparation that causes pain after subcutaneous injection, *Am J Kid Dis* 1993 Oct ; 22 (4) : 553-6.
  43. Osterborg A. New erythropoietic proteins : rationale and clinical data. *Semin Oncol* 2004 Jun ; 31 (3 Suppl 8) : S12-S18.