

# Agents stimulants de l'érythropoïèse Des progrès continus

**Le traitement de l'anémie rénale a réellement débuté dans les années 1990 avec la commercialisation de la première érythropoïétine recombinante humaine. Il a bénéficié du développement de nouveaux agents stimulants l'érythropoïèse (ASE), d'une optimisation des cibles de correction de l'anémie chez les urémiques mais également de la mise à disposition de nouvelles formes galéniques de fer intraveineux.**

PAR LE Pr BERNARD CANAUD\*

LA PREMIÈRE génération d'érythropoïétines (rHu-EPO) recombinantes humaines (époétine alfa, Epres, Janssen-Cilag; époétine bêta, Néorecomon, Roche) était administrée de une à trois par semaine, selon la voie d'administration (IV ou SC) avec une efficacité largement prouvée chez les insuffisants rénaux quel que soit leur statut dialysé ou non. Dix ans plus tard, le développement et la production d'analogues de l'EPO à longue durée d'action a permis d'espacer les doses administrées. La darbépoétine alfa (Aranesp, Amgen), chef de file d'une nouvelle classe, les agents stimulants l'érythropoïèse (ASE) de longue durée d'action, a permis d'espacer la fréquence d'administration, tout en conservant la même efficacité. Dans le même temps, il a également été prouvé qu'avec ce type d'ASE, la voie d'administration (intraveineuse ou sous-cutanée) n'avait plus d'impact sur la dose traduisant une biodisponibilité et une pharmacodynamie équivalentes. Récemment, un nouvel ASE, activateur continu du récepteur de l'érythropoïétine (Continuous Erythropoietin Receptor Activator, CERA, méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta, Mircera, Roche), à très longue durée d'action, vient d'être commercialisé. Il permet un espacement encore plus important des administrations (une fois par mois). La souplesse de prescription permise par ces ASE a largement contribué à l'amélioration du traitement de l'anémie des insuffisants rénaux.

De nouveaux agents stimulants l'érythropoïèse s'apparentant à des EPO-mimétiques sont en cours d'évaluation clinique. Le plus avancé est Hematide (Affimax), un peptide de 20 acides aminés

capable d'activer le récepteur de l'EPO et de stimuler la voie de signalisation intracellulaire conduisant à la production d'érythrocytes. Le pouvoir activateur de ce petit peptide a été renforcé par pégylation, ce qui lui confère un profil pharmacocinétique de très longue durée d'action. Les essais cliniques en cours suggèrent que l'administration mensuelle (par voie veineuse ou sous-cutanée) d'Hematide permet une correction adéquate de l'anémie chez les insuffisants rénaux. Il a été également démontré que ce peptide n'était pas reconnu par les anticorps antiérythropoïétines.

D'autres ASE sont en cours de développement ou d'évaluation clinique, ils sont apparentés à des familles de peptides à action EPO-mimétique ou à des substances assurant une stabilisation du facteur intracellulaire induit par l'hypoxie (HIF, hypoxemia-inducible factor), lui-même promoteur de sécrétion endogène d'EPO. Il y a de nombreuses autres voies de recherche visant à accroître l'efficacité de l'érythropoïèse, qui ne sont pas encore en phase clinique, mais permettent d'envisager une réduction de la néocytole intramédullaire. Parmi celles-ci, retenons l'inhibition de la prolyl hydroxylase, de GATA ou même la production d'EPO endogène par voie génique.

**Quel objectif ?** Le niveau optimal de correction de l'anémie demeure sujet de controverse. Initialement, la correction partielle de l'anémie (Hb comprise entre 10 et 12 g/dl) par ASE avait permis d'améliorer la qualité de vie des patients, de faire disparaître la symptomatologie fonctionnelle, de supprimer les transfusions sanguines, de réduire l'hypertrophie ventriculaire gauche et de ralentir la progression de la maladie rénale chronique. Encouragées par ces résultats, plusieurs études interventionnelles ont été menées pour évaluer l'effet d'une correction complète (Hb comprise entre 12 et 14 g/dl). Les différents essais conduits chez les insuffisants rénaux chroniques dialysés (Normal Hematocrit Study) ou non-dialysés (CREATE, CHOIR, TREAT) n'ont pas été en mesure de confirmer les effets bénéfiques attendus. L'incidence des événements cardio-vasculaires et, en particulier des accidents vasculaires cérébraux, s'est même révélée plus élevée. Les autorités scientifiques internationales et les différentes

agences de régulation de santé et des médicaments ont néanmoins considéré que le niveau optimal de correction de l'anémie d'un insuffisant rénal se situait entre 10,5 et 12 g/dl d'hémoglobine et ce quel que soit son statut (dialysé, non dialysé) et sa pathologie associée. Soulignons cependant que plusieurs études observationnelles ont parfaitement établi que le temps passé sous une valeur seuil de 11 g/dl représentait un facteur de risque cardio-vasculaire bien plus important. En pratique, une approche personnalisée et individualisée du taux d'hémoglobine ciblé tenant compte du rapport bénéfices-risques est certainement plus souhaitable. La variabilité du taux d'hémoglobine (fluctuation moyenne de l'ordre de 1,0 g/dl par année) est apparue au cours de ces dernières années comme un facteur de risque cardio-vasculaire indépendant. L'utilisation d'ASE à longue durée d'action qui permet de réduire la fréquence des changements de dose serait en mesure de minimiser ces fluctuations.

**Optimisation de l'apport et des besoins martiaux.** Le fer est indispensable à l'érythropoïèse. Les réserves en fer sont souvent insuffisantes chez l'insuffisant rénal dialysé ou non dialysé du fait de pertes insensibles accrues (digestives, prélèvements, circuit sanguin...), d'apports alimentaires insuffisants et d'absorption digestive limitée. Cette carence martiale est nettement aggravée par un élément fonctionnel lié à l'activation de l'érythropoïèse induite par l'administration d'ASE. C'est la raison pour laquelle l'apport de fer intraveineux est actuellement reconnu comme la seule méthode efficace chez les insuffisants rénaux. Les besoins martiaux sont de l'ordre de 1 000 à 3 000 mg de fer IV par an. De façon générale, les molécules de fer forment des complexes ferriques emprisonnées dans une molécule vectrice de grande taille dont l'enveloppe est faite d'un sucre polymérisé. Ce dernier assure un relargage lent et progressif du fer dans la circulation et

évite la toxicité du fer libre ou résiduel. Les dextrans de bas poids moléculaires actuellement utilisés (Ferristat, HAC Pharma) apparaissent stables et peu immunogènes. Cela dit, des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées. C'est la raison pour laquelle, les solutions injectables à base de fer complexé dans des polymères de sucre non dextran ont été développées ces dernières années. Le fer saccharose (complexe fer saccharose, Venofer, Vifor) est le chef de file de ces produits et bénéficie d'une très grande sécurité et d'une excellente efficacité. Notons que des solutions de fer saccharose similaires (Complexe hydroxyde ferrique saccharose, Mylan) injectables ont été développées mais nécessitent une évaluation clinique plus approfondie. D'autres formulations sont en cours d'essais, il s'agit du carboxymaltose ferrique (Ferinject, Vifor) et du ferumoxytol (AMAG).

\* Néphrologie, dialyse et soins intensifs - Hôpital Lapeyronie

## En pratique

L'administration intraveineuse de fer se fait habituellement en perfusion lente sur une à deux heures, selon le résumé des caractéristiques du produit. Cela est facilement réalisé au cours des séances d'hémodialyse et parfois plus délicatement chez les patients ne possédant pas d'accès vasculaires. Une prescription spécifique permet de réaliser ces perfusions à domicile sous contrôle grâce à une infirmière. Dans ces cas, la cure de fer intraveineuse nécessite plusieurs perfusions échelonnées sur une période plus ou moins longue dépendante de la dose totale administrée. En général, une cure de 1 000 mg de fer est réalisée sur une période de cinq à dix semaines à raison de perfusions hebdomadaires. L'intérêt des nouvelles formulations galéniques de fer injectable serait de pouvoir réaliser ces perfusions sur des périodes beaucoup plus courtes, voire sous forme de perfusion unique apportant la totalité de la dose en une seule fois. Si les essais cliniques en cours s'avéraient concluants en termes de sécurité et d'efficacité, l'apport rapide de fer intraveineux par ce biais faciliterait encore le traitement de l'anémie et réduirait la charge de travail et les frais inhérents à l'administration de ces produits. En dernier lieu, il est intéressant de souligner que des essais sont réalisés chez les patients hémodialysés visant à apporter le fer, non pas par voie veineuse, mais par le dialysat au cours des séances de dialyse.



Touch (anglais):  
1. contact physique  
2. sensibilité, compréhension  
3. aptitude ou habileté

La **Touch** qui fait  
toute la différence

Chez Diaverum, nous connaissons l'impact que l'insuffisance rénale chronique a sur la vie des patients. Nous cherchons donc à améliorer les résultats médicaux, mais nous ne perdons jamais de vue les besoins affectifs et psychologiques de nos patients et de leur famille. Nous offrons compétence et sollicitude et nous attachons une importance égale à l'une et l'autre. Cette combinaison constitue la « Touch » unique qui nous caractérise.

The touch that makes the difference

Retrouvez-nous sur  
[www.diaverum.com](http://www.diaverum.com)  
pour en savoir  
davantage sur notre  
approche unique.

**DIAPERUM**

RENAL SERVICES GROUP