



**TRAITEMENT DE L'ANÉMIE AU COURS DE
L'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE
DE L'ADULTE**

ARGUMENTAIRE

GROUPE DE TRAVAIL

Pr BAUMELOU Alain, néphrologue, président du groupe, Paris
Dr MERCADAL Lucile, néphrologue, chargée de projet, Paris
Dr BURNEL Sylvie, DHOS, Paris
Dr CAILLETTE-BEAUDOIN Agnès, néphrologue, Vienne
Pr CANAUD Bernard, néphrologue, Montpellier
Pr CASADEVALL Nicole, hématologue, Paris
Dr CHAÏBI Pascal, gériatre, Ivry-sur-Seine

Pr KESSLER Michèle, néphrologue, Vandoeuvre les Nancy
Dr PRUNA André, néphrologue, Meaux
Pr ROSSERT Jérôme, néphrologue, Paris
Dr SLINGENEYER Alain, néphrologue, Montpellier
Dr URENA Pablo, néphrologue, Aubervilliers
Dr VIGERAL Philippe, néphrologue, La Garenne-Colombes
Dr DUMARCET Nathalie, Afssaps
Mr MOREAU Alexandre, Afssaps
Mr NOUYRIGAT Emmanuel, Afssaps

GROUPE DE LECTURE

Dr BAGNIS Corinne, néphrologue, Paris
Dr BATAILLE Pierre, néphrologue, Boulogne-sur-Mer
Pr CHOUKROUN Gabriel, néphrologue, Paris
Pr DERAY Gilbert, néphrologue, Paris
Dr FALLER Bernadette, néphrologue, Colmar
Pr GODIN Michel, néphrologue, Rouen
Pr GRUNFELD Jean-Pierre, néphrologue, Paris
Pr JACOBS Claude, néphrologue, Paris
Pr JACQUOT Christian, néphrologue, Paris
Dr JUQUEL Jean Pierre, néphrologue, Paris

Pr LAVILLE Maurice, néphrologue, Lyon
Dr LEMAITRE Vincent, néphrologue, Valenciennes
Dr LONDON Gérard, néphrologue, Fleury Mérogis
Dr ORTIZ Jean-Paul, néphrologue, Casbetary
Dr ROBERT Alain, néphrologue, Figanières
Dr ROTTEMBOURG Jacques, néphrologue, Paris
Pr SAINT JEAN Olivier, interniste et gériatre, Paris
Dr TOUAM Malik, néphrologue, Vannes
Dr VIRON Béatrice, néphrologue, Paris
Dr WOLF Christian, néphrologue, Toulon

COMITE DE VALIDATION

Pr CAULIN Charles, Président, thérapeutique, Paris
Pr BERGMANN Jean-François, Vice-Président, thérapeutique, Paris
Pr BOUVENOT Gilles, thérapeutique, Marseille, Président de la Commission de la Transparence
Pr CARON Jacques, pharmacologue, Lille, Président de la Commission de Pharmacovigilance
Pr JOLLIET Pascale, pharmacologue, Nantes, Présidente de la Commission de la Publicité
Pr AMBROSI Pierre, cardiologue, Marseille
Dr ATLAN Pierre, généraliste, Paris
Pr BANNWARTH Bernard, pharmacologue, Bordeaux
Dr CAMELLI Bruno, généraliste, Paris

Dr CUCHERAT Michel, pharmacologue, Lyon
Pr DIQUET Bertrand, pharmacologue, Angers
Dr GUEYFFIER François, cardiologue, Lyon
Dr HANSLICK Thomas, interniste, Boulogne-Billancourt
Dr LE ROUX Gérard, généraliste, Epinay-sous-Sénart
Dr LIEVRE Michel, pharmacologue, Lyon
Pr PETIT Michel, psychiatre, Sotteville-lès-Rouen
Dr REVEILLAUD Olivier, généraliste, Bièvres
Pr RICHIÉ Christian, pharmacologue, Brest
Dr TREMOLIERES François, infectiologue, Mantes-la-Jolie
Pr TROUVIN Jean-Hugues, Afssaps
Dr WONG Olivier, généraliste, Paris

SOMMAIRE

METHODE GENERALE	1
INTRODUCTION	4
1. TRAITEMENT DE L'ANEMIE PAR AGENT STIMULANT DE L'ERYTHROPOÏESE	5
1.1. QUAND COMMENCER L'AGENT STIMULANT DE L'ERYTHROPOÏESE, CIBLE D'HEMOGLOBINE, BENEFICES ATTENDUS.....	5
1.1.1. Hématocrite ou hémoglobine pour marqueurs de surveillance ?.....	5
1.1.2. A partir de quelle concentration d'hémoglobine un agent stimulant de l'érythropoïèse doit-il être introduit ?.....	5
1.1.3. Quelle est la cible d'hémoglobine ?.....	5
1.1.4. Quel est le bénéfice attendu ?.....	7
1.2. PHARMACOCINETIQUE, VOIE D'ADMINISTRATION ET POSOLOGIE.....	10
1.2.1. Pharmacocinétique chez l'insuffisant rénal.....	10
1.2.2. Voie d'administration de l'EPO (hors darbepoétin).....	11
1.2.3. Posologie, fréquence d'administration de l'EPO (hors darbepoétin).....	14
1.2.4. Darbepoétin alfa.....	15
1.3. ERYTHROPOÏËTINE ET NEPHROPROTECTION	17
2. CIBLE POUR LE BILAN MARTIAL ET APPORT EN FER	18
3. TRAITEMENTS ADJUVANTS AUTRES QUE LE FER	20
3.1.1. Folates, vitamine B6, vitamine B12.....	20
3.1.2. Vitamine C.....	20
3.1.3. L-Carnitine.....	21
3.1.4. Androgènes.....	21
4. RESISTANCE AUX ASE : CONDUITE A TENIR	22
4.1. DEFINITION.....	22
4.2. ETIOLOGIES.....	22
5. COMPLICATIONS LIEES AUX AGENTS STIMULANTS DE L'ERYTHROPOÏESE	24
5.1. HYPERTENSION ARTERIELLE.....	24
5.2. COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES	25
5.3. ERYTHROBLAST OPENIE	25
5.4. THROMBOSES D'ACCES VASCULAIRES.....	26
ANNEXES	27
ANNEXE I - LES STADES DE LA MALADIE RENALE CHRONIQUE.....	28
ANNEXE II - INDICATIONS ET POSOLOGIES DES ERYTHROPOÏËTINES ET DES MEDICAMENTS CONTENANT DU FER	29
BIBLIOGRAPHIE	42

METHODE GENERALE

Les recommandations de bonne pratique et les références médicales définissent une stratégie médicale optimale en fonction de l'état actuel des connaissances et précisent ce qui est utile ou inutile, voire dangereux, de faire dans une situation clinique donnée. Les recommandations de bonne pratique et les références médicales résultent de l'analyse des données actuelles de la science issues de la littérature et prennent en compte les évaluations réalisées pour délivrer l'autorisation de mise sur le marché des médicaments (AMM) concernés, apprécier le service médical rendu (SMR) et élaborer les fiches de transparence.

Le groupe de travail de l'Afssaps a regroupé des experts de compétence (néphrologie, hématologie, gériatrie), de mode d'exercice (libéral, hospitalo-universitaire ou hospitalier) et d'origine géographique divers, ainsi que des représentants de l'Afssaps. Les experts ont analysé la littérature et rédigé le document sous la direction d'un président de groupe et l'encadrement d'un responsable de projet.

Plusieurs sociétés savantes : Société de Néphrologie, Société Francophone de Dialyse, Société Nationale Française de Médecine Interne, Société Française de Gériatrie et Gérontologie, Fédération Nationale d'Aide aux Insuffisants Rénaux, ont été consultées pour proposer des représentants susceptibles de participer à l'élaboration de cette recommandation.

La recherche bibliographique a été réalisée par interrogation systématique des banques de données *Medline* et *Cochrane*. Elle a identifié préférentiellement les recommandations thérapeutiques, les conférences de consensus, les essais cliniques, les méta-analyses et les revues de synthèse, publiés en langue française ou anglaise après juillet 1993.

La recherche bibliographique automatisée était basée sur les mots clés suivants :

erythropoietin/therapeutic use ; hemodialysis ; kidney failure, chronic ; peritoneal dialysis ; kidney transplantation.

Elle a été complétée par une recherche manuelle. Au total, 290 références d'articles originaux, revues de la littérature ou ouvrages de référence ont été utilisées pour l'élaboration définitive du texte.

L'argumentaire et les recommandations de ce travail ont été établis par le groupe selon la méthodologie de la médecine fondée sur les preuves proposée par l'ANAES (ANAES : Les recommandations pour la pratique clinique – Base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 ; Guide d'analyse de la littérature et gradations des recommandations - 2000). Les grades A, B et C sont attribués aux recommandations selon le niveau de preuve scientifique attribué aux études sur lesquelles elles reposent (cf. tableau *infra*). Lorsque les données de la littérature sont insuffisantes ou incomplètes, les recommandations sont basées sur un accord professionnel pour prendre en compte l'état des pratiques et les opinions d'experts.

Le groupe de travail a estimé que les recommandations de l'Afssaps devaient s'inspirer des recommandations européennes récemment publiées [1].

Le texte a été soumis à un groupe de lecture avant d'être finalisé par le groupe de travail. Le groupe de lecture était composé d'experts de compétence, de mode d'exercice et d'origine géographique divers. Les experts de ce groupe de lecture, consultés par courrier, ont apprécié la qualité méthodologique et la validité scientifique des propositions, ainsi que la lisibilité, la faisabilité et l'applicabilité du texte.

Le texte a été soumis à l'approbation du Comité de Validation des Recommandations et Références Médicales de l'Afssaps et a été transmis pour avis à la Commission de Transparence.

Niveau de preuve scientifique de la littérature et force des recommandations selon l'ANAES

Niveau de preuve scientifique des études	Force des recommandations (grade)
<p><u>Niveau 1 :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Essais comparatifs randomisés de forte puissance - Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés - Analyse de décision basée sur des études bien menées 	<p style="text-align: center;">A</p> <p style="text-align: center;">Preuve scientifique établie</p>
<p><u>Niveau 2 :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Essais comparatifs randomisés de faible puissance - Etudes comparatives non randomisées bien menées - Etudes de cohorte 	<p style="text-align: center;">B</p> <p style="text-align: center;">Présomption scientifique</p>
<p><u>Niveau 3 :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Etudes cas-témoin <p><u>Niveau 4 :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Etudes comparatives comportant des biais importants - Etudes rétrospectives - Séries de cas - Etudes épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale) 	<p style="text-align: center;">C</p> <p style="text-align: center;">Faible niveau de preuve scientifique</p>

LISTE DES ABREVIATIONS

ASE :	Agent Stimulant de l'Erythropoïèse
BFUe :	Burst Forming Unit Erythroid
BPCO :	Broncho-Pneumopathie Obstructive
CFUe :	Colony Forming Unit Erythroid
Cmax :	Concentration Maximale
CRP :	C Réactive Protéine
DFG :	Débit de Filtration Glomérulaire
DP :	Dialyse Péritonéale
EPO :	Erythropoïétine
GR :	Globule rouge
HD :	Hémodialyse
HDF :	Hémodiafiltration
IEC :	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
IP :	Intrapéritonéal
Kt/V :	Mode de calcul approchant l'efficacité de l'épuration de l'urée
nPCR :	Protein Catabolic Rate
IV :	Intraveineux
SC :	Sous-cutané

INTRODUCTION

La concentration d'hémoglobine chute en-dessous de 11 g/dl, lorsque le débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé par la clairance de la créatinine^a, est inférieur à 30 ml/min, ce qui correspond au stade 4 de l'insuffisance rénale chronique [2-6]. Pour des clairances plus élevées, le diagnostic d'anémie liée à l'insuffisance rénale ne peut cependant pas être éliminé.

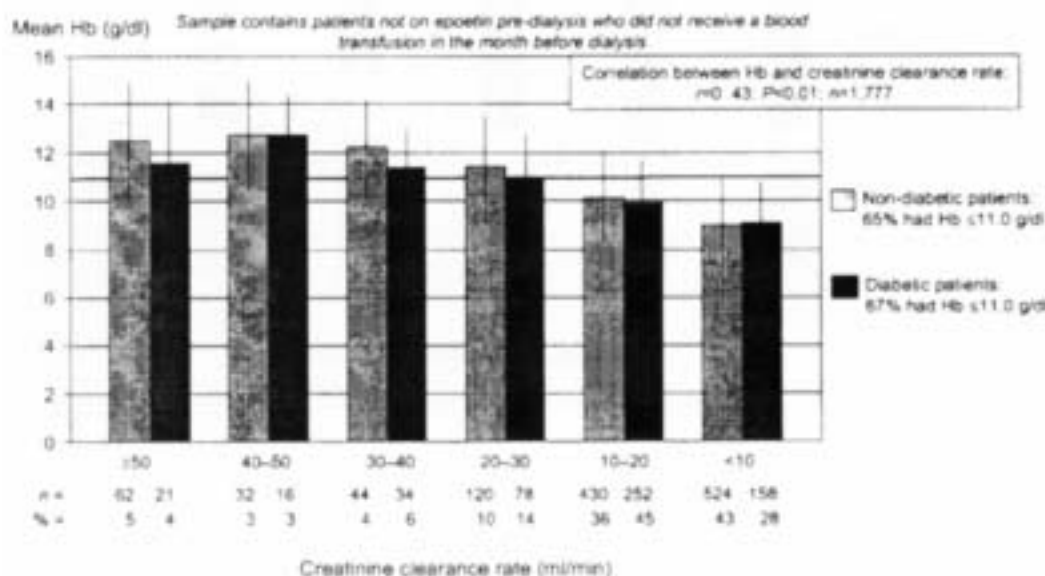


Figure 1 : Concentration en hémoglobine (Hb) en fonction de la clairance à la créatinine à la première visite dans un centre de dialyse, chez des patients avec ou sans diabète de type 2. D'après Valderrabano et al. [7].

Noter qu'il existe une corrélation significative entre la concentration en hémoglobine et la clairance à la créatinine estimée.

Dans l'étude de Kazmi [8], l'anémie s'est développée de façon précoce : pour une créatininémie inférieure à 2 mg/dl, 45% des patients avaient un hématoците inférieur à 36%.

Dans l'étude PRESAM (PRE-dialysis survey on anaemia management) [7], dès la première visite du néphrologue, la concentration moyenne en hémoglobine était de 12 g/dl chez les patients ayant un DFG estimé supérieur à 50 ml/min, de 12,3 g/dl chez ceux ayant un DFG entre 40 et 50 ml/min, de 11,7 g/dl chez ceux ayant un DFG entre 30 à 40 ml/min, de 11 g/dl chez ceux ayant un DFG entre 20 et 30 ml/min, de 9,8 g/dl chez ceux ayant un DFG entre 10 et 20 ml/min, et de 9 g/dl chez ceux ayant un DFG inférieur à 10 ml/min.

Lors d'une étude rétrospective portant sur 403 patients suivis à l'Hôpital Necker [9], 9% des patients ayant un DFG supérieur à 30 ml/min et 59% des patients ayant un DFG inférieur à 15 ml/min avaient une concentration en hémoglobine inférieure à 11 g/dl. L'influence de l'âge ou du type de la maladie rénale causale sur le degré de l'anémie n'a pas été retenue, et ce quelle que soit la clairance de la créatinine. Les deux facteurs significativement associés au degré de l'anémie étaient la valeur du DFG estimé et le sexe.

D'autres études ont suggéré que le diabète était un facteur d'anémie [10-12]. L'anémie serait deux à trois fois plus fréquentes chez les patients diabétiques par rapport à la population générale, quel que soit le DFG [13].

En 1999, 28% des patients dialysés aux Etats-Unis recevaient un agent stimulant de l'érythropoïèse (ASE) avant la mise en dialyse [14]. Dans l'étude européenne ESAM conduite en 1998, 11% des patients mis en hémodialyse et 31% des patients mis en dialyse péritonéale recevaient un ASE en

^a Formule de Cockcroft-Gault : Clairance de la créatinine = $\frac{(140 - \text{âge ans}) \times \text{poids (kg)} \times K}{\text{créatininémie en } \mu\text{mol/l}}$ en ml/min/1,73 m²
 K = 1,23 chez l'homme et 1,04 chez la femme

pré-dialyse [15]. La moyenne de la concentration en hémoglobine au début de la dialyse était de $9,5 \pm 1,7$ g/dl, avec 80% des patients ayant une hémoglobine inférieure à 11 g/dl. L'ASE avait été débuté pour une concentration moyenne en hémoglobine de 8,8 g/dl. Chez les patients suivis depuis moins d'un mois, l'hémoglobine était de 8,9 g/dl versus 9,5 g/dl lorsque la surveillance était de 1 à 6 mois et 9,6 g/dl lorsqu'elle était de 6 à 12 mois ou supérieure à 1 an. La Finlande et la Suède étaient les seuls pays européens pour lesquels plus de 25% des patients étaient traités par ASE en pré-dialyse. Dans l'étude PRESAM conduite en septembre 1999, une nette amélioration de la prise en charge de l'anémie a été observée puisque 27% des patients étaient alors traités par ASE en début de dialyse [15].

Au total : Le diagnostic d'anémie liée à l'insuffisance rénale chronique peut être évoqué dès qu'une clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min. Une clairance plus élevée n'élimine pas le diagnostic. Une prise en charge précoce de cette anémie permet d'en diminuer la sévérité.

1. TRAITEMENT DE L'ANEMIE PAR AGENT STIMULANT DE L'ERYTHROPOIESE

1.1. QUAND COMMENCER L'AGENT STIMULANT DE L'ERYTHROPOÏESE, CIBLE D'HEMOGLOBINE, BENEFICES ATTENDUS

1.1.1. Hématocrite ou hémoglobine pour marqueurs de surveillance ?

Il n'existe aucune méthode internationale de mesure standard de l'hématocrite à la différence de la mesure de l'hémoglobinémie. Cette mesure peut varier d'un analyseur à l'autre. La mesure de l'hémoglobine, largement standardisée, doit donc être considérée comme le meilleur marqueur de surveillance.

1.1.2. A partir de quelle concentration d'hémoglobine un agent stimulant de l'érythropoïèse doit-il être introduit ?

L'existence d'une hypertrophie ventriculaire gauche ou de symptômes liés à une anémie doivent être pris en compte. Aucune grande étude randomisée et contrôlée n'a déterminé le seuil d'hémoglobine à partir duquel un ASE doit être introduit pour entraîner une amélioration du pronostic vital. La majorité des patients pourrait bénéficier d'ASE avant d'atteindre une concentration inférieure à 10 g/dl. Dans l'étude observationnelle PRESAM, les patients traités par ASE étaient significativement moins en insuffisance cardiaque dans l'année précédant la mise en dialyse comparés aux patients sans ASE (20 versus 24%, $p < 0,05$) [7]. De même, une moindre incidence d'événements ischémiques cardiaques (17 versus 21%, $p < 0,05$) et un moindre recours aux transfusions (17 versus 21%, $p < 0,05$) ont été observés. Chez des sujets âgés (> 67 ans), le traitement précoce de l'anémie réduit la mortalité durant la première année de dialyse [16]. Une concentration basse en hémoglobine en début de prise en charge en dialyse augmente significativement le risque de complication cardiovasculaire et de décès dans la première année de dialyse [10, 17].

Au total : Le patient ne doit pas avoir une concentration en hémoglobine en dessous de 10 g/dl. Le traitement par ASE sera donc à considérer dès que le patient a moins de 11 g/dl. On ne peut dire à ce jour si un traitement plus précoce ($Hb < 12$ g/dl) pourrait être bénéfique.

1.1.3. Quelle est la cible d'hémoglobine ?

Initialement à la mise sur le marché des ASE, la cible d'hémoglobine recommandée était de 11 g/dl sans dépasser 12 g/dl, objectif que l'on appellera cible basse. La sécurité d'emploi des ASE a initialement été établie à partir de 2 études prospectives de phase III [18, 19] menées chez le patient dialysé et chez l'insuffisant rénal non dialysé avec pour objectif un hématocrite subnormal (33% sans dépasser 36%). Des études ont porté ultérieurement sur l'effet d'un objectif d'hémoglobine supérieur à 13 g/dl sans dépasser 14 g/dl, dite cible haute, sur la morbi-mortalité. La correction complète de l'anémie pourrait faire craindre une augmentation des effets indésirables des ASE, dont essentiellement l'hypertension artérielle et le risque de thrombose. Inversement, une corrélation a été

établie entre la survie et la concentration en hémoglobine sur de larges cohortes rétrospectives [20-22] et sur une cohorte récente prospective [23]. Cette corrélation est en faveur d'une cible haute.

Une méta-analyse Cochrane a inclus 16 études randomisées ou quasi-randomisées contrôlées, d'une durée supérieure à deux mois, étudiant les effets des ASE suivant la cible d'hémoglobine, chez des patients en pré-dialyse ou en dialyse [24]. Les critères d'évaluation comprenaient : la mortalité globale, la mortalité cardiovasculaire, les événements cardiovasculaires graves, les convulsions, l'hyperkaliémie, les thromboses d'accès vasculaire, l'hypertension artérielle, les variations de dose d'héparine, l'amélioration cognitive, les index de qualité de vie, la pression artérielle, le nombre d'hospitalisations, les variations de dose d'EPO alpha ou bêta ou de darbepoétin, la masse ventriculaire, l'hypertrophie ventriculaire, la dilatation ventriculaire, la créatinine et le DFG estimé. Ces 16 études ont donné lieu aux publications suivantes : Abraham [25], Bahlmann [26], Besarab [27], Brandt [28], l'étude du Canadian Erythropoietin Study Group [29], Clyne [30], Foley [17], Kleinman [31], Kuriyama [32], Lim [33], Morris [34], Revicki [35], l'étude scandinave par Furuland [36], Sikole [37], Teehan [38] et Watson [39].

Ces études ont été scindées en 2 groupes :

- Le groupe 1 (n = 1659 patients en insuffisance cardiaque) était composé de 4 études, qui ont spécifiquement comparé une cible basse d'hémoglobine dite subnormale (Hb < 120 g/l), à une cible haute dite normale (Hb > 133 g/l). Dans toutes ces études, sauf une étude scandinave, la cible subnormale était obtenue avec l'EPO. Dans l'étude scandinave, cette cible pouvait être obtenue indépendamment d'une administration ou non d'EPO. Une étude a été interrompue suite aux résultats d'une analyse intermédiaire montrant une différence de mortalité significativement défavorable pour le groupe « cible haute » [27]. Cependant, quand la variable concentration en hémoglobine était traitée comme une variable continue pour chaque groupe ou pour les deux groupes pris ensemble, une hémoglobine haute était associée à une mortalité plus basse. Une analyse intermédiaire de l'étude scandinave a été réalisée après la publication des résultats de l'étude de Besarab et a résulté en l'exclusion de 33 patients ayant une pathologie cardiaque sévère.
- Le groupe 2 était composé de 12 études (n = 673), qui ont comparé l'EPO à un placebo ou à l'absence de traitement.

La qualité de la randomisation était peu claire dans les 16 études. Sept études ont été menées en insu pour le participant et 4 pour l'investigateur. Aucune étude n'a été menée en insu pour la lecture des données ou l'observation des événements. Une étude a été menée en ouvert. Deux études ont été analysées en intention de traiter [27, 35]. Le pourcentage de patients n'ayant pas complété le protocole a varié de 0 à 57%. L'étude scandinave souffrait d'un pourcentage important de perdus de vue.

Les résultats de cette méta-analyse ont été les suivants.

Mortalité toutes causes confondues :

- dans le groupe 1 : une surmortalité a été mise en évidence chez les patients à cible haute comparée aux patients à cible basse, avec un risque relatif de 0,84 [IC : 0,71 - 1] ;
- dans le groupe 2 : aucune différence significative entre EPO et absence de traitement n'a été mise en évidence avec un risque relatif de 1,83 [IC : 0,48 - 7,6].

Hypertension artérielle :

- dans le groupe 1 : aucune différence n'a été mise en évidence entre les patients à cible haute et les patients à cible basse ;
- dans le groupe 2 : il existe un risque plus élevé d'hypertension artérielle chez les patients traités par EPO, avec un risque relatif de 0,5 [IC : 0,33 - 0,76].

Convulsions (cet événement a été étudié uniquement dans les études du groupe 2 et a pu être obtenu de l'auteur pour l'essai de Besarab) :

- dans le groupe 1 : aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les patients à cible haute et les patients à cible basse ;
- dans le groupe 2 : un risque plus élevé de convulsions dans le groupe placebo a été observé avec un risque relatif de 5,25 [IC : 1,13 - 24,34].

Autres paramètres explorés, événements cardiovasculaires sérieux, thromboses d'accès vasculaire :

- aucune différence significative n'a été mise en évidence dans les 2 groupes d'essais.

Les variations de doses d'héparine en dialyse, les index de qualité de vie, l'hypertrophie ventriculaire et l'amélioration cognitive n'ont pu être étudiés par manque de données. En conclusion, le risque d'une cible d'hémoglobine haute (augmentation du risque d'hypertension artérielle et de mortalité) est plus important que le bénéfice associé à celle-ci (réduction des convulsions). La cible idéale pourrait

être de 12 g/dl, ce qui revient à obtenir plus de 85% des patients au-dessus de 11 g/dl, d'après l'interprétation d'une courbe de Gauss.

Dans une étude scandinave [36] non incluse dans la méta-analyse de Cochrane, 416 patients en insuffisance rénale, en dialyse péritonéale (DP) et ou en hémodialyse (HD), sans atteinte cardiaque sévère ou angine de poitrine, ont été randomisés entre cible d'hémoglobine haute (13-14 g/dl) et cible d'hémoglobine basse (10-11 g/dl). Après 12 à 19 mois de suivi, ni la mortalité cardiovasculaire, ni la mortalité totale n'étaient significativement différentes entre les 2 groupes.

Le coût des ASE est très supérieur si la cible en hémoglobine est haute (13-14 g/dl) par rapport à une cible basse (9,5-10,5 g/dl). Pour normaliser l'hémoglobine, les besoins en ASE ont été augmenté de 51% par Moreno et de 80% par MacMahon [40, 41]. A ce coût, s'ajoute celui de l'augmentation de la supplémentation en fer. Dans une étude, 526 patients sur 618 dans le groupe normal en hémoglobine ont nécessité une supplémentation intraveineuse en fer contre 464 sur 615 dans le groupe hémocrite subnormal [42].

Les facteurs de comorbidité peuvent influencer le choix de la cible, tels que l'existence d'une insuffisance cardiaque, d'une maladie cérébro-vasculaire, d'une artériopathie, d'un diabète, d'une BPCO, d'un accès vasculaire avec des antécédents de thrombose [43]. L'étude de Besarab, qui a inclus des patients ayant une coronaropathie ou une insuffisance cardiaque, n'a pas montré d'effets bénéfiques mais une surmortalité en cas de normalisation de l'hémoglobine comparée à une cible subnormale dans cette population [27]. S'agissant d'un essai contrôlé, randomisé sur un grand nombre de patients, et même s'il existe quelques critiques méthodologiques, ces conclusions doivent être prises en compte pour ne pas conseiller une normalisation de la concentration d'hémoglobine chez ces patients.

En hémodialyse, une cible d'hémoglobine haute retentit sur l'efficacité de la dialyse, expose à une augmentation du risque de coagulation dans le circuit de dialyse et donc à une augmentation des besoins en anticoagulant pendant la séance.

Au total : A ce jour, une cible d'hémoglobine strictement supérieure à 11 g/dl sans dépasser 13 g/dl est recommandée. Une cible supérieure à 13 g/dl est fortement déconseillée chez les patients ayant une pathologie cardiaque sévère. Dans le reste de la population, une cible haute supérieure à 13 g/dl n'a démontré aucun bénéfice autre que celui sur la qualité de vie.

1.1.4. Quel est le bénéfice attendu ?

- *Effet sur la fonction cardiaque*

De nombreuses études ont montré une moindre hypertrophie ventriculaire gauche chez les patients ayant une concentration d'hémoglobine supérieure à 10 g/dl par rapport aux patients ayant une concentration d'hémoglobine inférieure à 10 g/dl [44-54]. Deux études randomisées contrôlées et une étude prospective de cohorte ont étudié l'effet d'une cible haute d'hémoglobine (> 13 g/dl) sur l'hémodynamique cardiaque.

- McMahon a montré que la normalisation de l'hémoglobine (cible 13-14 g/dl) réduisait l'élévation du débit cardiaque comparée à une cible entre 10 et 11 g/dl [55].
- Foley a également montré une réduction des débits cardiaques en cas de normalisation de l'hémoglobine (cible 13-14 g/dl), mais sans amélioration ni de la masse ventriculaire gauche ni de la dilatation ventriculaire gauche [17].
- Chez des patients ayant une atteinte cardiaque sévère et une insuffisance rénale, non dialysés, Silverberg a montré une amélioration modeste de la fraction d'éjection après augmentation de l'hémoglobine de 10,5 à 13 g/dl [56].

- *Effet sur la qualité de la vie*

Les ASE améliorent la qualité de vie, les fonctions physique et mentale, l'activité sociale, l'humeur, les fonctions sexuelles, le sommeil, la coloration de la peau, l'index de Karnofsky. Des études ont montré une corrélation entre l'anémie et, d'une part la qualité de vie [20, 30, 40, 57-60] et d'autre part la capacité d'exercice [61]. Ces améliorations ont été constatées quel que soit l'âge.

- Dans une étude (n = 57) randomisée en groupes parallèles traités ou non par ASE [62], une amélioration continue des scores de qualité de vie a été observée en relation avec une augmentation de l'hématocrite.
- La normalisation de l'hémoglobine a amélioré la qualité de vie au cours de 3 études prospectives [36, 55, 63] et ceci quel que soit l'âge.

Les ASE améliorent la consommation en oxygène durant l'exercice [33]. Le choix d'une cible haute en hémoglobine n'apporte pas d'amélioration supplémentaire sur ce paramètre [64].

Dans 3 études contrôlées prospectives, le nombre d'hospitalisations n'a pas été différent entre les groupes « cible haute » et le groupe « cible basse » [17, 27, 36].

- *ASE, transfusion et immunisation*

L'administration d'ASE diminue la fréquence des transfusions et donc le risque d'immunisation HLA. Dans une étude multicentrique canadienne, le taux moyen de transfusion était de 0,58 unités/mois en l'absence d'ASE versus 0,007 unités/mois lorsque l'ASE a été mis à la disposition des praticiens. La sensibilisation HLA augmente avec le nombre de culots transfusés : au-dessus de 20 culots globulaires, 30% des hommes et 40% des femmes ont développé une immunisation supérieure à 10% [65]. En transplantation, l'immunisation HLA est en relation directe avec la survie du greffon : la survie à 12 mois est de 85% chez les patients ayant une immunisation inférieure à 10% et chute à 70% chez ceux ayant une immunisation supérieure à 80%. En diminuant l'immunisation, on peut espérer une amélioration de la survie rénale en transplantation.

Inversement, l'absence totale de transfusion peut avoir une influence négative sur la survie du greffon. En effet, une amélioration de 5 à 7% de la survie à un an a été observée chez les patients ayant reçu au moins 1 culot globulaire comparativement à ceux n'ayant jamais été transfusés [65]. Cependant, ceci n'est plus vrai s'il n'existe aucune incompatibilité dans le locus HLADR. La transfusion améliore de 10% la survie des transplantés ayant deux incompatibilités en HLADR. Cette différence reste marginale chez les patients sous ciclosporine. Le bénéfice persiste si les patients ont moins de 3 identités en système HLA entre receveur et donneur avec un bénéfice à un an évalué à 5% [66]. Cet effet peut être recherché spécifiquement par le médecin, qui doit toutefois éviter le risque de transfusion excessive.

Les patients hyperimmunisés peuvent également bénéficier d'ASE. Plusieurs études ont montré une décroissance du taux d'anticorps en dialyse chez les patients sous ASE [67-70].

- Lors d'une étude contrôlée chez 10 patients, une diminution de 80 à 56% des anticorps a été observée chez les patients traités par ASE alors qu'aucune diminution n'a été observée dans le groupe contrôle [67].
- En pédiatrie, Rigden a montré une diminution de l'immunisation HLA de 93 à 53% chez 6 patients hyperimmunisés, avec une diminution d'au moins la moitié du taux d'anticorps chez 4 patients [71].
- Deierhoi a étudié 145 patients inscrits sur une liste d'attente de transplantation, dont 108 étaient traités par ASE. Chez les patients sous ASE ne nécessitant plus de transfusion, le taux d'anticorps a diminué de 59 à 44% en 18 mois, alors qu'aucune diminution significative n'a été observée chez les patients sous ASE nécessitant encore des transfusions [70].

- *Effet sur la greffe rénale*

En transplantation, les effets d'un ASE sur le devenir précoce du greffon ont été évalués dans trois études rétrospectives [72-74].

- Schmidt a trouvé qu'il y avait un retard à la reprise de fonction du greffon rénal et une augmentation de tubulopathie précoce, chez les patients ayant un hématocrite supérieur à 30% comparés aux patients avec un hématocrite inférieur à 30%. La survie actuarielle du greffon à 1, 2 et 3 ans était non significativement différente entre les deux groupes, qu'il y ait eu ou non un retard de la reprise de fonction du greffon [72].
- Au cours d'une étude contrôlée chez 26 transplantés rénaux, Linde n'a pas observé d'impact du traitement par ASE administré avant la greffe [73].
- Chez 120 patients transplantés, Vasquez a observé une augmentation de l'incidence de reprise retardée de la fonction rénale : 41% de reprise retardée chez les patients sous ASE

versus 18% chez les patients sans ASE ($p < 0,05$). Il n'y avait pas de différence entre ces deux groupes concernant le rejet aigu, le temps de survenue du premier rejet, la survie du greffon à un an et la survie du patient. Deux patients dans le groupe ASE et 4 patients dans le groupe non ASE ont eu une perte du greffon par thrombose de l'artère (différence non significative) [74].

Le risque de thrombose de l'artère du greffon avait été évoqué à partir d'un cas rapporté [75]. Ce risque n'a pas été confirmé [65, 76].

Les données issues de registres de transplantations ont montré l'absence d'impact des ASE sur la survie du greffon. Sur le registre canadien, la survie du greffon a été constamment améliorée de 1981 à 1995, avec une amélioration continue après la période d'introduction de l'ASE, c'est-à-dire après 1991. Sur cette période que ce soit avant ou après 1991, il n'y a pas eu de modification du nombre de greffons perdus par thrombose vasculaire ou par non reprise de fonction. Il faut noter que les ASE ont diminué le nombre de transfusions, mais peut-être pas de façon aussi significative que l'ont suggéré les essais initiaux, avec une fréquence actuelle de l'ordre de 0,08 unités/mois.

Les patients sous ASE en pré-greffe présentent au 2^{ème} jour après la greffe une abolition du pic d'EPO endogène, qui pourrait s'expliquer par une inhibition de la synthèse de l'EPO endogène par l'EPO exogène. Après la première semaine, la production d'EPO endogène se normalise. Besarab a mis en évidence un rétrocontrôle négatif de l'hémoglobine sur la sécrétion endogène d'EPO, dès la fin du 1^{er} mois après la transplantation [77]. L'augmentation secondaire de l'EPO endogène est de l'ordre de 100% par rapport au niveau initial. Elle dépend du niveau de fonction du greffon.

Dans l'étude rétrospective de Vasquez ($n = 120$), les besoins transfusionnels en post-greffe étaient identiques dans les groupes avec ou sans ASE [74].

Inversement au cours d'une étude prospective randomisée [78], la normalisation de l'hématocrite a été obtenue à la 5^{ème} semaine de traitement dans le groupe ASE et à la 8^{ème} semaine dans le groupe sans ASE. L'ASE a également permis une épargne transfusionnelle : 0,014 transfusion par jour versus 0,05 dans le groupe non traité.

- *Grossesse*

Il existe peu de données concernant la prescription d'ASE pendant la grossesse. Il n'y a pas de passage transplacentaire d'ASE chez la femme [79]. Les ASE ont une action vasoconstrictive sur les vaisseaux placentaires *in vitro*, prédominant sur le versant veineux [80]. Les besoins en EPO augmentent pendant la grossesse [81-83]. Chez 40 patientes anémiques sans maladie rénale chronique, supplémentées en fer et randomisées dans 2 groupes avec ou sans ASE, la pression artérielle diastolique a augmenté de 73,3 à 76,0 mmHg avant et après supplémentation en fer, sans différence entre les deux groupes avec ou sans ASE [84]. La durée de prescription était cependant très courte (18 jours). Des publications concernant de petites séries (maximum 14 patientes) [81, 83, 85, 86] ou des cas isolés [87-92] de patientes atteintes d'une maladie rénale chronique traitées par ASE, n'ont pas fait état de morbidité manifeste liée à la prescription d'ASE. D'autres auteurs ont noté une augmentation de la pression artérielle à l'introduction de l'ASE [93, 94]. Le Résumé des Caractéristiques du Produit des différents ASE fait état d'une innocuité non établie pendant la grossesse.

Au total : Les bénéfices attendus de la prescription d'un ASE sont :

- une amélioration de la prévalence de l'hypertrophie ventriculaire gauche obtenue dès qu'une cible supérieure à 10 g/dl est atteinte. Une cible haute en hémoglobine (> 13 g/dl) n'a pas fait la preuve d'une amélioration cardiaque additionnelle ;
- une amélioration de la qualité de vie, qui se poursuit avec une cible haute (>13 g/dl) ;
- une diminution des transfusions et de l'hyperimmunsation HLA sans bénéfice nette en terme de transplantation rénale.

1.2. PHARMACOCINETIQUE, VOIE D'ADMINISTRATION ET POSOLOGIE

1.2.1. Pharmacocinétique chez l'insuffisant rénal

L'érythropoïétine (EPO) est une glycoprotéine composée d'un squelette protéique et de 4 chaînes d'hydrate de carbone constituant environ 40% de son poids moléculaire, qui est égal à 34000 daltons. Au cours de la différenciation érythroblastique, les progéniteurs BFUe (Burst Forming Unit Erythroid) et les cellules CFUe (Colony Forming Unit Erythroid) qui en dérivent, sont sensibles à l'EPO. A ce stade, aucune autre molécule ne peut se substituer à l'EPO pour assurer une prolifération érythroblastique terminale. En l'absence d'EPO, une cellule CFUe meurt par apoptose. Les CFUe sont plus ou moins sensibles à l'EPO suivant le nombre de récepteurs à l'EPO présents sur leur surface. La synthèse d'EPO est exclusivement rénale.

La concentration plasmatique normale d'EPO est de 5 à 25 mUI/ml. Elle augmente quand l'hématocrite décroît aux environs de 10 g/dl. Un maximum de synthèse (aux environs de 1000 mUI/ml) est atteint pour des hématocrites de l'ordre de 20%. En dialyse, la moyenne des concentrations en EPO chez les patients non traités est de l'ordre de 30 à 200 mUI/ml, avec des concentrations supérieures à 50 mUI/ml chez les patients maintenant un hématocrite supérieur à 30%. Cette concentration d'EPO, bien qu'augmentée par rapport à une valeur de base de 10 mUI/ml chez le patient non anémique, ne permet cependant pas une érythropoïèse suffisante pour corriger l'anémie de ces patients.

Le catabolisme de l'EPO reste mal compris. Il a été montré qu'il n'était pas lié à une clairance hépatique. En effet, des animaux hépatectomisés ont une clairance identique à celle des animaux normaux. La clairance de l'EPO est très vraisemblablement liée à une internalisation de l'hormone au niveau de son récepteur et donc de son site d'action.

L'activité de l'EPO est maintenue par les résidus d'acide sialique. Sans acide sialique, l'EPO est rapidement éliminée de la circulation. L'augmentation du contenu en acide sialique augmente la demi-vie de l'EPO.

- *Administration intraveineuse*

Après l'administration intraveineuse d'EPO chez les patients en dialyse, la concentration à 15 min et à 1 heure est linéairement corrélée à la dose. La demi-vie est de l'ordre de 6 heures et la clairance corporelle totale moyenne de 8 ml/kg/h. Le volume de distribution est de l'ordre de 70 ml/kg, valeur supérieure au volume plasmatique. La concentration maximum d'EPO est de 19 mUI/ml. Le pic plasmatique atteint après administration intraveineuse n'est pas très utile car il sature probablement les récepteurs à l'EPO, présents sur les progéniteurs érythroblastiques. Stimulés par l'EPO fixée à son récepteur, ces cellules se transforment en érythroblastes qui ne portent plus de récepteur à l'EPO.

En hémodialyse, le contact de l'EPO avec la membrane stimule les cytokines inhibitrices des récepteurs à l'EPO (tels le TNF, l'interleukine 1, l'interleukine 6, le TGF bêta, l'interféron gamma), ce qui pourrait diminuer l'effet de l'EPO intraveineuse administrée en fin de séance.

La décroissance rapide de la concentration d'EPO après administration intraveineuse pourrait également jouer un rôle de cytolyse sur les formes jeunes libérées. Le but étant de maintenir une concentration sanguine d'EPO entre 100 et 200 mUI/ml, tout en évitant d'atteindre des niveaux inférieurs à 30 mUI/ml, l'administration sous-cutanée semble plus physiologique. Dans une étude chez 913 patients ayant reçu de l'EPO à raison de 120 UI/kg/semaine par voie intraveineuse, la concentration d'EPO, particulièrement dans la période interdialytique de 3 jours, était inférieure à 30 mUI/ml [95].

- *Administration sous-cutanée*

Par voie sous-cutanée, la biodisponibilité de l'EPO est de l'ordre de 48% avec une large variation interindividuelle de 14 à 96%. La Cmax est retardée d'environ 22 heures avec une Cmax rapportée à la dose, égale à 10% de celle observée lorsque la même dose est administrée par voie intraveineuse. Dans l'étude de Halstenson, une biodisponibilité équivalente (de l'ordre de 32 et 33%) des formes alpha et bêta injectées par voie sous-cutanée a été observée [96]. La demi-vie est de l'ordre de 24

heures. Il existe une grande variabilité inter-individuelle de l'aire sous la courbe (AUC). L'AUC par voie SC est égale à 50% de l'AUC observée après une injection intraveineuse [97].

L'augmentation de la demi-vie plasmatique observée avec la voie SC pourrait expliquer une stimulation prolongée des cellules progénitrices. Une occupation prolongée du site du récepteur s'accompagne d'une augmentation de la stimulation par rapport à une stimulation intermittente.

- *La darbepoétin*

La darbepoétin alfa est un ASE de synthèse qui possède cinq modifications d'acides aminés par rapport à la séquence d'EPO recombinant humain, permettant de lier davantage de chaînes d'hydrate de carbone. La darbepoétin alfa (NESP) a donc cinq chaînes d'hydrate de carbone contre trois pour l'EPO recombinant humain. Sa demi-vie est 2 à 3 fois celle de l'érythropoïétine alpha ou bêta. Chez des patients en dialyse péritonéale, la demi-vie moyenne d'élimination d'une dose unique de darbepoétin alfa est de 25 heures contre 8,5 heures pour l'EPO administrée par voie intraveineuse [98].

Après administration par voie sous-cutanée, la demi-vie de la darbepoétin alfa est de 73 heures soit trois fois celle de la darbepoétin alfa administrée par voie intraveineuse. La biodisponibilité de la darbepoétin alfa est d'environ 37%. Elle est du même ordre que celle de l'EPO par voie sous-cutanée. L'AUC de la darbepoétin alfa est supérieure et sa clairance inférieure à celle de l'EPO. Les volumes de distribution des deux hormones sont similaires.

Les études de pharmacocinétique en administrations répétées ont donné les mêmes résultats qu'en administration unique avec une demi-vie de la darbepoétin alfa égale à 3 fois celle de l'EPO. Aucune accumulation de la darbepoétin alfa n'a été mise en évidence sur une période de 48 semaines. Sa pharmacocinétique n'est pas modifiée chez l'enfant.

Au total : L'administration des EPO alpha et bêta voie sous-cutanée permet d'obtenir une concentration maximale sanguine plus basse, une demi-vie plus longue par rapport à l'administration intraveineuse. Ces modifications pharmacologiques pourraient expliquer une moindre saturation des récepteurs à l'EPO, une stimulation plus longue de ces récepteurs et une décroissance moins rapide des concentrations d'EPO. L'ensemble pourrait expliquer la plus grande efficacité de la voie sous-cutanée que nous détaillerons ultérieurement.

La darbepoétin alfa présente une plus grande teneur glucidique qui lui confère une demi-vie terminale plus longue que celle de la r-HuEPO. Malgré ces modifications moléculaires, la darbepoétin alfa conserve sa spécificité très étroite pour le récepteur de l'EPO. L'équivalence des doses administrées par voie IV et par voie SC permet l'utilisation de la voie IV sans perte d'efficacité.

1.2.2. Voie d'administration de l'EPO (ASE hors darbepoétin)

- *Voie intraveineuse et voie sous-cutanée : effet sur la dose*

Les études disponibles comparant les voies sous-cutanée et intra-veineuse sont globalement en faveur de l'administration par voie sous-cutanée, qui permet une réduction des doses.

Treize études comparant ces 2 voies d'administration ont été menées en cross-over. La réduction de dose d'EPO administrée par voie sous-cutanée comparativement à la voie intraveineuse a été de :

- 51% chez 11 patients en phase de maintenance pendant 9 à 12 mois [99] ;
- 40% chez 85 patients en phase d'induction puis en maintenance pendant 25 mois [100] ;
- 15 à 20% chez 12 patients en maintenance pendant 4 mois [101] ;
- 18% après 13 à 16 semaines et de l'ordre de 26% après 21 à 24 semaines chez 108 patients, la voie sous-cutanée étant administrée soit une fois par semaine soit trois fois par semaine [102] ;
- 33% chez 12 patients en traitement d'induction pendant 3 mois [103] ;
- 0% chez 10 patients en phase de maintenance pendant 14 mois [104] ;
- 0% chez 11 patients en phase de maintenance pendant 6 mois, résultat négatif pour la voie sous-cutanée possiblement attribuable à un déficit en fer fonctionnel chez les patients étudiés [105] ;
- 26 à 74% chez 16 patients en phase de maintenance pendant 6 mois [106] ;

- 0% chez 22 patients [107] ;
- 54% chez 15 patients [108] ;
- 0% chez 16 patients ayant reçu 120 UI/kg/semaine en sous-cutanée (trois fois par semaine) versus 124 UI/kg/semaine par voie intraveineuse pendant 6 semaines [109] ;
- réduction systématique de 1/3 de la dose au passage à la voie sous cutanée et hématokrite stable à 6 mois chez 13 patients [110] ;
- aucune réduction de l'hématocrite pendant la phase d'administration par voie sous-cutanée chez 25 patients traités pendant 6 mois en intraveineuse puis 6 mois en sous-cutanée à raison d'1/3 de la dose intraveineuse comparés à 27 témoins traités par voie intraveineuse tout au long de l'étude [111].

Le plus souvent, les séquences d'administration de ces études n'ont pas été randomisées et les patients ont été traités par voie intraveineuse puis par voie sous-cutanée. Etant donné la durée de vie des globules rouges, ceci a pu favoriser l'administration par voie sous-cutanée. L'étude de Jensen, réalisée en double cross-over (voie intraveineuse-voie sous-cutanée et inversement), n'a montré aucune différence en termes d'efficacité entre les deux voies d'administration [107].

Neuf autres études comparant ces 2 voies d'administration ont été menées en groupes parallèles. Les résultats de ces études ont été les suivants :

- 25 à 50% de réduction de la dose d'EPO dans le groupe traité par voie sous-cutanée comparativement au groupe traité par voie intraveineuse avec une meilleure correction de l'hématocrite, dans une cohorte transversale sur 25 centres de dialyse [112] ;
- 50% de réduction de la dose d'EPO dans le groupe traité par voie sous-cutanée comparativement au groupe traité par voie intraveineuse chez 29 patients en induction et en maintenance pendant 3 à 9 mois [113] ;
- 84 ± 62 UI/kg/semaine d'EPO dans le groupe traité par voie sous-cutanée versus 112 ± 95 UI/kg/semaine dans le groupe traité par voie intraveineuse, chez 49 patients hémodialysés [114] ;
- réduction de la dose initiale après relais par la voie sous-cutanée puis dose similaire avec les 2 voies d'administration après 24 semaines, chez des patients hémodialysés [115] ;
- réduction de 224 UI/kg/semaine à 110 UI/kg/semaine dans le groupe avec relais par la voie sous cutanée [97] ;
- 32% de réduction de la dose d'EPO dans le groupe avec relais par la voie sous-cutanée comparativement au groupe traité par la voie intraveineuse chez 208 patients traités pendant 26 semaines, dont 138 ont complété l'étude (analyse en intention de traiter). Pour le critère « réduction de la dose d'au moins 30 UI/kg/semaine » : après relais par la voie sous cutanée, 64% des patients traités avec plus de 140 UI/kg/semaine ont eu une telle réduction de dose versus 22% des patients traités avec moins de 140 UI/kg/semaine (n = 208) [116].
- la dose intraveineuse a été de 193 UI/kg/semaine comparée à 167 UI/kg/semaine pour la voie sous-cutanée ($p < 0,001$), l'hématocrite moyen a été de $33 \pm 3\%$ pour la voie intraveineuse et de $32 \pm 3\%$ pour la voie sous-cutanée ($p < 0,05$) dans un échantillon de 7658 patients issu de l'étude ESRD-CIP après un contrôle des variables : hématokrite, dose de dialyse, statut en fer, albuminémie, poids post-dialyse, durée de dialyse. Il n'y a pas eu de corrélation significative entre la voie d'administration et l'hématocrite ($p = 0,14$) [117] ;
- aucune différence significative n'a été observée entre les 2 groupes sur les paramètres : variation de la dose moyenne d'EPO, dose cumulative d'EPO et hématokrite, chez 30 patients traités pendant 6 mois [118].

En moyenne, les doses d'EPO étaient plus élevées (> 140 UI/kg/semaine) dans les études faisant apparaître une différence entre les deux voies d'administration.

Dans l'étude de Virot [114], la différence observée entre la dose sous-cutanée et la dose intraveineuse a été analysée en sous-groupes :

- dans le groupe A (n = 8), la dose était supérieure à 150 UI/kg/semaine,
- dans le groupe B (n = 12), la dose était comprise entre 100 et 150 UI/kg/semaine,
- dans le groupe C (n = 29), la dose était inférieure à 100 UI/kg/semaine.

Il n'y a pas eu de différence significative entre les deux voies d'administration dans les groupes B et C alors qu'une différence a été observée en fin d'étude, dans le groupe A : 255 UI/kg/semaine par voie intraveineuse versus 138 UI/kg/semaine par voie sous-cutanée.

La réduction de dose n'est pas universelle et 10 à 30% des patients peuvent nécessiter une dose plus élevée par voie sous-cutanée par rapport à la voie intraveineuse.

Besarab a publié une revue de la littérature à partir de 27 études (n = 916) comparant la voie intraveineuse à la voie sous-cutanée [119] : 616 patients étaient randomisés en groupes parallèles et 302 en cross-over. Dans ces études, la dose moyenne par voie intraveineuse était de 161 ± 46 UI/kg/semaine versus 113 ± 41 UI/kg/semaine pour la voie sous-cutanée. La différence, qui était significative, a été en moyenne de 49 ± 39 UI/kg/semaine dans les études en cross-over et 46 ± 43 UI/kg/semaine dans les études en groupes parallèles. Il est à noter que dans la plupart des études, l'hématocrite cible était entre 33 et 36%. L'auteur a conclu à un bénéfice d'épargne de dose par voie sous-cutanée.

La différence entre les 2 voies d'administration pourrait augmenter avec le temps. Dans une étude de Zehnder la différence de dose, après conversion, entre la voie intraveineuse et la voie sous-cutanée a été de 44% à 3 mois, 58% à 6 mois et 59% à 9 mois [99]. Les résultats sont confortés par l'étude de Viroit avec une différence qui a augmenté après 4 mois [114]. De même, dans l'étude de Goodkin, la différence a été de 14% à 3 mois et 21% à 5 mois [120]. L'étude de Muirhead n'a cependant pas conforté ces résultats, avec une différence de 25% après la période d'induction et de 20% après 24 semaines de traitement [115].

- *Effet sur la pression artérielle*

Au cours des études menées chez des patients hémodialysés tout venant, la conversion de la voie intraveineuse vers la voie sous-cutanée n'a pas engendré de baisse significative de la pression artérielle.

Dans une étude prospective ayant inclus 13 patients hémodialysés chroniques, hypertendus de longue date et traités par EPO administrée par voie intraveineuse, le passage à la voie sous-cutanée avec une réduction d'un tiers de la dose, s'est accompagnée d'une diminution significative de la pression artérielle, de 113 ± 7 mmHg à 105 ± 9 mmHg [110]. Cette diminution a été significative dès le premier mois. A 6 mois, 5 patients sont restés normotendus sans traitement antihypertenseur.

- *Voie intra-péritonéale*

En cas de dialyse péritonéale, la voie intra-péritonéale a surtout été recommandée chez l'enfant [121]. La biodisponibilité de l'EPO par voie intra-péritonéale varie de 75 à 145% par rapport à la voie sous-cutanée. L'EPO doit être administrée dans une cavité péritonéale vide pendant au moins 4 heures. L'absorption de l'EPO est augmentée si la période « ventre vide » est allongée. La biodisponibilité de l'EPO est dépendante de la quantité de fluide de dialysat dans lequel elle est administrée [122-124]. Un pic plasmatique comparable à celui obtenu par voie sous-cutanée est atteint si l'EPO est diluée dans 50 ml. Au cours d'une étude menée chez 10 enfants avec un volume de dialysat réduit lors de l'injection d'EPO, les doses d'EPO ont été similaires entre la voie intra-péritonéale et la voie sous-cutanée [125].

La voie intra-péritonéale est applicable à l'adulte [126-129] au prix d'une augmentation de posologie par rapport à la voie sous-cutanée.

Les deux inconvénients de cette voie d'administration sont la nécessité d'un arrêt de la dialyse pendant 8 heures et la nécessité d'une manipulation supplémentaire augmentant le risque de péritonite.

Au total : La voie sous-cutanée permet une épargne de dose d'environ 30%, réduction plus marquée chez les patients recevant une dose élevée (> 150 UI/kg/semaine). En hémodialyse, cet avantage de la voie sous-cutanée devra être mis en balance avec l'inconvénient d'injections supplémentaires. La voie intra-péritonéale ne sera choisie qu'en cas d'absolue nécessité en raison de l'augmentation des manipulations du cathéter (risque de péritonite) avec une dose équivalente à la dose intraveineuse.

1.2.3. Posologie, fréquence d'administration de l'EPO (ASE hors darbepoétin)

Dans des études de phases II et III, une dose de 40 UI/kg/semaine permet d'atteindre une hématoците de 30% chez 40% des patients et une dose de 150 à 300 UI/kg/semaine permet d'atteindre cet même hématoците chez 95% des patients [18, 19]. Cette réponse est principalement influencée par les réserves en fer, les pertes sanguines, la présence d'une inflammation, d'une intoxication aluminique, d'une hyperparathyroïdie, ou d'une dysfonction de la moelle osseuse.

Les patients en dialyse péritonéale ont des besoins en ASE réduits par rapport aux patients en hémodialyse [113, 130-135].

Chez les patients ayant une maladie chronique du greffon rénal, les doses d'ASE semblent identiques par rapport au stade de pré-dialyse [136-142].

Cody a publié une méta-analyse sur l'efficacité de l'EPO selon la fréquence d'administration [143]. Ont été inclus dans cette méta-analyse des études randomisées ou quasi-randomisées comparant différentes fréquences d'administration chez des patients dialysés [102, 144-152]. Les patients ont été stratifiés sur le type de dialyse. Une sous-analyse a été réalisée selon que l'administration était sous-cutanée ou intraveineuse. Les critères d'évaluation étaient : la correction de l'anémie jugée sur l'hémoglobine ou l'hématoците de fin d'étude, les besoins en EPO, la qualité de vie, la pression artérielle, les problèmes d'accès vasculaire, le nombre de transfusions sanguines, les convulsions et la mortalité. Cinq fréquences d'administration ont été comparées. Seules ont été analysées « une administration » versus « deux administrations par semaine », « une administration » versus « trois administrations par semaine », « une administration » versus « plus de trois administrations par semaine » et « deux administrations » versus « plus de trois administrations par semaine, voire une administration quotidienne ».

- Critère « correction de l'anémie » :

Les résultats suggèrent l'absence de différence d'efficacité entre « une administration » et « plus d'une administration par semaine », mais un nombre plus important de patients serait nécessaire pour démontrer une éventuelle équivalence.

- « 1 administration versus 2 par semaine »
 - aucune différence n'a été mise en évidence chez 40 patients traités pendant 12 semaines [146, 147].
- « 1 administration versus 2 ou 3 par semaine »
 - une différence significative concernant la concentration en hémoglobine à 16 semaines est devenue non significative à 24 semaines [149].
- « 1 administration versus 3 par semaine »
 - aucune différence n'a été mise en évidence chez des patients hémodialysés
 - les doses d'EPO administrée en sous-cutanée étant identiques aux doses intra-veineuses, avec maintien d'un niveau stable d'hémoglobine ;
 - aucune différence significative en termes de d'hémoglobine moyenne de fin d'étude n'a été mise en évidence au cours de 4 études [144, 145, 150, 151], regroupant un total de 124 patients hémodialysés recevant de l'EPO administrée en sous-cutanée ;
 - à noter un résultat similaire dans une étude publiée après la méta-analyse [152].
- « 1 administration versus plus de 3 par semaine »
 - pas de différence significative chez 42 patients [150].
- « 2 administrations par semaine versus 1 administration quotidienne »
 - Miranda a trouvé une différence significative à deux mois sur la moyenne d'hémoglobine [148].

- Critère « dose d'EPO » :

- « 1 administration versus 2 par semaine »
 - la dose administrée une fois par semaine était significativement plus importante qu'une dose administrée 2 fois par semaine, mais avec un intervalle de confiance très large (différence de 12 UI/kg/semaine, IC 95% de 0,24 à 23,7 UI/kg/semaine). La posologie d'EPO n'était augmentée que chez les patients hémodialysés [147].

- « 1 administration versus 2 ou 3 par semaine »
 - la dose administrée une fois par semaine a été légèrement supérieure à celle du groupe contrôle. Cette différence était non significative à la 24^{ème} semaine [149] ;
 - une différence en faveur de l'administration 3 fois par semaine est devenue significative en fin d'étude, suggérant que l'effet nécessite une longue période d'observation pour être mis en évidence [144].
 - « 2 administrations par semaine versus 1 administration quotidienne »
 - aucune différence n'a été observée [148].
- Critère « hypertension artérielle » :

La pression artérielle n'a pas été significativement modifiée en fonction de la fréquence d'administration.

L'effectif total de cette méta-analyse (n = 371) est trop faible pour tirer des conclusions sûres [143]. De plus, les données sont édatées en fréquences d'administrations et modes d'administration différents (sous-cutanée ou intraveineuse). Lorsque l'EPO est administrée une fois par semaine versus deux ou trois fois par semaine par voie sous-cutanée, une augmentation de dose ne semble nécessaire que chez les patients hémodialysés. Ceci semble confirmé par une étude récente publiée sous forme d'abstract [153]. Dans cette étude randomisée, l'administration une fois par semaine de l'EPO bêta nécessite une augmentation de la dose hebdomadaire de 107 à 133 UI/kg/semaine.

Au total : La fréquence d'administration ne semble pas avoir d'influence sur la correction de l'anémie et les doses d'ASE chez les patients traités par voie sous-cutanée et hors hémodialyse. Les études disponibles ne permettent cependant pas de parler d'équivalence de dose après réduction de la fréquence d'administration.
Une dose d'EPO de 150 à 300 UI/kg/semaine permet d'atteindre l'hémoglobine cible chez 95% des patients.

1.2.4. Darbepoétin alfa

La darbepoétin alfa est un ASE, dont cinq acides aminés ont été modifiés par rapport à la séquence de l'EPO humaine, ce qui permet la fixation de deux hydrates de carbone. La darbepoétin alfa a donc cinq chaînes de N-glycosylation contre trois pour l'EPO humaine. De ce fait, elle a une demi-vie trois fois plus longue que celle de l'EPO recombinant humain dans les modèles animaux et humains [98].

Les essais thérapeutiques évaluant l'effet de la darbepoétin alfa ont été réalisés avec un rythme d'administration d'une fois par semaine, d'une fois toutes les deux semaines, ainsi que d'une fois par mois.

- *Correction de l'anémie*

Deux études multicentriques ont recherché la dose optimale de darbepoétin alfa pour corriger l'anémie de patients en hémodialyse ou en dialyse péritonéale [154]. Le critère d'évaluation de ces études menées en ouvert était l'augmentation des concentrations d'hémoglobine. Une augmentation dose-dépendante de l'hémoglobine a été observée, sans différence entre une ou trois administrations par semaine. La dose optimale de darbepoétin alfa a été de 0,45 à 0,75 µg/kg/semaine, engendrant une réponse optimale chez 60 à 80% des patients (réponse optimale définie par une augmentation de 1 à 3 g/dl de l'hémoglobine sur 4 semaines).

Quatre autres études ont évalué la correction de l'anémie chez des patients en insuffisance rénale chronique non dialysés [155-157] et chez des patients hémodialysés [158] :

- dans l'étude de Locatelli [156], le pourcentage de patients qui ont atteint l'hémoglobine cible était similaire entre le groupe darbepoétin alfa (93% des patients) et le groupe EPO (92% des patients) ainsi que l'augmentation de l'hémoglobine sur 4 semaines. La durée médiane pour atteindre la cible était de 7 semaines [IC = 3 à 25 semaines] dans les deux groupes.
- dans l'étude de Coyne [158], à la semaine 20, date à laquelle l'hémoglobine était stable entre 11 et 13 g/dl dans les deux groupes, la dose hebdomadaire médiane de darbepoétin alfa était de 0,56 µg/kg versus 156 UI/kg d'EPO.

- dans une étude ouverte chez 61 patients en insuffisance rénale non dialysés, Suranyi a montré une efficacité de la darbepoétin alfa administrée toutes les deux semaines chez 97% des patients, avec une dose initiale de 0,75 µg/kg et une dose finale médiane de 60 µg [155].
- dans l'étude de Toto [157], chez 608 patients non dialysés inclus dont 463 évaluable à 24 semaines, la darbepoétin alfa administrée toutes les deux semaines s'est montrée efficace avec une dose initiale de 0,75 µg/kg et une dose finale médiane de 63,5 µg chez 95% des patients (concentration d'Hb entre 11 et 13 g/dl).

- *Traitement d'entretien*

Une étude publiée sous forme d'abstract [159] a montré que les modifications de la concentration d'hémoglobine sur une période d'un an n'ont pas été significatives. La dose médiane de darbepoétin était équivalente aux doses d'EPO au début de la randomisation avec un ratio de 200 UI d'EPO pour 1 µg de darbepoétin.

Une fréquence d'administration d'une fois par semaine ou d'une fois toutes les deux semaines peut être maintenue chez la grande majorité des patients. En effet, des études de conversion ont analysé si l'administration moins fréquente de darbepoétin rendait l'hémoglobine plus instable [160, 161]. La proportion de patients qui avaient nécessité une modification des doses, la variance intra-individuelle d'hémoglobine et la proportion de patients dans les cibles d'hémoglobine pendant la période d'évaluation étaient non significativement différentes dans les deux groupes EPO versus darbepoétin alfa. Dans l'étude randomisée de Vanrenterghem, 97% des patients qui recevaient de l'EPO en 2 à 3 injections par semaine ont maintenu une cible stable avec une injection par semaine de darbepoétin [160]. Quarante-vingt-quinze pour cent des patients qui recevaient de l'EPO en une injection par semaine ont maintenu la cible d'hémoglobine avec une injection de darbepoétin tous les 15 jours [160].

D'autre part, une fréquence d'administration d'une fois par mois est possible chez la plupart des patients non dialysés déjà stabilisés par une administration toutes les deux semaines [162].

La comparaison des voies d'administration utilisées a été abordée dans les études de conversion de Vanrenterghem et de Locatelli qui ont été réalisées chez des patients dialysés, traités par darbepoétin alfa administrée une fois par semaine ou toutes les deux semaines [160, 163]. Ces études ont montré un ratio de dose SC/IV pour la darbepoétin alfa variant de 1,00, à 1,11 entre 6 et 12 mois pour la première, et de 1,05 (ratio de dose IV/SC de 0,95) pour la deuxième. Ces valeurs n'étaient pas significativement différentes de 1,00, suggérant une équivalence de dose entre la voie sous-cutanée et la voie intraveineuse pour la darbepoétin alfa. En revanche, le ratio de dose EPO SC/IV avait pour valeurs 0,81, 0,76 et 0,77 à 6, 9 et 12 mois, les deux dernières étant significativement différentes de 1,00 ($p < 0,05$) [160].

- *Tolérance*

Dans l'étude de Vanrenterghem comparant la darbepoétin à l'EPO, un nombre comparable d'effets indésirables a été observé dans les deux bras (96 et 95%, respectivement) [160], excepté pour le prurit qui était plus élevé pour la darbepoétin. Les trois effets indésirables les plus fréquents étaient :

- l'hypotension chez 39 et 38% des patients, respectivement dans les deux groupes ;
- les myalgies chez 34 et 36% des patients, respectivement ;
- l'hypertension chez 30 et 28% des patients, respectivement.

Un prurit a été noté chez 14% des patients traités par darbepoétin et 5% des patients traités par EPO. Des douleurs lombaires ont été notées chez 10% des patients traités par darbepoétin et 16% des patients traités par EPO.

La plupart de ces effets étaient attendus dans cette population et ont été attribués à la maladie.

Six effets indésirables : hypertension artérielle, accident cérébro-vasculaire constitué ou transitoire, infarctus du myocarde, convulsions, thrombose d'accès vasculaire, ont été suivis prospectivement, étant particulièrement associés à l'augmentation de l'hémoglobine : aucune différence significative n'a été observée.

Pendant toute la durée de l'étude, 52 décès sont survenus : 12% dans le groupe darbepoétin versus 6% dans le groupe EPO (différence non significative, $p = 0,06$). Les décès semblaient liés à des comorbidités et non aux traitements. L'étude a été poursuivie sur une moyenne de deux ans et à l'issue de cette surveillance prolongée, la mortalité était similaire, soit 25% dans le groupe EPO versus 21% dans le groupe darbepoétin.

La possibilité d'une décroissance de l'hémoglobine à l'arrêt de la darbepoétine a été considérée comme un gage de sécurité pour la prescription. Chez les patients, en insuffisance rénale chronique avec ou sans dialyse, atteignant une concentration en hémoglobine supérieure à 14 g/dl, l'arrêt du traitement entraîne une diminution progressive de l'hémoglobine, qui est similaire que le patient soit traité par darbepoétine ou par EPO.

Au total : Une dose de darbepoétine alfa de 0,45 µg/kg par semaine ou de 0,75 µg/kg toutes les deux semaines permet d'atteindre les concentrations cibles d'hémoglobine (11 à 13 g/dl) chez plus de 95% des patients. La darbepoétine alfa peut être administrée à la même dose que ce soit par voie SC ou par voie IV. Une administration hebdomadaire ou tous les 15 jours, voire une fois par mois, assure des concentrations stables d'hémoglobine.

1.3. ERYTHROPOÏÉTINE ET NEPHROPROTECTION

Les trois études multicentriques historiques menées chez des patients non dialysés non transplantés n'ont pas montré d'altération significative de la fonction rénale dans le groupe traité par ASE par rapport au groupe placebo [42, 164, 165]. Des résultats similaires ont été obtenus dans des études comparatives de moindre puissance [31, 165-168].

Des études plus récentes ont montré un ralentissement de la dégradation de l'insuffisance rénale sous ASE [32, 56, 169-171] :

- Kuriyama a évalué les effets de l'EPO sur la fonction rénale chez 108 patients inclus dans une étude randomisée, prospective et contrôlée [32]. Les patients avaient une créatininémie entre 20 et 40 mg/l et une anémie définie par un hématoците inférieur à 30% :
 - 31 patients anémiques n'ont pas reçu d'EPO (groupe 1 : témoins anémiques non traités) ;
 - 42 patients anémiques ont reçu de l'EPO (groupe 2 : patients anémiques traités) ;
 - 35 patients non anémiques non sévère ayant un hématoците supérieur à 30% n'ont pas reçu d'EPO (groupe 3 : témoins non anémiques non traités).

La médiane du suivi a été de 28 mois. Pendant cette période, 65% des patients du groupe 1 ont évolué vers l'insuffisance rénale nécessitant la dialyse, contre 33% des patients du groupe 2 et 37% du groupe 3 (différence significative entre 1 et 2 ; 1 et 3). La survie rénale appréciée par le temps de doublement de la créatinine a été moins bonne dans le groupe 1, qu'il soit comparé au groupe 2 ($p = 0,003$) ou au groupe 3. Il n'y avait pas de différence entre le groupe 2 et le groupe 3.

Cette étude se distingue des autres études, qui ont uniquement montré un ralentissement de l'altération de la fonction rénale sous ASE, sans effet sur la survie rénale [166, 170, 171]. Dans cette étude, la créatininémie moyenne à l'inclusion était plus basse que celle des autres études, ce qui plaiderait pour une introduction précoce des ASE.

- Dans l'étude de Silverberg menée chez des patients en insuffisance cardiaque sévère, l'évolution de la fonction rénale s'est améliorée après normalisation de la concentration en hémoglobine sur une période d'un an : de $-1,12$ à $+0,21$ ml/min/mois de variation de clairance de la créatinine avant et après normalisation chez les non diabétiques et de $-1,2$ à $+0,1$ ml/min/mois chez les diabétiques [56].

En transplantation, une étude rétrospective sur 225 transplantés rénaux n'a pas observé de différence de progression de l'insuffisance rénale chez les patients sous ASE [172].

Différents faits expérimentaux permettent d'émettre l'hypothèse que la correction de l'anémie par ASE peut ralentir la progression de l'insuffisance rénale [165, 173].

- La correction de l'anémie améliore la délivrance de l'oxygène et pourrait protéger contre le stress oxydant et l'apoptose.
- Les globules rouges sont une barrière antioxydante avec une réserve enzymatique dans le système glutathion, telle que la super-oxyde-dismutase et la catalase.
- Les ASE peuvent améliorer la survie des globules rouges en se fixant à son récepteur et en diminuant les effets d'apoptose.
- L'effet anti-apoptotique des ASE peut également s'exprimer *in vivo* sur d'autres cellules ayant le récepteur à l'ASE telles que les cellules neuronales.

- *In vitro* sur la cellule musculaire lisse, les ASE ont également montré un effet protecteur endothélial et vasculaire contre l'apoptose.
- Cet effet pourrait également s'exprimer sur les cellules tubulaires proximales et les cellules du tube collecteur.

Au total : Les ASE pourraient avoir un rôle néphroprotecteur et ce d'autant qu'ils sont introduits à un stade précoce de l'insuffisance rénale.

2. CIBLE POUR LE BILAN MARTIAL ET APPORT EN FER

Dans la population générale, la carence en fer est définie par une saturation de la transferrine inférieure à 16% et une ferritinémie inférieure à 12 µg/l.

La carence en fer est présente dans 25 à 37% des études chez les patients insuffisants rénaux chroniques et anémiques.

Des réserves plus importantes en fer sont nécessaires avant de débiter un traitement par ASE en raison de l'accélération de l'érythropoïèse. Les règles de bonne pratique médicale européennes (EBPG) recommandent une ferritinémie entre 200 et 500 µg/l et les DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) recommandent une saturation de la transferrine supérieure à 20% et une ferritinémie supérieure à 100 µg/l, avant introduction de l'ASE et tout au long du traitement [174-176].

Dix études ont évalué l'effet d'une supplémentation en fer par voie intraveineuse, chez 270 patients hémodialysés chroniques [177-186]. Avec une supplémentation intraveineuse de 25 à 200 mg/semaine sur une durée de 4 à 12 semaines, toutes ces études ont montré une augmentation de l'hémoglobine de 0 à 63% et une diminution des doses de l'ASE de 27 à 75%.

Certaines études sont en faveur de politiques "agressives" de supplémentation en fer. Dans l'étude de Besarab qui a comparé deux niveaux de saturation en transferrine : > 30% ou entre 20 et 30%, la ferritinémie moyenne dans le groupe saturation haute était supérieure à la normale, soit 730 µg/l versus 297 µg/l dans l'autre groupe, avec une diminution des doses de l'ASE de 40% [187].

En post-transplantation rénale, un tiers des patients développent une carence en fer associée à une anémie. Cette carence est rapidement corrigée par un traitement oral en fer [188, 189].

- *Marqueurs de la carence en fer dans le cadre d'un traitement par ASE*

Les marqueurs de la carence en fer doivent permettre, dans le cas particulier de la prescription d'ASE, de savoir si l'apport en fer va permettre d'améliorer la réponse à l'ASE. Une ferritinémie inférieure à 100 µg/l a une sensibilité de 48 à 71% pour détecter les répondeurs, soit de 20 à 50% de faux négatifs non détectés et qui bénéficieraient de l'introduction d'une supplémentation [190-193].

La saturation de la transferrine possède une meilleure sensibilité pour détecter les patients qui répondent à l'administration de fer, de l'ordre de 81 à 88% [190, 194], mais une moins bonne spécificité. Il est donc peu probable qu'un patient ayant une saturation supérieure à 20% réponde à l'administration de fer, alors qu'avec une ferritinémie supérieure à 100 µg/l, il existe encore une chance sur deux que le patient réponde à l'administration de fer.

Les récepteurs solubles de la transferrine sont des marqueurs de la carence en fer. Il existe une bonne corrélation inverse entre le taux de récepteurs solubles à la transferrine et la ferritinémie. Le déficit vrai ou fonctionnel en fer est détecté par une augmentation des récepteurs solubles de la transferrine supérieure à 3,5 ng/ml. Ce paramètre n'est pas affecté en cas de syndrome inflammatoire. Par contre, le nombre de récepteurs augmente en cas de stimulation de l'érythropoïèse et donc notamment sous ASE. Cette augmentation est un bon facteur prédictif de réponse à l'ASE [195, 196]. Une augmentation de 20% du taux des récepteurs après une semaine d'ASE ou après modification de la dose permet de prédire une réponse positive de l'érythropoïèse [196, 197].

Lorsque le patient reçoit déjà un ASE, le dosage des récepteurs devient donc moins discriminant pour départager les patients répondeurs ou non répondeurs à l'administration de fer. Le nombre de récepteurs est plus élevé chez les patients sous ASE avec carence en fer [195]. Un taux de récepteurs solubles inférieur à 6 ng/ml chez un patient sous ASE permet d'éliminer une carence en fer.

Le pourcentage de globules rouges hypochromes est également un marqueur de déficit vrai ou fonctionnel en fer.

- Une cohorte de 386 patients suivis 24 mois a permis d'analyser la relation entre l'augmentation de la supplémentation en fer, la ferritinémie, le pourcentage de globules rouges (GR) hypochromes et les besoins en ASE, pour maintenir une hémoglobine cible [198]. La supplémentation en fer par voie intraveineuse s'est accompagnée d'une amélioration continue de la réponse à l'ASE avec un pourcentage de GR hypochromes tendant vers une normale inférieure à 2,5%, alors même que la ferritinémie initiale était comprise entre 200 et 500 µg/l.
- Ceci a également été observé au cours d'études prospectives [187, 199, 200].

Le gain de cette supplémentation est certain pour un pourcentage de GR hypochromes supérieur à 6%, plus incertain entre 3 et 6%.

Il est à noter qu'il existe un décalage entre la réponse des GR hypochromes et la ferritine, correspondant environ à la durée de vie d'un globule rouge, soit 2 mois. Le nadir de la réponse à l'ASE est atteint en même temps que le plateau de ferritine à 16 semaines, alors que le nombre de globules rouges hypochromes se normalise en 18 semaines. Cet index n'est pas influencé en cas de syndrome inflammatoire, et pourrait être le meilleur indice prédictif d'une réponse à une supplémentation en fer [200, 201].

La spécificité du pourcentage de globules rouges hypochromes est meilleure que celle de la combinaison ferritinémie inférieure à 100 µg/l et/ou saturation de la transferrine inférieure à 20%. Avec ce critère, Fishbane a utilisé moitié moins de fer intraveineux et la même dose d'ASE pour obtenir le même hémocrite final comparativement à une prise en charge basée sur les critères de ferritinémie et de saturation de la transferrine [202].

- *Tolérance*

Les risques liés à des réserves en fer élevées ont été suggérés : principalement risque cardiovasculaire [203] et risque infectieux [204-209], ce dernier étant contesté au vu des résultats d'une étude prospective récente [210].

Le complexe hydroxyde ferrique-saccharose (« fer sucrose ») est mieux toléré que le fer dextran qui n'est plus commercialisé en France. Dans l'étude de Silverberg sur 12 mois (n = 64), aucun effet indésirable n'a été signalé [182]. Chez 23 patients ayant présenté des signes d'intolérance au fer dextran, Van Wyck a relaté l'absence d'effet indésirable sous « fer sucrose » pour un total de 223 doses administrées [211]. Le « fer sucrose » peut être administré en dose unitaire plus importante que le fer gluconate, dont il partage la bonne tolérance [212]. Après une dose unitaire de 62,5 mg de fer gluconate, il a en effet été observé des taux de saturation de la transferrine supérieurs à 100%, alors qu'aucun excès de fer libre n'était observé avec le « fer sucrose », probablement du fait de la plus grande stabilité du complexe hydroxyde de fer (III)-saccharose [213]. Pour cette même raison, il est recommandé de réaliser l'évaluation du stock martial, une semaine à 15 jours après l'arrêt du fer gluconate, alors qu'un délai d'une semaine maximum serait suffisant après l'arrêt du « fer sucrose ».

Au total : Le dépistage des patients sous ASE qui répondront à une administration de fer doit se baser sur les marqueurs suivants :

- une ferritinémie inférieure à 100 µg/l
- une saturation de la transferrine inférieure à 20%
- un pourcentage de globules rouges hypochromes supérieur à 6%

La ferritinémie a pour inconvénient de ne pas détecter 30 à 50% des patients sous ASE qui seraient répondeurs à l'administration de fer. La transferrine améliore la sensibilité de la détection de ces patients mais diminue la spécificité ce qui a pour conséquence d'induire plus de traitement martial chez des patients qui seront non répondeurs. Le pourcentage de globules rouges hypochromes est le meilleur marqueur pour détecter les patients répondeurs à un traitement martial.

3. TRAITEMENTS ADJUVANTS AUTRES QUE LE FER

3.1.1. Folates, vitamine B6, vitamine B12

L'acide folique est une vitamine hydrosoluble épurée par l'hémodialyse. Un apport de 2 mg par semaine est suffisant pour maintenir une réserve adéquate. L'acide folique provient uniquement d'une alimentation variée, si l'apport de 60 g de protéides par jour est respecté. Des études ont montré que l'apport additionnel d'acide folique n'était pas nécessaire pour l'hématopoïèse, même chez le patient hémodialysé [214-217].

Etant donné les avantages de l'acide folique sur la réduction de l'homocystéine, une supplémentation reste souhaitable chez l'urémique. L'acide folique permet d'augmenter la reméthylation de l'homocystéine en méthionine, avec la vitamine B12 pour coenzyme. Dans la population générale et chez les patients atteints de pathologie rénale, la concentration d'homocystéine est inversement corrélée à celle de l'acide folique [218]. Cette relation reste vraie pour des concentrations en acide folique trois fois supérieures à la normale, suggérant l'utilité d'une supplémentation à fortes doses d'acide folique [219]. Cinq à 15 mg d'acide folique sont recommandés et permettent une réduction de 25 à 50% de la concentration en homocystéine, sans permettre toutefois sa normalisation [220-222]. Les études de Jungers [220] et Bostom [221] associaient à l'acide folique, de la vitamine B6 (100 mg/jour) et de la vitamine B12 (1 mg/semaine) dans le même but de réduction de l'homocystéine. Chez le patient dialysé, une dose de 15 mg/semaine comparée à une dose de 30 à 75 mg/semaine semble nécessaire et suffisante pour obtenir une réduction maximale de l'homocystéine [223].

Au total : Une supplémentation systématique en acide folique n'est pas nécessaire pour l'hématopoïèse chez le patient insuffisant rénal. Une carence sera spécifiquement recherchée s'il existe une macrocytose et chez les patients ayant une dénutrition protéidique. La supplémentation en acide folique est recommandée chez le patient urémique pour la réduction de l'homocystéine.

3.1.2. Vitamine C

La vitamine C pourrait mobiliser les dépôts tissulaires de fer des patients présentant une surcharge en fer avec un déficit fonctionnel (ferritinémie haute et pourcentage de globules rouges hypochromes haut) et faciliter l'incorporation du fer à la protoporphyrine. Les patients hémodialysés sont souvent carencés en vitamine C par carence d'apport et épuration par la dialyse. La vitamine C peut de plus subir une oxydation liée à la surcharge en fer.

Plusieurs études chez des patients hémodialysés chroniques ayant une surcharge en fer ont démontré qu'un apport de vitamine C contribuait à corriger l'anémie [224-227]. Cet apport permet d'une part l'augmentation de l'hématocrite et de la saturation en transferrine et d'autre part la diminution de la zinc-protoporphyrine érythrocytaire, de la ferritine et du pourcentage de globules rouges hypochromes. La dose hebdomadaire adéquate semble être de 300 mg x 3 par voie intra-veineuse en fin de séance de dialyse et de 1 g à 1,5 g par voie orale. Cette dose entraîne une augmentation non significative de l'oxalémie (observée au cours d'études de 8 à 12 semaines). Après arrêt de la supplémentation, une aggravation de l'anémie peut survenir, plaidant pour une supplémentation au long cours. Cette prescription devra s'assurer de l'absence d'accumulation d'oxalate, et de l'absence de déficit en vitamine B6, qui pourrait la potentialiser. Une surveillance cardiaque semble également recommandée [228].

Une étude en cross-over menée chez 63 patients hémodialysés a également suggéré l'efficacité d'un traitement par vitamine C en dehors de toute surcharge en fer [229]. Une augmentation de la saturation en transferrine a également été observée.

Au total : Une supplémentation en vitamine C est recommandée chez les patients ayant une surcharge en fer avec déficit fonctionnel. Elle permet une meilleure correction de l'anémie, une diminution de la ferritinémie, une augmentation de la saturation en transferrine et une diminution du pourcentage de globules rouges hypochromes. L'oxalémie sera surveillée en cas de prescription au long cours.

3.1.3. L-Carnitine

La carnitine est une molécule hydrosoluble intervenant dans le métabolisme lipidique. Elle permet le transfert dans la mitochondrie des acides gras à longues et moyennes chaînes et leur β -oxydation, avec production énergétique sous forme d'ATP et libération d'acyl-CoA. La carnitine permet le transfert des chaînes moyennes et courtes du peroxysome à la mitochondrie. Elle transporte des acides activés potentiellement toxiques hors de la mitochondrie permettant la récupération de CoA libre. Elle joue un rôle indirect dans le métabolisme du glucose en faisant rentrer dans la mitochondrie un acyl- qui deviendra acyl-CoA. En cas de diminution de l'acyl-CoA, la pyruvate déshydrogénase est inhibée et interrompt le cycle de Krebs [230].

Dans les 6 premiers mois de dialyse, on observe une chute des concentrations en carnitine librement filtrée par les membranes. La déplétion en carnitine musculaire augmente avec la durée de la dialyse : ainsi observe-t-on une diminution initiale franche de l'ordre de 30%, dans le premier mois, puis de 40% à 6 mois [231]. Contrairement à l'épuration physiologique, l'épuration en hémodialyse est identique pour les deux formes de carnitine, induisant cette augmentation du rapport acétylcarnitine / carnitine libre. Le rapport acylcarnitine / carnitine libre devient supérieur à 0,4. L'augmentation est corrélée à la durée de la dialyse. Son maintien dans des valeurs physiologiques permettrait l'épuration par la carnitine libre des radicaux acyl provenant de la dégradation lipidique et le maintien d'un rapport acylCoA / CoA correct pour intervenir dans le métabolisme glucidique.

La supplémentation en L-carnitine chez le patient dialysé a fait l'objet de multiples études. Elle a notamment pour effet une amélioration de la réponse à l'ASE [232, 233]. Des essais randomisés en double-insu (carnitine versus placebo) sur de petits effectifs ont clairement établi le bénéfice de la prescription de L-carnitine [234-236], et ce d'autant que la durée depuis la prise en charge en dialyse est longue et qu'il existe une résistance à l'ASE.

Une dose intra-veineuse de 20 mg/kg à la fin de chaque séance de dialyse semble la plus adéquate. La forme orale a pour inconvénients l'augmentation de la forme acétylée, liée à une acétylation intestinale et une absorption intestinale modeste (de l'ordre de 15%). Chez le sujet dialysé, l'acétylation intestinale potentialiserait le déséquilibre en faveur de la forme acétylée. De plus, la dégradation de la carnitine intestinale non absorbée produit de la triméthylamine, absorbée et transformée en triméthylamine-N-oxyde (TMAO) puis normalement excrétée par le rein. En cas d'insuffisance rénale, le TMAO s'accumule et est éliminée sous forme d'oxyde volatil par voie respiratoire. Cet oxyde volatil serait un des composants responsables de l'haleine urémique. Son accumulation pourrait être un des facteurs de l'encéphalopathie urémique.

Au total : Une supplémentation en carnitine est recommandée d'autant que la durée depuis la prise en charge en dialyse est longue et d'autant qu'il existe une résistance à l'ASE.

3.1.4. Androgènes

Les stéroïdes anabolisants réduisent le catabolisme protéidique, permettent d'améliorer le statut nutritionnel des patients dialysés. Utilisés avant l'ère de l'EPO, ils ont un effet direct sur l'érythropoïèse. Des études sur de petits effectifs ont montré un effet additif des androgènes et des ASE sur la correction de l'anémie : une étude randomisée [237], une étude contrôlée [238] et des études rétrospectives [239-241].

La dose utilisée de nandrolone est de 100 mg par semaine en intra-musculaire. Ses effets indésirables en limitent l'utilisation :

- chez la femme : hirsutisme, modification de la voix pouvant être définitive, même en cas de traitement de durée limitée, acné, chute des cheveux, aménorrhée ;
- chez l'homme : acné, gynécomastie, rétention hydrosodée, stimulation d'un adénome ou d'un cancer de la prostate, diminution de la spermatogénèse.

Il existe de plus une toxicité hépatique.

Au total : Etant donné les effets indésirables des androgènes, ceux-ci n'ont plus leur place dans le traitement de l'anémie des patients insuffisants rénaux.

4. RESISTANCE AUX ASE : CONDUITE A TENIR

4.1. DEFINITION

Une résistance à l'érythropoïétine doit être suspectée quand le patient n'atteint pas la cible alors qu'il reçoit plus de 300 UI/kg/semaine d'EPO ou plus de 1,5 µg/kg/semaine de darbepoétin alfa ou a un besoin continu de telles doses pour maintenir la cible d'hémoglobine.

4.2. ETIOLOGIES

La cause la plus fréquente de non réponse à un ASE est la carence en fer, vraie ou fonctionnelle. Dans l'étude ESAM, sur 370 patients recevant des doses d'ASE supérieures à 300/kg/semaine, 11% avaient une ferritinémie inférieure à 100 µg/l et 39% une saturation de la transferrine inférieure à 20%.

Les autres causes de résistance aux ASE à rechercher sont : infection, inflammation, perte chronique de sang, dialyse insuffisante, ostéite fibreuse, intoxication aluminique, hémoglobinopathie, déficit en folates et en vitamine B12, pathologie néoplasique, malnutrition, hémolyse, érythroblastopénie.

L'augmentation du volume globulaire moyen (VGM) sous ASE doit attirer l'attention sur la possibilité d'une carence en acide folique ou en vitamine B12, de même que l'apparition de polynudéaires hypersegmentés. Cette augmentation doit cependant être interprétée en fonction de l'évolution des réticulocytes qui élèvent eux-mêmes le VGM. Seul le dosage en acide folique intra-érythrocytaire a une valeur diagnostique formelle. Pronai a montré que les patients ayant une augmentation du VGM sous ASE et une concentration normale d'acide folique répondaient à une supplémentation en folates [242], fait non retrouvé dans d'autres études [215, 243].

L'hyperparathyroïdie est un facteur de réponse insuffisante [244-246].

La sous-dialyse est une cause de résistance. L'augmentation de la dose de dialyse améliore la réponse aux ASE dans une large gamme de dose [247, 248].

- Ifudu a étudié de façon prospective 135 patients en dialyse et a montré qu'une augmentation de la dose de dialyse chez les patients en sous-dialyse augmentait significativement la réponse aux ASE [248]. Il est à noter que les patients avaient également bénéficié du changement d'une membrane à basse perméabilité par une membrane à haute perméabilité en polysulfone.
- Movilli a montré que la dose de dialyse influençait la réponse aux ASE dans une large gamme de Kt/V^b [249]. Les patients étaient répartis en deux groupes $Kt/V \leq 1,2$ et $Kt/V \geq 1,4$, soit respectivement 21 et 18 patients. Les résultats ont montré un hémocrite non significativement différent, mais une dose d'EPO de 183 ± 95 UI/kg/semaine dans le groupe $Kt/V < 1,2$ versus 86 UI/kg/semaine dans le groupe $Kt/V \geq 1,4$.
- Les études en dialyse quotidienne ont montré une amélioration du contrôle de l'anémie [250, 251].
- Les besoins en ASE sont réduits en cas de dialyse longue [252].

Les analyses secondaires d'essais multicentriques ont comparé d'une part l'effet de membranes biocompatibles par rapport à celui de membranes traditionnelles, et d'autre part le traitement convectif par rapport au traitement diffusif.

- Dans un essai italien [253], l'hémocrite n'était pas différent entre les patients hémodialysés par Cuprophane, Polysulfone bas flux, Polysulfone haut flux ou Polysulfone haut flux en hémodiafiltration (HDF). Il existait cependant une différence significative d'augmentation de l'hémocrite si on regroupait les résultats entre haut flux et bas flux.
- En HDF en ligne, deux études ont montré l'amélioration de la correction de l'anémie [254, 255]. Ceci n'a pas été confirmé par deux autres études prospectives [256, 257].

Les études rétrospectives ont pu être influencées par la qualité bactériologique du dialysat, nettement améliorée lors du passage en HDF, alors même que les études prospectives avaient le même dialysat ultrapur chez les patients en HDF versus les patients en hémodialyse conventionnelle. L'étude de

^b Le Kt/V ou dose normalisée de dialyse est le produit de la clairance de l'urée délivrée par le système de dialyse multiplié par le temps de séance divisé par le volume de distribution de l'urée soit l'eau totale. Il est évalué de façon simple à partir de la formule de Daugirdas [1] et le dosage d'urée avant et après dialyse.

Sitter a ainsi retrouvé une réduction des doses d'ASE lorsque les patients étaient transférés d'une méthode conventionnelle à la même méthode conventionnelle avec dialysat ultrapur [258].

Les pertes dans le circuit, notamment par hémolyse, ne doivent pas être négligées. L'hémolyse peut être en rapport avec un petit diamètre d'aiguille associé à un haut débit sanguin dans les lignes. L'hémolyse est également augmentée en cas de ponction unique.

Au total : Concernant les techniques de dialyse et la réponse aux ASE, il ressort que :

- Une dialyse adéquate contribue à la correction de l'anémie ;
- Chez les patients correctement dialysés et supplémentés en fer et en vitamines, l'effet de la membrane semble minime dans les études prospectives ;
- Les bons résultats liés à l'HDF pourraient essentiellement provenir de l'utilisation d'un dialysat ultrapur et de l'augmentation de la dose de dialyse.

La CRP (C Réactive protéine) est un marqueur de réponse aux ASE [259-262]. Cette réponse peut être évaluée à partir du rapport entre la dose hebdomadaire d'ASE et l'hématocrite rapporté au poids.

- Dans l'étude de Pilkey [261] chez 54 patients en DP, l'index de résistance en analyse multivariée était corrélé à l'albumine et à l'existence d'un diabète. Quand l'albumine était retirée du modèle l'âge devenait significativement associé à l'index de résistance, mais pas la CRP.
- Dans l'étude de Kim [263], ayant porté sur 40 patients en DP, cet index de résistance était négativement corrélé avec la saturation de la transferrine, le Kt/V urée hebdomadaire, la nPCR, l'albuminémie et positivement avec la CRP. En analyse multivariée, la CRP était le prédicteur le plus important de réponse, devant la nPCR.
- Dans une étude transversale sur plus de 1000 patients, une corrélation inverse entre la CRP et la concentration d'hémoglobine a été retrouvée [264]. Cependant en analyse multivariée, la CRP n'était plus significativement associée à la réponse aux ASE.
- Dans l'étude de Gunnell [260], les facteurs prédictifs les plus importants étaient l'albuminémie et la ferritinémie. Quand l'albuminémie était retirée du modèle, la CRP devenait significative.
- Dans l'étude ESAM [265], la réponse aux ASE a été étudiée suivant une stratification par la CRP inférieure à 10 mg/l (n = 3612 patients), entre 10 et 50 mg/l (n = 1594), entre 50 et 100 mg/l (n = 248) et supérieure à 100 mg/l (n = 124). La différence de dose d'ASE était significative entre ces groupes : dose d'ASE de 104 UI/kg/semaine pour une CRP inférieure à 10 mg/l et de 146 UI/kg/semaine pour une CRP supérieure à 100 mg/l. La concentration d'hémoglobine était significativement différente suivant les groupes, avec une hémoglobine moyenne à 11,1 g/dl dans le premier groupe et à 10,6 g/dl dans le dernier groupe.

Dans les hémoglobinopathies, les drépanocytoses SS répondent peu aux ASE du fait d'une hémolyse. La réduction de l'HbS peut être obtenue par la co-administration d'ASE et d'hydroxyurée, permettant d'augmenter la proportion d'HbF [266]. Une cible de 7 à 9 g/dl (hémoglobine totale, HbF + HBs) est cependant rarement dépassée.

Dans les thalassémies alpha, l'efficacité est généralement obtenue pour des doses très fortes administrées sur une longue période [267, 268].

Le traitement par IEC est une cause de diminution de l'efficacité des ASE mais n'est pas une cause de résistance telle que définie plus haut [269-271]. En général, une période de 4 mois est retenue avant l'apparition d'une anémie sous IEC [272]. L'effet serait comparable avec les antagonistes des récepteurs de l'angotensine II, bien que moins étudié [273].

- Dans l'étude ESAM [265], la dose d'ASE était différente entre le groupe avec ou sans IEC, uniquement dans le groupe en dialyse péritonéale. La différence moyenne d'hémoglobine entre les patients avec et sans IEC sur les 6 mois d'observation de l'étude, variait de 0 à 0,1 g/dl (min et max) et la différence de dose d'ASE entre ces deux groupes variait de 0,4 à 1,8 UI/kg/semaine (min et max). Parmi les patients sous énalapril à une dose croissante de 5 à 20 mg/j, l'hémoglobine et les doses d'ASE étaient non significativement différentes entre le groupe 5 mg (n = 130) et le groupe 20 mg (n = 186). Les doses d'ASE étaient toujours légèrement plus élevées dans le groupe 20 mg avec à 6 mois une dose de 109 ± 81 UI/kg/semaine dans le groupe 5 mg et 114 ± 75 UI/kg/semaine dans le groupe 20 mg (différence non significative).

Dans les séries pédiatriques en pré-dialyse, la non-compliance est la première cause de résistance aux ASE [142].

Au total : Le bilan à la recherche d'une cause de résistance aux ASE comprendra suivant les points d'appel : un bilan martial avec recherche d'un déficit vrai ou fonctionnel en fer, une recherche de perte chronique de sang surtout en cas de carence vraie en fer, un compte de réticulocytes, une recherche de syndrome inflammatoire, un dosage de parathormone, un dosage de folates intra-érythrocytaires et de vitamine B12 en cas de macrocytose, une électrophorèse de l'hémoglobine, la recherche d'hémolyse, un dosage d'aluminium, la quantification d'une malnutrition, le calcul de la dose de dialyse, la recherche d'une pathologie néoplasique (tumeur solide ou hémopathies malignes).

5. COMPLICATIONS LIEES AUX AGENTS STIMULANTS DE L'ERYTHROPOIESE

5.1. HYPERTENSION ARTERIELLE

D'après une étude de phase III [19], l'érythropoïétine est responsable d'une élévation moyenne de la pression artérielle diastolique de l'ordre de 10 mmHg au plus. Au cours de deux études multicentriques de grande ampleur, l'EPO a induit une hypertension artérielle dans 28 à 50% des cas [25, 274]. Dans une méta-analyse Cochrane (n = 387), le risque d'hypertension artérielle était significativement plus élevé chez les patients traités par EPO, avec un risque relatif de 0,5 (IC : 0,33 à 0,76) [24].

Chez le sujet sain recevant de l'EPO par voie sous-cutanée pendant 6 semaines, Berglund a montré l'absence de différence de pression artérielle systolique et diastolique, au repos et pendant l'exercice. Par contre, pendant l'exercice intense, la pression artérielle systolique a été significativement majorée après traitement par EPO [275].

Après mise sous EPO, Levin a observé l'absence d'augmentation significative de la pression artérielle, une diminution du volume plasmatique et extracellulaire et une correction de l'hypertrophie ventriculaire gauche [276]. A l'inverse, dans les études où l'on observe une pression artérielle majorée sous EPO, le volume sanguin augmente en raison d'une augmentation du volume sanguin sans réduction du volume plasmatique [277]. La correction de l'anémie ne ferait ainsi que démasquer l'hypervolémie de ces patients chez lesquels le contrôle de la pression artérielle passerait essentiellement par le contrôle de l'hypervolémie lors de l'introduction d'ASE.

D'autres mécanismes d'augmentation de la pression artérielle sous ASE ont été évoqués.

- Les ASE auraient un effet vasoconstricteur direct par augmentation du calcium intra-cytosolique et libération de vasoconstricteurs.
- Elle augmenterait la réponse à la norépinéphrine, augmenterait le niveau d'endothéline, altérerait le métabolisme des eicosanoïdes, modifierait la synthèse de NO.
- Du point de vue hémodynamique, cette modification de pression artérielle pourrait être due à un effet rapide sur la diminution de la vasodilatation périphérique avec un moindre effet sur l'amélioration de l'hyperdébit cardiaque liée à l'anémie.
- En prenant comme modèle des carotides isolées de lapin, il existe une modification dose-dépendante de l'équilibre vasodilatation-vasoconstriction lié aux prostanoïdes, avec une augmentation de synthèse d'endothéline I induite par les ASE. Cet effet augmente la réponse du vaisseau à la noradrénaline. Les ASE augmentent le calcium basal et restaure le calcium plaquettaire médié par la thrombine. Elle altère la réponse au NO et augmente la prolifération des cellules endothéliales.

La vitesse d'augmentation de l'hématocrite a un effet déterminant sur l'apparition de l'hypertension artérielle. Dans une étude menée en double-insu versus placebo chez 117 patients en pré-dialyse, les patients ayant développé une hypertension artérielle avaient un hématocrite qui s'améliorait significativement plus vite : 0,23% par jour contre 0,19% chez les patients sans hypertension artérielle après 12 mois de suivi [42].

Deux études randomisées chez 60 et 57 patients ont analysé l'évolution de la pression artérielle pour une cible de 30% d'hématocrite versus 40%. Elles n'ont pas mis en évidence de différence de pression artérielle entre ces deux cibles, sur un suivi de 7 mois et 1 an, respectivement [278, 279].

Au total : Les ASE augmentent le risque d'hypertension artérielle. La prévention de ce risque passe par l'obtention d'une vitesse lente de correction de l'anémie (+2 g/dl et par mois maximum) et la correction de toute inflation hydrosodée. La surveillance de la pression artérielle sera particulièrement attentive pendant la phase de correction de l'anémie. L'hypertension artérielle sera traitée selon les recommandations en vigueur.

5.2. COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES

Des cas d'encéphalopathie hypertensive avec convulsions ainsi que des leucoencéphalopathies postérieures hypertensives détectées par IRM ont été décrits sous ASE [280, 281]. Novak a rapporté 6 cas d'augmentation brutale de la pression artérielle s'accompagnant de céphalées, convulsions et chute de l'acuité visuelle après introduction d'EPO à la dose de 6 000 UI trois fois par semaine par voie sous-cutanée [281]. Deux des 6 patients avaient à l'IRM des hypersignaux occipitaux en sous-cortical, de façon bilatérale en T2, faisant évoquer le diagnostic de leucoencéphalopathie postérieure. L'altération des fonctions visuelles pouvait correspondre à une cécité corticale. Les doses élevées d'ASE induisant une correction trop rapide de l'anémie sont responsables de ce type de complications.

Au total : Des encéphalopathies hypertensives peuvent être observées si la vitesse de correction de l'anémie est trop rapide.

5.3. ERYTHROBLASTOPENIE

L'érythroblastopénie est une affection hématologique rare, définie par l'absence d'érythroblastes dans la moelle osseuse, avec respect des autres lignées. Le diagnostic peut être suspecté par un compte de réticulocytes inférieur à $10.10^9/l$. Après l'arrêt de la production médullaire, la concentration d'hémoglobine chute rapidement d'environ 3 g/dl en un mois, soit 0,5 à 1 g/dl par semaine. Un compte de réticulocytes supérieur à $20.10^9/l$ exclut le diagnostic. S'associe à cet arrêt de l'érythropoïèse, une augmentation de la ferritinémie et de la saturation en transferrine [282].

L'érythroblastopénie liée à la prescription d'ASE s'accompagne d'anticorps anti-érythropoïétine qui sont habituellement neutralisants pour l'EPO recombinante et pour l'EPO humaine endogène.

De 1988 (date de commercialisation de l'EPO) à 1999, seuls trois cas d'érythroblastopénie survenue chez des patients traités par ASE ont été publiés [283-285].

A partir de 1998, une nette augmentation de l'incidence des cas d'érythroblastopénie chez les patients traités par ASE a été observée. Ces patients étaient presque tous traités pour une anémie en rapport avec une insuffisance rénale chronique. Aucun cas n'était traité pour une anémie liée à un cancer, deux d'entre eux étaient traités pour une anémie liée à une myélodysplasie. Aucune association à un haplotype HLA ou à un polymorphisme du gène de l'EPO endogène n'a pu être mise en évidence sur le nombre limité de cas explorés. Aucun facteur de risque lié au patient n'a été retrouvé [286, 287].

A ce jour environ 250 cas ont été suspectés ou prouvés dans le monde, en dehors du territoire américain, la majorité étant traités par de l'EPO alpha commercialisée en Europe [288] :

- 184 cas déclarés impliquaient une prescription d'Eprex/Erypo (Ortho-Biotech) seul (169 cas) ou associé à un autre ASE (15 cas) ;
- 62 cas sont en cours d'investigation.

Tous les cas (sauf 2) sont survenus lors d'une administration sous-cutanée. Onze cas ont été déclarés au cours d'un traitement par EPO bêta administrée seule, 6 cas au cours d'un traitement par EPO alpha commercialisée aux USA (Epogen[®] ou Procrit[®]). Aucun cas n'a été rapporté sous darbepoétin seule. La plus forte incidence a été notée en France et au Royaume-Uni. Ne prenant en compte que les cas déclarés en dialyse, soit 24 en France et 7 en Allemagne, l'incidence calculée est de 1,7 cas/10 000 patients en France et 0,26 cas/10 000 patients en Allemagne. Cette différence ne peut être attribuée à la fabrication du produit car ces pays reçoivent l'EPO des mêmes chaînes de fabrication. Probablement un ou plusieurs éléments de la chaîne d'utilisation ont pu être responsables de cette différence.

Un pic d'incidence a été observé en 2001-2002, avec une incidence maximale de 4,5 cas/10 000 patients (patients traités par Eprex[®]) puis une nette décroissance et une incidence évaluée à 0,5

cas/10 000 patients en 2003. Cette décroissance a succédé d'une part à la contre-indication à l'utilisation de la voie sous-cutanée pour Eprex[®] chez les insuffisants rénaux chroniques (2 décembre 2002) et d'autre part au rappel des modalités de stockage de l'EPO et notamment de la nécessité d'un strict respect de la chaîne du froid (Communiqué de Presse de l'Afssaps en date du 2 décembre 2002).

Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer l'augmentation de cette incidence. La date correspond pour l'Eprex/Erypo au remplacement de l'albumine humaine par du Tween 80 (polysorbate 80), dans le but d'éviter le risque de transmission de la maladie de Creutzfeldt-Jacob induit par le prion. Ceci a pu réduire la stabilité de la formulation, de même que la silicisation des seringues pré-remplies. La concentration de Tween 80 a pu être trop importante, provoquant la formation de micelles. L'EPO s'est intégrée à ces micelles avec une configuration spatiale qui a pu favoriser la réaction immunitaire [289]. Différentes chromatographies d'exclusion sur gel de perméation ont été réalisées avec 3 formulations d'EPO alpha. Celles-ci ont montré que les formulations d'EPO alpha contenaient des micelles intégrant de l'EPO qui pourraient constituer un facteur de risque d'immunogénicité [289].

Enfin, une interaction entre le Tween 80 et le caoutchouc du piston des seringues aurait pu survenir, libérant des composants organiques, qui pourraient jouer le rôle d'adjuvant dans l'activation de la réponse immunitaire. Le joint du piston est à présent recouvert de teflon.

En cas d'apparition d'une érythroblastopénie, l'arrêt de l'ASE est obligatoire.

- Après une médiane de survie à 12 mois, 11 cas publiés n'ayant pas reçu de traitement immunosuppresseur avaient toujours une érythroblastopénie.
 - Sur 36 cas traités par un immunosuppresseur, 78% ont récupéré un taux de réticulocytes supérieur à $10.10^9/l$:
 - 58 % sous corticoïdes seuls ont récupéré à 4,3 mois (valeur médiane) ;
 - 75% sous corticoïdes + cyclophosphamide ont récupéré à 3 mois (valeur médiane) ;
 - 67% sous ciclosporine ont récupéré à 1 mois (valeur médiane).
- Six patients transplantés ont récupérés en moins d'un mois [286].

In vitro, les anticorps se fixent sur toutes les molécules d'EPO, y compris la darbepoétin. Il y a actuellement pas de données disponibles sur la possibilité de réintroduire un traitement par EPO chez les patients traités, quelle que soit la forme d'EPO prescrite.

Au total : La présence d'un taux de réticulocytes inférieur à $20.10^9/l$ chez un patient traité par ASE doit faire suspecter le diagnostic d'érythroblastopénie. Le diagnostic confirmé impose l'arrêt de l'ASE. Un traitement immunosuppresseur est fortement recommandé.

5.4. THROMBOSES D'ACCÈS VASCULAIRES

Des études ont suggéré une augmentation du risque thrombotique sous ASE. Une étude multicentrique canadienne [58] a montré une tendance à un risque thrombotique plus élevé chez les patients ayant une concentration d'hémoglobine élevée :

- 7 thromboses chez 38 patients, soit 18% pour les patients ayant une hémoglobine entre 11,5 et 13 g/dl ;
- versus 4 chez 40 patients, soit 10% chez les patients ayant une hémoglobine entre 9,5 et 11 g/dl).

De façon similaire, dans l'US Normal Hematocrit Trial, une augmentation du taux de thrombose a été constatée dans le groupe hématocrite normal (> 13 g/dl) comparé au groupe hématocrite conventionnel (> 10 g/dl) (29 versus 39% de thrombose d'accès vasculaire) [27].

Dans la méta-analyse Cochrane, il n'existe cependant pas de différence significative sur la fréquence des thromboses d'accès vasculaires ni dans les études du groupe 1 (4 études randomisées selon la cible d'hémoglobine) ni dans celles du groupe 2 (12 études randomisées ASE versus placebo) [24].

Au total : L'augmentation de l'hémoglobine majore le risque de thrombose de l'accès vasculaire des patients hémodialysés. Ce risque incite à ne pas dépasser une cible de 13 g/dl chez les patients hémodialysés chroniques. La surveillance de la fistule artério-veineuse des patients sous ASE doit passer par les méthodes de surveillance habituelles des fistules des patients hémodialysés.

ANNEXES

ANNEXE I - LES STADES DE LA MALADIE RENALE CHRONIQUE.

ANNEXE II - INDICATIONS ET POSOLOGIES DES ERYTHROPOIETINES ET DES MEDICAMENTS CONTENANT DU FER.

ANNEXE I

LES STADES DE LA MALADIE RENALE CHRONIQUE

Stade	Description	DFG (ml/min/1,73m²)
1	lésions rénales avec DFG normal ou augmenté	≥ 90
2	lésions rénales avec réduction légère du DFG	60-89
3	réduction modérée du DFG	30-59
4	réduction sévère du DFG	15-29
5	insuffisance rénale nécessitant la dialyse ou la transplantation	< 15

DFG : débit de filtration glomérulaire.

D'après les recommandations européennes (EBPG) [1] et les recommandations américaines (K/DOQI) [290].

ANNEXE II

INDICATIONS ET POSOLOGIES DES AGENTS STIMULANTS DE L'ERYTHROPOÏÈSE ET DES MEDICAMENTS CONTENANT DU FER

Remarques :

- Les indications et posologies répertoriées dans ce tableau ne concernent que l'anémie chez les patients en insuffisance rénale chronique ; le texte issu du RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) de ces médicaments a été adapté en conséquence.
- L'utilisation des médicaments présentés dans ce tableau doit s'accompagner de toutes les précautions d'usage.

DCI	INDICATIONS de l'AMM	POSOLOGIES
<p>Epoétine alfa Eprex®</p>	<p>- Traitement de l'anémie secondaire à une insuffisance rénale chronique chez les enfants et les patients adultes hémodialysés et les patients adultes en dialyse péritonéale.</p> <p>- Traitement de l'anémie sévère d'origine rénale accompagnée de symptômes cliniques chez les patients adultes insuffisants rénaux non encore dialysés.</p>	<p>Mode d'emploi</p> <p>Comme pour tout produit injectable, vérifier qu'il n'y a ni particules en suspension ni changement de coloration.</p> <p>- Injection par voie intraveineuse : en 1 à 5 minutes au moins, selon la dose totale. Chez les patients en hémodialyse, une injection en Bolus peut être réalisée pendant la séance de dialyse dans le site d'injection approprié situé au niveau du retour veineux de la ligne de dialyse. Une autre possibilité serait de faire l'injection à la suite de la dialyse dans l'aiguille à fistule, en la faisant suivre d'un rinçage par 10 ml de soluté isotonique afin d'assurer le passage correct du produit dans la circulation.</p> <p>Une injection plus lente est préférable chez les patients qui auraient présenté des symptômes pseudo-grippaux.</p> <p>Ne pas administrer en perfusion intraveineuse, ni en mélange avec d'autres médicaments.</p> <p>- Injection par voie sous-cutanée : on ne doit généralement pas excéder un volume maximal de 1 ml par site d'injection. En cas de volume plus important, utiliser plus d'un site d'injection.</p> <p>Les injections se font au niveau des membres ou de la paroi abdominale antérieure.</p> <p>Patients en insuffisance rénale chronique</p> <p>Chez les patients en insuffisance rénale chronique, le produit doit être uniquement administré par voie intraveineuse.</p> <p>La concentration d'hémoglobine cible est de 10 à 12 g/dl (6,2 - 7,5 mmol/l) sauf pour les enfants pour lesquels la concentration d'hémoglobine doit être comprise entre 9,5 et 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l).</p>

DCI	INDICATIONS de l'AMM	POSOLOGIES
<p>Epoétine alfa Eprex® (suite)</p>		<p>Chez les patients insuffisants rénaux chroniques et présentant des signes cliniques d'ischémie myocardique ou d'insuffisance cardiaque congestive, la concentration d'hémoglobine durant la phase d'entretien ne doit pas dépasser la limite supérieure des intervalles cibles.</p> <p>L'état des réserves en fer devra être évalué avant et pendant le traitement et une supplémentation en fer doit être administrée en cas de besoin. Par ailleurs, avant de commencer le traitement par époétine alfa, il faut éliminer d'autres causes d'anémies, telles qu'un déficit en B12 ou en folate. L'absence de réponse au traitement par époétine alfa doit faire rechercher les causes. Celles-ci peuvent être : déficits en fer, folate ou vitamine B12 ; intoxication par l'aluminium ; infections intercurrentes ; syndromes inflammatoires ou traumatismes ; saignements occultes ; hémolyse et fibrose médullaire de quelque origine qu'elles soient.</p> <p><u>Patients adultes en hémodialyse</u></p> <p>Chez les patients adultes en hémodialyse, le produit doit être administré uniquement par voie intraveineuse.</p> <p>Le traitement est divisé en deux phases :</p> <p>- Phase correctrice : 50 UI/kg 3 fois par semaine, par voie IV. Si un ajustement des doses est nécessaire, il est recommandé de procéder par palier d'au moins 4 semaines. A chaque palier, l'augmentation ou la diminution de dose préconisée est de 25 UI/kg 3 fois par semaine.</p> <p>- Phase d'entretien : La posologie est ajustée pour maintenir l'hémoglobine au taux désiré : Hb entre 10 et 12 g/dl (6,2 - 7,5 mmol/l).</p> <p>La dose totale recommandée par semaine est comprise entre 75 et 300 UI/kg.</p> <p>Les données cliniques disponibles indiquent que les patients dont la concentration d'hémoglobine de départ est très basse (inférieure à 6 g/dl ou 3,75 mmol/l) peuvent avoir besoin de doses d'entretien plus importantes que ceux dont l'anémie initiale est moins sévère (supérieure à 8 g/dl ou 5 mmol/l).</p> <p><u>Enfants en hémodialyse</u></p> <p>Chez les enfants en hémodialyse, le produit doit être administré uniquement par voie intraveineuse.</p>

DCI	INDICATIONS de l'AMM	POSOLOGIES															
<p>Epoétine alfa Eprex[®] (suite)</p>		<p>Le traitement est divisé en deux phases :</p> <p>- Phase correctrice : 50 UI/kg 3 fois par semaine par voie intraveineuse. Si un ajustement des doses est nécessaire, il est recommandé de procéder par palier de 25 UI/kg 3 fois par semaine en respectant un intervalle d'au moins 4 semaines entre chaque ajustement, jusqu'à atteindre le but désiré.</p> <p>- Phase d'entretien : La posologie est ajustée pour maintenir l'hémoglobine au taux désiré : Hb entre 9,5 et 11 g/dl (5,9 - 6,8 mmol/l).</p> <p>Généralement les enfants de moins de 30 kg nécessitent des doses d'entretien plus importantes que ceux de plus de 30 kg et que les adultes. A titre d'exemple, les doses d'entretien suivantes ont été utilisées dans les essais cliniques, après 6 mois de traitement :</p> <table border="1" data-bbox="1254 638 2016 798"> <thead> <tr> <th colspan="3">Dose (UI/kg/3 fois par semaine)</th> </tr> <tr> <th>Poids (kg)</th> <th>Moyenne</th> <th>Dose habituelle d'entretien</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>< 10</td> <td>100</td> <td>75-150</td> </tr> <tr> <td>10-30</td> <td>75</td> <td>60-150</td> </tr> <tr> <td>> 30</td> <td>33</td> <td>30-100</td> </tr> </tbody> </table> <p>Les données cliniques disponibles suggèrent que les patients dont la concentration d'hémoglobine initiale est très basse (inférieure à 6,8 g/dl ou 4,25 mmol/l) peuvent avoir besoin de doses d'entretien plus importantes que ceux dont l'hémoglobine initiale est plus élevée (supérieure à 6,8 g/dl ou 4,25 mmol/l).</p> <p><u><i>Patients adultes insuffisants rénaux non encore dialysés</i></u></p> <p>Eprex[®] doit être administré uniquement par voie intraveineuse.</p> <p>Le traitement est divisé en deux phases :</p> <p>- Phase correctrice : La posologie initiale est de 50 UI/kg 3 fois par semaine, suivie si nécessaire d'une augmentation des doses de 25 UI/kg (3 fois par semaine) jusqu'à atteindre le but désiré (par palier d'au moins 4 semaines).</p> <p>- Phase d'entretien : La posologie est ajustée pour maintenir l'hémoglobine au taux désiré : hémoglobine entre 10 et 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l) (dose d'entretien entre 17 et 33 UI/kg 3 fois par semaine). La posologie maximale ne devrait pas excéder 200 UI/kg 3 fois par semaine.</p>	Dose (UI/kg/3 fois par semaine)			Poids (kg)	Moyenne	Dose habituelle d'entretien	< 10	100	75-150	10-30	75	60-150	> 30	33	30-100
Dose (UI/kg/3 fois par semaine)																	
Poids (kg)	Moyenne	Dose habituelle d'entretien															
< 10	100	75-150															
10-30	75	60-150															
> 30	33	30-100															

DCI	INDICATIONS de l'AMM	POSOLOGIES
<p>Epoétine alfa Eprex[®] (suite)</p>		<p><u>Patients adultes en dialyse péritonéale</u></p> <p>Eprex[®] doit être administré uniquement par voie intraveineuse.</p> <p>Le traitement est divisé en deux phases :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Phase correctrice : La posologie initiale est de 50 UI/kg 2 fois par semaine. - Phase d'entretien : La posologie est ajustée pour maintenir l'hémoglobine au taux désiré : Hb entre 10-12 g/dl (6,2 - 7,5 mmol/l) (dose d'entretien entre 25 et 50 UI/kg 2 fois par semaine en 2 injections identiques).
<p>Epoétine bêta Néorecormon[®]</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement de l'anémie des insuffisants rénaux chroniques dialysés. - Traitement de l'anémie symptomatique de l'insuffisance rénale chez les malades non encore dialysés. 	<p>L'initiation du traitement par Néorecormon[®] relève de praticiens expérimentés dans les domaines thérapeutiques mentionnés. En raison de réactions anaphylactoïdes observées dans des cas isolés, il est recommandé d'administrer la première dose du produit sous surveillance médicale.</p> <p><i>Traitement de l'anémie de l'insuffisance rénale chronique</i></p> <p>La solution reconstituée peut être administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse. En cas d'administration intraveineuse, la solution doit être injectée en 2 minutes environ, par exemple chez les malades hémodialysés via la fistule artério-veineuse en fin de dialyse.</p> <p>Chez les malades non hémodialysés, la voie sous-cutanée doit être privilégiée afin de préserver l'état des veines.</p> <p>La valeur de l'hématocrite à atteindre est de 30 à 35% avec une augmentation d'au moins 0,5% vol par semaine. Une valeur de 35% ne doit pas être dépassée.</p> <p>En présence d'une hypertension ou de pathologies cardiovasculaires, vasculaires cérébrales, ou vasculaires périphériques préexistantes, la valeur de l'hématocrite à atteindre ainsi que l'augmentation hebdomadaire de l'hématocrite doivent être déterminées individuellement selon le tableau clinique.</p> <p>Chez certains malades, l'hématocrite optimal peut être inférieur à 30%.</p> <p>Le traitement par Néorecormon[®] est divisé en deux phases :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Phase correctrice : <ul style="list-style-type: none"> - administration sous-cutanée : La posologie initiale est de 3 x 20 UI/kg et par semaine. La posologie peut être augmentée toutes les 4 semaines de 3 x 20 UI/kg et par semaine, si l'augmentation de l'hématocrite n'est pas satisfaisante (< 0,5% par semaine). La posologie hebdomadaire peut aussi être divisée en doses quotidiennes. - administration intraveineuse :

DCI	INDICATIONS de l'AMM	POSOLOGIES
<p>Epoétine bêta Néorecormon® (suite)</p>		<p>La posologie initiale est de 40 UI/kg, 3 fois par semaine. Après 4 semaines la posologie peut être augmentée à 80 UI/kg, 3 fois par semaine. Après 4 semaines la posologie peut être augmentée à 80 UI/kg, 3 fois par semaine, à un mois d'intervalle.</p> <p>Pour les deux voies d'administration, la dose maximale ne doit pas dépasser 720 UI/kg et par semaine.</p> <p>- Phase d'entretien :</p> <p>Pour maintenir l'hématocrite entre 30 et 35%, la posologie est d'abord réduite de moitié par rapport à la dernière dose administrée. Celle-ci est ensuite ajustée à intervalles de une ou deux semaines pour chaque malade (dose d'entretien).</p> <p>Dans le cas d'une administration par voie sous-cutanée, la dose hebdomadaire peut être administrée en une injection par semaine ou répartie en 3 ou 7 injections par semaine. Les patients stables sous un rythme d'administration d'une injection par semaine peuvent passer à une injection toutes les deux semaines. Dans ce cas, une augmentation de la dose peut être nécessaire.</p> <p>Chez les enfants, les essais cliniques ont montré que les doses de Néorecormon® nécessaires sont d'autant plus élevées que le sujet est jeune. Cependant, sachant que l'on ne peut préjuger de la réponse individuelle, il convient de respecter le schéma posologique recommandé.</p> <p>Le traitement par Néorecormon® est normalement un traitement au long cours. Toutefois il peut être interrompu à tout moment, si cela paraît nécessaire. Les données concernant le schéma posologique pour une injection par semaine sont basées sur des études cliniques dont la durée de traitement est de 24 semaines.</p>
<p>Darbepoétin alfa Aranesp®</p>	<p>Traitement de l'anémie liée à l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte et l'enfant à partir de 11 ans.</p>	<p>Le traitement par Aranesp® doit être instauré par des médecins ayant l'expérience des indications mentionnées.</p> <p><i>Traitement de l'anémie chez les patients insuffisants rénaux chroniques</i></p> <p>Aranesp® peut être administré par voie sous-cutanée ou intraveineuse. Le mode d'administration sous-cutanée est préférable chez les patients qui ne sont pas en hémodialyse afin de préserver les veines périphériques. Le but du traitement est d'augmenter la concentration d'hémoglobine au-dessus de 11 g/dl (6,8 mmol/l). La valeur précise de la concentration d'hémoglobine à atteindre, au-dessus de 11 g/dl (6,8 mmol/l), doit être établie pour chaque patient. Il faut éviter une augmentation du taux d'hémoglobine supérieure à 2,0 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de 4 semaines ou un taux d'hémoglobine supérieur à 14 g/dl (8,7 mmol/l). Les études cliniques ont montré que les réponses au traitement sont variables pour chaque patient. Dans tous les cas, pour débiter le traitement, il est nécessaire de suivre les recommandations données ci-dessous chez l'adulte et l'enfant, puis de les adapter en fonction des circonstances cliniques.</p>

DCI	INDICATIONS de l'AMM	POSOLOGIES
<p>Darbepoétin alfa Aranesp® (suite)</p>		<p>Le traitement avec Aranesp® est divisé en deux phases – phase correctrice et phase d'entretien :</p> <p>- Phase correctrice :</p> <p>La dose initiale est de 0,45 µ/kg de poids corporel, administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse, en une injection unique hebdomadaire. Chez les patients non dialysés, une dose initiale de 0,75 µg/kg peut être administrée par voie sous-cutanée, en une injection unique une fois toutes les deux semaines. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est insuffisante (moins de 1 g/dl [0,6 mmol/l] en quatre semaines), la dose peut être augmentée d'environ 25%. La posologie ne doit pas être augmentée plus d'une fois toutes les quatre semaines.</p> <p>Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2,5 g/dl (1,6 mmol/l) au cours des quatre semaines, réduire la dose de 25% à 50% par rapport à la dose précédente, en fonction du niveau d'augmentation. Si la concentration d'hémoglobine est supérieure à 14 g/dl (8,7 mmol/l), interrompre le traitement jusqu'à ce que l'hémoglobine redescende en dessous de 13 g/dl (8,1 mmol/l) et reprendre ensuite le traitement à une dose inférieure d'environ 25% par rapport à la dose précédente. La concentration d'hémoglobine doit être mesurée une fois par semaine ou toutes les deux semaines jusqu'à ce qu'il se soit stabilisé. Ensuite, la concentration d'hémoglobine peut être mesurée périodiquement.</p> <p>- Phase d'entretien :</p> <p>Pendant la phase d'entretien, Aranesp peut continuer à être administré en une injection unique hebdomadaire ou une injection une fois toutes les deux semaines. Chez les patients non dialysés, une fois le taux d'hémoglobine cible atteint par l'administration d'une dose toutes les deux semaines, Aranesp peut être administré par injection sous-cutanée une fois par mois en utilisant une dose initiale équivalente au double de la dose utilisée toutes les deux semaines. Pour la suite du traitement, la dose administrée doit être évaluée de façon à maintenir le taux d'hémoglobine cible.</p> <p>La valeur précise du taux d'hémoglobine à atteindre, au-dessus de 11 g/dl (6,8 mmol/l), doit être établie pour chaque patient. Si une adaptation de dose est nécessaire pour maintenir l'hémoglobine au taux souhaité, il est recommandé d'augmenter ou de diminuer la dose de 25% par rapport à la dose précédente. Si la concentration d'hémoglobine est supérieure à 14 g/dl (8,7 mmol/l), interrompre le traitement jusqu'à ce que l'hémoglobine redescende en dessous de 13 g/dl (8,1 mmol/l) et reprendre ensuite le traitement à une dose inférieure d'environ 25% par rapport à la dose précédente.</p> <p>Après chaque adaptation de dose, la concentration d'hémoglobine doit être contrôlée une fois par semaine ou toutes les deux semaines. Pendant la phase d'entretien, la posologie ne doit pas être modifiée plus d'une fois toutes les deux semaines.</p>

DCI	INDICATIONS de l'AMM	POSOLOGIES
<p>Darbepoétin alfa Aranesp® (suite)</p>		<p>Lorsque la voie d'administration est modifiée, il faut utiliser la même dose et contrôler la concentration d'hémoglobine une fois par semaine ou toutes les deux semaines, de façon à adapter la dose pour maintenir la concentration souhaitée.</p> <p>L'expérience clinique a montré que les patients recevant de la r-HuEPO deux ou trois fois par semaine peuvent bénéficier d'une administration d'Aranesp® une fois par semaine et que ceux recevant de la r-HuEPO une fois par semaine peuvent être traités par Aranesp® une semaine sur deux. La dose initiale d'Aranesp® (µg/semaine) peut être calculée en divisant la dose totale hebdomadaire de r-HuEPO (UI/semaine) par 200. En raison des variabilités individuelles, la recherche de la dose thérapeutique optimale doit être effectuée pour chaque patient. Lors de la substitution de la r-HuEPO par Aranesp®, la concentration d'hémoglobine doit être surveillée une fois par semaine ou toutes les deux semaines et la même voie d'administration doit être utilisée.</p>
<p>Epoétin delta Dynepo® (non commercialisé)</p>	<p>Dynepo® est indiqué dans le traitement de l'anémie chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique. Il peut être utilisé chez les patients sous dialyse et chez les patients non encore dialysés.</p>	<p>Le traitement avec Dynepo® devra être initié par des praticiens expérimentés dans les domaines thérapeutiques mentionnés.</p> <p>La dose de Dynepo® doit être adaptée individuellement de manière à maintenir la concentration d'hémoglobine dans les limites visées de 10 à 12 g/dl.</p> <p>La dose initiale est de 50 UI/kg trois fois par semaine en administration intraveineuse et de 50 UI/kg deux fois par semaine en administration sous-cutanée.</p> <p>Il n'est pas utile d'utiliser l'érythropoïétine pendant les trois premiers mois suivant la mise en route d'une dialyse péritonéale, en raison de l'augmentation du taux d'hémoglobine qui survient souvent durant cette période.</p> <p><i>Adaptation de la dose</i></p> <p>La dose devra être diminuée de 25% si</p> <ul style="list-style-type: none"> - La concentration d'hémoglobine atteint 12 g/dl - L'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2,5 g/dl par période de 4 semaines. <p>La dose devra être augmentée de 50% si :</p> <ul style="list-style-type: none"> - La concentration en hémoglobine descend au dessous de 10 g/dl - L'augmentation la concentration en hémoglobine est inférieure à 0,7 g/dl par période de 4 semaines. <p>Il faudra attendre suffisamment longtemps pour pouvoir déterminer la réponse du patient à la dose de Dynepo® administrée avant d'ajuster cette dernière. En raison du temps requis pour l'érythropoïèse, un intervalle d'environ 4 semaines peut être nécessaire entre le moment de l'ajustement de la dose (début de traitement, augmentation, diminution ou arrêt) et un changement significatif du taux d'hémoglobine. En conséquence, la fréquence de l'ajustement</p>

DCI	INDICATIONS de l'AMM	POSOLOGIES
<p>Epoetin delta Dy nepo® (suite)</p>		<p>de la dose ne devra pas dépasser une fois par mois, sauf indication clinique contraire.</p> <p><i>Populations spéciales</i></p> <p>Aucun ajustement spécial de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés.</p> <p>Les patients présentant une pathologie à hématies falciformes homozygote et une insuffisance rénale, doivent, autant que possible, être maintenus à une concentration totale d'hémoglobine comprise entre 7 et 9 g/dl.</p> <p>En raison d'expérience clinique limitée, l'efficacité et la sécurité de Dy nepo® n'ont pu être évaluées chez les groupes de patients suivants : enfants, patients atteints d'insuffisance hépatique.</p> <p><i>Administration</i></p> <p>Dy nepo® peut être administré par voie intraveineuse ou sous-cutanée.</p> <p>Chez les patients non dialysés, l'administration sous-cutanée est préférable.</p> <p>La dose hebdomadaire requise administrée en sous-cutané est inférieure à celle administrée en intraveineux.</p> <p>En administration sous-cutanée, le site d'injection devra être changé à chaque nouvelle administration.</p>
<p>Ascorbate ferreux Ascofer®</p>	<p>Anémie par carence martiale.</p>	<p>Voie orale.</p> <p>Réservé à l'adulte et à l'enfant à partir de 6 ans.</p> <p>Afin de limiter les effets indésirables, il est conseillé de prendre ce médicament avant les repas, mais l'horaire de la prise et éventuellement la posologie sont à adapter en fonction de la tolérance digestive.</p> <p>Une gélule contient 33 mg de fer ferreux.</p> <p><i>Traitement curatif</i></p> <p>Chez l'adulte et l'enfant à partir de 30 kg (environ 10 ans) : 100 à 200 mg de fer métal par jour, soit 3 à 6 gélules par jour.</p> <p>Chez l'enfant de 20 à 30 kg (environ 6 à 10 ans) : 6 à 10 mg de fer métal par kg et par jour, en moyenne 3 à 4 gélules par jour.</p> <p><i>Durée du traitement</i></p> <p>Elle doit être suffisante, 3 à 6 mois, pour corriger l'anémie et restaurer les réserves en fer qui, chez l'adulte, sont d'environ 1000 mg.</p>

DCI	INDICATIONS de l'AMM	POSOLOGIES
<p>Chlorure ferreux tétrahydraté Fer UCB®</p>	<p>Anémie par carence martiale.</p>	<p>Voie orale.</p> <p>Une ampoule contient 50 mg de fer.</p> <p>Afin de limiter les effets indésirables, il est conseillé de prendre ce médicament avant les repas, mais l'horaire de la prise et éventuellement la posologie sont à adapter en fonction de la tolérance digestive.</p> <p><i>Traitement curatif</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Chez l'adulte : 100 à 200 mg de fer métal par jour, soit 2 à 4 ampoules par jour. - Chez le nourrisson et chez l'enfant : 3 à 5 mg de fer métal par kg et par jour. <p>La posologie maximale est en général de 200 mg par jour.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nourrisson de 5 à 8 kg (environ 1 à 6 mois) : 1 ampoule par jour, - Nourrisson de 8 à 12 kg (environ 6 à 30 mois) : 1 à 2 ampoules par jour, - Enfant de 12 à 20 kg (environ 30 mois à 6 ans) : 1 à 3 ampoules par jour. - Enfant de 20 à 30 kg (environ 6 à 10 ans) : 2 à 3 ampoules par jour. - Enfant de plus de 30 kg (à partir de 10 ans) : 2 à 4 ampoules par jour. <p><i>Durée du traitement</i></p> <p>Elle doit être suffisante, 3 à 6 mois, pour corriger l'anémie et restaurer les réserves en fer qui, chez l'adulte, sont d'environ 1000 mg.</p>
<p>Ferédetate de sodium Ferrostrane®</p>	<p>Anémie par carence martiale.</p>	<p>Voie orale.</p> <p>Une cuillère à café contient 34 mg de fer métal.</p> <p>A prendre de préférence entre les biberons ou avant les repas, l'horaire de la prise et la répartition sont à adapter en fonction de la tolérance digestive.</p> <p>Afin de limiter les effets indésirables, il est conseillé de fractionner la dose en plusieurs prises quotidiennes.</p> <p><i>Traitement curatif</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Chez l'adulte et l'enfant à partir de 30 kg (environ 10 ans) : 100 à 200 mg de fer métal par jour, soit 3 à 6 cuillères à café par jour. - Chez le nourrisson à partir de 1 mois et chez l'enfant de moins de 30 kg (environ 10 ans) : 6 à 10 mg de fer métal par kg et par jour, soit en moyenne : <ul style="list-style-type: none"> - Nourrisson de 5 à 8 kg (environ 1 à 6 mois) : 1 à 2 cuillères à café par jour, - Nourrisson de 8 à 12 kg (environ 6 à 30 mois) : 2 à 3 cuillères à café par jour, - Enfant de 12 à 20 kg (environ 30 mois à 6 ans) : 3 à 4 cuillères à café par jour.

DCI	INDICATIONS de l'AMM	POSOLOGIES
Ferédetate de sodium Ferrostrane® (suite)		- Enfant de 20 à 30 kg (environ 6 à 10 ans) : 4 à 5 cuillères à café par jour. <i>Durée du traitement</i> Elle doit être suffisante, 3 à 6 mois, pour corriger l'anémie et restaurer les réserves en fer qui, chez l'adulte, sont d'environ 1000 mg.
Fumarate ferreux Fumafer®	Anémie par carence martiale.	Voie orale. Comprimé : réservé à l'adulte et à l'enfant à partir de 10 ans. Un comprimé contient 66 mg de fer. Poudre : réservé au nourrisson de 5 à 12 kg (environ 1 à 30 mois). Une cuillère-dose contient 33 mg de fer. La poudre sera diluée dans un peu d'eau ou de lait et sera prise de préférence entre les biberons ou avant les repas. L'horaire de la prise et la répartition sont à adapter en fonction de la tolérance digestive. Afin de limiter les effets indésirables, il est conseillé de fractionner la dose en plusieurs prises quotidiennes. <i>Traitement curatif</i> - Chez l'adulte et l'enfant à partir de 30 kg (environ 10 ans) : 100 à 200 mg de fer métal par jour, soit 2 à 3 comprimés par jour. - Chez le nourrisson de 5 à 12 kg (environ 10 ans) : 6 à 10 mg de fer métal par kg et par jour, soit à titre indicatif : - de 5 à 8 kg (environ 1 à 6 mois) : 1 à 2 cuillères-dose de poudre par jour, - de 8 à 10 kg (environ 6 à 12 mois) : 2 à 3 cuillères-dose de poudre par jour, - de 10 à 12 kg (environ 12 à 30 mois) : 3 à 4 cuillères-dose de poudre par jour. <i>Durée du traitement</i> Elle doit être suffisante, 3 à 6 mois, pour corriger l'anémie et restaurer les réserves en fer qui, chez l'adulte, sont d'environ 1000 mg.
Sulfate ferreux sesquhydraté Tardyféron®	Anémie par carence martiale.	Réserve à l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans. Voie orale. Un comprimé contient 80 mg de fer. A prendre avec un verre d'eau, de préférence avant les repas ou pendant les repas, en fonction de la tolérance digestive.

DCI	INDICATIONS de l'AMM	POSOLOGIES
<p>Sulfate ferreux sesquhydraté Tardyféron® (suite)</p>		<p><i>Traitement curatif</i></p> <p>Enfant à partir de 6 ans : 1 comprimé par jour. Enfant à partir de 10 ans et adulte : 1 à 2 comprimés par jour.</p> <p><i>Durée du traitement</i></p> <p>Elle doit être suffisante pour corriger l'anémie et restaurer les réserves en fer qui chez l'adulte, sont de 600 mg pour la femme et de 1200 mg pour l'homme : 3 à 6 mois en fonction de la déplétion des réserves, éventuellement prolongé si la cause de l'anémie n'est pas contrôlée.</p> <p>Un contrôle de l'efficacité n'est utile qu'après au moins 3 mois de traitement : il doit porter sur la réparation de l'anémie (Hb, VGM) et sur la restauration des stocks de fer (fer sérique et saturation de la sidérophiline).</p>
<p>Hydroxyde ferrique-saccharose Venofer®</p>	<p>Cette solution injectable de fer pour voie intraveineuse est indiquée en traitement de l'anémie chez l'insuffisant rénal chronique hémodialysé, en pré-dialyse ou en dialyse péritonéale, lorsqu'un traitement par fer oral s'est révélé insuffisant ou mal toléré.</p>	<p>Posologie</p> <p>La posologie par injection ne doit pas dépasser 300 mg (3 ampoules) chez l'adulte.</p> <p>La dose totale à administrer et le rythme des injections dépendent du poids, de la ferritinémie basale et de la perte de fer attendue.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dès lors que sont exprimés des signes biologiques d'insuffisance de réplétion du stock de fer (ferritinémie < 100 µg/l saturation de la transferrine < 20%), et qu'un sel de fer oral s'avère insuffisant ou mal toléré. • En cas de traitement par érythropoïétine, lorsque les réserves en fer sont insuffisantes pour assurer une réponse érythropoïétique optimale (ferritinémie < 200 µg/l, saturation de la transferrine < 25%), et qu'un sel de fer oral s'avère insuffisant ou mal toléré. • La posologie d'induction recommandée est de 2 à 4 mg/kg de fer par semaine, c'est-à-dire une à deux ampoules (100 à 200 mg) pendant quatre à douze semaines selon l'importance du déficit à combler. • En traitement d'entretien, pour compenser les pertes de fer estimées à 2 à 5 mg par jour, une ampoule (2 mg/kg) peut être administrée une ou deux fois par mois. L'évolution du stock de fer doit être régulièrement contrôlée par les mesures de la ferritinémie et du taux de saturation de la transferrine. <p><i>Calcul de la dose totale nécessaire</i></p> <p>La dose de Venofer®, déterminée en fonction du taux d'hémoglobine et du poids corporel, adaptée individuellement en tenant compte du déficit en fer total, peut être calculée selon la formule suivante :</p>

DCI	INDICATIONS de l'AMM	POSOLOGIES
<p>Hydroxyde ferrique-saccharose Venofer® (suite)</p>		<p>- déficit en fer total (mg) = poids corporel (kg) x (Hb cible - Hb actuelle) (g/100 ml) x 2,4* + réserves de fer (mg) ; - jusqu'à 35 kg de poids corporel : Hb cible = 13g/100 ml et réserves de fer = 15 mg/kg de poids corporel ; - au-dessus de 35 kg de poids corporel : Hb cible = 14 g/100 ml et réserves de fer = 500 mg.</p> <p>*facteur 2,4 = 0,0034 x 0,07 x 1000 x 10 (contenu de l'Hb en fer = 0,34%, volume sanguin = 7% du poids corporel, facteur 1000 = conversion de g en mg, facteur 10 conversion de l⁻¹ en 100 ml⁻¹).</p> <p>Mode d'administration</p> <p>Voie intraveineuse stricte en perfusion lente.</p> <p>Cette solution injectable de fer pour voie I.V. doit être administrée en perfusion intraveineuse stricte, en perfusion lente ou directement dans le circuit sanguin extra corporel en hémodialyse.</p> <p>Venofer® ne doit être utilisé qu'après dilution réalisée immédiatement avant la perfusion, exclusivement dans une solution isotonique de chlorure de sodium, à raison de 1 ampoule (correspondant à 100 mg de fer) diluée dans un maximum de 100 ml de solution pour perfusion de chlorure de sodium à 0,9%, jusqu'à 3 ampoules (300 mg de fer) diluées dans un maximum de 300 ml de solution pour perfusion de chlorure de sodium à 0,9%.</p> <p>La solution obtenue sera administrée en perfusion lente avec un débit de 3,5 ml par minute, sans dépasser 3 ampoules (300 mg de fer) par perfusion (administrée en au moins 1,5 heures).</p> <p>Une dose test (prélevée sur la totalité de la solution à administrer) doit être réalisée avant d'administrer le traitement par Venofer®. Pour ce faire, avant d'administrer la totalité de la perfusion, les premiers 20 à 50 mg de fer chez l'adulte, les premiers 20 mg de fer chez l'enfant de plus de 14 kg et, la moitié de la dose usuelle chez l'enfant de moins de 14 kg (1,5 mg de fer/kg), doivent être perfusés en 15 minutes comme dose-test.</p> <p>Si aucun effet indésirable n'est observé dans les 15 minutes suivant l'administration de cette dose test, le reste de la dose thérapeutique peut être perfusé à vitesse normale.</p> <p>Afin d'éviter une administration périverneuse, il convient de s'assurer que l'aiguille est bien positionnée dans la veine avant de pratiquer la perfusion. L'extravasation de Venofer au site d'injection peut en effet provoquer douleurs, inflammation, formation d'abcès stériles et pigmentation brune définitive de la peau.</p> <p>Étendre le bras du patient après la perfusion. La durée du traitement ne doit pas excéder le temps de restauration des réserves de fer.</p> <p>Injection dans le circuit sanguin extra corporel pendant une séance d'hémodialyse : Venofer®</p>

DCI	INDICATIONS de l'AMM	POSOLOGIES
Hydroxyde ferrique-saccharose Venofer® (suite)		peut être administré en milieu de séance d'hémodialyse directement dans le pôle veineux du circuit sanguin extra corporel dans les mêmes conditions que pour une perfusion.
Sulfate ferreux, Acide ascorbique Fero-Grad vitaminé C 500®	Anémie par carence martiale.	Voie orale. Réserve à l'adulte. Un comprimé contient 105 mg de fer. Afin de limiter les effets indésirables et en raison d'un effet stimulant de la vitamine C, il est conseillé de prendre ce médicament à jeun le matin ou avant le déjeuner, mais l'horaire de la prise et éventuellement la posologie sont à adapter en fonction de la tolérance digestive. <i>Traitement curatif</i> Chez l'adulte : 100 à 200 mg de fer métal par jour, soit 1 à 2 comprimés par jour. <i>Durée du traitement</i> Elle doit être suffisante, 3 à 6 mois, pour corriger l'anémie et restaurer les réserves en fer qui, chez l'adulte, sont d'environ 1000 mg.
Gluconate ferreux, Manganèse, Cuivre Tot'Hema®	Anémie par carence martiale.	Une ampoule contient 50 mg de fer. Les ampoules se prennent diluées ou dans de l'eau (sucrée ou non) ou toute autre boisson non alcoolisée. A prendre de préférence avant les repas, mais l'horaire de la prise et parfois la posologie sont à adapter en fonction de la tolérance digestive. <i>Traitement curatif</i> - Chez l'adulte : 100 à 200 mg de fer métal par jour. - Chez le nourrisson à partir de 1 mois et l'enfant : 5 à 10 mg de fer métal par kg et par jour. <i>Durée du traitement</i> Elle doit être suffisante pour corriger l'anémie et restaurer les réserves en fer qui chez l'adulte, sont de 600 mg pour la femme et de 1200 mg pour l'homme : 3 à 6 mois en fonction de la déplétion des réserves, éventuellement prolongé si la cause de l'anémie n'est pas contrôlée. Un contrôle de l'efficacité n'est utile qu'après au moins 3 mois de traitement : il doit porter sur la réparation de l'anémie (Hb, VGM) et sur la restauration des stocks de fer (fer sérique et saturation de la sidérophiline).

BIBLIOGRAPHIE

- 1- Locatelli F, Aljama P, Barany P, Canaud B, Carrera F, Eckardt KU, Horl WH, Macdougall IC, Macleod A, Wiecek A, Cameron S. Revised European Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 Suppl 2: ii1-47.
- 2- Eschbach JW, Adamson JW. Anemia of end-stage renal disease (ESRD). *Kidney Int* 1985; 28: 1-5.
- 3- Erslev AJ, Besarab A. Erythropoietin in the pathogenesis and treatment of the anemia of chronic renal failure. *Kidney Int* 1997; 51: 622-30.
- 4- Hakim RM, Lazarus JM. Biochemical parameters in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1988; 11: 238-47.
- 5- Chandra M, Clemons GK, McVicar MI. Relation of serum erythropoietin levels to renal excretory function: evidence for lowered set point for erythropoietin production in chronic renal failure. *J Pediatr* 1988; 113: 1015-21.
- 6- McGonigle RJ, Boineau FG, Beckman B, Ohene-Frempong K, Lewy JE, Shadduck RK, Fisher JW. Erythropoietin and inhibitors of in vitro erythropoiesis in the development of anemia in children with renal disease. *J Lab Clin Med* 1985; 105: 449-58.
- 7- Valderrabano F, Horl WH, Macdougall IC, Rossert J, Rutkowski B, Wauters JP. PRE-dialysis survey on anaemia management. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 89-100.
- 8- Kazmi WH, Kausz AT, Khan S, Abichandani R, Ruthazer R, Obrador GT, Pereira BJ. Anemia: an early complication of chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 803-12.
- 9- Jungers PY, Nguyen-Khoa T, Joly D, Choukroun G, Massy ZA, Jungers P. [Frequency of anaemia and indications for treatment with epoetin in chronic renal failure at the pre-dialysis stage]. *Presse Med* 2003; 32: 212-6.
- 10- Levin A, Thompson CR, Ethier J, Carlisle EJ, Tobe S, Mendelssohn D, Burgess E, Jindal K, Barrett B, Singer J, Djurdjev O. Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 125-34.
- 11- Ishimura E, Nishizawa Y, Okuno S, Matsumoto N, Emoto M, Inaba M, Kawagishi T, Kim CW, Morii H. Diabetes mellitus increases the severity of anemia in non-dialyzed patients with renal failure. *J Nephrol* 1998; 11: 83-6.
- 12- Bosman DR, Winkler AS, Marsden JT, Macdougall IC, Watkins PJ. Anemia with erythropoietin deficiency occurs early in diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2001; 24: 495-9.
- 13- Thomas MC, MacIsaac RJ, Tsalamandris C, Power D, Jerums G. Unrecognized anemia in patients with diabetes: a cross-sectional survey. *Diabetes Care* 2003; 26: 1164-9.
- 14- Obrador GT, Ruthazer R, Arora P, Kausz AT, Pereira BJ. Prevalence of and factors associated with suboptimal care before initiation of dialysis in the United States. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1793-800.
- 15- Valderrabano F. Anaemia management in chronic kidney disease patients: an overview of current clinical practice. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 Suppl 1: 13-8.
- 16- Xue JL, St Peter WL, Ebben JP, Everson SE, Collins AJ. Anemia treatment in the pre-ESRD period and associated mortality in elderly patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 1153-61.

- 17- Foley RN, Parfrey PS, Morgan J, Barre PE, Campbell P, Cartier P, Coyle D, Fine A, Handa P, Kingma I, Lau CY, Levin A, Mendelssohn D, Muirhead N, Murphy B, Plante RK, Posen G, Wells GA. Effect of hemoglobin levels in hemodialysis patients with asymptomatic cardiomyopathy. *Kidney Int* 2000; 58: 1325-35.
- 18- Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JK, Adamson JW. Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. Results of a combined phase I and II clinical trial. *N Engl J Med* 1987; 316: 73-8.
- 19- Eschbach JW, Abdulhadi MH, Browne JK, Delano BG, Downing MR, Egrie JC, Evans RW, Friedman EA, Graber SE, Haley NR, et al. Recombinant human erythropoietin in anemic patients with end-stage renal disease. Results of a phase III multicenter clinical trial. *Ann Intern Med* 1989; 111: 992-1000.
- 20- Ma JZ, Ebben J, Xia H, Collins AJ. Hematocrit level and associated mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 610-9.
- 21- Locatelli F, Pisoni RL, Combe C, Bommer J, Andreucci VE, Piera L, Greenwood R, Feldman HI, Port FK, Held PJ. Anaemia in haemodialysis patients of five European countries: association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 121-32.
- 22- Collins AJ. Influence of target hemoglobin in dialysis patients on morbidity and mortality. *Kidney Int Suppl* 2002; 61: 44-8.
- 23- Locatelli F, Conte F, Marcelli D. The impact of haematocrit levels and erythropoietin treatment on overall and cardiovascular mortality and morbidity--the experience of the Lombardy Dialysis Registry. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1642-4.
- 24- Strippoli GF, Manno C, Schena FP, Craig JC. Haemoglobin and haematocrit targets for the anaemia of chronic renal disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003: CD003967.
- 25- Abraham PA, Macres MG. Blood pressure in hemodialysis patients during amelioration of anemia with erythropoietin. *J Am Soc Nephrol* 1991; 2: 927-36.
- 26- Bahlmann J, Schoter KH, Scigalla P, Gurland HJ, Hiifenhau M, Koch KM, Muthny FA, Neumayer HH, Pommer W, Quelhorst E, et al. Morbidity and mortality in hemodialysis patients with and without erythropoietin treatment: a controlled study. *Contrib Nephrol* 1991; 88: 90-106.
- 27- Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, Nissenson AR, Okamoto DM, Schwab SJ, Goodkin DA. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 1998; 339: 584-90.
- 28- Brandt JR, Avner ED, Hickman RO, Watkins SL. Safety and efficacy of erythropoietin in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 143-7.
- 29- Effect of recombinant human erythropoietin therapy on blood pressure in hemodialysis patients. Canadian Erythropoietin Study Group. *Am J Nephrol* 1991; 11: 23-6.
- 30- Clyne N, Jogestrand T. Effect of erythropoietin treatment on physical exercise capacity and on renal function in predialytic uremic patients. *Nephron* 1992; 60: 390-6.
- 31- Kleinman KS, Schweitzer SU, Perdue ST, Bleifer KH, Abels RI. The use of recombinant human erythropoietin in the correction of anemia in predialysis patients and its effect on renal function: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Kidney Dis* 1989; 14: 486-95.

- 32- Kuriyama S, Tomonari H, Yoshida H, Hashimoto T, Kawaguchi Y, Sakai O. Reversal of anemia by erythropoietin therapy retards the progression of chronic renal failure, especially in nondiabetic patients. *Nephron* 1997; 77: 176-85.
- 33- Lim VS, DeGowin RL, Zavala D, Kirchner PT, Abels R, Perry P, Fangman J. Recombinant human erythropoietin treatment in pre-dialysis patients. A double-blind placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1989; 110: 108-14.
- 34- Morris KP, Sharp J, Watson S, Coulthard MG. Non-cardiac benefits of human recombinant erythropoietin in end stage renal failure and anaemia. *Arch Dis Child* 1993; 69: 580-6.
- 35- Revicki DA, Brown RE, Feeny DH, Henry D, Teehan BP, Rudnick MR, Benz RL. Health-related quality of life associated with recombinant human erythropoietin therapy for predialysis chronic renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 548-54.
- 36- Furuland H, Linde T, Ahlmen J, Christensson A, Strombom U, Danielson BG. A randomized controlled trial of haemoglobin normalization with epoetin alfa in pre-dialysis and dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 353-61.
- 37- Sikole A, Polenakovic M, Spirovskaja V, Polenakovic B, Masin G. Analysis of heart morphology and function following erythropoietin treatment of anemic dialysis patients. *Artif Organs* 1993; 17: 977-84.
- 38- Teehan BP, Benz RL, Sigler MH, Brown JM. Early intervention with recombinant human erythropoietin therapy. *Semin Nephrol* 1990; 10: 28-34.
- 39- Watson AJ, Gimenez LF, Cotton S, Walser M, Spivak JL. Treatment of the anemia of chronic renal failure with subcutaneous recombinant human erythropoietin. *Am J Med* 1990; 89: 432-5.
- 40- Moreno F, Lopez Gomez JM, Sanz-Guajardo D, Jofre R, Valderrabano F. Quality of life in dialysis patients. A Spanish multicentre study. Spanish Cooperative Renal Patients Quality of Life Study Group. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 Suppl 2: 125-9.
- 41- McMahon LP, McKenna MJ, Sangkabutra T, Mason K, Sostaric S, Skinner SL, Burge C, Murphy B, Crankshaw D. Physical performance and associated electrolyte changes after haemoglobin normalization: a comparative study in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1182-7.
- 42- Double-blind, placebo-controlled study of the therapeutic use of recombinant human erythropoietin for anemia associated with chronic renal failure in predialysis patients. The US Recombinant Human Erythropoietin Predialysis Study Group. *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 50-9.
- 43- Macdougall IC, Ritz E. The Normal Haematocrit Trial in dialysis patients with cardiac disease: are we any the less confused about target haemoglobin? *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 3030-3.
- 44- Levin A, Singer J, Thompson CR, Ross H, Lewis M. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 347-54.
- 45- Macdougall IC, Lewis NP, Saunders MJ, Cochlin DL, Davies ME, Hutton RD, Fox KA, Coles GA, Williams JD. Long-term cardiorespiratory effects of amelioration of renal anaemia by erythropoietin. *Lancet* 1990; 335: 489-93.
- 46- Bedani PL, Verzola A, Bergami M, Stabellini G, Gilli P. Erythropoietin and cardiocirculatory condition in aged patients with chronic renal failure. *Nephron* 2001; 89: 350-3.
- 47- Low-Friedrich I, Grutzmacher P, Marz W, Bergmann M, Schoeppe W. Long-term echocardiographic examinations in chronic hemodialysis patients substituted with recombinant human erythropoietin. *Blood Purif* 1990; 8: 272-8.

- 48- Silberberg J, Racine N, Barre P, Sniderman AD. Regression of left ventricular hypertrophy in dialysis patients following correction of anemia with recombinant human erythropoietin. *Can J Cardiol* 1990; 6: 1-4.
- 49- Pascual J, Teruel JL, Moya JL, Liano F, Jimenez-Mena M, Ortuno J. Regression of left ventricular hypertrophy after partial correction of anemia with erythropoietin in patients on hemodialysis: a prospective study. *Clin Nephrol* 1991; 35: 280-7.
- 50- Fellner SK, Lang RM, Neumann A, Korcarz C, Borow KM. Cardiovascular consequences of correction of the anemia of renal failure with erythropoietin. *Kidney Int* 1993; 44: 1309-15.
- 51- Foley RN, Pafrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 53-61.
- 52- Hayashi T, Suzuki A, Shoji T, Togawa M, Okada N, Tsubakihara Y, Imai E, Hori M. Cardiovascular effect of normalizing the hematocrit level during erythropoietin therapy in predialysis patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 250-6.
- 53- London GM, Pannier B, Guerin AP, Blacher J, Marchais SJ, Darne B, Metivier F, Adda H, Safar ME. Alterations of left ventricular hypertrophy in and survival of patients receiving hemodialysis: follow-up of an interventional study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2759-67.
- 54- Wizemann V, Schafer R, Kramer W. Follow-up of cardiac changes induced by anemia compensation in normotensive hemodialysis patients with left-ventricular hypertrophy. *Nephron* 1993; 64: 202-6.
- 55- McMahon LP, Mason K, Skinner SL, Burge CM, Grigg LE, Becker GJ. Effects of haemoglobin normalization on quality of life and cardiovascular parameters in end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1425-30.
- 56- Silberberg DS, Wexler D, Blum M, Tchebiner JZ, Sheps D, Keren G, Schwartz D, Baruch R, Yachnin T, Shaked M, Schwartz I, Steinbruch S, Iaina A. The effect of correction of anaemia in diabetics and non-diabetics with severe resistant congestive heart failure and chronic renal failure by subcutaneous erythropoietin and intravenous iron. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 141-6.
- 57- Xia H, Ebben J, Ma JZ, Collins AJ. Hematocrit levels and hospitalization risks in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1309-16.
- 58- Association between recombinant human erythropoietin and quality of life and exercise capacity of patients receiving haemodialysis. Canadian Erythropoietin Study Group. *Bmj* 1990; 300: 573-8.
- 59- Keown PA. Quality of life in end-stage renal disease patients during recombinant human erythropoietin therapy. The Canadian Erythropoietin Study Group. *Contrib Nephrol* 1991; 88: 81-6; discussion 87-9.
- 60- Valderrabano F. Quality of life benefits of early anaemia treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 Suppl 3: 23-8.
- 61- Robertson HT, Haley NR, Guthrie M, Cardenas D, Eschbach JW, Adamson JW. Recombinant erythropoietin improves exercise capacity in anemic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1990; 15: 325-32.
- 62- Moreno F, Aracil FJ, Perez R, Valderrabano F. Controlled study on the improvement of quality of life in elderly hemodialysis patients after correcting end-stage renal disease-related anemia with erythropoietin. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 548-56.
- 63- Moreno F, Sanz-Guajardo D, Lopez-Gomez JM, Jofre R, Valderrabano F. Increasing the hematocrit has a beneficial effect on quality of life and is safe in selected hemodialysis patients. Spanish Cooperative Renal Patients Quality of Life Study Group of the Spanish Society of Nephrology. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 335-42.

- 64- Painter P, Moore G, Carlson L, Paul S, Myll J, Phillips W, Haskell W. Effects of exercise training plus normalization of hematocrit on exercise capacity and health-related quality of life.
Am J Kidney Dis 2002; 39: 257-65.
- 65- Moore R. Towards long-term graft survival in renal transplantation: the role of erythropoietin.
Nephrol Dial Transplant 1995; 10 Suppl 1: 20-2.
- 66- Iwaki Y, Cecka JM, Terasaki PI. The transfusion effect in cadaver kidney transplants--yes or no.
Transplantation 1990; 49: 56-9.
- 67- Grimm PC, Sinai-Trieman L, Sekiya NM, Robertson LS, Robinson BJ, Fine RN, Ettenger RB. Effects of recombinant human erythropoietin on HLA sensitization and cell mediated immunity.
Kidney Int 1990; 38: 12-8.
- 68- Friedlaender MM, Azem O, Rubinger D, Brautbar C. Effect of human recombinant erythropoietin therapy on panel reactive antibodies in chronic dialysis patients.
Isr J Med Sci 1996; 32: 730-6.
- 69- Ettenger RB, Marik J, Grimm P. The impact of recombinant human erythropoietin therapy on renal transplantation.
Am J Kidney Dis 1991; 18: 57-61.
- 70- Deierhoi MH, Barger BO, Hudson SL, Shroyer TW, Diethelm AG. The effect of erythropoietin and blood transfusions on highly sensitized patients on a single cadaver renal allograft waiting list.
Transplantation 1992; 53: 363-8.
- 71- Rigden SP, Montini G, Morris M, Clark KG, Haycock GB, Chantler C, Hill RC. Recombinant human erythropoietin therapy in children maintained by haemodialysis.
Pediatr Nephrol 1990; 4: 618-22.
- 72- Schmidt R, Kupin W, Dumler F, Verkat KK, Mozes M. Influence of the pretransplant hematocrit level on early graft function in primary cadaveric renal transplantation.
Transplantation 1993; 55: 1034-40.
- 73- Linde T, Wahlberg J, Wikstrom B, Danielson BG. Outcome of renal transplantation in patients treated with erythropoietin.
Clin Nephrol 1992; 37: 260-3.
- 74- Vasquez EM, Pollak R. Effect of pretransplant erythropoietin therapy on renal allograft outcome.
Transplantation 1996; 62: 1026-8.
- 75- Zaoui P, Bayle F, Maurizi J, Foret M, DalSoglio S, Vialtel P. Early thrombosis in kidney grafted into patient treated with erythropoietin.
Lancet 1988; 2: 956.
- 76- Linde T, Ekberg H, Forslund T, Furuland H, Holdaas H, Nyberg G, Tyden G, Wahlberg J, Danielson BG. The use of pretransplant erythropoietin to normalize hemoglobin levels has no deleterious effects on renal transplantation outcome.
Transplantation 2001; 71: 79-82.
- 77- Besarab A, Caro J, Jarrell BE, Francos G, Erslev AJ. Dynamics of erythropoiesis following renal transplantation.
Kidney Int 1987; 32: 526-36.
- 78- Van Loo A, Vanholder R, Bernaert P, De Roose J, Lameire N. Recombinant human erythropoietin corrects anaemia during the first weeks after renal transplantation: a randomized prospective study.
Nephrol Dial Transplant 1996; 11: 1815-21.
- 79- Huch R, Huch A. Maternal and fetal erythropoietin: physiological aspects and clinical significance.
Ann Med 1993; 25: 289-93.
- 80- Resch BE, Gaspar R, Sonkodi S, Falkay G. Vasoactive effects of erythropoietin on human placental blood vessels *in vitro*.
Am J Obstet Gynecol 2003; 188: 993-6.

- 81- Bagon JA, Vernaev e H, De Muylder X, Lafontaine JJ, Martens J, Van Roost G. Pregnancy and dialysis. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 756-65.
- 82- Sungur C, Arik N, Yasavul U, Turgan C, Caglar S. Decreased response to human recombinant erythropoietin therapy in pregnancy. *Am J Nephrol* 1992; 12: 390.
- 83- Chao AS, Huang JY, Lien R, Kung FT, Chen PJ, Hsieh PC. Pregnancy in women who undergo long-term hemodialysis. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 152-6.
- 84- Breymann C, Visca E, Huch R, Huch A. Efficacy and safety of intravenously administered iron sucrose with and without adjuvant recombinant human erythropoietin for the treatment of resistant iron-deficiency anemia during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 662-7.
- 85- Luciani G, Bossola M, Tazza L, Panocchia N, Liberatori M, De Carolis S, Piccioni E, De Carolis MP, Caruso A, Castagneto M. Pregnancy during chronic hemodialysis: a single dialysis-unit experience with five cases. *Ren Fail* 2002; 24: 853-62.
- 86- Braga J, Marques R, Branco A, Goncalves J, Lobato L, Pimentel JP, Flores MM, Goncalves E, Jorge CS. Maternal and perinatal implications of the use of human recombinant erythropoietin. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75: 449-3.
- 87- McGregor E, Stewart G, Junor BJ, Rodger RS. Successful use of recombinant human erythropoietin in pregnancy. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6: 292-3.
- 88- Yankowitz J, Piraino B, Laifer SA, Frassetto L, Gavin L, Kitzmiller JL, Crombleholme W. Erythropoietin in pregnancies complicated by severe anemia of renal failure. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 485-8.
- 89- Gladziwa U, Dakshinamurty KV, Mann H, Sieberth HG. Pregnancy in a dialysis patient under recombinant human erythropoietin. *Clin Nephrol* 1992; 37: 215.
- 90- Rotolo U, Gugliotta G, Lampasona G, Cucinella G, Speciale P, Rinaldi A. Successful treatment of rHuEpo in uremic pregnancy. *Clin Nephrol* 1994; 41: 320.
- 91- Szurkowski M, Wiecek A, Kokot F, Daniel K. Safety and efficiency of recombinant human erythropoietin treatment in anemic pregnant women with a kidney transplant. *Nephron* 1994; 67: 242-3.
- 92- Scott LL, Ramin SM, Richey M, Hanson J, Gilstrap LC, 3rd. Erythropoietin use in pregnancy: two cases and a review of the literature. *Am J Perinatol* 1995; 12: 22-4.
- 93- Matyas J, Ujhelyi L, Karpati I, Toth Z, Kakuk G. Usefulness and risk of erythropoietin therapy in pregnancies of patients with chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1670-1.
- 94- Kashiwagi M, Breymann C, Huch R, Huch A. Hypertension in a pregnancy with renal anemia after recombinant human erythropoietin (rhEPO) therapy. *Arch Gynecol Obstet* 2002; 267: 54-6.
- 95- Besarab A, Besarab FM, Miller D. Effects of dialysis factors and route of administration on response of hemodialysis patients to recombinant human erythropoietin. *ASAIO Trans* 1991; 37: M181-2.
- 96- Halstenson CE, Macres M, Katz SA, Schnieders JR, Watanabe M, Sobota JT, Abraham PA. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of epoetin alfa and epoetin beta. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 50: 702-12.

- 97- Besarab A, Flaharty KK, Erslev AJ, McCrea JB, Vlasses PH, Medina F, Caro J, Morris E. Clinical pharmacology and economics of recombinant human erythropoietin in end-stage renal disease: the case for subcutaneous administration. *J Am Soc Nephrol* 1992; 2: 1405-16.
- 98- Macdougall IC, Gray SJ, Elston O, Breen C, Jenkins B, Browne J, Egrie J. Pharmacokinetics of novel erythropoiesis stimulating protein compared with epoetin alfa in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 2392-5.
- 99- Zehnder C, Blumberg A. Recombinant human erythropoietin in anemic patients on maintenance hemodialysis: comparison between intravenous and subcutaneous administration. *Nephron* 1991; 57: 485-6.
- 100- Bommer J, Barth HP, Zeier M, Mandelbaum A, Bommer G, Ritz E, Reichel H, Novack R. Efficacy comparison of intravenous and subcutaneous recombinant human erythropoietin administration in hemodialysis patients. *Contrib Nephrol* 1991; 88: 136-43.
- 101- Granolleras C, Branger B, Shaldon S, Nonnast-Daniel B, Koch KM, Pollok M, Baldamus CA. Subcutaneous erythropoietin: a comparison of daily and thrice weekly administration. *Contrib Nephrol* 1991; 88: 144-8; discussion 149-51.
- 102- Paganini EP, Eschbach JW, Lazarus JM, Van Stone JC, Gmenez LF, Graber SE, Egrie JC, Okamoto DM, Goodkin DA. Intravenous versus subcutaneous dosing of epoetin alfa in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 331-40.
- 103- McMahon LP, Dawborn JK. Experience with low dose intravenous and subcutaneous administration of recombinant human erythropoietin. *Am J Nephrol* 1990; 10: 404-8.
- 104- Barclay PG, Fischer ER, Harris DC. Interpatient variation in response to subcutaneous versus intravenous low dose erythropoietin. *Clin Nephrol* 1993; 40: 277-80.
- 105- Tomson CR, Feehally J, Walls J. Crossover comparison of intravenous and subcutaneous erythropoietin in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 129-32.
- 106- Albitar S, Meulders Q, Hammoud H, Soutif C, Bouvier P, Pollini J. Subcutaneous versus intravenous administration of erythropoietin improves its efficiency for the treatment of anaemia in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 Suppl 6: 40-3.
- 107- Jensen JD, Madsen JK, Jensen LW. Comparison of dose requirement, serum erythropoietin and blood pressure following intravenous and subcutaneous erythropoietin treatment of dialysis patients. IV and SC erythropoietin. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 50: 171-7.
- 108- Knauss MD, Walton T, Macon EJ. Switching from i.v. to s.c. epoetin in hemodialysis patients. *Am J Health Syst Pharm* 2002; 59: 1783-4.
- 109- Taylor JE, Belch JJ, Fleming LW, Mactier RA, Henderson IS, Stewart WK. Erythropoietin response and route of administration. *Clin Nephrol* 1994; 41: 297-302.
- 110- Navarro JF, Teruel JL, Marcen R, Ortuno J. Improvement of erythropoietin-induced hypertension in hemodialysis patients changing the administration route. *Scand J Urol Nephrol* 1995; 29: 11-4.
- 111- Parker KP, Mitch WE, Stivelman JC, Macon EJ, Bailey JL, Sands JM. Safety and efficacy of low-dose subcutaneous erythropoietin in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 288-93.
- 112- Besarab A. Optimizing epoetin therapy in end-stage renal disease: the case for subcutaneous administration. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 13-22.

- 113- Eidemak I, Friedberg MO, Ladefoged SD, Lokkegaard H, Pedersen E, Skielboe M. Intravenous versus subcutaneous administration of recombinant human erythropoietin in patients on haemodialysis and CAPD. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 526-9.
- 114- Viroit JS, Janin G, Guillaumie J, Michel P, Dubot P, Chev et D, Rifle G. Must erythropoietin be injected by the subcutaneous route for every hemodialyzed patient? *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 400-8.
- 115- Muirhead N, Churchill DN, Goldstein M, Nadler SP, Posen G, Wong C, Slaughter D, Laplante P. Comparison of subcutaneous and intravenous recombinant human erythropoietin for anemia in hemodialysis patients with significant comorbid disease. *Am J Nephrol* 1992; 12: 303-10.
- 116- Kaufman JS, Reda DJ, Fye CL, Goldfarb DS, Henderson WG, Kleinman JG, Vaamonde CA. Subcutaneous compared with intravenous epoetin in patients receiving hemodialysis. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Erythropoietin in Hemodialysis Patients. *N Engl J Med* 1998; 339: 578-83.
- 117- McClellan WM, Frankerfield DL, Wish JB, Rocco MV, Johnson CA, Owen WF, Jr. Subcutaneous erythropoietin results in lower dose and equivalent hematocrit levels among adult hemodialysis patients: Results from the 1998 End-Stage Renal Disease Core Indicators Project. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: E36.
- 118- De Schoenmakere G, Lameire N, Dhondt A, Van Loo A, Van der Goten J, Duym P, Vanholder R. The haematopoietic effect of recombinant human erythropoietin in haemodialysis is independent of the mode of administration (iv. or s.c.). *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1770-5.
- 119- Besarab A, Reyes CM, Hornberger J. Meta-analysis of subcutaneous versus intravenous epoetin in maintenance treatment of anemia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 439-46.
- 120- Goodkin DA, Gimenez LF, Graber SE, Van Stone JC, Egrie JC, Okamoto DM. Hematocrit stability following intravenous versus subcutaneous administration of epoetin alfa to dialysis patients: a post hoc analysis. *Clin Nephrol* 1999; 51: 367-72.
- 121- Reddingius RE, Schroder CH, Monnens LA. Intraperitoneal administration of recombinant human erythropoietin in children on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Eur J Pediatr* 1992; 151: 540-2.
- 122- Bargman JM, Jones JE, Petro JM. The pharmacokinetics of intraperitoneal erythropoietin administered undiluted or diluted in dialysate. *Perit Dial Int* 1992; 12: 369-72.
- 123- Reddingius RE, de Boer AW, Schroder CH, Willems JL, Monnens LA. Increase of the bioavailability of intraperitoneal erythropoietin in children on peritoneal dialysis by administration in small dialysis bags. *Perit Dial Int* 1997; 17: 467-70.
- 124- Taylor CA, 3rd, Kosorok MR, Zimmerman SW, Johnson CA. Pharmacokinetics of intraperitoneal epoetin alfa in patients on peritoneal dialysis using an 8-hour "dry dwell" dosing technique. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 657-62.
- 125- Kausz AT, Watkins SL, Hansen C, Godwin DA, Palmer RB, Brandt JR. Intraperitoneal erythropoietin in children on peritoneal dialysis: A study of pharmacokinetics and efficacy. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 651-6.
- 126- Lui SF, Chung WW, Leung CB, Chan K, Lai KN. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous and intraperitoneal administration of recombinant human erythropoietin in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Nephrol* 1990; 33: 47-51.
- 127- Frenken LA, Struijk DG, Coppens PJ, Tiggeleer RG, Krediet RT, Koene RA. Intraperitoneal administration of recombinant human erythropoietin. *Perit Dial Int* 1992; 12: 378-83.

- 128- Nasu T, Mitui H, Shinohara Y, Hayashida S, Ohtuka H. Effect of erythropoietin in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: comparison between intravenous and intraperitoneal administration. *Perit Dial Int* 1992; 12: 373-7.
- 129- Johnson CA, Wakeen M, Taylor CA, 3rd, Zimmerman SW, Burkart J, Bhattacharya A, Kosorok MR. Comparison of intraperitoneal and subcutaneous epoetin alfa in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 1999; 19: 578-82.
- 130- Pais MJ, Gaspar A, Santana A, Bruges M, Simoes J. Subcutaneous recombinant human erythropoietin in hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1993; 13 Suppl 2: S541-3.
- 131- Besarab A, Golper TA. Response of continuous peritoneal dialysis patients to subcutaneous recombinant human erythropoietin differs from that of hemodialysis patients. *ASAIO Trans* 1991; 37: M395-6.
- 132- Conlon PJ, Walshe JJ, O'Donnell R, O'Donohoe A, Spencer R, Donohoe J, Carmody M. The use of recombinant human erythropoietin in end stage renal disease. *Ir J Med Sci* 1993; 162: 17-9.
- 133- Wolfson M, Mundt DJ, Hawley GG. Recombinant human erythropoietin utilization in Department of Veterans Affairs dialysis units. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 184-91.
- 134- House AA, Pham B, Page DE. Transfusion and recombinant human erythropoietin requirements differ between dialysis modalities. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1763-9.
- 135- Stegmayr BG. Better response to s.c. erythropoietin in CAPD than HD patients. *Scand J Urol Nephrol* 1997; 31: 183-7.
- 136- Yoshimura N, Oka T, Ohmori Y, Aikawa I. Effects of recombinant human erythropoietin on the anemia of renal transplant recipients with chronic rejection. *Transplantation* 1989; 48: 527-9.
- 137- Muirhead N, Cattran DC, Zaltzman J, Jindal K, First MR, Boucher A, Keown PA, Munch LC, Wong C. Safety and efficacy of recombinant human erythropoietin in correcting the anemia of patients with chronic renal allograft dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5: 1216-22.
- 138- Lezaic V, Djukanovic L, Pavlovic-Kentera V. Recombinant human erythropoietin treatment of anemia in renal transplant patients. *Ren Fail* 1995; 17: 705-14.
- 139- Traindl O, Barnas U, Franz M, Falger S, Klauser R, Kovarik J, Graf H. Recombinant human erythropoietin in renal transplant recipients with renal anemia. *Clin Transplant* 1994; 8: 45-8.
- 140- Jindal KK, Hirsch DJ, Belitsky P, Whalen MA. Low-dose subcutaneous erythropoietin corrects the anaemia of renal transplant failure. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 143-6.
- 141- Almond MK, Taylor D, Marsh FP, Raftery MJ, Cunningham J. Increased erythropoietin requirements in patients with failed renal transplants returning to a dialysis programme. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 270-3.
- 142- Aufricht C, Marik JL, Ettenger RB. Subcutaneous recombinant human erythropoietin in chronic renal allograft dysfunction. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 10-3.
- 143- Cody J, Daly C, Campbell M, Donaldson C, Grant A, Khan I, Vale L, Wallace S, MacLeod A. Frequency of administration of recombinant human erythropoietin for anaemia of end-stage renal disease in dialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2002: CD003895.

- 144- Frifelt JJ, Tvedegaard E, Bruun K, Steffensen G, Cinton C, Breddam M, Dominguez H, Jorgensen JD. Efficacy of recombinant human erythropoietin administered subcutaneously to CAPD patients once weekly. *Perit Dial Int* 1996; 16: 594-8.
- 145- Lago M, Perez-Garcia R, Garcia de Vinuesa MS, Anaya F, Valderrabano F. Efficiency of once-weekly subcutaneous administration of recombinant human erythropoietin versus three times a week administration in hemodialysis patients. *Nephron* 1996; 72: 723-4.
- 146- Lui SF, Law CB, Ting SM, Li P, Lai KN. Once weekly versus twice weekly subcutaneous administration of recombinant human erythropoietin in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Nephrol* 1991; 36: 246-51.
- 147- Lui SF, Wong KC, Li PK, Lai KN. Once weekly versus twice weekly subcutaneous administration of recombinant human erythropoietin in haemodialysis patients. *Am J Nephrol* 1992; 12: 55-60.
- 148- Miranda B, Selgas R, Rinon C, Fernandez-Zamorano A, Borrego F, Ortuno F, Lopez-Revueleta K, Torre A, Sanchez Sicilia L. Treatment of the anemia with human recombinant erythropoietin in CAPD patients. *Adv Perit Dial* 1990; 6: 296-301.
- 149- Weiss LG, Clyne N, Divino Filho J, Frisenette-Fich C, Kurkus J, Svensson B. The efficacy of once weekly compared with two or three times weekly subcutaneous epoetin beta: results from a randomized controlled multicentre trial. Swedish Study Group. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 2014-9.
- 150- Canaud B, Bennhold I, Delon S, Donadieu P, Foret M, Franz H, et al. What is the optimum frequency of administration of rHu-EPO for correcting anemia in hemodialysis patients ? *Dial Transplant* 1995; 24: 306-29.
- 151- Paganini EP, Miller T, Eschbach J, Gimenez LF, Graber S, Lazarus M, et al. A prospective randomized multi-center study of subcutaneous erythropoietin administration. Proceedings of the 24th Annual Meeting of the American Society of Nephrology. Baltimore 1991: 54P.
- 152- Locatelli F, Baldamus CA, Villa G, Ganea A, Martin de Francisco AL. Once-weekly compared with three-times-weekly subcutaneous epoetin beta: results from a randomized, multicenter, therapeutic-equivalence study. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 119-25.
- 153- Tolman C, Richardson D, Bartlett C, Will E. Structured Conversion from Thrice Weekly to Weekly Erythropoietic Regimens Using a Computerized Decision-Support System: A Randomized Clinical Study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1463-70.
- 154- Macdougall IC, Matcham J, Gray SJ. Correction of anaemia with darbepoetin alfa in patients with chronic kidney disease receiving dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 576-81.
- 155- Suranyi MG, Lindberg JS, Navarro J, Elias C, Brenner RM, Walker R. Treatment of anemia with darbepoetin alfa administered de novo once every other week in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2003; 23: 106-11.
- 156- Locatelli F, Olivares J, Walker R, Wilkie M, Jenkins B, Dewey C, Gray SJ. Novel erythropoiesis stimulating protein for treatment of anemia in chronic renal insufficiency. *Kidney Int* 2001; 60: 741-7.
- 157- Toto RD, Pichette V, Navarro J, Brenner R, Carroll W, Liu W, Roger S. Darbepoetin alfa effectively treats anemia in patients with chronic kidney disease with de novo every-other-week administration. *Am J Nephrol* 2004; 24: 453-60.
- 158- Coyne D, Ling BN, Toto R, McDermott-Vitak A, Trotman ML, Jackson L. Novel erythropoiesis stimulating protein (NESP) corrects anemia in dialysis patients when administered at reduced dose frequency compared with recombinant human erythropoietin (r-HuEPO). *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: A1380.

- 159- Graf H, Lacombe JL, Braun I, Gomes da Costa AA. Novel erythropoiesisstimulating protein (NESP) effectively maintains hemoglobin when administered at a reduced dose frequency compared with recombinant human erythropoietin in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: A1317.
- 160- Vanrenterghem Y, Barany P, Mann JF, Kerr PG, Wilson J, Baker NF, Gray SJ. Randomized trial of darbepoetin alfa for treatment of renal anemia at a reduced dose frequency compared with rHuEPO in dialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62: 2167-75.
- 161- Nissenson AR, Swan SK, Lindberg JS, Soroka SD, Beatey R, Wang C, Picarello N, McDermott-Vitak A, Maroni BJ. Randomized, controlled trial of darbepoetin alfa for the treatment of anemia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 110-8.
- 162- Jadoul M, Vanrenterghem Y, Foret M, Walker R, Gray SJ. Darbepoetin alfa administered once monthly maintains haemoglobin levels in stable dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 898-903.
- 163- Locatelli F, Canaud B, Giacardy F, Martin-Malo A, Baker N, Wilson J. Treatment of anaemia in dialysis patients with unit dosing of darbepoetin alfa at a reduced dose frequency relative to recombinant human erythropoietin (rHuEpo). *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 362-9.
- 164- Effectiveness and safety of recombinant human erythropoietin in predialysis patients. Austrian Multicenter Study Group of r-HuEPO in Predialysis Patients. *Nephron* 1992; 61: 399-403.
- 165- Roth D, Smith RD, Schulman G, Steinman TI, Hatch FE, Rudnick MR, Sloand JA, Freedman BI, Williams WW, Jr., Shadur CA, et al. Effects of recombinant human erythropoietin on renal function in chronic renal failure predialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 777-84.
- 166- Abraham PA, Opsahl JA, Rachael KM, Asinger R, Halstenson CE. Renal function during erythropoietin therapy for anemia in predialysis chronic renal failure patients. *Am J Nephrol* 1990; 10: 128-36.
- 167- Frenken LA, Verberckmoes R, Michielsen P, Koene RA. Efficacy and tolerance of treatment with recombinant-human erythropoietin in chronic renal failure (pre-dialysis) patients. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 782-6.
- 168- Lim VS, Fangman J, Flanigan MJ, DeGowin RL, Abels RT. Effect of recombinant human erythropoietin on renal function in humans. *Kidney Int* 1990; 37: 131-6.
- 169- Jungers P, Choukroun G, Oualim Z, Robino C, Nguyen AT, Man NK. Beneficial influence of recombinant human erythropoietin therapy on the rate of progression of chronic renal failure in predialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 307-12.
- 170- Onoyama K, Kumagai H, Takeda K, Shimamatsu K, Fujishima M. Effects of human recombinant erythropoietin on anaemia, systemic haemodynamics and renal function in predialysis renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 966-70.
- 171- Mitwalli A, Abuaisha H, al Wakeel J, al Mohaya S, Alam AA, el Gamal H, Fayed H. Effectiveness of low-dose erythropoietin in predialysis chronic renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 1085-8.
- 172- Becker BN, Becker YT, Levenson GE, Heisey DM. Erythropoietin therapy may retard progression in chronic renal transplant dysfunction. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1667-73.
- 173- Rossert J, McClellan WM, Roger SD, Verbeelen DL. Epoetin treatment: what are the arguments to expect a beneficial effect on renal disease progression? *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 359-62.

- 174- European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. Working Party for European Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 Suppl 5: 1-50.
- 175- 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; 30: S192-240.
- 176- Valderrabano F, Horl WH, Jacobs C, Macdougall IC, Parrondo I, Cremers S, Abraham IL. European best practice guidelines 1-4: evaluating anaemia and initiating treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 Suppl 4: 8-14.
- 177- Sunder-Plassmann G, Horl WH. Importance of iron supply for erythropoietin therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 2070-6.
- 178- Sepandj F, Jindal K, West M, Hirsch D. Economic appraisal of maintenance parenteral iron administration in treatment of anaemia in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 319-22.
- 179- Taylor JE, Peat N, Porter C, Morgan AG. Regular low-dose intravenous iron therapy improves response to erythropoietin in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1079-83.
- 180- Granolleras C, Oulès R, Branger B, Fourcade J, Shaldon S. Iron supplementation of hemodialysis patients receiving recombinant human erythropoietin therapy. In: Bauer C, Koch K, Scigalla P, Wiecek L, eds. *Erythropoietin molecular physiology and clinical applications*. New York: Marcel Dekker; 1997: 211-7.
- 181- Macdougall IC, Tucker B, Thompson J, Tomson CR, Baker LR, Raine AE. A randomized controlled study of iron supplementation in patients treated with erythropoietin. *Kidney Int* 1996; 50: 1694-9.
- 182- Silverberg DS, Blum M, Peer G, Kaplan E, Iaina A. Intravenous ferric saccharate as an iron supplement in dialysis patients. *Nephron* 1996; 72: 413-7.
- 183- Fishbane S, Frei GL, Maesaka J. Reduction in recombinant human erythropoietin doses by the use of chronic intravenous iron supplementation. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 41-6.
- 184- Allegra V, Mengozzi G, Vasile A. Iron deficiency in maintenance hemodialysis patients: assessment of diagnosis criteria and of three different iron treatments. *Nephron* 1991; 57: 175-82.
- 185- Senger JM, Weiss RJ. Hematologic and erythropoietin responses to iron dextran in the hemodialysis environment. *Ann N Y Acad Sci* 1996; 23: 319-23; discussion 324-5.
- 186- Silverberg DS, Iaina A, Peer G, Kaplan E, Levi BA, Frank N, Steinbruch S, Blum M. Intravenous iron supplementation for the treatment of the anemia of moderate to severe chronic renal failure patients not receiving dialysis. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 234-8.
- 187- Besarab A, Amin N, Ahsan M, Vogel SE, Zazuwa G, Frinak S, Zazra JJ, Anandan JV, Gupta A. Optimization of epoetin therapy with intravenous iron therapy in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 530-8.
- 188- Teruel JL, Lamas S, Vila T, Hernandez RM, Quereda C, Marcen R, Matesanz R, Ortuno J. Serum ferritin levels after renal transplantation: a prospective study. *Nephron* 1989; 51: 462-5.
- 189- Moore LW, Smith SO, Winsett RP, Acchiardo SR, Gaber AO. Factors affecting erythropoietin production and correction of anemia in kidney transplant recipients. *Clin Transplant* 1994; 8: 358-64.

- 190- Fishbane S, Galgano C, Langley RC, Jr., Carfield W, Maesaka JK. Reticulocyte hemoglobin content in the evaluation of iron status of hemodialysis patients. *Kidney Int* 1997; 52: 217-22.
- 191- Mittman N, Sreedhara R, Mushnick R, Chattopadhyay J, Zelmanovic D, Vaseghi M, Avram MM. Reticulocyte hemoglobin content predicts functional iron deficiency in hemodialysis patients receiving rHuEPO. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 912-22.
- 192- Fishbane S, Kowalski EA, Imbriano LJ, Maesaka JK. The evaluation of iron status in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 2654-7.
- 193- Kaufman JS, Reda DJ, Fye CL, Goldfarb DS, Henderson WG, Kleinman JG, Vaamonde CA. Diagnostic value of iron indices in hemodialysis patients receiving epoetin. *Kidney Int* 2001; 60: 300-8.
- 194- Kalantar-Zadeh K, Hoffken B, Wunsch H, Fink H, Kleiner M, Luft FC. Diagnosis of iron deficiency anemia in renal failure patients during the post-erythropoietin era. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 292-9.
- 195- Beguin Y, Loo M, RZik S, Sautois B, Lejeune F, Rorive G, Fillet G. Early prediction of response to recombinant human erythropoietin in patients with the anemia of renal failure by serum transferrin receptor and fibrinogen. *Blood* 1993; 82: 2010-6.
- 196- Ahluwalia N, Skikne BS, Savin V, Chonko A. Markers of masked iron deficiency and effectiveness of EPO therapy in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 532-41.
- 197- Chiang WC, Tsai TJ, Chen YM, Lin SL, Hsieh BS. Serum soluble transferrin receptor reflects erythropoiesis but not iron availability in erythropoietin-treated chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2002; 58: 363-9.
- 198- Richardson D, Bartlett C, Will EJ. Optimizing erythropoietin therapy in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 109-17.
- 199- Macdougall IC, Chandler G, Elston O, Harchowal J. Beneficial effects of adopting an aggressive intravenous iron policy in a hemodialysis unit. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: S40-6.
- 200- Braun J, Lindner K, Schreiber M, Heidler RA, Horl WH. Percentage of hypochromic red blood cells as predictor of erythropoietic and iron response after iv. iron supplementation in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1173-81.
- 201- Tessitore N, Solero GP, Lippi G, Bassi A, Faccini GB, Bedogna V, Gammaro L, Brocco G, Restivo G, Bernich P, Lupo A, Maschio G. The role of iron status markers in predicting response to intravenous iron in haemodialysis patients on maintenance erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1416-23.
- 202- Fishbane S, Shapiro W, Dutka P, Valenzuela OF, Faubert J. A randomized trial of iron deficiency testing strategies in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001; 60: 2406-11.
- 203- Ascherio A, Willett WC. Are body iron stores related to the risk of coronary heart disease? *N Engl J Med* 1994; 330: 1152-4.
- 204- Tielemans CL, Lenclud CM, Wens R, Collart FE, Dratwa M. Critical role of iron overload in the increased susceptibility of haemodialysis patients to bacterial infections. Beneficial effects of desferrioxamine. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 883-7.
- 205- Boelaert JR, Daneels RF, Schurgers ML, Matthys EG, Gordts BZ, Van Landuyt HW. Iron overload in haemodialysis patients increases the risk of bacteraemia: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 130-4.

- 206- Kessler M, Hoen B, Mayeux D, Hestin D, Fontenaille C. Bacteremia in patients on chronic hemodialysis. A multicenter prospective survey. *Nephron* 1993; 64: 95-100.
- 207- Seifert A, von Herrath D, Schaefer K. Iron overload, but not treatment with desferrioxamine favours the development of septicemia in patients on maintenance hemodialysis. *Q J Med* 1987; 65: 1015-24.
- 208- Bistran BR, Khaodhriar L. The systemic inflammatory response and its impact on iron nutrition in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: S35-9.
- 209- Hoen B, Kessler M, Hestin D, Mayeux D. Risk factors for bacterial infections in chronic haemodialysis adult patients: a multicenter prospective survey. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 377-81.
- 210- Hoen B, Paul-Dauphin A, Hestin D, Kessler M. EPIBACDIAL: a multicenter prospective study of risk factors for bacteremia in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 869-76.
- 211- Van Wyck DB, Cavallo G, Spinowitz BS, Adhikarla R, Gagnon S, Charytan C, Levin N. Safety and efficacy of iron sucrose in patients sensitive to iron dextran: North American clinical trial. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 88-97.
- 212- Kosch M, Bahner U, Bettger H, Matzkies F, Teschner M, Schaefer RM. A randomized, controlled parallel-group trial on efficacy and safety of iron sucrose (Venofer) vs iron gluconate (Ferlecit) in haemodialysis patients treated with rHuEpo. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1239-44.
- 213- Sunder-Plassmann G, Horl WH. Safety of intravenous injection of iron saccharate in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1797-802.
- 214- Westhuyzen J, Matherson K, Tracey R, Fleming SJ. Effect of withdrawal of folic acid supplementation in maintenance hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1993; 40: 96-9.
- 215- Ono K, Hisasue Y. Is folate supplementation necessary in hemodialysis patients on erythropoietin therapy. *Clin Nephrol* 1992; 38: 290-2.
- 216- Klemm A, Sperschneider H, Lauterbach H, Stein G. Is folate and vitamin B12 supplementation necessary in chronic hemodialysis patients with EPO treatment? *Clin Nephrol* 1994; 42: 343-5.
- 217- Westhuyzen J. Folate supplementation in the dialysis patient—fragmentary evidence and tentative recommendations. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2748-50.
- 218- Robinson K, Gupta A, Dennis V, Arheart K, Chaudhary D, Green R, Vigo P, Mayer EL, Selhub J, Kutner M, Jacobsen DW. Hyperhomocysteinemia confers an independent increased risk of atherosclerosis in end-stage renal disease and is closely linked to plasma folate and pyridoxine concentrations. *Circulation* 1996; 94: 2743-8.
- 219- McDonald SP, Whiting MJ, Tallis GA, Barbara JA. Relationships between homocysteine and related amino acids in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2001; 55: 465-70.
- 220- Jungers P, Joly D, Massy Z, Chauveau P, Nguyen AT, Aupetit J, Chadeaux B. Sustained reduction of hyperhomocysteinemia with folic acid supplementation in predialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2903-6.
- 221- Bostom AG, Shemin D, Lapane KL, Hume AL, Yoburn D, Nadeau MR, Bendich A, Selhub J, Rosenberg IH. High dose-B-vitamin treatment of hyperhomocysteinemia in dialysis patients. *Kidney Int* 1996; 49: 147-52.

- 222- Spence JD, Cordy P, Kortas C, Freeman D. Effect of usual doses of folate supplementation on elevated plasma homocyst(e)ine in hemodialysis patients: no difference between 1 and 5 mg daily. *Am J Nephrol* 1999; 19: 405-10.
- 223- Arnadóttir M, Gudnason V, Hultberg B. Treatment with different doses of folic acid in haemodialysis patients: effects on folate distribution and aminothiols concentrations. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 524-8.
- 224- Gastaldello K, Vereerstraeten A, Nzame-Nze T, Vanherweghem JL, Tielemans C. Resistance to erythropoietin in iron-overloaded haemodialysis patients can be overcome by ascorbic acid administration. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 Suppl 6: 44-7.
- 225- Tarnag DC, Huang TP, Chen TW, Yang WC. Erythropoietin hyporesponsiveness: from iron deficiency to iron overload. *Kidney Int Suppl* 1999; 69: S107-18.
- 226- Tarnag DC, Huang TP. A parallel, comparative study of intravenous iron versus intravenous ascorbic acid for erythropoietin-hyporesponsive anaemia in haemodialysis patients with iron overload. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2867-72.
- 227- Sezer S, Ozdemir FN, Yakupoglu U, Arat Z, Turan M, Haberal M. Intravenous ascorbic acid administration for erythropoietin-hyporesponsive anemia in iron loaded hemodialysis patients. *Artif Organs* 2002; 26: 366-70.
- 228- Horl WH. Is there a role for adjuvant therapy in patients being treated with epoetin? *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 Suppl 2: 50-60.
- 229- Keven K, Kutlay S, Nergizoglu G, Erturk S. Randomized, crossover study of the effect of vitamin C on EPO response in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 1233-9.
- 230- Hoppel C. The role of carnitine in normal and altered fatty acid metabolism. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: S4-12.
- 231- Evans A. Dialysis-related carnitine disorder and levocarnitine pharmacology. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: S13-26.
- 232- Hurot JM, Cucherat M, Haugh M, Fouque D. Effects of L-carnitine supplementation in maintenance hemodialysis patients: a systematic review. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 708-14.
- 233- Golper TA, Goral S, Becker BN, Langman CB. L-carnitine treatment of anemia. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: S27-34.
- 234- Bellinghieri G, Savica V, Mallamace A, Di Stefano C, Consolo F, Spagnoli LG, Villaschi S, Palmieri G, Corsi M, Maccari F. Correlation between increased serum and tissue L-carnitine levels and improved muscle symptoms in hemodialyzed patients. *Am J Clin Nutr* 1983; 38: 523-31.
- 235- Labonia WD. L-carnitine effects on anemia in hemodialyzed patients treated with erythropoietin. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 757-64.
- 236- Kletzmayer J, Mayer G, Legenstein E, Heinz-Peer G, Leitha T, Horl WH, Kovarik J. Anemia and carnitine supplementation in hemodialyzed patients. *Kidney Int Suppl* 1999; 69: S93-106.
- 237- Gaughan WJ, Liss KA, Dunn SR, Mangold AM, Buhsmer JP, Michael B, Burke JF. 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; 30: 495-500.
- 238- Berns JS, Rudnick MR, Cohen RM. A controlled trial of recombinant human erythropoietin and nandrolone decanoate in the treatment of anemia in patients on chronic hemodialysis. *Clin Nephrol* 1992; 37: 264-7.

- 239- Ballal SH, Domoto DT, Polack DC, Marciulonis P, Martin KJ. Androgens potentiate the effects of erythropoietin in the treatment of anemia of end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1991; 17: 29-33.
- 240- Barton Pai A, Chretien C, Lau AH. The effects of nandrolone decanoate on nutritional parameters in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2002; 58: 38-46.
- 241- Lee MS, Ahn SH, Song JH. Effects of adjuvant androgen on anemia and nutritional parameters in chronic hemodialysis patients using low-dose recombinant human erythropoietin. *Korean J Intern Med* 2002; 17: 167-73.
- 242- Pronai W, Riegler-Keil M, Silberbauer K, Stockenhuber F. Folic acid supplementation improves erythropoietin response. *Nephron* 1995; 71: 395-400.
- 243- Blumberg A, Zehnder C, Huber A. Folic acid supplementation rarely improves erythropoietin response. *Nephron* 1998; 78: 115.
- 244- Rao DS, Shih MS, Mohini R. Effect of serum parathyroid hormone and bone marrow fibrosis on the response to erythropoietin in uremia. *N Engl J Med* 1993; 328: 171-5.
- 245- Muirhead N, Hodsmann AB, Hollomby DJ, Cordy PE. The role of aluminium and parathyroid hormone in erythropoietin resistance in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6: 342-5.
- 246- Tonelli M, Blake PG, Muirhead N. Predictors of erythropoietin responsiveness in chronic hemodialysis patients. *Asaio J* 2001; 47: 82-5.
- 247- Paganini EP, Abdulhadi MH, Garcia J, Magnusson MO. Recombinant human erythropoietin correction of anemia. Dialysis efficiency, waste retention, and chronic dose variables. *ASAIO Trans* 1989; 35: 513-5.
- 248- Ifudu O, Feldman J, Friedman EA. The intensity of hemodialysis and the response to erythropoietin in patients with end-stage renal disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 420-5.
- 249- Movilli E, Cancarini GC, Zani R, Camerini C, Sandrini M, Maiorca R. Adequacy of dialysis reduces the doses of recombinant erythropoietin independently from the use of biocompatible membranes in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 111-4.
- 250- Woods JD, Port FK, Orzol S, Buoncristiani U, Young E, Wolfe RA, Held PJ. Clinical and biochemical correlates of starting "daily" hemodialysis. *Kidney Int* 1999; 55: 2467-76.
- 251- Fagugli RM, Buoncristiani U, Ciao G. Anemia and blood pressure correction obtained by daily hemodialysis induce a reduction of left ventricular hypertrophy in dialysed patients. *Int J Artif Organs* 1998; 21: 429-31.
- 252- Katzarski KS, Charra B, Luik AJ, Nisell J, Divino Filho JC, Leypoldt JK, Leunissen KM, Laurent G, Bergstrom J. Fluid state and blood pressure control in patients treated with long and short haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 369-75.
- 253- Locatelli F, Mastrangelo F, Redaelli B, Ronco C, Marcelli D, La Greca G, Orlandini G. Effects of different membranes and dialysis technologies on patient treatment tolerance and nutritional parameters. The Italian Cooperative Dialysis Study Group. *Kidney Int* 1996; 50: 1293-302.
- 254- Maduell F, del Pozo C, Garcia H, Sanchez L, Hdez-Jaras J, Albero MD, Calvo C, Torregrosa I, Navarro V. Change from conventional haemodiafiltration to on-line haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1202-7.

- 255- Borforde G, Grillo P, Zerbi S, Surian M. Improvement of anemia in hemodialysis patients treated by hemodiafiltration with high-volume on-line-prepared substitution fluid. *Blood Purif* 2002; 20: 357-63.
- 256- Ward RA, Schmidt B, Hullin J, Hillebrand GF, Samtleben W. A comparison of on-line hemodiafiltration and high-flux hemodialysis: a prospective clinical study. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 2344-50.
- 257- Wizemann V, Lotz C, Techert F, Uthoff S. On-line haemodiafiltration versus low-flux haemodialysis. A prospective randomized study. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 Suppl 1: 43-8.
- 258- Sitter T, Bergner A, Schiffel H. Dialysate related cytokine induction and response to recombinant human erythropoietin in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1207-11.
- 259- Barany P, Divino Filho JC, Bergstrom J. High C-reactive protein is a strong predictor of resistance to erythropoietin in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 565-8.
- 260- Gunnell J, Yeun JY, Depner TA, Kaysen GA. Acute-phase response predicts erythropoietin resistance in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 63-72.
- 261- Pilkey RM, Morton AR, Iliescu EA. Inflammation, peritoneal transport, and response to erythropoietin in peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial* 2001; 17: 153-7.
- 262- Jacobs C. [Treatment of anemia in dialysis patients in France (1998-1999) (Study by ESAM-France)]. *Nephrologie* 2002; 23: 85-91.
- 263- Kim JK, Park BS, Park MJ, Choi W, Ma SK, Nah MY, Yeum CH, Jung K, Lee SC, Kim SW, Kim NH, Kang YJ, Choi KC. The predictive parameters of erythropoietin hyporesponsiveness in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Korean J Intern Med* 2001; 16: 110-7.
- 264- Owen WF, Lowrie EG. C-reactive protein as an outcome predictor for maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54: 627-36.
- 265- Horl WH, Jacobs C, Macdougall IC, Valderrabano F, Parrondo I, Thompson K, Carveth BG. European best practice guidelines 14-16: inadequate response to epoetin. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 Suppl 4: 43-50.
- 266- Goldberg MA, Brugnara C, Dover GJ, Schapira L, Charache S, Bunn HF. Treatment of sickle cell anemia with hydroxyurea and erythropoietin. *N Engl J Med* 1990; 323: 366-72.
- 267- Cheng IK, Lu HB, Wei DC, Cheng SW, Chan CY, Lee FC. Influence of thalassemia on the response to recombinant human erythropoietin in dialysis patients. *Am J Nephrol* 1993; 13: 142-8.
- 268- Lai KN, Wong KC, Li PK, Lui SF. Use of recombinant erythropoietin in thalassemic patients on dialysis. *Am J Kidney Dis* 1992; 19: 239-45.
- 269- Dhondt AW, Vanholder RC, Ringoir SM. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and higher erythropoietin requirement in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 2107-9.
- 270- Erturk S, Ates K, Duman N, Karatan O, Erbay B, Ertug E. Unresponsiveness to recombinant human erythropoietin in haemodialysis patients: possible implications of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 396-7.
- 271- Cruz DN, Perazella MA, Abu-Alfa AK, Mahnensmith RL. Angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in chronic hemodialysis patients: any evidence of erythropoietin resistance? *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 535-40.

- 272- Hirakata H, Onoyama K, Iseki K, Kumagai H, Fujimi S, Omae T. Worsening of anemia induced by long-term use of captopril in hemodialysis patients.
Am J Nephrol 1984; 4: 355-60.
- 273- Anaemia due to ACE inhibitors and losartan in patients with renal failure.
Prescrire Int 1999; 8: 179-80.
- 274- Sundal E, Businger J, Kappeler A. Treatment of transfusion-dependent anaemia of chronic renal failure with recombinant human erythropoietin. A European multicentre study in 142 patients to define dose regimen and safety profile.
Nephrol Dial Transplant 1991; 6: 955-65.
- 275- Berglund B, Ekblom B. Effect of recombinant human erythropoietin treatment on blood pressure and some haematological parameters in healthy men.
J Intern Med 1991; 229: 125-30.
- 276- Levin NW, Lazarus JM, Nissenson AR. National Cooperative rHu Erythropoietin Study in patients with chronic renal failure--an interim report. The National Cooperative rHu Erythropoietin Study Group.
Am J Kidney Dis 1993; 22: 3-12.
- 277- Abraham PA, Opsahl JA, Keshaviah PR, Collins AJ, Whalen JJ, Asinger RW, McLain LA, Hanson G, Davis MG, Halstenson CE. Body fluid spaces and blood pressure in hemodialysis patients during amelioration of anemia with erythropoietin.
Am J Kidney Dis 1990; 16: 438-46.
- 278- Conlon PJ, Kovalik E, Schumm D, Minda S, Schwab SJ. Normalization of hematocrit in hemodialysis patients with cardiac disease does not increase blood pressure.
Ren Fail 2000; 22: 435-44.
- 279- Berns JS, Rudnick MR, Cohen RM, Bower JD, Wood BC. Effects of normal hematocrit on ambulatory blood pressure in epoetin-treated hemodialysis patients with cardiac disease.
Kidney Int 1999; 56: 253-60.
- 280- Delanty N, Vaughan C, Frucht S, Stubgen P. Erythropoietin-associated hypertensive posterior leukoencephalopathy.
Neurology 1997; 49: 686-9.
- 281- Novak BL, Force RW, Mumford BT, Solbrig RM. Erythropoietin-induced hypertensive urgency in a patient with chronic renal insufficiency: case report and review of the literature.
Pharmacotherapy 2003; 23: 265-9.
- 282- Casadevall N. Pure red cell aplasia and anti-erythropoietin antibodies in patients treated with epoetin.
Nephrol Dial Transplant 2003; 18 Suppl 8: v iii37-41.
- 283- Peces R, de la Torre M, Alcazar R, Urrea JM. Antibodies against recombinant human erythropoietin in a patient with erythropoietin-resistant anemia.
N Engl J Med 1996; 335: 523-4.
- 284- Prabhakar SS, Muhlfelder T. Antibodies to recombinant human erythropoietin causing pure red cell aplasia.
Clin Nephrol 1997; 47: 331-5.
- 285- Bergrem H, Danielson BG, Eckardt KU, Kurtz A, Stridsberg M. A case of anti-erythropoietin antibodies following recombinant human erythropoietin treatment. In: Bauer C, Koch KM, Scigalla P, eds. Erythropoietin: Molecular Physiology and clinical Application. New York: Marcel Dekker; 1993: 266-75.
- 286- Rossert J, Casadevall N, Eckardt KU. Anti-erythropoietin antibodies and pure red cell aplasia.
J Am Soc Nephrol 2004; 15: 398-406.
- 287- Kadri Z, Mayeux P, Casadevall N, Chretien S. Patients developing anti-Epo antibodies during rHuEpo treatment do not express a polymorphic variant of Epo.
Kidney Int 2004; 65: 742-3.
- 288- Macdougall IC. Pure red cell aplasia with anti-erythropoietin antibodies occurs more commonly with one formulation of epoetin alfa than another.

Curr Med Res Opin 2004; 20: 83-6.

289- Hermeling S, Schellekens H, Crommelin DJ, Jiskoot W. Micelle-associated protein in epoetin formulations: a risk factor for immunogenicity?
Pharm Res 2003; 20: 1903-7.

290- K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification.
Am J Kidney Dis 2002; 39: S1-266.