



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

RECOMMANDATIONS

Les maladies rénales chroniques peuvent être responsables d'une anémie dont la prévalence et l'importance augmentent avec la sévérité de l'insuffisance rénale. La prise en charge de cette anémie a été considérablement modifiée par l'apparition des « agents stimulant l'érythropoïèse » (ASE), qui regroupent les érythropoïétines alpha, bêta et la darbepoétin alfa. Les objectifs de cette prise en charge sont une amélioration de la qualité de vie mais aussi une réduction des complications cardiovasculaires de ces maladies rénales.

L'insuffisance rénale chronique est définie par une clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/min/1,73 m² (qui s'exprime souvent plus simplement chez l'adulte en ml/min). Les objectifs du traitement de l'anémie ne sont pas différents selon le stade de l'insuffisance rénale, avant la dialyse, en dialyse ou chez le patient transplanté.

1. DIAGNOSTIC DE L'ANÉMIE DES MALADIES RÉNALES

Toute anémie chez un patient ayant une maladie rénale chronique doit être explorée quels que soient le niveau de sa fonction rénale et la nécessité ou non de recourir à une épuration extrarénale. Cette évaluation doit être réalisée lorsque les concentrations de l'hémoglobine sont inférieures de plus de deux déviations standard à la moyenne observée dans une population ajustée sur l'âge et le sexe, soit (Grade B) :

- < 11,5 g/dl chez la femme adulte,
- < 13,5 g/dl chez l'homme adulte,
- < 12 g/dl chez l'homme de plus de 70 ans.

La prise en charge de l'anémie se justifie quel que soit l'âge. L'objectif de cette prise en charge est de corriger l'anémie afin de ralentir les complications cardiaques et d'améliorer la qualité de vie du patient.

Avant toute prescription d'ASE, un bilan initial permet d'éliminer une cause d'anémie associée à la maladie rénale chronique. Il comporte au minimum :

- la numération complète avec compte des réticulocytes (évaluation du volume corpusculaire moyen des hématies, et de la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine) ;
- le bilan martial comprenant fer sérique, transferrine, coefficient de saturation de la transferrine, ferritinémie ;
- la mesure de la CRP ;
- la mesure de la dose de dialyse chez le dialysé ;
- enfin la recherche de deux diagnostics différentiels : hypothyroïdie et gammopathie monoclonale.

Une consultation en hématologie se justifie après élimination d'une cause connue. Un bilan approfondi sera complété par un ou plusieurs des éléments suivants :

- la recherche de saignements gastro-intestinaux et gynécologiques,
- le dosage de la parathormone,
- les marqueurs d'hémolyse (haptoglobine, LDH, bilirubine et test de Coombs),
- le dosage de la vitamine B12 et de la concentration en folates intra-érythrocytaires,
- l'aluminémie,
- l'électrophorèse de l'hémoglobine,
- et le contrôle de la qualité de l'eau utilisée pour la dialyse.

2. PRISE EN CHARGE DE L'ANEMIE

2.1. CONCENTRATION CIBLE D'HEMOGLOBINE

Les cibles d'hémoglobinémie recommandées ici ne sont définies que pour les malades ayant une maladie rénale chronique et devant être traités par un ASE.

* Cf. Recommandations pour la Pratique Clinique de l'ANAES « Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte » (Septembre 2002). Il est à noter que dans les recommandations internationales, l'insuffisance rénale chronique est définie par une clairance de la créatinine inférieure à 90 ml/min/1,73 m².

Les bénéfices cliniques ne sont démontrés que chez les patients atteignant une cible d'hémoglobinémie supérieure à 11 g/dl quels que soient l'âge, le sexe et l'ethnie. Pour les patients en hémodialyse, l'hémoglobinémie retenue est celle observée avant la dialyse du milieu de semaine (Accord professionnel) ; par ailleurs elle ne doit pas dépasser 14 g/dl du fait des risques liés à l'hémoconcentration pendant la séance.

Chez le dialysé, la cible optimale d'hémoglobinémie avant la séance peut varier suivant les comorbidités :

- une hémoglobinémie supérieure à 12 g/dl n'est pas recommandée chez les patients ayant une cardiopathie grave (Grade A), sauf cas particulier, comme un angor instable ;
- il n'y a pas d'argument pour recommander une hémoglobinémie supérieure à 12 g/dl chez le diabétique, surtout en présence d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) (Grade C) ;
- les patients atteints d'hypoxémie liée à une maladie pulmonaire peuvent bénéficier d'une cible d'hémoglobinémie supérieure à 12 g/dl (Grade C) ;
- pour les patients atteints de drépanocytose homozygote, il ne faut pas dépasser une hémoglobinémie S supérieure à 30%, soit une hémoglobinémie totale de 8 g/dl (Grade C).

2.2. TRAITEMENT DE L'ANEMIE PAR LES AGENTS STIMULANT L'ERYTHROPOIESE (ASE)

Après s'être assuré de l'absence d'une cause curable de l'anémie autre que l'insuffisance rénale, un ASE doit être prescrit à tous les patients dont l'hémoglobinémie mesurée deux fois à quinze jours d'intervalle est inférieure à 11 g/dl. Ceci s'applique indifféremment aux patients ayant une maladie rénale chronique quel qu'en soit le stade, aux patients en hémodialyse ou en dialyse péritonéale, et aux patients transplantés rénaux (Grade A).

2.2.1. Voie d'administration et posologie

Les ASE peuvent être administrés par voie intraveineuse ou sous-cutanée sauf pour l'érythropoïétine alpha qui ne doit pas être administrée par voie sous-cutanée en raison de la majoration du risque d'érythroblastopénie (Grade C) (cf. section 2.2.4).

Pour les patients en hémodialyse, la voie intraveineuse peut être préférée pour le confort du patient (Grade A).

Chez les patients non hémodialisés, l'ASE est administré préférentiellement par voie sous-cutanée pour des raisons pratiques.

La dose et la fréquence d'administration doivent être déterminées en fonction du résumé des caractéristiques du produit de l'AMM.

Chez le patient non antérieurement traité par un ASE dont l'hémoglobinémie est comprise entre 10 et 11 g/dl, il n'existe pas d'argument scientifique soutenant l'utilisation d'une dose correctrice (posologie initiale) d'érythropoïétine. La dose utilisée est celle recommandée en traitement de maintenance (Accord professionnel).

La bonne tolérance des ASE a été établie chez le patient transplanté en rejet chronique, de même que dans les premiers jours après la transplantation.

2.2.2. Surveillance du traitement

La dose d'ASE doit être ajustée suivant l'évolution de l'hémoglobinémie sous traitement.

- Pendant la phase de correction initiale, l'hémoglobinémie doit être surveillée toutes les deux à quatre semaines. Son augmentation doit être de 1 à 2 g/dl/mois. Une augmentation de l'hémoglobinémie de moins d'1 g/dl/mois justifie une augmentation de la dose hebdomadaire

de 25%. Une augmentation supérieure à 2 g/dl/mois justifie un arrêt momentané ou une diminution de la dose hebdomadaire de 25 à 50% (Grade C).

- Pendant la phase d'entretien, l'hémoglobémie une fois stabilisée sera surveillée tous les un à deux mois, peut-être moins fréquemment chez les patients non dialysés. Une augmentation de l'hémoglobémie supérieure à 1 g/dl vérifiée sur deux dosages justifie de diminuer la dose de 25% ou de diminuer la fréquence d'administration de l'ASE (Grade B).
- En cas de maladie intercurrente pouvant influencer l'hémoglobémie, il est nécessaire d'augmenter la fréquence de surveillance. Il n'existe pas de protocole permettant d'adapter les doses en cas d'intervention programmée ou d'infection.
- Le compte des réticulocytes doit être fait en cas de diminution de l'hémoglobémie (Accord professionnel).

La pression artérielle doit être surveillée régulièrement pendant la phase d'initiation du traitement et jusqu'à ce que la cible soit atteinte. Une augmentation rapide du taux d'hémoglobine est cause d'hypertension artérielle. Qu'il y ait ou non traitement par un ASE, le contrôle de la pression artérielle répond aux mêmes modalités que chez tout patient ayant une maladie rénale chronique.

L'utilisation d'IEC ou d'antagonistes de l'angiotensine II peut augmenter modérément les besoins en ASE.

2.2.3. Résistance aux ASE

Une résistance aux ASE doit être suspectée :

- quand le patient n'atteint pas la cible alors qu'il reçoit plus de 300 UI/kg/semaine d'érythropoïétine ou plus de 1,5 µg/kg/semaine de darbepoétin alfa,
- ou a un besoin continu de telles doses pour maintenir la cible (Grade B).

L'observance doit être vérifiée chez les patients s'administrant eux-mêmes l'ASE.

Les causes les plus fréquentes de réponse incomplète aux ASE sont :

- la carence en fer, quelle soit absolue ou fonctionnelle,
- et les maladies infectieuses et inflammatoires.

Les conditions suivantes peuvent aussi être la cause d'une résistance : perte chronique sanguine, hyperparathyroïdie, hémoglobinopathie (thalassémie, drépanocytose), déficit en vitamines (folates, vitamine B12), myélome, autres cancers, myélofibrose, malnutrition, hémolyse, dialyse inadéquate, médicament immunosuppresseur ou cytotoxique, érythroblastopénie, intoxication à l'aluminium.

2.2.4. Erythroblastopénie

L'érythroblastopénie doit être fortement suspectée si un patient traité par érythropoïétine depuis plus de 4 semaines présente :

- une chute rapide et soudaine de l'hémoglobémie, ou la nécessité d'une transfusion d'un à deux culots globulaires par semaine pour maintenir l'hémoglobémie,
- des taux de plaquettes et de globules blancs normaux,
- et un taux de réticulocytes inférieur à $< 20 \cdot 10^9/l$.

La confirmation du diagnostic d'érythroblastopénie requiert :

- un myélogramme confirmant une cellularité normale, un taux d'érythroblastes inférieur à 5%, et un blocage de la maturation des précurseurs des lignées rouges,
- la présence d'anticorps anti-érythropoïétine dans le sérum du patient.

En l'absence d'anticorps, le bilan étiologique recherchera une infection à Parvovirus B19, un thymome, une maladie auto-immune, une toxicité médicamenteuse.

Si la liaison entre érythroblastopénie et ASE est confirmée, il est logique d'arrêter tout ASE et d'envisager un traitement immunosuppresseur.

2.3. APPORT EN FER

L'absorption digestive du fer est faible chez les patients urémiques. Il existe une perte obligatoire de fer au cours de l'hémodialyse.

L'apport en fer vise à atteindre les objectifs suivants (Grade B) :

- une ferritinémie supérieure à 100 µg/l,
- et :
- une saturation de la transferrine supérieure à 20%,
- ou un pourcentage de globules rouges hypochromes inférieur à 10%,
- ou une concentration en hémoglobine des réticulocytes supérieure à 29 pg/cellule.

Le pourcentage de globules rouges hypochromes et la concentration en hémoglobine des réticulocytes ne sont pas des examens de routine.

En cas de ferritinémie inférieure à 12 µg/l (carence martiale vraie) une démarche diagnostique spécifique doit être entreprise pour en rechercher la cause : l'anémie est alors attribuée à la carence martiale et dans ce cas l'administration de fer en constituera le seul traitement initial.

2.3.1. Patients en hémodialyse

Tous les patients dialysés ayant une anémie traitée par un ASE doivent recevoir une supplémentation en fer pour maintenir ou atteindre les cibles d'hémoglobinémie (Grade B).

Les objectifs du traitement martial sont bien définis chez le patient hémodialysé. Pour atteindre les critères minimums recommandés dans une unité de dialyse, il est nécessaire d'avoir comme cibles pour chaque patient une ferritinémie de l'ordre de 200 à 500 µg/l, une saturation de la transferrine entre 30 et 40%, un pourcentage de globules rouges hypochromes inférieur à 2,5%, une concentration corpusculaire des réticulocytes aux environs de 35 pg/cellule (Grade C).

La voie intraveineuse est la voie optimale pour l'administration du fer chez les patients en hémodialyse (Grade A). La dose optimale de fer est de 25 à 150 mg/semaine (Grade B). Aucune recommandation définitive ne peut être faite pour la fréquence optimale d'administration. L'administration de fer est arrêtée lorsque la ferritinémie est supérieure à 500 µg/l (Accord professionnel).

Les réserves en fer doivent être régulièrement évaluées par le dosage de la ferritinémie. Les mesures devront être réalisées au moins une semaine après l'arrêt de toute administration intraveineuse de fer (Grade B).

Pour rechercher un déficit fonctionnel en fer, le pourcentage de globules rouges hypochromes est le marqueur le plus sensible. Si cette mesure n'est pas disponible, la saturation de la transferrine peut être utilisée. La concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine des réticulocytes est une autre option pour rechercher un déficit fonctionnel en fer (Grade B).

Une carence fonctionnelle en fer est évoquée devant :

- un taux de globules rouges hypochromes supérieur à 2,5% : la carence est patente pour un taux supérieur à 10% ;
- un taux d'hémoglobine des réticulocytes inférieur à 29 pg/cellule.

Ces marqueurs ne sont pas modifiés en cas de syndrome inflammatoire.

2.3.2. Patients non hémodialysés

Chez les patients non-hémodialysés, les protocoles d'administration du fer sont moins bien définis. L'existence de signes de carence ferrique doit bien sûr conduire à une supplémentation. La voie orale peut être utilisée en début de traitement. La voie IV est discutée en cas de mauvaise tolérance du fer per os ou pour une carence ferrique ne répondant pas à une administration orale de fer. Dans ce dernier cas, en cas de bonne observance et bonne tolérance du fer per os, la recherche de pertes sanguines occultes paraît souhaitable. La co-administration de vitamine C et la prise du fer en dehors des repas facilitent l'absorption digestive du fer.

2.4. OPTIMISATION DE LA DIALYSE ET DE L'ETAT NUTRITIONNEL

Une dialyse adéquate contribue à la correction de l'anémie. La dénutrition aggrave l'anémie. Une nutrition adéquate chez les patients en dialyse est essentielle.

2.5. TRAITEMENT DE L'ANEMIE PAR VITAMINES OU ADJUVANTS AUTRES QUE LE FER

Ces traitements adjuvants sont définis comme des traitements qui peuvent aider à optimiser la réponse au traitement par les ASE. Le premier traitement adjuvant des ASE est le fer.

2.5.1. Vitamines

Chez les patients en insuffisance rénale chronique, les suppléments vitaminiques à faible dose utilisés seuls ne permettent pas d'augmenter l'hémoglobine. Cependant, des doses pharmacologiques de certaines vitamines (C, B12, acide folique) peuvent améliorer le contrôle de l'anémie quand elles sont combinées au traitement par ASE (Grade B).

Chez les patients ayant des stocks ferriques suffisants, l'administration de vitamine C permet la mobilisation du fer vers le secteur fonctionnel. La correction d'un déficit en vitamine C, propre aux dialysés, peut diminuer la résistance aux ASE. Les suppléments prolongés à forte dose de vitamine C nécessitent une surveillance de l'oxalémie (Grade B).

La supplémentation en acide folique et en vitamine B12 chez les patients anémiques dialysés recevant une nutrition adéquate n'a pas d'effet sur l'hémoglobine, hormis carence vraie.

2.5.2. L-carnitine

La résistance aux ASE peut être un des signes de carence en L-carnitine. Certains patients hémodialysés peuvent bénéficier d'une supplémentation en L-carnitine mais cet adjuvant n'est pas recommandé en pratique générale d'hémodialyse (Grade B).

2.5.3. Androgènes

Les androgènes stimulent l'érythropoïèse chez certains patients mais le risque d'effets indésirables limite leur utilisation (Grade B). Sauf cas exceptionnel, il n'y a plus de place pour leur prescription (Accord professionnel).

2.6. TRAITEMENT DE L'ANEMIE PAR TRANSFUSION

Les transfusions doivent être évitées autant que faire se peut chez les malades rénaux chroniques et chez les patients en attente de transplantation (risque d'allo-immunisation). Chez les autres patients les ASE sont préférables (absence de risque transfusionnel) (Grade B).

Les seules indications des transfusions chez ces patients sont :

- une anémie symptomatique (fatigue, angor, dyspnée) et un facteur de risque associé tel que diabète, insuffisance cardiaque, coronaropathie, artériopathie oblitérante des membres inférieurs, grand âge ;
- une aggravation aiguë de l'anémie par perte sanguine (hémorragie ou chirurgie), hémolyse, ou résistance (Grade C).

Pour les définitions des seuils transfusionnels, des volumes à transfuser, et de la vitesse optimale de correction on se reportera aux recommandations de bonne pratique des transfusions de globules rouges.

MESSAGES DESTINES AUX MEDECINS GENERALISTES

- Devant tout patient ayant une maladie rénale chronique et une hémoglobinémie inférieure à 11 g/dl, il est recommandé de :
 - rechercher une cause extra-rénale de l'anémie (la première des causes est la carence en fer) ;
 - traiter la carence en fer, si elle existe ;
 - proposer un traitement par un agent stimulant de l'érythropoïèse (ASE : érythropoïétine alpha ou bêta, ou darbepoétin alfa), après s'être assuré de l'absence d'une cause curable de l'anémie autre que l'insuffisance rénale.
- L'objectif de cette prise en charge est de corriger l'anémie afin de ralentir la progression des complications cardiaques et d'améliorer la qualité de vie du patient.
- Le bilan martial comprend le dosage du fer sérique, de la transferrine, de la ferritine et le calcul du coefficient de saturation de la transferrine.
- Les bénéfices cliniques des ASE ne sont démontrés que chez les patients atteignant une cible d'hémoglobinémie supérieure à 11 g/dl.
- La pression artérielle doit être surveillée régulièrement pendant la phase d'initiation du traitement par ASE.
- Une résistance aux ASE doit être suspectée quand le patient :
 - n'atteint pas la cible alors qu'il reçoit plus de 300 UI/kg/semaine d'érythropoïétine alpha ou bêta ou plus de 1,5 µg/kg/semaine de darbepoétin alfa ;
 - ou a un besoin continu de telles doses pour maintenir une hémoglobinémie 11 g/dl.