

DUTER

Diplôme Universitaire des
Techniques d'Epuration Extra-Rénale

<https://duter.unistra.fr>

1

Anémie de la MRC

Pierre Bataille
Centre Hospitalier de Boulogne sur Mer

Boulogne sur Mer, Avril 2025



2

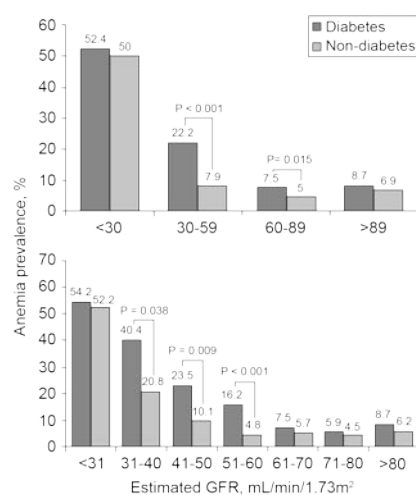
Plan

- Epidémiologie
- Complications associées à l'anémie
- Physiopathologie
- Diagnostic et évaluation de l'anémie
- Correction de la carence martiale
- Les Epoetines
- Les stabilisateurs de HIF ou HIF-PHI
- Prise en charge de l'anémie au cours de l'IRCT



3

Anémie (< 12g/dl H et < 11g/dl F) et MRC



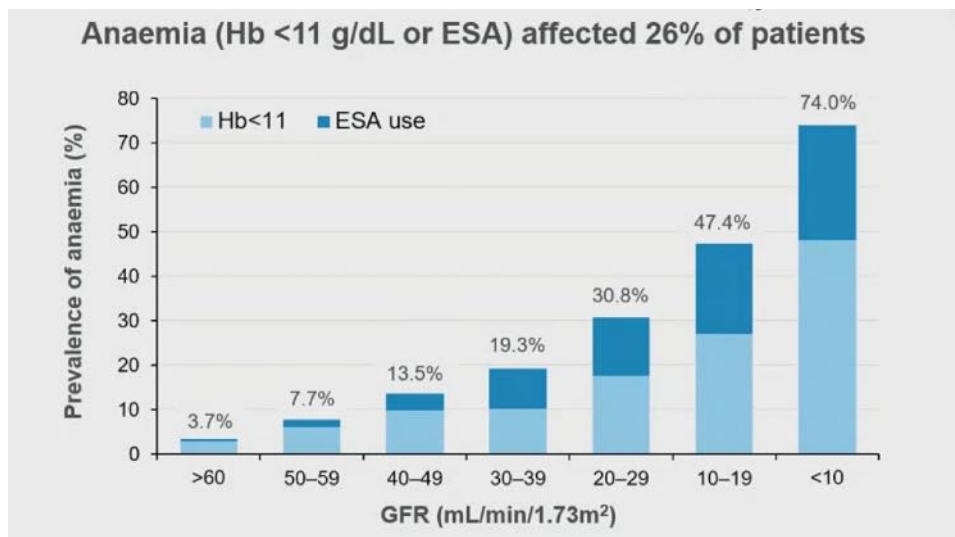
*Prévalence d'autant plus élevée
que le DFG est altéré
et chez le diabétique*

Fishbane S, Am J Kidney Dis, 2018



4

Anémie au cours de la MRC



4 cohortes observationnelles (Italie), n = 3052 patients

De Nicola L, Naples, 2020

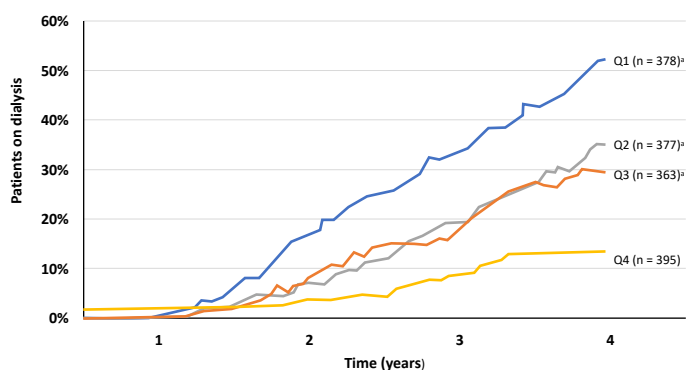


5

Anémie au cours de la MRC, un risque accru de progression vers l'IRCT

6

Progression vers IRCT pour 1513 participants de l'étude RENAAL



Baseline Hb by quartile (Q, g/dL)

Q1: 6.8–11.3

Q2: 11.3–12.5

Q3: 12.5–13.8

Q4: 13.8–18.0

Mohanram A, Kidney Int, 2004



6

CORRECTION OF THE ANEMIA OF END-STAGE RENAL DISEASE WITH RECOMBINANT HUMAN ERYTHROPOIETIN

Results of a Combined Phase I and II Clinical Trial*

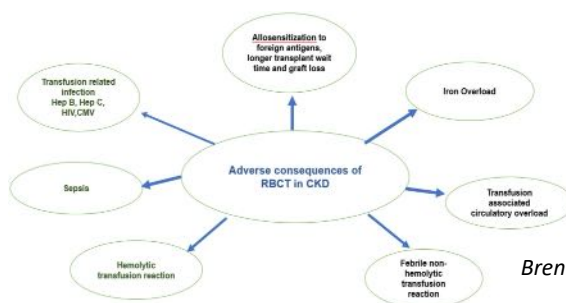
JOSEPH W. ESCHBACH, M.D., JOAN C. EGRIE, PH.D., MICHAEL R. DOWNING, PH.D.,
JEFFREY K. BROWNE, PH.D., AND JOHN W. ADAMSON, M.D.

These results demonstrate that recombinant human erythropoietin is effective, can eliminate the need for transfusions with their risks of immunologic sensitization, infection, and iron overload, and can restore the hematocrit to normal in many patients with the anemia of end-stage renal disease. (N Engl J Med 1987; 316: 73-8.)



7

Risques liés à la transfusion



Brenner N, J Nephrol, 2020

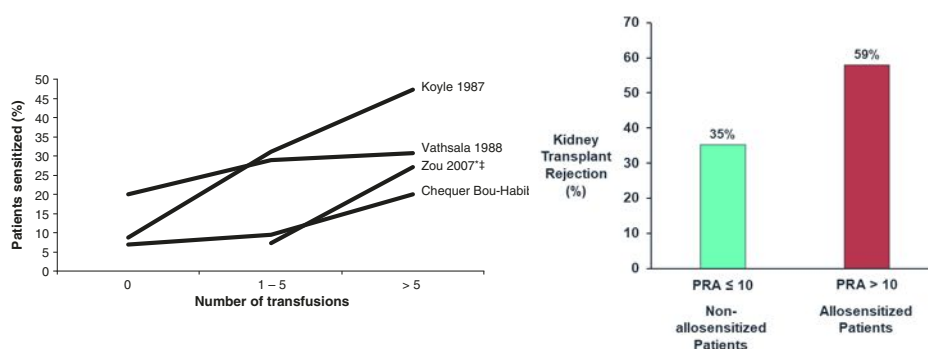
Organism	Risk Estimate
HIV-1	1 in 2.3 million
Hepatitis B	1 in 350,000
Hepatitis C	1 in 1.8 million
HTLV-1/2	1 in 2 million
WNV	Low
Syphilis	Low (none reported in last 40 years)
Trypanosoma cruzi	Low (10-20% in endemic areas, none in US)
Babesia	Low
Malaria	Low
Bacteria	1 in 3000 cellular blood components

Tanhehco YC, Sem Dial, 2012



8

Transfusion et Transplantation



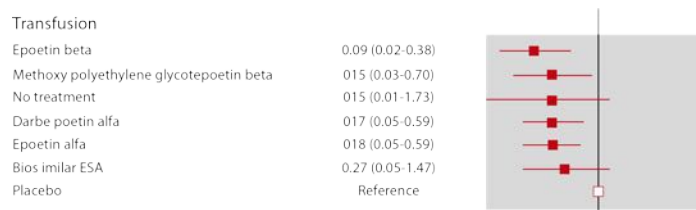
Scornik JC, BMC Nephrology 2013

Bostock IC, Transplant Immunol, 2013



9

ASE et Transfusions en dialyse



19 études, 9049 patients

→ Réduction des transfusions sous ESA (RR 0.09 - 0.18)

Palmer S, Cochrane Review, 2014

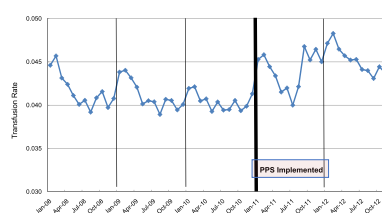


10

Recommandations et Remboursement: Impact sur la transfusion

Parameter	Target Hemoglobin		p
	9.5 to 11.5 g/dl	13.5 to 14.5 g/dl	
Transfusions as rates			
transfusions per patient	0.94 (0.62, 1.26)	0.37 (0.20, 0.37)	0.00
follow-up (yr)	1.42 (1.35, 1.49)	1.41 (1.34, 1.48)	0.82
transfusion rate (per patient per year)	0.66 (0.59, 0.74)	0.26 (0.22, 0.32)	<0.0001
transfusion rate ratio	1 (reference category)	0.40 (0.32, 0.50)	
pretransfusion hemoglobin (g/dl)	7.7 (7.5, 7.9)	8.1 (7.6, 8.5)	0.09

Foley R, Clin J Am Soc Nephrol, 2011

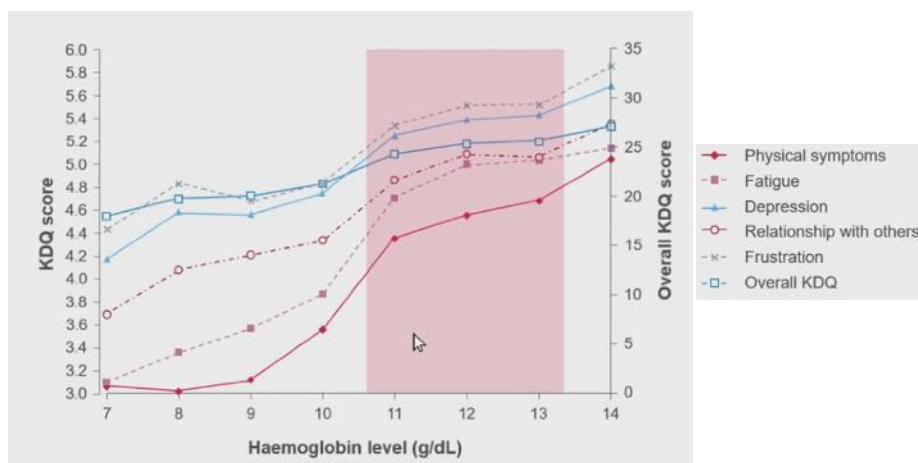


Hirth RA, Am J Kidney Dis, 2014



11

QOL et Cible d'hémoglobine

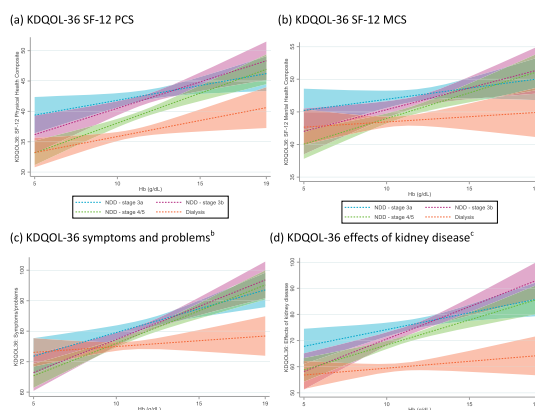


Lefebvre P, Curr Med Res Opin, 2006



12

KDQOL-SF36, Cibles d'hémoglobine, IRC et Dialyse



Multicentriques (France, Allemagne, USA, Chine, Italie, Espagne, UK), 5276 pts

Seuil d'amélioration, 11 gr/dl pour dimension physique, psychique et symptômes

Van Haalen H, BMC Nephrology 2020



13

Anémie et Cœur

50 % des patients IRC 4 ou 5
développent une HVG (1)

Association anémie et HVG

→ risque d'infarctus ou décès X par 4

(2)

(n=2423, RR 4,15, IC 95% 2,62-6,56)

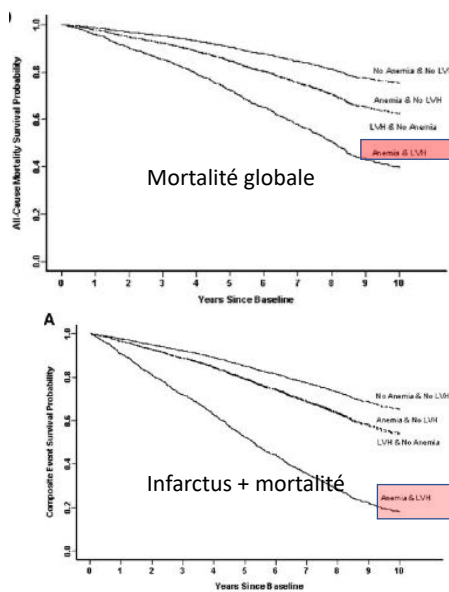
→ risque de décès toute cause x par 3

(2)

(n=2423, RR 3,3, IC95% 2,04-5,34)

1) Gansewoort RC, Lancet 2013

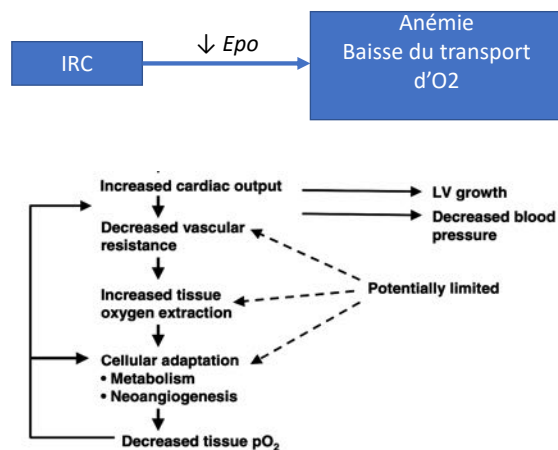
2) Weiner DE, J Am Soc Nephrol, 2005



14

Anémie et développement de l'HVG

HVG, conséquence de l'augmentation du débit cardiaque visant à assurer l'oxygénation optimale des organes vitaux

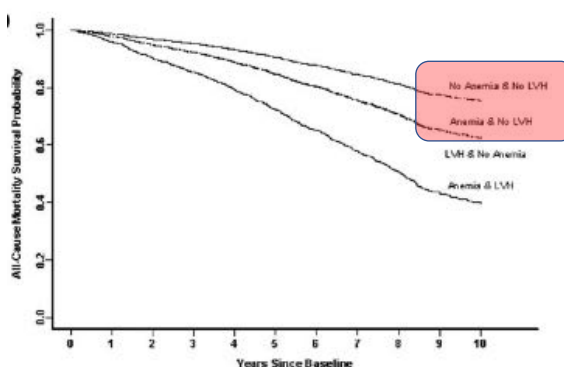


Eckardt KE, *Nephrol Dial Transplant*, 2001



15

Anémie et risque de décès toutes causes au cours de la MRC



RR de décès augmenté de 65% pour la mortalité globale (IC 95% 1,39-2,04)
 N =2423 patients avec MRC (cohortes ARIC, CHS, FHS, FOS), suivi médian 109 mois, DFG entre 15 et 60
 Correction pour âge, sexe, tabac, antécédents CV, HTA, PAS, DFG, niveau d'étude

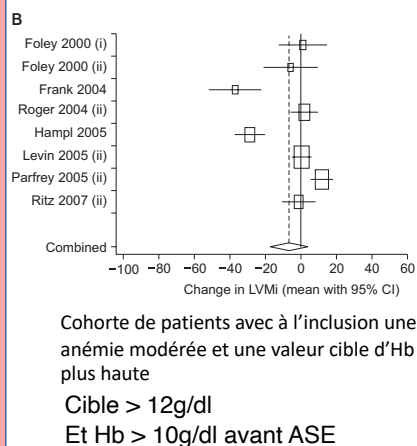
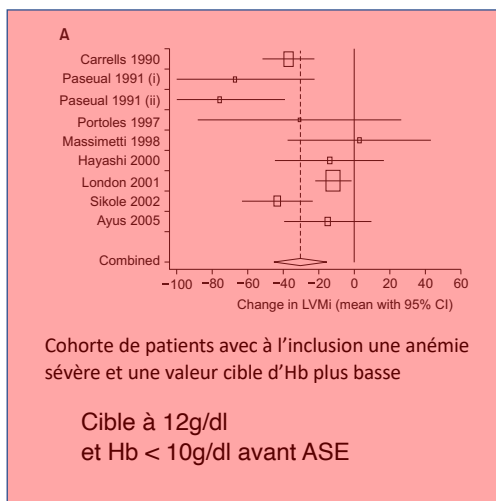
Weiner DE, *J Am Soc Nephrol*, 2005



16

Régression de l'HVG

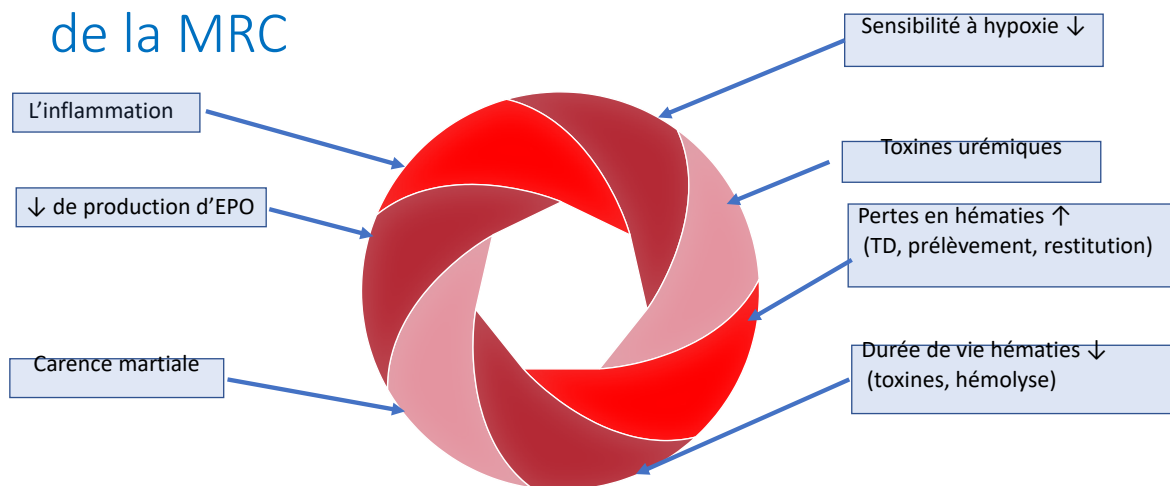
→ Oui si anémie importante initiale et cible Hb < 12g/dl



Parfrey PS, Clin J Am Soc Nephrol, 2009

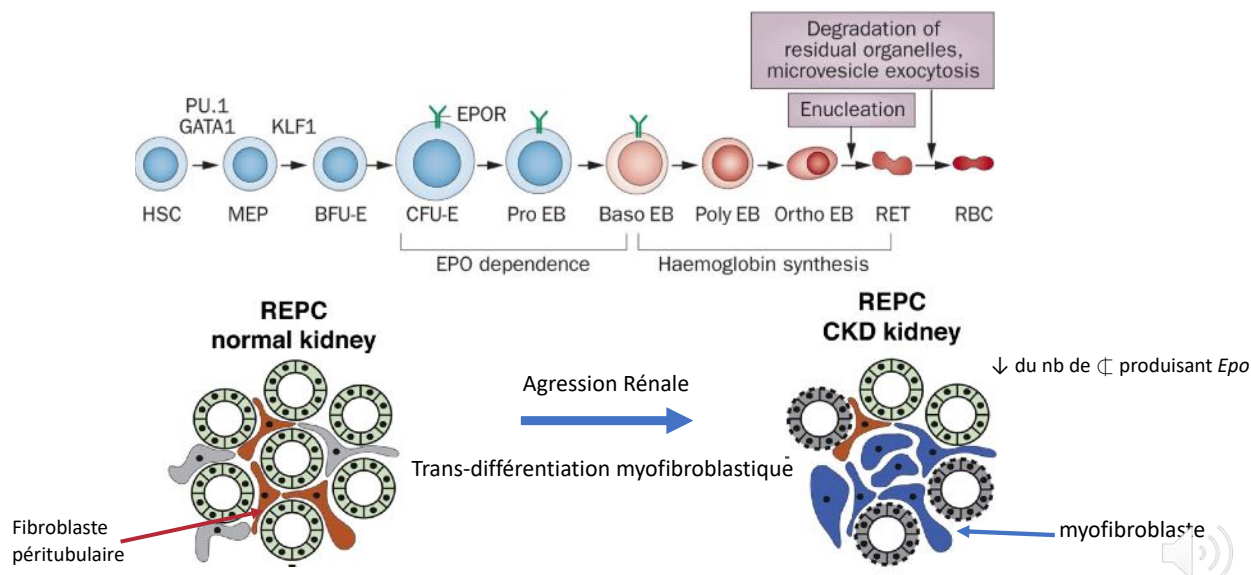
17

Facteurs étiologiques contribuant à l'anémie de la MRC



18

Erythropoïèse et MRC

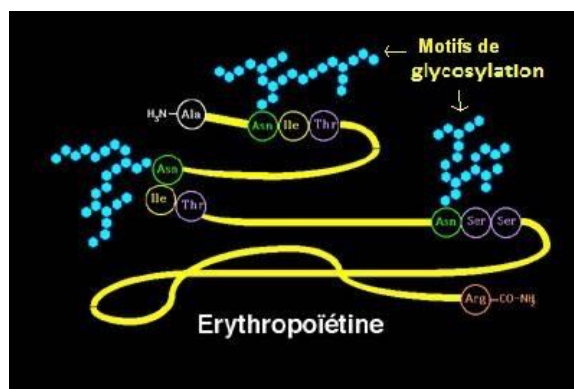


19

L'Erythropoïétine

**Glycoprotéine
transmembranaire
(34 000 daltons)**

Polypeptide, 165 AA + hydrates de
carbone (40 % du poids)
Acide sialique 15%
Gène sur chromosome 7



20

Erythropoïèse et MRC

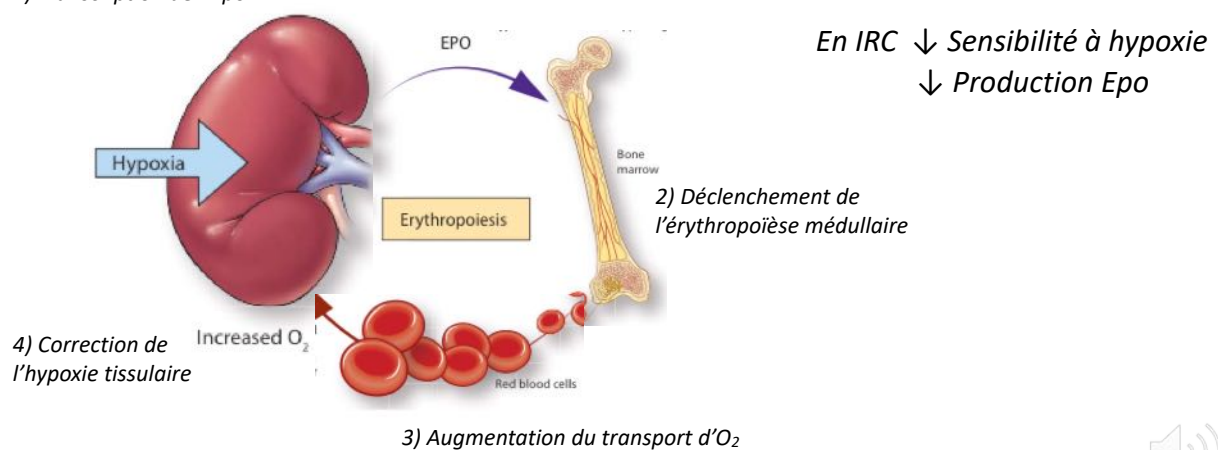
HIF **HRE** → ↑ Epo/Epo R
 ↓ Hepcidine
 ↑ Dcyt, DMT1
 ↑ Transferrine/Transferrine R
 ↑ Céruléoplasmine

D'après Locatelli F, Am J Nephrol 2019

21

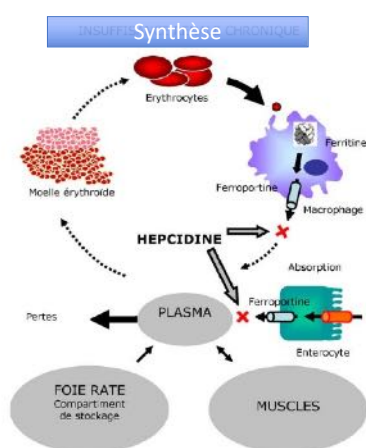
Régulation de l'érythropoïèse au cours de la MRC

1) Transcription de l'Epo



22

Métabolisme du fer



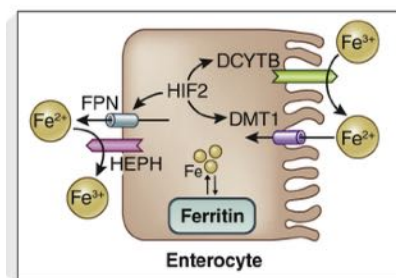
Besoin quotidien
Variable (fct érythropoïèse)

Stock
4gr (2,5 gr dans Hb et 1gr hépatique)

Recyclage à partir du SRE (ferritine)
25 à 30 mg par jour

Un transporteur, la transferrine

Une hormone clef, l'hepcidine
(peptide 25 AA)
(protection contre la surcharge en fer)

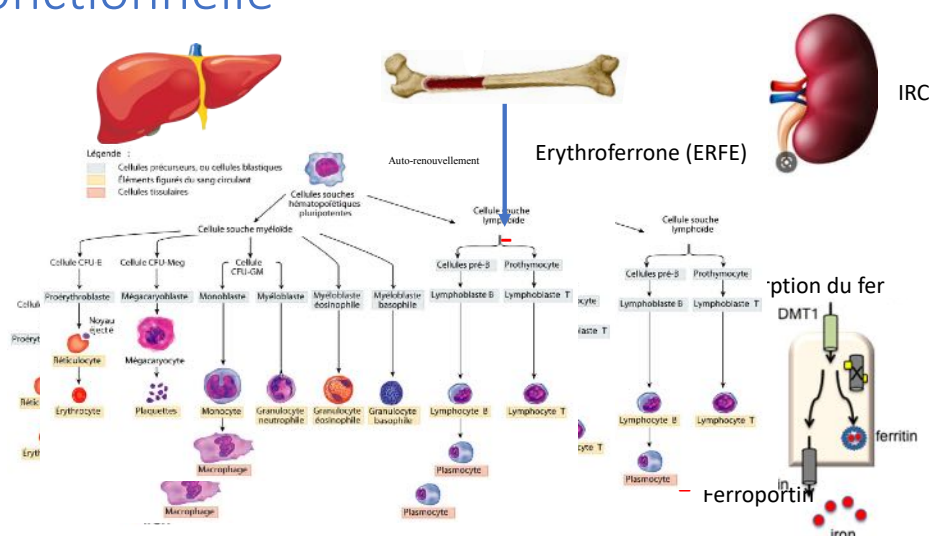


Absorption Fe²⁺
(1 à 2 mg /j)



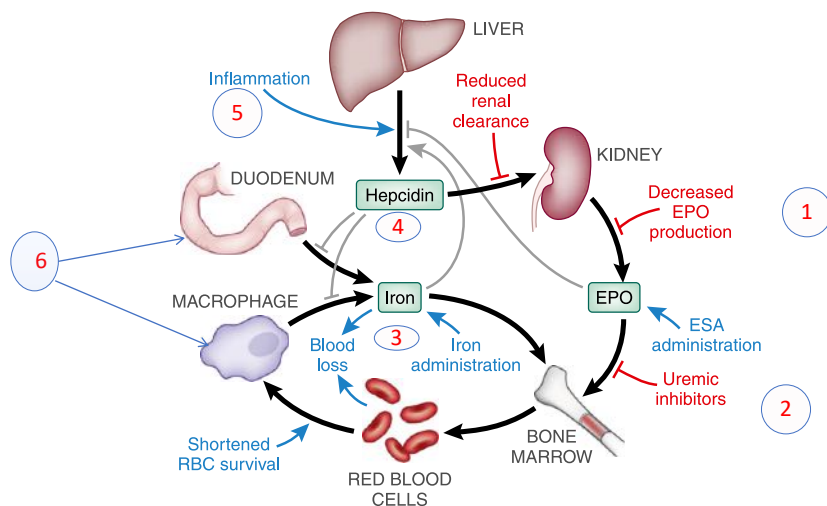
23

Hepcidine, le facteur de la carence martiale fonctionnelle



24

Mécanismes de l'anémie de la MRC, Synthèse



25

Diagnostic et évaluation de l'anémie

Définition de l'anémie selon WHO

[Hb] < 13g/dl homme ou femme ménopausée ou < 12g/dl si femme non-ménopausée
 Enfant si [Hb] < 11 g/dl 0,5 à 5 ans, <11,5 g/dl 5 à 12 ans, < 12 g/dl 12 à 15 ans

Examens complémentaires indispensables

Hémogramme complet, réticulocytes, plaquettes,
 Ferritinémie, TSAT
 dosage vitamine B12 et folates
 TSH^x, électrophorèse^x

Evaluation

Patient non-anémique, 1 fois/an stade 3, 2 fois/an stade 4-5ND, 3 fois/an HD ou DP
 Patient anémique non traitée par ASE, 1 fois/ 3 mois stade 3-5ND et DP, une fois/mos HD

KDIGO, 2012

26

Diagnostic de la carence martiale au cours de la MRC

Pour une érythropoïèse optimale, besoin en fer « mobilisable »

Utilisation du fer au cours de la MRC

Absence de paramètre précis permettant d'évaluer le fer mobilisable difficile ⁽¹⁾

Etat inflammatoire → production d'Hepcidine limitant la mobilisation du fer (diminution de l'absorption et du transport à partir des compartiments de stockage).

Apport en fer → augmente la production d'Hepcidine

Toxicité de l'Hepcidine: → activation des macrophages (instabilité des plaques d'athérome ⁽²⁾)

→ *En résumé, au cours de la MRC, mobilisation du fer non optimale notamment en raison de la fréquence d'un syndrome inflammatoire*

1) Besarab A, Nephrol Dial Transplant, 2021
2) Sullivan JJ, Exp Biol Med, 2007



27

Diagnostic de la carence martiale

1) Carence absolue

critères usuels : TSAT $\leq$ 20% ou ferritinémie $\leq$ 100 ng/ml ou 200 ng/ml si HD

2) Carence fonctionnelle (stock adéquat mais mobilisation insuffisante pour une érythropoïèse efficiente)

critères usuels : TSAT $\leq$ 20 % mais ferritinémie $>$ 100 ou 200 ng/ml

Une meilleure définition, quels sont les patients qui vont répondre à un apport en fer ?

% de GR hypochrome (seuil $>$ 6%)

Contenu insuffisant en hémoglobine des réticulocytes (CHR) (donné par l'automate) (seuil $<$ 29 pg)

Attention ni % hypochrome, ni CHR utilisables si hémoglobinopathie



28

Prévalence de la carence martiale dans la MRC

Définition: ferritinémie < 100 µg/L ou TSAT <20%

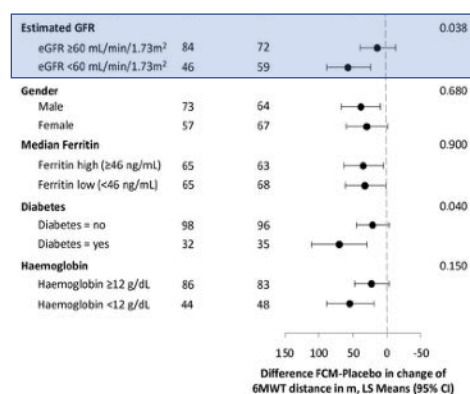
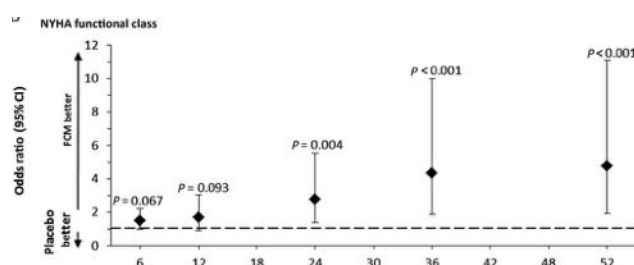
	Cohorte n = 1211	Stade 1 n = 62	Stade 2 n = 226	Stade 3A n = 280	Stade 3B n = 345	Stade 4 n = 295
Hb (g/dL)	12.5 ± 1.8	13.7 ± 1.9	13.1 ± 1.6	13.0 ± 1.6	12.3 ± 1.7	11.6 ± 1.7
Ferritine (µg/L)	249 ± 343	216 ± 266	232 ± 311	205 ± 201	267 ± 407	290 ± 400
Ferritine > 100 µg/L	70.4 %	59.7 %	68.6 %	66.2 %	71.5 %	77.1 %
CST (%)	25.2	26.0	25.9	25.4	25.6	24.0
CST > 20%	69 %	66 %	72 %	69 %	71 %	65 %
Carence martiale	47.1 %	51.6 %	46.0 %	49.8 %	44.4 %	47.4 %
Traitement par fer (IV, n)	11.1 %	4.8 % (1)	7.5 % (4)	6.4 % (3)	11.3 % (8)	19.7 % (17)
Traitement par ASE	241	3	26	40	71	99

Choukroun G, Néphrol Therap, 2022

29

Conséquences de la carence martiale

- Une érythropoïèse non-optimale
- ↑ décompensation cardiaque même en l'absence d'anémie (dysfonctionnement mitochondrial)
- Syndrome de jambe sans repos
- Trouble cognitif ?
- ↑ Calcifications vasculaires ? (défaut de synthèse)



Ponikowski P, Eur Heart J, 2015

30

Traitement de la carence martiale

Voie entérale

- 1) Dose: 100 à 200 mg de fer élément par jour (1 à 3 prises)
- 2) Produits
 - Sels ferreux (sulfate, gluconate, fumarate)
 - Pas de supériorité des formes retards (absorption proximale jéuno-iléale)
- 3) Améliorer l'absorption du fer
 - A distance des repas***, pas d'anti-acides, prise avec un jus d'orange, évite les interférences médicamenteuses
 - défaut d'absorption si syndrome inflammatoire (impact de l'hepcidine)
- 4) Améliorer la tolérance digestive
 - Effets secondaires fréquents inconfort gastrique, diarrhée, constipation, oesophagite
 - 60 % de patients avec épigastralgie
 - Pour réduire ses effets 2nd, prendre avec les repas (mais ↓ de 40% de l'absorption) et petites doses
- 5) Surveiller l'efficacité
 - Durée 2 à 3 mois
 - Correction du bilan en 4 à 6 semaines



31

Traitement de la carence martiale

Voie parentérale

Produits disponibles en France :

Carboxymaltose ferrique (Ferinject ®) et Hydroxide ferrique-saccharose (Venofer ® et génériques)

Posologie

Carboxymaltose ferrique dose max 15 mg /kg IV ou 20 mg/kg en perfusion en 15 à 30 mn minimum, dose cumulée max 1gr /semaine

Hydroxyde ferrique-saccharose dose max 300 mg par injection et 1 à 3 injections par semaine (intervalle 48H) en 90 minutes minimum pour 300 mg

Prudence

Eviter le stress oxydant (fer NTBI ou labile lié aux trop fortes posologies)

Attention aux extravasations (toxicité veineuse)

Risque de réaction anaphylactique/anaphylactoïde → chariot d'urgence et protocole de réanimation

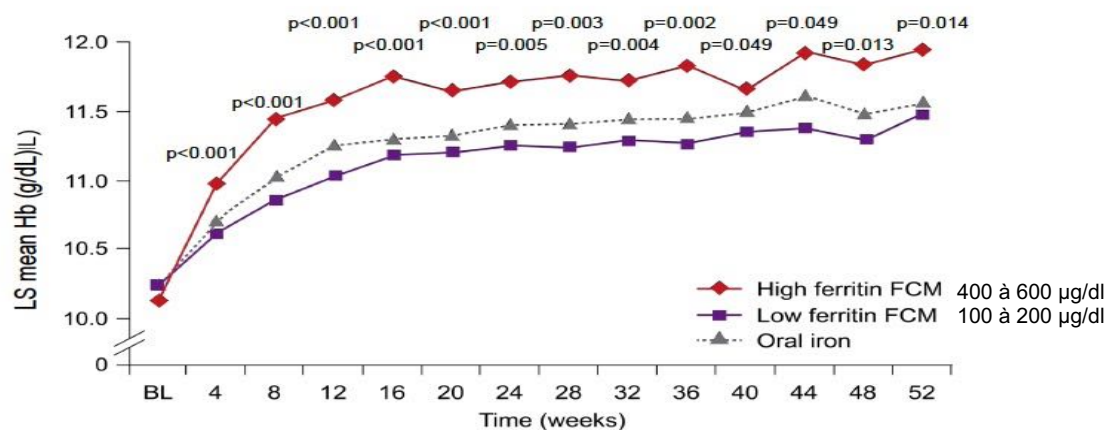
Surveillance 30 mn après la perfusion

Risque d'hypophosphatémie (> carboxymaltose ferrique) souvent pauci-symptomatique (nadir 14 j post inj.)



32

FIND –CKD study, voie orale ou voie injectable ?

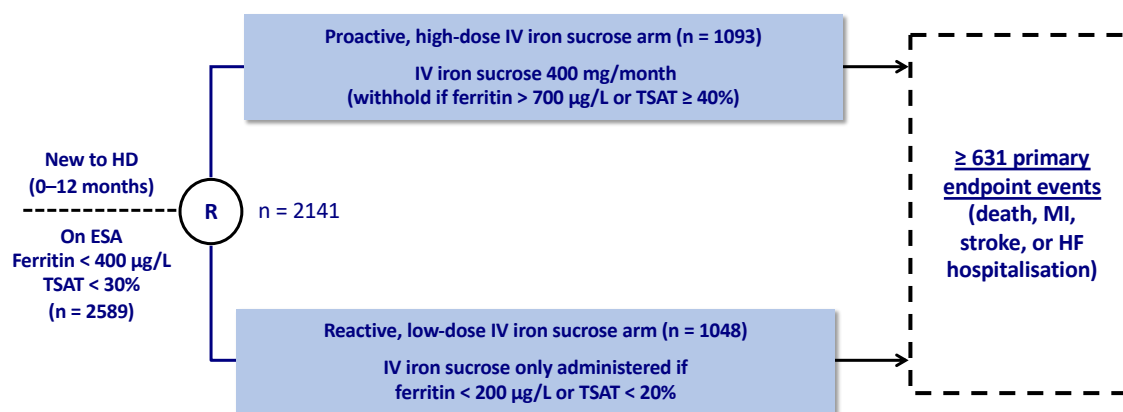


MRC, anémie avec TSAT < 20% ou Ferritinémie < 100 µg/dl

McDougall IC, Nephrol Dial Transplant, 2014

33

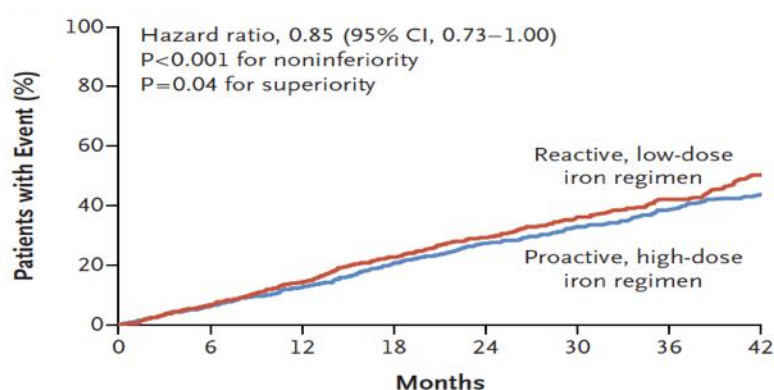
PIVOTAL Trial, traitement proactif de la carence martiale en dialyse



Adapted from Macdougall IC et al., Am J Nephrol 2018; Macdougall IC et al., N Engl J Med 2019

34

PIVOTAL TRIAL, traitement proactif de la carence martiale en dialyse



Composite: Décès, IDM et AVC non fatals + hospitalisation pour IC

Macdougall IC et al., *N Engl J Med* 2019



35

Quel(s) seuil(s) pour traiter la carence martiale d'un patient anémique ?



	KDIGO	ERBP	NICE
Iron deficiency (ESA-naïve)	SF $\leq$ 500 μ g/L <u>and</u> TSAT $\leq$ 30%	SF $<$ 200 μ g/L <u>and</u> TSAT $<$ 25%	For IDA: SF $<$ 100 μ g/L <u>and</u> TSAT $<$ 20%
Iron deficiency (on ESA therapy)	SF $\leq$ 500 μ g/L <u>and</u> TSAT $\leq$ 30%	SF $<$ 300 μ g/L <u>and</u> TSAT $<$ 30%	SF is recommended for assessment of <i>iron overload</i> ; SF levels should not rise above 800 μ g/L

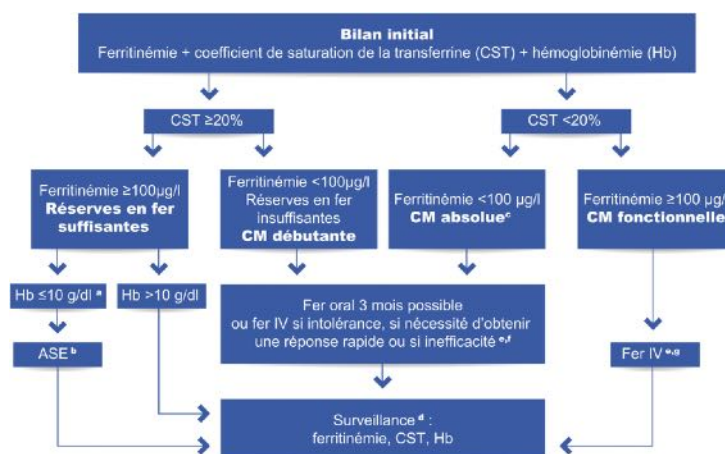
Absolute iron deficiency : SF $<$ 100 μ g/L and TSAT $<$ 20 %

Kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Work Group. *Kidney Int Suppl* 2012; Locatelli F et al. ERBP Guidelines. *Nephrol Dial Transplant* 2013; NICE Guideline NG8. Chronic kidney disease: managing anaemia 2015



36

En pratique, traitement de la carence martiale au cours de la MRC



Guibergia C, Nephrol et Therap, 2022

37

Les Epoétines

Epoétines α ou β

Technique de l'ADN recombinant, à partir de $\square$ de mammifères

→ obtenir une époétine de synthèse similaire à l'érythropoïétine (glycosylation et repliement)

Exemple epo α ou β à partir de cellule CHO (4 chaînes glycosylées)

$\frac{1}{2}$ vie 4 à 13 heures voie IV et 13 à 41 heures voie S/C

Epoétines d'action prolongée

Darbépoétines α : modification du gène → 2 sites de glycosylation supplémentaires

$\frac{1}{2}$ vie X par 4 / epo α

Méthoxy-polyéthylène glycol-epoétine β : pégylation de l'époétine β

$\frac{1}{2}$ vie de 134 à 136 heures en fonction de la voie IV ou S/C

Biosimilaires

Copie du mode de fabrication initiale, donc origine biologique

→ non strictement identique ($\neq$ du générique), donc comparable mais non substituable

En France, Binocrit® (similaire à epo α), Retacrit® (epo zéta), Eporatio® (epo θ)

38

Posologies Epoétines, phase de correction

Agents stimulant l'érythropoïèse (ASE)		Chez l'adulte	Chez l'enfant
ASE à demi-vie courte	EPREX (époétine alfa)	3 x 50 UI/kg/sem. pour la pré dialyse et l'hémodialyse 2 x 50 UI/kg/sem. pour la dialyse péritonéale Adaptation mensuelle par paliers de 25 UI/kg/injection	Comme chez l'adulte
	BINOCRIT (époétine alfa) biosimilaire d'EPREX (voie I.V. uniquement)		
	RETACRIT (époétine zêta) biosimilaire d'EPREX		
	NEORECORMON (époétine bêta)	3 x 40 UI/kg/sem. en IV ou 3 x 20 UI/kg/sem. en SC Adaptation mensuelle par paliers de 25 %, sans dépasser 720 UI/kg/sem. (NEORECORMON) ou 700 UI/kg/sem. (EPORATIO)	Comme chez l'adulte
	EPORATIO (époétine thêta)		Non indiqué
ASE à demi-vie longue	ARANESP (darbepoétine alfa)	1 x 0,45 µg/kg/sem. (1 x 0,75 µg/kg/2 sem. en pré dialyse) Adaptation mensuelle par paliers de 25 %	Avant 1 an : non indiqué ≥ 11 ans : comme chez l'adulte
	MIRCERA (époétine bêta-MPG [méthoxy-polyéthylène glycol])	Non dialysé : 1 x 0,6 µg/kg/2 sem. ou 1 x 1,2 µg/kg/mois Dialysé : 1 x 1,2 µg/kg/mois Adaptation mensuelle par paliers de 25 %	Non indiqué



HAS, 2013

39

Posologies Epoétines, en entretien

Agents stimulant l'érythropoïèse (ASE)		Chez l'adulte			Chez l'enfant
		Prédialyse	Dialyse péritonéale	Hémodialyse	
ASE à demi-vie courte	EPREX (époétine alfa)	Jusqu'à 450 UI/kg/sem. en 3 injections par semaine	50 à 100 UI/kg/sem. en 2 injections égales par semaine	75 à 300 UI/kg/sem. en 1 à 3 injections par semaine	90 à 450 UI/kg/sem. en 1 à 3 injections par semaine en fonction du poids
	BINOCRIT (époétine alfa) biosimilaire d'EPREX (voie I.V. uniquement)				
	RETACRIT (époétine zêta) biosimilaire d'EPREX				
	NEORECORMON (époétine bêta)	3 x 40 UI/kg/sem. en IV ou 3 x 20 UI/kg/sem. en SC Adaptation mensuelle par paliers de 20 UI/kg/injection sans dépasser 720 UI/kg/sem.			Comme chez l'adulte
	EPORATIO (époétine thêta)	1 à 3 injections/sem. à la dose requise (adaptation par paliers de 25 % si besoin) sans dépasser 700 UI/kg/sem.			Non indiqué
ASE à demi-vie longue	ARANESP (darbepoetine alfa)	1 injection/sem. ou toutes les 2 semaines (ou par mois en prédialyse) à la dose requise			Avant 1 an : non indiqué ≥ 11 ans : comme chez l'adulte
	MIRCERA (époétine bêta-MPG [méthoxy-polyéthylène glycol])	1 injection mensuelle à la dose requise			Non indiqué



HAS, 2013

40

Modalités du traitement par rhEpo

Traiter les causes curables avant utilisation ASE (2B)

Initiation ASE pour les patients dialysés ou non (1)

Si Hb < 10 (2D), entre 9 et 10* g/dl

Pour IRC non dialysé: voie S/c, 2C (1)

Cibles	Référentiels	Cible Hb gr/dl (avant branchement)
	KDOQI (USA) 2006	11-12
	KDIGO (Monde) 2012	10-11,5
	ERBP (Europe) 2009	11-12
	ERBP (Europe) 2013	10-12

* *Individualisation*

Prendre en compte la vitesse de décroissance d'Hb
Évaluer les risques de la transfusion
(immunisation si projet greffe)
Évaluer les symptômes liés à l'anémie

1) KDIGO 2012



41

Posologies de rhEPO

➔ *Eviter correction trop rapide de l'anémie*

pour réduire le risque thrombotique et d'HTA
(≤ 1g/dl sur un mois)

➔ *Eviter les fortes posologies de rhEPO*

Ne pas dépasser le double de la posologie maximale ajustée au poids
ou de celle ayant déjà donnée une stabilité initiale ajustée au poids, 2D

Produits	Poso max	Dose max pour 75kg
Epo α ou β	200 à 250 kg/S	5000 UI x 3 /S
Darbopoetine	2 à 2,5 µg/kg/15 j	150 µg/15J
MPG epoétine	4 à 5 µg /kg /mois	300 µg /mois

Discuter une transfusion pour patients à risque de trop forte dose d'ASE
(cancer actif ou ancien, antécédents d'AVC)

KDIGO, 2012



42

Erythroblastopénie et rhEpo

- Prévalence 46/100 000 pts année, en 2003
- 92 % voie S/C et Epo α^{+++}
- Clinique :
 - Anémie brutale (- 1g/ S)
 - Réticulocytes < 10 000 / mm³
 - Réactions cutanées au site d'injection
 - Baisse modérée des plaquettes
- Médullo: érythroblastes < 5%
- Ac –anti-EPO ayant une activité neutralisante
- Réaction auto-immune vis à vis du PS-80 (polysorbate-80) en présence de plastique

➤ *Aujourd'hui autres étiologies: lympho prolifération, Parvovirus B19
Thymome*



43

Disparition de l'érythroblastopénie depuis 2006

- Privilégier la voie IV à la voie S/C
- Conservation à température optimale
- Intérêt des procédures strictes d'enregistrement (EMA) et de prescription/délivrance (médicaments d'exception):
 - ✓ Traçabilité
 - ✓ Respect des informations produits
 - ✓ Pas de substitution
 - ✓ Mise en place des plans de gestion des risques



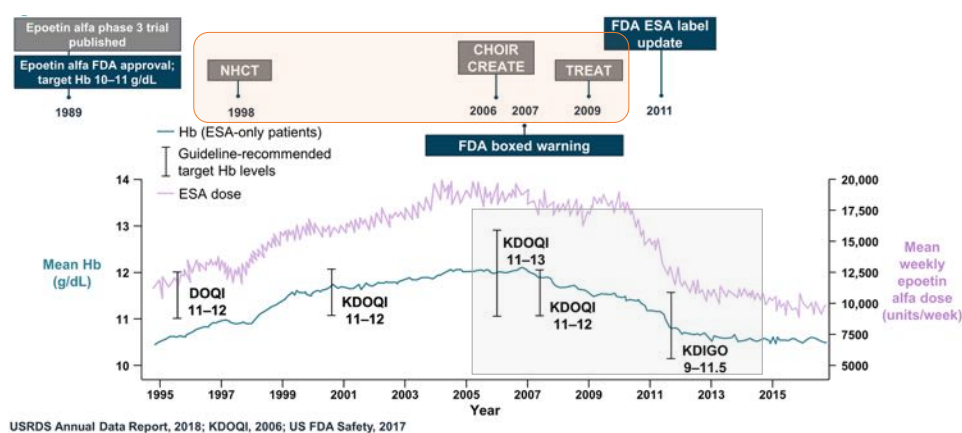
44

Essais Randomisés, années 2000 à 2010

Etude	Population	N	Randomisation	ESA dose	Critère 1er	Résultats
NHS	HD	1233	Ht 42 vs 30 %	438 vs 153 UI/kg/S	Décès et IM	Arrêt RR 1,3 (0,9-1,9)
CHOIR	NDD-CKD	1432	Hb 13,5 vs 11,3 g/dl	11215 vs 6276 UI/S	Composite (décès, IM, AVC, I.C.)	Risque ↑ RR 1,34(1,03-1,34)
CREATE	NDD-CKD	603	Hb g/dl 13-15 vs 10,5-11,5	5000 vs 2000 UI /S	Composite Fatal et non-fatal CV événements	Risque identique RR 0,78 (0,53-1,14) > QOL
TREAT	DM-CKD	4038	Darbo vs Placebo Hb 13 vs 9-11 g/dl	173 ug vs 0 / Mois	Composite (décès, IM, AVC, I.C.)	Risque identique RR 1,06 (0,95-1,19) AVC ↑ de 92% + d'évolutivité des cancers

45

Evolution des Guidelines



46

Analyse 2nd des Essais → Impact de la résistance à l'EPO

Etude	Patients	N	Analyse	Critère	Résultats
NHS	HD	321	Bon répondeur (Interquartile le plus bas d'ERI)	Décès	Risque réduit de 59 % RR =0.49 (0,2-0,87)
CHOIR	NDD-CKD	1290	Mauvais répondeur (dose > 20 000 UI/S)	Composite (IM,AVC, IC et décès)	Risque augmenté de 57 % RR 1,57 (1,04-2,36)
TREAT	DM-CKD	1872	Mauvais répondeur (réponse après 2 doses de darbo)	Composite (IM, AVC, IC et décès CV)	Risque augmenté de 31% RR 1,31 (1,09-1,59)



47

Résistance à EPO, Registre USRDS

Outcomes



1 yr. all cause mortality

Hyporesponders
(n = 43,316)

Normoresponders
(n = 67,403)

25.3%

p < 0.001

22.6%

Cardiovascular Event Incidence Rates (per month)



Heart failure	0.099	0.059
Heart attack	0.013	0.010
Stroke	0.014	0.010

All
p < 0.001

	Hypo	Normo
ERI, epoetin U/kg/wk/ Hb [g/L]	2.9 ± 1.2	0.6 ± 0.4
Ferritin, ng/mL	889 ± 518	897 ± 439
TSAT, %	27.7 ± 13.2	32.9 ± 14.0
TSAT < 20%	11,386 (26.5)	7,273 (10.9)
Parathyroid hormone, pg/mL	301.7 [178.1- 511.6]	279.3 [186.6- 478.0]
Parathyroid hormone > 800 pg/mL	2,354 (11.6)	2,524 (8.9)

Résistance si ERI (dose hebdomadaire UI ou µg /kg/ Hb g/L): ≥ 2 pour Epo ou 1,5 pour Darbo

Cziman B, Kidney Medicine, 2020



48

Toxicité potentielle des fortes doses de rhEpo

• Mauvais répondeurs à Epo

- Déficit en fer (fct ou absolu)
- Inflammation
- Déficit en vitamine B12 folates
- HPT^{2nd}
- Dialyse inadéquate
- Hémopathies
(hémoglobinopathies,
myélodysplasie, envahissement...)

• Effets 2nd dose-dépendants

- ↑ PA
- ↑ endothéline, rénine
angiotensine
- ↓ NO, prostaglandines VD
- ↑ Adhésion plaquettaire et
aggrégation
- ↓ fibrinolyse
- Prolifération des C musculaires
lisses vasculaires



49

Bilan Hématologique complémentaire

Evaluer : VGM, Réticulocytes, Haptoglobine, Frottis, LDH, Bilirubine, TSH

Microcytaire (carence Fe exclue)

Dysérythropoïèse
Intox Pb, AL
Hémoglobinopathie
Porphyrie
Déficit B6, Cu
Hypothyroïdie
Anémie sidéroblastique

(Inflammation et carence fer exclues)

Régénérative (↑ Réticulo)

Hémolyse +
AHAI (Coombs+)
Déficit G6PD
Hémoglobinopathie
(électrophorèse Hb)

Hémolyse –
Saignement Occulte

Centrale (myélogramme)

Macrocytose
Déficit en folate
Déficit en B12
Anémie réfractaire
(PN hypogranulé)

Normocytaire
Envahissement
SMD
Erythroblasopénie



50

Inflammation et Résistance à rhEpo

- Etat inflammatoire chronique au cours de l'IRC^(1,2)
 - ≈ 50 % si DFG < 60 ml/mn/1,73m²
 - 70 % au stade de la dialyse
- Nombreux facteurs étiologiques
 - Foyers infectieux profonds
 - Microbiote digestif (dysbiose, translocation), gingivite
 - Accès vasculaires : cathéters⁺⁺, greffon veineux⁺⁺
- Situations particulières
 - Cancer
 - Hospitalisation
 - Greffon rénal

1)Stenvinkel P, *Kidney Int*, 2002

2)Carrero JJ, *Semin Dial*, 2010



51

Hyperparathyroïdie et Résistance à l'EPO

- ✓ Hyperparathyroïdie sévère (PTH int > 800 pg/ml et ↑ des PALos)
- ✓ Mécanismes
 - Myélofibrose 2nd à l'HPT
 - Inhibition des CFU-E par la PTH
 - Augmentation du FGF23 (induite par l'hyperphosphatémie) et carence martiale
- ✓ Impact de la correction de l'HPT2nd
 - PTX → besoins en Epo
 - Dérivés actifs de la vitamine D, amélioration des concentrations d'Hb
 - Cinacalcet : maintien de l'anémie pour une posologie réduite d'ASE



52

ESA et Cancer au cours de la MRC

- Facteurs aggravant (inflammation traitement, envahissement, hémolyse, dénutrition..)
- Evolutivité du cancer au cours des essais
 - Récepteur à Epo dans certaines tumeurs
- Risque accru de thromboses au cours des cancers sous ASE (posologie élevée + risque thrombotique associé au cancer)

Événements thrombotiques Cancer et ESA ⁽²⁾

➔ *RR 1,52 (intervalle de confiance 1,34-1,74)*

Cible: ne pas excéder 10g/dl ⁽¹⁾

1) Thavarajah S, Am J Kidney Dis, 2021

2) Tonia T, Cochrane Review, 2012

53

Gestion Anémie et Cancer

Société Européenne d'Oncologie

Patients sous chimiothérapie et/ou symptomatique

ESA si anémie < 10g/dl

Fer injectable si anémie < 11g/dl (carence absolue)

Anémie sévère (< 7-8g /dl), transfusions

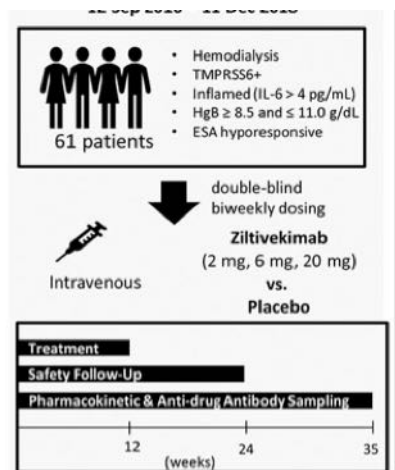
En pratique ESA ≤ posologies maximales

Transfusion si antécédant d'AVC ou de thrombose

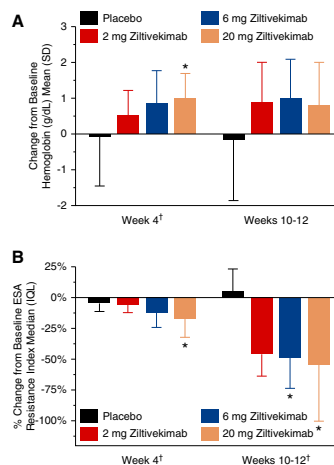
Produits	Poso max	Dose max pour 75kg
Epo α ou β	200 à 250 kg/S	5000 UI x 3 /S
Darbopoetine	2 à 2,5 µg/kg/15 j	150 µg/15J
MPG epoétine	4 à 5 µg /kg /mois	300 µg /mois

54

Anti-IL6 et Résistance Epo



ASE résistance : ERI > 8



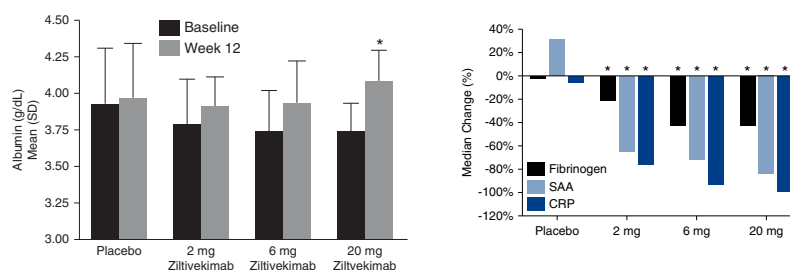
Hb g/dl

△ ERI en %

Pergola PE, J Am Soc Nephrol, 2021

55

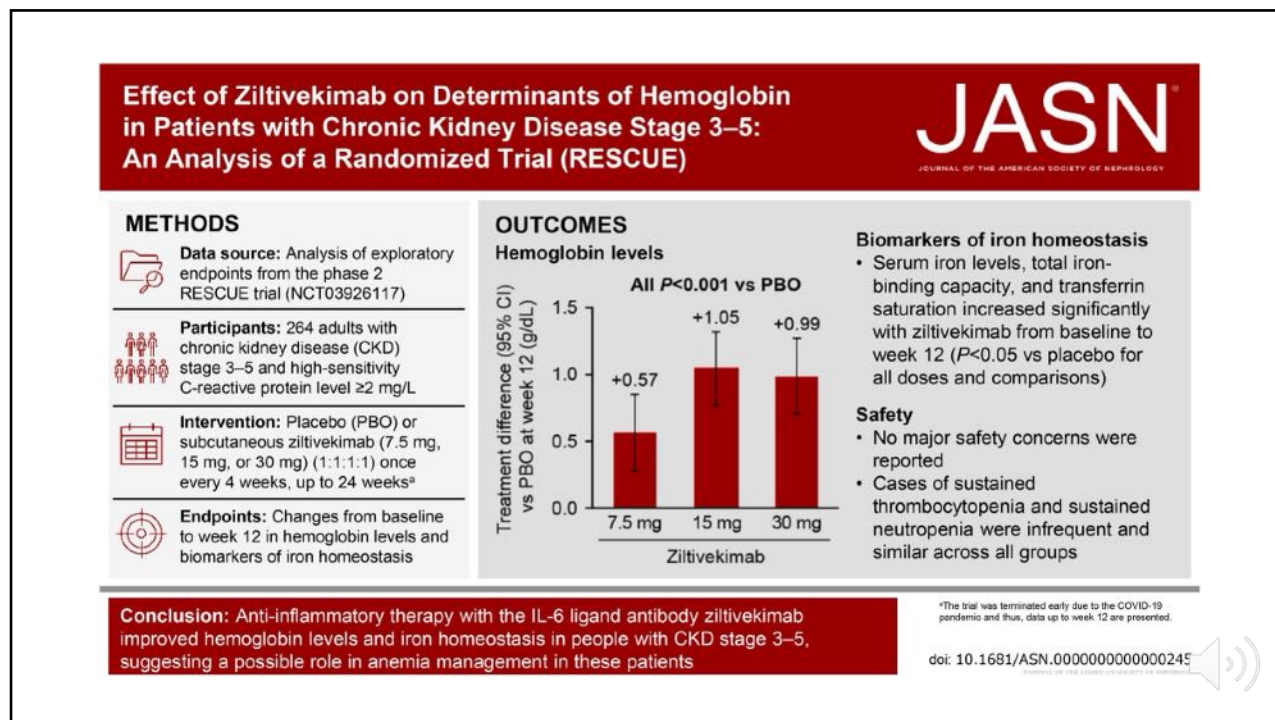
Ziltivekimab	2mg	6 mg	20mg
Δ Hepcidine ng/ml S4	-42,7	-66,5	-88,8
Δ Ferritinémie ng/ml S12	96,7	-29,7	-7,3
Δ CST % S12	+6,4	+9,2	+9



4 décès dans la période de suivi (3 par sepsis)
Dans les 6 et 20 mg de Ziltivekimab

Pergola PE, J Am Soc Nephrol, 2021

56



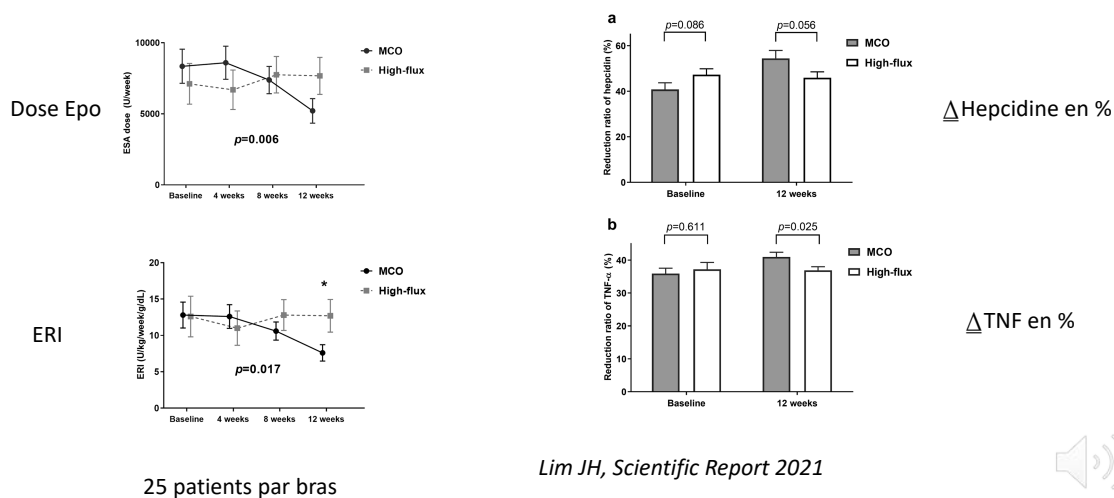
57

EER et Résistance Epo

- Impact des toxines urémiques (Indoxyl Sulfate)
 - Inhibition du gène *Epo* (expression et transcription)
 - Eryptosis (stress-oxydant)
- Clearance transitoire de l'hepcidine
- Bio-incompatibilité (inflammation, dialysat non ultrapure)

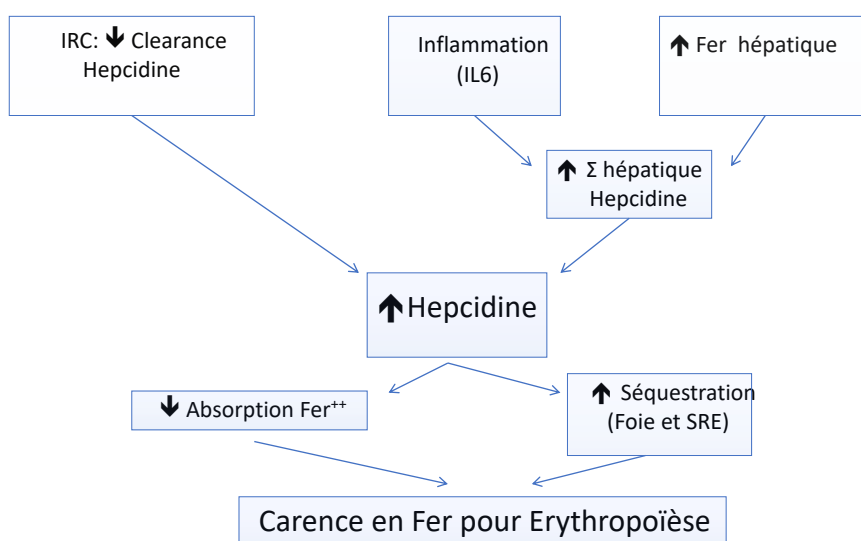
58

Membrane MCO versus High Flux HD

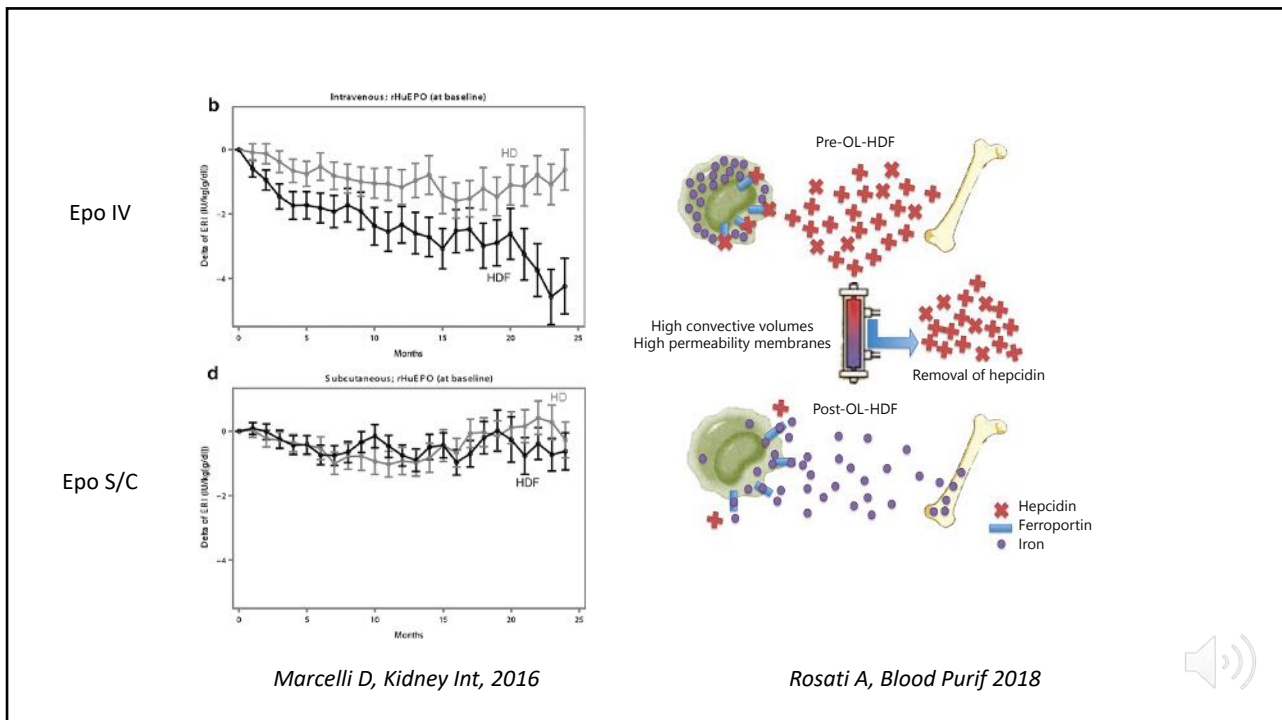


59

Hepcidine et Résistance Epo



60



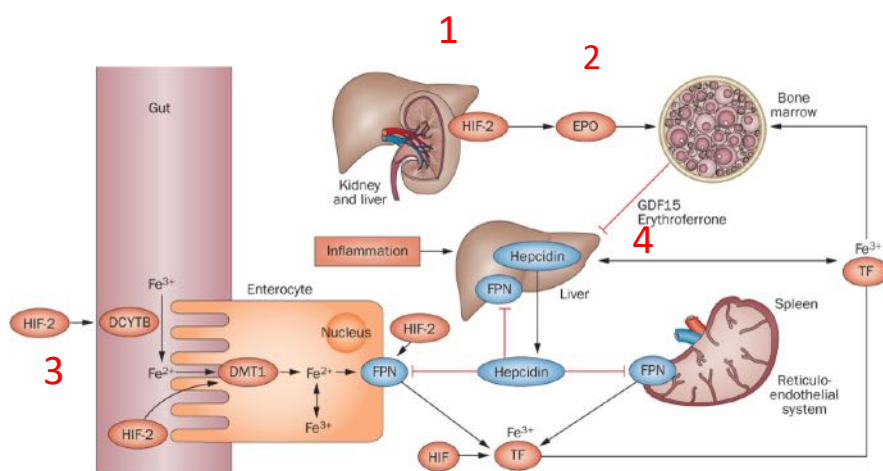
61

HIF-PHI (ce qui est acquis)

- 1) Nouvelle voie plus physiologique pour l'érythropoïèse et un traitement par voie orale
- 2) Molécules validées par EMA (roxadustat pour MRC et Dialyse et daprodustat pour Dialyse), par FDA (daprodustat pour Dialyse) et par HAS (roxadustat pour MRC et dialyse, daprodustat pour dialyse) (non commercialisation du daprodustat en Europe). Vadadustat approuvé par EMA pour la dialyse.
- 3) Optimisation de l'absorption et utilisation du Fer
- 4) Efficacité au moins équivalente à EPO
- 5) Simplifier l'organisation (conservation)

62

Conséquences de l'activation de HIF pour érythropoïèse

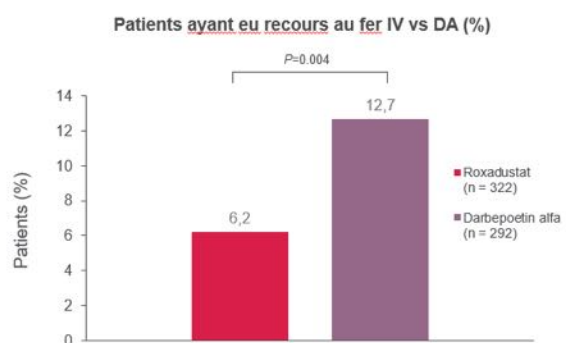
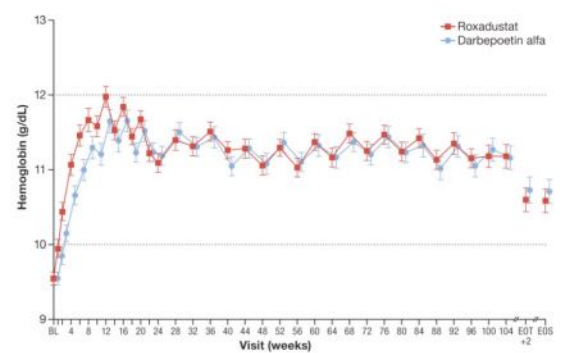


Koury MJ, Nat Rev Nephrol, 2015



63

Roxadustat vs darbepoétine, Patients MRC incidents

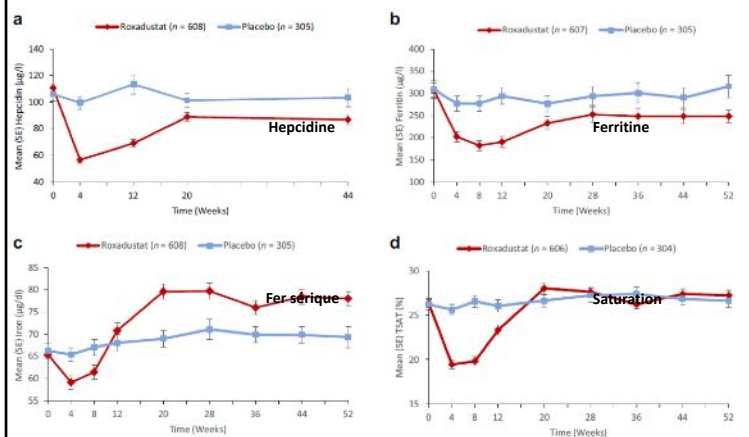


Barratt J et al. Nephrol Dial Transplant, 2021



64

Effet du Roxadustat sur le métabolisme du fer



↓ Hepcidine
↓ Ferritinémie
↑ Fer sérique

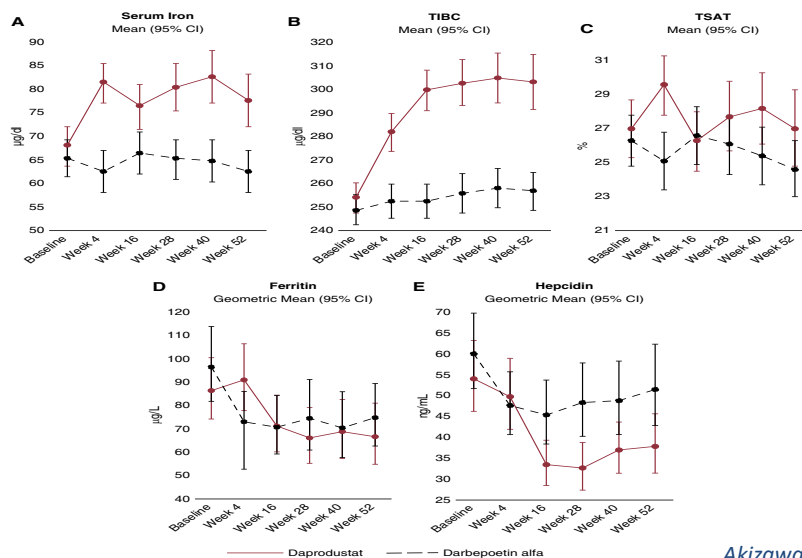
Amélioration de la mobilisation
du fer sous Roxadustat

Coyne DW et al. Kidney Int Rep 2021



65

Effet Daprodustat sur le métabolisme du fer



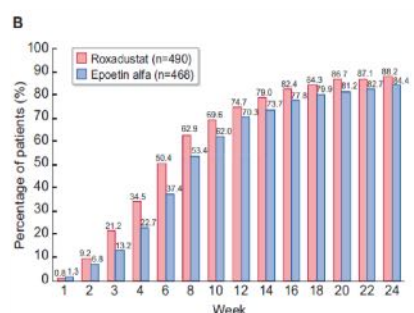
Akizawa T, CJASN, 2020



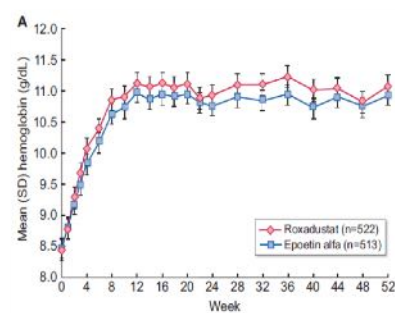
66

Roxadustat vs Epo α , patients incidents dialyse

Atteinte de l'Hémoglobine cible



Evolution de l'Hémoglobine



Provenzano R, Nephrol Dial Transplant, 2021

67

Roxadustat vs Epo α , patients incidents dialyse

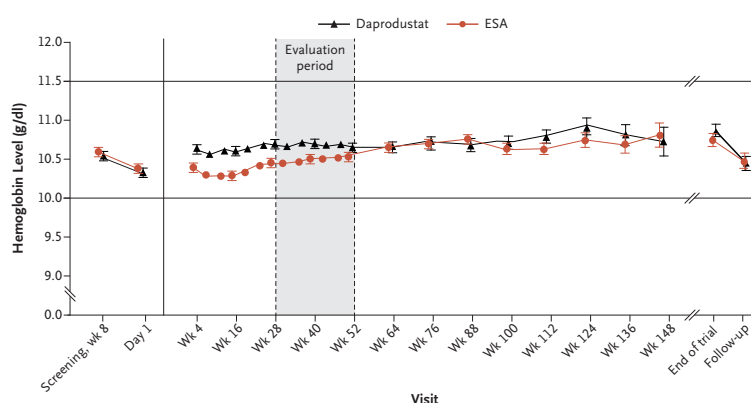
	Roxadustat (n = 522)	Epoetin alfa (n = 513)	Treatment difference (Roxadustat - epoetin alfa)
IV iron, mg, mean (SD)	58.14 (110.58)	88.67 (122.49)	-
Median (range)	0.00 (0, 938.8)	42.86 (0, 800.0)	-
Treatment comparison ^b			-
LSM (SEM)	88.14 (6.08)	118.93 (6.17)	-30.79 (6.96)
95% CI	76.21, 100.06	106.83, 131.03	-44.45, -17.13
P-value ^c			<0.00001

Consommation mensuelle de fer

Provenzano R, Nephrol Dial Transplant, 2021

68

Daprodustat vs Epo, Patients prévalents en dialyse



Epo: Epo α IV en HD et darbepoetine S/C en DP

Singh AK, N Engl J Med, 2021



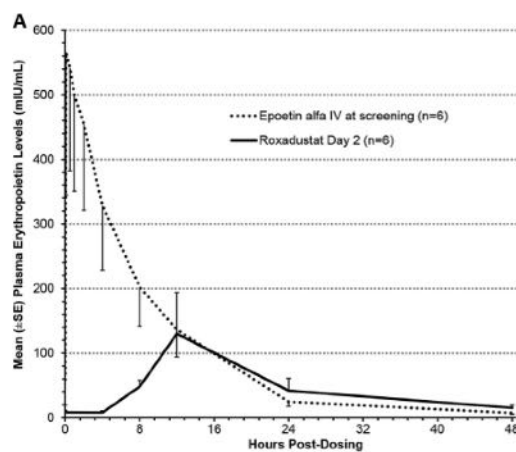
69

HIF-PHI (*Espoirs et Craintes*)

- 1) *Quels espoirs en dehors du bénéfice de la voie orale ?*
 - a) Efficacité en présence d'un état inflammatoire ?
 - b) Réduction du risque cardiovasculaire (concentration d'Epo plus physiologique) ?
- 2) *Quelles craintes ?*
 - a) Risque thrombotique (accès veineux)
 - b) Aggravation rétinopathie
 - c) Risque oncogène ?
 - d) Hypothyroïdie



70



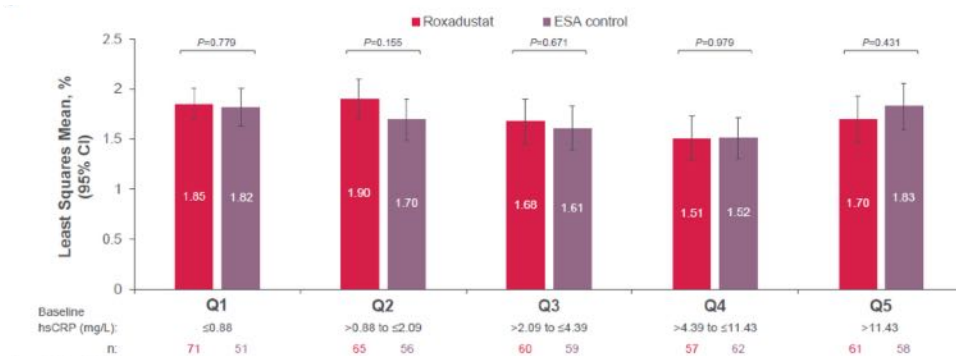
Epo α 90 UI/kg/S
Roxadustat 1,3 mg/kg/3fois /S

Provenzano R, AJKD 2016



71

MRC: Hb en fonction des quintiles de CRP

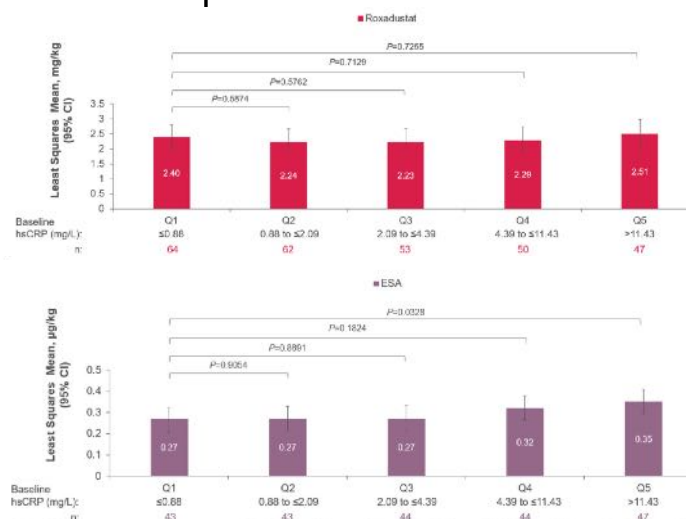


Choukroun G, J Clin Med 2025



72

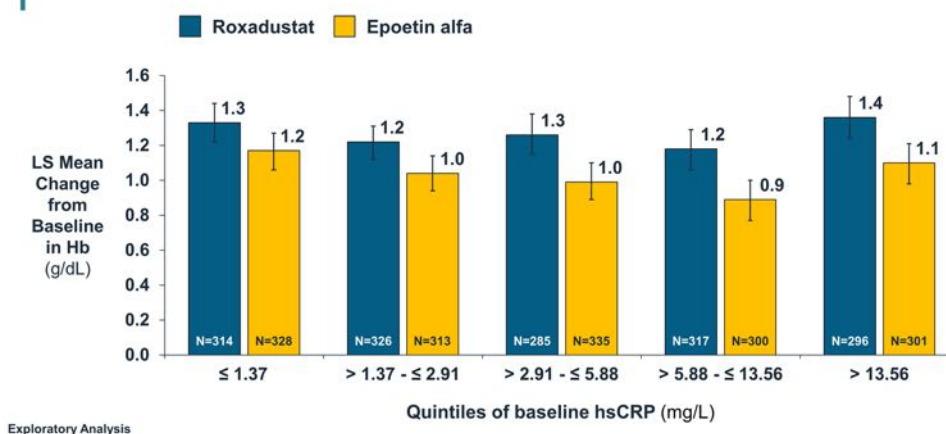
MRC: doses de Roxadustat et d'Epo en fonction des quintiles de CRP



Choukroun G, J Clin Med 2025

73

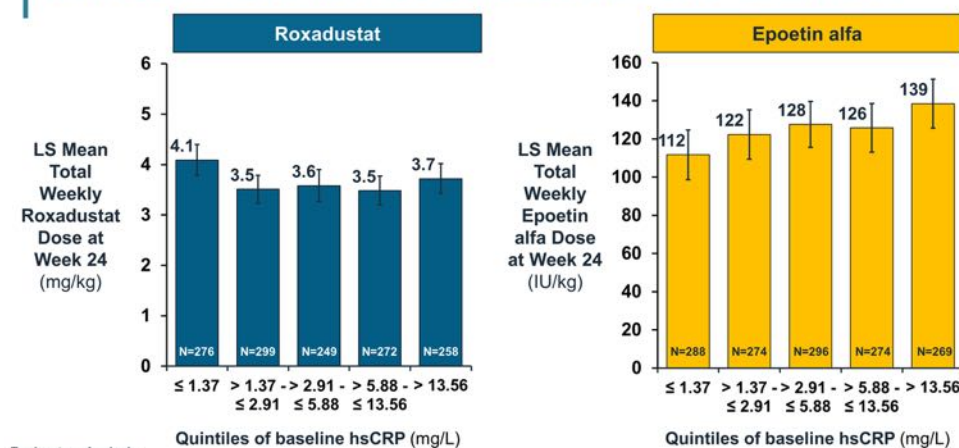
DD: Hb Across Quintiles of Baseline hsCRP



Présentation Fibrogen, Cardiovascular and Renal drugs Advisory Committee, July 15th 2021

74

DD: Roxadustat Doses Stable, Whereas Epoetin Alfa Doses Increased Across hsCRP Quintiles



Exploratory Analysis

Mais jusqu'à quel niveau de sévérité du syndrome inflammatoire ?

Présentation Fibrogen, Cardiovascular and Renal drugs Advisory Committee, July 15th 2021

75

HIF-PHI et événements Cardiovasculaires, patients en MRC

Cardiovascular safety end points	Hazard ratio (95% CI)
Roxadustat compared with placebo (ANDES, ALPS, OLYMPUS) [92]	
MACE (all-cause mortality, myocardial infarction, and stroke)	1.10 (0.96, 1.27)
MACE+ (MACE plus unstable angina and congestive heart failure requiring hospitalization)	1.07 (0.94, 1.21)
All-cause mortality	1.08 (0.93, 1.26)
Daprodustat compared with darbepoetin alfa [25]	
MACE (death from any cause, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke)	1.03 (0.89, 1.19)
MACE or thromboembolic event	1.06 (0.93, 1.22)
MACE or hospitalization for heart failure	1.09 (0.95, 1.24)
Death from any cause	1.03 (0.87, 1.20)
Vadadustat compared with darbepoetin alfa [22]	
MACE (death from any cause, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke)	1.17 (1.01, 1.36)
Expanded MACE (MACE plus hospitalization for either heart failure or a thromboembolic event, excluding vascular access failure)	1.11 (0.97, 1.27)
Death from cardiovascular causes	1.01 (0.79, 1.29)
Death from any cause	1.09 (0.93, 1.27)
Death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke	1.16 (0.95, 1.42)

Li J, *Kidney Dis*, 2023

76

HIF-PHI et événements Cardiovasculaires, patients en dialyse

Cardiovascular safety end points	Hazard ratio (95% CI)
Roxadustat compared with ESAs (PYRENEES, SIERRAS, HIMALAYAS and ROCKIES) [91]	
MACE (all-cause mortality, myocardial infarction, and stroke)	1.09 (0.95, 1.26)
MACE+ (MACE plus congestive heart failure or unstable angina requiring hospitalization)	0.98 (0.86, 1.11)
All-cause mortality	1.13 (0.95, 1.34)
Daprodustat compared with ESAs [33]	
MACE (death from any cause, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke)	0.93 (0.81, 1.07)
MACE or thromboembolic event	0.88 (0.78, 1.00)
MACE or hospitalization for heart failure	0.97 (0.85, 1.11)
Death from any cause	0.96 (0.82, 1.13)
Vadadustat compared with darbepoetin alfa [32]	
MACE (death from any cause, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke)	0.96 (0.83, 1.11)
Expanded MACE (MACE plus hospitalization for either heart failure or a thromboembolic event, excluding vascular access failure)	0.96 (0.84, 1.10)
Death from cardiovascular causes	0.96 (0.77, 1.20)
Death from any cause	0.95 (0.81, 1.12)
Death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke	0.95 (0.80, 1.14)

Li J, *Kidney Dis*, 2023



77

Difficultés d'interprétation des études

MACE Analysis Results: DD

DD		Number of Events/ PY/ Rate		HR [95% CI]
		Roxadustat (N = 1940)	Epoetin alfa (N = 1940)	
MACE (OT+7)		306/ 3261/ 9.4	339/ 3660/ 9.3	1.02 [0.88, 1.20]
MACE (On-Study)		482/ 3899/ 12.4	451/ 4151/ 10.9	1.14 [1.00, 1.30]
Myocardial Infarction (OT+7)		103/ 3279/ 3.1	109/ 3690/ 3.0	1.07 [0.81, 1.40]
Myocardial Infarction (On-Study)		124/ 3918/ 3.2	115/ 4174/ 2.8	1.14 [0.88, 1.47]
Stroke (OT+7)		45/ 3330/ 1.4	50/ 3746/ 1.3	1.03 [0.68, 1.55]
Stroke (On-Study)		58/ 3986/ 1.5	60/ 4236/ 1.4	1.04 [0.72, 1.50]
All-cause Mortality (OT+7)		207/ 3350/ 6.2	232/ 3777/ 6.1	1.02 [0.85, 1.23]
All-cause Mortality (On-Study)		413/ 4179/ 9.9	369/ 4396/ 8.4	1.17 [1.02, 1.35]

0.5 1 2
Hazard Ratio

← Favor Roxadustat Favor Epoetin alfa →

Interprétation délicate (période d'instabilité (overshoot) ?)

FDA, Cardiovascular and Renal drugs Advisory Committee
Meeting 15 July 2021



78

HIF-PHI et Cancer ND

Variable	Daprodustat (N=1937)		Darbepoetin Alfa (N=1933)		Relative Risk (95% CI)	P Value ^a
	Value	No. of Events	Value	No. of Events		
Adverse events — no. (%) [†]						
Any adverse event	1545 (79.8)	10,265	1487 (76.9)	9514	—	—
Any serious adverse event	850 (43.9)	1,960	703 (36.4)	1693	—	—
Adverse events of special interest [‡]						
Thrombosis or tissue ischemia due to excessive erythropoiesis	5 (0.3)	6	3 (0.2)	3	1.66 (0.40–6.95)	0.48
Cardiomyopathy	6 (0.3)	6	7 (0.4)	7	0.86 (0.29–2.54)	0.78
Pulmonary-artery hypertension	15 (0.8)	16	9 (0.5)	11	1.66 (0.73–3.79)	0.22
Cancer-related death or tumor progression or recurrence	72 (3.7)	82	49 (2.5)	67	1.47 (1.03–2.10)	0.04
Esophageal or gastric erosions	70 (3.6)	86	41 (2.1)	45	1.70 (1.16–2.49)	0.005
Proliferative retinopathy, macular edema, or choroidal neovascularization	54 (2.8)	70	44 (2.3)	55	1.22 (0.83–1.81)	0.31
Exacerbation of rheumatoid arthritis	2 (0.1)	2	4 (0.2)	4	0.50 (0.09–2.72)	0.41
Worsening of hypertension	344 (17.8)	489	363 (18.8)	519	0.95 (0.83–1.08)	0.41

Singh AK, *N Engl J Med*, 2021



79

HIF-PHI et Cancer Dialyse

Variable	Daprodustat (N = 1482)		ESA (N = 1474)		Relative Risk (95% CI)	P Value ^a
	Value	No. of Events	Value	No. of Events		
Adverse events — no. of patients (%) [†]						
Any adverse event	1307 (88.2)	10,501	1252 (84.9)	10,984	—	—
Any serious adverse event	773 (52.2)	2,021	748 (50.7)	2,218	—	—
Adverse events of special interest [‡]						
Thrombosis or tissue ischemia due to excessive erythropoi- esis	20 (1.3)	30	11 (0.7)	12	1.81 (0.87–3.76)	0.11
Cardiomyopathy	15 (1.0)	16	16 (1.1)	17	0.93 (0.46–1.88)	0.85
Pulmonary-artery hypertension	9 (0.6)	9	12 (0.8)	13	0.75 (0.32–1.77)	0.50
Cancer-related death or tumor progression or recurrence	47 (3.2)	51	51 (3.5)	58	0.92 (0.62–1.35)	0.66
Esophageal or gastric erosions	60 (4.0)	75	81 (5.5)	100	0.74 (0.53–1.02)	0.06
Proliferative retinopathy, macular edema, or choroidal neovas- cularization	38 (2.6)	45	35 (2.4)	44	1.08 (0.69–1.70)	0.74
Exacerbation of rheumatoid arthritis	2 (0.1)	2	1 (0.1)	1	1.99 (0.18–21.91)	0.57
Worsening of hypertension	293 (19.8)	512	302 (20.5)	524	0.96 (0.84–1.11)	0.63

Singh AK, *N Engl J Med*, 2021



80

HIF-PHI et effets 2nd

-Risque d'épisodes d'hyperkaliémie

Inconstamment observé

En pratique, surveiller la kaliémie (1)

-Aggravation des rétinopathies

Suggéré par quelques études, écartés dans les essais avec Epo en comparateur

Pas de différence pour les concentrations de VEGF pour les rétinopathies hémorragiques (2)

-Risque d'HTA

vitesse de correction de l'anémie (idem Epo)

-Risque de thromboses veineuse (Accès vasculaire et EP) ?

Overshoot

Activation plaquettaire (3)

-Hypothyroïdie (4)

Hypothyroïdie centrale réversible en 4 semaines

(structure similaire entre roxadustat et T3)

1) Li J, *Kidney Dis*, 2023

2) Nangaku M, *Nephrol Dial Transplant*, 2021

3) Nakanishi T, *Clin Kidney Journal* 2021

4) Otsuka E, *Ren Fail*, 2024



81

Aujourd'hui pour HIF-PHI

1) Ce qui est sur

Intérêt en pré-dialyse

Meilleure utilisation du fer

Adaptation posologique plus facile

Simplification logistique

2) Pas de bénéfice sur le risque CV pour toutes les molécules

3) Danger de « l'overshoot » sur le risque thrombotique

(thrombose veineuse et accès vasculaire pour Roxadustat)

4) Risque carcinogène non évaluable par ces études

Place du suivi post-marketing+++

à noter dosage du VEGF est identique entre HIF-PHI et Epo

Cancer évolutif probablement à éviter et rester sur les recommandations avec Epo

5) Les questions qui restent

- Effet classe ou effet molécule ?

- Difficultés statistiques d'interprétation des études

(ITT vs sous traitement)

(Prise en compte durée d'action et modalités d'injection des molécules)

- Efficacité des HIF-PHI pour anémie résistante à Epo ?

(absence d'étude prospective)



82

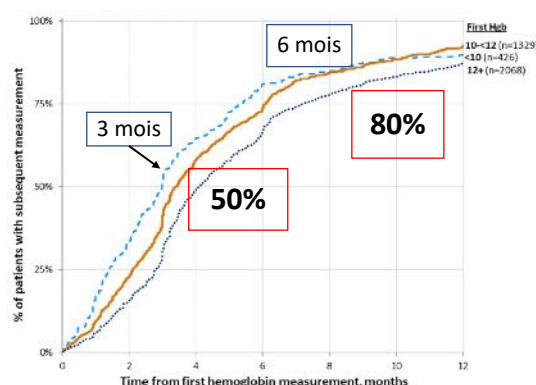
Avantages et inconvénients des différents agents pour traiter l'anémie associée à la MRC avant et en dialyse

Agents	Potential advantages	Potential disadvantages
HIF-PHIs	- Oral dosing more convenient for NDD-CKD patients, PD, Home HD - May facilitate anemia treatment in patients with NDD-CKD* - May improve utilization of iron for erythropoiesis, particularly useful for oral iron in NDD-CKD, PD* - May be more effective in chronic inflammatory states (CRP >5 mg/l)* (although we need more data) - Stability at room temperature (no refrigerator need)	- Difficult to monitor adherence* - Potential polypharmacy and drug-drug interactions* - Avoiding the use too close to chelating drugs phosphate - Less clinical experience* - Potential risk of enhancing tumor growth* - Potential risk of worsening retinopathy (caution in patients with hyperthyroidism or with severe cardiovascular calcifications)* - Potential risk of cyst growth in ADPKD*
ESAs	- Adherence can be monitored with in-clinic administration in DD-CKD patients* - Extensive clinical experience*	- Treatment requires self-injection or the help of relatives/nurses - Resistance in chronic inflammatory states* - Risk of enhancing tumor growth* - Antibody-mediated pure red cell aplasia (rare)*
Iron compounds	- No serious adverse effects of oral iron* - Reduced ESA doses - Reduced cardiovascular mortality in patients with concomitant heart failure - Reduced cardiovascular events in patients receiving HD	- If taken orally, risk of poor GI tolerance and non-adherence * - If administered IV in NDD-CKD and PD risk of damaging veins of the arms eventually necessary for a fistula - If administered IV, potential risk of allergic/anaphylactic reaction (rare) increasing oxidative stress or hemosiderosis (rare)*

Locatelli F, *Journal of Nephrology* 2024

83

Surveillance de l'anémie (CKDopps, Brésil, France, Allemagne, USA, n= 6766 pts, 2013-2017)

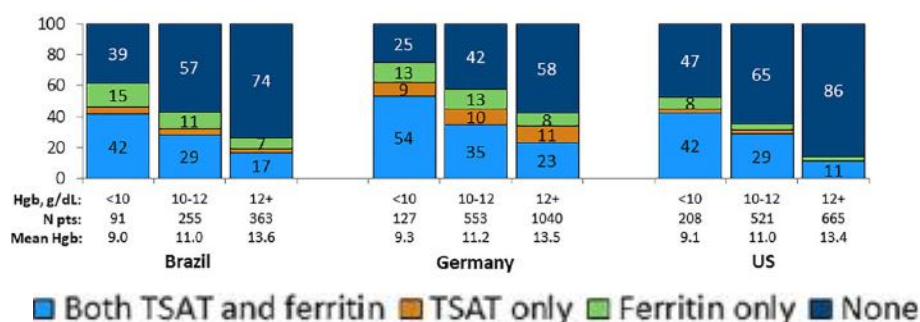


KDIGO 2012
For CKD3-5 patients with anemia
measure Hb **at least every 3 months**

Wong M, *Clin Kidney J*, 2019

84

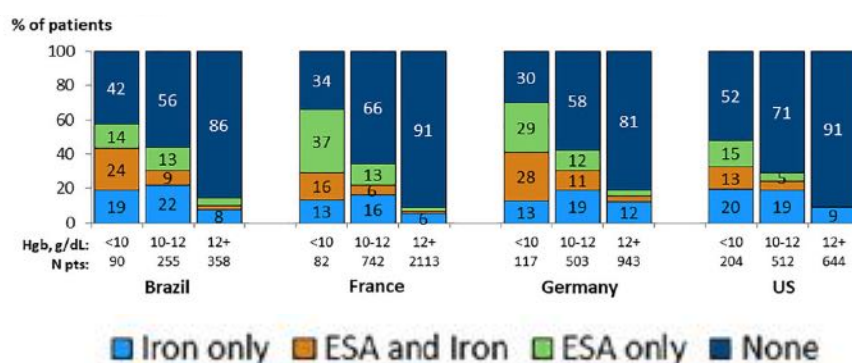
Réalisation du bilan martial (CKDopps, Brésil, France, Allemagne, USA, n= 6766 pts, 2013-2017)



Evaluation faite ± 3 mois par rapport dosage Hb

Wong M, Clin Kidney J, 2019

Anémie, Prise en Charge avant dialyse CKDopps



En France, 34% des pts avec Hb < 10g/dl sans traitement (ni fer ni ASE)
ASE seul 37%, Fer seul 13%

Wong M, Clin Kidney J, 2020

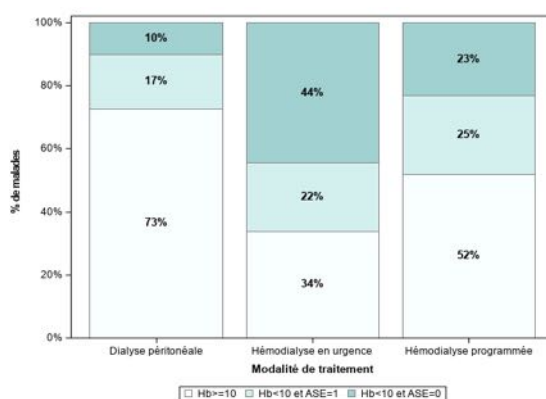
Anémie en France à l'initiation de la dialyse

Prise en charge	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
DFGe<5 ml/min/1.73m ² (%)	11,0	10,3	10,5	9,7	9,4	10,2	10,4	9,9
Démarrage en urgence (%)	30,8	30,3	32,0	30,8	29,4	27,4	27,4	25,2
Démarrage sur cathéter (%)	53,8	55,4	55,8	54,4	55,1	55,5	56,1	56,2
Dialyse péritonéale (%)	10,6	11,1	10,9	10,7	11,0	10,6	10,3	10,2
Hb<10 g/dl (%)	44,3	45,4	46,2	47,6	48,5	47,7	49,6	50,3
Traitement par ASE (%)	46,4	46,0	49,4	47,7	47,7	46,8	46,7	47,2
Hb<10 g/dl sans ASE (%)	17,8	19,1	18,4	19,5	19,7	20,6	22,2	21,9
Hb ≥ 13 g/dl avec ASE (%)	1,3	1,2	1,2	1,2	1,0	1,0	1,1	1,1
DFGe médian(ml/min/1.73m ²)	8,9	9,0	9,1	9,2	9,2	9,2	9,2	9,2
Hb (g/dl)	10,1	10,1	10,1	10,0	10,0	10,0	10,0	9,9

Indicateur	Début période	Fin période	% de changement annuel	borne sup	borne inf
DFGe<5 ml/min/1.73m ² (%)	2012	2019	-1.0	-2.7	0.8

87

Prise en charge non expliquée par le démarrage en urgence de la suppléance



➤ ≈ 50 % des HD programmées
Hb < 10 avec ou sans ASE



88

Gestion Anémie Pré-dialyse (1)

FER (souvent le 1^{er} traitement)

- Régénératif et/ou microcytose (recherche d'un saignement chronique)
- Cible Fer (> Stade3) $\geq 60 \mu\text{g/dl}$, CST >20- 25% et ferritinémie > 150-200 ng/m
- Voie orale
 - A distance repas (coucher)
 - Tolérance digestive et observance
 - Évaluer l'efficacité (3 mois)
- Voie injectable 2^{ème} intention
 - Déficit dose (mg) = Poids (Kg) x 2.4 x (Hb cible - Hb actuelle (g/dL))
 - FERINJECT 500 mg / 3 à 4 mois le plus souvent
 - Modalités à l'hôpital
 - Perfusion IV en 15 à 30 minutes dilution 500 mg dans 250 ml SS (possible en IV lente 6 à 15 mn)
 - Respect normes sécurité (personnel formé, adrénaline, surveillance (signes d'intolérance))
 - Attention risque hypophosphatémie



89

Gestion anémie pré-dialyse (2)

ASE : Epo ou HIF-PHI si Hb <10 g/dl et cible 11g/dl, Eviter Hb >11,5 g /dl, correction progressive $\leq 0,5 / 15$ jours

- 1) Vérifier : absence causes curables et bilan martial et folates, B12
- 2) Molécule / voie: Epo « Long-acting ASE »⁺⁺⁺, S/C; HIF-PHI « roxadustat » PO
- 3) Administration: Education thérapeutique (auto-injection, prise orale 3 fois /semaine) ou IDE
- 4) Posologie initiale:
 - CERA 0.6 μg /kg/ 2S ou Darbo 0,75 μg /2S)
 - Surveillance mensuelle (Hb) initiale (3 mois),
 - Switch rapide vers injection mensuelle (CERA ou Darbo)
 - Surveillance trimestrielle (après stabilisation)
 - ROXADUSTAT (20,50, 70, 100, 150 mg per unit) (à distance chélateur)
 - 70 mgX3/S si poids < 100kg ou 100 mg x 3 /S si poids $\geq$ 100kg
 - si switch Epo → Roxadustat confers tableau
- 5) Adaptation et surveillance
 - Hémogramme /2 S (éviter overshoot) (tableau d'adaptation posologique pour Roxadustat)
 - Stabilisation: surveillance



90

Gestion de l'anémie en pré-dialyse (3)

Choix de l'ASE dicté par les difficultés potentielles liées à cette gestion

Conservation (4⁰ pour Epo)
Disponibilité (voyages..)
Traçabilité
Voie injectable pour Epo
Hôpital de jour pour fer injectable

Education thérapeutique
Dépendance au soignant

Gestion des bilans et des résultats

Préférence des patients



91

Gestion Anémie en dialyse (1)

Fer

Choix : Fer Sucrose (svt générique) ou Fer Carboxymaltose
Centre, UDM, AUTOD fer Sucrose « générique » (coût)
Hôpital de Jour Fer Carboxymaltose (dialyse à domicile, DP)

Cibles : CST > 25%, ferritinémie > 200 ng/ml, CHbR > 29 (correction en 3 jours)
Limite supérieure ferritinémie entre 500 et 800 ng/ml
CST 40% (pas de consensus)
Bilan martial à distance des perfusions de fer
Traitement proactif (Etude Pivotal)

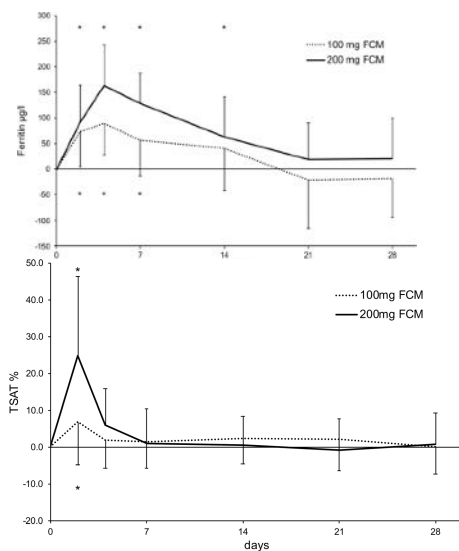
Autodialyse, DP assistée
formation des IDE (dépister et traiter réactions anaphylactiques)

A domicile ou DPCA (autonome)
Hôpital de jour pour injection de fer
ou séance d'HD en centre pour injection de fer



92

Bilan Martial sous Fer injectable



Ferric Carboxymaltose
31 pts en HD

Dosage ferritine
2 semaines après 100 mg
3 semaines après 200mg

Dosage TSAT
8 jours après 100 ou 200 mg

Diebold M, BMC Nephrology 2019



93

Gestion ASE en Dialyse (2)

- **EPO**
 - Molécules (variable, svt ASE « long acting »)
 - Injection IV (fin de séance)
 - Respect des RCP pour les posologies
 - Monitoring Hb par mois ou par 15 jour
 - Cibles Hb ≥ 10 g/dl et $\leq 11,5$ g/dl
 - Ajustement par 4 Semaines
 - $\leq 0,25$ g/dl/semaine
(palier de 25% → dose max)
Réduction des posologies
 - $\geq 11,5$, réduction des posologies ($\approx 25\%$)
 - $\geq 12,5$, suspension du traitement
 - $> 13,5$, non restitution du circuit
- **HIF-PHI (roxadustat)**
 - Poursuite du traitement en MRC ou Dialysé de moins de 4 mois
 - Switch après 4 mois, indication à justifier
 - Posologie fct du poids 3 fois par semaine à distance des chélateurs du phosphore (1H au moins)
 - < 100 kg, dose initiale 70 mg X 3 /S
 - ≤ 100 kg, dose initiale 100 mg x 3/S
 - Switch Epo fct dose epo (qs fiche)
 - Adaptation
 - Surveillance par 15 jours jusqu'à 10 à $11,5$ g/dl
 - Stabilisation surveillance mensuelle



94

Fiches d'adaptation posologique

Epo doses maximales

Produits	Poso max	Dose max pour 75kg
Epo α ou β	200 à 250 kg/S	5000 UI x 3 /S
Darbopoetine	2 à 2,5 $\mu\text{g/kg/15 j}$	150 $\mu\text{g/15J}$
MPG epoétine	4 à 5 $\mu\text{g/kg /mois}$	300 $\mu\text{g /mois}$

Roxadustat, adaptation

Variation du taux d'Hb au cours des 4 semaines précédentes*	Taux d'Hb actuel (g/dL) :			
	Inférieur à 10,5	De 10,5 à 11,9	De 12,0 à 12,9	13,0 ou supérieur
Variation d'une valeur supérieure à +1,0 g/dL	Pas de changement	Réduire la dose d'un palier	Réduire la dose d'un palier	Suspendre la prise, surveiller le taux d'Hb.
Variation d'une valeur comprise entre -1,0 et +1,0 g/dL	Augmenter la dose d'un palier	Pas de changement	Réduire la dose d'un palier	Lorsque le taux d'Hb est inférieur à 12,0 g/dL, reprendre la prise de roxadustat à une dose réduite de deux paliers
Variation d'une valeur inférieure à -1,0 g/dL	Augmenter la dose d'un palier	Augmenter la dose d'un palier	Pas de changement	

Roxadustat si switch epo

Dose de darbépoutine alfa par voie intraveineuse ou sous-cutanée (microgrammes/semaine)	Dose d'époétine par voie intraveineuse ou sous-cutanée (UI/semaine)	Dose de méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta par voie intraveineuse ou sous-cutanée (microgrammes/mois)	Dose de roxadustat (milligrammes trois fois par semaine)
Inférieure à 25	Inférieure à 5 000	Inférieure à 80	70
De 25 à inférieure à 40	De 5 000 à 8 000	De 80 à 120 inclus	100
De 40 à 80 inclus	Supérieure à 8 000 et jusqu'à 16 000 inclus	Supérieure à 120 et jusqu'à 200 inclus	150
Supérieure à 80	Supérieure à 16 000	Supérieure à 200	200



. KDIGO, 2012