

ÉTUDES DES DIFFÉRENTS MODES D'ADMINISTRATION DE L'EPOÏÉTINE

Impact de la voie d'administration de l'erythropoïétine et du type de fer utilisés dans un centre de dialyse.

Marie-Jô VILLETTE - Sylvie FRANQUEVILLE - Paris



La présence d'une anémie chez les patients traités par hémodialyse est une constante qui touche près de 80 à 85% des patients dialysés (1). Une évaluation clinique et biologique initiale doit être réalisée avant de débiter un traitement par un agent stimulant l'erythropoïèse chez le dialysé afin de dépister les causes d'anémie surajoutées à la carence relative en erythropoïétine (2).

La correction d'une carence martiale est la première obligation avant de commencer un traitement par un agent stimulant de l'erythropoïèse, en général l'erythropoïétine (EPO).

Les recommandations européennes dans la prise en charge de l'anémie d'origine rénale, récemment publiées (3) précisent les valeurs cible du taux de l'hémoglobine à atteindre et les valeurs cible de fer qu'il convient de viser dans le traitement de l'anémie.

C'est en suivant ces recommandations que nous avons étudié, au cours des années 2002, 2003 et 2004, dans le centre de dialyse, l'évolution des taux d'hémoglobine et la consommation d'EPO d'une part, le bilan du fer et la consommation de fer d'autre part.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

L'unité de dialyse

Le Centre Suzanne Levy est une unité d'auto dialyse dont le fonctionnement se rapproche plus d'une unité de dialyse médicalisée.

L'unité comporte 15 postes de dialyse, elle pratique 3 rotations par jour et accueille 92 malades en permanence. Le centre a ouvert en 1992 avec 10 postes et s'est agrandi en 1997 de 5 postes.

Depuis son ouverture, plus de 125 000 séances de dialyse ont été réalisées sur près de 400 patients dont 150 ont pu bénéficier d'une transplantation rénale.

L'objectif du taux d'hémoglobine pendant la période 2002-2004 a été fixé entre 11 et 12g/dl d'hémoglobine avec une moyenne de 11,5g/dl.

Les modifications obligatoires intervenues

Deux modifications réglementaires sont intervenues pendant la période de l'étude.

A la suite de l'apparition de quelques cas d'erythroblastopénie, rapportés principalement à la prescription d'Epoïétine alfa par voie sous-cutanée (Eprex®), l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) a recommandé en juillet 2002 de ne pas utiliser cette EPO par voie sous-cutanée puis a interdit au 01/01/2003 l'utilisation de cette EPO par voie sous-cutanée.

Aucun cas d'erythroblastopénie n'est heureusement à déplorer dans le centre mais nous nous sommes naturellement pliés à cette obligation en passant au 1.01.2003 de l'Eprex® sous-cutané à l'Eprex® intraveineuse.

Le laboratoire pharmaceutique commercialisant l'hydroxyde ferrique polymaltose (Maltofer®) a arrêté au 31.10.2002 la commercialisation de ce médicament dont les stocks nous ont permis de tenir jusqu'au 31.12.2002. Ce laboratoire a recommandé l'utilisation exclusive de l'hydroxyde ferrique saccharose (Venofer®) sous certaines conditions scrupuleusement respectées. Il conseillait une prescription identique du Venofer® par rapport au Maltofer®.

Objectifs de l'étude

Cette étude a pour objectif de connaître le retentissement de ces modifications obligatoires sur la gestion de l'anémie dans un centre de dialyse sur une période de 3 ans.

- Année 2002 Eprex® SC et Maltofer®
- Année 2003 Eprex® IV et Venofer®
- Année 2004 Darbopoetine (Aranesp®) SC et Venofer®

Les paramètres mesurés et calculés

Les paramètres mesurés :

Sont mesurés toutes les deux semaines en début de semaine, avant dialyse, le taux d'hémoglobine, d'hématocrite, le taux d'urée et de créatinine ainsi que d'autres paramètres ne participant pas à l'étude.

Sont mesurés une fois par trimestre, avant dialyse, le fer sérique, la ferritine, la transferrine, et le coefficient de saturation de la sidérophiline, le taux d'urée et de créatinine après dialyse, ainsi que d'autres paramètres ne participant pas à l'étude.

Les paramètres calculés

Le nombre de patients chroniques et stables sont comptabilisés par période de 6 mois tout au long de l'étude. Le nombre de séances réalisées pour ces patients est également comptabilisé.

Sont reportés la moyenne des taux d'hémoglobine de tous les patients en g/dl, la moyenne du taux d'hématocrite en %, le taux de créatinine moyen en $\mu\text{mol/l}$, le fer sérique moyen en $\mu\text{mol/l}$ et le coefficient de saturation moyen en %. Le Kt/v calculé par la formule de Daugirdas est également reporté.

Les consommations d'EPO et de fer

La consommation moyenne d'EPO par séance et par patient est reportée en tenant compte du facteur de conversion communément admis.

200 UI d'Eprex® = 1 μg d'Aranesp®

Est également calculée la consommation d'EPO par patient/kg/séance et par patient/kg/semaine.

La consommation d'ampoules de Maltofer® puis de Venofer® est comptabilisée permettant de calculer les consommations de fer en ampoule par patient et par semaine.

RÉSULTATS

La population étudiée

185 patients chroniques stables ont été présents pendant les 3 années de l'étude : 70% d'hommes et 30% de femmes. Leur âge moyen au début de l'étude est de 55,1 ans (18 à 90 ans)

La pathologie rénale de ces patients est pour 41 (22%) le diabète, pour 36 (19%) l'hypertension artérielle et ses complications, pour 59 (32%) des glomérulopathies étiquetées ou non et pour 49 (27%) diverses pathologies.

Pendant cette période 52 patients ont pu bénéficier d'une transplantation rénale, 21 patients ont quitté l'unité et 19 patients sont décédés.

Le poids moyen pendant toute l'étude a été de $64 \pm 1\text{kg}$ et sera pris comme référence pour toute la durée de l'étude.

Les résultats sur les taux d'hémoglobine

Les taux d'hémoglobine :

Sont reportés sur le **tableau 1** les résultats par

semestre, en ce qui concerne les taux moyens d'hémoglobine, d'hématocrite, de créatinine et les KT/V mesurés. Le nombre de séances réalisées est à peu près stable avec un écart maximal de 208 séances par période de 6 mois.

En 2002 le taux moyen d'hémoglobine est de 11,27g/dl. En 2003, le taux moyen d'hémoglobine est de 10,78g/dl. En 2004, le taux moyen d'hémoglobine se situe à 11,4g/dl avec atteinte de l'objectif au cours du second trimestre 2004 à 11,5g/dl. Les taux moyens de créatinémie sont stables pendant toute la durée de l'étude avec un KT/V stable également.

Les consommations d'EPO

Sont reportés sur le **tableau 2** les paramètres de consommation d'EPO pendant la durée de l'étude.

En 2002, la consommation a été en moyenne de 1700 U/semaine, soit 25U/kg/séance et 75U/kg/semaine lorsqu'était utilisé l'Eporex® par voie sous-cutanée.

En 2003 la consommation moyenne d'EPO se situe à 2350 U/par séance, soit 35U/kg/séance soit 105U/Kg/semaine lorsque était utilisé l'Eporex® par voie intraveineuse.

En 2004, la consommation d'Aranesp® sous-cutanée se situe autour de 9µg/séance (1800 U) et 27µg par semaine soit en UI 81U/kg/semaine. La consommation la plus faible pour un taux d'hémoglobine le plus élevé est pour le second semestre 2004 avec Aranesp®.

Les consommations de fer

Une très grande différence dans le statut du fer a été observée lors du passage du Maltofer® au Venofer® contrairement à ce que laissait entendre le laboratoire.

Les principaux paramètres liés au fer et à la consommation d'ampoules de fer sont reportés sur le **tableau 3**.

Fin 2002, compte tenu de la difficulté à s'approvisionner en Maltofer® les principaux paramètres sont un tout petit peu plus bas mais restent globalement stables avec un coefficient de saturation autour de 30% et une consommation de Maltofer® de 0,33 ampoule par patient et par semaine.

Écoutant les conseils du laboratoire, le Venofer® a été utilisé dans un premier temps aux mêmes doses et c'est devant l'effondrement des paramètres liés au fer : fer sérique saturation, ferritine, que les doses ont été augmentées. La même politique a été poursuivie en 2004 avec quasiment le doublement de la consommation en ampoules de Venofer® par rapport à 2002 en Maltofer®.

Les consommations totales d'EPO et de fer

Les consommations d'EPO ont ainsi varié de façon importante. En 2002 pour un taux moyen d'Hb de 11,27 g/dl, la consommation d'Eporex® par voie sous-cutanée s'est élevée à 23,2 millions d'unités. En 2003 malgré une augmentation de 20% des doses prévues, la consommation totale d'Eporex® par voie

veineuse s'est élevée à 32,6 millions d'unités soit une augmentation des doses de près de 40% pour obtenir un taux moyen d'hémoglobine de 10,77g/dl. En 2004 le passage à l'Aranesp® SC a permis une nette amélioration des taux d'hémoglobine et la réalisation de l'objectif en fin d'année pour une consommation totale de 125600µg (équivalent à 25,1 millions d'unités).

Les consommations d'ampoules de fer ont été en 2002 de 1450 ampoules de Maltofer® et en 2004 de 3160 ampoules de Venofer® (soit le double par rapport au Maltofer®).

DISCUSSION

La correction de l'anémie chez l'insuffisant rénal et le dialysé s'impose. Cette correction

repose sur de nombreux paramètres bien définis dans les nouvelles recommandations européennes, dans la prise en charge de l'anémie d'origine rénale (3). Nous avons retenu principalement le traitement par un agent stimulant l'érythropoïèse, les paramètres liés au fer et la consommation de fer au cours d'une période prospective de 3 ans.

Certaines contraintes administratives et commerciales nous ont obligés à modifier le traitement initial : en 2002 Eporex® sous cutané et Maltofer®, en 2003 Eporex® I.V et Venofer® en en 2004 Aranesp® et Venofer®.

L'objectif en matière d'hémoglobine a été fixé à 11,5g/dl : cet objectif est presque atteint en 2002 avec un taux d'hémoglobine moyen de 11,27g/dl lors de l'utilisation de l'Eporex® par

Tableau 1 : Résultats des principaux paramètres biologiques

	1 ^{er} Semestre 2002	2 ^{ème} Semestre 2002	1 ^{er} Semestre 2003	2 ^{ème} Semestre 2003	1 ^{er} Semestre 2004	2 ^{ème} Semestre 2004
Nombre de PATIENTS	114	114	113	111	113	108
Nombre de SEANCES	6800	6829	6832	7008	6960	6927
Hb	11,12	11,32	10,73	10,80	11,28	11,50
Ht	33,6	34,2	32,2	32,7	33,7	34,7
Créatinine	823	835	845	821	845	860
Kt/V	1,37	1,45	1,48	1,58	1,56	1,57

Tableau 2 : Consommation d'érythropoïétine pendant la durée de l'étude

	1 ^{er} Semestre 2002	2 ^{ème} Semestre 2002	1 ^{er} Semestre 2003	2 ^{ème} Semestre 2003	1 ^{er} Semestre 2004	2 ^{ème} Semestre 2004
Hb	11,12	11,32	10,73	10,80	11,28	11,50
Ht	33,6	34,2	32,2	32,7	33,7	34,7
EPO UI/séance	1650	1750	2200	2450	1850	1630
EPO µg/séance					9,25	8,15
EPO UI/Kg/Séa	24,6	25,2	34,3	35,5	28,4	25
EPO UI/Kg/sem	73,8	75,6	102	107	85	75

Tableau 3 : Paramètres liés au fer et à la consommation de fer.

	1 ^{er} Semestre 2002	2 ^{ème} Semestre 2002	1 ^{er} Semestre 2003	2 ^{ème} Semestre 2003	1 ^{er} Semestre 2004	2 ^{ème} Semestre 2004
Hb	11,12	11,32	10,73	10,80	11,28	11,50
FER S. µmol/l	13	11,8	10,5	11,6	12,3	13,2
Ferritine µg/l	548	511	399	435	588	757
Sat. %	32	30	26	29	31	34
FER utilisé	M	M	V	V	V	V
Conso Amp/pat/semaine	0,34	0,31	0,45	0,56	0,75	0,66

voie sous-cutanée avec une consommation moyenne de 1 700 unités par séance. L'objectif n'est pas atteint en 2003 avec un taux d'hémoglobine moyen qui s'abaisse à 10.77g/dl lors de l'utilisation de l'Eporex® par voie intraveineuse malgré une augmentation initiale de 20% des doses (conseillée par le laboratoire) qui s'est révélée être supérieure de 40% au cours de l'année sans atteindre et de loin l'objectif fixé de 11.5g/dl d'hémoglobine.

L'analyse du déroulement de ces deux années laisse apparaître les faits suivants : en 2002 les injections d'Eporex® par voie sous-cutanée ont nécessité 1 injection par semaine pour 13% des patients, 2 injections par semaine pour 49% des patients et 3 injections par semaine pour 38% des patients. En 2003 les injections d'Eporex® par voie intraveineuse dans la ligne veineuse en fin de dialyse ont nécessité 1 injection par semaine pour 6% des patients, 2 injections par semaine pour 22% des patients et 3 injections par semaine pour 72% des patients. Pratiquement tous les patients ont eu besoin de plus d'EPO en 2003 qu'en 2002.

Les raisons de cette différence entre Eporex® sous cutanée et intraveineuse ont déjà été expliquées : le passage de la voie IV à la voie SC amène pour un même objectif une réduction des doses de 32% alors que le passage de la voie sous-cutanée à la voie IV nécessite une augmentation des doses de 47% pour un même objectif (4). C'est exactement ce que nous avons observé dans les consommations 2003 d'Eporex® par rapport à celles de 2002. Cette augmentation des doses tient à la pharmacocinétique de la molécule d'Eporex®. Un autre problème est celui de l'injection dans le site d'injection sur le retour veineux avec une captation possible par des caillots présents dans la chambre de retour veineux comme cela a été décrit. La dilution du produit dans les lignes et une possible adhésion sur les parois des tubulures sont aussi possibles (5).

Toutes ces raisons ont fait choisir en 2004 l'Aranesp® utilisé par voie sous-cutanée en une injection par semaine pour tous les patients. Après un premier semestre de correction de l'anémie, qui s'était installée fin 2003 avec un taux d'hémoglobine à 10.8g/dl, le premier semestre a corrigé cet état avec un taux d'hémoglobine qui remonte à 11,28g/dl sous d'assez fortes doses d'EPO, 9,25µg par séance

(1850 UI/séance). Le second semestre est conforme à nos espérances avec 11,5g/dl en moyenne et une consommation d'EPO de 8,15µg par séance, soit 0,37µg/kg/semaine, consommation parmi les plus basses de celles publiées dans la littérature (6).

Les résultats en matière de taux d'hémoglobine ont été suffisamment explicites pour que, 20% des patients, à un moment de l'année et surtout au second semestre, passent à une injection tous les 15 jours. Les doses d'Aranesp®, au cours de ce second semestre ont été inférieures à celles d'Eporex® si le taux de conversion de 200 UI est équivalent à 1µg.

Les paramètres liés au fer et à la consommation de fer ont été la grande désillusion de cette étude. L'utilisation de Maltofer® était stable depuis de nombreuses années et donnait des résultats satisfaisants. Le passage obligatoire du Maltofer® au Venofer®, pour des raisons commerciales et selon les recommandations du laboratoire aux mêmes doses, a entraîné un effondrement des paramètres au cours du premier trimestre et semestre 2003. Le fer sérique s'est abaissé de 11,8µmol/l à 10,5µmol/l, la ferritine de 511µg/l à 399µg/l et le coefficient de saturation de 37% à 26%. Il a fallu progressivement augmenter de façon drastique les doses de fer utilisées pour corriger ces anomalies. La consommation de fer est passée de 0.32 ampoule par patient et par semaine de Maltofer® à 0.70 ampoule par patient et par semaine de Venofer®. Que dire des coûts engendrés par cette modification : le Maltofer® avait un coût de 0.40 euros par patient et par semaine et le Venofer® un coût de 7,7 euros par patient et par semaine, soit 19 fois plus.

Les contraintes administratives et commerciales ont imposé au cours des années 2002, 2003 et 2004 d'importants changements dans la gestion de l'anémie des patients dialysés. Un bon équilibre semble être trouvé avec :

ARANESP® : 8µg/séance par voie SC

VENOFER® : 0.5 ampoule par patient et par semaine

En 2005 de façon prospective, la décision a été prise de passer à une injection d'Aranesp® SC tous les 15 jours et d'étudier l'impact de cette mesure sur le taux d'hémoglobine et la consommation d'EPO.

RÉFÉRENCES

1. Canadian erythropoietin study group . Association between recombinant human erythropoietin and quality of life and exercise capacity of patients receiving haemodialysis. *BMJ* 1990; 300:573-578.
2. Erslev AJ, Besarab A. Erythropoietin in the pathogenesis and treatment of anaemia of chronic renal failure. *Kidney Int* 1997;51:622-630.
3. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *NDT* 2004; 19; Supl 2 ii 1-47.
4. Kaufman JS, Reda DJ, Fye CL et al. Subcutaneous compare with intravenous epoietine in patients receiving haemodialysis. *N Engl J Med* 1998;339:578-583
5. Diab R, Boulechfar H, Kpade F, Villette MJ, Rottembourg J. Impact du passage de la voie SC à la voie IV de l'époietine alfa sur le taux d'hémoglobine et la consommation d'EPO dans une unité de dialyse. Etude prospective sur 36 semaines. Poster à la Société de Néphrologie. Octobre 2003.
6. Vanreterghem Y, Barany P, Mann JFE, Kerr PG et al. Randomized trial of darbepoetin alfa for treatment of renal anemia at a reduced dose frequency compared with rHuEPO in dialysis patients. *Kidney Int* 2002;62:2167-2175.

Marie-Jô VILLETTE
Surveillante

Sylvie FRANQUEVILLE, Floride KPADE,
Fadia TEBIBEL
Infirmières

Centre Suzanne LEVY - Paris