



**HAL**  
open science

# Place de l'Evrenzo dans la prise en charge de l'anémie de l'insuffisance rénale chronique

Hind Hedir

► **To cite this version:**

Hind Hedir. Place de l'Evrenzo dans la prise en charge de l'anémie de l'insuffisance rénale chronique. Sciences pharmaceutiques. 2024. dumas-04604708

**HAL Id: dumas-04604708**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04604708>**

Submitted on 7 Jun 2024

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License



**UFR de Pharmacie**

**2024**

**N°**

**THESE D'EXERCICE  
POUR LE  
DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Présentée et soutenue publiquement le 29 Mars 2024**

**Par Hind HEDIR**

***Place de l'Evrenzo dans la prise en charge de  
l'anémie de l'insuffisance rénale chronique***

**JURY**

**Président du Jury :** *Sophie LIABEUF-ESTEBANEZ, Professeure des Universités, Praticienne Hospitalière*

**Directeur de thèse :** *Saïd KAMEL, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier*

**Membres du jury :** *Adelaïde MENAGER, Pharmacienne titulaire d'officine*





**UFR de Pharmacie**

**2024**

**N°**

**THESE D'EXERCICE  
POUR LE  
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Présentée et soutenue publiquement le 29 Mars 2024**

**Par Hind HEDIR**

***Place de l'Evrenzo dans la prise en charge de  
l'anémie de l'insuffisance rénale chronique***

**JURY**

**Présidente du Jury :** Sophie LIABEUF-ESTEBANEZ, Professeure des  
Universités Praticienne Hospitalière

**Directeur de thèse :** Saïd KAMEL, Professeur des Universités  
Praticien Hospitalier

**Membres du jury :** Adelaïde MENAGER, Pharmacienne titulaire  
d'officine

## **Remerciements :**

Je remercie la Professeure Sophie LIABEUF-ESTEBANEZ d'être la présidente de cette thèse et d'avoir accepté ma demande. C'est un honneur pour moi d'avoir votre présence dans mon jury en tant que présidente de cette thèse.

Je remercie le Professeur Saïd KAMEL d'être directeur de cette thèse, de m'avoir guidé, de m'avoir aidé à la rédaction, et d'avoir corrigé cette thèse. Je tiens à vous exprimer ma reconnaissance sincère pour votre soutien ainsi que votre expertise dans la rédaction de celle-ci. Je vous remercie infiniment.

Je remercie la Docteure Adelaïde MENAGER d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse et de m'avoir accueilli dans votre officine pour effectuer mon stage de 6<sup>e</sup> année.

Je remercie ma mère et mon père, de m'avoir toujours soutenu durant toutes ces années d'études, pour tous les sacrifices que vous avez fait pour moi.

Je remercie mes amis proches et lointains qui m'ont aidé durant toutes les études.

Je remercie toutes les personnes que j'ai rencontrées durant ma vie scolaire et professionnelle qui m'ont apporté leur soutien.

## Table des matières

<b>Introduction</b> .....	<b>1</b>
<b>I. L'anémie liée à l'insuffisance rénale chronique</b> .....	<b>2</b>
<b>A. L'insuffisance rénale chronique</b> .....	<b>2</b>
1. Épidémiologie et coût .....	2
2. Physiopathologie et signes cliniques .....	4
3. Stades.....	9
4. Facteurs de risque et dépistage.....	10
5. Diagnostic et évaluation du risque de progression .....	11
6. Suivi clinique et biologique .....	12
7. Principe de l'adaptation posologique des médicaments.....	14
<b>B. L'anémie liée à l'insuffisance rénale chronique</b> .....	<b>15</b>
1. Épidémiologie .....	16
2. Physiopathologie.....	16
3. Manifestations cliniques, diagnostic et dépistage .....	23
4. Complications de l'anémie.....	25
<b>II. Les traitements de l'anémie liée à l'insuffisance rénale chronique</b> .....	<b>26</b>
<b>A. Recommandations des traitements de l'anémie rénale</b> .....	<b>26</b>
<b>B. Les transfusions sanguines</b> .....	<b>27</b>
<b>C. Les agents stimulant l'érythropoïèse (ASE)</b> .....	<b>28</b>
1. Mécanisme d'action et voie d'administration .....	28
2. Principaux médicaments .....	28
3. Effets indésirables.....	30
4. Interactions médicamenteuses et contre-indications.....	31
5. Précautions d'emploi .....	31
<b>III. Alternative aux ASE : Evrenzo® : Roxadustat : nouveau principe actif</b> .....	<b>32</b>
<b>A. Généralités</b> .....	<b>32</b>
1. Identité chimique et voie d'administration.....	32
2. Posologie et surveillance biologique .....	33
3. Mécanisme d'action .....	35
4. Interactions médicamenteuses et contre-indications.....	37
5. Précautions d'emploi .....	38
<b>B. Études pharmacocinétiques</b> .....	<b>38</b>
1. ADME (Absorption, Distribution, Métabolisme, Élimination).....	38
2. Populations particulières.....	39
<b>C. Études précliniques</b> .....	<b>39</b>
<b>D. Études cliniques chez les patients non dialysés</b> .....	<b>41</b>
<b>E. Études cliniques chez les patients dialysés</b> .....	<b>49</b>
1. Méthodes.....	49
2. Résultats cliniques.....	51
<b>F. Études cliniques des effets indésirables</b> .....	<b>58</b>
1. Durée d'exposition aux traitements et taux d'incidence .....	58
2. Effets indésirables (EI) fréquents.....	60
3. Effets indésirables (EI) graves.....	61
4. Synthèse des effets indésirables (EI).....	62
<b>G. Surveillance post-commercialisation</b> .....	<b>65</b>

<b>IV. Conseils à l'officine pour la prise en charge de l'anémie de l'insuffisance rénale chronique</b> .....	<b>66</b>
A. Liés à l'insuffisance rénale chronique .....	66
B. Liés à l'anémie .....	73
C. Liés à la prise d'ASE .....	76
D. Liés à la prise d'Evrenzo .....	77
<b>Conclusion</b> .....	<b>79</b>
<b>Références bibliographiques :</b> .....	<b>81</b>
<b>Annexes :</b> .....	<b>88</b>

## Liste des figures :

Figure 1. Incidence de l'insuffisance rénale terminale par âge et par sexe. [6] .....	3
Figure 2. Processus de formation de l'urine. [9] .....	5
Figure 3. Système Rénine – Angiotensine – Aldostérone [11] .....	6
Figure 4. Formule CKD-EPI [4] .....	11
Figure 5. Principales étapes du développement de l'hématopoïèse [23].....	17
Figure 6. Régulation de la sécrétion d'EPO [24] .....	18
Figure 7. Mécanisme contribuant à l'atteinte CV de l'urémie chronique [14] .....	20
Figure 8. Inhibition de la transcription du gène de l'EPO par l'IS [28] .....	21
Figure 9. Structures de l'Hémoglobine et de l'Hème [32] .....	22
Figure 10. Structure chimique du roxadustat [45].....	32
Figure 11. Mécanisme d'action de la prolyl-hydroxylase (PHD) [54].....	36
Figure 12. Résultats de la variation l'Hb (g/dL) en fonction du temps au cours de l'étude « ALPS ». [56] .....	44
Figure 13. Abstract de l'étude I : « ALPS » [56] .....	44
Figure 14. Résultats de la variation de l'Hb (g/dL) en fonction du temps (a) et pourcentage de patients ayant une réponse à l'Hb en fonction du temps (b) au cours de l'étude « ANDES » [57] .....	45
Figure 15. Abstract de l'étude II : « ANDES » [57] .....	45
Figure 16. Résultats de la variation de l'Hb (g/dL) par rapport à la valeur initiale (a) et le pourcentage de patients présentant une réponse à l'Hb en fonction du temps (b) au cours de l'étude « OLYMPUS » [58].....	46
Figure 17. Abstract de l'étude III : « OLYMPUS » [58].....	47
Figure 18. Synthèse de l'étude « DOLOMITES » [59].....	48
Figure 19. Concentrations moyennes de l'Hb (g/dL) en fonction du temps au cours de l'étude « PYRENEES » [60] .....	52
Figure 20. Résultats de la variation de l'Hb (g/dL) en fonction du temps (a) et pourcentage de patient ayant reçu une transfusion de GR (b) au cours de l'étude « SIERRAS » [61].....	53
Figure 21. Abstract l'étude « SIERRAS » [61].....	54
Figure 22. Résultats de la variation de l'Hb (g/dL) en fonction du temps au cours de l'étude « ROCKIES » [62].....	54
Figure 23. Abstract de l'étude « ROCKIES » [62] .....	55
Figure 24. Résultats de la variation de l'Hb (g/dL) en fonction du temps (a) et le pourcentage de patients ayant une réponse de l'Hb en fonction du temps (b) au cours de l'étude « HIMALAYAS » [63].....	56
Figure 25. Abstract de l'étude « HIMALAYAS » [63] .....	58
Figure 26. Traitements antiviraux disponibles en France contre le VHC [65] .....	63
Figure 27. Médicament sous surveillance renforcée [70] .....	65
Figure 28. Fistule artérioveineuse (FAV) [87] .....	73

## Liste des tableaux :

Tableau I. Comparaison entre les compositions du plasma et de l'urine [10].....	5
Tableau II. Dysfonctionnements des fonctions excrétrices et endocriniennes dus à l'IRC .....	7
Tableau III. Conséquences biologiques et cliniques de l'IRC [14].....	8
Tableau IV. Classification des stades de l'IRC en fonction de la valeur du DFG [4] .....	10
Tableau V. Résumé du suivi clinique et biologique minimal de la MRC avant épuration extra rénale (EER) [4].....	13
Tableau VI. Statut de l'anémie selon les recommandations internationales et européennes. [19] [20] .....	15
Tableau VII. Niveaux de carence en fer dans l'anémie martiale [23] .....	23
Tableau VIII. Complications de l'anémie .....	25
Tableau IX. Posologie des ASE en phase de correction du traitement d'une anémie symptomatique due à l'IRC chez l'adulte [34].....	29
Tableau X. Posologies des ASE en phase d'entretien du traitement d'une anémie symptomatique due à l'IRC chez l'adulte [34].....	29
Tableau XI. Dose initiale du roxadustat suivant la dose précédente d'ASE du patient.....	33
Tableau XII. Règles d'adaptation posologique du roxadustat en fonction du taux d'hémoglobine au cours des quatre semaines précédentes. ....	34
Tableau XIII. Principales caractéristiques des études I « ALPS », II « ANDES » et III « OLYMPUS » [56] [57] [58].....	41
Tableau XIV. Principales caractéristiques de l'étude IV « DOLOMITES » [59].....	42
Tableau XV. Principales caractéristiques des études V « PYRENEES », VI « SIERRAS » et VII « ROCKIES » [60] [61] [62] .....	49
Tableau XVI. Principales caractéristiques des études VIII « HIMALAYAS » [63].....	51
Tableau XVII. Résumé des données d'exposition chez les patients non dialysés [44].....	59
Tableau XVIII. Résumé des données d'exposition chez les patients dialysés [44] .....	59
Tableau XIX. Posologies du paracétamol lors d'IR [74].....	67
Tableau XX. Simplification de la vaccination [84].....	72
Tableau XXI. Dialyse péritonéale et hémodialyse [85].....	72
Tableau XXII. Résumé des sels de fer par voie orale à l'officine [89] .....	74
Tableau XXIII. Résumé des sels de fers injectables [90] [91] .....	74

## Liste des abréviations :

- AAD : Antiviraux à action directe
- ADME : Administration, distribution, métabolisme, élimination
- AhR : Aryl hydrocarbon receptor
- AINS : Anti inflammatoire non stéroïdien
- ALD : Affection longue durée
- AMM : Autorisation de mise sur le marché
- ARI : Administration répétée intermittente
- ARS : Agence régionale de santé
- ASC : Aire sous la courbe de la concentration plasmatique du médicament
- ASE : Agents stimulants l'érythropoïèse
- BFU-E : Burst forming unit-erythroid
- CAT : Conduite à tenir
- CCMH : Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
- CESPARM : Comité d'éducation sanitaire et sociale de la pharmacie Française
- CFU-E : Colony forming unit-erythroid
- CHMP : Comité des médicaments à usage humain
- CKD-EPI : Chronic kidney disease epidemiology collaboration
- CMAX : Concentrations plasmatiques maximales
- CNAM : Caisse nationale de l'assurance maladie
- CNO : Compléments nutritionnels oraux
- CNOP : Conseil national de l'ordre des pharmaciens
- CSH : Cellules souches hématopoïétiques
- CST : Coefficient de saturation de la transferrine
- CV : Cardiovasculaire
- DADFMS : Denrée alimentaire destinées à des fins médicales spéciales
- DEG : Dermatite exfoliative généralisée
- DFG : Débit de filtration glomérulaire
- DHMR : Dose humaine maximale recommandée
- DPE : Dénutrition protéino-énergétique
- DSEIO : Dose sans effet indésirable observé
- EER : Épuration extra rénale
- EIG : Effets indésirables graves
- EMA : Agence européenne des médicaments

- EPO : Érythropoïétine
- EPO-R : Récepteur de l'érythropoïétine
- ERBP : European renal best practice
- ET A : Et autres
- ETP : Éducation thérapeutique du patient
- FAV : Fistule artérioveineuse
- FDA : Food drug administration
- FDR : Facteur de risque
- GB : Globule blanc
- GPR : Guide de prescription et rein
- GR : Globule rouge
- HAS : Haute autorité de santé
- HB : Hémoglobine
- HIF : Hypoxia inductible factors
- HRE : Hypoxia response element
- HTLV-I : Human T lymphotropic virus I et II
- HUVEC : Human umbilical vein endothelial cells
- HVG : Hypertrophie ventriculaire gauche
- IC : Insuffisance cardiaque
- IP : Infection à pneumocoque
- IR : Insuffisance rénale
- IRA : Insuffisance rénale aigue
- IRC : Insuffisance rénale chronique
- IS : Sulfate d'indoxyle
- KDIGO : Kidney disease improving global outcome
- K/DOQI : Kidney disease outcomes quality initiative
- KFRE : Kidney failure risk equation
- MEC : Matrice extra cellulaire
- MRC : Maladie rénale chronique
- NDD : Patients non dialysés
- NFS : Numération formule sanguine
- OMS : Organisation mondiale de la santé
- PA : Patient-année
- PCS : Sulfate de p-crésyle
- PEC : Prise en charge

- PDS : Professionnel de santé
- PHD : Prolyl-hydroxylase
- PMH : Par million d'habitants
- PRAC : Comité d'évaluation des risques en pharmacovigilance
- PSUR : Rapport périodique actualisé de sécurité
- RAC : Ratio Albuminurie/Créatininurie
- RCP : Résumé des caractéristiques du produit
- REIN : Réseau épidémiologie information néphrologie
- SNC : Système nerveux central
- SRAA : Système rénine-angiotensine-aldostérone
- SSJ : Syndrome de Stevens Johnson
- T1/2 : Demi vie efficace moyenne
- TA : Tension artérielle
- TCMH : Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine
- TEAE : Treatment emergent adverse events
- TGF-  $\beta$  : Transforming growth factor  $\beta$
- TMO-MRC : Troubles minéraux et osseux de la maladie rénale chronique
- TVP : Thrombose veineuse profonde
- VGM : Volume globulaire moyen
- VHB : Virus de l'hépatite B
- VHC : Virus de l'hépatite C
- VHD : Virus de l'hépatite D
- VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

## Introduction

Le rein est un organe qui fait partie de l'appareil urinaire. L'appareil urinaire se compose également des uretères, de la vessie et de l'urètre, formant les voies excrétrices urinaires. Le rein joue un rôle essentiel et vital dans la production de l'urine, dans l'élimination des déchets du métabolisme et dans la production de certaines substances : hormone, enzyme et vitamine, nécessaires au bon fonctionnement de l'organisme. [1]

De nombreux médecins ont contribué à une meilleure compréhension de la structure rénale. Parmi eux : Exupère Joseph **Bertin** (1712-1781), médecin Français qui décrit pour la première fois la colonne rénale. D'après Motta, Marcello **Malpighi** (1628-1694), médecin Italien est le fondateur de l'anatomie microscopique, et découvre grâce à celle-ci l'histologie rénale. [2] Grâce à leurs découvertes, le rein possède des structures appelées colonnes de Bertin et pyramides de Malpighi.

L'insuffisance rénale (IR) est l'incapacité des reins à filtrer correctement les déchets métaboliques du sang. Elle se divise en deux types : l'insuffisance rénale aiguë (IRA) qui entraîne la détérioration rapide de la fonction rénale, ou l'insuffisance rénale chronique (IRC) qui entraîne la détérioration progressive de la fonction rénale.

L'IR est une maladie qui fait partie des Affections de Longue Durée (ALD), un dispositif permettant la prise en charge (PEC) des soins à 100 % par la sécurité sociale. L'IR est répertoriée dans la liste sous la mention intitulée « Néphropathie chronique grave et syndrome néphrotique primitif (IR) », publiée par le gouvernement. [3]

Ce travail est divisé en quatre chapitres portant respectivement sur l'anémie liée à l'IRC, les traitements de l'anémie liés à l'IRC, l'alternative aux Agents Stimulant l'Érythropoïèse (ASE) : Evrenzo® : le Roxadustat, un nouveau principe actif, et enfin les conseils à l'officine pour la PEC de l'anémie de l'IRC.

## I. L'anémie liée à l'insuffisance rénale chronique

### A. L'insuffisance rénale chronique

D'après la Haute Autorité de Santé (HAS), voici la définition de la maladie rénale chronique (MRC), publiée dans le Guide du parcours de soins – MRC de l'adulte. [4]

« La **MRC** est définie, indépendamment de sa cause, par la présence pendant plus de 3 mois :

- De marqueurs d'atteinte rénale ;
- Et/ou d'une IRC (débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé  $< 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ ).

L'IRC est définie par une diminution progressive et irréversible du DFG, reflétant le fonctionnement rénal. Le DFG est estimé à partir de la créatininémie en utilisant l'équation Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI). L'IRC se définit par un DFG inférieur à  $60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ .

#### **Les marqueurs d'atteinte rénale :**

La présence d'un ou de plusieurs de ces troubles traduit une atteinte rénale :

- Albuminurie ou protéinurie : présence d'albumine ou de protéines dans les urines.
- Hématurie : Globules rouges (GR) ou érythrocytes  $> 10/\text{mm}^3$  : présence de GR dans les urines.
- Leucocyturie : Globules blancs (GB) ou leucocytes  $> 10/\text{mm}^3$  : présence de GB dans les urines.
- Anomalie morphologique à l'échographie rénale : au niveau de la taille et forme des reins, une asymétrie de taille, des contours bosselés, des reins de petite taille ou gros reins polykystiques. »

### 1. Épidémiologie et coût

L'IRC représente une préoccupation de santé d'envergure, tant sur la scène nationale que sur la scène internationale.

D'après l'Agence Régionale de la Santé (ARS) de la Nouvelle-Aquitaine, au niveau national : environ 7 à 10 % de la population adulte Française est atteinte d'une maladie rénale. [5]

D'après le rapport annuel 2021 publié par le Réseau Épidémiologie et Information en Néphrologie (REIN), en France : [6]

- ↳ En 2021, 11 437 personnes ont commencé un traitement de suppléance (dialyse ou greffe préemptive) pour l'IRC terminale, soit une incidence globale de 169 par million d'habitants (PMH). 11 035 personnes ont débuté par la dialyse (162 PMH) et 402 ont débuté par une greffe rénale préemptive, sans dialyse auparavant (6 PMH).
- ↳ La greffe préemptive est une greffe sans recours préalable à la dialyse.
- ↳ Dans l'ensemble des régions, le taux d'incidence de l'IRC terminale est plus élevé chez les hommes que chez les femmes. L'écart d'incidence devient significatif à partir de 45 ans et augmente avec l'âge, comme nous pouvons le constater sur la figure 1, ci-dessous. [6]

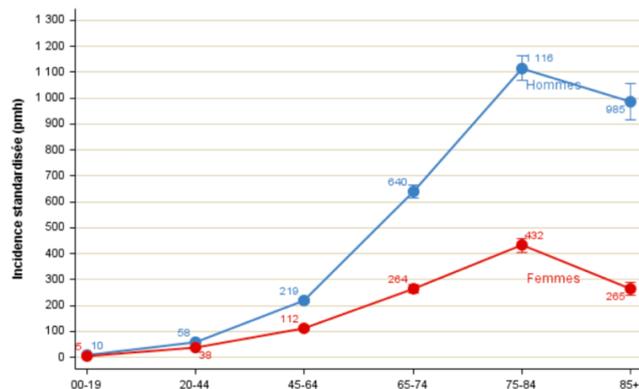


Figure 1. Incidence de l'insuffisance rénale terminale par âge et par sexe. [6]

- ↳ L'âge médian au début du traitement de suppléance est de 71 ans pour l'ensemble des régions, et est en augmentation constante.
- ↳ En 2021, l'incidence globale de l'IRC terminale traitée est de 169 PMH. Au 31 décembre 2021, on dénombre en France, 92 535 patients en traitement de suppléance dont 31 355 (55 %) qui sont en dialyse et 41 210 (45 %) qui possèdent un greffon rénal fonctionnel.

D'après la publication par Jager et a. au niveau mondial : [7]

- Plus de 850 millions de personnes dans le monde sont atteintes de MRC.
- En 2016, l'IRC se classait au 13<sup>e</sup> rang sur la liste des causes de décès à l'échelle mondiale, et en 2040, elle devrait être la 5<sup>e</sup> cause de décès à l'échelle mondiale.

D'après la synthèse publiée par la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie (CNAM), l'IRC terminale représente une dépense de 4,4 milliards d'euros pour l'assurance maladie. La répartition des dépenses en 2021 par catégorie de pathologies est résumée en annexe I. [8] La PEC des patients atteints d'IRC représente un enjeu de santé publique : notamment dû au fait que l'IRC est difficilement diagnostiquée car elle est asymptomatique au début de la maladie et représente un coût financier élevé, particulièrement dans les stades avancés de l'IRC avec la nécessité du recours au traitement de suppléance : dialyse et greffe.

- ➔ Une meilleure connaissance de l'IRC et de sa PEC pourrait permettre de réduire les coûts liés à celle-ci.

## 2. Physiopathologie et signes cliniques

Afin de mieux comprendre le mécanisme de l'IRC, il est nécessaire de faire un point, dans un premier temps sur la physiologie rénale, et dans un second temps sur la physiopathologie et les signes cliniques de l'IRC.

### a) Physiologie rénale

#### Rôle du rein : la formation de l'urine

D'après Cormier et a. le rein contient plus d'un million d'unités structurales appelées néphrons. Chaque jour, les reins filtrent environ 180 litres de plasma, ce qui permet à l'organisme d'éliminer dans les urines les déchets métaboliques et de réabsorber certaines substances. Au sein de chaque néphron, le processus de formation de l'urine comprend trois étapes successives : une première étape de filtration glomérulaire, une deuxième étape de réabsorption tubulaire et enfin une dernière étape de sécrétion tubulaire décrites sur la figure 2, ci-dessous. [9]

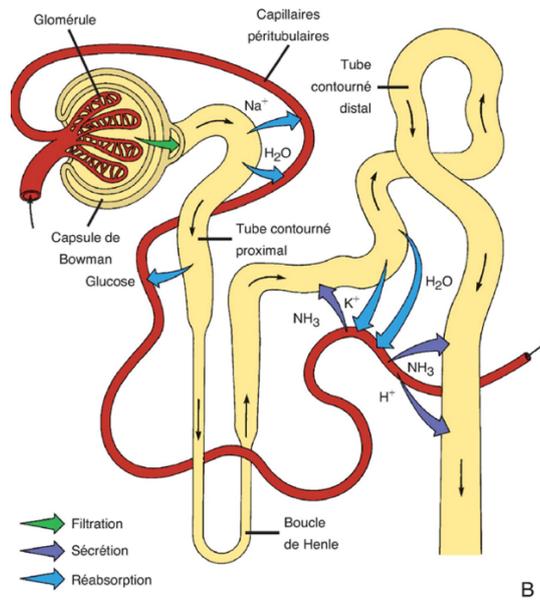


Figure 2. Processus de formation de l'urine. [9]

L'urine définitive ainsi formée par ces trois étapes successives sera excrétée par les uretères jusqu'à la vessie, son lieu de stockage. L'urine ainsi formée s'écoulera via l'urètre lors de la miction.

#### La composition de l'urine définitive :

D'après Pocock G et a. un adulte produit chaque jour environ 1 à 1,5 litres d'urine. [10]

**Tableau I. Comparaison entre les compositions du plasma et de l'urine [10]**

(mmol/L)	Plasma	Urine		Plasma	Urine
<b>Na<sup>+</sup></b>	140 – 150	50 – 130	<b>Créatinine</b>	0,06 – 0,12	6 – 20
<b>K<sup>+</sup></b>	3,5 – 5	20 – 70	<b>Urée</b>	4 – 7	200 – 400
<b>Ca<sup>2+</sup></b>	1,35 – 1,50	10 – 24	<b>NH<sub>4</sub><sup>+</sup></b>	0,005 – 0,02	30 – 50
<b>HCO<sub>3</sub><sup>-</sup></b>	22 – 28	<b>0</b>	<b>Protéines (g/L)</b>	65 – 80	<b>0</b>
<b>PO<sub>4</sub><sup>3-</sup></b>	0,8 – 1,25	25 – 60	<b>Acide urique</b>	0,1 – 0,4	0,7 – 8,7
<b>Cl<sup>-</sup></b>	100 – 110	50 – 130	<b>Glucose</b>	3,9 – 5,2	<b>0</b>

Les valeurs présentées dans le tableau I concernent 95 % des adultes en bonne santé.

↳ On remarque que l'urine définitive est dénuée de constituants importants du plasma tels que les protéines, le glucose et le bicarbonate.

Tandis que les déchets du métabolisme humain sont en quantités beaucoup plus élevées dans les urines, tels que la créatinine, le NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, le phosphate et l'urée.

L'examen de la composition de l'urine est un moyen diagnostique permettant de détecter des dysfonctionnements métaboliques et rénaux. Cependant, cette analyse seule ne peut confirmer un diagnostic : il est nécessaire d'investiguer plus minutieusement afin d'établir un diagnostic précis.

### La fonction endocrine du rein :

Le rein possède une fonction endocrine et produit plusieurs substances indispensables au bon fonctionnement de l'organisme :

- ⇒ L'**érythropoïétine** (EPO), une hormone qui contrôle la production de GR. L'EPO est un facteur de croissance hématopoïétique indispensable pour le bon déroulement de l'érythropoïèse.
- ⇒ Le **calcitriol** ou 1,25-dihydroxy-cholécalférol. La vitamine D non active est métabolisée par le rein pour devenir le calcitriol, ou vitamine D active. Elle joue un rôle dans l'absorption intestinale du calcium et du phosphore.
- ⇒ La **rénine**, une enzyme qui a le pouvoir de transformer l'angiotensinogène en angiotensine I. Cette enzyme intervient dans la régulation du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), décrit sur la figure 3. [11]

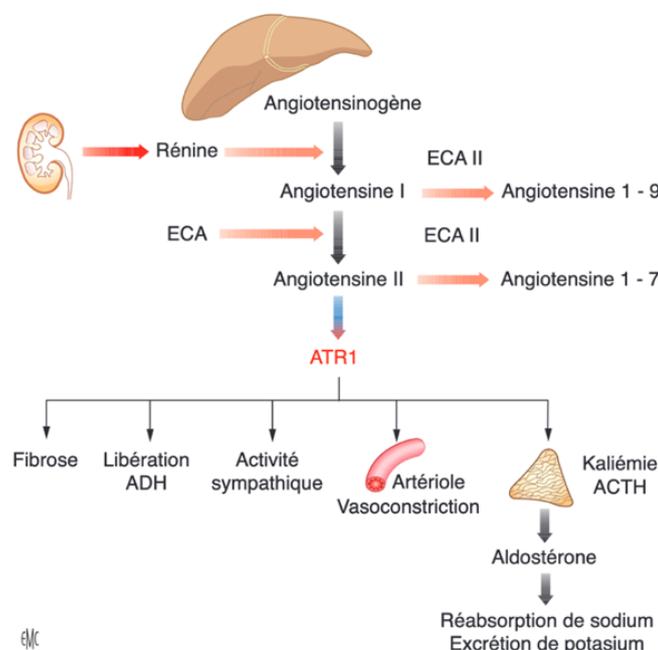


Figure 3. Système Rénine – Angiotensine – Aldostérone [11]

## b) Physiopathologie et signes cliniques de l'IRC

D'après Boffa et al. une baisse importante et irréversible des néphrons entraîne l'altération de la fonction rénale. Du au vieillissement rénal, il existe un déclin de la fonction rénale : entre 0,5 et 1 mL/min par année. En présence de MRC, cette diminution est accentuée. [12] L'augmentation de créatinine ne s'observe que si la perte des néphrons est de plus de deux tiers. Le tiers des néphrons restant est en suractivité. À long terme, cette suractivité est nocive pour le rein et entraîne l'apparition d'une protéinurie, traduisant une baisse de la fonction d'épuration rénale, une inflammation locale et l'apparition de fibrose glomérulaire. Cette fibrose glomérulaire :

- ↳ Est liée à l'accumulation anormale de composants de la matrice extracellulaire (MEC), composée de collagène de type I, II ou IV.
- ↳ De nombreuses protéines et voies de signalisation ont été identifiées comme jouant un rôle majeur dans les mécanismes délétères pro-fibrotiques, telles que l'angiotensine II et le Transforming growth factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ )
- ↳ Cela se traduit cliniquement par l'apparition d'une hypertension (HTA), d'une protéinurie abondante riche en albumine, et du déclin progressif de la fonction rénale.

Les dysfonctionnements rénaux au niveau des fonctions excrétrices et endocriniennes sont résumés dans le tableau II, présenté ci-dessous.

**Tableau II. Dysfonctionnements des fonctions excrétrices et endocriniennes dus à l'IRC**

<b>Fonctions excrétrices</b>	<b>Fonctions endocrines</b>
<b>Par un mécanisme de défaut d'élimination : rétention des substances</b>	<b>Par un mécanisme de défaut de sécrétion : carences</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Hyperphosphatémie (Ions <math>\text{PO}_4^{3-}</math>)</li><li>- Acidose métabolique (Ions <math>\text{H}^+</math>)</li><li>- Hyperkaliémie (Ions <math>\text{K}^+</math>)</li><li>- Hyperuricémie (Acide urique)</li><li>- Hyponatrémie (<math>\text{H}_2\text{O}</math>)</li><li>- Œdème aigu du poumon (<math>\text{Na}^+</math>)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Anémie normochrome normocytaire aregénérative (EPO)</li><li>- Hypocalcémie (Calcitriol)</li></ul>

D'après Jungers et al. l'IRC entraîne de nombreuses conséquences biologiques et cliniques, présentées dans le tableau III, ci-dessous : [13]

**Tableau III. Conséquences biologiques et cliniques de l'IRC [14]**

Conséquences biologiques	Conséquences cliniques
Rétention azotée	Hypertension artérielle
– urée, créatinine, acide urique	Athérosclérose accélérée
– toxines urémiques	Myocardiopathie, hypertrophie ventriculaire gauche
Déficit en érythropoïétine	Artériosclérose
Troubles phosphocalciques	Calcifications artérielles et valvulaires
– hypocalcémie, hyperphosphorémie	Ostéodystrophie rénale
– hyperparathyroïdie secondaire	Amylose à $\beta_2$ -microglobuline
Acidose métabolique	Anémie
Dyslipidémie	Malnutrition
Hyperfibrinémie	Troubles endocriniens
Hyperhomocystéinémie	Altération de la qualité de vie
État micro-inflammatoire chronique	

D'après Kamel et al. l'IRC entraîne un risque élevé de troubles minéraux et osseux appelés « troubles minéraux et osseux de la maladie rénale chronique » (TMO-MRC).

Ces TMO-MRC entraînent une augmentation du risque cardiovasculaire (CV) du patient en IRC. Les troubles osseux survenant durant l'IRC sont appelés ostéodystrophie rénale, et augmentent considérablement le risque de fractures.

L'IRC entraîne également des désordres vasculaires liés aux troubles minéraux, appelés calcifications vasculaires. Ces calcifications sont le résultat d'un dépôt de cristaux de calcium et de phosphate sous la forme d'hydroxyapatite sur la MEC des parois artérielles.

Elles se présentent sous trois types : calcifications de l'intima, de la média et valvulaire. Ces calcifications augmentent considérablement le risque CV du patient en IRC. [14]

### Les complications de l'IRC :

Les complications de l'IRC sont multiples :

Les complications CV : apparition d'une HTA, d'atteintes cardiaques : insuffisance cardiaque (IC), et hypertrophie ventriculaire gauche (HVG), des calcifications vasculaires peuvent survenir. L'athérosclérose est accélérée.

Les complications hématologiques : apparition d'une anémie normochrome normocytaire régénérative. Des troubles de l'hémostase peuvent également survenir.

Les complications du métabolisme phosphocalciques et osseux : apparition de TMO-MRC et d'ostéodystrophie rénale entraînant un risque élevé de fracture.

Les complications métaboliques : apparition de crises de goutte en lien avec l'hyperuricémie.

Les complications endocriniennes :

- D'après Delesalle et a. chez la femme en IRC, des troubles du cycle sont associés à une baisse importante de la fertilité. Chez l'homme en IRC terminale, 50 % des hommes souffrent de troubles sexuels. [15]

Les complications nutritionnelles : la dénutrition

D'après Prezelin et a. la MRC entraîne comme complication fréquente une dénutrition. « La dénutrition protéinoénergétique (DPE) dans la MRC est définie comme une baisse de la masse protéique et des réserves énergétiques. ». Une mesure corrective repose d'abord sur l'augmentation des apports nutritionnels par l'alimentation. Si cela s'avère insuffisant, les compléments nutritionnels oraux (CNO) sont prescrits. [16]

Les complications de l'IRC mentionnées ci-dessus ne sont pas exhaustives. Elles sont multiples et peuvent varier en fonction de la gravité et du stade de la maladie. Elles peuvent avoir des conséquences parfois fatales chez le patient en IRC. Le groupe REIN a fourni des données sur les patients ayant une MRC et traités par suppléance : les maladies CV toutes causes confondues représentent la première cause de décès des nouveaux patients, avec une proportion de décès estimée à 21,6 % sur la période 2002-2021. La distribution des causes de décès des nouveaux patients traités par suppléance sur la période 2002-2021 est présentée en annexe II. [6]

### **3. Stades**

Pour permettre d'identifier le stade de l'IRC, une classification est principalement utilisée, c'est la classification Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI), établie par la Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO), un organisme international regroupant des néphrologues internationaux afin d'établir des guides de PEC des maladies rénales. L'IRC est classée en 5 stades selon la HAS dans le tableau IV, présenté ci-dessous.

**Tableau IV. Classification des stades de l'IRC en fonction de la valeur du DFG [4]**

Stade	DFG (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Définition
1	≥ 90	Maladie rénale chronique* avec DFG normal ou augmenté
2	Entre 60 et 89	Maladie rénale chronique* avec DFG légèrement diminué
3A	Entre 45 et 59	Insuffisance rénale chronique modérée
3B	Entre 30 et 44	
4	Entre 15 et 29	Insuffisance rénale chronique sévère
5	< 15	Insuffisance rénale chronique terminale

\* Avec marqueurs d'atteinte rénale : albuminurie, hématurie, leucocyturie, ou anomalies morphologiques ou histologiques, ou marqueurs de dysfonction tubulaire, persistant plus de 3 mois (et à deux ou trois examens consécutifs).

L'identification du stade de l'IR permet d'évaluer sa sévérité et de définir la PEC thérapeutique.

#### 4. Facteurs de risque et dépistage

Selon les recommandations de la HAS, le dépistage de la MRC est réalisé soit en médecine de ville (ambulatoire) ou soit en médecine du travail. [4]

« **En médecine ambulatoire**, le dépistage généralisé n'est pas recommandé pour la population générale. Il est recommandé uniquement pour la population à risque, présentant des facteurs de risque (FDR). Pour cette catégorie, le dépistage de l'IRC recommandé est annuel et comporte le dosage sanguin de la créatinine ainsi que le dosage Albuminurie/Créatininurie. Ce dosage reflète l'excrétion urinaire de protéines, dont l'albumine. L'albuminurie est un marqueur d'atteinte rénale plus sensible que la protéinurie pour détecter une augmentation modérée ou un stade précoce de la MRC. L'Albuminurie, un marqueur de risque CV, est aussi un marqueur pronostique utilisé pour évaluer le risque d'évolution de la MRC. La mesure s'effectue à partir d'un échantillon d'urine prélevé à toute heure de la journée, mais préférentiellement sur les urines du matin.

Le résultat de cette mesure est le ratio Albuminurie/Créatininurie (RAC) et précise 3 résultats :

- A1 : Albuminurie normal (< 30 mg/g)
- A2 : Albuminurie modérément augmentée (entre 30 et 300 mg/g)
- A3 : Albuminurie augmentée (> 300 mg/g)

**En médecine du travail** : Le dépistage de la MRC peut se faire à partir de bandelettes urinaires sur un échantillon d'urine, recherchant des marqueurs d'atteinte rénale. » [4]

## 5. Diagnostic et évaluation du risque de progression

Selon les recommandations de la HAS, le diagnostic d'une MRC se divise en deux types : soit dans le cadre du suivi d'un patient à risque, ou soit dans le cadre de présence de signes d'atteinte rénale. [4]

Dans le cadre du suivi d'un patient à risque, la persistance d'un des signes d'atteinte rénale pendant plus de 3 mois signe le caractère chronique de la maladie rénale. Selon la HAS, plusieurs méthodes sont utilisées pour estimer le DFG, mais seule l'équation CKD-EPI est considérée comme la plus fiable, estimée à partir de la créatininémie, présentée sur la figure 4. [4]

**CKD-EPI** Ann Intern Med 2009

$$\text{DFG (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 141 \times \min\left(\frac{\text{créat}}{k}, 1\right)^\alpha \times \max\left(\frac{\text{créat}}{k}, 1\right)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Age}}$$

x 1,018 [si femme] x 1,159 [si peau noire]

avec créat en mg/dl  
homme:  $\alpha = -0,411$  et  $k = 0,9$   
femme:  $\alpha = -0,329$  et  $k = 0,7$

Figure 4. Formule CKD-EPI [4]

Cependant une prudence est requise avec l'utilisation de cette formule puisque chez certaines catégories de patients cette équation CKD-EPI n'est pas entièrement validée, les résultats des examens doivent être interprétés avec prudence et comparés à la présentation clinique ainsi qu'aux résultats d'autres examens.

« Le diagnostic du caractère chronique peut se manifester par la présence de signes d'atteinte rénale :

- ➔ Immédiate : glomérulonéphrite rapidement progressive (dégradation rapide de la fonction rénale : syndrome glomérulaire, signes extra-rénaux), IRA (obstacle, toxique, insuffisance rénale fonctionnelle).
- ➔ Rapide : calcul, dilatation pyélocalicielle également appelée hydronéphrose, tumeur, hypertension artérielle réfractaire, syndrome néphrotique, œdèmes, hématurie, signes extra-rénaux et généraux. » [4]

### Diagnostic étiologique :

L'identification précise de l'origine de la maladie rénale permet d'optimiser la PEC thérapeutique et d'évaluer l'évolution de la maladie.

La MRC est une pathologie évolutive, avec un **risque de progression** nécessitant un besoin de suppléance. Selon la HAS, plusieurs critères sont pris en compte pour évaluer ce risque de progression : [4]

↳ **« La diminution du DFG avec le calcul du déclin annuel :**

$$\text{déclin annuel (mL/min)} = \text{DFG année } n - \text{DFG année } n + 1$$

- Physiologique : observé après 40 ans, < 2 mL/min/1,73<sup>2</sup>/an
- Modéré : ≥ 2 et < 5 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>/an
- Rapide : ≥ 5 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>/an

↳ **La présence d'albuminurie et d'HTA :** une albuminurie sévère et une HTA non contrôlée sont des facteurs de progression de la MRC.

↳ **L'étiologie de la MRC :** en fonction de la cause, certaines étiologies ont un risque plus élevé d'évolution de la MRC.

↳ **La stratification du risque de progression de la MRC :** Il s'évalue en associant le DFG au RAC, et donne 3 niveaux de risque en fonction d'un code couleur.

↳ **Le score Kidney failure risk equation (KFRE) :** c'est un score pronostic d'évolution vers l'IR terminale, calculé à partir de 4 critères : âge, sexe, créatininémie et albuminurie (RAC). Ce score permet d'apporter une aide à l'orientation des patients vers le parcours de soin adapté : score à 5 ans < 3 % : parcours de soins non spécialisé, score à 5 ans > 3 % : parcours de soins spécialisé et score à 2 ans > 10 % : parcours de soins multidisciplinaire. [4]

Selon certains critères, le patient sera orienté vers le néphrologue : l'étiologie et le stade de la MRC, une HTA non contrôlée, un déclin rapide du DFG (≥ 5 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>/an) et la présence ou la persistance d'une albuminurie sévère (> 500 mg/g), orienteront le patient vers le néphrologue. »

## 6. Suivi clinique et biologique

Le stade d'évolution de la MRC définira le suivi médical, la fréquence des consultations ainsi que le suivi biologique. Il faut prendre en compte le contexte du patient ainsi que ses comorbidités.

Selon la HAS, le tableau V présenté ci-dessous, montre le résumé du suivi clinique et biologique minimal de la MRC avant l'épuration extra rénale (EER) : hémodialyse ou dialyse péritonéale.

**Tableau V. Résumé du suivi clinique et biologique minimal de la MRC avant épuration extra rénale (EER) [4]**

Examens biologiques et fréquence	Stades 1, 2 et 3A (DFGe <sup>1</sup> ≥ 45)	Stade 3B (DFGe entre 30 et 44)	Stade 4 (DFGe entre 15 et 29)	Stade 5 avant EER (DFGe < 15)
Consultation de suivi	MG au moins 1/an	MG : au moins 1/6 mois Si néphrologue (en alternance avec une IPA <sup>2</sup> ) : au moins 1/an	MG au moins 1/3 mois Néphrologue, IPA <sup>2</sup> ou infirmière de parcours, en alternance : au moins 1/6 mois	Une consultation par mois en alternance MG, Néphrologue, IPA <sup>2</sup> ou infirmière de parcours Néphrologue : au moins 1/3 mois
EAL <sup>3</sup>	1/an	1/an	1/an	1/an
Glycémie (chez non-diabétique)	1/an	1/an	1/an	1/an
Ag HBs (non vacciné)	-	1/3 ans	1/an	1/an
Ac anti-HBs (vacciné) <sup>4</sup>	-	-	-	-
Créatininémie	1/an	tous les 3 à 6 mois	tous les 1 à 3 mois	tous les mois
Albuminurie/Créatininurie ou protéinurie/créatininurie	1/an	tous les 1 à 6 mois	tous les 3 à 6 mois	selon néphrologue
Na <sup>+</sup> , Cl <sup>-</sup> , K <sup>+</sup> , HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , calcium, phosphore	-	tous les 3 à 6 mois	tous les 1 à 3 mois	tous les mois
Hémogramme avec compte réticulocytes	-	tous les 6 à 12 mois	tous les 3 à 6 mois	tous les 1 à 3 mois
Ferritine sérique <sup>5</sup>	-	tous les 6 à 12 mois	tous les 3 à 6 mois	tous les 1 à 3 mois
Albuminémie	-	1/an	tous les 1 à 6 mois	tous les 1 à 6 mois
Parathormone	-	selon la concentration initiale et la progression de la MRC	tous les 1 à 6 mois	tous les 3 à 6 mois
Phosphatase alcaline	-	-	tous les 3 à 6 mois	tous les 1 à 3 mois
Urée sanguine	-	-	tous les 1 à 3 mois	tous les 1 à 3 mois

<sup>1</sup> Débit de filtration glomérulaire estimé à partir de l'équation CKD-EPI et exprimé en ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

<sup>2</sup> IPA : infirmière en pratique avancée.

<sup>3</sup> EAL : exploration des anomalies lipidiques.

<sup>4</sup> Taux cible souhaité : Ac anti-HBs > 10 UI/L.

<sup>5</sup> Conditions de prélèvement : les marqueurs du métabolisme du fer doivent être prélevés à distance d'une inflammation aiguë ; en cas de dosages répétés, il est préférable de les réaliser dans le même laboratoire ; le fer sérique et la transferrine doivent être prélevés le matin à jeun. La ferritine sérique est l'examen de première intention de recherche d'une carence en fer. En cas d'anomalie, le couple fer sérique et transferrine nécessaires pour le calcul du coefficient de saturation de la transferrine est réalisé en deuxième intention.

➔ Ce suivi minimal n'est possible qu'en l'absence de complications ou de facteurs de progression rapide. Dans le cas de complications ou de facteurs de progression rapide, il faudra adapter le suivi biologique et clinique. [4]

### La recherche de complications : [4]

« Selon les recommandations de la HAS, **la recherche de complications doit s'effectuer à partir du stade III**, à l'aide d'examens cliniques et d'examens complémentaires :

⇒ **Anémie** : hémogramme avec plaquettes et comptage de réticulocytes, Volume globulaire moyen (VGM), Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine (CCMH), Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine (TCMH).

- Il faut toujours effectuer une recherche de carence martiale : avec le dosage de la ferritine sérique couplée à la transferrine pour le calcul du coefficient de saturation de la transferrine (CST) si nécessaire.

⇒ **Troubles phosphocalciques** : dosage de la 25-OH-Vit D, la parathormone sérique, la calcémie et la phosphorémie.

- ⇒ **Rétention hydrosodée, troubles hydroélectrolytiques** : contrôle du poids et de la diurèse, signes de rétention hydrosodée ou de déshydratation extracellulaire, dosage de la natrémie, kaliémie, chlorémie et bicarbonates ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{HCO}_3^-$ ).
- ⇒ **Dénutrition** : évaluation du statut nutritionnel (enquête alimentaire, amaigrissement, dosage albuminémie, urémie).
- ⇒ **Symptômes du syndrome urémique au stade avancé** : fatigue, dyspnée, anorexie, nausées, vomissements, syndrome des jambes sans repos, nycturie, somnolence, hémorragies, troubles endocriniens et HTA sévère.
- ⇒ **Insuffisance cardiaque** : recherche de symptômes à l'interrogatoire et à l'examen clinique. » [4]

## 7. Principe de l'adaptation posologique des médicaments

Afin de ralentir la progression de la MRC, une des mesures de néphroprotection est l'adaptation posologique des médicaments. [4]

La MRC entraîne des modifications du métabolisme, de la pharmacocinétique et de la biodisponibilité de nombreux médicaments. Les principales mesures ou précautions à prendre portent sur l'arrêt, la substitution ou l'ajustement posologique des médicaments, nécessaires afin de prévenir toute accumulation, voire toxicité médicamenteuse.

L'IRC entraîne un risque d'accumulation des médicaments, en particulier pour les médicaments hydrosolubles et leurs métabolites qui sont éliminés par le rein dans les urines. D'après le conseil national de l'ordre des pharmaciens (CNOP), suite à la publication de la HAS, il est recommandé d'adapter la posologie des médicaments à partir du calcul du DFG estimé grâce à l'équation CKD-EPI. [17]

- Lors du choix thérapeutique : il est préférable de choisir des médicaments qui ne sont pas modifiés par le rein.
- Si le choix thérapeutique est limité : il est alors nécessaire d'adapter la posologie du médicament.

Le Guide de Prescription et Rein (GPR) propose un outil digital aux professionnels de santé (PDS) et leur permet un accès permanent aux données nécessaires pour l'adaptation posologique des médicaments chez le patient en IR.

Ces données sont actualisées de façon permanente, afin d'assurer le bon usage du médicament. Le VIDAL intègre un module Rein/GPR afin d'adapter les posologies des médicaments selon la fonction rénale du patient. [18]

- ↳ Ce qui simplifie l'adaptation posologique des médicaments chez le patient d'autant plus qu'on estime que 50 % des traitements pharmacologique nécessitent une adaptation posologique. [18]
- ↳ « La réévaluation et l'optimisation des prescriptions médicamenteuses est primordiale tout au long du parcours du patient et à chaque stade de la maladie. » [4]

## B. L'anémie liée à l'insuffisance rénale chronique

L'anémie de l'IRC est observée dès que le DFG est inférieur à 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>.

- ↳ L'anémie est l'une des complications de la MRC.

Selon les recommandations, qu'elles soient internationales (KDIGO) ou européennes European Renal Best Practice (ERBP), le statut de l'anémie diffère en fonction du taux d'hémoglobine (Hb). Ces recommandations sont décrites dans le tableau VI, présenté ci-dessous. [19] [20]

**Tableau VI. Statut de l'anémie selon les recommandations internationales et européennes.**

[19] [20]

Recommandations (Recos)	Taux d'hémoglobine (g/dL)	
	Recos internationales KDIGO 2012 (OMS)	Recos européennes (ERBP) 2013
Femme	< 12	
Homme	< 13	< 13,5 avant 70 ans < 13,2 après 70 ans

Les recommandations s'alignent pour définir l'anémie chez la femme < 12 g/dL.

Chez l'homme, les recommandations internationales estiment que l'anémie est définie par un taux d'Hb < 13 g/dL.

Tandis que les recommandations européennes différencient l'anémie chez l'homme < 70 ans < à 13,5 g/dL, tandis que l'homme > 70 ans, elle est définie par un taux d'Hb < 13,2 g/dL.

## 1. Épidémiologie

Les patients atteints d'IRC sont exposés à une complication courante qui est l'anémie. D'après Sofue et a. l'anémie est fréquente chez les patients atteints d'IRC. Elle analyse une cohorte de 31 082 patients adultes avec des DFG allant de 5 à 60 mL/min. Les prévalences d'anémie étaient de 40,1 % chez les patients atteints d'IRC au stade 4 et de 60,3 % chez les patients atteints d'IRC au stade 5. On remarque que l'anémie est fréquemment observée chez ces patients, surtout aux stades avancés de la maladie. [21]

## 2. Physiopathologie

L'anémie de la MRC est généralement :

- Normochrome, soit un TCMH compris entre 28 et 32 picogrammes (pg)
- Normocytaire, soit un VGM compris entre 80 et 100 femtolitre (fL)
- Aregénérative, soit un taux de réticulocytes inférieur à 120 g/L

D'après l'article de Brunet et a. plusieurs mécanismes sont mis en évidence dans la physiopathologie de l'anémie de la MRC : [22]

### a) Un déficit en érythropoïétine EPO

D'après Pocock et a. l'hématopoïèse est le processus hématopoïétique par lequel de nouvelles cellules sanguines se forment à partir de cellules souches hématopoïétiques (CSH).

- ⇒ La leucopoïèse est le processus qui aboutit à la formation de leucocytes, environ 20 milliards sont formés chaque jour.
- ⇒ La thrombopoïèse est le processus qui aboutit à la formation de thrombocytes, environ 25 milliards sont formés chaque jour.
- ⇒ L'érythropoïèse est le processus qui aboutit à la formation de GR, environ 250 milliards sont formés chaque jour et ils ont une durée de vie d'environ de 120 jours. [23]

L'hématopoïèse est schématisée ci-dessous, sur la figure 5 :

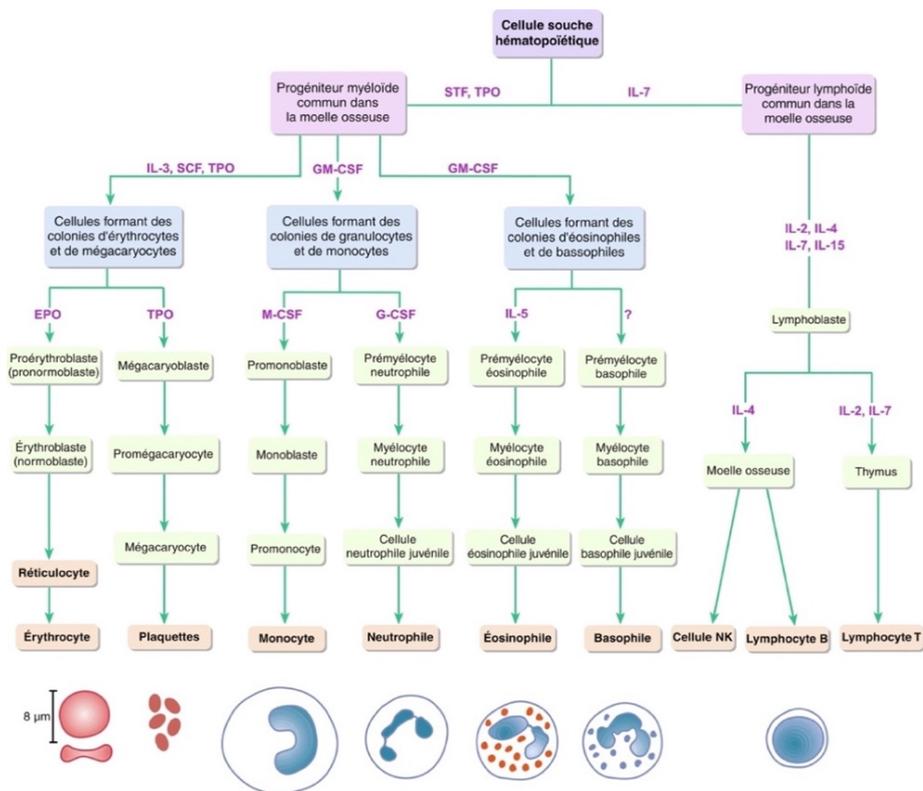


Figure 5. Principales étapes du développement de l'hématopoïèse [23]

### Lors de l'érythropoïèse :

La CSH devient un progéniteur myéloïde commun dans la moelle osseuse, ensuite elle devient des cellules formant des colonies d'érythrocytes et de mégacaryocytes (le progéniteur érythroïde est appelé Burst-forming unit-erythroid (BFU-E) et Colony-forming unit-erythroid (CFU-E)).

Au stade CFU-E, le rôle de l'EPO est crucial. L'EPO est nécessaire afin que la cellule CFU-E puisse poursuivre son processus de différenciation, en sa présence, la cellule CFU-E aboutit finalement à la production d'un érythrocyte.

En revanche, si l'EPO est absente ou en quantité insuffisante, la cellule CFU-E subira une apoptose.

➔ L'EPO est le principal facteur de croissance hématopoïétique de l'érythropoïèse.

Le rein possède un rôle très important dans ce processus hématopoïétique en fabriquant l'EPO. En cas d'hypoxie, en insuffisance d'oxygénation tissulaire, les cellules présentes dans la médullaire rénale ont le pouvoir de synthétiser de l'EPO. [24]

## Régulation de l'expression et de la sécrétion de l'EPO :

D'après Schlageter et al. l'hypoxie tissulaire est le stimulus majeur de la sécrétion d'EPO par le rein afin de former des nouveaux GR. Ce mécanisme suit une boucle de rétrocontrôle négative, comme dans la plupart des systèmes de régulation endocriniens. C'est la raison pour laquelle l'EPO est généralement assimilée à une hormone. [24]

La régulation de la sécrétion d'EPO est synthétisée ci-dessous, sur la figure 7.

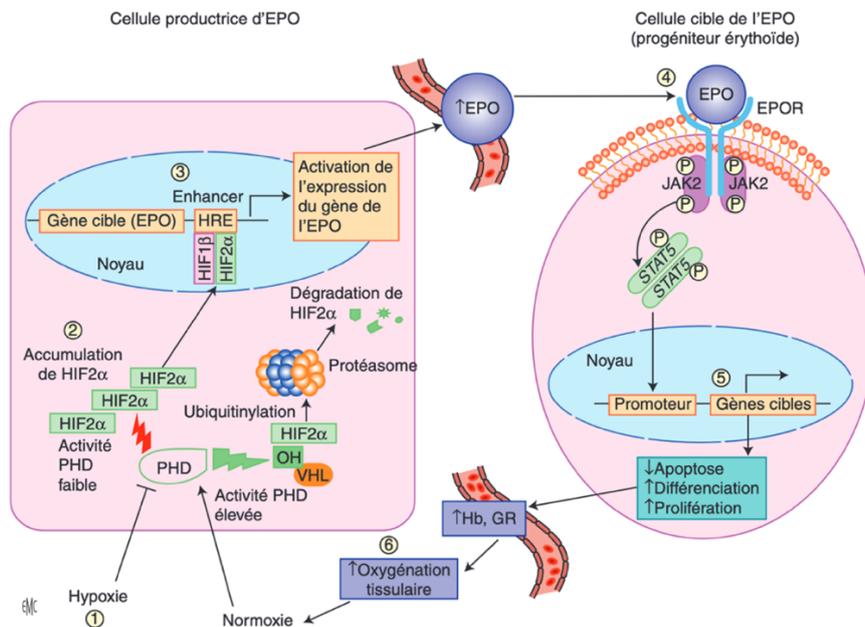


Figure 6. Régulation de la sécrétion d'EPO [24]

**Dans les conditions de normoxie**, l'activité de l'enzyme prolyl-hydroxylase (PHD) est élevée, permettant la dégradation de l'HIF (hypoxia-inductible factor) 2 $\alpha$  par le protéasome.

**Dans les conditions d'hypoxie**, l'activité de la PHD est faible, le facteur HIF2 $\alpha$  s'accumule dans le cytoplasme, il pénètre dans le noyau où il forme un hétérodimère avec l'HIF1 $\beta$ .

L'hétérodimère ainsi formé se fixe sur les HRE (Hypoxia response elements) dans la zone Enhancer du gène de l'EPO, permettant l'activation de la transcription et l'expression du gène. L'EPO ainsi sécrétée va se fixer sur les récepteurs de l'EPO (EPO-R), induisant une cascade de signalisation cellulaire qui aboutit à la formation de GR.

Les hématies ainsi formées vont entraîner une augmentation du nombre de GR circulants, induisant une augmentation de l'oxygénation tissulaire et donc un retour à la normoxie.

**Facteur induit par l'hypoxie (HIF) :** L'HIF est un facteur de transcription, c'est l'élément clé du contrôle de la production du gène de l'EPO. [24]

### **b) Une diminution de la durée de vie des hématies**

D'après Ly et a. son équipe émet l'hypothèse que l'IRC entraîne une diminution de la durée de vie des hématies, causée principalement par le milieu urémique toxique. [25]

### **c) Une inhibition de l'érythropoïèse par les toxines urémiques**

Définition des toxines urémiques :

D'après Liabeuf et a. la définition d'une toxine urémique est la suivante : « Une toxine urémique est définie comme une molécule qui s'accumule dans le sang circulant et les organes des patients atteints de MRC, où elle exerce des effets délétères sur diverses fonctions biologiques. » [26]

D'après Rosner et a. les toxines urémiques entraînent des manifestations cliniques au niveau des différents organes de l'organisme : [27]

- Au niveau rénal : dommages rénaux, aggravation de l'IR
- Au niveau CV : dommages CV, dysfonction endothéliale
- Au niveau endocrinien : résistance à l'insuline, dérégulation osseuse
- Au niveau immunitaire : infections, inflammations
- Au niveau hématologique : anémie, thrombose
- Au niveau digestif : dysbiose intestinale
- Au niveau neurologique : déficience cognitive
- Au niveau musculaire : perte d'énergie protéique, sarcopénie

L'IRC entraîne la présence de toxines urémiques en concentrations élevées dans l'organisme, qui augmente le risque d'événements CV, par un mécanisme impliquant un mécanisme de stress oxydatif et un processus inflammatoire.

Le mécanisme contribuant à l'atteinte CV de l'urémie chronique lors de l'IRC est présenté sur la figure 7, ci-dessous. [13]

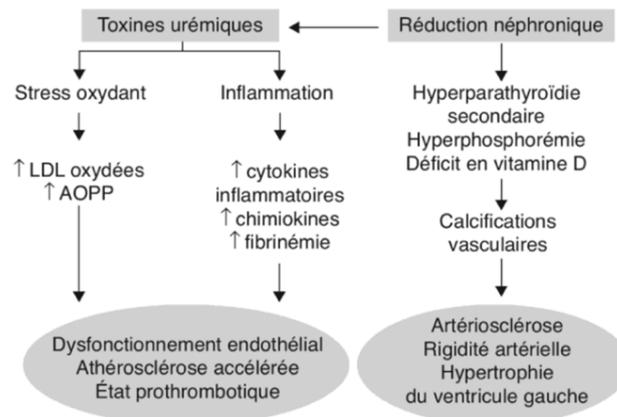


Figure 7. Mécanisme contribuant à l'atteinte CV de l'urémie chronique [13]

D'après Hamza et a. les toxines urémiques les plus représentatives parmi l'ensemble des toxines urémiques sont : [28]

- Le sulfate d'indoxyle (IS)
- Le sulfate de p-crésyle (PCS)

D'après Chiang et a. le sulfate d'indoxyle (IS) pourrait avoir une action inhibitrice sur l'érythropoïèse, via une altération de la détection de l'oxygène dans les fibroblastes péri-tubulaires productrices d'EPO. En effet, en condition hypoxique, l'IS est capable d'altérer la transcription du gène EPO via l'inhibition de l'activation du facteur HIF. Les résultats de cette étude présentent un potentiel lien entre une toxine urémique, l'IS, et la désensibilisation du mécanisme de détection de l'oxygène dans les cellules productrices d'EPO. Ce mécanisme pourrait expliquer en partie la production insuffisante d'EPO dans les reins hypoxiques des patients atteints d'IRC. [29]

D'après Hamza et a. l'IS active un facteur de transcription cytosolique appelé Aryl hydrocarbon receptor (AhR) présent dans les cellules endothéliales de la veine ombilicale humaine ou Human umbilical vein endothelial cells (HUVEC). Ce facteur AhR stimulé par l'IS, va inhiber l'activation de l'HIF et inhiber la transcription du gène de l'EPO. Ce mécanisme d'action de l'IS est synthétisé ci-dessous, sur la figure 8. [28]

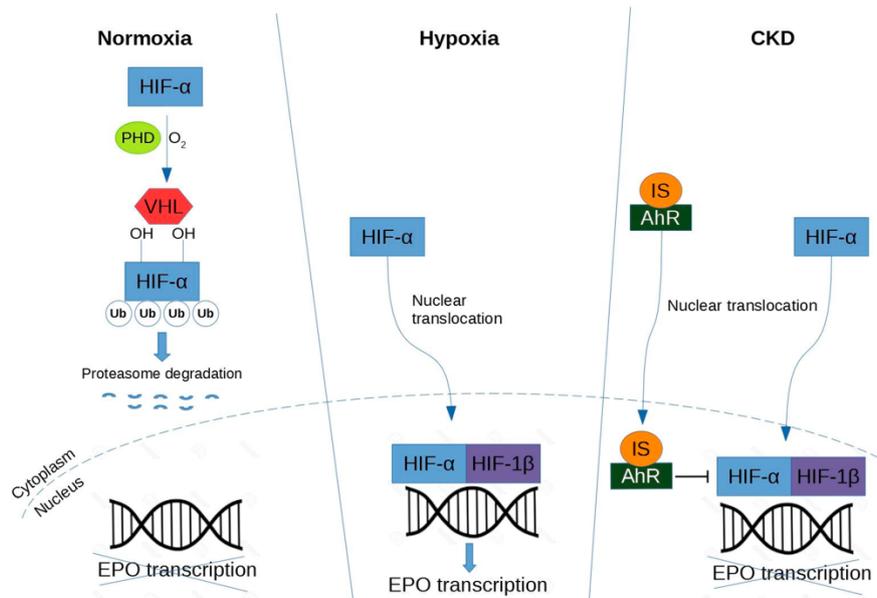


Figure 8. Inhibition de la transcription du gène de l'EPO par l'IS [28]

D'autres études dans les années à venir sont nécessaires afin de comprendre plus précisément les mécanismes d'actions et l'impact des diverses toxines urémiques sur l'érythropoïèse.

#### d) Une carence martiale

Une carence martiale est un déficit de fer dans l'organisme, c'est une cause fréquente d'anémie. L'anémie martiale également appelée anémie ferriprive, est une anémie induite par une carence en fer. Le fer est un oligo-élément indispensable à de nombreuses fonctions biologiques. C'est un élément constitutif de l'hème, et l'hème est le principal constituant de l'Hb. D'après l'Académie Nationale de Médecine, voici les définitions de l'hème et de l'Hémoglobine : [30] [31]

**L'Hème :** « La ferroporphyrine, appelée couramment « Hème », est une molécule formée d'un noyau tétrapyrrolique plan contenant un atome de fer ferreux, constituant le groupe prosthétique de l'hémoglobine, de la myoglobine et d'autres hémoprotéines cellulaires. » [30]

**L'Hémoglobine :** « Terme désignant des chromoprotéines ferroporphyriques, constituées d'hème et de globines, protéines qui comprennent 2 paires de chaînes polypeptidiques  $\alpha$  et  $\beta$ , dont chacune est associée à une molécule d'hème à un atome ferreux capable de se combiner de façon réversible à l'oxygène moléculaire. » [31]

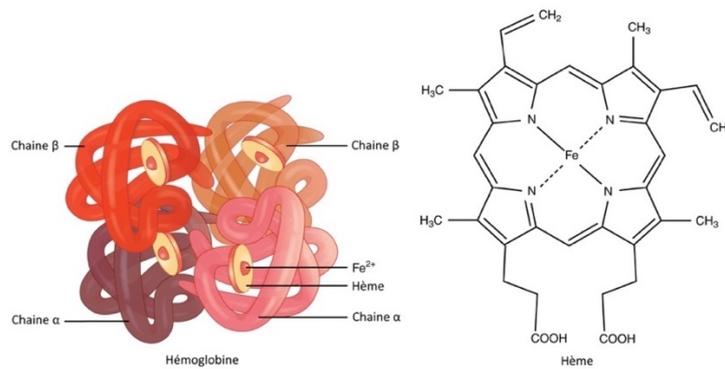
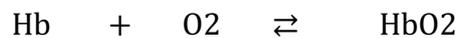


Figure 9. Structures de l'Hémoglobine et de l'Hème [32]

On remarque sur la figure 9 ci-dessus, que le fer est l'élément central de l'Hème. [32]

L'hème en se combinant avec les chaînes  $\alpha$  et  $\beta$  forment l'Hb, qui possède 4 atomes de Fer.

L'Hb permet de transporter l'oxygène dans les tissus :



L'Hémoglobine (Hb) présentée dans la réaction ci-dessus s'appelle également désoxyhémoglobine, ce qui caractérise la molécule dépourvue d'oxygène. L'oxyhémoglobine (HbO<sub>2</sub>) caractérise la molécule lorsqu'elle transporte l'oxygène. L'Hb est le principal composant des GR, elle confère la couleur rouge au sang.

La carence martiale est très fréquente lorsque le patient est au stade terminal de l'IRC, lorsque le DFG est inférieur à 15 mL/min/1,73m<sup>2</sup>.

Cette anémie est généralement :

- Hypochrome, soit un TCMH inférieur à 28 picogrammes (pg)
- Microcytaire, soit un VGM inférieur à 80 femtolitres (fL)

Selon la HAS, en première intention, seul le dosage de la ferritine doit être analysé pour affirmer le diagnostic biologique d'une carence en fer, car elle reflète l'état des réserves en fer de l'organisme. Cependant, la ferritine peut être normale ou augmentée dans certaines situations telles que les états inflammatoires, l'IRC ainsi que les affections malignes.

Dans ces situations, en 2<sup>e</sup> intention il est utile de doser conjointement : le fer et la transferrine, afin de calculer le CST, qui s'exprime en pourcentage (%). Le CST reflète la quantité de fer disponible pour l'érythropoïèse. [33]

Plusieurs niveaux de carences en fer sont décrits dans le tableau VII : niveaux de carence en fer, ci-dessous. [23]

**Tableau VII. Niveaux de carence en fer dans l'anémie martiale [23]**

Carence :	CST (%)	Ferritinémie (µg/L)
- Absolue	< 20 %	< 100
- Fonctionnelle		> 200
- Fonctionnelle dans la MRC hors dialyse		> 100

Les pertes sanguines dues aux saignements gastro-intestinaux fréquents lors des séances de dialyse peuvent expliquer la raison d'une carence martiale plus fréquente chez les patients atteints d'IRC au stade terminal.

### e) Un hypersplénisme

L'hypersplénisme est lié à la séquestration splénique des GB, GR et plaquettes, ce qui induit : une neutropénie, une anémie et une thrombopénie appelée pancytopénie.

Cette pancytopénie est à l'origine d'une augmentation anormale du volume de la rate, appelée splénomégalie. Une complication de la splénomégalie est la rupture de la rate, qui engage le pronostic vital qui peut conduire au décès du patient en l'absence de prise en charge chirurgicale d'urgence.

L'hypersplénisme implique une fonction de phagocytose accentuée, qui détruit de façon excessive les GR. Elle peut contribuer à l'apparition ou à l'aggravation de l'anémie rénale.

Tous ces mécanismes peuvent expliquer l'apparition d'une anémie chez le patient en IRC.

## 3. Manifestations cliniques, diagnostic et dépistage

Le rein possède une fonction endocrine, produisant notamment l'EPO, hormone impliquée dans la synthèse de GR. Lors de l'IRC : le rein perd sa capacité endocrine de synthèse de l'EPO, ce qui va aboutir à l'apparition d'une anémie dite hypoproliférative. Cette anémie hypoproliférative est fréquente chez les patients en IRC.

L'anémie symptomatique, hypoproliférative de l'IRC est :

- ↳ Normochrome, normocytaire, aregénérative,
- ↳ 2ndaire au défaut de production d'EPO par le rein

Les manifestations cliniques de l'anémie due à l'IRC ne sont pas différentes de celles de l'anémie due à d'autres causes.

Les symptômes sont :

- Dyspnée (essoufflement), fatigue avec une faiblesse généralisée
- Maux de tête, vertiges, diminution de la concentration

Les signes couramment observables sont :

- Pâleur cutanée et conjonctivale

Pour le diagnostic de cette anémie hypoproliférative, on distingue les examens systématiques des examens non-systématiques. [4]

« De manière systématique, il est nécessaire de réaliser :

- ☑ Un hémogramme avec dosage des plaquettes et comptage de réticulocytes.
- ☑ Le dosage des : VGM, CCHM, TCMH, concentration en Hb des réticulocytes.
- ☑ Le dosage de la ferritine sérique : examen de première intention pour la recherche de carence martiale : la recherche de carence martiale est systématiquement associée à l'anémie symptomatique de l'IRC. » [4]

« De manière non-systématique, il est nécessaire de réaliser :

- ☒ Le dosage du CST : examen de 2<sup>e</sup> intention pour la recherche de carence martiale.
- ☒ Le dosage de la protéine C réactive.
- ☒ Le dosage des vitamines B12 (cobalamine) et B9 (acide folique).
- ☒ Une électrophorèse de l'Hb ainsi que des protéines plasmatiques.
- ☒ Un myélogramme, des tests d'hémolyse. » [4]

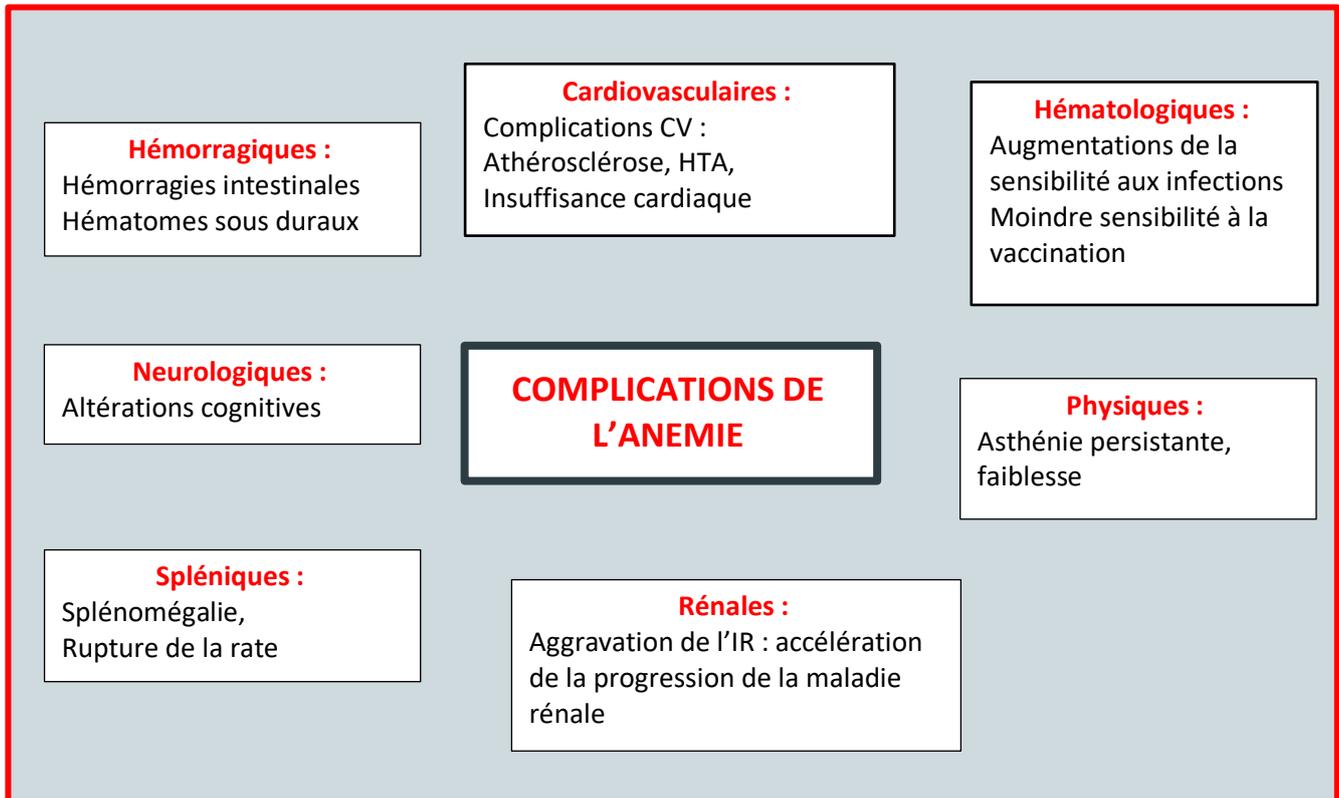
Les examens biologiques jouent un rôle essentiel dans le diagnostic de l'anémie chez les patients atteints d'IRC. Ils permettent notamment d'identifier l'étiologie de l'anémie.

Selon la HAS, le dépistage se fait par une surveillance de l'hémogramme selon une fréquence dépendant du stade de la maladie du patient.

## 4. Complications de l'anémie

Les complications de l'anémie rénale sont présentées dans le tableau VIII : complications de l'anémie, ci-dessous :

**Tableau VIII. Complications de l'anémie**



Toutes ces complications de l'anémie rénale entraînent une altération de la qualité de vie du patient. Le traitement de l'anémie rénale est indispensable afin de diminuer les complications CV. L'anémie est l'une des complications de l'IRC entraînant l'augmentation de la morbidité et de la mortalité CV.

## II. Les traitements de l'anémie liée à l'insuffisance rénale chronique

### A. Recommandations des traitements de l'anémie rénale

« Selon la HAS, la prescription d'ASE pour le traitement d'une anémie de l'IRC requiert 3 conditions : [34]

- ⇒ Le taux d'hémoglobine est  $\leq 10$  g/dL
- ⇒ La présence de symptômes gênants : asthénie, dyspnée, angor
- ⇒ L'anémie est exclusivement secondaire à l'IRC (liée à un défaut de synthèse de l'EPO)

Pour envisager une prescription d'ASE en cas d'IRC : un taux d'Hb doit avoir été trouvé deux fois à 15 jours d'intervalle. Le traitement par ASE permet de maintenir le taux d'Hb entre 10 et 12 g/dL en individualisant la valeur dans cette plage cible en fonction des comorbidités possible des patients. »

Toutefois, avant d'envisager un traitement par ASE, il faut rechercher : une carence martiale, une carence en folates, vitamine B12 ou un syndrome inflammatoire.

S'il existe une carence martiale non corrigée, le traitement par ASE sera inefficace.

En cas de carence martiale avec une ferritine  $< 100$  ng/mL, une supplémentation en fer est requise. Les sels de fer par voie orale sont privilégiés. Les sels de fer par voie IV ne sont utilisés qu'en cas d'inefficacité des sels de fer par voie orale ou d'intolérance. [35]

D'après la HAS, les transfusions doivent être évitées avec un risque d'allo-immunisation avec des complications qui peuvent être graves chez le receveur. De ce fait les transfusions sont donc restrictives. Les seules indications sont : [4]

- Les anémies symptomatiques chez les patients ayant un FDR associé ;
- L'aggravation aigue de l'anémie par perte sanguine (hémorragie, chirurgie) ;  
l'hémolyse des GR impliquant leur destruction, ou la résistance aux ASE.

## B. Les transfusions sanguines

D'après le CEMIR : [35]

La transfusion sanguine permet de transférer du sang d'un donneur à un receveur. Les produits sanguins sont nommés labiles, car ils possèdent une courte période de conservation. Les composants sanguins transférés peuvent être : des GR, des plaquettes ou du plasma.

Spécifiquement dans l'anémie :

- Les concentrés de GR renferment au moins 40 grammes d'Hb dans un volume précis. La concentration en hémoglobine augmente rapidement après l'administration d'un concentré de GR, la transfusion de ces concentrés de GR vont traiter l'anémie.

Afin de diminuer les risques infectieux liés aux transfusions, ces produits sanguins font l'objet de tests de dépistage. D'après l'article D1221-6 du Code de la Santé Publique. [36]  
« Ces produits sanguins labiles font l'objet de test en vue de dépistage de maladies transmissibles :

- Dépistage sérologique de la syphilis
- Détection de l'antigène Hbs et des anticorps anti-HBc: recherche du virus de l'hépatite B (VHB)
- Détection des anticorps anti-VIH1 et anti-VIH2 : recherche du virus de l'immunodéficience humaine (VIH)
- Détection des anticorps anti-VHC : recherche du virus de l'hépatite C (VHC)
- Détection des anticorps anti-HTLV et anti-HTLV-II : Human T lymphotropic virus I et II pour les produits prélevés sur les primo-donneurs et dans les départements de Guadeloupe et Martinique
- Détection des anticorps anti-paludéens : recherche du paludisme
- Détection des anticorps anti-Trypanosoma cruzi : recherche de la trypanosomiase humaine »

Nous remarquons que les produits sanguins labiles font l'objet de multiples analyses biologiques et tests de dépistages. Particulièrement chez l'IRC, les transfusions peuvent entraîner des risques accrus d'infections en raison du système immunitaire affaibli.

## C. Les agents stimulant l'érythropoïèse (ASE)

### 1. Mécanisme d'action et voie d'administration

Les ASE de synthèse sont produits par biotechnologie, ce sont des substances proches de l'EPO humaine. Elles stimulent les précurseurs érythroblastiques et augmentent le taux de GR produit par la moelle osseuse.

D'après la HAS, les voies d'administrations diffèrent selon les situations : [34]

- En pré-dialyse ou en dialyse péritonéale : la voie d'administration de choix est la voie sous-cutanée (SC) afin de préserver le capital veineux périphérique.
- En hémodialyse : c'est la voie intraveineuse (IV) qui est recommandée.

### 2. Principaux médicaments

L'érythropoïétine humaine recombinante se divise en deux types : [34]

- ↳ Demi-vie courte : Epoétine  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\theta$ ,  $\zeta$
- ↳ Demi-vie longue : Darbépoétine- $\alpha$  et époétine- $\beta$
- ↳ Ces médicaments sont indiqués dans l'anémie symptomatique de l'IRC

Le traitement par ASE se déroule en deux phases consécutives :

- Une première phase de correction du taux d'Hb : vise à augmenter l'Hb de 1 à 2 g/dL par mois jusqu'à atteindre la cible de 10 à 12 g/dL, décrite dans le tableau IX.
- Une seconde phase d'entretien du taux d'Hb cible : a pour objectif de maintenir cette valeur d'Hb cible, décrite dans le tableau X.

**Tableau IX. Posologie des ASE en phase de correction du traitement d'une anémie symptomatique due à l'IRC chez l'adulte [34]**

Agents stimulant l'érythropoïèse (ASE)		Chez l'adulte
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
	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)
	EPORATIO (époétine thêta)	
ASE à demi-vie longue	ARANESP (darbepoetine 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 %
	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 %

**Tableau X. Posologies des ASE en phase d'entretien du traitement d'une anémie symptomatique due à l'IRC chez l'adulte [34]**

Agents stimulant l'érythropoïèse (ASE)		Chez l'adulte		
		Pré-dialyse	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
	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.		
	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.		
ASE à demi-vie longue	ARANESP (darbepoetine alfa)	1 injection/sem. ou toutes les 2 semaines (ou par mois en pré-dialyse) à la dose requise		
	MIRCERA (époétine bêta-MPG [méthoxy-polyéthylène glycol])	1 injection mensuelle à la dose requise		

Concernant les posologies des ASE en phase de correction et en phase d'entretien, il est important de souligner que l'époétine- $\alpha$  s'administre plus régulièrement jusqu'à trois fois par semaine alors que la darbépoétine- $\alpha$  s'administre une fois par semaine.

Cette spécificité s'explique grâce aux demi-vies des 2 EPO : la darbépoétine- $\alpha$  est une EPO qui possède une demi-vie plus longue que l'époétine- $\alpha$ . Certains de ces ASE sont également prescrits dans la PEC des anémies symptomatiques chez les patients anticancéreux adultes recevant une chimiothérapie.

### 3. Effets indésirables

Les médicaments ASE peuvent entraîner de nombreux effets indésirables. Ces données de synthèse des EI proviennent de la base de données publique des médicaments de : l'EPREX [37], BINOCRIT [38], RETACRIT [39], NEORECORMON [40], EPORATIO [41], ARANESP [42] et MIRCERA [43].

**Très fréquents**, qui peuvent survenir chez plus de 1 personne sur 10 traitées :

- Diarrhées, nausées, vomissements, fièvre. [37] [38] [42]
- Syndrome pseudo-grippal, réaction au site d'injection. [38] [39]
- Crise convulsive chez les patients en IRC. [40]

**Fréquents**, qui peuvent survenir jusqu'à 1 personne sur 10 traitées :

- Hypertension artérielle : augmentation de la PA. [37] [38] [40] [43]
- Céphalées. [39] [40] [41]
- Caillot sanguin incluant thrombose veineuse profonde et embolie. [37] [38] [39] [40]
- Toux. [38] [39]
- Réactions cutanées. [41]

**Peu fréquents**, qui peuvent survenir jusqu'à 1 personne sur 100 traitées :

- Hyperkaliémie. [37] [38]

**Rare**, qui peuvent survenir jusqu'à 1 personne sur 1 000 traitées :

- Réaction anaphylactique. [37]
- Présence d'anticorps anti-érythropoïétine. [37]

**Très rare**, qui peuvent survenir jusqu'à 1 personne sur 10 000 traitées :

- Symptômes érythroblastopénie : anémie sévère et soudaine. [37] [38]

**Fréquence indéterminée** :

- Réaction anaphylactique, érythroblastopénie. [43]
- Réactions cutanées avec Syndrome de Steven-Johnson (SSJ). [43]

On remarque que les ASE entraînent de nombreux effets indésirables. Des thromboses de la fistule artério-veineuse (FAV) sont relatés chez les patients hémodialysés, notamment chez les patients ayant une tendance à l'hypotension ou présentant des complications au niveau de leur fistule (sténose, anévrisme). [37]

#### **4. Interactions médicamenteuses et contre-indications**

Les ASE ne doivent pas être administrées en perfusion veineuse ou en mélange avec d'autres produits. L'Epex et le Retacrit peuvent avoir une interaction médicamenteuse avec la ciclosporine, car celle-ci se lie aux GR. Si l'ASE est administrée en concomitance avec la ciclosporine, les concentrations en ciclosporine doivent être contrôlées et la dose de ciclosporine ajustée en fonction des valeurs de l'hématocrite. [37] [39] L'Aranesp peut interagir avec la ciclosporine et le tacrolimus. Les mêmes précautions sont requises que les précédentes ASE. [37]

Les CI des ASE sont : une hypersensibilité au principe actif ou une HTA mal contrôlée. Les patients ayant développé une érythroblastopénie à la suite d'un traitement par EPO ne doivent pas être traités par une EPO.

#### **5. Précautions d'emploi**

Pour les patients recevant des ASE, la TA doit être étroitement surveillée. Il peut être nécessaire d'ajuster ou d'augmenter le traitement antihypertenseur. [39]

« Les EPO nécessitent d'être utilisées avec précaution chez les patients épileptiques, ayant des antécédents de convulsions, ou présentant des pathologies prédisposant aux convulsions, tels que les infections du système nerveux central (SNC) et les métastases cérébrales. » [39]

Les taux d'Hb doivent être étroitement surveillés chez ces patients, par rapport au risque élevé d'événements thromboemboliques et d'issue fatale lorsque le traitement est administré en présence de taux d'Hb supérieurs à l'intervalle de concentration correspondant à l'indication utilisée. [39]

Ces médicaments font l'objet d'usage détourné chez des sujets sains et peut amener à des effets cardio-vasculaires mettant en jeu le pronostic vital. [40]

### III. Alternative aux ASE : Evrenzo® : Roxadustat : nouveau principe actif

#### A. Généralités

Suite à l'avis de la commission de transparence de la HAS, ce médicament possède un avis favorable au remboursement dans le traitement de l'anémie symptomatique associée à une MRC uniquement chez les patients adultes qui ne sont pas déjà traités par un ASE, non dialysés ou dialysés depuis moins de 4 mois.

C'est un traitement de 1<sup>e</sup> intention, au même titre que les ASE, de l'anémie symptomatique associée à une MRC qui ne sont pas traités par un ASE, non dialysés ou dialysés depuis moins de 4 mois. Il est destiné uniquement à l'adulte. [44]

#### 1. Identité chimique et voie d'administration

La structure chimique du roxadustat est  $C_{19}H_{16}N_2O_5$  et est présenté ci-dessous sur la figure 10. [45]

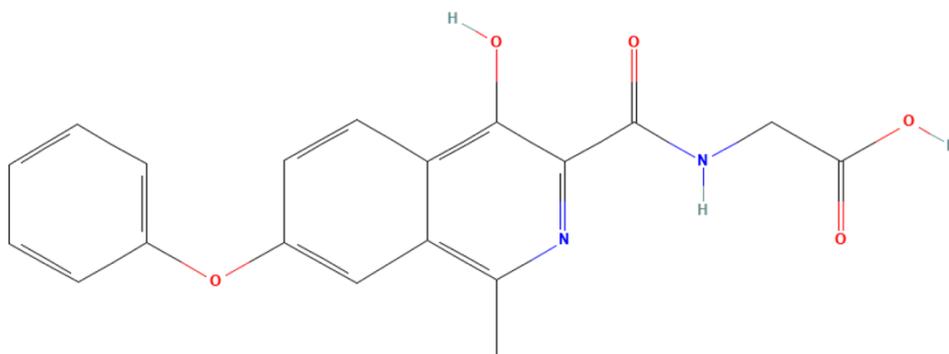


Figure 10. Structure chimique du roxadustat [45]

Ce médicament s'administre par voie orale.

## 2. Posologie et surveillance biologique

Selon la HAS, voici les posologies : [44]

« La dose doit être prise par voie orale trois fois par semaine lors de jours non-consécutifs.

La dose est individualisée afin de parvenir à un taux d'Hb cible compris entre 10 et 12 g/dL.

### Dose d'initiation du traitement :

**Pour un patient n'étant pas en cours de traitement par un ASE, la dose recommandée est de :**

- 70 mg trois fois par semaine chez les patients < 100 kg.
- 100 mg trois fois par semaine chez les patients > 100 kg.

**Pour un patient en cours de traitement par un ASE :**

- La dose initiale recommandée est basée sur la dose moyenne d'ASE prescrite au cours des quatre semaines précédentes ce changement, est présentée dans le tableau XI, ci-dessous. Cette dose est à prendre trois fois par semaine.

**Tableau XI. Dose initiale du roxadustat suivant la dose précédente d'ASE du patient**

Dose de darbépôétine alfa par voie intraveineuse ou sous-cutanée (microgrammes/semaine)	Dose d'époétine par voie intraveineuse ou sous-cutanée (U/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

### Adaptation posologique :

La dose d'entretien est comprise entre 20 mg et 400 mg trois fois par semaine.

Les adaptations se font par paliers et doivent suivre la séquence des doses disponibles : 20, 40, 50, 70, 100, 150, 200, 250, 300, 400 mg. Le dernier dosage n'est valable que pour les patients dialysés.

Les règles d'adaptation posologique du roxadustat en fonction du taux d'Hb au cours des quatre semaines précédentes, figurent sur le tableau XII.

**Tableau XII. Règles d'adaptation posologique du roxadustat en fonction du taux d'hémoglobine au cours des quatre semaines précédentes.**

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. 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 comprise entre -1,0 et +1,0 g/dL	Augmenter la dose d'un palier	Pas de changement	Réduire la dose d'un palier	
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	

La dose de roxadustat ne doit pas être ajustée plus fréquemment qu'une fois toutes les 4 semaines, sauf si le taux d'Hb augmente de plus de 2 g/dL à tout moment dans une période de 4 semaines, auquel cas la dose doit être immédiatement diminuée d'un palier.

\*Variation du taux d'hémoglobine (Hb) sur la période précédente de 4 semaines = (valeur Hb actuelle) – (valeur Hb précédente obtenue 4 semaines auparavant).

S'il est nécessaire de diminuer la dose de roxadustat d'un patient étant à la dose de 20 mg trois fois par semaine, étant la dose la plus faible, il faudra diminuer la fréquence des prises à deux fois par semaine. Il est recommandé de ne pas diviser le comprimé de 20 mg en deux. Pendant l'adaptation posologique, les taux d'Hb doivent être contrôlés toutes les deux semaines jusqu'à l'obtention du taux cible compris entre 10 et 12 g/dL et sa stabilisation, puis toutes les quatre semaines.

**Pour les patients débutant une dialyse pendant le traitement par le roxadustat :**

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour les patients atteints de MRC qui débutent une dialyse. Il convient de suivre les règles d'adaptation posologique citées précédemment.

**Patient présentant une insuffisance hépatique :**

- Légère : aucune adaptation posologique est nécessaire.
- Modérée : la dose initiale doit être réduite de moitié.
- Sévère : l'utilisation du médicament n'est pas recommandée.

**Posologie maximale :**

- Pour les patients non dialysés : ne pas dépasser 3 mg/kg ou 300 mg trois fois par semaine.
- Pour les patients dialysés : ne pas dépasser 3 mg/kg ou 400 mg trois fois par semaine. »

[44]

### 3. Mécanisme d'action

Le roxadustat est un médicament qui fait partie de la classe thérapeutique des inhibiteurs des prolyl-hydroxylases (PHD) du facteur induit par l'hypoxie (HIF).

D'après Rostoker et a. cette classe comporte 6 molécules : [46]

- ↳ Le roxadustat (Evrenzo®), commercialisé par le laboratoire Astellas en France depuis décembre 2022 et au Japon depuis septembre 2019. [47]
- ↳ Le daprodustat (Duvroq®), commercialisé par le laboratoire britannique GSK en juin 2020 au Japon, et aux USA en février 2023. Il a obtenu un avis favorable du comité des médicaments à usage humain (CHMP), étape clé dans l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) Européenne. [48]
- ↳ Le vadadustat (Vafseo®), commercialisé par le laboratoire Akebia Therapeutics dans plusieurs pays Européens mais pas encore en France. [49]
- ↳ L'énarodustat (Enaroy®), commercialisé par le laboratoire Japan Tobacco et Torii Pharmaceutical en septembre 2020 au Japon. [50]
- ↳ Le desidustat (Oxemia®), commercialisé par le laboratoire Cadila Healthcare en Mars 2022 en Inde. [51]

Il est important souligner que parmi l'ensemble des inhibiteurs des PHD commercialisés, seul le roxadustat, à ce jour, est commercialisé en France.

Concernant la molécule molidustat :

- ↳ Cette molécule est actuellement en essai clinique de phase IV par le laboratoire Bayer au Japon. L'objectif de cette étude est d'établir un profil d'efficacité et d'innocuité à long terme (2021-2027) pour le traitement de patients atteints d'anémie rénale. [52]
- ↳ Cette molécule sous forme de suspension orale dans la spécialité Varenzin<sup>TM</sup>-CA1® possède également une indication vétérinaire dans le traitement de l'anémie chez le chat ayant une IRC. Il a été approuvé par la Food drug administration (FDA) aux États-Unis. [53]

La cible de l'Evrenzo est la procollagène-proline dioxygénase, couramment appelée la prolyl-hydroxylase. C'est une enzyme clé impliquée dans la synthèse d'hématies.

## La PHD : enzyme clé

D'après la publication de Sugahara et al. le mécanisme d'action de la prolyl-hydroxylase est synthétisé. [54]

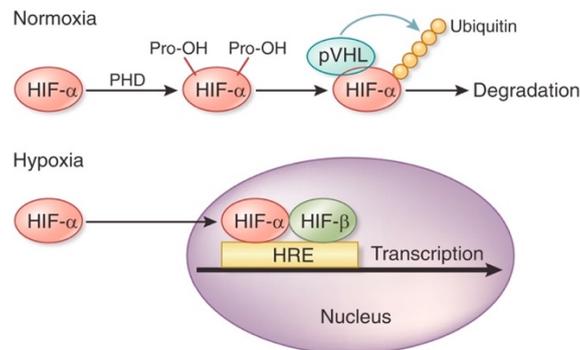


Figure 11. Mécanisme d'action de la prolyl-hydroxylase (PHD) [54]

**Dans les conditions normoxiques**, HIF- $\alpha$  est hydroxylé au niveau de ses résidus prolines grâce à l'action de l'enzyme prolyl-hydroxylase.

Cette enzyme ajoute un groupement hydroxyle (-OH) composé d'un atome d'oxygène et d'un atome d'hydrogène, à l'acide aminé proline de l'HIF- $\alpha$ .

L'HIF- $\alpha$ -Pro-OH ainsi formé avec sa proline hydroxylée (Pro-OH) est reconnue par la protéine pVHL, qui possède une activité E3 ubiquitine ligase.

Cette reconnaissance entraîne l'ubiquitination de HIF- $\alpha$ , avec l'ajout de l'ubiquitine, un groupement de 76 acides aminés. L'ubiquitine est un marqueur de protéines à éliminer ; son ajout sur une protéine entraîne la dégradation de la protéine liée à l'ubiquitine. L'HIF- $\alpha$  est donc ubiquitiné entraînant sa dégradation par le protéasome.

**Dans les conditions hypoxiques**, l'hydroxylation de HIF- $\alpha$  est inhibée, ce qui lui permet d'être transloqué vers le noyau où il forme un complexe stable avec HIF- $\beta$ , et se lie au complexe HRE (élément de réponse à l'hypoxie) et induit la transcription du gène cible de l'EPO.

↳ L'EPO ainsi formée va permettre la production d'hématies.

Le but de ce nouveau médicament est l'inhibition de cette enzyme clé. L'inhibition de la PHD entraîne une non dégradation de l'HIF- $\alpha$ , l'un des facteurs de transcription indispensables à la transcription du gène de l'EPO, aboutissant à la synthèse d'hématies et donc à une amélioration de l'anémie.

## 4. Interactions médicamenteuses et contre-indications

D'après le résumé des caractéristiques du produit (RCP) du médicament Evrenzo, des interactions médicamenteuses peuvent survenir avec l'administration du roxadustat avec d'autres médicaments. [55]

L'administration concomitante avec le roxadustat de ces médicaments :

- Chélateurs du phosphate (Carbonate de sévélamer ou acétate de calcium) ou autres médicaments contenant des cations multivalents (Calcium, fer, magnésium et aluminium) :
  - ↳ Conduite à tenir (CAT) : Prise du roxadustat 1h après la prise de ces médicaments.
- Inhibiteurs puissants du CYP2C8 : gemfibrozil (Lipur) :
  - ↳ CAT : Surveillance des taux d'Hb et adaptation posologique.
- Inducteurs puissants du CYP2C8 : rifampicine (Rifadine) :
  - ↳ CAT : Surveillance des taux d'Hb et adaptation posologique.
- Inhibiteur de l'UDP-glucuronosyltransferase (UGT) notamment l'UGT1A9 : probénécide (Santuril) :
  - ↳ CAT : Surveillance des taux d'Hb et adaptation posologique.
- Médicaments substrats de l'OATP1B1 et de la BCRP : Statines :
  - ↳ CAT : Surveillance biologique et des EI liés aux statines. Évaluer la nécessité d'une réduction de la dose de statine.

« Les contre-indications du roxadustat sont : [55]

- ☒ Hypersensibilité à la substance active, à l'arachide, au soja ou à l'un des excipients.
- ☒ 3<sup>e</sup> trimestre de grossesse.
- ☒ Allaitement. »

« Les excipients du médicament contiennent : [55]

- Du lactose, les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit total en lactase ou malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.
- De la laque d'aluminium rouge Allura AC, qui peut provoquer des réactions allergiques.
- Des traces de lécithine de soja, les patients qui sont allergiques à l'arachide ou au soja ne doivent pas utiliser ce médicament. »

## 5. Précautions d'emploi

Au-delà de 24 semaines de traitement sans augmentation significative des taux d'Hb, le traitement ne doit pas être poursuivi. [55]

Avant le début du traitement par roxadustat, il est nécessaire de vérifier que les réserves en fer soient suffisantes. Comme pour les traitements ASE, un mésusage de ce médicament peut conduire à des complications CV pouvant engager le pronostic vital.

### B. Études pharmacocinétiques

Afin de définir les caractéristiques d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'élimination du roxadustat, une série d'études in vivo ont été menées chez différentes espèces, notamment des souris, des rats, des lapins, des singes cynomolgus et chez des humains. Des études in-vitro ont également été réalisées en utilisant des biomatériaux provenant d'individus humains et d'animaux. Ces données sont issues du RCP. [55]

#### 1. ADME (Absorption, Distribution, Métabolisme, Élimination)

« Concernant l'**absorption** du médicament :

- Les concentrations plasmatiques maximales (C<sub>max</sub>) sont atteintes 2 h après la prise du médicament à jeun. L'aire sous la courbe de la concentration plasmatique du médicament dans le temps (ASC) n'a pas été modifiée par la prise du médicament avec la nourriture.

Concernant la **distribution** du médicament :

- Le médicament possède une forte affinité de liaison avec les protéines plasmatiques humaines (99 %), principalement l'albumine.

Concernant le **métabolisme** du médicament :

- Le roxadustat est principalement métabolisé en hydroxy-roxadustat et roxadustat-O-glucuronide.

Concernant l'**élimination** du médicament :

- La demi-vie efficace moyenne (T<sub>1/2</sub>) est d'environ 15 h chez les patients atteints d'une MRC.
- Le médicament et ses métabolites ne sont pas significativement éliminés par hémodialyse. » [55]

## 2. Populations particulières

« Aucune différence n'est cliniquement pertinente de la pharmacocinétique du médicament n'a été observée en fonction de l'âge, du sexe, de la race, du poids corporel, de la fonction rénale ou du statut en dialyse chez des patients adultes présentant une anémie associée à une MRC.

En hémodialyse, chez les patients atteints d'une MRC dépendants de la dialyse, celle-ci est une voie négligeable de clairance globale du roxadustat.

L'insuffisance hépatique : la posologie doit être adaptée. Elle est détaillée ci-dessus, dans le paragraphe « posologie et surveillance biologique. » » [55]

### C. Études précliniques

« Les études précliniques représentent les premières étapes de développement d'un médicament. Les données étudiées sont pharmacologiques, pharmacocinétiques et toxicologiques.

#### - Études de toxicologie en administration répétée

L'étude en administration répétée intermittente (ARI) de 26 semaines a été menée sur des rats de type Sprague-Dawley ou Fisher. Le médicament a été administré environ 4 à 6 fois l'ASC totale à la dose humaine maximale recommandée (DHMR). Cette étude met en évidence des résultats histo-pathologiques anormaux, notamment des valvulopathies des valves aortiques et auriculoventriculaires. Les études de toxicité en administration répétée menées chez des animaux sains ont montré une érythropoïèse excessive.

Des thrombus ont été observés dans la moelle osseuse, les reins, les poumons et le cœur.

#### - Tolérance cérébrale

Dans l'étude en ARI de 26 semaines menée chez des rats de type Sprague-Dawley, un animal a présenté un résultat histologique anormal : nécrose et gliose cérébrale, à une dose d'environ 6 fois l'ASC totale à la DHMR. La gliose cérébrale est un processus de prolifération pathologique qui aboutit à une prolifération excessive de cellules gliales, des cellules formant un tissu de soutien du SNC.

#### - **Carcinogénicité et mutagénicité**

Le test in vitro de mutagénicité d'Ames, le test in vitro d'aberration chromosomique dans les lymphocytes du sang périphérique humain et le test in vivo du micronoyau chez la souris, se sont tous révélés négatifs pour le roxadustat.

Dans les études de carcinogénicité de 2 ans chez :

- Des souris, on observe des augmentations significatives de l'incidence du carcinome broncho-alvéolaire. Une augmentation significative du fibrosarcome cutané a été observée chez les femelles du groupe à dose élevée.
- Des rats, on observe une augmentation significative de l'incidence de l'adénome mammaire à la dose moyenne. Cependant, ce résultat n'est pas dose dépendant et n'a pas été considéré comme liée au produit étudié.

#### - **Toxicité sur la reproduction et le développement**

Une étude sur la reproduction et le développement n'a montré aucun effet sur la reproduction ou la fertilité des rats mâles ou femelles traités avec le roxadustat, à environ 4 fois l'exposition humaine à la DHMR.

Cependant, à la dose sans effet indésirable observé (DSEIO) chez des rats mâles, des diminutions du poids de l'épididyme et des vésicules séminales ont été observées sans effet sur la fertilité mâle.

Les résultats des études de toxicité sur la reproduction et le développement menées chez les rats et les lapins ont mis en évidence une diminution du poids moyen corporel fœtal et de la progéniture, une augmentation du poids placentaire moyen, des avortements et de la mortalité de la progéniture.

Concernant l'étude sur l'adoption croisée, des ratons de rates exposées ont été nourris par des rates traitées par le roxadustat, ce qui a montré la présence du médicament dans le plasma des ratons, témoignant du passage du médicament dans le lait.

#### - **Tolérance CV**

Une étude pharmacologique concernant la sécurité CV a mis en évidence que la fréquence cardiaque augmente après une seule administration de 100 mg/kg de roxadustat à des singes. Des études pharmacologiques de sécurité supplémentaires conduites chez des rats ont montré que le médicament réduisait la résistance périphérique totale, suivie d'une augmentation reflexe de la fréquence cardiaque à environ 6 fois l'exposition à la DHMR. »

[55]

## D. Études cliniques chez les patients non dialysés

Au total, huit études cliniques de phase III multicentriques, randomisées, comparatives ont été réalisées chez des patients anémiques atteints de MRC dialysés ou non.

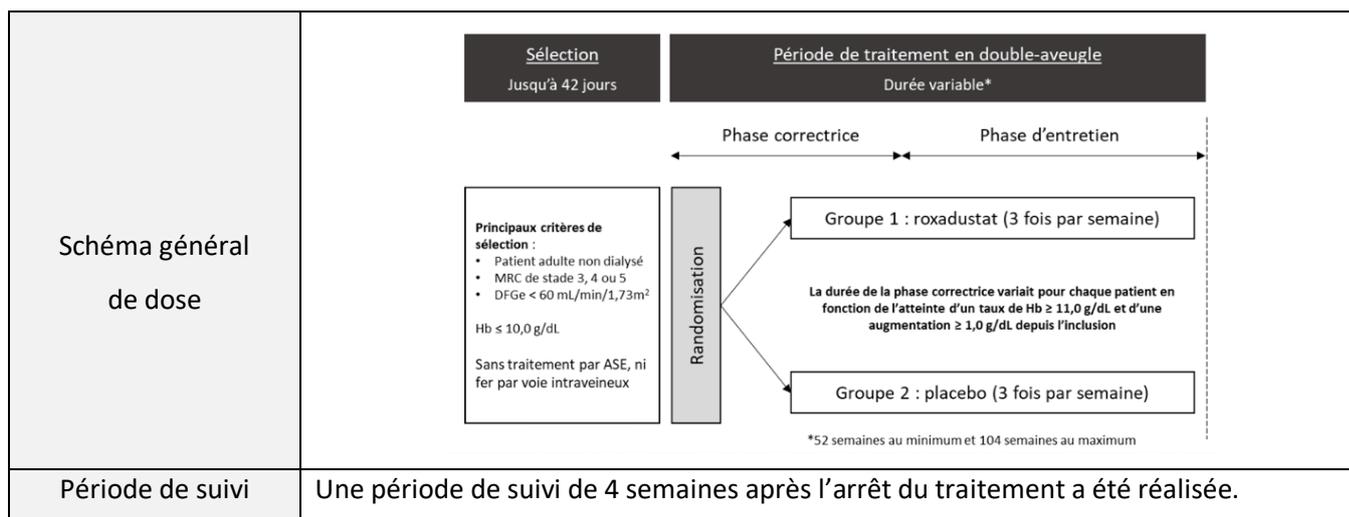
- ↳ Quatre études sur la correction du taux d'Hb chez des patients avec une MRC de stade 3 à 5 non dialysées (patients non dialysés (NDD)) et non traitées par ASE.
- ↳ Trois études de supériorité, en double aveugle, versus placebo (ALPS, ANDES, OLYMPUS)
- ↳ Une étude de non-infériorité, en ouvert, versus la Darbépoétine- $\alpha$  (DOLOMITES)

### a. Méthodes

Trois études comparatives à un placebo ont été réalisées chez des patients non dialysés, pool NDD, nommées études ALS, ANDES et OLYMPUS. Elles sont multicentriques : ce sont des études conduites dans plusieurs centres, à l'international, randomisées : les patients sont inclus de manière aléatoire, menées en double aveugle : ni le patient, ni le chercheur ne savent si le patient reçoit le médicament ou le placebo. Ces trois études ont pour objectif principal d'évaluer l'efficacité et la tolérance du médicament pour le traitement de l'anémie (correction et maintien) chez les patients en IRC non dialysés. Le roxadustat a été comparé à un placebo. Les principales caractéristiques des études I « ALPS », II « ANDES » et III « OLYMPUS » sont présentées ci-dessous dans le tableau XIII. [56] [57] [58]

**Tableau XIII. Principales caractéristiques des études I « ALPS », II « ANDES » et III « OLYMPUS » [56] [57] [58]**

Étude	I : « ALPS »	II : « ANDES »	III : « OLYMPUS »
Comparateur	Placebo		
Nombre de patients	594	916	2760
Roxadustat-placebo	391-203	611-305	1384-1376
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patient adulte (<math>\geq 18</math> ans) non dialysé</li> <li>▪ MRC de stade 3, 4 ou 5 avec un DFG <math>&lt; 60</math> mL/min/1,73 m<sup>2</sup></li> <li>▪ Patients n'ayant aucun traitement par ASE, ni fer par voie IV</li> <li>▪ Hb <math>\leq 10,0</math> g/dL</li> <li>▪ Recrutement à l'international</li> </ul>		



De plus, une étude comparative a été réalisée chez des patients non dialysés, pool NDD, nommée étude **IV : DOLOMITES**. Cette étude est multicentrique, européenne, et randomisée. Elle permet de comparer l'efficacité entre le roxadustat et la darbépoïétine- $\alpha$  (DA) (ARANESP®). C'est une étude ouverte. Le tableau XIV résume les principales caractéristiques de l'étude IV « DOLOMITES » et est décrit ci-dessous. [59]

**Tableau XIV. Principales caractéristiques de l'étude IV « DOLOMITES » [59]**

Etude	IV : DOLOMITES
Comparateur	Darbépoïétine- $\alpha$ (DA)
Nombre de patients Roxadustat-DA	616 patients adultes ( $\geq 18$ ans) non dialysés 323-293
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ MRC de stade 3, 4 ou 5 avec un DFG &lt; 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup></li> <li>▪ Patients ne nécessitant pas de dialyse</li> <li>▪ Moyenne des 2 évaluations des taux d'Hb <math>\leq 10,5</math> g/dL</li> </ul>
Schéma général de dose	<p><b>Sélection</b> Jusqu'à 42 jours</p> <p><b>Période de traitement en ouvert*</b> Jour 1 (inclusion) jusqu'à fin du traitement/Semaine 104</p> <p>Phase correctrice      Phase d'entretien</p> <p><b>Principaux critères de sélection :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IRC de stade 3, 4 ou 5</li> <li>• Ne nécessitant pas de dialyse</li> <li>• DFGe &lt; 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup></li> </ul> <p>Moyenne des 2 évaluations des taux d'Hb est <math>\leq 10,5</math> g/dL</p> <p>Patient éligible à un traitement par ASE (selon recommandations KDIGO)</p> <p>Randomisation</p> <p>Groupe 1 : roxadustat (3 fois par semaine)</p> <p>Groupe 2 : Darbépoïétine alpha (posologie RCP)</p> <p>La durée de la phase correctrice varie pour chaque patient en fonction de l'atteinte d'un taux de Hb <math>\geq 11,0</math> g/dL et d'une augmentation <math>\geq 1,0</math> g/dL depuis l'inclusion</p> <p>*La durée de la phase correctrice était variable en fonction du délai jusqu'à obtention d'une Hb <math>\geq 11,0</math> g/dL et d'une augmentation de l'Hb depuis l'inclusion <math>\geq 1,0</math> g/dL</p>
Période de suivi	Une période de suivi de 4 semaines après l'arrêt du traitement a été réalisée.

## b. Résultats cliniques

### Critère d'évaluation principal :

Selon le lieu où se déroule l'étude, le critère d'évaluation principal diffère.

### Pour les études réalisées en Europe :

L'Agence Européenne des Médicaments (EMA) indique que le critère d'évaluation principal est le taux de réponse au cours des 24 premières semaines de traitement sans que le patient ait reçu une thérapie de secours (transfusions sanguines, ASE ou fer en IV).

La réponse au traitement se définit par :

- Un taux d'Hb  $\geq 11,0$  g/dL et une augmentation depuis l'inclusion  $\geq 1,0$  g/dL chez les patients avec un taux d'Hb  $> 8,0$  g/dL à l'inclusion.
- Une augmentation depuis l'inclusion  $\geq 2,0$  g/dL chez les patients avec un taux d'Hb  $\leq 8,0$  g/dL.

### Pour les études réalisées en Amérique :

La FDA indique que le critère d'évaluation principal est la variation moyenne du taux d'Hb au cours des semaines 28 à 52, période définie comme période d'évaluation, quel que soit le traitement de secours.

Concernant l'étude I : « **ALPS** », selon le critère de l'EMA : la proportion de patients répondeurs au cours des 24 premières semaines de traitement est de 79,2 % dans le groupe roxadustat et de 9,9 % dans le groupe placebo. Selon le critère de la FDA, la variation moyenne de l'Hb au cours des semaines 28 à 52, soit une durée d'évaluation de 24 semaines, est : [roxadustat – placebo : +1,692 g/dL [intervalle de confiance (IC) à 95% (1,74 – 1,97) ;  $p < 0,001$ ]. Cette variation est statistiquement significative.

Le roxadustat a démontré une efficacité supérieure au placebo en termes de variation de l'Hb, au cours des semaines 28 à 52, comme le montre la figure 12. [56]

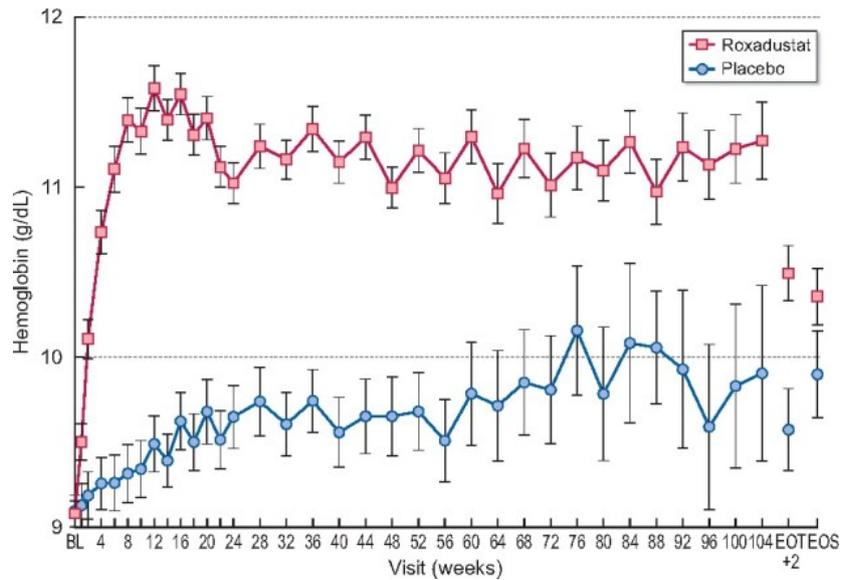


Figure 12. Résultats de la variation l'Hb (g/dL) en fonction du temps au cours de l'étude « ALPS ». [56]

L'abstract de cette étude est présenté sur la figure 13, ci-dessous. [56]

## RCT

### Roxadustat for anemia in non-dialysis chronic kidney disease patients

**Background** Erythropoietin-stimulating agents and iron therapy are the standard treatment for CKD-related anaemia until novel therapy, HIF-PHIs Roxadustat is an oral hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor (HIF-PHI) effective in treating CKD anaemia

**Methods**

European multicenter double-blind trial

Age ≥ 18

CKD 3–5 (non-dialysis) n = 594

Roxadustat or placebo × 3 weekly

Randomization 2:1

Roxadustat n = 391  
 Placebo n = 203

	Primary endpoints	Results (roxadustat vs. placebo)
	Hemoglobin response at 24 weeks	<b>OR 34.74</b> (20.48–58.93) <i>p</i> < 0.001
	Mean changes in hemoglobin over weeks 28–52	<b>+1.692 g/dL</b> (1.52–1.86) <i>p</i> < 0.001
<b>Safety profile</b>		
	Adverse events	<b>87.7% vs. 86.7%</b>

**Conclusion** Roxadustat was well tolerated and superior to placebo for the treatment of CKD-related anemia in patients not on dialysis

Shutov E., et al. NDT (2021)  
@NDTSocial

Figure 13. Abstract de l'étude I : « ALPS » [56]

Concernant l'étude II : « ANDES », selon le critère de l'EMA : la proportion de patients répondeurs au cours des 24 premières semaines de traitement est de 86 % dans le groupe roxadustat et de 6,6 % dans le groupe placebo. Les résultats pour ce critère sont sur la figure 14b, ci-dessous. Selon le critère de la FDA, la variation moyenne de l'Hb au cours des semaines 28 à 52, est évaluée sur une durée de 24 semaines.

Cette variation de l'Hb par rapport à la valeur initiale est : [roxadustat – placebo : +1,85 g/dL [(IC) à 95% (1,74 – 1,97) ; p<0,001]. Cette variation est statistiquement significative, est présenté sur la figure 14a, ci-dessous. [57]

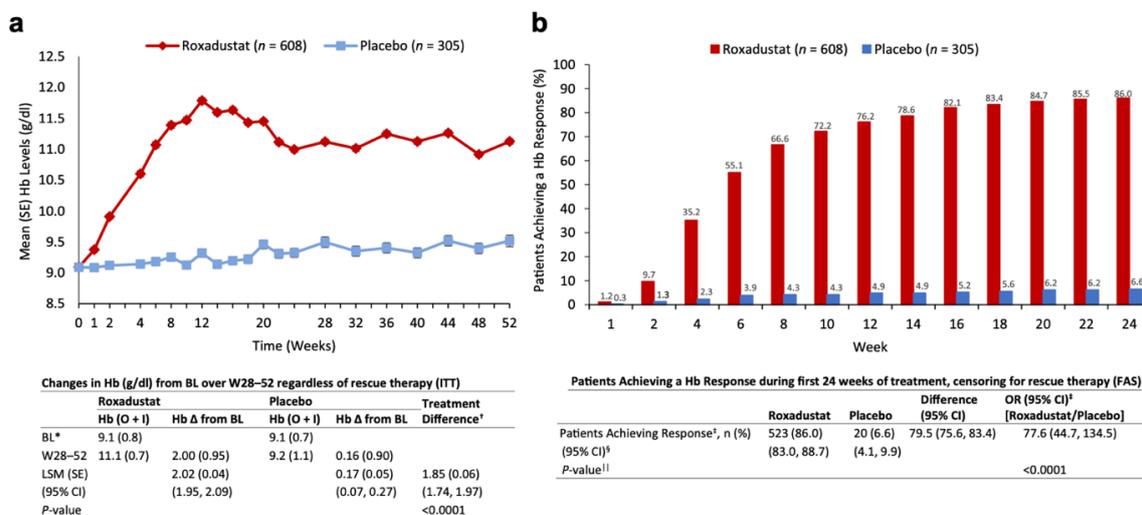


Figure 14. Résultats de la variation de l'Hb (g/dL) en fonction du temps (a) et pourcentage de patients ayant une réponse à l'Hb en fonction du temps (b) au cours de l'étude « ANDES » [57]

L'abstract de cette étude est présenté sur la figure 15, ci-dessous :

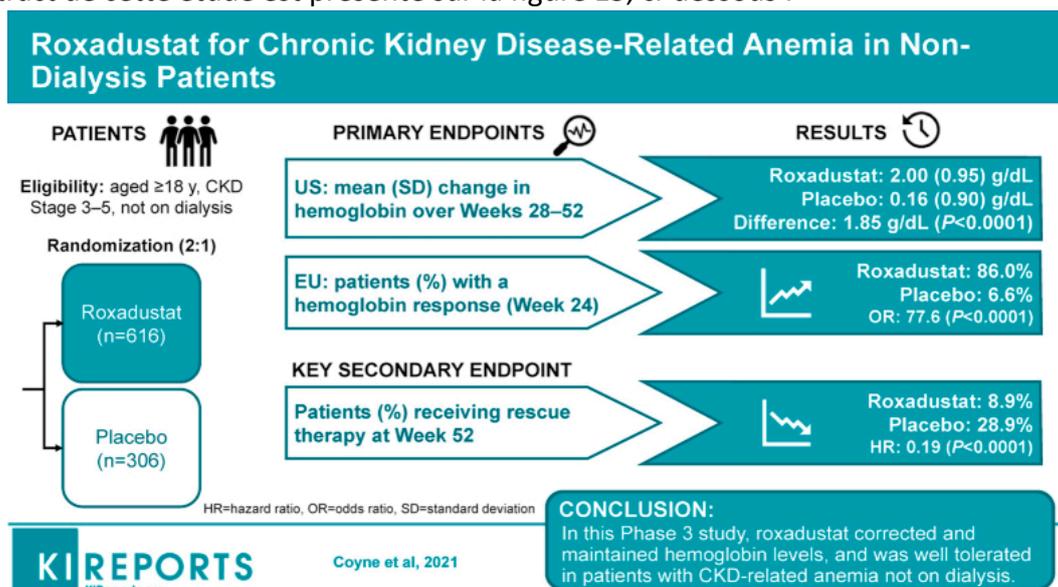


Figure 15. Abstract de l'étude II : « ANDES » [57]

Durant cette même étude II : « ANDES », les chercheurs ont évalué la tolérance du médicament en analysant la proportion d'évènements indésirables survenus pendant le traitement appelés Treatment Emergent Adverse Events (TEAE), présentés en annexe III.

L'analyse des TEAE  $\geq 5\%$  des patients dans l'un ou l'autre groupe révèle :

- 92,3 % des patients traités par roxadustat ont eu des EI contre 89,5 % des patients traités par placebo survenus pendant le traitement.
- Les EI les plus fréquents dans les 2 groupes sont : l'hyperkaliémie, la constipation, les infections virales des voies respiratoires supérieures et l'hypertension. [57]

Concernant l'étude III : « OLYMPUS », selon le critère de l'EMA : la proportion de patients répondeurs au cours des 24 premières semaines de traitement est de 77 % dans le groupe roxadustat et de 8,5 % dans le groupe placebo. Les résultats pour ce critère sont sur la figure 16b, ci-dessous.

Selon le critère de la FDA, la variation moyenne du taux d'Hb au cours des semaines 28 à 52, soit une durée d'évaluation de 24 semaines. Cette variation de l'Hb par rapport à la valeur initiale est : [roxadustat – placebo : +1,35 g/dL [intervalle de confiance (IC) à 95% (1,27 – 1,43) ;  $p < 0,001$ ]. Cette variation est statistiquement significative, est présenté sur la figure 16a, ci-dessous. [58]

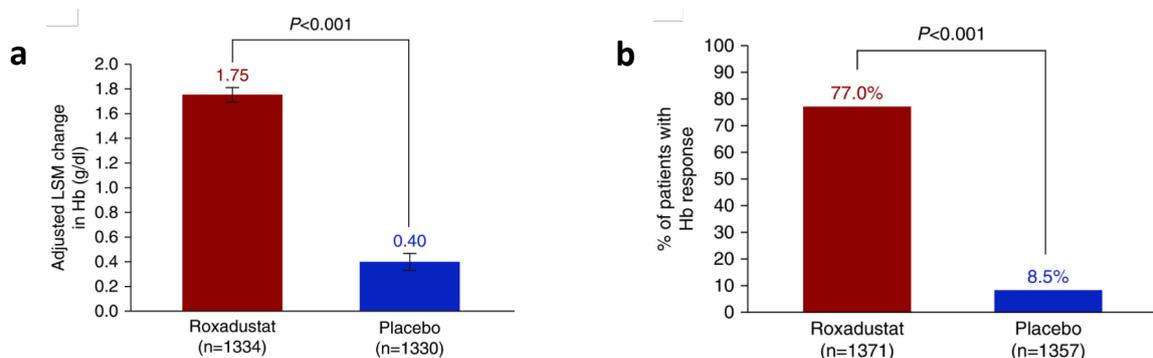


Figure 16. Résultats de la variation de l'Hb (g/dL) par rapport à la valeur initiale (a) et le pourcentage de patients présentant une réponse à l'Hb en fonction du temps (b) au cours de l'étude « OLYMPUS » [58]

Concernant les critères secondaires :

Les évènements indésirables les plus fréquents étaient : la progression vers l'IRC terminale, l'infection des voies urinaires, la pneumonie, l'hypertension, l'œdème périphérique, la diarrhée, la nausée et l'hyperkaliémie. Le roxadustat possède un profil d'évènements indésirables comparable au placebo.

De plus, le roxadustat a réduit le risque de transfusion de GR de 63 %. [58]

L'abstract de cette étude est présenté sur la figure 17, ci-dessous :

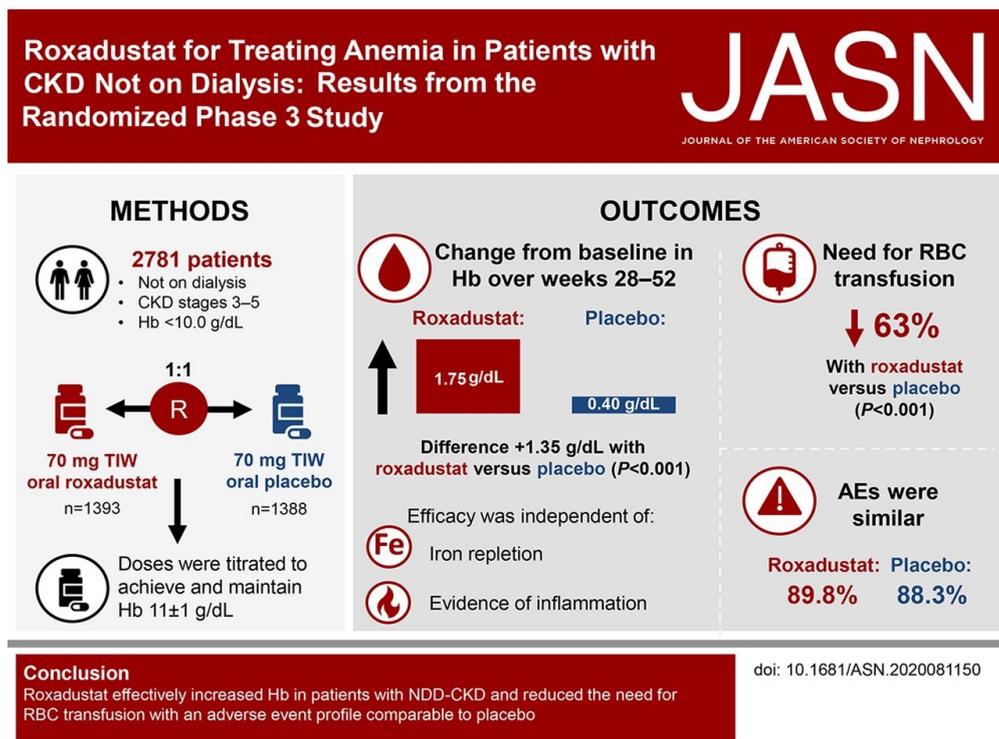


Figure 17. Abstract de l'étude III : « OLYMPUS » [58]

Concernant l'étude IV : « DOLOMITES », c'est une étude européenne, selon le critère de l'EMA : la proportion de patients répondeurs au cours des 24 premières semaines de traitement est de 89,5 % dans le groupe roxadustat et de 78 % dans le groupe DA soit une différence de 11,51 % [(IC) à 95% (5,66 – 17,36)]. Cette variation est statistiquement significative. Le roxadustat n'est pas inférieur à la darbépoïétine- $\alpha$ .

Durant cette étude, le profil de sécurité du médicament a été établie, la période évaluée est la période de traitement ainsi que les 28 jours suivant.

### Concernant le profil de sécurité :

La sécurité du médicament a été évaluée en surveillant les TEAE y compris les événements CV indésirables majeurs (MACE) et les événements CV individuels (MACE+).

- L'événement MACE est défini comme un décès, un IDM non mortel et/ou un AVC.
- L'événement MACE+ est défini comme un décès, un IDM et une hospitalisation pour angine instable et/ou une IC congestive.

Les résultats de l'étude montrent qu'il n'y a aucune différence entre les groupes de traitement en ce qui concerne la survenue d'événements jugés selon une analyse exploratoire de sécurité CV, y compris pour les événements MACE, MACE+ et le décès. Cependant, ces résultats doivent être interprétés avec prudence car l'étude n'était pas suffisamment puissante pour détecter la supériorité ou la non-infériorité entre les groupes de traitement concernant le profil de sécurité du roxadustat. [59]

En conclusion de cette étude, le roxadustat n'est pas inférieur à la DA dans le traitement de l'anémie chez des patients non dialysés ayant une IRC de stade 3-5.

L'abstract de cette étude est présenté sur la figure 18, ci-dessous.

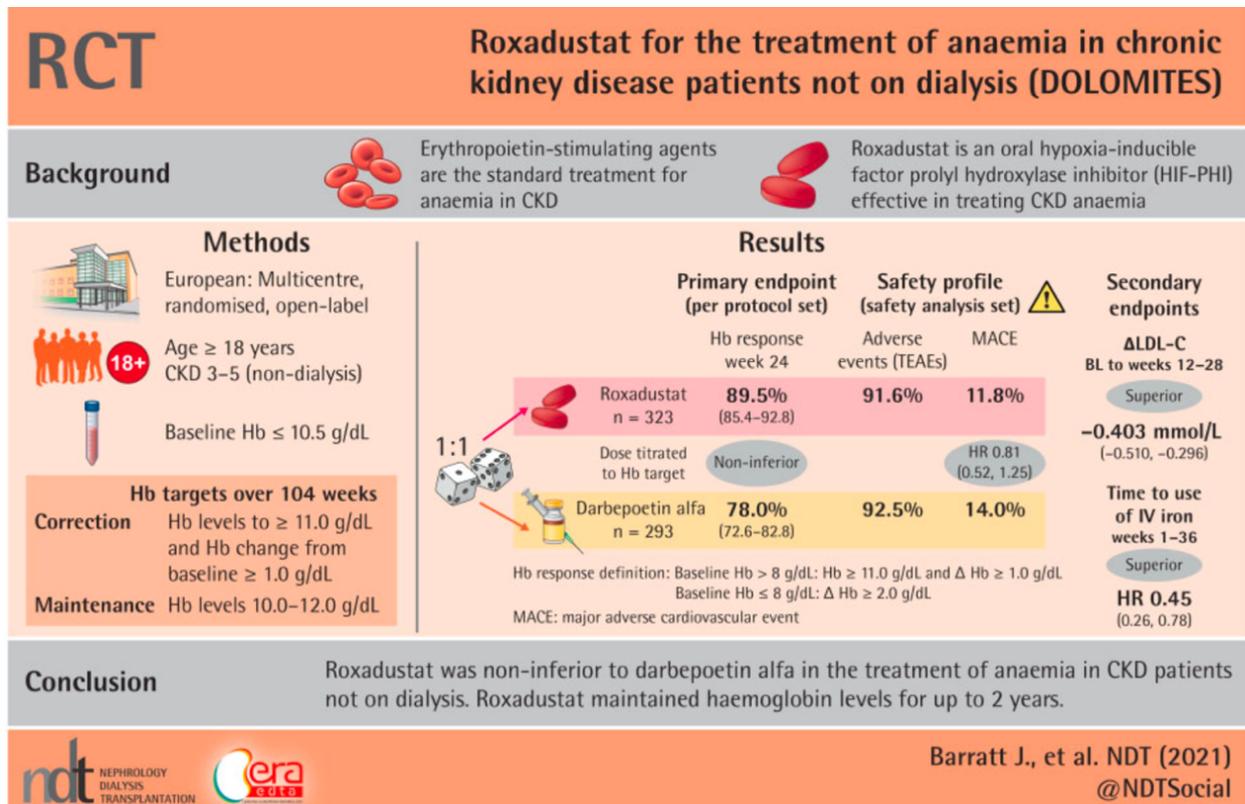


Figure 18. Synthèse de l'étude « DOLOMITES » [59]

## E. Études cliniques chez les patients dialysés

**Quatre études** de non-infériorité en ouvert chez les patients dialysés, sous hémodialyse ou dialyse péritonéale, versus ASE (époïétine- $\alpha$  et/ou darbépoïétine- $\alpha$ ) ont été réalisées.

Le programme de développement clinique de phase 3 du roxadustat au États-Unis pour les patients anémiques dialysés comprend trois études (ROCKIES, SIERRAS et HIMALAYAS). Ce programme englobe environ 3900 patients. Ce programme a pour but d'évaluer la sécurité cardiovasculaire à l'aide d'une analyse groupée d'essais de conceptions similaires. L'étude HIMALAYAS porte particulièrement sur des patients dits « incidents », qui sont récemment dialysés. Une dernière étude a été réalisée nommée « PYRENEES », en Europe a pour but d'étudier l'efficacité et l'innocuité du médicament chez les patients atteints d'IR et sous dialyse depuis au moins 4 mois.

### 1. Méthodes

Trois études comparatives par rapport à l'ASE ont été menées chez des patients dialysés, regroupés dans le pool DD, nommées études PYRENEES, SIERRAS et ROCKIES. Ces trois études sont multicentriques, menées dans plusieurs centres à l'international, de manière randomisée, avec une inclusion aléatoire des patients. Elles ont été menées en ouvert, ce qui signifie que le patient et le chercheur ont connaissance du traitement à l'essai.

Le tableau XV définit les principales caractéristiques des études V « PYRENEES », VI « SIERRAS » et VII « ROCKIES » est présenté ci-dessous. [59] [60] [61]

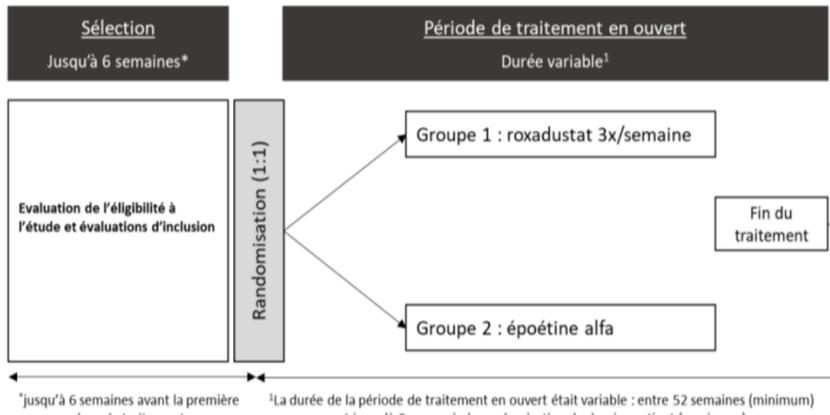
**Tableau XV. Principales caractéristiques des études V « PYRENEES », VI « SIERRAS » et VII « ROCKIES » [60] [61] [62]**

Étude	V : « PYRENEES »	VI : « SIERRAS »	VII : « ROCKIES »
Comparateur	Epoïétine- $\alpha$ Ou darbépoïétine- $\alpha$ (DA)	Epoïétine- $\alpha$	Epoïétine- $\alpha$
Nombre de patients Roxadustat/ASE	836 415-421	741 370-371	2133 1068-1065
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Patient adulte (<math>\geq 18</math> ans)</li><li>▪ Sous hémodialyse ou dialyse péritonéale depuis au moins 4 mois</li></ul>		

<p>Schéma général de dose</p> <p>Etude « PYRENEES »</p>	<p><b>Sélection</b> Jusqu'à 42 jours</p> <p><b>Période de traitement en ouvert*</b> Jour 1 (inclusion) jusqu'à fin du traitement/Semaine 104</p> <p><b>Principaux critères de sélection :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Insuffisance rénale terminale</li> <li>Dialyse stable</li> <li>Traitement stable par époétine alfa ou darbépoétine alfa</li> </ul> <p>Moyenne des 3 évaluations des taux d'Hb entre 9,5 et 12,0 g/dL</p> <p>Examen rénal par ultrason pour exclure un carcinome rénal</p> <p><b>Randomisation (1:1)</b></p> <p>Groupe 1 : roxadustat</p> <p>Groupe 2 : darbépoétine alpha ou époétine alfa</p> <p>■ 421 personnes avaient un ASE ; 258 : l'époétine-alfa ; 163 : darbépoétine-α</p>
<p>Etude « SIERRAS »</p>	<p><b>Sélection</b> Jusqu'à 6 semaines*</p> <p><b>Période de traitement en ouvert</b> Durée variable<sup>1</sup></p> <p><b>Principaux critères de sélection :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Insuffisance rénale terminale</li> <li>Dialyse péritonéale ou hémodialyse stable</li> <li>Traitement stable par époétine alfa</li> </ul> <p>Moyenne des 3 évaluations des taux d'Hb entre 9,0 et 12,0 g/dL</p> <p><b>Randomisation (1:1)</b></p> <p>Groupe 1 : roxadustat 3x/semaine</p> <p>Groupe 2 : époétine alfa</p> <p>Fin du traitement</p> <p>*Pour les patients traités par MIRCERA, la durée pouvait être allongée à 8 semaines avant la première dose de traitement</p> <p><sup>1</sup>La durée de la période de traitement en ouvert était variable : entre 52 semaines (minimum) et jusqu'à 3 ans après la randomisation du dernier patient (maximum)</p>
<p>Etude « ROCKIES »</p>	<p><b>Sélection</b> Jusqu'à 6 semaines*</p> <p><b>Période de traitement en ouvert</b> Durée variable<sup>1</sup></p> <p><b>Randomisation (1:1)</b></p> <p>Groupe 1 : roxadustat</p> <p>Groupe 2 : époétine alfa</p> <p>Fin du traitement</p> <p>*Au moins 2 visites ont du être réalisées à ≥ 7 jours d'intervalle</p> <p><sup>1</sup>La durée de la période de traitement en ouvert était variable car basée sur le nombre d'événements de type cardiovasculaire (durée jusqu'à 4 ans)</p> <p>Parmi les 2133 patients : 89,1 % étaient sous hémodialyse et 10,8 % étaient sous dialyse péritonéale. L'âge moyen est de 54 ans.</p>
<p>Période de suivi</p>	<p>Une période de suivi de 4 semaines après l'arrêt du traitement a été réalisée.</p>

Le tableau XVI présente les principales caractéristiques de l'études VII « HIMALAYAS ». [63]

**Tableau XVI. Principales caractéristiques des études VIII « HIMALAYAS » [63]**

Etude	VIII : HIMALAYAS
Comparateur	EPOIÉTINE- $\alpha$
Nombre de patients	1043
Roxadustat-DA	522-521
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>Patients qui ont subi une hémodialyse/dialyse péritonéale pendant 2 semaines à 4 mois avant la randomisation</li> <li>Taux (Hb) moyen de 10,0 g/dL</li> </ul>
Schéma général de dose	 <p>*jusqu'à 6 semaines avant la première dose de traitement</p> <p><sup>1</sup>La durée de la période de traitement en ouvert était variable : entre 52 semaines (minimum) et 66 semaines (maximum)</p>
Période de suivi	Une période de suivi de 4 semaines après l'arrêt du traitement a été réalisée.

## 2. Résultats cliniques

Concernant l'étude **V** : « **PYRENEES** », c'est une étude européenne, selon le critère de l'EMA : la proportion de patients répondeurs sans avoir recours à un traitement de secours dans les 6 semaines avant le traitement et au cours des semaines 28 à 36 est de 84,2 % dans le groupe roxadustat et de 82,4 % dans le groupe ASE (époétine- $\alpha$  ou darbépoétine- $\alpha$ ). Le roxadustat n'est pas inférieur à l'ASE. Les patients étaient atteints d'IRC terminale et étaient sous dialyse depuis au moins 4 mois. Concernant les patients traités par ASE, ils prenaient le traitement pendant une durée  $\geq$  8 semaines, avec des doses stables depuis  $\geq$  4 semaines. [60]

Selon le critère de la FDA, la variation moyenne du taux d'Hb est évaluée selon 2 manières, selon le recours au traitement de secours.

- Au cours des semaines 28 à 36 sans recours à un traitement de secours : cette variation de l'Hb par rapport à la valeur initiale est : 0,235 g/dL
- Au cours des semaines 28 à 52 indépendamment du traitement de secours : cette variation de l'Hb par rapport à la valeur initiale est de 0,171 g/dL
- Ce qui permet de démontrer la non-infériorité du roxadustat par rapport à l'ASE est statistiquement significative. La variation des concentrations moyenne est présentée sur la figure 19, ci-dessous.

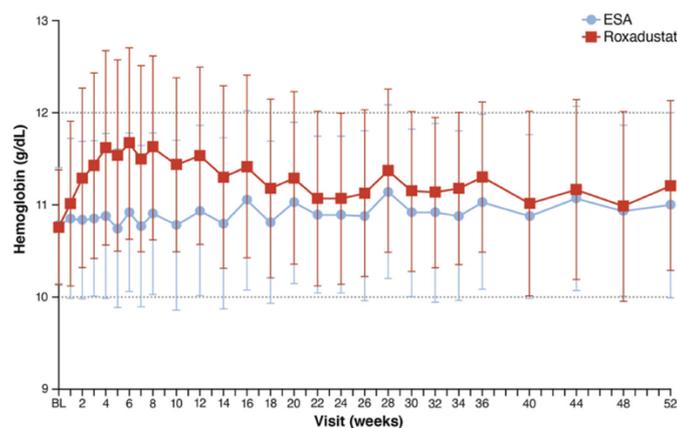


Figure 19. Concentrations moyennes de l'Hb (g/dL) en fonction du temps au cours de l'étude « PYRENEES » [60]

Durant cette même étude **V** : « **PYRENEES** », les chercheurs ont évalué la tolérance du médicament en analysant la proportion de TEAE.

L'analyse des TEAE révèle :

- Les EI les plus fréquents dans les 2 groupes sont : l'hypertension, la thrombose de la FAV, les maux de tête et la diarrhée.
- Les EI les plus fréquents dans le groupe roxadustat : la thrombose de la FAV et les nausées.
- Les EI les plus fréquents dans le groupe ASE : la carence en fer et les spasmes musculaires. [60]

Concernant l'étude VI : « SIERRAS », c'est une étude américaine, selon le critère de la FDA : la variation moyenne du taux d'Hb est respectivement de 0,39 g/dL avec le roxadustat contre 0,09 g/dL avec l'époétine- $\alpha$  au cours des semaines de traitement 28 à 52. Cette variation de l'Hb par rapport à la valeur initiale est : [roxadustat – placebo : +0,48 g/dL [(IC) à 95% (0,37 – 0,59) ;  $p < 0,001$ ]. Cette variation statistiquement significative est présentée sur la figure 20a, ci-dessous. Le Roxadustat n'était pas inférieur par rapport à l'époétine- $\alpha$ . D'après la figure 20b, les patients ayant le roxadustat ont reçu moins de transfusions (12,5%) pendant le traitement que les patients ayant l'époétine- $\alpha$  (21,1%). Le roxadustat a permis d'augmenter les taux d'Hb et a réduit le recours aux fer IV et transfusions. [61]

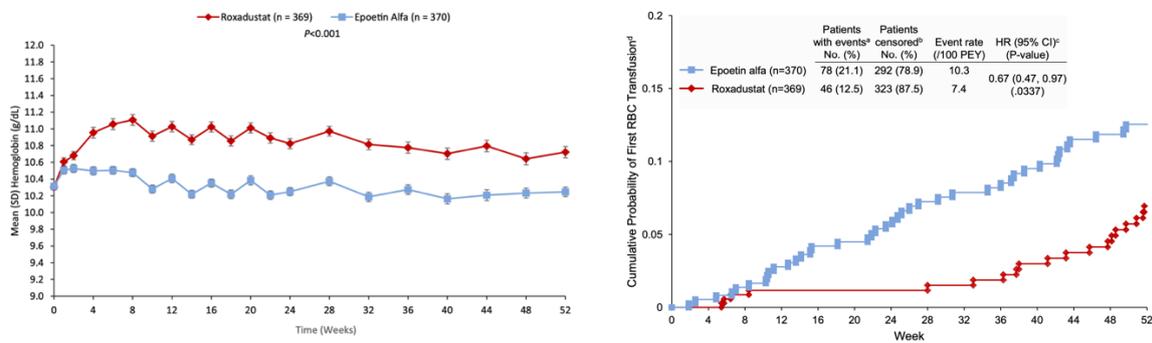
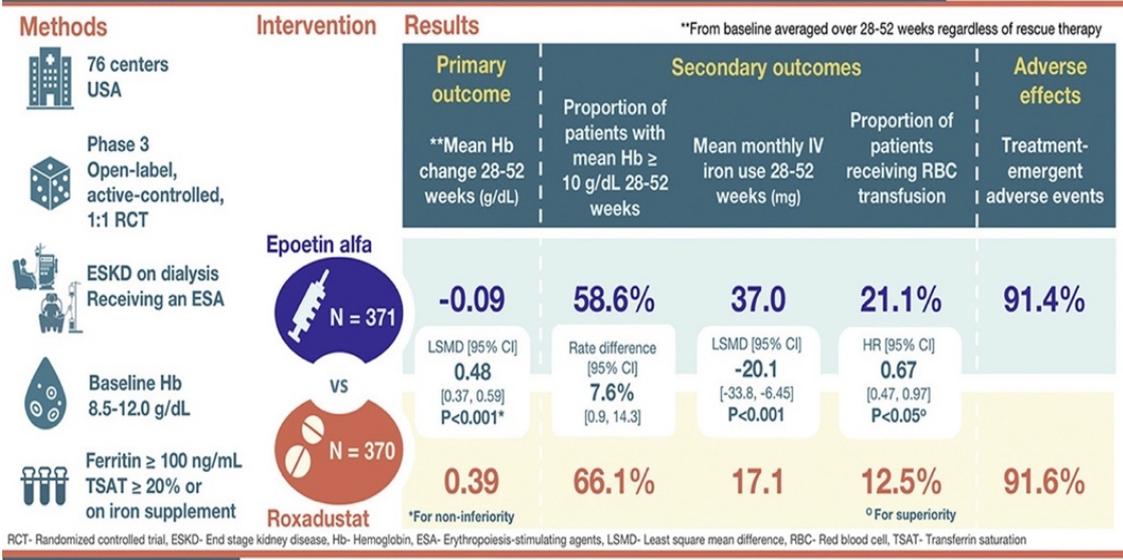


Figure 20. Résultats de la variation de l'Hb (g/dL) en fonction du temps (a) et pourcentage de patient ayant reçu une transfusion de GR (b) au cours de l'étude « SIERRAS » [61]

Durant cette même étude VI : « SIERRAS », les chercheurs ont évalué la tolérance du médicament en analysant la proportion de TEAE survenant chez  $\geq 5\%$  des patients. Les TEAE les plus fréquents dans les 2 groupes sont : la nausée, l'HTA, l'hyperkaliémie, la complication de la FAV, la diarrhée, et une toux. En conclusion de cette étude, le roxadustat n'est pas inférieur à l'époétine- $\alpha$  dans le traitement de patients atteints d'une IRC et sous dialyse depuis au moins 4 mois. Le roxadustat a entraîné une augmentation du taux d'Hb ainsi qu'une diminution des transfusions et de l'utilisation de fer par voie IV. L'abstract de cette étude est présenté sur la figure 21, ci-dessous. [61]

# A Randomized Trial of Roxadustat in Anemia of Kidney Failure: SIERRAS Study

**KI REPORTS** Chaim Charytan, MD, 2021 Conclusion This phase 3 study of roxadustat vs epoetin alfa in patients with dialysis-dependent CKD demonstrated the non-inferiority of roxadustat overall, with a greater degree of hemoglobin change and a reduction in transfusion and IV iron use.

Visual abstract by: Krithika Mohan, MD @krithicism

Figure 21. Abstract l'étude « SIERRAS » [61]

Concernant l'étude VII : « ROCKIES », selon le critère de la FDA, la variation moyenne du taux l'Hb était respectivement de 0,77 g/L avec le roxadustat contre 0,68 g/L avec l'époétine- $\alpha$ . Cette variation de l'Hb par rapport à la valeur initiale est : [roxadustat – placebo : +0,09 g/dL [(IC) à 95% (0,01 – 0,18) ; p<0,001]. Le médicament roxadustat a démontré une efficacité supérieure par rapport à l'ASE en termes de réponse à l'Hb, comme nous le montre la figure 22 ci-dessous. [62]

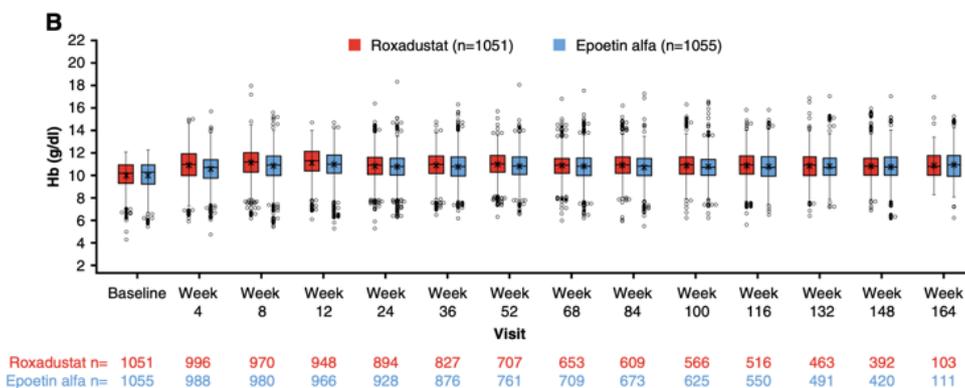


Figure 22. Résultats de la variation de l'Hb (g/dL) en fonction du temps au cours de l'étude « ROCKIES » [62]

Durant cette même étude VII : « ROCKIES », les chercheurs ont évalué la tolérance du médicament en analysant le pourcentage de patient présentant  $\geq 1$  EI et  $\geq 1$  EI grave. La proportion de patients présentant  $\geq 1$  EI avec le roxadustat par rapport à l'époétine- $\alpha$  est de 85,0 % et 84,5 %.

Les EI fréquents dans les 2 groupes sont : l'hypertension, la diarrhée et la pneumonie. Les EI les plus fréquents dans le groupe roxadustat sont la thrombose de la FAV et la complication au site de la FAV. [62]

Il est important de mentionner que la maladie rénale diabétique est la cause la plus fréquente d'IRC dans les deux groupes de traitement.

En conclusion de cette étude, le roxadustat n'est pas inférieur à l'époétine- $\alpha$  dans le traitement de patients ayant une IRC dialysée depuis au moins 2 semaines.

Le roxadustat possède un profil d'effets indésirables comparable à l'époétine- $\alpha$  (57,6 % vs 57,5 %). En conclusion, chez les patients dialysés, le roxadustat a permis d'augmenter le taux d'Hb avec un profil d'EI comparable à celui de l'époétine- $\alpha$ .

L'abstract de cette étude est présenté sur la figure 23, ci-dessous.

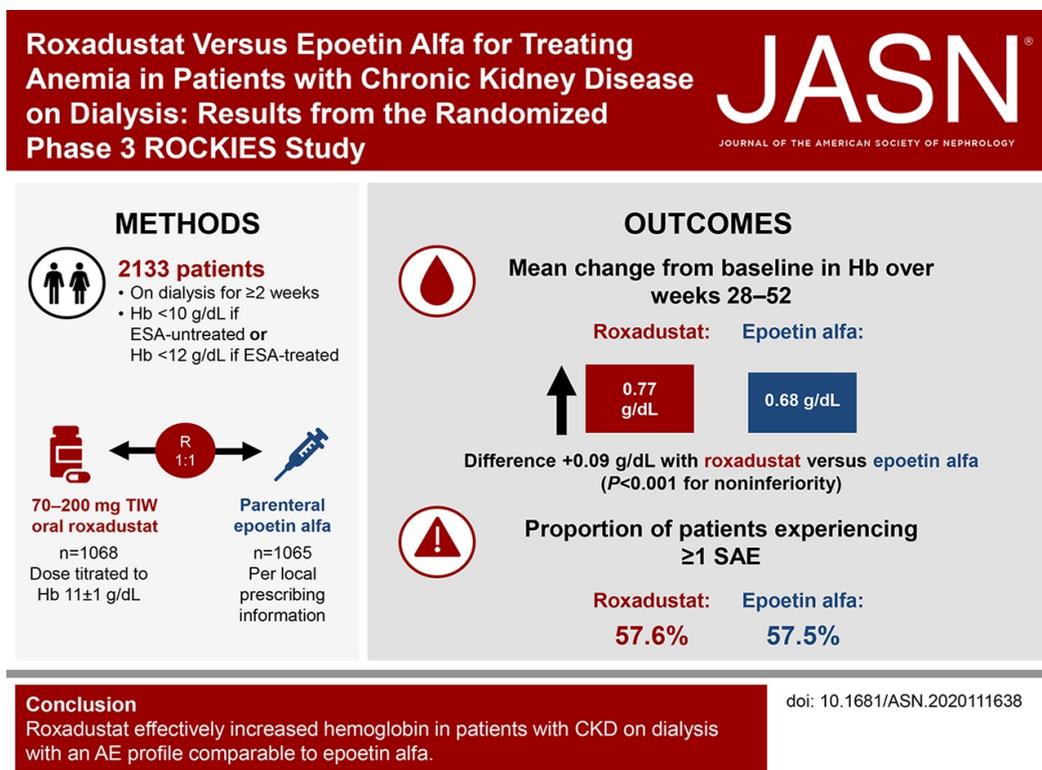


Figure 23. Abstract de l'étude « ROCKIES » [62]

Une dernière étude, nommée **VIII** : « **HIMALAYAS** », a une importance capitale dans la mise sur le marché du médicament Evrenzo. Elle permet d'évaluer l'efficacité et la sécurité du roxadustat par rapport à l'époïétine- $\alpha$  dans le traitement de l'anémie liée à la MRC chez les patients nouvellement dialysés. Cette étude porte spécifiquement sur des patients récemment dialysés, dits patients « incidents ». Le roxadustat a été comparé à l'époïétine- $\alpha$ .

- ⇒ Il s'agit de la première étude rapportant les résultats cliniques du traitement de patients nouvellement initiés en dialyse présentant une anémie.
- ⇒ Les patients qui débutent une dialyse constituent un sous-groupe très vulnérable présentant le plus grand risque de morbidité et de mortalité au cours de la première année de dialyse.
- ⇒ Les études de phase III, regroupent des données nécessaires à une autorité réglementaire : EMA, FDA pour prendre une décision, afin de statuer sur un médicament. Ces études sont soumises à l'approbation de la FDA et de l'EMA pour l'entrée du médicament sur le marché américain et européen. [63]

Selon le critère de la FDA, la variation moyenne du taux d'Hb est respectivement de 2,57 g/dL avec le roxadustat contre 2,36 g/dL avec l'époïétine- $\alpha$ . Cette variation de l'Hb par rapport à la valeur initiale au cours des semaines 28 à 52 est : [roxadustat – placebo : +0,18 g/dL ((IC) à 95% (0,08 – 0,29) ;  $p < 0,0005$ ]. Le médicament roxadustat a démontré une efficacité supérieure par rapport à l'ASE en termes de réponse à l'Hb, comme nous le montre la figure 24a ci-dessous. [63]

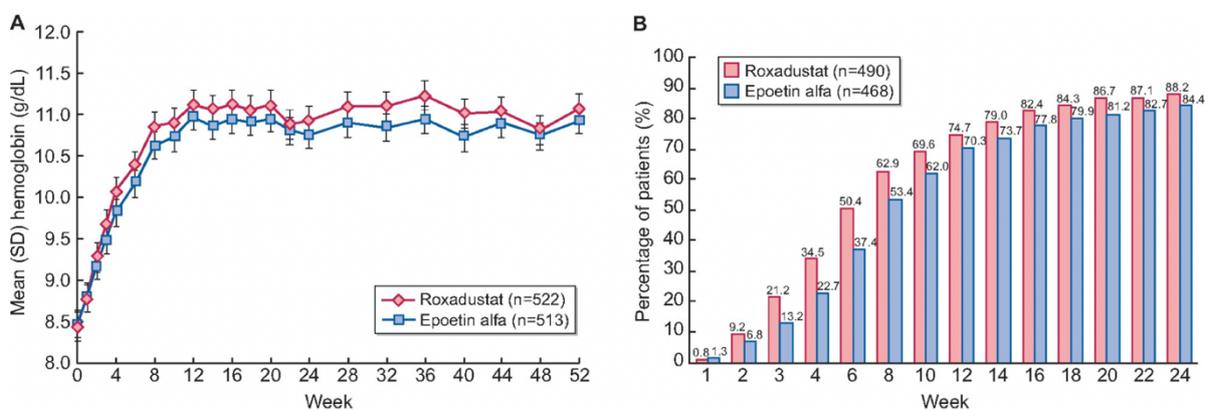


Figure 24. Résultats de la variation de l'Hb (g/dL) en fonction du temps (a) et le pourcentage de patients ayant une réponse de l'Hb en fonction du temps (b) au cours de l'étude « HIMALAYAS » [63]

Selon le critère de l'EMA : la proportion de patients répondeurs sans recours à un traitement de secours durant les 24 premières semaines de traitement est de 88,2 % dans le groupe roxadustat et de 84,4 % dans le groupe époïétine- $\alpha$  comme nous le montre la figure 24b. Le roxadustat n'est pas inférieur à l'époïétine- $\alpha$ .

Concernant le profil de sécurité :

Les chercheurs ont évalué la tolérance du médicament en analysant la proportion de TEAE, présentés en annexe IV.

L'analyse des TEAE  $\geq$  5 % des patients dans l'un ou l'autre groupe révèle :

- 92,3 % des patients traités par roxadustat ont eu des EI contre 89,5 % des patients traités par l'époïétine- $\alpha$ .
- Les EI les plus fréquents dans les 2 groupes sont : l'hyperkaliémie, la diarrhée, des spasmes musculaires, la thrombose de la FAV, des maux de tête, les infections virales des voies respiratoires supérieures, l'hypertension et l'hyperphosphatémie. [62]

En conclusion de cette étude :

- ➔ Le roxadustat n'était pas inférieur par rapport à l'époïétine- $\alpha$ , répondant ainsi au critère de non-infériorité.
- ➔ Il s'est avéré efficace pour corriger et maintenir le taux d'Hb dans les valeurs cibles par rapport à l'époïétine- $\alpha$ .
- ➔ Il possède un profil de sécurité acceptable, avec des taux d'EI comparables dans les deux groupes de traitement.

L'abstract de cette étude est présenté sur la figure 25, ci-dessous.

# Randomized Clinical Trial

## Roxadustat for Anemia in Patients with End-Stage Renal Disease Incident to Dialysis

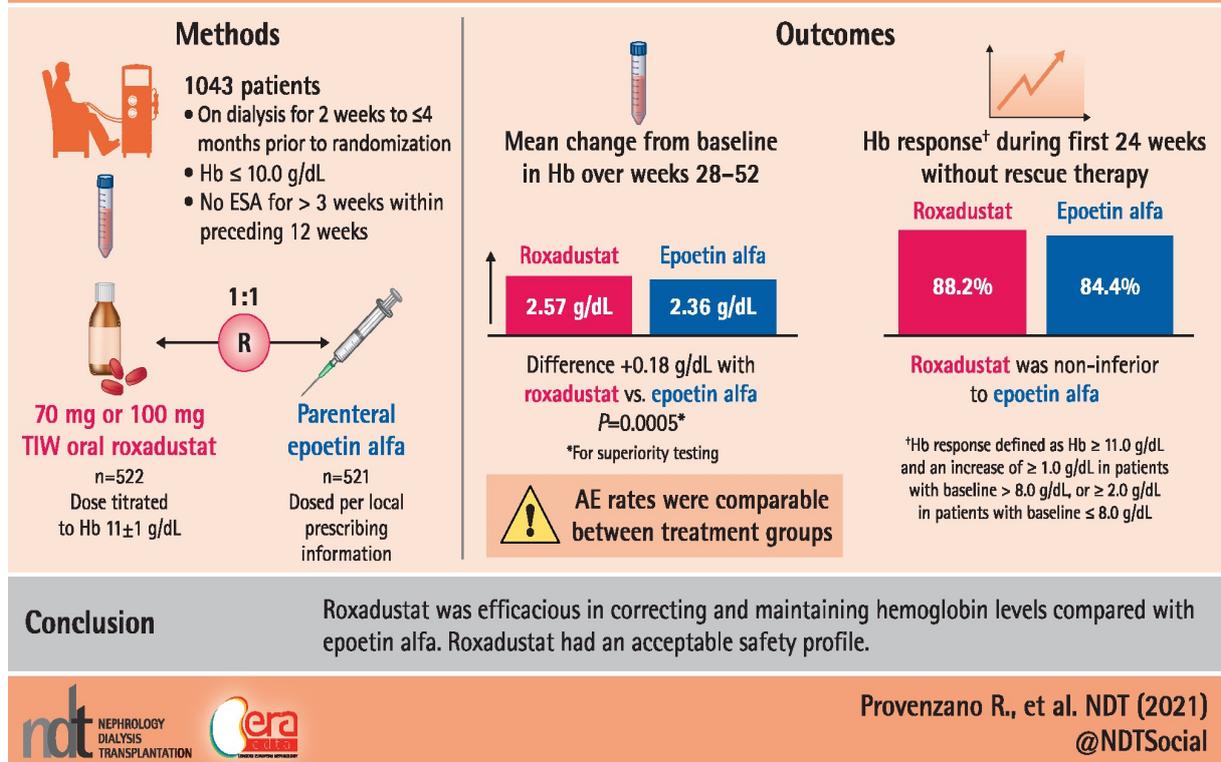


Figure 25. Abstract de l'étude « HIMALAYAS » [63]

## F. Études cliniques des effets indésirables

### 1. Durée d'exposition aux traitements et taux d'incidence

D'après la HAS, concernant la durée d'exposition aux traitements (roxadustat et comparateurs) : [44]

- Sur un total de 12 048 patients ont été traités dans le cadre des études de phase 2 et 3.
- Dans le pool de patients non dialysés (NDD) de 5 985 patients : la durée médiane d'exposition est plus importante dans les groupes roxadustat comparé aux groupes placebo dans le pool NDD : 87,1 semaines vs 57,1, ce qui est expliqué par le fait qu'une proportion moindre de patient arrêtent le traitement dans les groupes roxadustat. Le tableau XVII, ci-dessous résume les données d'expositions dans ce pool de patients.

**Tableau XVII. Résumé des données d'exposition chez les patients non dialysés [44]**

Catégories	Pool de patients non dialysés (NDD)		Etudes comparatives vs. placebo						Etude comparative vs. ASE (DA)	
	Pool NDD		ALPS		ANDES		OLYMPUS		DOLOMITES	
	Roxa n = 2386	Placebo n = 1884	Roxa n = 391	Placebo n = 203	Roxa n = 611	Placebo n = 305	Roxa n = 1384	Placebo n = 1376	Roxa n = 323	DA n = 293
<b>Durée d'exposition (semaines)</b>										
Moyenne (ET)	84,6 (48,8)	64,3 (44,8)	63,1 (34,9)	51,0 (30,9)	96,9 (58,7)	64,5 (47,8)	85,0 (45,0)	66,0 (45,4)	57,3 (28,8)	53,6 (25,9)
Médiane	87,1	57,1	59,7	51,7	95,6	52,1	90,1	63,1	50,3	48,1
Min, Max	0, 235	0, 208	0, 105	1, 104	0	0, 208	0, 200	0, 176	0, 105	0, 103
<b>Patient-années (PA)</b>										
	3870,65	2323,16	472,7	198,3	1134,9	377,3	2263,1	1747,6	354,6	301,0

- Dans le pool de patients dialysés (DD) de 6 063 patients : la durée médiane d'exposition est plus importante dans les groupes comparateurs (darbépoïétine- $\alpha$  et époïétine- $\alpha$ ) comparé au groupe roxadustat dans le pool (DD). Le tableau XVIII, ci-dessous résume les données d'expositions dans ce pool de patients.

**Tableau XVIII. Résumé des données d'exposition chez les patients dialysés [44]**

Catégories	Pool de patients dialysés (DD)		Etudes comparatives vs. ASE								
	Pool DD		PYRENNEES			SIERRAS		HYMALAYAS		ROCKIES	
	Roxa n = 2354	ASE n = 2360	Roxa n = 414	DA n = 163	EPO- $\alpha$ n = 257	Roxa n = 370	EPO- $\alpha$ n = 370	Roxa n = 522	EPO- $\alpha$ n = 517	Roxa n = 1048	EPO- $\alpha$ n = 1053
<b>Durée d'exposition (semaines)</b>											
Moyenne (ET)	87,6 (55,19)	98,7 (53,60)	80,3 (33,5)	87,7 (27,7)	90,5 (27,1)	88,1 (59,65)	107,1 (57,38)	89,0 (59,07)	96,0 (61,88)	89,6 (58,2)	100,9 (55,2)
Médiane	94,1	103,1	103,7	102,1	103,1	83,0	125,3	84,4	95,7	91,5	112
Min, Max	0, 228	0, 227	0,1, 104,7	0,1, 104,1	4,1, 104,4	0,1, 183,7	0,7, 180,4	0,4, 227,90	0,1, 226,9	0, 196	0, 195
<b>Patient-années (PA)</b>											
	3952,44	4463,30	637,2	274,0	445,8	624,5	759,3	890,7	951,6	1800,1	2032,7

Les taux d'incidences (patient-année) des EI dans les groupes roxadustat et placebo sont décrits. [44]

Dans le pool de patients non dialysés (NDD), le taux d'incidence en patient-année (PA) des EI dans les groupes roxadustat et placebo est respectivement :

- Tous les EI : 222,6 vs 211,5 / 100 PA (fréquence de 89,4 % vs 85,4 %)
- EI graves : 45,9 vs 43,9 / 100 PA (fréquence de 54,8 % vs 44,9 %)
- EI entraînant le décès : 6,9 vs 5,5 / 100 PA (fréquence de 11,6 % vs 7,1 %)

Spécifiquement dans l'étude **IV** : « **DOLOMITES** » :

- Pour cette étude le taux d'incidence en patient-année n'est pas disponible, la fréquence des EI dans les groupes roxadustat et darbépoïétine- $\alpha$  est la suivante :
  - Tous les EI : 85,8 % vs 84,6 %
  - EI graves : 52,9 % vs 47,8 %
  - EI ayant entraîné le décès : 7,1 % vs 6,8 %

Dans le pool de patients dialysés (DD), le taux d'incidence en PA des EI dans les groupes roxadustat et ASE est respectivement de :

- Tous les EI : 51,6 vs 45,5 (fréquence de 86,6 % vs 86,0 %)
- EI graves : 32,6 vs 28,2 (fréquence de 54,7 % vs 53,4 %)
- EI ayant entraîné le décès : 1,2 vs 0,2 (fréquence de 2,0 % vs 0,2 %)

## 2. Effets indésirables (EI) fréquents

### 1. Patients non dialysés

Lors des études II : « **ANDES** » et III « **OLYMPUS** », les EI ont été décrits précédemment dans les résultats cliniques. Cependant les données ne mentionnaient pas le taux d'incidence. Un classement des EI avec le taux d'incidence dans le pool NDD au cours des études qui compare le roxadustat et un placebo est le suivant : [44]

1. Toutes infections confondues (51,3 vs 47,4/100 PA) notamment urinaires
2. Effets gastro-intestinaux (39,9 vs 30,3/100 PA) notamment les diarrhées et les nausées
3. Troubles urinaires et rénaux (25 vs 22,9/100 PA)
4. L'hypertension (9,0 vs 6,6/100 PA)
5. L'hyperkaliémie (7 vs 5,7/100 PA)
6. Les troubles psychiatriques (6,0 vs 3,8/100 PA)
7. L'insomnie (3,4 vs 1,8/100 PA)

Le seul EI dont l'incidence a été plus élevée dans le groupe placebo par rapport au roxadustat s'avère être l'anémie (4,2 vs 1,3/100 PA).

Concernant l'étude **IV** : « **DOLOMITES** » qui compare le roxadustat et la darbépoïétine- $\alpha$ , Les EI avec une fréquence supérieure dans le groupe roxadustat (différence  $\geq 2\%$  entre les groupes) sont : [44]

1. Nausées (8,0 vs 5,8 %)
2. Spasmes musculaires (7,1 vs 4,1)
3. Hyperphosphatémie (7,1 vs 3,1)
4. Bronchite (6,2 vs 4,1)
5. Constipation (5,9 vs 3,4)
6. Insomnie (5,3 vs 2,0)
7. Dyspnée (5,3 vs 2,4)
8. Douleurs aux extrémités (3,7 vs 1,7)
9. Surcharge liquidienne (3,7 vs 1,7)
10. Augmentation des lipases (3,4 vs 1,4)
11. Hypokaliémie (3,1 vs 0,7)

Les EI dont l'incidence est plus élevée dans le groupe darbépoïétine- $\alpha$  par rapport au roxadustat sont : l'hypertension (28% vs 24,1%) et les infections (41,3% vs 38,4%).

## 2. Patients dialysés

Les EI avec un taux d'incidence plus élevé (différence  $\geq 1$  patient/100 PA) dans le groupe roxadustat par rapport aux ASE comprennent : [44]

1. Les infections (29,3 vs 26,1 PA/100 PA) notamment urinaires (6,6 vs 5,1/100 PA)
2. Les complications procédurales (22,3 vs 19,4/100 PA) avec la thrombose de la FAV (5,7 vs 3,9/100 PA)
3. L'hypertension (5,1 vs 3,9/100 PA)

## 3. Effets indésirables (EI) graves

### a) Chez les patients non dialysés

Dans ce pool de patient NDD, le taux d'incidence global des effets indésirables graves (EIG) est légèrement plus élevé dans le groupe roxadustat que dans le groupe placebo (45,9 vs 43,9/100 PA). Au cours de l'étude « DOLOMITES », il a été observé des EIG avec une fréquence  $\geq 1\%$  dans le groupe roxadustat par rapport au groupe darbépoïétine- $\alpha$  : [44]

- Pneumonie (5,3 % vs 3,4 %)
- Hyperkaliémie (2,2% vs 1,0 %)

Un EIG associé à un taux d'incidence plus élevé (différence  $\geq 1$  patient/100 PA)

- Sepsis (1,4 vs 0,3 / 100 PA)

### **b) Chez les patients dialysés**

Dans ce pool de patients DD, le taux d'incidence global des EIG est plus élevé dans le groupe roxadustat que dans le groupe ASE (32,6 vs 28,2/100 PA).

Il a été observé :

- La thrombose de la FAV (2,9 vs 1,7 / 100 PA)
- La thrombose veineuse profonde (TVP) (1,2 vs 0,3 %)

## **4. Synthèse des effets indésirables (EI)**

Parmi les EI : on observe une HTA, un risque accru d'infection notamment les infections virales (VHC, VHB), la pneumonie, le sepsis et les complications procédurales avec une thrombose de la FAV. Les patients atteints d'IR terminale sont particulièrement exposés aux infections, en particulier virales. La dialyse et les transfusions sanguines sont des facteurs de transmission des infections virales.

Concernant l'HTA :

Cet EI fréquent peut survenir chez des patients déjà hypertendus et aggraver l'HTA et peut avoir des complications cardiovasculaires non négligeables comme l'apparition de complications cardiovasculaires.

Concernant le VHC :

D'après l'organisation mondiale de la santé (OMS), à l'échelle mondiale, 58 millions de personnes sont infectées par le VHC et près de 1,5 million de nouvelles infections surviennent chaque année. [64]

D'après la HAS, le VHC est un virus ayant plusieurs génotypes, les traitements antiviraux disponibles en France sont : soit pangénotypiques : agissent sur tous les génotypes du VHC, ou non pangénotypiques : n'agissent que sur certains types de génotypes du VHC. [65]

Voici les traitements disponibles en France, décrits ci-dessous sur la figure 26.

Traitements pangénotypiques	Traitements non pangénotypiques
Sofosbuvir SOF Sovaldi®	Grazoprevir/elbasvir GZR/EBR Zepatier®
Sofosbuvir/velpatasvir SOF/VEL Epclusa®	Sofosbuvir/ledipasvir SOF/LDV Harvoni®
Glecaprevir/pibrentasvir GLE/PIB Maviret®	Ribavirine RBV
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir SOF/VEL/VOX Vosevi®	

Figure 26. Traitements antiviraux disponibles en France contre le VHC [65]

Les traitements antiviraux à action directe (AAD) ont la capacité de proposer un traitement pour tous les génotypes et ont permis de contrôler la propagation du VHC en France. Les AAD constituent le traitement de référence de l'hépatite C. Le Peginterféron  $\alpha$ -2a n'est plus un traitement de choix, mais reste une alternative thérapeutique en cas de résistances aux AAD et à la ribavirine.

Un traitement par ADD pangénotypique permet l'obtention d'une réponse virologique soutenue et ainsi favoriser la guérison.

D'après la HAS, voici les recommandations de PEC des personnes infectées par le VHC et ayant comme comorbidité : l'IR :

- ➔ « Le traitement par AAD, se fait dans des centres experts, après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire. Il est recommandé d'évaluer la place du traitement par AAD avant ou après la greffe rénale au cas par cas.
- ➔ Il est recommandé de traiter les patients en IR de stade IV ou V terminale par l'association Glecaprevir-Pibrentasvir (Maviret) qui est le traitement de choix.
- ➔ Il est recommandé de réaliser un dépistage du VHB et virus de l'hépatite D (VHD) chez tous les patients qui ont une hépatite C. » [65]

Le traitement du VHC notamment chez les personnes dialysées permet de limiter les complications infectieuses ainsi que celles d'évolution de l'hépatite C. Le traitement diminue les risques de décès chez ces patients.

#### Concernant le VHB :

D'après l'OMS, à l'échelle mondiale il est estimé que 296 millions de personnes sont infectées par le VHB et près de 1,5 million de nouvelles infections surviennent chaque année. [66]

D'après la Vaccination Info Service, la vaccination contre le VHB est un enjeu majeur chez les patients dialysés, car ils forment un groupe à haut risque d'infection. [67]

#### Concernant la pneumonie :

La pneumonie est une infection des alvéoles respiratoires. Elle peut être de diverses étiologies : bactérienne, virale et autres. [68]

Cet EI peut mettre en jeu le pronostic vital du patient en IR, avec la possibilité de complication de la pneumonie. L'IR est un facteur de risque de survenue d'une pneumonie.

#### Concernant le sepsis :

D'après Aubry, le sepsis est la réponse inflammatoire systémique à une infection. Le choc septique correspond à la forme la plus grave du sepsis, avec une défaillance circulatoire réfractaire au remplissage et des dysfonctions d'organes. C'est un EI qui est une urgence diagnostique et thérapeutique. [69]

#### Concernant les complications procédurales :

L'apparition de thrombose de la FAV est un EI parmi les plus graves chez les patients dialysés. Une FAV est une liaison entre une artère et une veine. Dans le cas d'IR terminale nécessitant des séances d'hémodialyse, cette fistule est créée chirurgicalement.

Une thrombose peut survenir au niveau de cette FAV, entraînant l'impossibilité de réaliser les séances d'hémodialyse.

- ↪ Cette complication doit être prise en charge rapidement pour permettre la réalisation de futures séances d'hémodialyse.

## G. Surveillance post-commercialisation

Une identification rapide des médicaments sous surveillance particulièrement étroite a été établie par l'Union européenne. L'identification de ces médicaments se fait par la présence sur leur notice d'un triangle noir inversé comme présenté sur la figure 27 ci-dessous. Cette phrase : « Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire. » est notée juste à côté de cette signalétique. [70]



Figure 27. Médicament sous surveillance renforcée [70]

Nous allons nous intéresser maintenant aux EI relatés après la commercialisation de ce médicament.

Selon le RCP du Roxadustat, parmi les EI cutanés sévères, un effet indésirable est apparu au cours de la surveillance post-commercialisation avec une fréquence inconnue : la Dermatite Exfoliative Généralisée (DEG), appelée également érythrodermie. [44]

D'après la publication de Ruenger, la DEG est un EI grave du médicament qui engage le pronostic vital, pouvant être mortelle, l'hospitalisation est souvent requise. [71]

Selon le RCP du médicament, suite au rapport d'évaluation du comité d'évaluation des risques en pharmacovigilance (PRAC) sur le rapport périodique actualisé de sécurité (PSUR), le roxadustat peut entraîner des hypothyroïdies secondaires au vu des données disponibles provenant des études cliniques, de la littérature et des déclarations spontanées. Le CHMP a conclu qu'il existe un lien causal entre ce médicament et l'hypothyroïdie secondaire.

De ce fait une précaution d'emploi découle de cet EI : une surveillance de la fonction thyroïdienne est recommandée si elle est cliniquement indiquée. [44]

Le roxadustat est un médicament qui fait partie des médicaments sous surveillance renforcée. L'attention des professionnels de santé et des patients est portée sur l'importance de déclarer de façon systématique les éventuels effets indésirables qui pourraient être liés à ces médicaments sous surveillance renforcée.

D'autant plus que le facteur de transcription induit par l'hypoxie (HIF) est impliqué dans une multitude de gènes, son inhibition pourrait affecter la transcription des gènes cibles, et induire des dysfonctionnements biologiques, et aboutir à l'apparition d'EI non connus à ce jour.

La déclaration des EI est importante afin d'identifier de potentiels risques et permettre une sécurité d'emploi des médicaments après leur commercialisation. La déclaration concernant le suivi des effets indésirables d'un médicament (Pharmacovigilance) est résumée en annexe V. [72]

La pharmacovigilance permet de s'assurer que la balance bénéfice/risque d'un médicament reste positive après la commercialisation et permet de renforcer la sécurité des produits de santé mis sur le marché.

#### **IV. Conseils à l'officine pour la prise en charge de l'anémie de l'insuffisance rénale chronique**

##### **A. Liés à l'insuffisance rénale chronique**

Le pharmacien joue un rôle primordial dans l'accompagnement de l'IRC à l'officine.

La néphroprotection repose sur l'alliance de plusieurs PDS. Cette mesure vise à protéger les reins en limitant l'aggravation de l'IR.

Le pharmacien a un rôle dans la diffusion de mesures de néphroprotection au patient, en mettant l'accent sur les règles hygiéno-diététiques. Ces mesures reposent essentiellement sur le contrôle des FDR CV.

Il est recommandé aux pharmaciens de communiquer avec les patients : de poser des questions : dès qu'un patient se présente à la pharmacie avec une ordonnance émanant d'un néphrologue, il est recommandé au pharmacien de demander des analyses biologiques récentes du patient afin de savoir le DFG du patient et ainsi connaître le stade de l'IR du patient. Il est également recommandé de mettre un commentaire dans les logiciels à l'officine, sur la fiche patient, avec la date de l'examen biologique et la valeur du DFG.

- ➔ Cela permet à l'équipe officinale de suivre l'évolution du DFG au fil du temps, et de rester vigilante.

## Parmi ces mesures, la HAS recommande :

### 1. D'informer les patients des mesures de néphroprotection : Éviction des néphrotoxiques

Le pharmacien joue un rôle déterminant dans l'analyse des prescriptions médicamenteuses et le suivi thérapeutique du patient.

La néphrotoxicité des produits de contraste iodé est établie dans le cas d'IRC. Certaines précautions doivent être prises pour limiter les risques lorsque des examens nécessitant une injection intravasculaire de produits de contraste iodés. Ces précautions sont décrites dans le guide MRC. [4]

Il est recommandé aux pharmaciens de connaître les médicaments néphrotoxiques et de conseiller au mieux le patient en IRC, qui peut avoir recours à l'automédication.

Les compétences attendues du pharmacien : connaître les médicaments et produits néphrotoxiques. Les anti inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (ibuprofène, acide acétylsalicylique), souvent pris en automédication le sont. Les AINS sont contre-indiqués en cas d'IRC sévère.

En automédication, le recours au traitement par le paracétamol est très fréquent.

Selon Cipolat et a. l'acétaminophène appelée communément paracétamol est l'antalgique le plus utilisé mondialement, et c'est le principe actif le plus prescrit en France en médecine de ville et hospitalière. [73]

D'après la publication des bulletins commun des centres régionaux de pharmacovigilance d'Angers et de Nantes, il est nécessaire d'adapter la posologie du paracétamol en fonction du stade de l'IR, décrit dans le tableau XIX ci-dessous. [74]

Tableau XIX. Posologies du paracétamol lors d'IR [74]

Posologie habituelle	DFG > 60 ml/min	DFG 30 – 60 ml/min	DFG < 30 ml/min	Hémodialyse DFG < 15 ml/min
500 mg à 1 gramme Toutes les 4 à 6 heures	500 mg à 1 gramme Toutes les 6 heures	500 mg à 1 gramme Toutes les 6 heures	500 mg à 1 gramme Toutes les 6 heures	500 mg à 1 gramme Toutes les 8 heures
Max : 4 grammes par jour	Max : 3 grammes par jour	Max : 3 grammes par jour	Max : 3 grammes par jour	Max : 2 grammes par jour

Il est essentiel pour le pharmacien de connaître ces modalités posologiques en fonction du stade d'IR du patient.

D'après le VIDAL, les plantes déconseillées aux personnes souffrant d'IR sont les suivantes :

[75]

- La réglisse (*Glycyrrhiza glabra*)
- La grande cousoude (*Symphytum officinale*)
- L'aristoloche (*Aristolochia clematitis*)
- La griffe de chat (*Uncaria tomentosa*)
- La salsepareille (*Smilax sp.*)
- Le marron d'inde (*Aesculus hippocastanum*)
- Le cascara (*Rhamnus purshiana*)

Des cas d'IR ont été provoqués par des plantes, par exemple l'*Aristolochia fangchi*.

Certaines de ces plantes sont présentes dans des médicaments qui associent plusieurs plantes pour un effet synergique. Les personnes ayant une IRC doivent systématiquement demander l'avis de leur pharmacien avant de prendre des médicaments en automédication.

Certaines huiles essentielles possédant un taux élevé de mono-terpènes, prises par voie orale, sont susceptibles de favoriser une toxicité rénale.

Ces huiles essentielles sont les suivantes :

- Ciste ladanifère, Citron, Cyprès, Encens, Épinette noire, Genévrier
- Lentiste pistachier, Mandarine verte, Marjolaine à coquilles
- Orange douce, Pamplemousse, Pin sylvestre, Sapin de Sibérie, Tea Tree

De ce fait, l'utilisation de ces huiles essentielles est à proscrire en cas de présence d'une IRC.

D'après la HAS, de nombreuses plantes chinoises à bases d'acide aristolochique sont identifiées comme étant à haut risque de néphrotoxicité.

Ces plantes, traditionnellement utilisées en médecine chinoise pour leurs propriétés amaigrissantes, ont conduit à une néphropathie toxique appelée « néphropathie aux acides aristolochiques ».

D'après Nortier et a. en 1992, plusieurs cas simultanés d'IR sévère surviennent chez des femmes qui ont suivi entre 1990 et 1992 le même régime amaigrissant, ce qui a conduit à l'identification d'une nouvelle maladie rénale appelée initialement « néphropathie aux herbes chinoises. » [76]

Peu de temps après, le 20 mai 1998, le gouvernement Français adopte une loi visant à interdire ces plantes à base d'acide aristolochique lorsqu'elles sont destinées à l'alimentation humaine. [77]

## 2. De sensibiliser le patient aux facteurs de risque CV

Le pharmacien a un rôle dans la sensibilisation du patient aux FDR CV :

Concernant la sédentarité : le pharmacien explique au patient que l'activité physique diminue ce risque et atténue l'aggravation possible de l'IR.

Concernant l'obésité : le pharmacien explique que l'obésité est susceptible d'entraîner l'apparition d'une HTA, qui est aussi un facteur de risque CV de l'IR, également une dyslipidémie avec la possibilité d'athérosclérose.

Concernant le tabac : le pharmacien explique qu'il existe un accompagnement pour permettre le sevrage tabagique, des campagnes de sensibilisations peuvent être mises en place à l'officine. D'après Bonaldi et a. le tabagisme reste la première cause de décès évitable en France. En 2015, il a été estimé que plus de 75 000 décès étaient attribuables au tabagisme. [78]

D'après le programme national de lutte contre le tabac lancé en 2023, des mesures phares consacrées à l'accompagnement des fumeurs vont permettre de renforcer l'accessibilité des traitements de substitution nicotinique et renforcer l'accompagnement personnalisé des fumeurs vers l'arrêt du tabac, notamment par l'outillage renforcée des PDS dont les pharmaciens. [79] Des fiches d'aide à l'arrêt du tabac ont été rédigées par le Comité d'éducation sanitaire et sociale de la pharmacie française (CESPHARM). [80]

## 3. D'encourager le patient à suivre les conseils diététiques

Les apports en eau recommandés chez l'IRC sont :

- ➔ De 1 à 2 litres par jour chez les patients non dialysés.
- ➔ Limités chez les patients en dialyse, en particulier anuriques, pour limiter les prises de poids entre les séances, afin d'éviter l'apparition de complications CV : œdème aigu pulmonaire (OAP), surcharge hydrosodée chronique.

Les apports en sel recommandés chez l'IRC sont :

- ↳ En sel : limiter l'apport à 5 à 6 grammes par jour quel que soit le stade de la MRC.
- ↳ Il est conseillé de réduire la quantité de sel en cuisinant, d'éviter les plats préparés et les comprimés effervescents hautement riches en sel.

La dénutrition fréquente chez les patients en IRC anémiés, doit alerter le pharmacien sur la prescription de CNO et de médicaments pour la PEC de cette dénutrition.

Une supplémentation orale doit être envisagée en première intention en cas de dénutrition ou d'apports caloriques insuffisants. Certains produits peuvent être prescrits afin de couvrir les besoins journaliers du patient dialysé et sont commercialisés en France :

Le delical renal instant : [81]

- ↳ « Dénrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales (DADFMS).
- ↳ Posologie : 60 g par jour en dehors des séances de dialyse ou comme collation pendant l'hémodialyse. Sous forme de poudre à ajouter à l'alimentation.
- ↳ Composition : Riche en : vitamines hydrosolubles, antioxydants et oligoéléments (Fer, Zinc, Selenium), et pauvre en : électrolytes et phosphore. »

La PEC nutritionnelle de l'IRC doit être multidisciplinaire. L'éducation thérapeutique du patient (ETP) est proposée à tous les patients atteints d'IR, quel que soit le stade de la maladie rénale. L'ETP est mis en place par le néphrologue en lien avec la diététicienne. Le pharmacien doit encourager le patient IRC à suivre ses mesures diététiques rigoureuses, afin d'éviter les complications nutritionnelles de l'IRC. [16]

#### **4. Encourager le patient à se faire vacciner**

Les patients atteints d'IRC présentent un risque plus élevé d'infection, et toute infection peut aggraver leur IR, indépendamment du stade de la maladie rénale. Dû au fait de la moindre efficacité de la vaccination chez les personnes atteintes d'IRC, il est primordial de procéder à la vaccination de l'entourage, afin de prévenir la transmission d'infections.

### La grippe saisonnière : [82]

Pour les patients en IR : la vaccination annuelle est recommandée pour tous les patients, quel que soit le stade d'évolution et le risque de progression. Les vaccins sont composés de 2 souches de virus grippaux inactivés de type A (H1N1 et H3N2) et de 2 souches de virus grippaux inactivés de type B.

- ↳ Efluelda : Indiqué pour les personnes âgées de 65 ans et plus.
- ↳ Fluarix Tetra, Influvac Tetra, Vaxigrip Tetra : indiqués pour les enfants à partir de 6 mois et adultes. Une campagne de vaccination grippale est réalisée chaque année par les pharmaciens : il faut encourager le patient à se faire vacciner contre la grippe saisonnière.

### Le virus de l'hépatite B (VHB) : [83]

Pour les patients en IRC dialysés : la primovaccination est effectuée avec le vaccin Engerix B20, chaque injection doit être réalisée avec 40 µg d'antigène vaccinal (soit 2 doses d'Engerix B20®) selon un schéma à 4 injections (M0, M1, M2 et M6) : Engerix B20®

- ↳ De préférence, il faut encourager à la vaccination dès que possible et avant la dialyse : le pharmacien doit être pro-actif et demander au patient s'il est à jour au niveau de ses vaccinations selon le calendrier vaccinal en vigueur.

### Le pneumocoque : [84]

Les jeunes enfants, les personnes âgées et les personnes atteintes de maladies chroniques ou immunodéprimés sont les catégories de patients le plus atteints d'infections à pneumocoque (IP). D'après la HAS, selon la stratégie de vaccination contre les IP, les patients ayant une IR sont à risque intermédiaire d'infection à pneumocoque, tandis que les patients transplantés rénaux, immunodéprimés rénaux sont à risque élevé d'IP.

Selon le rapport de la HAS publié en juillet 2023, la stratégie de vaccination contre les IP a été modifiée avec la mise sur le marché du vaccin Apexxnar.

Les vaccins actuellement sur le marché sont :

- Vaccin conjugué 13-valent : Prevenar 13
- Vaccin polyosidique non conjugué 23-valent : Pneumovax 23
- Vaccin non conjugué 20-valent : Apexxnar 20 : il a obtenu une AMM européenne en février 2022.

La stratégie de vaccination IP qui reposait sur le protocole de vaccination séquentiel associant le Prevenar 13 au Pneumovax 23 n'est plus recommandé chez les personnes à risque âgées de 18 ans et plus. La HAS simplifie ce schéma vaccinal en recommandant la vaccination de l'Apexxnar seul, et est synthétisée sur le tableau XX ci-dessous.

Tableau XX. Simplification de la vaccination [84]

Personnes ayant reçu une seule dose de Prevenar ou de Pneumovax	Personnes ayant reçu une dose de Prevenar 13 et une dose de Pneumovax 23
<b>Vaccination par une seule dose d'Apexxnar 20</b>	
→ Si la vaccination antérieure remonte à plus de 1 an	→ Si la vaccination antérieure remonte à plus de 5 ans

Grâce à la simplification du schéma vaccinal, la HAS souhaite augmenter la couverture vaccinale, actuellement faible chez les adultes éligibles à cette vaccination. De plus, la HAS rappelle l'importance de la surveillance sérotypique des IP afin d'adapter la stratégie vaccinale anti pneumococcique à la situation épidémiologique. [84]

## 5. D'expliquer au patient la préservation de son capital veineux

Lors d'une IRC terminale, le patient est amené à effectuer des séances de dialyse. D'après la publication de la HAS : il faut distinguer deux types de dialyse, présentés dans le tableau XXI, ci-dessous. [85]

Tableau XXI. Dialyse péritonéale et hémodialyse [85]

Dialyse péritonéale	Hémodialyse
<p>Méthode utilisant les capacités de filtration du péritoine (<i>membrane qui enveloppe les organes de la cavité abdominale et le tube digestif</i>). Elle permet des échanges entre le sang et un liquide dénommé dialysat, à l'intérieur du corps.</p> <p>Le dialysat est introduit dans la cavité péritonéale (infusion) au moyen d'un cathéter de dialyse souple et permanent placé par voie chirurgicale dans l'abdomen. Après un temps de contact (stase), le liquide est vidangé après drainage :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• par gravité et manuellement ;</li> </ul> <p><b>OU</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• grâce à une machine (cycleur).</li> </ul>	<p>Méthode permettant des échanges à l'extérieur du corps entre le sang et un liquide (dialysat) à travers un filtre artificiel dénommé dialyseur. Elle nécessite une machine (appelée générateur) alimentée par une eau traitée.</p> <p>Ces échanges se font grâce à la mise en place d'une voie d'abord vasculaire permettant le branchement du générateur, comme :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• une fistule artério-veineuse créée par voie chirurgicale (communication permanente entre une artère et une veine le plus souvent au niveau de l'avant-bras) ;</li> </ul> <p><b>OU</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• un cathéter tunnalisé dont une des extrémités est placée dans une veine tandis que l'autre ressort sur la peau.</li> </ul>

D'après la société Francophone de l'abord vasculaire, l'hémodialyse est une méthode nécessitant une FAV, contrairement à la dialyse péritonéale qui ne nécessite pas de FAV. [86]

Un schéma de la fistule artérioveineuse est présenté sur la figure 28, ci-dessous.

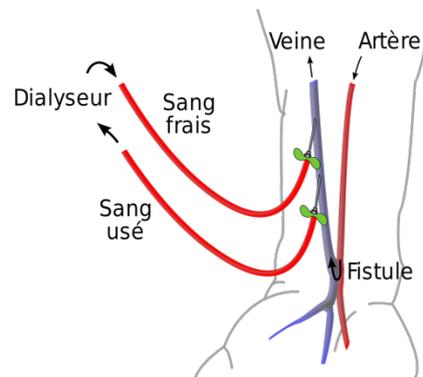


Figure 28. Fistule artérioveineuse (FAV) [87]

Un EI fréquent chez les hémodialysés est la complication de cette FAV avec l'apparition d'une thrombose. Le patient doit être conscient de l'importance de son capital veineux superficiel et central.

D'après la commission de dialyse de la société de néphrologie, afin de préserver le capital veineux des bras pour la réalisation de FAV et du bon déroulement des séances d'hémodialyse, il est recommandé aux infirmières lors des prises de sang des patients en dialyse de ponctionner les veines du dos de la main. [88]

## B. Liés à l'anémie

Lors de la dispensation de médicaments indiqués pour l'anémie, le pharmacien insiste sur le mode de prise de ceux à base de sels de fer, ainsi que les conseils de prise.

Afin de pallier à l'anémie, une alimentation équilibrée et riche en fer est recommandée aux patients atteints d'IR. Le patient en IR doit avoir une alimentation riche en fer, vitamine B12 (cobalamine) et B9 (acide folique).

### Les sels de fer :

- ↳ Ils représentent le traitement de 1<sup>e</sup> intention de l'anémie par carence martiale.
- ↳ Les sels de fer sont administrés lors de carence martiale qui peut survenir lors d'une anémie symptomatique due à l'IRC.

Les médicaments par voie orale sont résumés dans le tableau XXII suivant : [89]

**Tableau XXII. Résumé des sels de fer par voie orale à l'officine [89]**

<b>Princeps</b>	<b>DCI</b>	<b>Quantité de fer</b>
<b>Fer par voie orale</b>		
<b>ASCOFER®</b>	Sulfate ferreux	1 gélule = 245 mg soit en fer = 33 mg
<b>FUMAFER®</b>	Fumarate ferreux	1 cp = 200 mg soit en fer = 66 mg
<b>FERROSTRANE®</b>	Férédetate de sodium	Soit en fer = 68 mg
<b>INNOFER®</b>	Succinate ferreux	1 cp = 100 mg soit en fer = 32,5 mg
<b>TARDYFERON®</b>	Sulfate ferreux	1 cp = 247,25 mg soit en fer = 80 mg
	Sulfate ferreux	1 mL = 99,56 mg soit en fer = 20 mg
<b>FEROGRAD VIT C®</b>	Sulfate ferreux	1 cp = 325 mg soit en fer = 105 mg
	Acide ascorbique	Acide ascorbique 1 cp = 500 mg
<b>TIMOFEROL®</b>	Sulfate ferreux	1 cp = 172,73 mg soit en fer = 50 mg
	Acide ascorbique	Acide ascorbique 1 cp = 30 mg
<b>TOT'HEMA®</b>	Gluconate ferreux Gluconate de cuivre Gluconate de manganèse	1 ampoule = 399,73 mg soit en fer = 50 mg

Il existe des médicaments par voie injectable qui sont indiqués dans le traitement de la carence martiale lorsque les médicaments par voie orale ne sont pas efficaces, ou ne peuvent pas être utilisés, ou lorsqu'il existe un besoin clinique d'administrer du fer rapidement. Ce sont des médicaments réservés à usage hospitalier. Les sels de fers par voie injectable sont résumés dans le tableau XXIII ci-dessous. [90] [91]

**Tableau XXIII. Résumé des sels de fers injectables [90] [91]**

<b>Princeps</b>	<b>DCI</b>	<b>Quantité de fer</b>
<b>Fer par voie injectable</b>		
<b>FERINJECT</b>	Carboxymaltose ferrique	1 ml = 50 mg
<b>VENOFER</b> Fer Viatris, Fer Panpharma et Fer Sandoz	Complexe d'hydroxyde ferrique - saccharose	1 ml = 20 mg

La posologie des sels de fer par voie IV chez les patients IRC hémodialysés est restreinte : la dose quotidienne unique maximale de 200 mg de fer ne doit pas être dépassée chez les adultes et les adolescents âgés de 14 ans et plus. [90] L'utilisation de ces spécialités à base de fer pour injection IV est uniquement réservée aux établissements de santé en raison du risque de réactions graves d'hypersensibilité. L'ANSM a publié une information de sécurité concernant les spécialités à base de fer pour injection IV, suite à une erreur médicamenteuse, ayant entraîné un choc anaphylactique de grade 3, chez un patient après administration de Venofer à la place de Ferinject, L'ANSM rappelle que les spécialités à base de fer en injection IV ne sont pas interchangeables. [91]

Les formes orales de sels de fer peuvent entraîner des effets secondaires tels que des troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, constipation, coloration noire des selles). Le pharmacien explique que le fer est mieux absorbé s'il est pris avant le repas. En cas de mauvaise tolérance digestive, il est conseillé de le prendre au cours du repas. « Les comprimés doivent être avalés tels quels avec un verre d'eau, sans être sucés, mâchés ou gardés dans la bouche. » Les sels de fer peuvent provoquer des ulcérations buccales, c'est la raison pour laquelle il est recommandé au patient d'avaler le comprimé directement. [92]

Les sels de fer peuvent interagir avec d'autres médicaments et aliments, notamment :

- ⇒ Les tanins présents dans le thé et le café et le calcium, entraînant une diminution de l'absorption digestive des sels de fer.
- ⇒ Le zinc, provoquant une diminution de l'absorption digestive du zinc par le fer.
- ⇒ Certains médicaments tels que les cyclines, les fluoroquinolones, les biphosphonates, la thyroxine ainsi que les sels de magnésium et de calcium.

Il est conseillé de prendre les sels de fer à distance de la consommation de thé et de café, ainsi que du calcium et du zinc, idéalement avec un écart d'au moins 2 heures, si possible. Ces EI et interactions doivent être signalés par le pharmacien lors de la délivrance de ces spécialités contenant des sels de fer. Si le pharmacien n'explique pas ce point, il y a un risque de diminution de l'absorption par l'organisme des sels de fer, qui vont conduire à une inefficacité thérapeutique. Il est important de dire au patient que l'acide ascorbique appelé couramment vitamine C, augmente l'absorption du fer. La vitamine C est présente dans la spécialité (Ferrograd VitC) afin d'augmenter l'absorption du fer.

## C. Liés à la prise d'ASE

Les médicaments ASE sont des produits de la chaîne du froid, il est conseillé au patient de conserver ces médicaments au réfrigérateur entre 2 et 8 °C, et de ne pas les congeler.

Le pharmacien doit rester vigilant à l'officine lors de la délivrance des ASE :

- Notamment au niveau des potentielles interactions médicamenteuses que peuvent avoir les ASE avec d'autres médicaments.
- La détection de CI de ces médicaments pour un patient donné.

Suite à la synthèse des EI des ASE :

- ↳ La tension artérielle est un EI fréquent chez les patients prenant ce type de médicament.
  - La TA doit être surveillée et contrôlée de manière appropriée. Selon les patients, il peut être nécessaire d'instaurer ou d'ajuster le traitement antihypertenseur.
  - Il est donc essentiel que le pharmacien explique au patient hypertendu de mettre en place une surveillance plus rigoureuse de sa tension : avec la prise de mesure de la tension artérielle à domicile. Il faut souligner que la tension artérielle incontrôlée est une CI au traitement par ASE.
- ↳ Des réactions cutanées graves engageant le pronostic vital ont été signalées : SSJ et syndrome de Lyell. [93]
  - Le pharmacien a un rôle informatif lors de la délivrance : il doit notamment expliquer au patient les symptômes des réactions cutanées, qui peuvent engager son pronostic vital.
  - Les symptômes d'un SSJ et le syndrome de Lyell sont : l'apparition d'une desquamation de la peau, une fièvre, des douleurs corporelles, une éruption cutanée rouge et plane, avec la présence de cloques et des ulcères au niveau des muqueuses.
  - Ces troubles peuvent engager le pronostic vital. Le médicament suspect doit être arrêté immédiatement, et le patient doit aller à l'hôpital rapidement.

D'après la HAS, une surveillance est nécessaire, de ce fait le pharmacien doit demander au patient s'il effectue régulièrement des prises de sang afin de s'assurer du contrôle biologique : [35]

- ↳ Numération formule sanguine (NFS), réticulocytes : Surveillance une fois par semaine au début du traitement puis une fois par mois.

### D. Liés à la prise d'Evrenzo

Le pharmacien doit rester vigilant à l'officine lors de la délivrance de ce médicament :

- ↳ Notamment au niveau des potentielles interactions médicamenteuses qu'il peut avoir avec d'autres médicaments.
- ↳ A la présence d'autres pathologies préexistantes : HTA, troubles thyroïdiens, allergies alimentaires.
- ↳ Afin de détecter les potentielles CI de ce médicament pour un patient donné.

Concernant les CI :

- ↳ Il est judicieux de demander au patient s'il est allergique à l'arachide et au soja, qui sont des excipients présents dans la composition du médicament.
- ↳ Il est pertinent de demander lors de la délivrance du médicament pour une femme si elle allaite, l'allaitement est une CI au traitement, en effet dans les études précliniques, il a été démontré que le roxadustat a un passage dans le lait maternel.

Concernant la posologie et le mode de prise :

- ↳ Il faut absolument expliquer la bonne posologie au patient afin d'éviter tout risque d'inefficacité voire de surdosage du médicament.
- ↳ Le patient doit prendre le médicament 3 fois par semaine lors de jours non consécutifs. Les comprimés doivent être pris par voie orale, avec ou sans nourriture. Ils doivent être avalés entiers et non mâchés, cassés ou écrasés.
- ↳ Il est important de rappeler au patient de ne jamais prendre de double dose pour compenser une dose qu'il aurait oublié.

### Sensibiliser le patient aux potentiels EI graves :

- ↳ Le roxadustat peut entraîner des EI graves, avec l'apparition de DEG, de thrombose de la FAV ou de TVP.
- ↳ Il est pertinent que le pharmacien puisse sensibiliser le patient aux symptômes de la DEG ainsi que de la thrombose de la FEV ainsi que de la TVP : afin que le patient puisse agir rapidement et limiter les complications de ces EI.

### Symptômes de la dermatite exfoliative généralisée (DEG) :

- ↳ Rougeur et desquamation de la peau sur une grande partie du corps pouvant entraîner des démangeaisons et des douleurs.

### Symptômes de la TVP et de la thrombose de la FAV :

- ↳ Formation d'un caillot de sang au niveau d'un membre, douleur vive dans le mollet ou la cuisse ou dans le bras, un œdème au niveau de la zone.
- ↳ Une douleur spontanée, avec rougeur et chaleur.

Le pharmacien explique au patient que s'il présente ces symptômes il faut qu'il se rende immédiatement aux urgences. Il est important d'expliquer au patient que si un effet inhabituel survient pendant la prise du médicament, il doit informer soit le médecin ou le pharmacien, ou tout autre PDS de santé, afin de déclarer cet effet à la pharmacovigilance.

D'après l'ANSM, un médicament possède des bénéfices mais aussi des risques : « balance bénéfice/risque ». La mission principale de la pharmacovigilance est que les bénéfices pour le patient soient toujours supérieurs aux risques, tout au long de la durée de vie du produit de santé. Les professionnels de santé et les usagers du système de santé déclarent les EI qu'ils pensent être en lien avec la prise d'un médicament.

Le signalement des EI est une obligation pour :

- ↳ Les médecins, chirurgiens-dentistes, pharmaciens et sages-femmes.
- ↳ Les laboratoires pharmaceutiques qui transmettent directement les déclarations d'EI médicamenteux qu'ils recueillent à la base européenne de pharmacovigilance (EudraVigilance).
- ↳ Suite à ces déclarations d'EI, l'ANSM peut prendre des mesures nécessaires destinées à prévenir ou réduire les risques afin d'assurer la sécurité d'emploi des médicaments.

[94]

## Conclusion

La prise en charge de l'anémie de l'IRC s'est enrichie avec l'arrivée sur le marché de l'inhibiteur de la prolyl hydroxylase. Le roxadustat introduit une nouvelle approche dans la gestion thérapeutique de l'anémie de l'IRC, en se distinguant notamment par sa voie d'administration des autres traitements déjà disponibles sur le marché.

Du fait de son administration par voie orale il est plus facilement administrable, contrairement aux ASE, qui eux s'administrent par voie parentérale.

La demande d'inscription du roxadustat dans le traitement de l'anémie associée à une MRC repose sur huit études, dont quatre menées chez des patients non dialysés et quatre menées chez des patients dialysés. La synthèse de ces études a permis d'affirmer que le roxadustat n'était pas inférieur au placebo et aux traitements ASE (l'époétine- $\alpha$  et la darbépoétine- $\alpha$ ) en termes d'efficacité. Cette molécule répondait aux critères de non-infériorité dans les études cliniques. Chez les patients dialysés ou non, le roxadustat a notamment permis une augmentation du taux d'Hb, avec une nette amélioration de l'anémie.

Au niveau du profil de sécurité et de l'innocuité du médicament, cette molécule entraîne de nombreux EI, notamment cardiovasculaires (HTA, thrombose de la FAV, TVP) et infectieux. Ces EI peuvent entraîner de graves complications chez le patient dialysé qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital.

Le roxadustat fait partie des médicaments qui font l'objet d'une surveillance particulièrement étroite. Il est important que les PDS ainsi que les patients déclarent de façon systématique les éventuels EI liés à la prise de ce médicament. Ce médicament, récemment mis sur le marché, est commercialisé par le laboratoire Astellas®, qui effectue d'amples études sur les EI CV.

Cette surveillance post commercialisation permet d'évaluer le bénéfice/risque du médicament en matière d'innocuité et d'efficacité après l'AMM.

Le roxadustat, n'ayant pas été testé chez la population pédiatrique, n'a donc pas l'AMM dans cette tranche d'âge. Cependant le laboratoire prévoit des études sur cette catégorie de patients.

À ce jour, seul ce médicament possède l'AMM en France pour le traitement de l'anémie symptomatique associée à une MRC uniquement chez les patients adultes qui ne sont pas déjà traités par ASE, non dialysés ou dialysés depuis moins de 4 mois.

Le Directeur de thèse,  
Saïd KAMEL

La Présidente du Jury,  
Sophie LIABEUF-ESTEBANEZ

## Références bibliographiques :

1. Mautondon M. Duparc F. Dupont S. Manuel d'anatomie descriptive et clinique. Elsevier Health Sciences ; 2022. Chapitre 16, Appareil urinaire ; p.1123-1168. ISBN 978-2-294-76347-2
2. Motta PM. The Anatomical Record ; 1998. Volume 253. Issue 1. Marcello Malpighi and the foundations of functional microanatomy ; p. 10-12. [En ligne]. Disponible sur : [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0185\(199802\)253:1%3C10::AID-AR7%3E3.0.CO;2-I](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0185(199802)253:1%3C10::AID-AR7%3E3.0.CO;2-I)
3. République Française. Prise en charge d'une affection de longue durée (ALD) par l'Assurance Maladie [En ligne]. 2023. Le site officiel de l'administration Française. Disponible sur : <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F34068>
4. Haute Autorité de Santé (HAS). Guide du parcours de soins – Maladie rénale chronique de l'adulte (MRC). 2021 mis à jour 2023. ISBN 978-2-11-162629-4. [En ligne]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3289324/fr/guide-du-parcours-de-soins-maladie-renale-chronique-de-l-adulte-mrc](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3289324/fr/guide-du-parcours-de-soins-maladie-renale-chronique-de-l-adulte-mrc)
5. Agence Régionale de Santé (ARS) de Nouvelle Aquitaine. Maladie rénale chronique (MRC) [En ligne]. 2022. Disponible sur : <https://www.nouvelle-aquitaine.ars.sante.fr/maladie-renale-chronique-mrc>
6. Réseau Épidémiologie et Information en Néphrologie (REIN). Rapport annuel 2021. Registre Français des patients avec une maladie rénale chronique stade V : Rapport annuel 2021. Agence de la biomédecine.
7. Jager KJ. Kovesdy C. Langham R. Rosenberg M. Jha V. Zoccali C. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. Kidney International. 2019 Nov. Volume 96 ; Issue5 ; p.1048-1050. [En ligne]. Disponible sur : <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.07.012>
8. Caisse Nationale de l'Assurance Maladie (CNAM). Synthèse du rapport de propositions de l'assurance maladie pour 2024. Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses : les propositions de l'Assurance Maladie pour 2024. [En ligne]. 2023. Disponible sur : [https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/2023-07\\_synthese-rapport-propositions-pour-2024\\_assurance-maladie.pdf](https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/2023-07_synthese-rapport-propositions-pour-2024_assurance-maladie.pdf)
9. Cormier L. Valeri A. Reins et voies urinaires : appareil génital masculin. Elsevier. 2021. Physiologie du haut appareil urinaire. Partie 2 ; Chapitre 8 ; p. 61-68. ISBN 978-2-294-77010-4
10. Pocock G. Richards CD. Richards DA. Physiologie humaine et physiopathologie. Traduit de la 5<sup>e</sup> version par Richalet JP. Vandewalle H. Elsevier Health Sciences. 2019. Partie 9 ; Chapitre 39 ; p.606-647. ISBN : 978-2-294-75819-5
11. Amar L. Baron S. Physiologie et méthodes d'exploration du système rénine-angiotensine-aldostérone. EMC - Endocrinologie-Nutrition 2016;13(2):1-11 [Article 10-014-B-20] DOI: 10.1016/S1155-1941(15)64268-8
12. Boffa JJ. Cartery C. Insuffisance rénale chronique ou maladie rénale chronique. EMC - Traité de Médecine. Akos 2015;10(2):1-8 [Article 5-0550].

13. Jungers P. Joly D. Man NK. Legendre C. L'insuffisance rénale chronique : prévention et traitement. 4<sup>e</sup> édition. Lavoisier Médecine sciences. 2011 ; p.26. ISBN 978-2-257-20430-1
14. Kamel S. Drueke T. Massy Z. Troubles minéraux et osseux de la maladie rénale chronique (TMO-MRC). Revue Francophone des Laboratoires. 2013. DOI : RFL-09-10-2013-43-455-1773-035X-101019-201209534
15. Delesalle AS. Robin G. Provôt F. Dewailly D. Leroy-Billiard M. Peigné M. Impact de l'insuffisance rénale chronique et de la greffe rénale sur la fonction reproductive. Gynécologie Obstétrique & Fertilité. 2015. Volume 43, Issue 1 ; p.33-40. ISSN 1297-9589
16. Prezelin-Reydit M. Chauveau P. Pfirmann P. Combe C. Lasseur C. Fouque D. Mise à jour des recommandations nutritionnelles dans la maladie rénale chronique. Cah Nutr Diététique. 1 oct 2022;57(5):336-43
17. Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens (CNOP). Maladie rénale chronique de l'adulte : mise à jour du parcours de soins. [En ligne]. Octobre 2023. Disponible sur : <https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-actualites/maladie-renale-chronique-de-l-adulte-mise-a-jour-du-guide-du-parcours-de-soins>
18. VIDAL. GPR et VIDAL allient leurs expertises pour sécuriser la prescription dans le cadre de l'insuffisance rénale. Disponible sur : <https://www.vidalfrance.com/filestorage/repository/wp-content/download/CP/CP-VIDAL-GPR.pdf>
19. KDIGO. Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. Kidney International Supplements. 2012. 2, 331–335.
20. Locatelli F, Bárány P, Covic A, De Francisco A, Del Vecchio L, Goldsmith D, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement. Nephrol Dial Transplant. juin 2013;28(6):1346-59.
21. Sofue T. Nakagawa N. Kanda E. Nagasu H. Matsushita K. Nangaku M. et al. Prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease in Japan: A nationwide, cross-sectional cohort study using data from the Japan Chronic Kidney Disease Database (J-CKD-DB). PloS One. 2020;15(7):e0236132.
22. Brunet P. Mercadal L. Jourde-Chiche N. Gondouin B. Duval-Sabatier A. Salle M. Anémie de la maladie rénale chronique. EMC - Néphrologie. 1 avr 2016;13(2):1-11. Pages 1-11.
23. Pocock G. Richards CD. Richards DA. Physiologie humaine et physiopathologie. Traduit de la 5<sup>e</sup> version par Richalet JP. Vandewalle H. Elsevier Health Sciences. 2019. Partie 6 ; Chapitre 25 ; Les propriétés du sang ; p.372-406. ISBN : 978-2-294-75819-5
24. Schlageter M. Dosquet C. Chomienne C. Érythropoïétine. Biologie Médicale. 2015;10(3):1-10.
25. Ly J. Marticorena R. Donnelly S. Red blood cell survival in chronic renal failure. Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found. oct 2004;44(4):715-9.
26. Liabeuf S. Drueke T.B. Massy Z.A. Rôle des toxines urémiques dans la genèse des complications de la maladie rénale chronique, Volume 8000, Issue 3, 03/2023, Pages 233-380, ISSN 0001-4079, <http://dx.doi.org/10.1016/j.banm.2022.10.018>

27. Rosner MH. Reis T. Husain-Syed F. Vanholder R. Hutchison C, Stenvinkel P, et al. Classification of Uremic Toxins and Their Role in Kidney Failure. Clin J Am Soc Nephrol CJASN. déc 2021;16(12):1918-1928.
28. Hamza E. Metzinger L. Metzinger-Le Meuth V. Uremic Toxins Affect Erythropoiesis during the Course of Chronic Kidney Disease: A Review. Cells. 6 sept 2020;9(9):2039.
29. Chiang CK. Tanaka T. Inagi R. Fujita T. Nangaku M. Indoxyl sulfate, a representative uremic toxin, suppresses erythropoietin production in a HIF-dependent manner. Lab Invest. 2011 Nov;91(11):1564-71. doi: 10.1038/labinvest.2011.114. Epub 2011 Aug 22. PMID: 21863063.
30. Académie Nationale de Médecine. Dictionnaire médical. Définitions de l'hème. [En ligne]. 2024. Disponible sur : <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=hème>
31. Académie Nationale de Médecine. Dictionnaire médical. Définitions de l'hémoglobine. [En ligne]. 2024. Disponible sur : <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=hémoglobine>
32. Gordon Betts J. Kelly Young A. James Wise A. Johson E. Poe B. Kruse DH. Korol O. Johnson JE. Womble M. DeSaix P. Figure 18.7. Hemoglobin. Anatomy and Physiology. 2013. Site Web : OpenStax [En ligne]. 2024. Disponible sur : <https://openstax.org/books/anatomy-and-physiology/pages/18-3-erythrocytes>
33. Haute autorité de santé (HAS). Bon usage des technologies de santé : Diagnostic biologique d'une carence en fer. 2011.
34. HAS. Bon usage du médicament. Anémie chez l'insuffisant rénal : comment utiliser les ASE. 2013. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-09/fs\\_bum\\_epo\\_v5.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-09/fs_bum_epo_v5.pdf)
35. Collèges des enseignants de médecine intensive-réanimation CEMIR. Médecine Intensive, réanimation, urgences et défaillances viscérales aiguës (7e édition).2021, Chapitre 8 : Transfusion sanguine ; p.85-99, ISBN 978-2-294-76958-0.
36. LegiFrance.Gouv. Analyses biologiques et tests de dépistages. Article D1221-6. Disponible sur : [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000047666787/2023-06-12/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000047666787/2023-06-12/)
37. Base de données publique des médicaments. Notice EPREX 2000 UI/mL. ANSM. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68264469&typedoc=N>
38. Base de données publique des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit. BINOCRIT tout dosage. [En ligne]. Disponible sur : [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20191114146528/anx\\_146528\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20191114146528/anx_146528_fr.pdf)
39. Base de données publique des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit. RETACRIT tout dosage. [En ligne]. Disponible sur : [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211022153454/anx\\_153454\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211022153454/anx_153454_fr.pdf)
40. Base de données publiques des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit. NEORECORMON tout dosage. [En ligne]. Disponible sur :

[https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231103160975/anx\\_160975\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231103160975/anx_160975_fr.pdf)

41. Base de données publiques des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit. EPORATIO tout dosage. [En ligne]. Disponible sur : [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20181029142741/anx\\_142741\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20181029142741/anx_142741_fr.pdf)
42. Base de données publiques des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit. ARANESP tout dosage. [En ligne]. Disponible sur : [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220519155022/anx\\_155022\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220519155022/anx_155022_fr.pdf)
43. Base de données publiques des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit. MIRCERA tout dosage. [En ligne]. Disponible sur : <https://assets.roche.com/f/173873/x/a1db4b4123/mircera-solution-injectable-seringue-pre-remplie-rcp-20231211.pdf>
44. Haute Autorité de Santé (HAS). Commission de la transparence : avis du 30 mars 2022. Roxadustat, Evrenzo 20 mg, 50 mg, 70 mg, 100 mg et 150 mg, comprimés pelliculés Première évaluation.
45. National Center for Biotechnology Information (NCBI). PubChem. Compound Summary for CID 11256664, Roxadustat. [En ligne]. Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Roxadustat>
46. Rostoker G. Interest of HIF stabilizers in home dialysis. Bull Dial Domic [Internet]. ;6(1). Available from DOI : <https://doi.org/10.25796/bdd.v6i1.77073>
47. Laboratoire Astellas. Evrenzo (roxadustat) Tablets Approved in Japan for the Treatment of Anemia Associated with Chronic Kidney Disease in Dialysis Patients. Septembre 2019. Disponible sur : [https://www.astellas.com/en/system/files/news/2019-09/20190920\\_EG\\_1\\_0.pdf](https://www.astellas.com/en/system/files/news/2019-09/20190920_EG_1_0.pdf)
48. Laboratoire GSK. Jesduvroq (daprodustat) approved by US FDA for anaemia of chronic kidney disease in adults on dialysis. Février 2023. Disponible sur : <https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/jesduvroq-daprodustat-approved-by-us-fda-for-anaemia-of-chronic-kidney-disease-in-adults-on-dialysis/>
49. Agence européenne du médicament. RCP. Vafseo (Vadadustat). Avril 2023. Disponible sur : [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231115161088/anx\\_161088\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231115161088/anx_161088_fr.pdf)
50. Laboratoire Japan Tobacco Inc. JT Receives Manufacturing and Marketing Approval of ENAROY® Tablets 2 mg • 4 mg for the Treatment of Anemia Associated with Chronic Kidney Disease in Japan. 2020. Disponible sur : [https://www.jt.com/media/news/2020/pdf/20200925\\_E1.pdf](https://www.jt.com/media/news/2020/pdf/20200925_E1.pdf)
51. Dhillon Sohita (2022). Desidustat : First Approval. Adis Journals. Online resource. <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.20128484.v1>
52. Laboratoire Bayer. Long-term Special Drug Use Investigation of Molidustat for Patients With Renal Anemia [Internet]. clinicaltrials.gov; 2023 oct [cité 1 janv 2023]. Report No.: NCT04899661. Disponible sur : <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04899661>

53. Elanco. Molidustat (Varenzin<sup>TM</sup>-CA1). Laboratoire Elanco.  
<https://assets.elanco.com/0cec44ed-3eaa-0009-2029-666567e7e4de/de583f2b-102f-4c56-b25f-fa636e040896/Varenzin-Master-Detailer.pdf>
54. Sugahara M. Tanaka T. Nangaku M. Prolyl hydroxylase domain inhibitors as a novel therapeutic approach against anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int.* Août 2017;92(2):306-12.
55. Résumé des caractéristiques du produit RCP. Evrenzo. Disponible sur :  
[https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220930156803/anx\\_156803\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220930156803/anx_156803_fr.pdf)
56. Shutov E. Sułowicz W. Esposito C. Tataradze A. Andric B. Reusch M. Roxadustat for the treatment of anemia in chronic kidney disease patients not on dialysis: a Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study (**ALPS**). *Nephrol Dial Transplant.* 27 août 2021;36(9):1629-39.
57. Coyne DW. Roger SD. Shin SK. Kim SG. Cadena AA. Moustafa MA. Roxadustat for CKD-related Anemia in Non-dialysis Patients. (**ANDES**) *Kidney Int Rep.* mars 2021;6(3):624-35.
58. Fishbane S. El-Shahawy MA. Pecoits-Filho R. Van BP. Houser MT. Frison L. et al. Roxadustat for Treating Anemia in Patients with CKD Not on Dialysis: Results from a Randomized Phase 3 Study. (**OLYMPUS**). *J Am Soc Nephrol.* mars 2021;32(3):737-55.
59. Barratt J. Andric B. Tataradze A. Schömig M. Reusch M. Valluri U. et al. Roxadustat for the treatment of anaemia in chronic kidney disease patients not on dialysis: a Phase 3, randomized, open-label, active-controlled study (**DOLOMITES**). *Nephrol Dial Transplant.* 27 août 2021;36(9):1616-28.
60. Csiky B. Schömig M. Esposito C. Barratt J. Reusch M. Valluri U. et al. Roxadustat for the Maintenance Treatment of Anemia in Patients with End-Stage Kidney Disease on Stable Dialysis: A European Phase 3, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study (**PYRENEES**). *Adv Ther.* oct 2021;38(10):5361-80.
61. Charytan C. Manllo-Karim R. Martin ER. Steer D. Bernardo M. Dua SL. et al. A Randomized Trial of Roxadustat in Anemia of Kidney Failure (**SIERRAS**). *Kidney Int Rep.* juill 2021;6(7):1829-39.
62. Fishbane S. Pollock CA. El-Shahawy M. Escudero ET, Rastogi A, Van BP, et al. Roxadustat Versus Epoetin Alfa for Treating Anemia in Patients with Chronic Kidney Disease on Dialysis: Results from the Randomized Phase 3 (**ROCKIES**). *J Am Soc Nephrol.* avril 2022;33(4):850-66.
63. Provenzano R. Shutov E. Eremeeva L. Korneyeva S. Poole L. Saha G.. Roxadustat for anemia in patients with end-stage renal disease incident to dialysis. (**HIMALAYAS**) *Nephrol Dial Transplant.* 27 août 2021;36(9):1717-30.
64. Organisation Mondiale de la santé (OMS). Hépatite C. 2023. [Internet]. Disponible sur :  
<https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
65. Haute Autorité de Santé (HAS). Recommandations de prise en charge des personnes infectées par le virus de l'hépatite C. Mis à jour en janvier 2024. Disponible sur :  
[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-09/recommandations\\_vhc\\_2023\\_09\\_21.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-09/recommandations_vhc_2023_09_21.pdf)

66. Organisation Mondiale de la santé (OMS). Hépatite B. 2020. [Internet]. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
67. Vaccination Info Service. Patient présentant une maladie chronique. 2020. Disponible sur : <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Recommandations-vaccinales-specifiques/Patient-porteur-d-une-maladie-chronique/Patient-presentant-une-maladie-renale-chronique>
68. Sanjay S. Présentation de la pneumonie. 2022. Jacobs School of Medicine and Biomedical Sciences.
69. Aubry A. Vieillard-Baron A. Sepsis, choc septique de l'adulte. EMC - Traité de Médecine Akos 2016;11(2):1-6 [Article 4-1020]
70. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Médicaments sous surveillance renforcée. 2021. [Internet]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/documents/referance/medicaments-sous-surveillance-renforcee>
71. Ruenger T. Erythrodermie (Dermatite exfoliative). Manuel MSD. 2023. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-cutanés/prurit-et-dermatite/érythrodermie?query=Érythrodermie>
72. ANSM. Déclarer un effet indésirable. 2020. [Internet]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/documents/referance/declarer-un-effet-indesirable>
73. Cipolat L. et al. Le paracétamol : connaissance, usage et risque de surdosage en patientèle urbaine de médecine générale. Étude prospective descriptive transversale. Therapie (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.therap.2016.12.012>
74. Bulletin commun des Centres Régionaux de Pharmacovigilance d'Angers et de Nantes. Médicaments et population à risque. 2020. Disponible sur : <https://www.rfcrpv.fr/wp-content/uploads/2020/08/VIGINEWS-10.pdf>
75. VIDAL. Phytothérapie et maladies chroniques. 2012. [Internet]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/utilisation/bon-usage-phytotherapie-plantes/maladies-chroniques.html>
76. Nortier J. Pozdzik A. Roumeguere T. Vanherweghem JL. Néphropathie aux acides aristolochiques (« néphropathie aux herbes chinoises »). Néphrologie Thérapeutique. 1 déc 2015;11(7):574-88.
77. Décret n°98-397 du 20 mai 1998 relatif aux interdictions concernant les plantes dénommées *Stephania tetrandra* et *Aristolochia fangchi*. 98-397 mai 20, 1998
78. Bonaldi C. Boussac M., Nguyen-Thanh V. Estimation du nombre de décès attribuables au tabagisme, en France de 2000 à 2015. Bull Epidemiol Hebd. 2019; (15):278-84.
79. Ministère de la Santé et de la Prévention. Nouveau programme national de lutte contre le tabagisme. 2023. Disponible sur : <https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-actualites/programme-national-de-lutte-contre-le-tabac-2023-2027>
80. CESPHEM. Fiche d'aide à l'arrêt du tabac pour les pharmaciens. Disponible sur : <https://www.cespharm.fr/prevention-sante/catalogue/Prise-en-charge-de-l-arret-du-tabac-conseiller-et-accompagner-role-du-pharmacien-brochure>
81. VIDAL. DELICAL RENAL INSTANT alim diét pour dialysé. [Internet]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/parapharmacie/delical-renal-instant-alim-diet-pour-dialyse-72351.html>

82. Vaccination Info Service. Grippe saisonnière. Disponible sur : <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Maladies-et-leurs-vaccins/Grippe-saisonniere>
83. Vaccination Info Service. Hépatite B. Disponible sur : <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Maladies-et-leurs-vaccins/Hepatitis-B>
84. HAS. Rapport d'évaluation : Stratégie vaccinale des infections à pneumocoque. Place du vaccin pneumococcique polysidique conjugué (20-valent, adsorbé) chez l'adulte. Juillet 2023. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3457419/fr/strategie-de-vaccination-contre-les-infections-a-pneumocoque-place-du-vaccin-pneumococcique-polysidique-conjugué-20-valent-adsorbe-chez-l-adulte](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3457419/fr/strategie-de-vaccination-contre-les-infections-a-pneumocoque-place-du-vaccin-pneumococcique-polysidique-conjugué-20-valent-adsorbe-chez-l-adulte)
85. HAS. Dialyse péritonéale et hémodialyse : informations comparatives. 2017. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-09/tableau\\_comparatif\\_modes\\_suppléance\\_renale.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-09/tableau_comparatif_modes_suppléance_renale.pdf)
86. Société Francophone de l'abord vasculaire. Tout savoir sur la dialyse. Disponible sur : <https://www.sfav.org/pdf/BrochureFAV.pdf>
87. Fistule artérioveineuse. Disponible sur : [https://fr.wikipedia.org/wiki/Fistule#/media/Fichier:Radiocephalic\\_fistula-fr.svg](https://fr.wikipedia.org/wiki/Fistule#/media/Fichier:Radiocephalic_fistula-fr.svg)
88. Commission de dialyse de la société de Néphrologie. Le réseau vasculaire : un capital à préserver pour l'avenir. Néphrologie Thérapeutique. 2006;2(3):152-6. ISSN 1769-7255
89. VIDAL. Recommandations Anémie ferriprive de l'adulte. 2022. [Internet]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/anemie-ferriprive-de-l-adulte-3455.html>
90. VIDAL. FERINJECT 50 mg/ml. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/ferinject-50-mg-ml-dispers-inj-p-perf-245371.html>
91. ANSM. Spécialités à base de fer pour injection intraveineuse (IV) : Spécialités non interchangeables et risque d'erreur médicamenteuse. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/specialites-a-base-de-fer-pour-injection-intraveineuse-iv-specialites-non-interchangeables-et-risque-derreur-medicamenteuse>
92. VIDAL. TARDYFERON. Information patient. 2022. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/tardyferon-10083.html>
93. Benedetti J. Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et nécrolyse épidermique toxique (NET ou syndrome de Lyell). Le manuel MSD. [Internet]. Disponible sur : <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-cutanés/hypersensibilité-et-troubles-cutanés-inflammatoires/syndrome-de-stevens-johnson-ssj-et-nécrolyse-épidermique-toxique-net-ou-syndrome-de-lyell>
94. ANSM. Missions. Organiser les vigilances. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/assurer-la-securite-des-produits-de-sante/p/organiser-les-vigilances>

## Annexes :

Annexe I : La répartition des dépenses d'assurance maladie remboursées en 2021 par catégorie de pathologies. CNAM

### DÉPENSES D'ASSURANCE MALADIE REMBOURSÉES

#### MALADIES CARDIO-NEUROVASCULAIRES

**19,4 Mds €**

(+ 8,6 % par rapport à 2020 )

#### CANCERS

**22,6 Mds €**

(+ 11,5 %)

#### DIABÈTE

**9,6 Mds €**

(+ 7,0 %)

#### MALADIES PSYCHIATRIQUES

**17,5 Mds €**

(+ 7,5 %)

#### HOSPITALISATIONS POUR PRISE EN CHARGE DU COVID-19

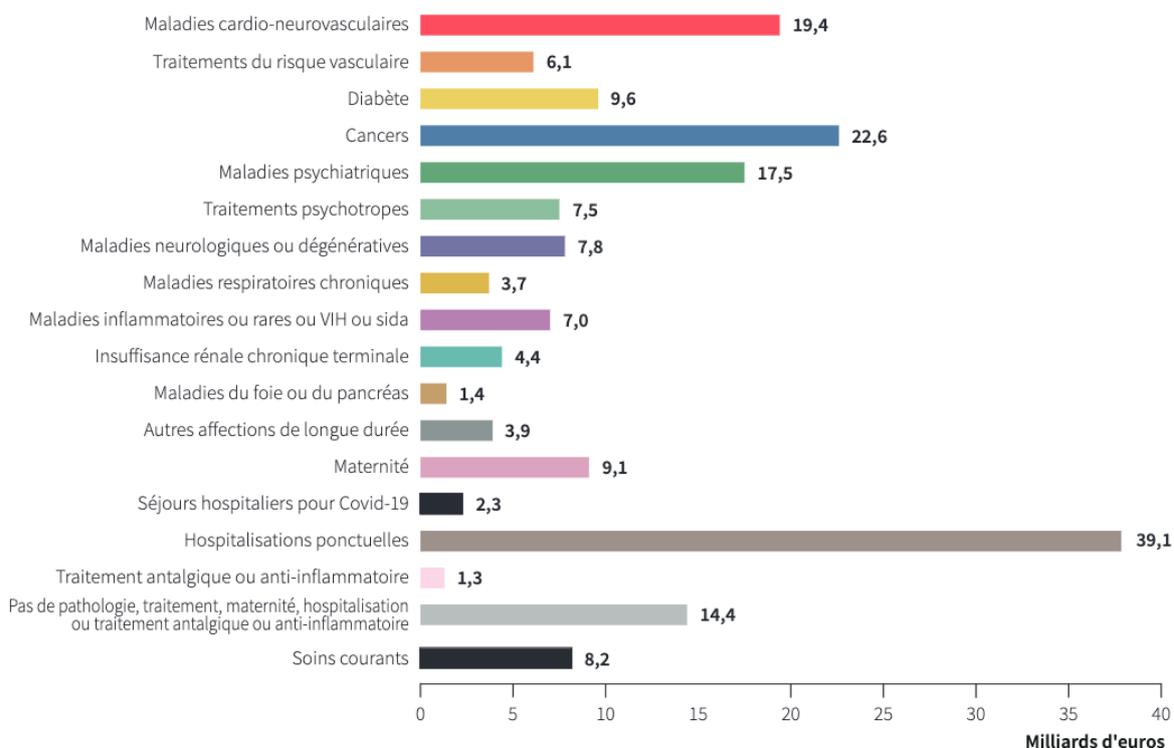
**2,3 Mds €**

(+ 45,3 %)

#### HOSPITALISATIONS PONCTUELLES

**39,1 Mds €**

(+ 14,3 %)



Note de lecture : répartition des dépenses d'assurance maladie remboursées en 2021 par catégorie de pathologies, traitements chroniques ou épisode de soins (185 milliards d'euros pour l'ensemble des régimes). — Champ : tous régimes - France entière — Source : Cnam (cartographie - version de juin 2023)

**Annexe II** : Distribution des causes de décès des nouveaux patients ayant une MRC traitée par suppléance sur la période 2002-2021. Rapport 2021. Registre Français des patients avec une maladie rénale chronique stade V. (REIN)

Cause principale de décès	Total		Après arrêt du traitement de suppléance		p°
	n	%	n	%	
Maladies de l'appareil circulatoire	20 185	21,6	3 271	17,6	***
- Infarctus du myocarde	2 783	3,0	126	0,7	***
- Autres cardiopathies ischémiques	1 122	1,2	107	0,6	***
- Cardiopathie hypertensive	114	0,1	14	0,1	***
- Insuffisance cardiaque	5 159	5,5	798	4,3	***
- Troubles du rythme	1 236	1,3	79	0,4	***
- Maladies cérébrovasculaires	3 704	4,0	867	4,7	***
- Embolie pulmonaire	303	0,3	29	0,2	***
- Autres maladies de l'appareil circulatoire	5 764	6,2	1 251	6,7	***
Maladies rénales	650	0,7	563	3,0	***
Cancer	9 529	10,2	2 752	14,8	***
Diabète	113	0,1	25	0,1	***
Maladies infectieuses	13 471	14,4	2 063	11,1	***
Cachexie	7 912	8,5	3 014	16,2	***
Hyperkaliémie	674	0,7	271	1,5	***
Maladies du foie	569	0,6	122	0,7	***
Mort rapide ou inattendue, choc sans précision	9 003	9,6	591	3,2	***
Cause inconnue	19 066	20,4	2 970	15,9	***
Autres causes connues	12 232	13,1	2 984	16,0	***
Total	93 404	100,0	18 626	100,0	

NB : 1 % de données manquantes ou non agrégées

°Comparaison des distributions selon qu'il y ait eu ou non un arrêt du traitement :

p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0.0001; NS: non significatif

## Annexe III : : Résumé des TEAE survenant chez ≥ 5 % des patients dans l'un ou l'autre groupe de traitement étude II : « ANDES »

### CLINICAL RESEARCH

DW Coyne et al.: Roxadustat for Anemia in Patients With NDD-CKD

**Table 2.** Summary of TEAEs<sup>a</sup> occurring in ≥5% of patients in either treatment group (OT+28) (SAF)

Preferred term <sup>b</sup>	Roxadustat (n = 611)		Placebo (n = 305)	
	n (%)	PEY = 1134.9 <sup>c</sup> events (per 100 PEY)	n (%)	PEY = 377.3 <sup>c</sup> events (per 100 PEY)
Hyperkalemia	111 (18.2)	154 (13.6)	41 (13.4)	47 (12.5)
Constipation	105 (17.2)	139 (12.2)	34 (11.1)	39 (10.3)
Viral upper respiratory tract infection	98 (16.0)	192 (16.9)	40 (13.1)	58 (15.4)
Hypertension	95 (15.5)	128 (11.3)	27 (8.9)	38 (10.1)
Edema peripheral	89 (14.6)	128 (11.3)	28 (9.2)	38 (10.1)
Nausea	85 (13.9)	110 (9.7)	29 (9.5)	35 (9.3)
Upper respiratory tract infection	79 (12.9)	145 (12.8)	48 (15.7)	68 (18.0)
Diarrhea	78 (12.8)	106 (9.3)	31 (10.2)	39 (10.3)
Urinary tract infection	68 (11.1)	103 (9.1)	29 (9.5)	56 (14.8)
End-stage renal disease	67 (11.0)	74 (6.5)	18 (5.9)	18 (4.8)
Headache	66 (10.8)	99 (8.7)	26 (8.5)	31 (8.2)
Insomnia	63 (10.3)	75 (6.6)	9 (3.0)	10 (2.7)
Dizziness	58 (9.5)	85 (7.5)	32 (10.5)	35 (9.3)
Cough	57 (9.3)	71 (6.3)	28 (9.2)	33 (8.7)
Back pain	55 (9.0)	66 (5.8)	18 (5.9)	20 (5.3)
Chronic kidney disease	54 (8.8)	61 (5.4)	21 (6.9)	22 (5.8)
Pruritus	54 (8.8)	72 (6.3)	19 (6.2)	24 (6.4)
Vomiting	54 (8.8)	65 (5.7)	20 (6.6)	22 (5.8)
Hypoglycemia	53 (8.7)	69 (6.1)	15 (4.9)	17 (4.5)
Acute kidney injury	49 (8.0)	55 (4.8)	11 (3.6)	13 (3.4)
Edema	48 (7.9)	62 (5.5)	9 (3.0)	12 (3.2)
Arthralgia	45 (7.4)	50 (4.4)	24 (7.9)	27 (7.2)
Pneumonia	44 (7.2)	52 (4.6)	18 (5.9)	21 (5.6)
Decreased appetite	41 (6.7)	51 (4.5)	8 (2.6)	8 (2.1)
Muscle spasms	41 (6.7)	53 (4.7)	9 (3.0)	10 (2.7)
Hyperphosphatemia	40 (6.5)	46 (4.1)	10 (3.3)	10 (2.7)
Dyspepsia	39 (6.4)	45 (4.0)	12 (3.9)	12 (3.2)
Pain in extremity	39 (6.4)	42 (3.7)	14 (4.6)	14 (3.7)
Pyrexia	39 (6.4)	61 (5.4)	9 (3.0)	12 (3.2)
Abdominal pain	35 (5.7)	44 (3.9)	13 (4.3)	14 (3.7)
Bronchitis	34 (5.6)	44 (3.9)	13 (4.3)	16 (4.2)
Dyspnea	34 (5.6)	49 (4.3)	23 (7.5)	28 (7.4)
Cellulitis	32 (5.2)	37 (3.3)	7 (2.3)	22 (5.8)
Gout	32 (5.2)	46 (4.1)	20 (6.6)	33 (8.7)
Asthenia	31 (5.1)	35 (3.1)	11 (3.6)	11 (2.9)
Hypotension	31 (5.1)	37 (3.3)	10 (3.3)	10 (2.7)
Metabolic acidosis	29 (4.7)	31 (2.7)	18 (5.9)	20 (5.3)
Anemia	17 (2.8)	19 (1.7)	44 (14.4)	58 (15.4)

AE, adverse event; OT, on treatment; PEY, patient exposure year; SAF, safety population; TEAE, treatment-emergent adverse event.

<sup>a</sup>Occurred after the first dose of study drug and up to 28 days after the last dose was considered a TEAE if it was not present before the first dose of study drug, or it was present before the first dose of study drug but increased in severity during the double-blind treatment period. Patients with >1 event in a category were counted only once for that category.

<sup>b</sup>MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) version 20.0.

<sup>c</sup>PEY = (Last Dose Date - First Dose Date + 1) / 365.25.

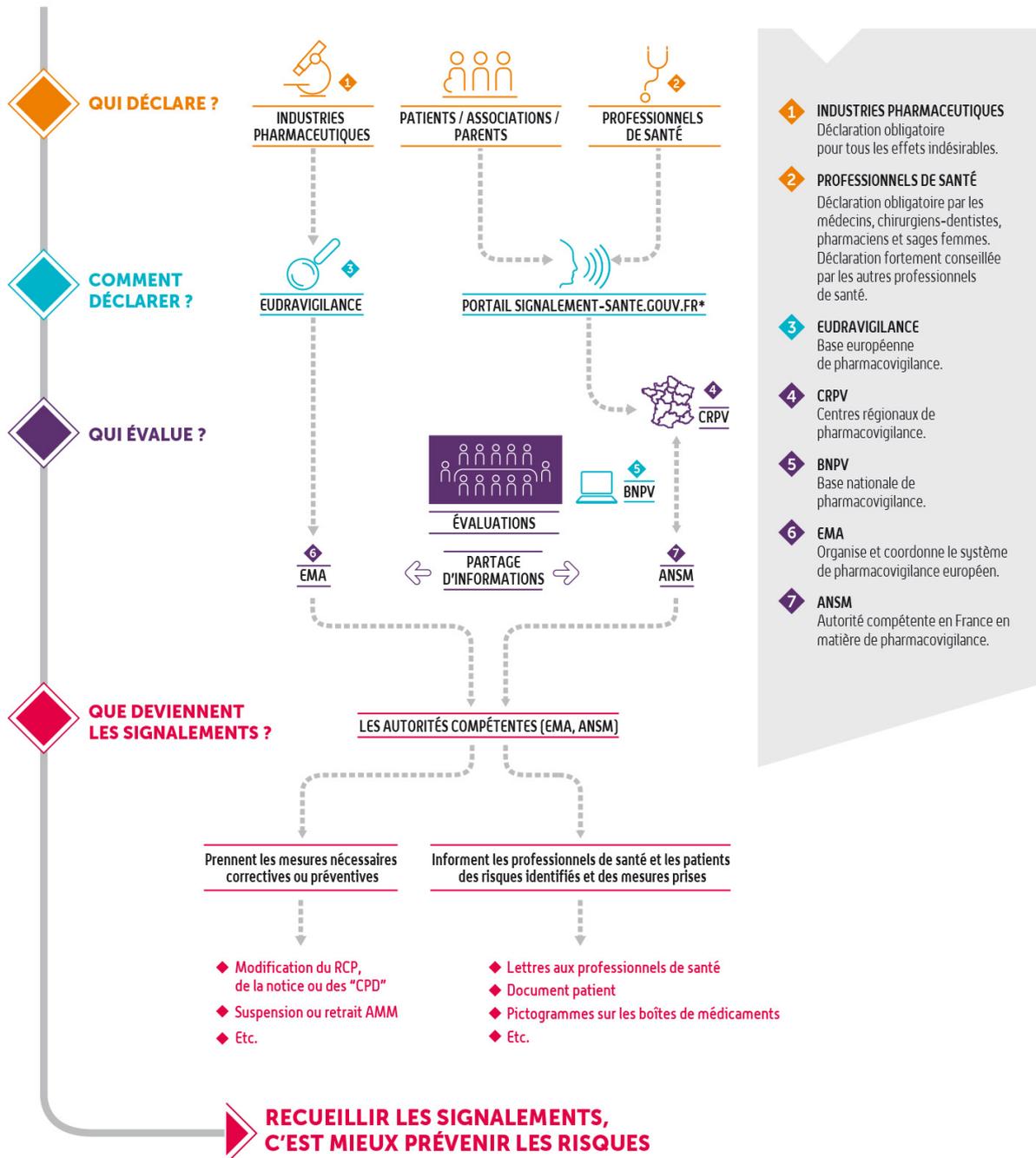
**Annexe IV : Résumé des TEAE survenant chez  $\geq 5$  % des patients dans l'un ou l'autre groupe de traitement étude VII : « HIMALAYAS ».**

Preferred term <sup>b</sup>	Roxadustat		Epoetin alfa	
	<i>n</i> =522	PEY <sup>a</sup> = 890.7	<i>n</i> =517	PEY <sup>a</sup> = 951.6
	events		events	
	<i>n</i> (%)	(events/100 PEY)	<i>n</i> (%)	(events/100 PEY)
Hypertension	99 (19.0)	165 (18.5)	88 (17.0)	134 (14.1)
Diarrhea	72 (13.8)	112 (12.6)	38 (7.4)	56 (5.9)
Muscle spasms	60 (11.5)	106 (11.9)	39 (7.5)	65 (6.8)
Arteriovenous fistula thrombosis	59 (11.3)	80 (9.0)	46 (8.9)	69 (7.3)
Headache	57 (10.9)	88 (9.9)	44 (8.5)	66 (6.9)
Hypotension	54 (10.3)	104 (11.7)	35 (6.8)	51 (5.4)
Hyperphosphatemia	52 (10.0)	57 (6.4)	35 (6.8)	39 (4.1)
Nausea	45 (8.6)	57 (6.4)	30 (5.8)	33 (3.5)
Pneumonia	42 (8.0)	48 (5.4)	40 (7.7)	46 (4.8)
Constipation	35 (6.7)	40 (4.5)	23 (4.4)	24 (2.5)
Vomiting	32 (6.1)	45 (5.1)	17 (3.3)	23 (2.4)
Arteriovenous fistula site complication	31 (5.9)	40 (4.5)	43 (8.3)	79 (8.3)
Pruritus	30 (5.7)	36 (4.0)	22 (4.3)	26 (2.7)
Fluid overload	29 (5.6)	42 (4.7)	28 (5.4)	39 (4.1)
Cough	28 (5.4)	35 (3.9)	21 (4.1)	22 (2.3)
Dizziness	28 (5.4)	39 (4.4)	24 (4.6)	32 (3.4)
Hyperkalemia	26 (5.0)	37 (4.2)	36 (7.0)	47 (4.9)
Procedural hypotension	26 (5.0)	35 (3.9)	31 (6.0)	49 (5.1)
Hyperparathyroidism secondary	25 (4.8)	26 (2.9)	27 (5.2)	32 (3.4)
Back pain	18 (3.4)	21 (2.4)	27 (5.2)	28 (2.9)

## Annexe V : Déclaration et suivi des effets indésirables d'un médicament.

(Pharmacovigilance). ANSM

# DÉCLARATION ET SUIVI DES EFFETS INDÉSIRABLES D'UN MÉDICAMENT (PHARMACOVIGILANCE)



\* Les déclarations peuvent également être effectuées par téléphone, courrier ou message électronique auprès des CRPV.

## Serment de Galien :



Faculté de pharmacie



# SERMENT DE GALIEN

*En présence des Maîtres de la Faculté,*

*je fais le serment :*

*D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances.*

*D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*

*De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité.*

*En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

*De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession.*

*De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens.*

*De coopérer avec les autres professionnels de santé.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*



**UFR de Pharmacie**

HEDIR, Hind

**Place de l'Evrenzo dans la prise en charge de l'anémie de l'insuffisance rénale chronique**

Le médicament Evrenzo, dont le principe actif est le roxadustat, représente une nouvelle approche dans le traitement de l'anémie symptomatique chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique. Il se distingue des agents stimulant l'érythropoïèse (ASE) actuellement sur le marché par son mode d'administration : voie orale.

Cette thèse bibliographique vise à évaluer la place de ce nouvel inhibiteur de la prolylhydroxylase dans la prise en charge de l'anémie chez les adultes atteints d'insuffisance rénale chronique. Afin de répondre à cette question, en premier lieu, la prise en charge médicamenteuse de l'anémie est détaillée, par la suite le roxadustat est décrit avec une analyse des études cliniques qui permettent d'estimer son efficacité et son innocuité. Pour conclure, des conseils à l'officine pour la prise en charge de l'anémie de l'insuffisance rénale chronique ont été donnés.

Ce médicament est un traitement de 1<sup>e</sup> intention, au même titre que les ASE, dans le traitement de l'anémie symptomatique associé à une MRC. Cependant, il est réservé uniquement qu'à une certaine catégorie de patients : adultes qui ne sont pas déjà traités par un ASE, non dialysés ou dialysés depuis moins de 4 mois.

La synthèse des études cliniques révèle une efficacité significative dans le traitement de l'anémie symptomatique chez le patient en insuffisance rénale chronique, comparativement aux placebos et aux ASE. Cependant, ce médicament fait partie des médicaments sous surveillance renforcée, en raison de ses nombreux effets indésirables. La surveillance accrue de ce médicament commercialisé récemment permet de renforcer sa sécurité d'emploi.

À ce jour, parmi la classe thérapeutique des inhibiteurs de la prolylhydroxylase, seul le roxadustat a obtenu l'AMM en France pour traiter l'anémie symptomatique liée à une maladie rénale chronique dans les catégories de patients mentionnées précédemment.

Evrenzo, roxadustat, anémie, insuffisance rénale, prolylhydroxylase, agents stimulant l'érythropoïèse (ASE)

PRESIDENT DU JURY : LIABEUF-ESTEBANEZ Sophie

DIRECTEUR DE THESE : KAMEL Saïd

MEMBRES DU JURY : MENAGER Adelaïde

Le 29 Mars 2024 à la faculté de Pharmacie d'Amiens