



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE
2019

FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

le 9 juillet 2019, sur un sujet dédié à :

LES AGENTS STIMULANT L'ERYTHROPOÏESE
DANS L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE
TERMINALE

pour obtenir

le Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

par Rémy BRUN

né le 10 novembre 1992

Membres du Jury

Président :	Pr Philippe MAINCENT	Professeur des Universités Université de Lorraine
Directeurs :	Dr Emmanuel RANFAING	Pharmacien gérant de l'ALTIR Association Lorraine pour le Traitement de l'Insuffisance Rénale
	Pr Philippe MAINCENT	Professeur des Universités Université de Lorraine
Juges :	Dr Joël GAMBERONI	Médecin néphrologue Association Lorraine pour le Traitement de l'Insuffisance Rénale
	Mme Marie-Jeanne BELVOIX	Pharmacien d'officine Pharmacien sapeur-pompier volontaire

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2018-2019**

DOYEN

Raphaël DUVAL

Vice-Doyen

Julien PERRIN

Directrice des études

Marie SOCHA

Conseil de la Pédagogie

Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER

Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Présidente, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Présidente, Caroline GAUCHER

Chargés de Mission

Alexandrine LAMBERT

Virginie PICHON

Marie-Paule SAUDER

Responsabilités

Caroline PERRIN-SARRADO

Julien GRAVOULET

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Xavier BELLANGER

Igor CLAROT

Luc FERRARI

François DUPUIS

Mihayl VARBANOV

Innovation pédagogique

Référente ADE

Référent dotation sur projet (DSP)

Filière Officine

Filière Industrie

Filière Hôpital

Pharma Plus ENSIC

Pharma Plus ENSAIA

Pharma Plus ENSGSI

Cellule de Formation Continue et Individuelle

Commission d'agrément des maîtres de stage

ERASMUS

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Claude BLOCK

Pierre DIXNEUF

Chantal FINANCE

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Vincent LOPPINET

Alain NICOLAS

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Pierre LEROY

Claude VIGNERON

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

François BONNEAUX

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Blandine MOREAU

Dominique NOTTER

Francine PAULUS

Christine PERDIAKIS

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Gabriel TROCKLE

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

Colette ZINUTTI

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Jean-Michel SIMON	81	Économie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Épidémiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Hématologie, Biologie cellulaire
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Alexandre HARLE	82	Biologie cellulaire oncologique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Loïc REPPPEL	82	Biothérapie
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine CAPIZZI BANAS	87	Parasitologie
Xavier BELLANGER	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT ^H	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN ^H	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER ^H	85	Chimie Physique
Cédric BOURA ^H	86	Physiologie
Joël COULON ^H	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Florence DUMARCAY ^H	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS ^H	86	Pharmacologie
Reine EL OMAR	86	Physiologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER ^H	86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD ^H	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT ^H	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire

ENSEIGNANTS (suite)	Section CNU*	Discipline d'enseignement
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD	86/01	Droit en Santé
Christophe MERLIN ^H	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Épidémiologie et Santé publique
Arnaud PALLOTTA	86	Bioanalyse du médicament
Marianne PARENT	85	Pharmacie galénique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL ^H	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET ^H	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Guillaume SAUTREY	85	Chimie analytique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Sabrina TOUCHET	86	Pharmacochimie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT ^H	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU ^H	87	Biochimie et Biologie moléculaire
PROFESSEUR ASSOCIE		
Julien GRAVOULET	86	Pharmacie clinique
PROFESSEUR AGREGE		
Christophe COCHAUD	11	Anglais

^H Maître de conférences titulaire HDR

* Disciplines du Conseil National des Universités :

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DE GALIEN



En présence des Maitres 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.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

Remerciements

À Monsieur le Professeur Philippe Maincent,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce travail. Pour vos enseignements, votre disponibilité et l'attention que vous m'avez portée, soyez assuré de mon profond respect et de ma reconnaissance.

À Monsieur le Docteur Emmanuel Ranfaing,

Je vous remercie de m'avoir proposé ce travail et de l'avoir dirigé. Merci de m'avoir fait profiter de votre expérience, votre bienveillance et votre perspicacité lors de mon stage de cinquième année et tout au long de ce travail. Pour votre patience, votre implication et vos précieux conseils, soyez assuré de mon profond respect et de ma gratitude.

À Monsieur le Docteur Joël Gamberoni,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail en tant que membre du jury de cette thèse.

À Madame Marie-Jeanne Belvoix,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. C'est vous qui m'avez fait découvrir la pharmacie d'officine lors d'un stage de découverte professionnelle au collège. Merci de m'avoir initié et formé au métier de pharmacien lors de mes multiples passages dans votre officine. Pour la confiance que vous m'avez accordée, votre bienveillance et votre gentillesse, soyez assurée de mon amitié, mon respect et mon entière reconnaissance.

À mes parents, Maman, Papa,

J'en suis là grâce à vos valeurs, grâce à vous. Vous avez toujours laissé libre cours à mes projets, accepté et soutenu chacun de mes choix de vie. Pour tout ce que vous avez fait et tout ce que vous faites pour moi, mes réussites sont vos réussites. Merci infiniment, je vous aime.

À mon frère, Olivier,

Merci pour ta présence, ton soutien, et pour les beaux moments que nous avons partagés en grandissant ensemble. Malgré les distances, nous resterons unis.

À mes grands-parents, Mamie, Mémé, Grand-père, Pépé,

Merci d'avoir veillé et de veiller sur nous de la manière dont vous le faites. Vos attentions, votre soutien, vos valeurs et votre amour m'ont permis d'en arriver là et m'aident au quotidien. Un grand merci.

À l'ensemble de ma famille,

Merci pour votre bienveillance et pour ces beaux moments en famille.

À ma scumpica, Elena,

Merci pour ta présence tendre et rassurante. Pour ton amour, le bonheur que tu m'apportes au quotidien, notre complicité, nos voyages, nos moments partagés et surtout ceux qui sont à venir, te iubesc.

À ma belle-famille, Familiei scumpei mele,

Vă mulțumesc pentru primirea in familie, pentru susținerea, generozitatea și bunătatea voastră. E mereu o plăcere să vă revăd.

À mes amis d'enfance, à mon groupe d'amis de Pix, à mon groupe d'amis de pharma,

Merci pour ces beaux instants vécus ensemble qui nous rendent parfois nostalgiques des années insouciantes passées. Merci pour les bons moments à venir.

Aux pharmaciens et aux personnes qui m'ont accueilli et qui ont contribué à ma formation au métier de pharmacien, Marie-Jeanne Belvoix et son équipe, Élisabeth Krafft et son équipe, Julien Gravoulet et son équipe, Gêrôme Tabard, Michaël Rinaldi et leur équipe, Merci pour votre patience, vos connaissances, vos conseils et vos valeurs dont je m'inspire dans mon exercice au quotidien.

À l'ensemble de la pharmacie de l'ALTIR,
Merci pour votre accueil lors de mon stage de cinquième année, votre gentillesse et toutes les connaissances que j'ai pu acquérir à vos côtés.

À toutes celles et ceux que j'ai pu rencontrer sur mon parcours et qui ont pu y contribuer de près ou de loin,
Merci.

Sommaire

Introduction	1
Partie A : Le rein & l'insuffisance rénale chronique	2
1 Anatomie rénale	2
1.1 Description	2
1.2 Le parenchyme rénal	2
2 Physiologie rénale	4
2.1 Filtration glomérulaire	4
2.2 Fonctions tubulaires	4
2.3 Fonctions endocrines	6
3 Évaluation de la fonction rénale	7
3.1 Mesure du débit de filtration glomérulaire	8
3.2 Débit de filtration glomérulaire et maladie rénale chronique	10
4 L'insuffisance rénale chronique	10
4.1 Évolution	10
4.2 Classification	11
4.3 Épidémiologie	14
4.4 Étiologies	14
5 Conséquences de l'insuffisance rénale chronique	16
5.1 Altération des fonctions rénales	16
5.2 Principales complications associées et prise en charge	17
6 Traitements de suppléance de la fonction rénale	21
6.1 Transplantation rénale	22
6.2 Dialyse	22
Partie B : Érythropoïèse & érythropoïétine	25
1 L'érythropoïèse	25
1.1 Déroulement de l'érythropoïèse	25
1.2 Régulation de l'érythropoïèse	27
2 L'érythropoïétine	31
2.1 Structure de l'érythropoïétine	32

2.2	Régulation de l'expression et de la sécrétion de l'érythropoïétine	33
2.3	Mécanisme d'action de l'érythropoïétine	36
2.4	Catabolisme de l'érythropoïétine endogène	37
3	Insuffisance rénale chronique et défaut d'érythropoïèse	37
Partie C : Les agents stimulant l'érythropoïèse		39
1	Les différents agents stimulant l'érythropoïèse disponibles	39
1.1	Médicaments issus des biotechnologies	39
1.2	Époétines	40
1.3	Analogues de l'érythropoïétine	42
1.4	Biosimilaires	46
2	Modalités d'utilisation des agents stimulant l'érythropoïèse	49
2.1	Initiation du traitement	49
2.2	Taux d'hémoglobine cible	50
2.3	Posologies	51
2.4	Voie d'administration	55
2.5	Conservation	56
2.6	Conditions de prescription	56
2.7	Aspects économiques	57
3	Bénéfices du traitement	57
4	Résistance au traitement	58
5	Effets indésirables principaux	58
5.1	Hypertension artérielle	59
5.2	Accidents cardiovasculaires	59
5.3	Syndromes pseudo-grippaux	59
5.4	Réactions cutanées	59
5.5	Effets sur la croissance tumorale	60
5.6	Érythroblastopénies	60
6	Autres agents stimulant l'érythropoïèse	61
6.1	Peptides mimétiques de l'érythropoïétine	62
6.2	Protéines de fusion	64
6.3	Érythropoïétines de synthèse chimique	65

6.4	Érythropoïétine polysialisée	66
6.5	Stabilisateurs de HIF	66
6.6	<i>Activin traps</i> ou pièges à ligands du récepteur ActRII	69
Conclusion		72
Références		73

Table des illustrations

Figure 1 : Position anatomique des reins.....	2
Figure 2 : Anatomie du rein et description d'un néphron	3
Figure 3 : Description schématique d'un néphron.....	3
Figure 4 : Processus de formation de l'urine.....	5
Figure 5 : Phénomènes de sécrétion et réabsorption aux différentes parties du tubule rénal.....	5
Figure 6 : Le système rénine-angiotensine-aldostérone	6
Figure 7 : Métabolisme de la vitamine D.....	7
Figure 8 : Schéma physiopathologique de la progression de l'insuffisance rénale chronique.....	11
Figure 9 : Évaluation du risque de progression de la maladie rénale chronique.....	13
Figure 10 : Répartition des maladies rénales ayant conduit à un traitement de suppléance de l'insuffisance rénale chronique terminale en 2016 en France	15
Figure 11 : Principe de l'hémodialyse	23
Figure 12 : Principe de la dialyse péritonéale	24
Figure 13 : Exemples de cycles de dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA) et de dialyse péritonéale automatisée (DPA).....	24
Figure 14 : La cascade hématopoïétique.....	25
Figure 15 : Les étapes de l'érythropoïèse.....	26
Figure 16 : Séquentialité d'action du SCF et de l'EPO sur les progéniteurs et précurseur érythroïdes.....	28
Figure 17 : Rôle de l'érythropoïétine et de l'apoptose dans la régulation de l'érythropoïèse.....	30
Figure 18 : Régulation négative de l'érythropoïèse par l'interaction Fas/Fas-L des érythroblastes	31
Figure 19 : Structure schématique de l'érythropoïétine	32
Figure 20 : Boucle de régulation de la production des globules rouges par l'hypoxie tissulaire	33
Figure 21 : Influence de l'oxygénation tissulaire sur le facteur HIF et l'expression de l'érythropoïétine au niveau du rein	35
Figure 22 : Régulation du facteur de transcription HIF.....	35
Figure 23 : Principaux gènes cibles de HIF.....	36
Figure 24 : Mécanisme de l'action de l'érythropoïétine sur son récepteur EpoR	37
Figure 25 : Technique de l'ADN recombinant en utilisant des cellules de mammifères.....	40
Figure 26 : Schématisation de l'influence du rythme d'administration des différents agents stimulant l'érythropoïèse sur les variations de leur taux plasmatique dans le temps.....	43
Figure 27 : Représentation schématique de l'érythropoïétine endogène et de la darbépoétine alfa faisant apparaître les 5 acides aminés substitués et les deux chaînes oligosaccharidiques supplémentaires de la darbépoétine alfa.....	44
Figure 28 : Représentation schématique de la méthoxy-polyéthylène glycol-époétine bêta.....	45
Figure 29 : Principe d'action des agents stimulant l'érythropoïèse en développement	62
Figure 30 : Structure du péginésatide dont la partie peptidique est largement plus courte que celle de l'érythropoïétine endogène.....	64

<i>Figure 31 : Représentation schématique de la structure de l'EPO-hyFc</i>	<i>65</i>
<i>Figure 32 : Mode d'action des inhibiteurs de la prolyl-hydroxylase</i>	<i>67</i>
<i>Figure 33 : Description des actions du Roxadustat sur l'érythropoïèse par le laboratoire Fibrogen</i>	<i>68</i>
<i>Figure 34 : Structure du roxadustat</i>	<i>68</i>
<i>Figure 35 : Composition d'un piège à ligands</i>	<i>70</i>
<i>Figure 36 : Principe d'action du piège à ligands.....</i>	<i>70</i>

Table des tableaux

<i>Tableau I : Principales formules d'estimation du débit de filtration glomérulaire dérivées de la créatininémie</i>	<i>9</i>
<i>Tableau II : Classification des stades d'évolution de la maladie rénale.....</i>	<i>12</i>
<i>Tableau III : Exemples de toxines urémiques classées en 3 catégories.....</i>	<i>16</i>
<i>Tableau IV : Différences de structure entre l'érythropoïétine endogène et la darbépoétine alfa</i>	<i>44</i>
<i>Tableau V : Récapitulatif des agents stimulant l'érythropoïèse disponibles en France début 2019.....</i>	<i>48</i>
<i>Tableau VI : Posologie des agents stimulant l'érythropoïèse du traitement de l'anémie de l'insuffisant rénal chronique adulte en phase de correction.....</i>	<i>52</i>
<i>Tableau VII : Posologie des agents stimulant l'érythropoïèse du traitement de l'anémie de l'insuffisant rénal chronique adulte en phase d'entretien.....</i>	<i>54</i>
<i>Tableau VIII : Détermination de la dose initiale mensuelle de Mircera® à partir des doses hebdomadaires de darbépoétine alfa ou d'époétine précédemment administrées</i>	<i>55</i>

Liste des abréviations

ActRI/II :	<i>Activin Receptor type 1/2</i>
ADH :	<i>Antidiuretic Hormone</i>
ADN :	Acide désoxyribonucléique
AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM :	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
BCL-xL :	<i>B-Cell Lymphoma-Extra Large</i>
BFU-E :	<i>Burst Forming Unit-Erythroid</i>
BMP :	<i>Bone Morphogenetic Protein</i>
CERA :	<i>Continuous Erythropoietin Receptor Activator</i>
CFU-E :	<i>Colony Forming Unit-Erythroid</i>
CFU-GEMM :	<i>Colony Forming Unit-Granulocyte, Erythrocyte, Monocyte, Megakaryocyte</i>
CHO :	<i>Chinese Hamster Ovary</i>
CHOIR :	<i>Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency</i>
CKD-EPI :	<i>Chronic Kidney Disease - Epidemiology collaboration</i>
CMP :	<i>Common Myeloid Progenitor</i>
CREATE :	<i>Cardiovascular Risk Reduction in Early Anemia Treatment with Epoetin beta</i>
CSH :	Cellule Souche Hématopoïétique
DCI :	Dénomination Commune Internationale
DFG :	Débit de Filtration Glomérulaire
DPA :	Dialyse Péritonéale Automatisée
DPCA :	Dialyse Péritonéale Continue Ambulatoire
EDF :	<i>Erythroid Differentiation Factor</i>
EDTA :	<i>Ethylenediaminetetraacetic acid</i>
EMA :	<i>European Medicines Agency</i>
EPIRAN :	Épidémiologie de l'Insuffisance Rénale dans l'Agglomération Nancéienne
EPO :	Érythropoïétine
EpoR :	Récepteur à l'Érythropoïétine
Fas-L :	Ligand des récepteurs Fas
FDA :	<i>Food and Drug Administration</i>
GDF :	<i>Growth Differentiation Factor</i>
HAS :	Haute Autorité de Santé

HLA :	<i>Human Leukocyte Antigen</i>
HRE :	<i>Hypoxia Response Element</i>
IGF-1 :	<i>Insulin-like Growth Factor-1</i>
IgG :	Immunoglobuline de type G
IL-3 :	<i>Interleukin 3</i>
JAK2 :	<i>Janus Kinase 2</i>
KDIGO :	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
MDRD :	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
MEP :	<i>Megakaryocyte Erythroid Progenitor</i>
NESP :	<i>Novel Erythropoiesis Stimulating Protein</i>
NHCT :	<i>Normal Hematocrit Cardiac Trial</i>
NMPA :	<i>National Medical Products Administration</i>
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
PEG :	Polyéthylène Glycol
PHD :	<i>Prolyl Hydroxylase Domain enzyme</i>
PSA :	<i>Polysialic acid</i>
PSA-EPO :	<i>Polysialylated Erythropoietin</i>
pVHL :	Protéine de Von Hippel-Lindau
RCP :	Résumé des Caractéristiques du Produit
REIN :	Réseau Épidémiologie et Information en Néphrologie
rHuEPO :	<i>Recombinant Human Erythropoietin</i>
SCF :	<i>Stem Cell Factor</i>
SEP :	<i>Synthetic Erythropoiesis Protein</i>
STAT5 :	<i>Signal Transducer and Activator of Transcription 5</i>
T2A :	Tarifcation à l'Activité
TGF- β :	<i>Transforming growth factor β</i>
TMO-MRC :	Troubles Minéraux et Osseux de la Maladie Rénale Chronique
TREAT :	<i>Trial to Reduce Cardiovascular Events With Aranesp Therapy</i>

Introduction

L'insuffisance rénale chronique est une pathologie dont l'incidence a fortement augmenté lors des dernières décennies. Cette croissance est en lien avec l'allongement de l'espérance de vie, mais aussi avec la progression de certains facteurs de risques de cette affection tels que le diabète et l'hypertension artérielle [1,2]. Au cours de l'insuffisance rénale chronique, l'altération progressive des fonctions du rein se traduit par un ensemble de manifestations, biologiques dans un premier temps, puis cliniques, se majorant peu à peu avec la progression de la pathologie [3]. Alors que dans ses premiers stades la maladie rénale est souvent silencieuse, l'insuffisance rénale chronique terminale est clairement symptomatique avec de nombreuses manifestations cliniques liées à l'intoxication urémique [4]. L'anémie est une conséquence majeure de l'insuffisance rénale chronique, surtout dans ces stades les plus avancés où elle est pratiquement constante [3].

Tandis que l'érythropoïèse vise à la production de nouveaux globules rouges matures, le déficit de production par les reins défaillants d'érythropoïétine, hormone centrale dans la stimulation de l'érythropoïèse, constitue le mécanisme majeur de l'anémie rencontrée chez l'insuffisant rénal chronique. Non corrigée, cette anémie affecte très sensiblement sa qualité de vie, majore son risque cardiovasculaire et réduit sa survie à long terme [3,5].

Jusqu'à la fin des années 1980, le seul moyen de corriger l'anémie sévère était de recourir à de fréquentes transfusions sanguines. Le clonage du gène humain de l'érythropoïétine en 1985 a rapidement permis le développement de l'érythropoïétine recombinante, ouvrant la voie de la correction de l'anémie par les agents stimulant l'érythropoïèse. La mise sur le marché de cette nouvelle classe médicamenteuse a modifié la prise en charge de l'anémie des patients insuffisants rénaux, améliorant notamment leur qualité de vie et réduisant considérablement le recours aux transfusions sanguines [5–7].

Nous évoquerons dans une première partie la fonction rénale ainsi que l'insuffisance rénale chronique. Dans un second temps, nous aborderons l'érythropoïèse et le rôle central de l'érythropoïétine dans la régulation de celle-ci. Enfin, dans une troisième partie nous aborderons les agents stimulant l'érythropoïèse et leur utilisation en néphrologie.

Partie A : Le rein & l'insuffisance rénale chronique

1 Anatomie rénale

Les deux reins, droit et gauche, sont localisés dans l'espace rétropéritonéal de part et d'autre de la colonne vertébrale, entre la douzième vertèbre dorsale et la deuxième vertèbre lombaire, occupant chacune des deux fosses lombaires [8].

1.1 Description

Le rein se présente sous une forme de graine de haricot. Le bord interne du rein présente une échancrure : le hile, point de pénétration et de sortie des vaisseaux et des canaux excréteurs intrarénaux. Un rein mesure en moyenne 12 cm de hauteur, soit la hauteur d'environ trois vertèbres sur les images radiographiques, 6 cm de largeur et 3 cm d'épaisseur pour un poids moyen de 150 g. D'aspect lisse et de couleur rouge sombre, chaque rein est entouré d'une capsule fibreuse et résistante [8–10].

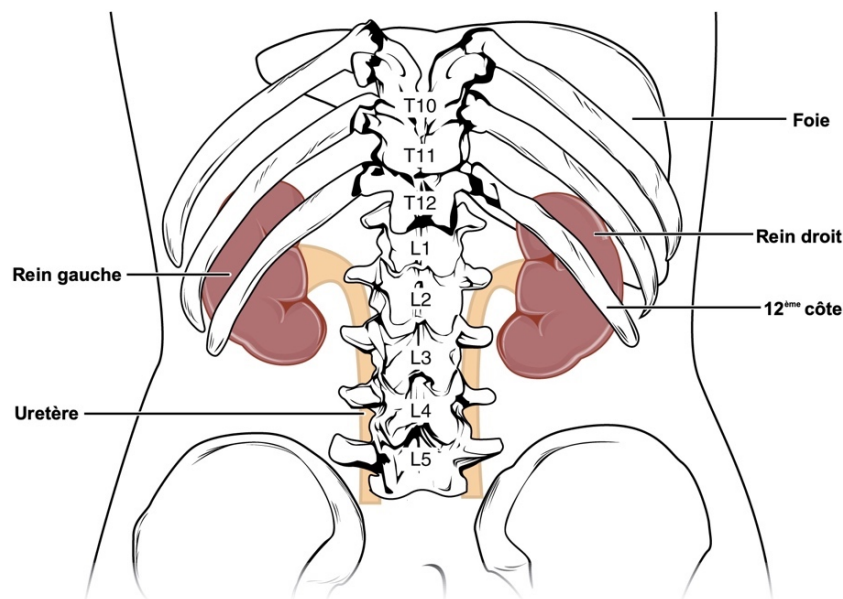
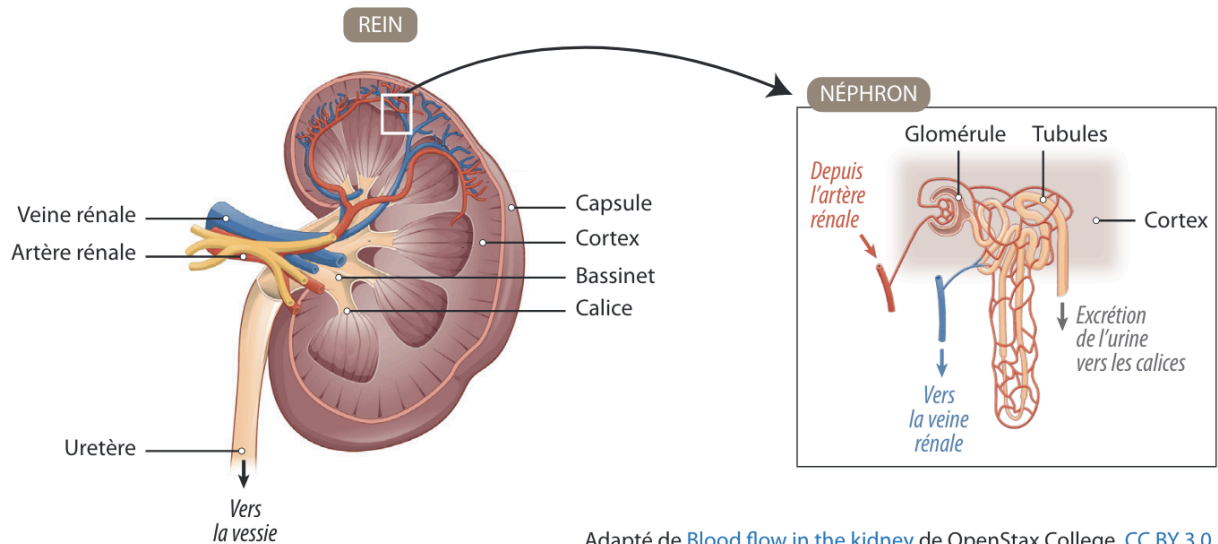


Figure 1 : Position anatomique des reins (adapté de [11]).

1.2 Le parenchyme rénal

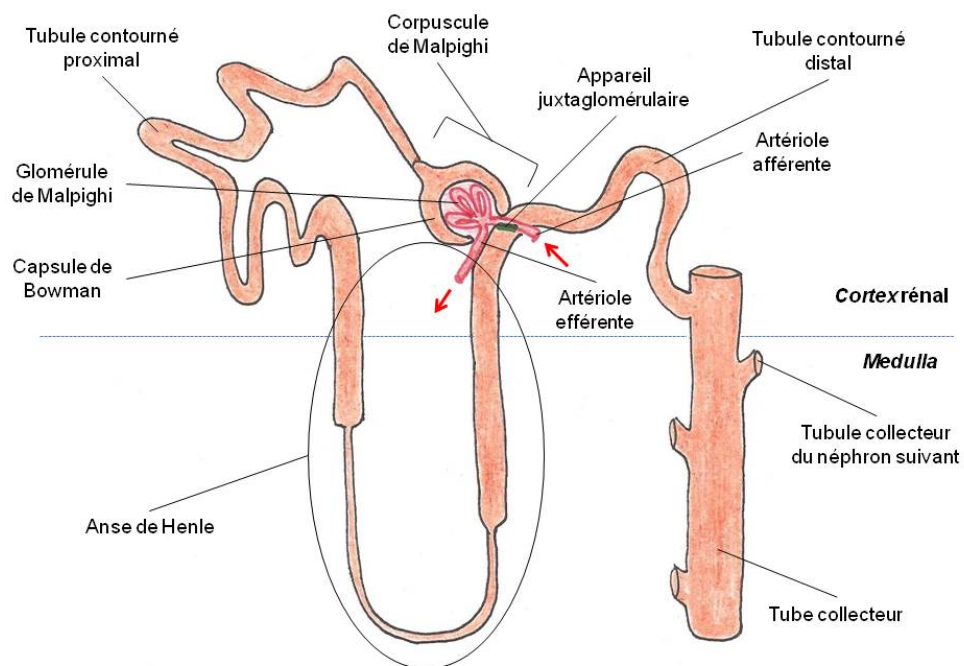
Sous la capsule fibreuse du rein, on distingue le parenchyme rénal qui sur une coupe sagittale présente une région externe, le cortex, entourant une région interne, la médullaire. La médullaire du rein comporte environ 12 pyramides, les pyramides de Malpighi dont leur base se situe à la jonction cortico-médullaire et le sommet s'infiltré dans la médullaire profonde formant une papille qui se projette dans le bassinnet [9,10,12].



Adapté de [Blood flow in the kidney](#) de OpenStax College, CC BY 3.0.

Figure 2 : Anatomie du rein et description d'un néphron (reproduit de [13]).

Chaque rein renferme plus d'un million de microscopiques unités fonctionnelles, les néphrons. Chacun des néphrons se divise en deux parties : le corpuscule de Malpighi et un système tubulaire, le tubule rénal. Le corpuscule de Malpighi filtre le plasma à partir d'une artériole afférente. Il se compose d'un glomérule formé d'un bouquet capillaire et de la capsule de Bowman. Faisant suite à la capsule de Bowman, le tubule rénal présente successivement, le tube contourné proximal, l'anse de Henlé, le tube contourné distal et le tube collecteur qui abouche au niveau de la papille rénale. Les corpuscules de Malpighi se situent avec les tubes contournés proximaux et distaux au sein du cortex rénal, tandis que la médulla renferme les anses de Henlé et les tubes collecteurs [9,10,12].



Fernandes, A., 2016

Figure 3 : Description schématique d'un néphron (reproduit de [14]).

2 Physiologie rénale

Le rein est un organe complexe qui assure trois groupes de fonctions. Une première fonction de maintien de l'homéostasie hydro-électrique et acido-basique c'est-à-dire le maintien à la fois du volume et de la composition ionique des liquides intra et extracellulaires. Une fonction d'élimination des déchets, produits de dégradation du métabolisme cellulaire et d'excrétion des xénobiotiques¹. Ces deux premières fonctions sont mises en œuvre *via* l'élaboration de l'urine. La troisième fonction du rein est endocrine, avec synthèse de rénine participant à la régulation de la pression artérielle, production d'érythropoïétine : l'EPO qui permet la maturation des globules rouges, synthèse de prostaglandines et production de calcitriol, la forme active de la vitamine D [9,12].

2.1 Filtration glomérulaire

Effectuée dans chaque corpuscule de Malpighi, la filtration glomérulaire aboutit à la formation d'un ultrafiltrat plasmatique dans la capsule de Bowman : l'urine primitive. Cet ultrafiltrat est de composition semblable à celle du plasma en ce qui concerne la créatinine, l'urée, et les électrolytes. La filtration glomérulaire est entièrement passive, elle est fonction de la différence de pression de part et d'autre de la paroi glomérulaire et de la perméabilité de cette dernière : le glomérule intervient comme un filtre sélectif ne laissant passer que les substances de masse moléculaire inférieure à celle de l'albumine [9,10].

La filtration glomérulaire produit quotidiennement environ 180 litres d'urine primitive. De nombreux phénomènes de réabsorption et sécrétion interviendront au long du tubule rénal afin d'aboutir à la formation de 1 à 2 litres d'urine définitive par jour [9].

2.2 Fonctions tubulaires

2.2.1 Réabsorptions et sécrétions tubulaires

Au niveau du tubule rénal, deux mécanismes interviennent à sens opposé : la réabsorption et la sécrétion tubulaire. Par ces deux mécanismes, la composition de l'urine primitive va être totalement modifiée pour aboutir à la formation d'une urine définitive concentrée. Par le mécanisme de réabsorption, certains composés présents dans l'urine au niveau du tubule rénal repasseront dans le sang. Par le mécanisme de sécrétion, certains composés plasmatiques seront sécrétés dans l'urine le long du tubule rénal [10,15].

¹ Substance chimique étrangère à l'organisme et considérée comme toxique.

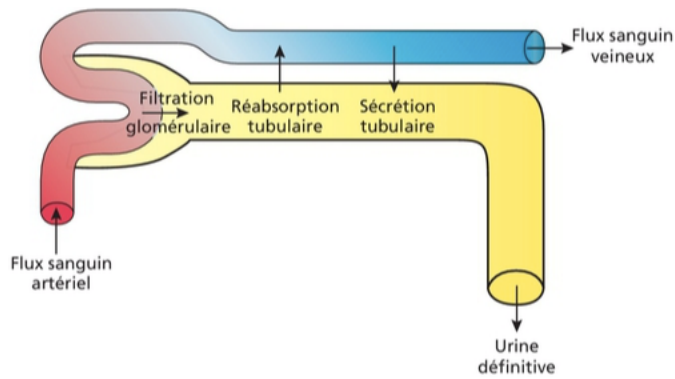


Figure 4 : Processus de formation de l'urine (reproduit de [16]).

L'eau et les solutés tels que les ions sodium, bicarbonate et chlore que l'organisme a besoin de conserver seront réabsorbés de manière importante. À l'inverse, les substances dont l'organisme doit se débarrasser, comme la créatinine, ne seront pas réabsorbées ou seront peu réabsorbées et sécrétées dans le tubule rénal, comme certains médicaments. Au final, l'excrétion définitive d'une substance dans l'urine est la résultante de la filtration glomérulaire moins la réabsorption tubulaire plus la sécrétion tubulaire de celle-ci. Pour chaque substance, ce processus tubulaire est distinct et adaptable en permanence [10,15].

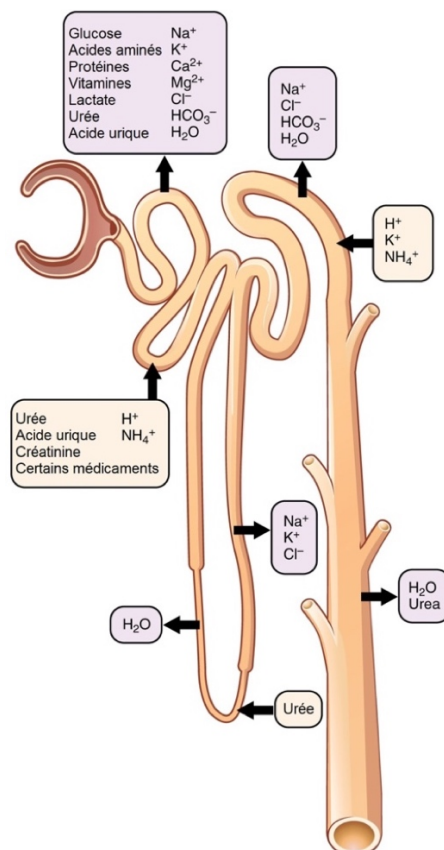


Figure 5 : Phénomènes de sécrétion et réabsorption aux différentes parties du tubule rénal (adapté de [11]).

2.2.2 Équilibre hydrique

Les apports hydriques d'un individu varient chaque jour. Le rein maintient le contenu hydrique et osmotique de l'organisme en ajustant le volume et l'osmolalité des urines.

L'excrétion rénale d'eau est principalement sous le contrôle de l'hormone antidiurétique, l'ADH également nommée vasopressine. L'action de celle-ci est d'augmenter la perméabilité à l'eau et sa réabsorption principalement au niveau des tubules collecteurs, favorisant l'élaboration d'urines hypertoniques [10,15,17].

2.2.3 Équilibre acido-basique

L'équilibre acido-basique extra et intracellulaire est maintenu sensiblement constant bien que le métabolisme cellulaire physiologique génère une quantité importante de déchets acides : CO_2 et ions H^+ . Le rein intervient dans cette régulation de l'équilibre acido-basique *via* la réabsorption des bicarbonates filtrés et l'excrétion nette d'acide sous forme d'ions H^+ libres ou complexés à des accepteurs de protons : acidité titrable urinaire² et NH_4^+ . L'urine définitive a un pH qui varie entre 5 et 8 [9,15,18].

2.3 Fonctions endocrines

2.3.1 Le système rénine-angiotensine-aldostérone

Le système rénine-angiotensine-aldostérone est un système hormonal localisé dans le rein. Il intervient dans l'homéostasie hydrosodée et joue un rôle majeur dans la régulation de la pression artérielle. Situé contre le glomérule, l'appareil juxtaglomérulaire produit la rénine qui suite à une cascade de réactions enzymatiques permet la formation de l'angiotensine II. Ce peptide possède une forte action vasoconstrictrice et stimule la sécrétion d'aldostérone qui permet la réabsorption tubulaire du sodium et la sécrétion du potassium afin de réguler la volémie et la pression artérielle [9,19].

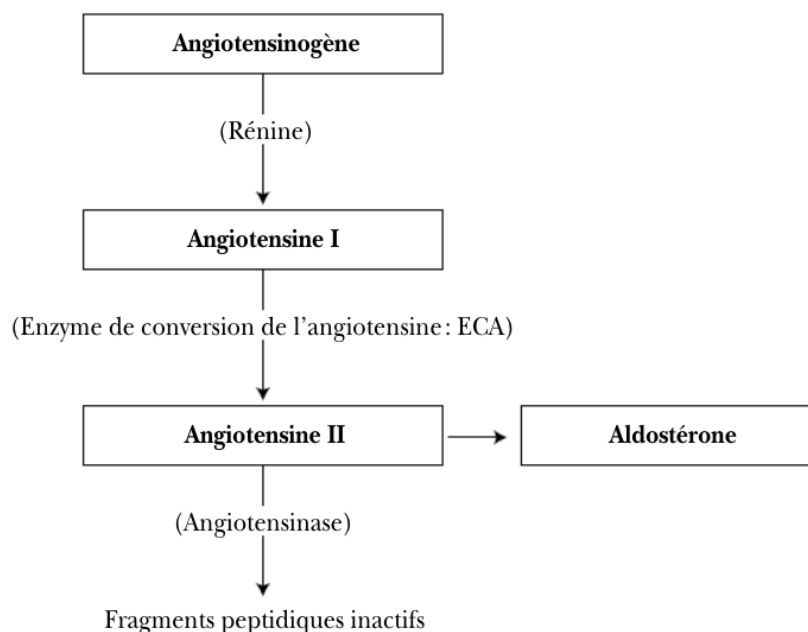


Figure 6 : Le système rénine-angiotensine-aldostérone (reproduit de [10]).

² Ions H^+ qui sont fixés sur les tampons urinaires.

2.3.2 Vitamine D₃ active

Afin d'être active, la vitamine D₃ inerte ou cholécalciférol doit être doublement hydroxylée. La première hydroxylation qui a lieu au niveau du foie la transforme en 25-hydroxycholécalciférol. C'est au niveau des cellules des tubules contournés proximaux du rein que le 25-hydroxycholécalciférol, *via* la 1 α -hydroxylase, subit une deuxième hydroxylation afin de donner le 1,25-dihydrocholécalciférol ou calcitriol. Le calcitriol a pour effet majeur de favoriser l'absorption intestinale du calcium et du phosphore [9,10,12].

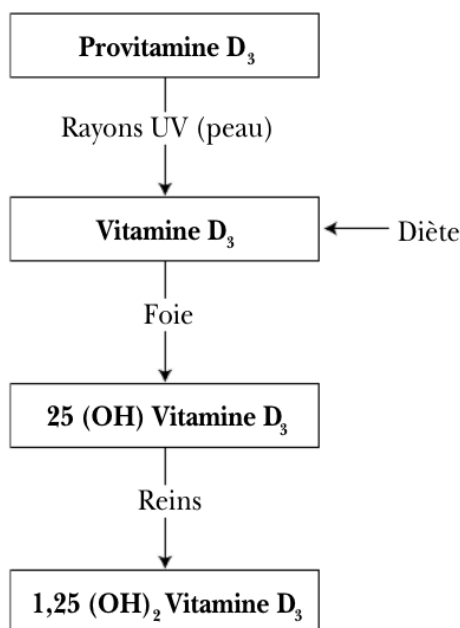


Figure 7 : Métabolisme de la vitamine D (reproduit de [10]).

2.3.3 L'érythropoïétine

L'érythropoïétine est une hormone sécrétée essentiellement par le rein au niveau des fibroblastes péri-tubulaires du cortex rénal. C'est une glycoprotéine dont la production est au niveau transcriptionnel, oxygénodépendante : c'est la baisse de l'oxygène disponible au sein du tissu péri-tubulaire du cortex rénal qui augmentera la concentration sanguine d'érythropoïétine [10,12,20].

L'érythropoïétine est un facteur de croissance hématopoïétique, c'est-à-dire qu'elle stimule la production des globules rouges au niveau de la moelle osseuse en accélérant les dernières étapes de différenciation et de maturation des précurseurs des globules rouges. L'érythropoïétine permet ainsi le maintien de la concentration plasmatique en hémoglobine, régulant la capacité du sang à transporter l'oxygène vers les tissus périphériques [10,12].

3 Évaluation de la fonction rénale

L'évaluation de la fonction rénale est indispensable au diagnostic, au suivi et à la thérapeutique de la maladie rénale chronique. Directement corrélé au nombre de néphrons

fonctionnels, le débit de filtration glomérulaire : DFG, en est le meilleur indicateur. Il correspond au volume de liquide filtré par le rein par unité de temps : il est exprimé en millilitre par minute, normalisé ou non à la surface corporelle afin de permettre une mieux le comparer [21,22].

3.1 Mesure du débit de filtration glomérulaire

La mesure du débit de filtration glomérulaire se base sur le concept de la clairance rénale d'une substance : c'est le volume de plasma totalement épuré de cette substance par unité de temps lors de son passage par le rein. On considère ainsi comme idéale une substance librement filtrée par les glomérules, ne subissant ni réabsorption, ni sécrétion tubulaire, car sa clairance rénale est alors égale au débit de filtration glomérulaire. Cependant, aucune molécule endogène³ ne présentant ces caractéristiques, on mesure le débit de filtration glomérulaire en faisant appel à la clairance rénale de composés exogènes⁴ ou bien l'on estime le débit de filtration glomérulaire par l'intermédiaire de formules utilisant la clairance de substances endogènes [21,23].

L'utilisation de substances exogènes telles que l'inuline, l'iohexol ou encore l'acide éthylène diamine tétra-acétique : l'EDTA marqué au chrome 51 est de mise en œuvre complexe et coûteuse. Ainsi, on réserve l'utilisation de la clairance de traceurs exogènes à quelques indications nécessitant une mesure très précise du débit de filtration glomérulaire ou bien lorsque les équations de son estimation ne peuvent être employées de manière fiable [21,23].

En pratique médicale courante, on estime le débit de filtration glomérulaire au moyen d'équations dérivées de la concentration plasmatique de substances endogènes éliminées par filtration glomérulaire : la créatinine et la cystatine C [23,24].

3.1.1 Formules dérivées de la créatininémie

La créatinine, petite molécule issue du catabolisme musculaire est le marqueur le plus utilisé pour estimer le débit de filtration glomérulaire. On utilise la créatinine plasmatique, car la créatinine étant essentiellement éliminée par filtration glomérulaire, toute augmentation de la créatininémie⁵ doit, en principe, être liée à une baisse de la filtration glomérulaire. La créatininémie est inversement liée au débit de filtration glomérulaire, mais résulte aussi de facteurs indépendants de celui-ci : la créatinine est également sécrétée au niveau tubulaire et digestif, et sa production endogène dépend principalement de la masse musculaire. Les formules d'estimation du débit de filtration glomérulaire dérivées de la créatininémie intègrent ainsi les déterminants de la production musculaire de créatinine : l'âge, le sexe, l'ethnie et le

³ Qui émane de l'organisme, par opposition à exogène.

⁴ Qui provient de l'extérieur de l'organisme.

⁵ Créatinine présente dans le sang.

poinds. Les formules les plus courantes sont : la formule de Cockcroft et Gault, la formule MDRD : *Modification of Diet in Renal Disease* et la formule CKD-EPI : *Chronic Kidney Disease - Epidemiology collaboration* [3,21,23,25].

Tableau I : Principales formules d'estimation du débit de filtration glomérulaire dérivées de la créatininémie (adapté de [23]).

Cockcroft et Gault	$DFG = 1,25 \times \text{poids (kg)} \times (140 - \text{âge}) \times (1/\text{Creat}) \times 0,84$ (si femme)
MDRD abrégée	$DFG = A \times (\text{Creat} \times 0,0113)^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203} \times 1,212$ (si afro-américain) $\times 0,742$ (si femme) <i>A = 175 si dosage standardisé IDMS*</i> <i>A = 186,3 si dosage non standardisé IDMS*</i>
CKD-EPI	$DFG = 141 \times \min(\text{Creat} \times 0,0113/k ; 1)^\alpha \times \max(\text{Creat} \times 0,0113/k ; 1)^{-1,209}$ $\times 0,993^{\text{âge}}$ $\times 1,159$ (si afro-américain) $\times 1,018$ (si femme) <i>k = 0,7 si femme ; 0,9 si homme</i> <i>$\alpha = -0,329$ si femme ; $-0,411$ si homme</i>
<i>Créatininémie (Creat) en $\mu\text{mol/L}$; âge en années ; *IDMS : Isotope Dilution Mass Spectrometry</i>	

La formule proposée en 1976 par Cockcroft et Gault fournit une estimation de la clairance de la créatinine et non une estimation du débit de filtration glomérulaire. Elle tient compte de l'âge, du sexe, du poids et de la créatininémie, mais fournit une valeur non indexée sur la surface corporelle. Simple d'utilisation, elle est cependant imprécise en particulier chez le sujet âgé et le sujet obèse. Peu à peu abandonnée, son utilisation pour l'évaluation de la fonction rénale n'est plus recommandée par la HAS, la Haute Autorité de Santé depuis 2012 [22,23,25].

La formule MDRD, mise au point en 1999 et réactualisée en 2006, estime directement le débit de filtration glomérulaire indexé sur la surface corporelle : le résultat s'exprime en $\text{ml/min}/1,73 \text{ m}^2$. L'utilisation de sa version simplifiée la plus employée fait intervenir l'âge, la créatininémie et des facteurs de correction pour le sexe et l'ethnicité [21,23].

La formule CKD-EPI mise au point en 2009 estime également directement le débit de filtration glomérulaire indexé sur la surface corporelle. Elle exploite les mêmes paramètres que la formule MDRD simplifiée [21,23].

De nombreuses études ont montré les performances supérieures des formules MDRD et CKD-EPI à la formule de Cockcroft et Gault. La formule CKD-EPI est jugée plus fiable que la formule MDRD notamment pour l'estimation de débit de filtration glomérulaire supérieur à $60 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$. La HAS (2012) et les recommandations internationales KDIGO : *Kidney Disease Improving Global Outcomes* préconisent ainsi son utilisation pour l'estimation du débit de filtration glomérulaire [21,23,25].

3.2 Débit de filtration glomérulaire et maladie rénale chronique

Le niveau de débit de filtration glomérulaire étant le reflet de la fonctionnalité rénale, il permet de caractériser en stades de sévérité croissante la maladie rénale chronique et sa complication majeure, l'insuffisance rénale chronique [3].

4 L'insuffisance rénale chronique

L'insuffisance rénale chronique se définit comme un déclin progressif et permanent des fonctions rénales caractérisé par une diminution chronique de plus de 3 mois du débit de filtration glomérulaire. Tandis que l'insuffisance rénale aiguë se veut le plus souvent réversible, l'insuffisance rénale chronique est définitive, corollaire de lésions anatomiques irréversibles du parenchyme rénal au cours de pathologies diverses affectant le rein ou ses voies excrétrices [3,9].

4.1 Évolution

Au cours de l'insuffisance rénale chronique, la diminution progressive de la filtration glomérulaire, des fonctions exocrines et endocrines du rein entraîne une perte graduelle et lente du contrôle normal de l'homéostasie se traduisant par l'apparition d'altérations biologiques et cliniques. Alors que les anomalies biochimiques sanguines s'expriment relativement précocement, ce n'est que lorsque la fonction rénale est diminuée d'environ 75% que se manifesteront les signes cliniques de toxicité urémiques⁶. De cette évolution lente et sournoise en découle le diagnostic fréquemment tardif de la maladie rénale [3,9,26].

Les étiologies amenant l'insuffisance rénale chronique sont nombreuses, cependant le processus physiopathologique de progression de l'insuffisance rénale chronique leur est commun. Les néphrons lésés ne peuvent se régénérer, ainsi toute atteinte néphronique réduira définitivement le nombre de néphrons fonctionnels. La fonction rénale résiduelle sera alors assurée par les néphrons sains restants. Un nouvel équilibre néphronique s'établit, assurant les besoins de l'homéostasie malgré une réduction de la masse néphronique active parfois importante. Cependant à partir d'un certain seuil de destruction néphronique, il s'installe un mécanisme d'autoaggravation conduisant à l'altération de néphrons supplémentaires. En effet, un ensemble de processus et notamment l'hyperfiltration glomérulaire imposés aux néphrons restants conduisent à une sclérose glomérulaire progressive, une atrophie tubulaire et une fibrose interstitielle, réduisant toujours davantage la masse néphronique active [3,9,27].

⁶ Relatif à l'urémie : présence d'urée dans le sang.

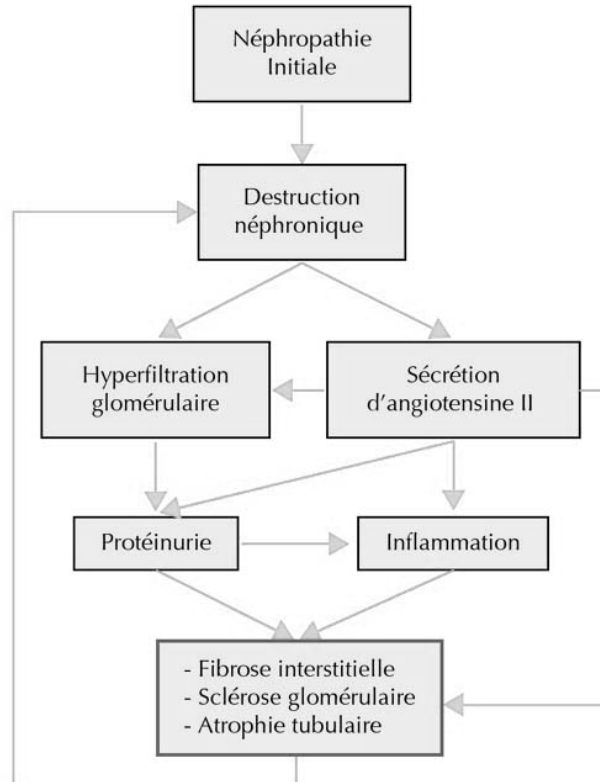


Figure 8 : Schéma physiopathologique de la progression de l'insuffisance rénale chronique (reproduit de [1]).

À terme, ce cercle vicieux amène la fonction rénale en deçà d'un seuil critique : le maintien de l'homéostasie n'est alors plus assuré, on parle alors d'insuffisance rénale chronique terminale nécessitant la mise en place de traitement de suppléance [9,27].

4.2 Classification

Plusieurs classifications des stades de la maladie rénale chronique ont été proposées, mais on utilise aujourd'hui la classification proposée par les KDIGO 2012 [24] de manière universelle, ce qui permet d'harmoniser le concept de la maladie rénale chronique au niveau international. Cette classification distingue 5 stades de sévérité croissante de la maladie rénale chronique caractérisés par la présence de signes biologiques d'atteinte rénale ou par une diminution du débit de filtration glomérulaire. Cette classification est également reprise par les recommandations de la HAS (2012) pour le diagnostic de l'insuffisance rénale chronique [3,25].

Les deux premiers stades correspondent à la présence de signes de néphropathie sans atteinte de la fonction rénale : stade 1 ou avec un débit de filtration glomérulaire légèrement diminué mais restant supérieur à $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$: stade 2 [3,24,25].

Le troisième stade de la classification est lié à un débit de filtration glomérulaire compris entre $30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ et $59 \text{ ml/min/1,73m}^2$ on parle alors d'insuffisance rénale chronique modérée. Cela correspond globalement à la perte de fonctionnalité de plus de la moitié des

néphrons disponibles physiologiquement. C'est un stade charnière, car à partir de celui-ci on ne fait plus référence à la présence de marqueurs d'atteinte rénale et seul le débit de filtration glomérulaire est pris en compte pour définir l'insuffisance rénale [3,25,28,29].

Le quatrième stade correspond à l'insuffisance rénale chronique sévère, le débit de filtration glomérulaire étant réduit entre 15 ml/min/1,73m² et 29 ml/min/1,73m² [25,24].

Le dernier stade, le stade 5 est celui de l'insuffisance rénale terminale, le débit de filtration glomérulaire est alors inférieur à 15 ml/min/1,73m². On parle alors de défaillance rénale, le patient bénéficie ou est en instance d'un traitement de suppléance de la fonction rénale [3,24,25,30].

Tableau II : Classification des stades d'évolution de la maladie rénale (adapté de [25]).

Stade	DFG (mL/min/1,73 m ²)	Définition
1	≥ 90	Maladie rénale chronique* avec débit de filtration glomérulaire normal
2	Entre 60 et 89	Maladie rénale chronique* avec débit de filtration glomérulaire légèrement diminué
3	Entre 30 et 59	Insuffisance rénale chronique modérée
4	Entre 15 et 29	Insuffisance rénale chronique sévère
5	< 15	Insuffisance rénale terminale
*Avec marqueurs d'atteinte rénale persistant plus de 3 mois : albuminurie, hématurie, leucocyturie, anomalies morphologiques ou histologiques, ou marqueurs de dysfonction tubulaire.		

Cette classification quantitative étant arbitraire, elle est à nuancer. D'une part, l'âge du patient est à prendre en compte, la fonction rénale décroissant de manière physiologique avec l'âge, il est tout à fait possible d'atteindre chez des patients âgés un débit de filtration glomérulaire inférieur à 60 ml/min/1,73m² sans qu'aucune atteinte rénale ne puisse être reconnue. D'autre part, dans les trois derniers stades de la classification il faut tenir compte de l'existence d'une albuminurie, facteur reconnu comme associé au risque de progression de la maladie rénale vers l'insuffisance rénale chronique terminale. Dans une seconde classification, les KDIGO 2012 prennent en compte l'importance de l'albuminurie ainsi que la valeur du débit de filtration glomérulaire, permettant de classer la maladie rénale chronique et d'estimer son risque relatif de progression vers l'insuffisance rénale chronique terminale [3,9,24,28,31].

Évaluation du risque de progression de la maladie rénale chronique en fonction du débit de filtration glomérulaire et de l'albuminurie KDIGO 2012				Albuminurie : stade, description et valeurs (rapport albumine/créatinine)		
				A1	A2	A3
				Normale ou légèrement augmentée	Modérément augmentée	Fortement augmentée
				< 30 mg/g < 3 mg/mmol	30 – 300 mg/g 3 – 30 mg/mmol	> 300 mg/g > 30 mg/mmol
Débit de filtration glomérulaire estimé : stade, description et valeurs (ml/min/1,73 m ²)	G1	Normal ou augmenté	≥ 90			
	G2	Légèrement diminué	60 - 89			
	G3a	Légèrement à modérément diminué	45 - 59			
	G3b	Modérément à fortement diminué	30 - 44			
	G4	Fortement diminué	15 - 29			
	G5	Insuffisance rénale terminale	< 15			

Figure 9 : Évaluation du risque de progression de la maladie rénale chronique. Risque de progression faible (blanc), modéré (gris clair), élevé (gris foncé), très élevé (noir) (adapté de [24,31]).

De la classification de la maladie rénale en découlent les modalités de suivi et les objectifs de la prise en charge de la pathologie et de ses complications [24].

4.2.1 Marqueurs associés d'atteinte rénale

Les marqueurs d'atteinte rénale éventuellement associés à une baisse du débit de filtration glomérulaire dans la maladie rénale chronique sont définis et témoignent de lésions du parenchyme rénal. Persistants plus de trois mois, ils peuvent être d'expression :

- Biologique : albuminurie⁷, hématurie⁸, leucocyturie⁹ ou marqueurs de dysfonction tubulaire.
- Morphologique : anomalie de taille par exemple.
- Histologique : néphrocalcinose¹⁰ par exemple [3,32].

⁷ Présence d'albumine dans les urines.

⁸ Présence de sang dans les urines.

⁹ Présence de leucocytes dans les urines.

¹⁰ Calcifications tissulaires localisées dans le parenchyme rénal.

4.3 Épidémiologie

Les signes cliniques de la maladie rénale chronique se manifestant à un stade avancé, il est difficile d'évaluer précisément le nombre total de patients touchés par la maladie rénale chronique [33].

D'après les études épidémiologiques en population générale disponibles, la prévalence¹¹ d'adultes répondants à la définition de la maladie rénale chronique est évaluée à environ 10 %. On estime ainsi à environ 3 millions le nombre de personnes atteintes d'une maladie rénale chronique en France. Cette prévalence augmente avec l'âge, en particulier après 65 ans [32,33].

L'étude EPIRAN « Épidémiologie de l'insuffisance rénale dans l'agglomération nancéenne » menée entre 2004 et 2006 dans la Communauté urbaine du Grand Nancy a permis d'estimer l'incidence¹² de l'insuffisance rénale chronique en population générale, avec débit de filtration glomérulaire inférieur à 30 ml/min/1,73m², à 1 ‰ habitants : 1,6 ‰ chez l'homme et 0,7 ‰ chez la femme [34].

Le REIN : le Réseau Épidémiologie et Information en Néphrologie recueille en France, depuis 2002, des informations sur les patients en insuffisance rénale chronique terminale pris en charge *via* un traitement de suppléance rénale par dialyse ou greffe. D'après le dernier rapport annuel REIN disponible (2016) [35], on dénombrait fin 2016, 84683 patients en traitement de suppléance en France, soit une prévalence de l'insuffisance rénale chronique terminale traitée par dialyse ou greffe rénale de 1262 par million d'habitants (1,262 ‰). Cette prévalence est évaluée comme 1,7 fois plus élevée chez les hommes que chez les femmes. Le rapport dénombre 11029 patients ayant démarré un premier traitement de l'insuffisance rénale chronique terminale par suppléance en 2016 soit une incidence annuelle de 165 par million d'habitants (0,165 ‰) [35,36].

La prévalence de l'insuffisance rénale chronique terminale sera probablement amenée à croître à l'avenir en raison d'une part, de l'amélioration de la survie des patients transplantés et dialysés et d'autre part, en raison du vieillissement de la population et de la progression du diabète et de l'hypertension artérielle, causes majeures d'insuffisance rénale chronique [37].

4.4 Étiologies

Les maladies conduisant à l'insuffisance rénale chronique sont nombreuses et variées. Congénitales, héréditaires ou acquises, elles sont de deux types : les unes affectent originellement les reins, les autres sont secondaires à une pathologie qui touche l'ensemble

¹¹ Nombre de cas de maladie relevés dans une population à un instant donné, sans distinction entre les nouveaux cas et les anciens cas.

¹² Nombre de nouveaux cas d'une pathologie sur une période donnée, généralement une année.

de l'organisme. Chez l'adulte, le diabète et l'hypertension sont responsables de près d'un cas sur deux d'insuffisance rénale chronique terminale. Les autres néphropathies peuvent faire appel à divers mécanismes inflammatoires, dégénératifs ou génétiques : infections récurrentes, polykystose¹³ rénale, maladie auto-immune, malformation ou obstruction des voies urinaires. L'exposition à certains toxiques comme le plomb ou le mercure et la prise de manière prolongée de certains médicaments tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens, certains anti-infectieux, les sels de lithium ou encore les sels de platine peut également affecter la fonction rénale. Il convient de noter que l'installation d'une insuffisance rénale chronique est liée à l'atteinte des deux reins par une maladie rénale. En effet si un seul rein est affecté, le second rein est capable d'assurer seul les fonctions rénales [3,33,35].

Le rapport annuel REIN 2016 précise la répartition en France des maladies rénales ayant conduit à un traitement de suppléance de l'insuffisance rénale chronique terminale en 2016 [35].

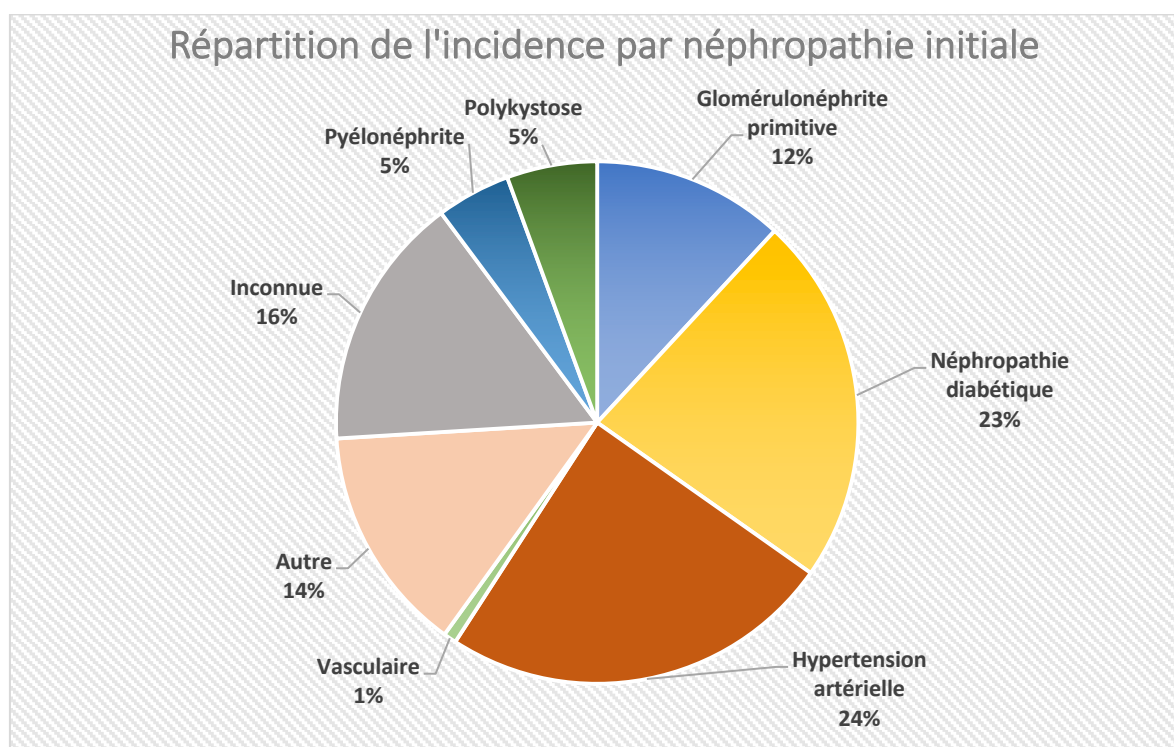


Figure 10 : Répartition des maladies rénales ayant conduit à un traitement de suppléance de l'insuffisance rénale chronique terminale en 2016 en France (d'après [35]).

¹³ Maladie héréditaire caractérisée par le développement progressif de multiples kystes au niveau les deux reins.

5 Conséquences de l'insuffisance rénale chronique

Les fonctions du rein s'altèrent avec la progression de l'insuffisance rénale chronique : il en résulte une diversité de complications biochimiques puis cliniques en lien avec la triple fonction assurée par le rein [33].

5.1 Altération des fonctions rénales

5.1.1 Perte des fonctions d'épuration

L'insuffisance rénale chronique affecte la fonction rénale d'excrétion des produits issus du catabolisme cellulaire. En résulte une accumulation tissulaire des déchets azotés tels que l'urée, la créatinine, l'acide urique et toxines urémiques¹⁴ qui est proportionnelle au degré de réduction du nombre de néphrons fonctionnels [3].

Tableau III : Exemples de toxines urémiques classées en 3 catégories (adapté de [3]).

Caractéristiques physico-chimiques	Toxines urémiques principales
Molécules de faibles poids moléculaires hydrosolubles	Myoinositol
	Diméthylarginine (ADMA)
	Acide guanidino-acétique
	Méthylguanidine
Molécules de faibles poids moléculaires liées aux protéines	p-crésylsulfate
	Acide phénylacétique
	Acide indole-triacétique
	Sulfate d'indoxyle
	Spermine
	Acide hippurique
	Homocystéine
	Carboxyméthyllysine
Acide carboxy-méthyl-propyl-furanpropionique (CMPF)	
Molécules de poids moléculaires moyens : peptides et hormones	Diadénosine pentaphosphates
	β 2-microglobuline
	Résistine
	<i>Retinol-binding protein</i>

¹⁴ Substances normalement éliminées par le rein qui s'accumulent dans l'organisme de l'insuffisant rénal chronique entraînant des effets délétères multiples [3].

5.1.2 *Perte des fonctions de régulation hydroélectrolytique et acido-basique*

L'insuffisance rénale chronique entraîne une réduction de la capacité du rein à maintenir le bilan hydrique et électrolytique de l'organisme. Cependant, le maintien de ce bilan hydroélectrolytique est globalement assuré jusqu'à un stade avancé de progression de l'insuffisance rénale chronique [3].

L'insuffisance rénale chronique affecte également la capacité du rein à réguler la charge acide générée par l'alimentation et le catabolisme protidique : en résulte une acidose métabolique de degré croissant avec la progression de l'insuffisance rénale chronique [1,3].

5.1.3 *Perte des fonctions endocrines*

Les fonctions endocrines du rein sont également affectées par la progression de l'insuffisance rénale chronique. Ainsi au stade de l'insuffisance rénale chronique terminale, la production d'érythropoïétine et de calcitriol est largement diminuée, altérant de fait le bilan phosphocalcique et la production des globules rouges. À l'inverse, l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone est augmentée, induisant ou majorant une hypertension artérielle [3].

5.2 Principales complications associées et prise en charge

5.2.1 *Complications cardiovasculaires*

Les manifestations cardiovasculaires de l'insuffisance rénale chronique terminale sont très fréquentes. Elles constituent la cause majeure de l'excès de morbi-mortalité observé dans cette pathologie [3,9].

Parmi ces manifestations on retrouve :

- l'hypertension artérielle : Elle est généralement d'apparition précoce et elle précède souvent l'insuffisance rénale chronique. En plus d'être un facteur de risque cardiovasculaire, l'hypertension artérielle constitue un des facteurs majeurs de progression de l'insuffisance rénale chronique en aggravant d'autant plus la réduction néphronique. Cette hypertension est dite volo-dépendante : elle est provoquée par deux mécanismes principaux induisant une hypervolémie, la surcharge hydrosodée d'une part et l'activation excessive du système rénine-angiotensine-aldostérone d'autre part [3,9,38].
- l'accélération des lésions artérielles : L'insuffisance rénale chronique est responsable du développement accéléré de l'athérosclérose¹⁵ et de l'artériosclérose¹⁶.

¹⁵ Atteinte des artères caractérisée par l'apparition de plaques d'athéromes composées essentiellement de corps gras dans la paroi des artères entraînant des rétrécissements localisés de la lumière des artères.

¹⁶ Épaississement et dégénérescence de la paroi des artères entraînant une diminution de l'élasticité des artères.

L'artériosclérose est liée à une calcification de la paroi artérielle favorisée par les troubles du métabolisme phosphocalcique. Il en résulte un risque augmenté de cardiopathie ischémique, d'accident vasculaire cérébral et d'artériopathie des membres [3,9,38].

- l'atteinte cardiaque : On retrouve fréquemment chez l'insuffisant rénal chronique une hypertrophie ventriculaire gauche liée aux deux points cités précédemment, l'hypertension artérielle et la rigidification artérielle, mais également liée à la surcharge hydrosodée et à l'anémie. En résulte une surcharge de pression et de volume pour le ventricule gauche conduisant à son hypertrophie.

D'étiologie plurifactorielle, l'apparition d'une cardiomyopathie urémique peut être liée à l'insuffisance rénale chronique et peut se compliquer par une défaillance cardiaque [3,37,38].

Le contrôle strict de la pression artérielle est une mesure fondamentale de néphroprotection¹⁷ chez l'insuffisant rénal chronique. Au-delà du traitement de l'hypertension artérielle, la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire comprend plusieurs mesures : instauration de règles hygiéno-diététiques (contrôle des apports hydrosodés et potassiques, limitation de la sédentarité, sevrage tabagique...), contrôle de la protéinurie, traitement des dyslipidémies, équilibre glycémique du diabétique [1,3].

5.2.2 *Troubles du métabolisme phosphocalcique et complications osseuses*

Le déficit de synthèse du calcitriol qui accompagne la réduction de la masse néphronique active, conduit à une diminution de l'absorption digestive du calcium. Il en résulte alors une tendance à l'hypocalcémie qui stimule la sécrétion de parathormone par les glandes parathyroïdes. Pour essayer de normaliser la calcémie, la parathormone, principale hormone de l'homéostasie phosphocalcique, agit notamment par augmentation de l'activité des ostéoclastes stimulant la résorption osseuse, et libérant ainsi du calcium et des phosphates dans le sang [9,26,38].

On note ainsi un ensemble de désordres du métabolisme phosphocalcique et osseux : un déficit de vitamine D₃ active, une hypocalcémie, une hyperparathyroïdie secondaire et une hyperphosphatémie associée à la diminution de l'excrétion urinaire des phosphates. Ces perturbations constituent les TMO-MRC : les Troubles Minéraux Osseux de la Maladie Rénale Chronique, anciennement regroupés sous le terme d'ostéodystrophie rénale. Les troubles minéraux osseux de la maladie rénale chronique sont associés à des anomalies osseuses.

¹⁷ Ensemble de mesures visant à ralentir la progression de la maladie rénale vers l'insuffisance rénale chronique terminale.

Ces anomalies osseuses sont constituées de trois principaux types d'atteintes de la structure osseuse :

- l'ostéite fibreuse correspondant à un remodelage osseux accéléré consécutif à l'hyperparathyroïdie secondaire.
- l'ostéopathie adynamique qui se définit par une réduction à la fois de la formation et de la résorption osseuse.
- l'ostéomalacie, moins fréquente, qui correspond à une diminution de la formation osseuse secondaire à un défaut de minéralisation lié au déficit de synthèse de vitamine D₃ active associé à l'existence d'une acidose métabolique.

Les troubles minéraux osseux de la maladie rénale chronique sont associés à un risque augmenté de fracture osseuse résultant d'atteintes quantitatives : perte osseuse, mais également qualitatives du tissu osseux [9,38–40].

La prévention et le traitement des troubles minéraux osseux de la maladie rénale chronique consistent à corriger l'hyperphosphatémie, l'hypocalcémie, le déficit en calcitriol et à limiter l'hyperparathyroïdie. La prise en charge fait ainsi appel à des mesures diététiques de restriction des apports alimentaires en phosphore et à la supplémentation en calcium. En cas de carence, une supplémentation en vitamine D₃ naturelle est instaurée. Elle sera remplacée par l'utilisation de vitamine D₃ active en cas d'hyperparathyroïdie persistante. Pour lutter contre l'hyperphosphorémie induite par la vitamine D₃ qui augmente l'absorption intestinale du phosphore et par la diminution de son excrétion urinaire avec la diminution du débit de filtration glomérulaire, des chélateurs du phosphore peuvent être utilisés par voie orale. Chez les patients dialysés, il est possible d'utiliser le cinacalcet (Mimpara®) afin de corriger l'hyperparathyroïdie secondaire et ses conséquences. Le cinacalcet est un calcimimétique qui, en augmentant la sensibilité des récepteurs sensibles au calcium extracellulaire, permet de diminuer la sécrétion de parathormone endogène, réduisant en même temps la calcémie et la phosphorémie. Enfin, la parathyroïdectomie, partielle ou totale, est envisagée lors d'une hyperparathyroïdie sévère échappant aux traitements médicamenteux et associée à une hypercalcémie, une atteinte osseuse sévère et des calcifications diffuses [1,38,40].

5.2.3 Troubles de l'équilibre acido-basique

L'insuffisance rénale chronique entraîne un défaut d'élimination de la charge acide quotidienne qui est proportionnel à la réduction néphronique, conduisant à l'installation d'une acidose métabolique. L'acidose métabolique favorise l'hyperkaliémie, la dénutrition par l'augmentation du catabolisme protéique musculaire et l'ostéomalacie [1,18,38].

Le traitement de l'acidose métabolique repose sur l'apport oral d'alcalins de type bicarbonate de sodium [1,3,38].

5.2.4 Troubles métaboliques

5.2.4.1 Dénutrition

La dénutrition protéino-énergétique au cours de l'insuffisance rénale chronique est fréquente. Elle est en partie due à une baisse des apports caloriques et protéiques proportionnelle au degré de l'insuffisance rénale chronique. La réduction de ces apports est liée à l'apparition d'une anorexie croissante, secondaire à l'insuffisance rénale chronique, mais parfois également à une restriction protéique trop rigoureuse ou mal comprise par le patient. L'acidose métabolique qui augmente le catabolisme protéique favorise également cette dénutrition [1,38].

La prise en charge diététique de cette malnutrition vise à assurer un apport calorique quotidien suffisant et à éviter les carences protéiques [1,38].

5.2.4.2 Hyperuricémie

L'hyperuricémie est fréquente au cours de l'insuffisance rénale chronique, en lien avec la diminution de l'excrétion rénale de l'acide urique. L'acide urique s'accumule ainsi, le plus souvent de manière asymptomatique, au niveau du sang et des tissus, pouvant conduire à l'apparition de crises de goutte ou de lithiase rénale. Un traitement médicamenteux hypouricémiant sera instauré uniquement en cas d'hyperuricémie symptomatique [3,38].

5.2.5 Troubles hématologiques

La destruction progressive du parenchyme rénal entraîne une diminution de synthèse d'érythropoïétine, cause majeure de l'anémie chez l'insuffisant rénal chronique. La diminution de l'érythropoïèse est majorée par d'autres mécanismes et en particulier par l'existence d'un déficit en vitamine B₉ ou en vitamine B₁₂ et surtout par l'existence d'une carence martiale¹⁸. L'installation d'une anémie affecte fortement la qualité de vie de l'insuffisant rénal induisant une asthénie physique, psychique, une anorexie et des troubles sexuels. L'anémie chronique participe au développement d'une hypertrophie ventriculaire gauche et à l'apparition d'un angor fonctionnel en cas d'insuffisance coronarienne [1,38,41,42].

La correction de l'anémie vise dans un premier temps à rechercher et traiter l'existence de pertes sanguines occultes, corriger l'existence de carences vitaminiques, dépister et traiter la carence martiale par du fer oral ou intraveineux. Si ces mesures ne suffisent pas, l'administration d'agents stimulant l'érythropoïèse sera adjointe au traitement de suppléance martial. La nécessité de recourir à la transfusion de concentrés érythrocytaires est rare et doit être limitée à l'urgence, en particulier chez les patients susceptibles d'être candidats à une transplantation pour éviter tout risque d'immunisation [1,38,41].

¹⁸ Carence en fer.

5.2.6 Troubles de l'équilibre hydroélectrolytique

5.2.6.1 Équilibre hydrique et sodique

Une rétention hydrosodée, mesurée jusqu'à un stade avancé de la réduction néphronique, est associée à l'insuffisance rénale chronique. L'insuffisance rénale chronique entraîne une réduction de la faculté des reins à diluer et concentrer les urines ; en découle une capacité moindre à maintenir la composition du milieu intérieur lors d'une surcharge ou d'une déplétion sodée aiguë. Une production supplémentaire d'urine responsable de polyurie accompagne la diminution de la capacité du rein à concentrer les urines dans les premiers stades de l'insuffisance rénale chronique [3,38,41].

De manière générale, il n'y a pas d'indication à la restriction hydrique lors de l'insuffisance rénale, il est ainsi conseillé aux patients de boire à leur soif, mais sans excès. De même, l'insuffisance rénale chronique n'impose pas par elle-même de restriction d'apport en sel, cependant les complications pouvant s'y associer, l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque notamment, peuvent nécessiter une restriction de l'apport sodé [3,38,41].

5.2.6.2 Hyperkaliémie

Jusqu'à un stade avancé de l'insuffisance rénale chronique, la kaliémie est de manière générale maintenue dans ses limites physiologiques par l'augmentation de la sécrétion tubulaire du potassium au niveau des néphrons sains restants et par l'augmentation de son excrétion digestive. Cependant avec la progression de l'atteinte rénale, l'excrétion rénale du potassium se réduit peu à peu, induisant l'apparition d'une hyperkaliémie. Cette hyperkaliémie est favorisée par l'acidose métabolique, l'existence d'un diabète, une alimentation riche en potassium et par l'utilisation de certains médicaments, dont les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II et les diurétiques épargneurs de potassium pouvant être employés pour traiter l'hypertension artérielle. Une hyperkaliémie importante induit une hypoexcitabilité du myocarde, responsable de troubles du rythme cardiaque [3,38].

La prévention et le traitement de l'hyperkaliémie passent par une limitation de l'apport potassique alimentaire en évitant les aliments riches en potassium, mais également par la correction de l'acidose métabolique. Si ces mesures ne sont pas suffisantes, on emploie alors une résine échangeuse d'ions par voie orale qui échange le long du tube digestif le potassium alimentaire contre du calcium ou des ions sodium [1,3,38].

6 Traitements de suppléance de la fonction rénale

Le stade terminal de l'insuffisance chronique correspond à une situation où les deux reins ont perdu plus de 85 % de leur fonctionnalité et qui se caractérise par un débit de filtration glomérulaire inférieur à 15 ml/min/1,73m². Certains patients peuvent être stabilisés plusieurs

années en stade terminal. Cependant, dès lors que le nombre de néphrons fonctionnels devient inférieur à 10 % de la normale, le maintien de l'homéostasie n'est plus assuré, aboutissant à une situation incompatible à court terme avec la vie où seul un traitement de suppléance de la fonction rénale permettra la survie du patient [3,33,41,43].

Il existe deux modes de suppléance : la transplantation rénale et la dialyse. La transplantation est la technique de choix qui permet à l'insuffisant rénal de retrouver une vie quasi normale. La dialyse est une méthode d'épuration extra rénale qui filtre le sang au travers de membranes soit naturelles : la dialyse péritonéale, soit artificielles : l'hémodialyse [37,41].

Le rapport annuel REIN 2016 dénombre en France au 31 décembre 2016 sur 84683 patients en traitement de suppléance de l'insuffisance rénale chronique terminale, 37811 patients (45 %) porteurs d'un greffon¹⁹ rénal fonctionnel, 43925 patients (52 %) en hémodialyse et 2947 patients (3 %) en dialyse péritonéale [35].

6.1 Transplantation rénale

La transplantation rénale consiste à greffer à un patient présentant une insuffisance rénale chronique terminale, un rein prélevé chez un donneur. Il existe deux types de transplantation : réalisée avec un greffon prélevé sur un donneur en état de mort cérébrale ou étant donné qu'il est possible de vivre avec un seul rein, avec un greffon prélevé chez un donneur vivant, en bonne santé, apparenté ou non : conjoint, ami. La transplantation rénale est considérée, quand elle est possible, comme la meilleure méthode de suppléance de la fonction rénale, à la fois en termes d'efficacité et de qualité de vie, mais également en raison d'un coût de traitement après la première année inférieur. La transplantation peut intervenir après une période de dialyse ou, de manière préférentielle, sans dialyse préalable : on parle alors de greffe préemptive. Le patient greffé retrouve la plupart du temps une fonction rénale quasi normale. La transplantation rénale nécessite cependant le suivi d'un traitement immunosuppresseur à vie afin de limiter le risque de rejet du rein transplanté. Avec en 2016, 3615 transplantations réalisées pour un nombre total de 17698 candidats à une greffe de rein, l'accès à la transplantation rénale reste néanmoins très limité en raison de la faible disponibilité des greffons [13,35,37,44].

6.2 Dialyse

La dialyse est une méthode d'épuration du sang par une technique d'échange de molécules entre deux compartiments : le sang du patient est séparé d'une solution de dialyse, le dialysat, par une membrane semi-perméable ; les molécules diffusent ainsi à travers la membrane en vue d'atteindre un équilibre qui aura été orienté par la composition initiale du

¹⁹ Partie de l'organisme destinée à être greffée qui est prélevée chez le donneur.

dialysat. Contrairement à la transplantation, la dialyse est une suppléance incomplète et discontinue de la fonction rénale. Elle permet de pallier les capacités d'excrétion de la fonction rénale, mais ne corrige pas la réduction des fonctions endocriniennes du rein [37,45].

Il existe deux techniques majeures de dialyse :

- **l'hémodialyse** : c'est la technique de dialyse la plus utilisée. Les échanges sont réalisés au travers d'une membrane synthétique de fibres capillaires appelée dialyseur *via* un circuit de circulation sanguine extracorporelle. La fréquence et la durée des séances d'hémodialyse sont adaptées à chaque patient. En général, trois séances hebdomadaires de 3 à 4 heures chacune sont nécessaires. Selon le degré de participation du patient à la mise en œuvre de la technique, l'hémodialyse peut être effectuée en centre d'hémodialyse, en unité de dialyse médicalisée, en unité d'autodialyse ou à domicile [37,45].

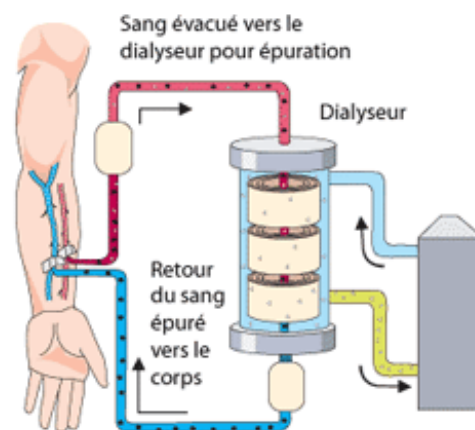


Figure 11 : Principe de l'hémodialyse (reproduit de [46]).

- **la dialyse péritonéale** : elle utilise comme membrane semi-perméable la membrane naturelle formée de deux feuillets qui tapissent la cavité et les organes de l'abdomen : le péritoine. Le dialysat est introduit dans la cavité péritonéale par l'intermédiaire d'un cathéter de dialyse péritonéale placé à demeure dans l'abdomen. Après un temps de contact défini permettant les échanges entre le sang et le dialysat au travers du péritoine, le liquide est drainé par simple gravité.

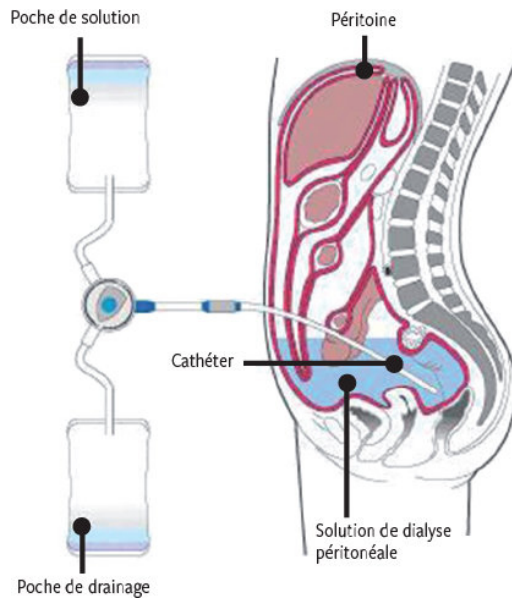


Figure 12 : Principe de la dialyse péritonéale (reproduit de [47]).

Ce cycle d'infusion – stase – drainage est répété quotidiennement plusieurs fois. La dialyse péritonéale est effectuée à domicile selon deux modalités possibles : la DPCA, la Dialyse Péritonéale Continue Ambulatoire est réalisée manuellement en journée tandis que la DPA, la Dialyse Péritonéale Automatisée est réalisée de nuit *via* un cycleur automatisé assurant la répétition des phases de remplissage et de drainage. La perte de perméabilité progressive du péritoine tend à diminuer l'efficacité de la dialyse péritonéale au bout de quelques années rendant nécessaire le basculement sur une autre méthode de suppléance de la fonction rénale [9,37,45].

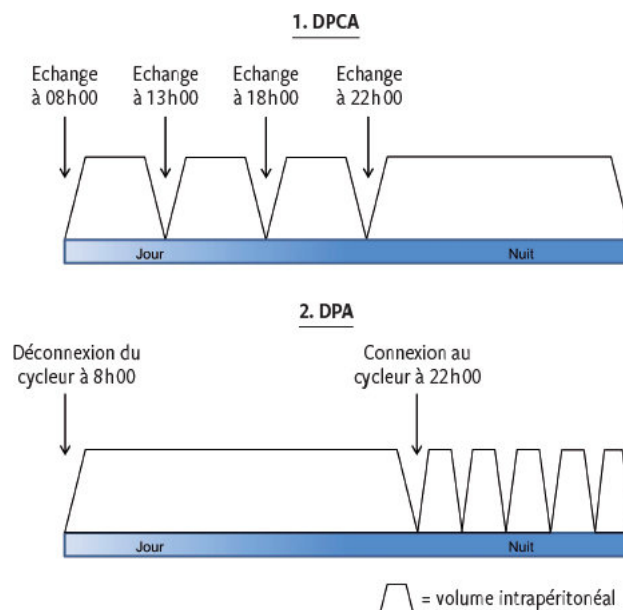


Figure 13 : Exemples de cycles de dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA) et de dialyse péritonéale automatisée (DPA)(reproduit de [47]).

Partie B : Érythropoïèse & érythropoïétine

1 L'érythropoïèse

1.1 Déroutement de l'érythropoïèse

L'hématopoïèse est un ensemble de mécanismes assurant le renouvellement des éléments figurés du sang²⁰ : ceux de la lignée lymphoïde, les lymphocytes, et ceux de la lignée myéloïde, les érythrocytes, polynucléaires, monocytes et plaquettes sanguines. L'ensemble des éléments figurés du sang proviennent d'un seul type de cellules : les Cellules Souches Hématopoïétiques : CSH [48].

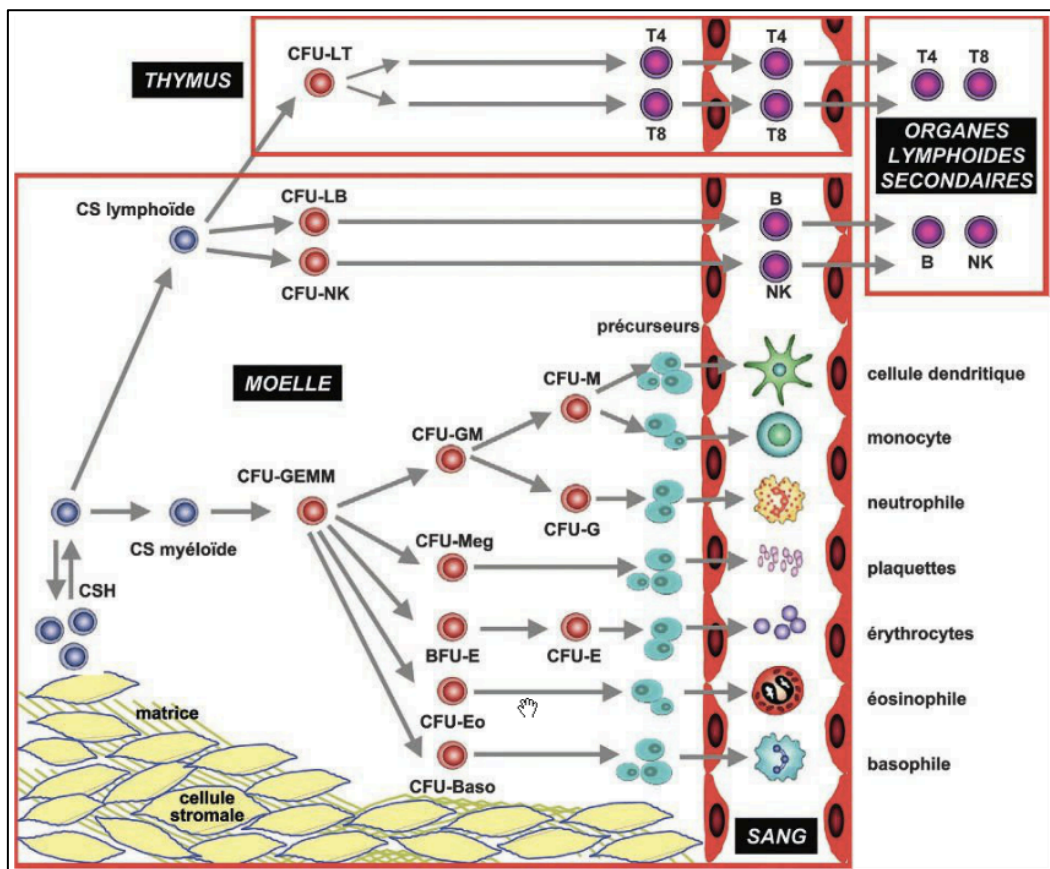


Figure 14 : La cascade hématopoïétique (reproduit de [48]).

Les érythrocytes, cellules anucléées également nommées globules rouges ou hématies, sont les éléments figurés les plus nombreux de la circulation sanguine. Ils assurent, essentiellement par combinaison à l'hémoglobine qu'ils contiennent, la fixation de l'oxygène (O_2) au niveau des poumons et son transport vers les tissus de l'organisme. En sens inverse, les érythrocytes assurent également l'évacuation du dioxyde de carbone (CO_2). C'est le processus de l'érythropoïèse, constitué d'une succession de mécanismes associant divisions

²⁰ Cellules sanguines.

cellulaires, différenciations et apoptoses qui permet la production et le renouvellement des érythrocytes à partir des cellules souches hématopoïétiques. Chez l'adulte, l'érythropoïèse se déroule au niveau de la moelle osseuse. [48,49].

La différenciation d'une cellule souche hématopoïétique vers un érythrocyte débute par son engagement vers la lignée myéloïde pour donner un progéniteur commun myéloïde dénommé CFU-GEMM : *Colony Forming Unit-Granulocyte, Erythrocyte, Monocyte, Megakaryocyte* ou CMP : *Common Myeloid Progenitor*. La CFU-GEMM se différencie ensuite en progéniteur commun érythro-mégacaryocytaire, le MEP : *Megakaryocyte Erythroid Progenitor*. La différenciation s'engage ensuite dans la lignée érythrocytaire en formant une BFU-E primitive : *Burst Forming Unit-Erythroid*, suivie d'une BFU-E mature qui formera une CFU-E : *Colony Forming Unit-Erythroid*, progéniteur le plus mature de la lignée érythrocytaire. Les CFU-E vont alors se différencier vers les précurseurs érythroblastiques, premières cellules morphologiquement identifiables de la lignée érythrocytaire. Les précurseurs érythroblastiques ne sont capables que de divisions avec différenciation contrairement aux progéniteurs qui eux sont capables d'expansion c'est-à-dire de s'auto-renouveler. Les proérythroblastes sont les cellules les plus immatures des précurseurs érythroblastiques. Ils se différencient successivement en érythroblastes basophiles, érythroblastes polychromatophiles puis en érythroblastes acidophiles tout en se chargeant progressivement en hémoglobine. L'énucléation et la maturation cytoplasmique de l'érythroblaste acidophile aboutira à la formation d'un réticulocyte qui sera libéré dans la circulation sanguine et qui après maturation formera finalement un érythrocyte [48,50,51].

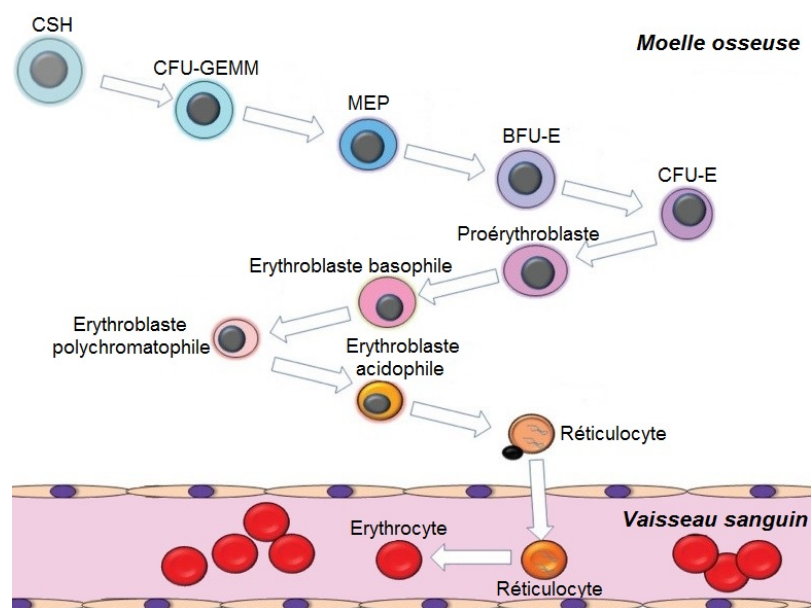


Figure 15 : Les étapes de l'érythropoïèse (adapté de [52]).

Cette organisation de l'érythropoïèse permet ainsi d'obtenir 16 réticulocytes à partir d'un proérythroblaste qui suit 4 mitoses successives en 5 à 7 jours selon les besoins : on parle

ainsi de phase d'amplification. Cette succession de divisions s'accompagne d'une diminution de la taille des cellules ainsi que de la diminution du rapport nucléo-cytoplasmique²¹. Les réticulocytes évolueront en érythrocytes matures en 1 à 2 jours [48,50]

Le processus de l'érythropoïèse est dépendant de facteurs exogènes, notamment les vitamines B₉ et B₁₂ qui sont indispensables à la synthèse de l'ADN, la vitamine B6 et surtout le fer qui interviennent lors de la synthèse de l'hème de l'hémoglobine [48,53].

1.2 Régulation de l'érythropoïèse

L'érythropoïèse assure le maintien de la masse érythrocytaire en compensant la perte physiologique des érythrocytes qui ont une durée de vie d'environ 120 jours par une production quotidienne d'environ 200 milliards d'érythrocytes soit plus de 2 millions par seconde. L'érythropoïèse est un processus constant et finement régulé de façon positive et négative lui accordant une importante plasticité afin de répondre aux besoins d'oxygénation de l'organisme et lui permettant de faire face à des situations de besoins accrus en érythrocytes, par exemple à la suite d'une hémorragie. Ces mécanismes de régulation sont particulièrement sous dépendance de la production d'érythropoïétine par le rein [48,54,55].

1.2.1 Régulation positive de l'érythropoïèse

Le programme de différenciation des progéniteurs multipotents vers la voie érythroïde est promu par une combinaison de signaux dont en particulier l'IL-3 : *Interleukin 3*, le SCF : *Stem Cell Factor*, l'IGF-1 : *Insulin-like Growth Factor-1* et l'expression séquentielle de GATA2 et GATA1 : relais progressif de GATA2 par GATA1 [50,51].

Le facteur de transcription GATA1 est indispensable à l'érythropoïèse : son absence conduit à un blocage de la différenciation érythroïde au stade de proérythroblaste. GATA1 active la transcription de nombreux gènes impliqués dans la différenciation et la survie cellulaire dont les gènes des chaînes de l'hémoglobine, d'enzymes de la synthèse de l'hème, du récepteur à l'érythropoïétine EpoR et le gène anti-apoptotique BCL-xL : *B-Cell Lymphoma-extra Large* [51,56,57].

Une fois engagé dans la voie érythrocytaire, de nombreuses cytokines²² exercent leurs actions à chaque étape de l'érythropoïèse. On relève notamment deux cytokines majeures intervenant dans la régulation positive de l'érythropoïèse : le *Stem cell factor* intervenant jusqu'au stade des CFU-E et l'érythropoïétine qui agit de la phase des BFU-E matures jusqu'à celle des érythroblastes. [48,51,54].

²¹ Rapport du volume du noyau à celui du cytoplasme.

²² Substances solubles de signalisation cellulaire qui agissent à distance de leur cellule productrice sur d'autres cellules pour en réguler l'activité.

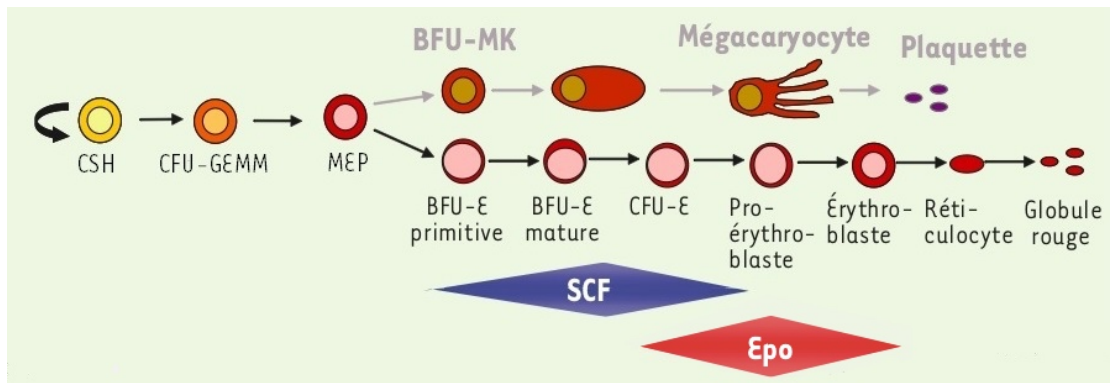


Figure 16 : Séquentialité d'action du SCF et de l'EPO sur les progéniteurs et précurseur érythroïdes (adapté de [58]).

Le *Stem cell factor* est une cytokine hématopoïétique qui se lie à son récepteur à activité tyrosine-kinase, le c-Kit. Le récepteur c-Kit est exprimé par les progéniteurs hématopoïétiques, notamment de manière importante par les BFU-E et les CFU-E de la lignée érythrocytaire. L'activation du récepteur c-Kit par le SCF produit des signaux intracellulaires de survie et de prolifération des progéniteurs érythroïdes et freine la différenciation des progéniteurs précoces, favorisant leur expansion par autorenouvellement qui en raison de leur potentiel prolifératif supérieur, permettra de produire une quantité supérieure de progéniteurs tardifs et de précurseurs érythroïdes. En agissant en synergie avec d'autres facteurs, le *Stem cell factor* augmente notamment la sensibilité des CFU-E à l'érythropoïétine et permet via une cascade de phosphorylation, la libération de la protéine anti-apoptotique BCL-xL. Bien qu'indispensable à la progression de l'érythropoïèse, l'expression du *Stem cell factor* serait constitutive²³ et non régulée positivement ou négativement. Ainsi, la régulation de l'érythropoïèse s'effectuera essentiellement au niveau des progéniteurs tardifs et des précurseurs érythroïdes via l'érythropoïétine circulante [51,54,59].

L'érythropoïétine est le principal facteur régulateur de l'érythropoïèse. Elle n'est pas indispensable aux stades précoces de l'érythropoïèse et n'a que peu d'influence sur celle-ci jusqu'à la phase des BFU-E matures. Cependant à partir du stade des CFU-E et jusqu'aux érythroblastes, la survie et la prolifération des progéniteurs et précurseurs érythroïdes dépendent essentiellement de l'érythropoïétine. Ainsi l'invalidation des gènes codants pour l'érythropoïétine ou son récepteur EpoR chez un modèle murin, provoque un blocage de l'érythropoïèse au stade des CFU-E [51]. L'érythropoïétine agit par liaison à son récepteur spécifique EpoR exprimé à la surface des progéniteurs et précurseurs engagés dans la voie érythroïde. Les récepteurs à l'érythropoïétine sont présents sur les BFU-E matures, mais leur présence est maximale au stade des CFU-E puis décroît progressivement au cours de la différenciation : leur nombre reste élevé sur les érythroblastes mais ils sont quasiment absents

²³ Qui s'exprime en permanence, indifféremment des conditions.

sur les réticulocytes [51,60]. En se liant à son récepteur, l'érythropoïétine génère chez les progéniteurs et précurseurs érythroïdes des signaux essentiels de survie, croissance et différenciation qui permettent d'inhiber leur entrée en apoptose, favorisent leur prolifération et l'induction de leur différenciation [54]. Cela intervient notamment par l'intermédiaire d'une modulation de l'expression de la protéine anti-apoptotique BCL-xL [61,62]. Il en résulte une baisse du temps de maturation, une accélération du transit vers le stade final érythrocytaire et une libération précoce des réticulocytes dans la circulation sanguine [55]. L'érythropoïétine induit également une stimulation de la synthèse de l'hémoglobine et une augmentation de l'expression du récepteur de la transferrine au niveau des cellules érythroïdes, récepteur permettant l'entrée de fer dans la cellule [60]. Les effets de l'érythropoïétine s'exercent en synergie avec ceux d'autres cytokines [51,55].

1.2.2 Régulation négative de l'érythropoïèse

La régulation de l'érythropoïèse passe également par une régulation négative prévenant l'apparition d'une polyglobulie²⁴. Celle-ci est mise en œuvre par deux mécanismes principaux : d'une part par la diminution du taux d'érythropoïétine circulante et d'autre part par l'induction de l'apoptose des précurseurs érythroblastiques par l'intermédiaire d'un couple ligand – récepteur de mort [50,51].

La baisse du taux d'érythropoïétine circulante réduit la prolifération et favorise l'apoptose des progéniteurs et précurseurs érythroïdes répondants à l'érythropoïétine. Cela est notamment lié à la diminution de l'expression de la protéine anti-apoptotique BCL-xL consécutive à une moindre stimulation des récepteurs à l'érythropoïétine. Il en résulte ainsi une moindre production finale d'érythrocytes [58,59].

²⁴ Excès d'érythrocytes.

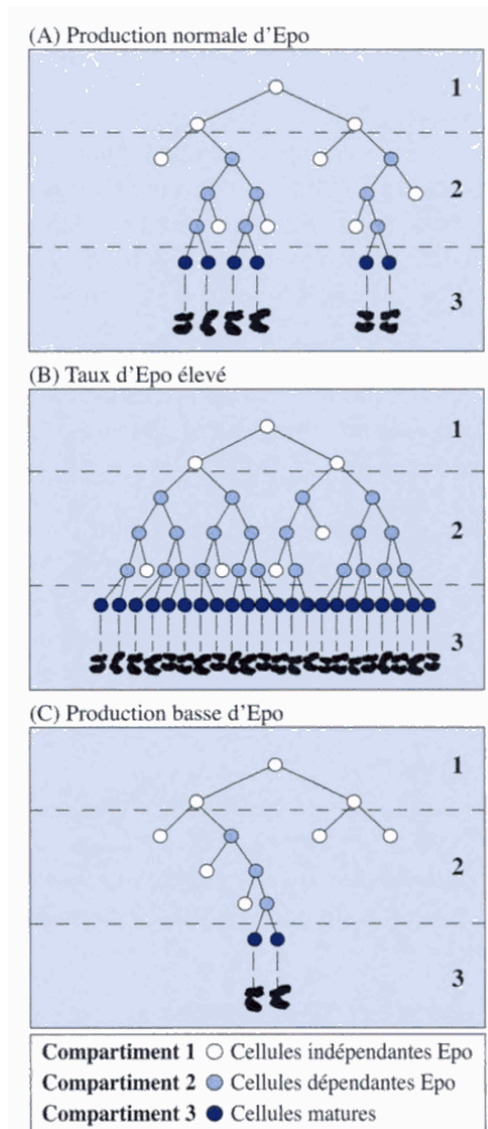


Figure 17 : Rôle de l'érythropoïétine et de l'apoptose dans la régulation de l'érythropoïèse (reproduit de [63]).

Les érythroblastes les plus immatures, les basophiles, expriment à leur surface des récepteurs de mort Fas dont l'activation par leur ligand Fas-L génère une cascade de signalisation conduisant à l'apoptose. Ce ligand Fas-L est exprimé par les érythroblastes en fin de différenciation, les polychromatophiles et les acidophiles. Au sein de la moelle osseuse, les érythroblastes matures et immatures sont directement en contact. Cette organisation spatiale leur permet d'interagir directement entre eux, notamment par l'interaction Fas/Fas-L : en présentant le ligand Fas-L aux récepteurs Fas des érythroblastes immatures voisins, les érythroblastes matures exercent un rétro contrôle sur le taux de précurseurs érythroblastiques immatures en induisant l'arrêt de leur maturation et leur apoptose, permettant ainsi de freiner l'érythropoïèse. Cependant l'érythropoïétine étant capable de bloquer en partie le signal apoptotique généré par l'interaction Fas/Fas-L, ce rétro contrôle sera fonction des taux relatifs d'érythropoïétine et de Fas-L présents dans l'environnement des précurseurs érythroblastiques : en présence de faibles concentrations en érythropoïétine l'interaction

Fas/Fas-L induira l'apoptose des érythroblastes immatures tandis qu'en présence d'une concentration normale ou importante en érythropoïétine l'interaction Fas/Fas-L ne conduira qu'à un blocage de leur maturation [48,51,58,59].

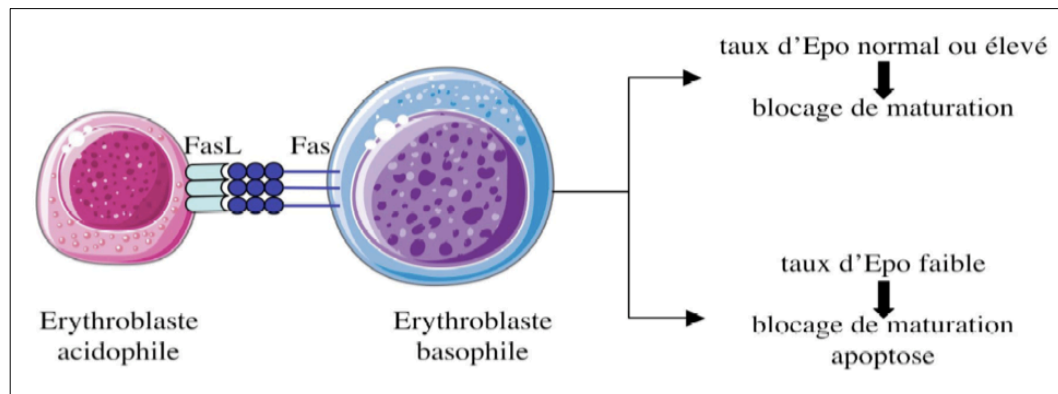


Figure 18 : Régulation négative de l'érythropoïèse par l'interaction Fas/Fas-L des érythroblastes (reproduit de [59]).

2 L'érythropoïétine

L'érythropoïétine est le principal facteur intervenant dans la régulation de l'érythropoïèse. C'est en 1906 que deux scientifiques français, Clotilde-Camille Deflandre et Paul Carnot ont présenté leurs travaux et émis le postulat de l'existence d'un facteur sanguin capable de stimuler la production de globules rouges qu'ils nomment « hémopoïétine ». Leurs expériences avaient révélé que l'injection d'un sérum provenant de lapins anémiés à des lapins normaux engendrait une augmentation du nombre de globules rouges de ces derniers, suggérant ainsi que le sérum de lapin anémié contenait une substance capable de stimuler la production de globules rouges. Les résultats de leurs travaux n'ayant pas été reproduits rapidement par d'autres scientifiques, il fallut attendre 1948 pour que deux physiologistes finlandaises, Eva Bonsdorff et Eeva Jalavisto, confirment et poursuivent ces travaux, introduisant le terme plus spécifique d'érythropoïétine (de érythropoïèse : du grec *eruthros*, rouge et *poïésis*, action de faire) [64–66].

Après avoir été isolée à partir de plasma de mouton en 1971 par le biochimiste américain Eugene Goldwasser et son équipe, l'érythropoïétine est extraite d'urines de patients anémiques en 1977 par Taquai Miyake, Charles K.-H. Kung et Eugene Goldwasser : pour purifier 8 milligrammes d'érythropoïétine, ils avaient alors utilisé 2550 litres d'urines collectées chez des patients anémiques [4].

2.1 Structure de l'érythropoïétine

L'érythropoïétine est une glycoprotéine de 30,4 kilodaltons. Le gène de l'érythropoïétine situé chez l'humain sur le chromosome 7 code pour une prohormone²⁵ de 193 acides aminés. Suite à un premier clivage de 27 acides aminés puis un second clivage de l'arginine situé à la partie C-terminale, l'érythropoïétine active est constituée d'un enchaînement de 165 acides aminés. La partie polysaccharidique de la glycoprotéine qui représente 39% de son poids moléculaire est constituée de 4 chaînes oligosaccharidiques connectées à 4 sites précis invariables de l'enchaînement peptidique. Plusieurs isoformes d'érythropoïétines coexistent. Elles sont définies par l'hétérogénéité de leurs 4 enchaînements oligosaccharidiques tandis que leur séquence peptidique est constante. *In vitro*, la structure peptidique de l'érythropoïétine peut se lier seule à son récepteur et stimuler l'érythropoïèse tandis qu'*in vivo* la partie polysaccharidique de la glycoprotéine est déterminante pour sa stabilité et permet de moduler son affinité pour le récepteur à l'érythropoïétine EpoR [49,65,67].

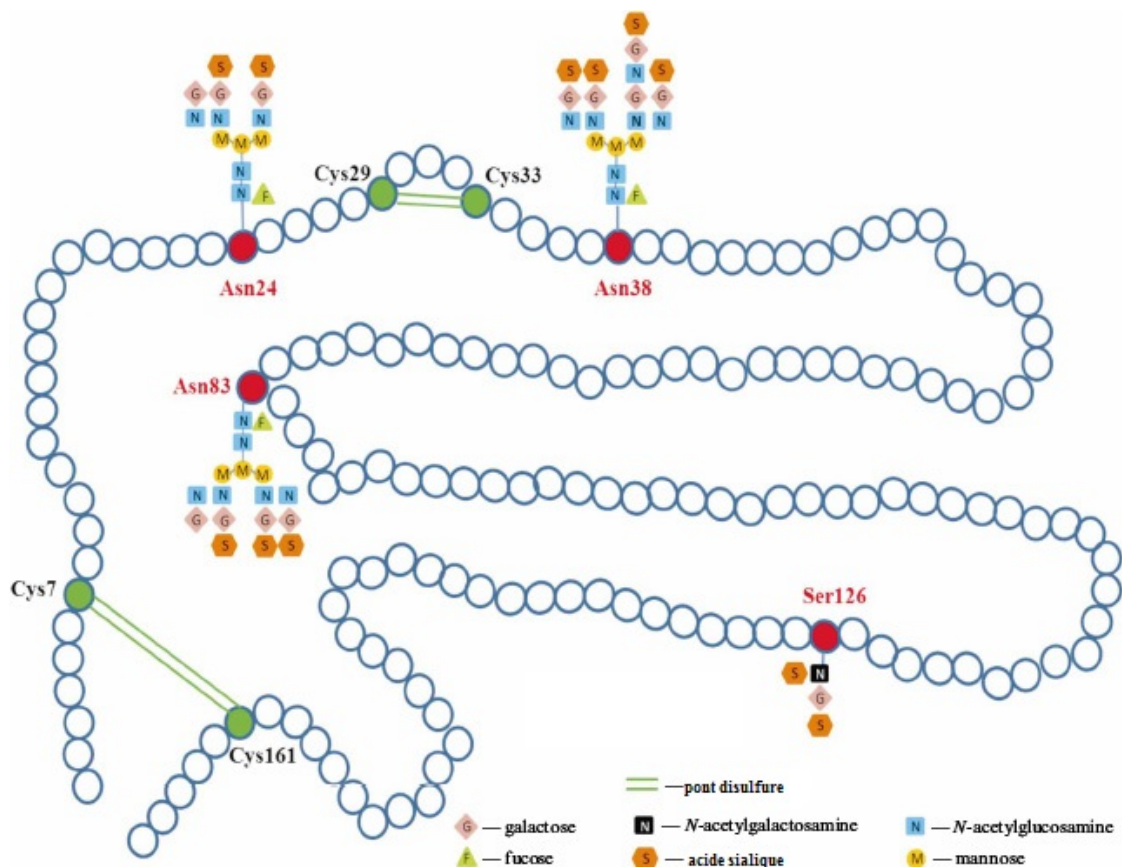


Figure 19 : Structure schématique de l'érythropoïétine (adapté de [68]).

²⁵ Précurseur inactif d'une hormone.

2.2 Régulation de l'expression et de la sécrétion de l'érythropoïétine

Par leurs expériences de néphrectomies bilatérales chez l'animal, L.O. Jacobson et coll. ont suggéré en 1957 que le rein soit la principale source de production de l'érythropoïétine. Dans un même temps, ils avancèrent l'hypothèse d'une régulation de la production de l'hormone par la balance entre besoin et apport d'oxygène aux tissus de l'organisme [69]. Les recherches des années qui suivirent ont permis de préciser le lien entre le manque d'oxygène et l'augmentation de la production d'érythropoïétine ainsi que d'en comprendre les mécanismes [51].

Réalisée principalement par le rein, la synthèse de l'érythropoïétine est majoritairement stimulée par la baisse de la pression partielle en oxygène dans le parenchyme rénal. Il existe ainsi une boucle de régulation endocrine : le rein étant l'organe producteur de l'hormone, l'érythropoïétine qui agira à distance au niveau de la moelle osseuse pour stimuler la production d'érythrocytes. Les érythrocytes ainsi libérés vont permettre *via* l'hémoglobine qu'ils renferment une meilleure oxygénation des tissus de l'organisme. Cette oxygénation régulera en retour à la baisse la production d'érythropoïétine par le rein. De la sorte, il existe une relation inverse entre le taux d'hémoglobine circulante et la concentration sérique d'érythropoïétine [49,54,59,65].

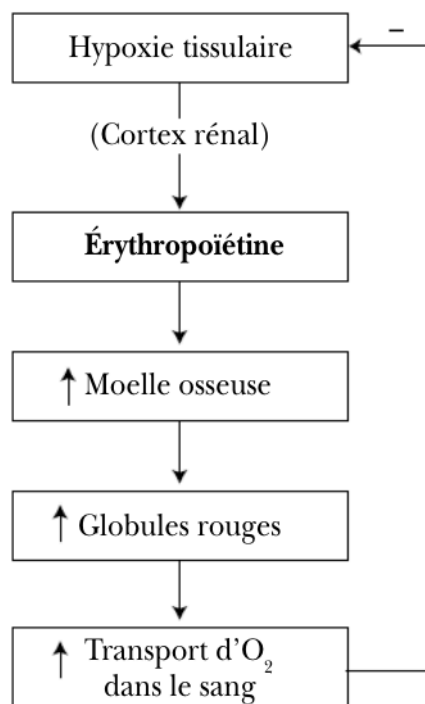


Figure 20 : Boucle de régulation de la production des globules rouges par l'hypoxie tissulaire (reproduit de [10]).

Il n'y a pas de réserves intracellulaires d'érythropoïétine, ainsi l'hypoxie stimule rapidement la transcription du gène de l'érythropoïétine puis sa sécrétion. Chez l'adulte, la production de l'érythropoïétine est assurée pour l'essentiel, soit environ 90 %, par les cellules

fibroblastiques péri-tubulaires du cortex et de la médullaire externe du rein. Cette population de cellules spécialisées est sensible à la pression partielle d'oxygène présente dans les capillaires péri-tubulaires : une baisse de la quantité d'oxygène délivrée aux fibroblastes péri-tubulaires induit l'augmentation de leur production d'érythropoïétine. Dans une moindre mesure, l'érythropoïétine est produite par les hépatocytes et les cellules interstitielles du foie, notamment dans des situations d'hypoxie²⁶ sévère. On retrouve également une expression à plus faible degré du gène de l'érythropoïétine au niveau de la rate, des poumons, du cerveau et des testicules. Ces contributions à la production d'érythropoïétine restent toutefois minimes en comparaison à la production rénale d'érythropoïétine et ne suffiraient pas à assurer le maintien de l'hématocrite²⁷ en l'absence de production rénale [51,53,65,70].

L'expression du gène codant pour l'érythropoïétine est régulée par un facteur de transcription HIF *Hypoxia Inducible Factor*. Les facteurs de transcription HIF sont des hétérodimères composés d'une sous-unité régulatrice α et d'une sous-unité β . La stabilité de la sous-unité HIF- α est régulée par l'hypoxie tandis que la stabilité de la sous-unité HIF- β est constante. En présence d'oxygène la sous-unité régulatrice HIF- α est très instable, elle est rapidement hydroxylée par une prolyl-hydroxylase PHD, une enzyme dépendante de l'oxygène mais aussi de cofacteurs comme le fer, l'ascorbate et le 2-oxoglutarate, puis elle est liée par la protéine Von Hippel-Lindau pVHL, facilitant son ubiquitination²⁸ qui mènera à la dégradation de cette sous-unité HIF- α par le protéasome²⁹. En situation d'hypoxie, la diminution de la quantité d'oxygène diffusant dans le cytosol inhibe l'hydroxylation de la sous-unité HIF- α qui n'est alors plus dégradée. Elle peut ainsi être transloquée³⁰ dans le noyau cellulaire où elle se liera à une sous-unité HIF- β . L'hétérodimère HIF ainsi formé est capable de se lier à la région promotrice³¹ HRE *Hypoxia Response Element* du gène de l'érythropoïétine et, en présence d'autres cofacteurs, d'en déclencher la transcription et l'expression [49,53,61,65].

²⁶ Insuffisance d'apport en oxygène aux tissus de l'organisme.

²⁷ Proportion d'érythrocytes dans le sang. Issue du rapport entre le volume occupé par les érythrocytes et le volume sanguin total.

²⁸ Liaison d'une molécule d'ubiquitine sur une protéine qui induit son « étiquetage » comme protéine à détruire par le protéasome.

²⁹ Complexe protéique intracellulaire chargé de la dégradation des protéines.

³⁰ Déplacement d'un endroit de la cellule à un autre.

³¹ Courte séquence d'ADN située à proximité d'un gène qui est nécessaire à la transcription de celui-ci.

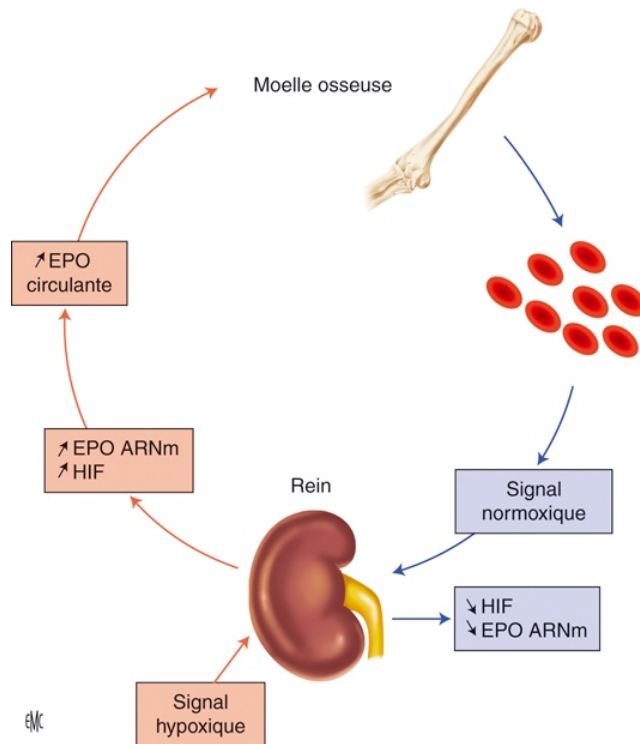


Figure 21 : Influence de l'oxygénation tissulaire sur le facteur HIF et l'expression de l'érythropoïétine au niveau du rein (reproduit de [65]).

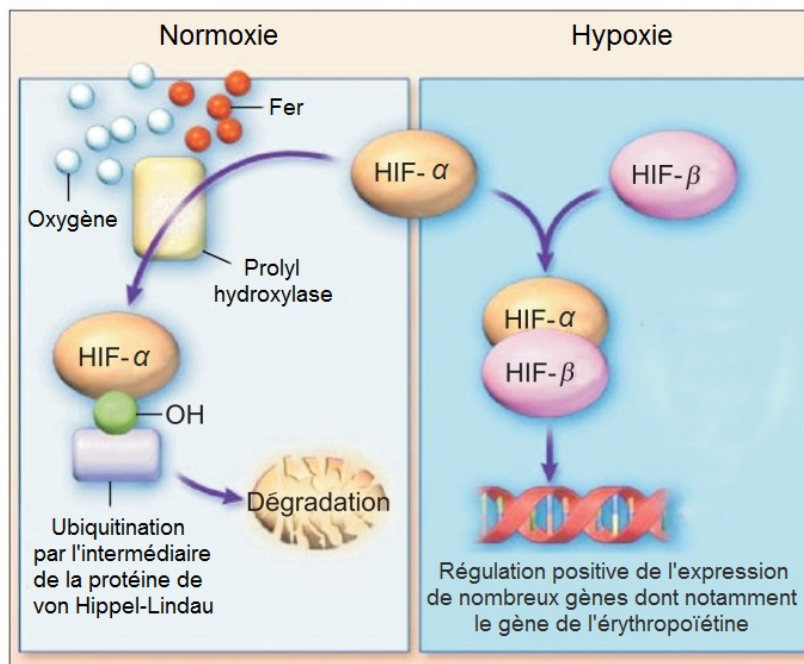


Figure 22 : Régulation du facteur de transcription HIF (adapté de [71]).

L'effet du complexe HIF n'est pas cantonné à l'activation de la transcription du gène de l'érythropoïétine ; en réponse à l'hypoxie, il intervient dans l'activation de la transcription de nombreux autres gènes qui participent notamment à l'angiogenèse, la synthèse de vasodilatateurs, le métabolisme du glucose, la synthèse de l'hème ou encore la stimulation de l'absorption du fer [54,55].

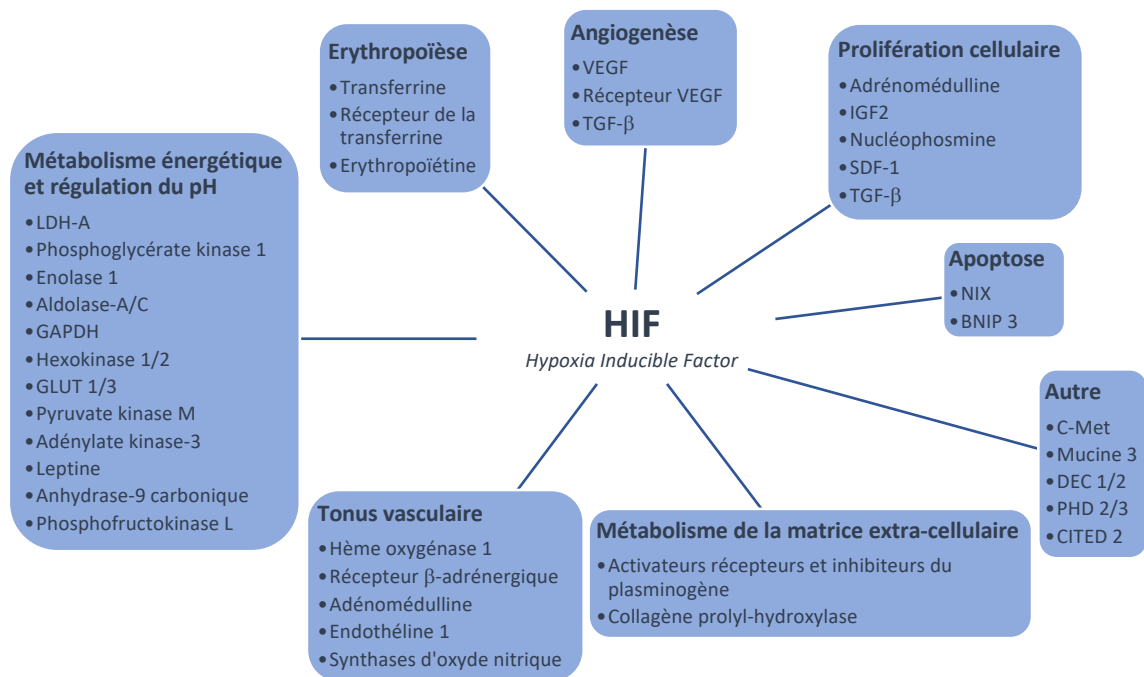


Figure 23 : Principaux gènes cibles de HIF (adapté de [51]).

2.3 Mécanisme d'action de l'érythropoïétine

L'érythropoïétine exerce son action en se liant au récepteur à l'érythropoïétine EpoR. Le récepteur à l'érythropoïétine est un homodimère transmembranaire composé de deux chaînes glycoprotéiques de structure identique. Chacune de ces deux chaînes possède un domaine extracellulaire assurant la liaison avec l'érythropoïétine : une molécule d'érythropoïétine s'associe au domaine extracellulaire de chacune des deux chaînes qui composent le récepteur, un domaine transmembranaire, et un domaine intracellulaire associé à une protéine JAK2 *Janus Kinase 2* de type tyrosine kinase. La fixation de l'érythropoïétine sur son récepteur provoque une modification de conformation de celui-ci, rapprochant les deux domaines intracellulaires et les deux sous-unités JAK2 du récepteur. Ce rapprochement des deux kinases JAK2 permet leur activation par transphosphorylation³², entraînant une cascade de transduction du signal qui activera de multiples voies de signalisation. Ainsi, la voie JAK2/STAT5 permet notamment par la dimérisation de la protéine STAT5 *Signal Transducer and Activator of Transcription 5* d'induire, en synergie avec GATA1, l'expression de protéines fondamentales pour le contrôle de l'érythropoïèse comme la protéine anti-apoptotique Bcl-xL. La cascade de signalisation implique également l'activation des voies PI3K/AKT et RAS/MAPK essentielles pour la différenciation, la prolifération et la survie des progéniteurs érythroïdes [49,51,62,65].

³² Phosphorylation conjointe d'une kinase JAK2 par la kinase associée à l'autre domaine intracellulaire du récepteur.

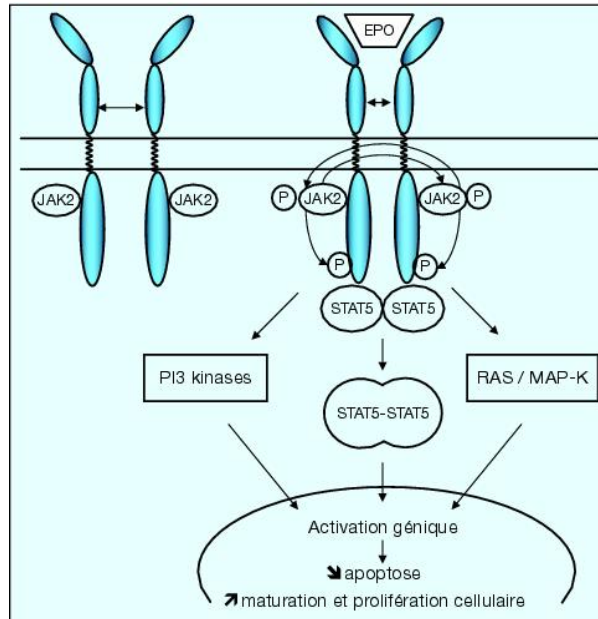


Figure 24 : Mécanisme de l'action de l'érythropoïétine sur son récepteur EpoR (reproduit de [72]).

Au-delà de son expression au niveau du système hématopoïétique, le récepteur à l'érythropoïétine EpoR est également présent en faible quantité sur de nombreux tissus : système nerveux central, vaisseaux sanguins, cœur, foie. Plusieurs travaux sont en cours afin d'établir plus précisément les effets extra-hématopoïétiques de l'érythropoïétine [49,51,65].

2.4 Catabolisme de l'érythropoïétine endogène

Une faible quantité de l'érythropoïétine circulante est dégradée par voie hépatique et rénale. Le catabolisme hépatique de l'érythropoïétine est assuré par les hépatocytes après déglycosylation et surtout désialylation³³ de la partie polysaccharidique de l'érythropoïétine dans la circulation sanguine. La majorité de l'érythropoïétine circulante est cependant dégradée suite à sa liaison au récepteur EpoR de ses cellules cibles [49].

Après liaison de l'érythropoïétine, l'activation du récepteur de l'érythropoïétine est de courte durée. La partie intracellulaire du récepteur de l'érythropoïétine est ainsi rapidement ubiquitinée puis dégradée par le protéasome. Il s'en suit une internalisation rapide de la partie restante du complexe érythropoïétine-récepteur à l'érythropoïétine dans une vésicule d'endocytose qui sera ensuite dégradée par le lysosome. Toutefois, une partie de l'érythropoïétine internalisée de la sorte n'est pas dégradée et sera resécrétée [49,51,65,73].

3 Insuffisance rénale chronique et défaut d'érythropoïèse

L'anémie rencontrée dans l'insuffisance rénale chronique est essentiellement attribuable à la diminution de la production rénale d'érythropoïétine. Le taux sérique d'érythropoïétine

³³ Perte des acides sialiques qui composent et protègent la partie polysaccharidique de la glycoprotéine.

endogène étant ainsi diminué, l'érythropoïèse est insuffisamment stimulée et ne permet pas de compenser l'hémolyse continue des hématies sénescents. Le déficit de production d'érythropoïétine par les reins est croissant avec la progression de l'insuffisance rénale. Des travaux récents suggèrent que cette diminution de production d'érythropoïétine ne serait pas liée à une incapacité des cellules fibroblastiques péri-tubulaires du rein à la produire, mais serait plutôt liée à une altération de la signalisation de réponse à l'hypoxie [3,74,75].

Au-delà du déficit de production d'érythropoïétine, il est important de noter que les causes de cette anémie sont souvent plus complexes et multifactorielles. Elle est ainsi favorisée par l'accumulation de toxines urémiques chez l'insuffisant rénal chronique qui diminuent la durée de vie des hématies et perturbent l'érythropoïèse. En réduisant l'accumulation de ces toxines urémiques lors de l'initiation des séances de dialyse ou en améliorant l'efficacité d'une dialyse déjà instaurée, on observe une amélioration de l'anémie [3,74,76].

A ces mécanismes, peuvent s'ajouter d'autres facteurs susceptibles de contribuer à cette anémie : un déficit de fer disponible pour l'érythropoïèse par carence martiale absolue ou fonctionnelle, des déficits nutritionnels et vitaminiques, une hyperparathyroïdie secondaire prolongée responsable d'une fibrose médullaire, un hypersplénisme, des séances de dialyse inadéquates ou encore des pertes de sang occultes ou chroniques, et notamment les pertes de sang minimales, mais répétées liées aux séances d'hémodialyse ainsi qu'aux fréquents prélèvements sanguins de contrôle [3,77].

Partie C : Les agents stimulant l'érythropoïèse

Jusqu'à l'arrivée des agents stimulant l'érythropoïèse, l'anémie était sans doute la complication qui altérait le plus la qualité de vie des patients en insuffisance rénale terminale, notamment par la sensation de fatigue permanente qu'elle induit. La mise sur le marché en 1988 du premier agent stimulant l'érythropoïèse, l'érythropoïétine recombinante, a introduit la possibilité d'un apport exogène d'érythropoïétine et a été une avancée médicale et scientifique majeure qui a révolutionné la prise en charge de l'anémie de l'insuffisant rénal chronique. Les agents stimulant l'érythropoïèse, molécules à activité érythropoïétique, ont de la sorte permis de largement réduire le recours aux transfusions sanguines, sources de réactions transfusionnelles, de transmissions d'agents infectieux, de surcharges en fer, mais aussi d'immunisations problématiques chez les patients candidats à une transplantation rénale. Les agents stimulant l'érythropoïèse aujourd'hui disponibles font ainsi partie des piliers de la prise en charge des complications de l'insuffisance rénale chronique et le développement de nouvelles molécules à action érythropoïétique a permis et permettra de prévenir l'anémie de l'insuffisant rénal chronique de manière de plus en plus simple et efficace [3,51,74,78].

1 Les différents agents stimulant l'érythropoïèse disponibles

Sur le marché du médicament français, on compte actuellement deux types d'agents stimulant l'érythropoïèse autorisés dans l'indication de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale. Issus des progrès de la biotechnologie, ils empruntent chacun la voie du récepteur à l'érythropoïétine en déclenchant les mêmes voies de signalisation que l'érythropoïétine endogène. On distingue ainsi les époétines, à demi-vie³⁴ courte et les analogues de l'érythropoïétine, agents stimulant l'érythropoïèse à action prolongée. [78–80]

1.1 Médicaments issus des biotechnologies

L'ensemble des agents stimulant l'érythropoïèse actuellement disponibles en France sont des biomédicaments : ce sont des médicaments issus des biotechnologies et des connaissances acquises sur le génome humain dont la substance active est produite à partir de matière biologique vivante. Les molécules obtenues par ces technologies sont en général de poids moléculaire élevé, de formule chimique et de conformation spatiale complexes qui ne peuvent être, ou difficilement, obtenues par la chimie de synthèse. Les biotechnologies permettent de produire en quantité suffisante des composés similaires à des substances biologiques existantes telles que certaines protéines ayant des rôles physiologiques très importants [79,81,82].

³⁴ Temps nécessaire pour que la concentration plasmatique d'une substance administrée soit diminuée de la moitié de sa valeur initiale.

Pour produire des biomédicaments, on utilise notamment la technique de l'ADN recombinant : le code génétique étant universel, on prélève un gène d'intérêt humain, en l'occurrence le gène codant pour l'érythropoïétine, que l'on insert au génome de levures, bactéries ou autres cellules. Ces cellules seront alors amenées à se multiplier et à synthétiser la protéine issue de l'expression du gène transféré. On choisit ainsi des cellules se multipliant rapidement et capables de produire en quantité importante la substance souhaitée. En outre, la cellule hôte doit être capable d'exécuter correctement les instructions portées par le gène introduit mais également d'effectuer les possibles modifications post-traductionnelles nécessaires afin de produire une protéine au plus proche de sa structure naturelle. Pour produire des protéines simples, l'utilisation de levures ou de bactéries conviendra. Les protéines plus complexes de type glycoprotéine, qui nécessitent un repliement conformationnel et qui, tel que l'érythropoïétine, sont porteuses de résidus saccharidiques complexes, ne peuvent quant à elles être produites uniquement dans des cellules de mammifères qui sont dotées de capacités de glycosylation très proches de celles des cellules humaines. Après un temps donné de croissance cellulaire, on « récolte » les cellules puis on y extrait la substance d'intérêt qui sera isolée par de multiples étapes de purification [81–83].

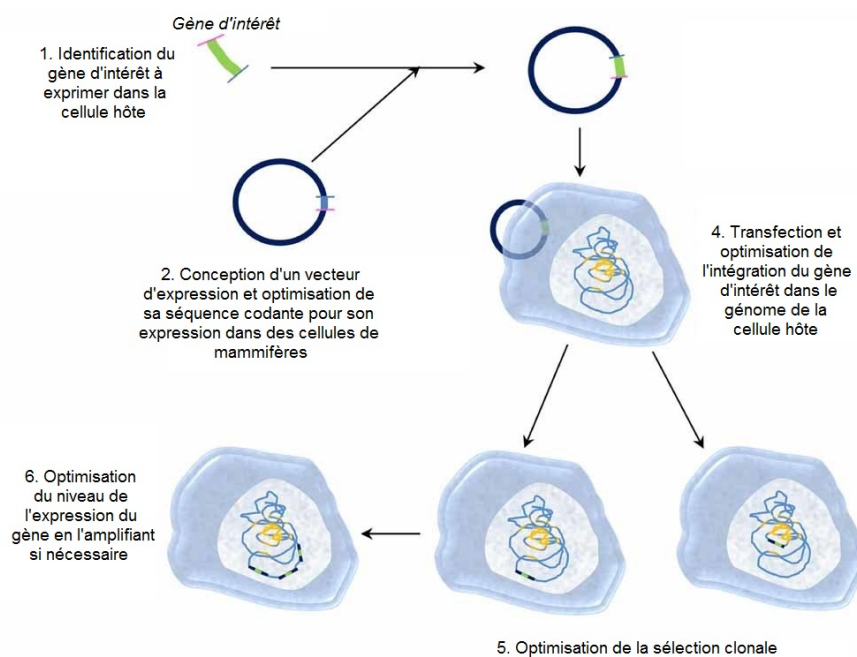


Figure 25 : Technique de l'ADN recombinant en utilisant des cellules de mammifères (adapté de [84]).

1.2 Époétines

La dénomination époétine a été définie par l'Organisation Mondiale de la Santé comme la DCI : la Dénomination Commune Internationale des érythropoïétines de synthèse rHuEPO : *Recombinant Human Erythropoietin*, obtenues par biotechnologie dont la séquence en acides aminés est semblable à celle des 165 acides aminés de l'érythropoïétine humaine endogène. Ces époétines diffèrent cependant de l'érythropoïétine humaine endogène au niveau de leur

glycosylation. En effet, la glycosylation des époétines est influencée par leur procédé de fabrication, la cellule hôte utilisée et les conditions de culture. Ainsi, les cellules utilisées pour faire exprimer le gène de l'érythropoïétine ne possédant pas exactement le même matériel enzymatique que les cellules rénales humaines, on retrouve des variations au niveau des schémas de glycosylation des différentes époétines. Ces différences peuvent également être observées d'un lot à l'autre pour une même spécialité d'époétine. Toutefois, ces légères différences n'ont pas de traduction clinique significative en termes d'efficacité : ainsi les époétines présentent une activité biologique *in vivo* similaire à celle de l'érythropoïétine endogène. Les règles de définition des dénominations communes internationales de l'OMS différencient les époétines de schémas de glycosylation distincts par une lettre grecque qui suit le terme époétine : époétine α , époétine β , époétine δ ,... [51,83,85].

Le gène de l'érythropoïétine humaine fut identifié et isolé en 1983 par l'équipe du Docteur Fu-Kuen Lin du laboratoire Amgen, ouvrant la voie du développement de l'érythropoïétine recombinante humaine. Rapidement, deux équipes réussirent à cloner ce gène et le transférer par transfection virale dans des cellules animales permettant son expression en quantité importante. Ceci conduit à une production de l'érythropoïétine recombinante humaine en tant que médicament à l'échelle industrielle, initiant rapidement la mise en place d'essais cliniques. Les résultats des deux premières études cliniques réalisées furent publiés en 1986 et 1987. Ils confirmèrent l'efficacité et la sécurité de l'emploi de l'érythropoïétine recombinante humaine dans le traitement de l'anémie chez l'insuffisant rénal chronique hémodialysé [51,86,87].

Dès 1988, la première érythropoïétine recombinante humaine, l'époétine alfa, développée par le laboratoire Amgen obtient une AMM, Autorisation de Mise sur le Marché français pour le traitement de l'anémie chez l'insuffisant rénal chronique dialysé. En 1990, c'est au tour de l'époétine bêta, développée par Genetics Institute d'être autorisée à la mise sur le marché. Les époétines alfa et bêta sont toutes les deux produites par la technique de l'ADN recombinant dans une lignée cellulaire issue d'ovaires de hamster de Chine : les cellules CHO, *Chinese Hamster Ovary*, qui permettent une productivité élevée tout en assurant une fidélité de glycosylation satisfaisante par comparaison à la glycosylation de l'érythropoïétine humaine endogène. La première époétine alfa à avoir été disponible est commercialisée en France par le laboratoire Janssen-Cilag sous le nom commercial d'Eporex®. Quant à l'époétine bêta, elle fut initialement commercialisée par le laboratoire Boehringer Mannheim sous le nom commercial de Recormon® puis en 1997, après une optimisation de sa formulation, cette spécialité est devenue NeoRecormon® commercialisée aujourd'hui par Roche [51,80,83,85,87].

Une troisième époétine, l'époétine delta a été autorisée à la mise sur le marché en 2002 et commercialisée en France en 2007 par le laboratoire Shire sous le nom commercial Dynepo®. Contrairement aux époétines alfa et bêta, l'époétine delta est synthétisée avec une technique d'activation génique qui utilise une lignée cellulaire humaine de fibrosarcome³⁵ (lignée HT1080) lui conférant un schéma de glycosylation plus proche de celui de l'érythropoïétine humaine endogène. Les avantages cliniques de ce profil de glycosylation n'ont cependant pas été démontrés. En 2009, sur décision du laboratoire Shire, la commercialisation de la spécialité Dynepo® a été interrompue [51,80,88,89].

En 2009, une nouvelle époétine a été autorisée à la mise sur le marché en France, l'époétine thêta. Produite également sur des cellules d'ovaire de hamster de Chine CHO, son profil de glycosylation diffère néanmoins de celui de l'époétine alfa ou de l'époétine bêta. L'époétine thêta était commercialisée à l'origine par le laboratoire Ratiopharm sous le nom commercial Eporatio®. C'est aujourd'hui le laboratoire Teva qui commercialise Eporatio® en France, suite à l'acquisition de Ratiopharm par Teva en 2010 [90].

Au niveau pharmacocinétique, ces époétines présentent une demi-vie relativement courte, 4 à 13 heures lors d'une administration intraveineuse et 13 à 41 heures pour une administration par voie sous-cutanée, qui impose dans un schéma d'administration optimal leur injection deux à trois fois par semaine [5,80,90].

1.3 Analogues de l'érythropoïétine

La nécessité d'une administration le plus communément bi- ou trihebdomadaire des époétines constitue un inconvénient majeur. La recherche pharmaceutique s'est ainsi attachée à modifier la molécule de l'érythropoïétine recombinante afin d'en améliorer le profil pharmacocinétique. Deux nouveaux agents stimulant l'érythropoïèse ont ainsi été développés permettant d'allonger artificiellement la demi-vie des époétines disponibles tout en conservant leurs propriétés biologiques de stimulation de l'érythropoïèse : la darbépoétine alfa et une version pégylée³⁶ de l'époétine bêta, la méthoxy-polyéthylène glycol-époétine bêta. En dépit d'une affinité pour les récepteurs de l'érythropoïétine plus faible, leur durée d'action se trouve prolongée, permettant une utilisation clinique facilitée par l'espacement de leur administration qui améliore de fait le confort du patient. Ces injections plus espacées contribuent à diminuer la variabilité du taux d'hémoglobine sanguin qui se rapproche ainsi de sa remarquable stabilité en conditions physiologiques [6,51,76,80].

³⁵ Tumeur maligne des tissus conjonctifs qui se caractérise par une différenciation purement fibroblastique.

³⁶ Conjugaison d'un composé à une ou plusieurs chaînes de polyéthylène glycol.

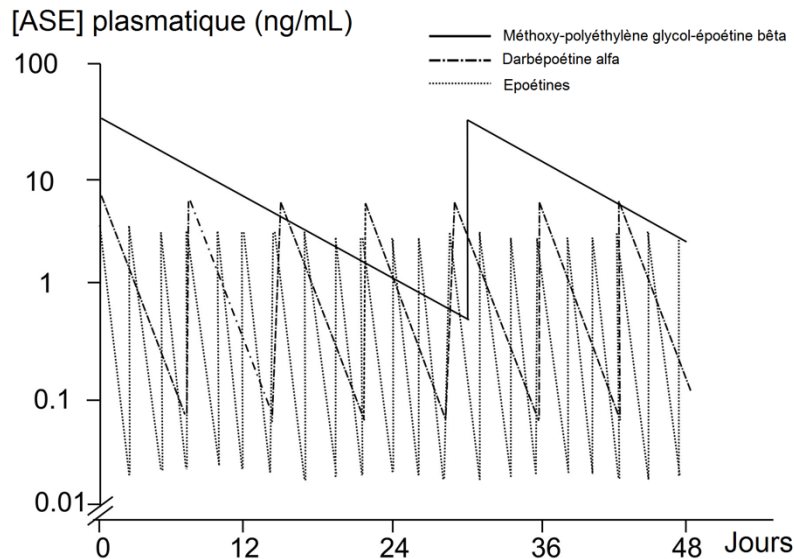


Figure 26 : Schématisation de l'influence du rythme d'administration des différents agents stimulant l'érythropoïèse sur les variations de leur taux plasmatique dans le temps (adapté de [91]).

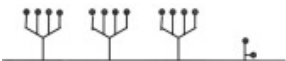
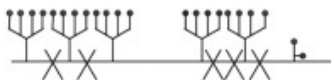
1.3.1 Darbépoétine alfa

Commercialisée par le laboratoire Amgen sous le nom commercial Aranesp®, la darbépoétine alfa, parfois nommée par l'acronyme NESP de l'anglais *Novel Erythropoiesis Stimulating Protein* : nouvelle protéine stimulant l'érythropoïèse, a été autorisée en France à la mise sur le marché en 2001. Il s'agissait du premier agent stimulant l'érythropoïèse présentant une demi-vie prolongée à entrer sur le marché du médicament [5,80].

La darbépoétine alfa est un analogue hyperglycosylé de l'érythropoïétine recombinante produit dans des cellules CHO par la technique de l'ADN recombinant. Elle stimule l'érythropoïèse selon le même mécanisme que l'érythropoïétine endogène. Par mutagenèse dirigée³⁷, le gène de l'érythropoïétine a été modifié conduisant à une modification de la séquence d'acides aminés de la protéine produite. Sur cette séquence, cinq acides aminés sont ainsi substitués, offrant deux sites de glycosylation supplémentaire. La darbépoétine alfa se distingue ainsi des epoétines par la présence de deux chaînes glucidiques supplémentaires sur son squelette peptidique. Elle comporte ainsi un total de 6 chaînes glycosylées tandis que l'érythropoïétine endogène et les epoétines n'en possèdent que 4. Cela confère à la darbépoétine alfa un poids moléculaire supérieur à celui de l'érythropoïétine endogène : 37,1 kDa contre 30,4 kDa. En lien avec ses deux chaînes glycosylées supplémentaires, la darbépoétine alfa comporte également davantage d'acides sialiques : au maximum 22 contre 12 au maximum pour l'érythropoïétine endogène [5,6,51,75,80].

³⁷ Technique de modification de la séquence d'ADN par introduction artificielle de mutations précises.

Tableau IV : Différences de structure entre l'érythropoïétine endogène et la darbépoétine alfa (adapté de [5,92]).

	Érythropoïétine endogène	Darbépoétine alfa
Longueur de la chaîne peptidique	165 acides aminés	165 acides aminés dont 5 substitués
Nombres de chaînes glycosidiques	4 chaînes oligosaccharidiques	6 chaînes oligosaccharidiques
Poids moléculaire moyen	30,4 kDa	37,1 kDa
Pourcentage de glycosylation	39 % glycosylée	52 % glycosylée
Quantité maximale d'acides sialiques	14 acides sialiques	21 acides sialiques
Représentation schématique		

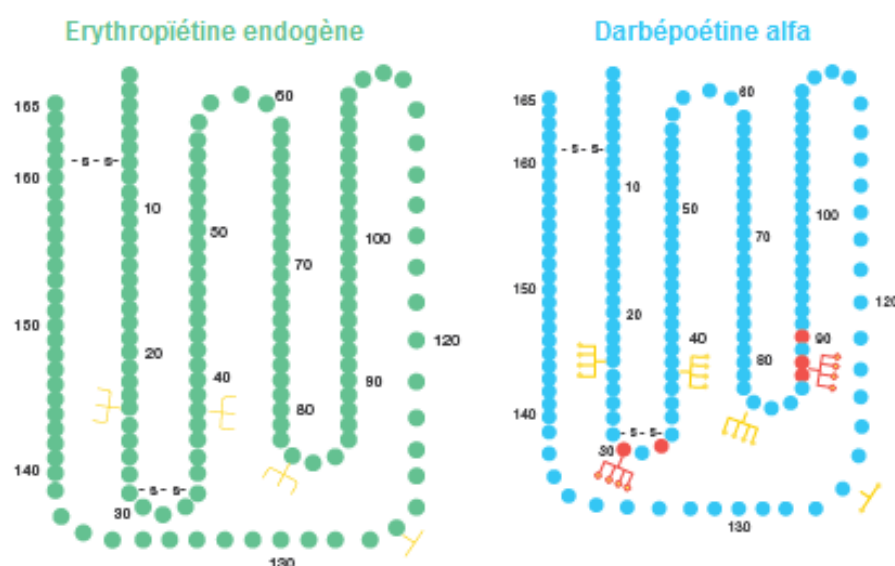


Figure 27 : Représentation schématique de l'érythropoïétine endogène et de la darbépoétine alfa faisant apparaître les 5 acides aminés substitués et les deux chaînes oligosaccharidiques supplémentaires de la darbépoétine alfa (adapté de [93]).

Son pourcentage de glycosylation supérieur et sa teneur en acides sialiques augmentée se traduisent par une affinité 6 fois moindre pour le récepteur membranaire à l'érythropoïétine EpoR [49] : la darbépoétine se détache plus facilement de son récepteur après avoir déclenché sa signalisation interne, échappant de fait davantage à la dégradation lysosomale après internalisation du récepteur et de son ligand dans les cellules cibles. Ainsi, à dose molaire administrée équivalente, la concentration en darbépoétine reste supérieure à la concentration minimale nécessaire pour stimuler l'érythropoïèse pendant davantage de temps qu'avec une époétine. La demi-vie de la darbépoétine alfa est ainsi 3 à 4 fois supérieure à celles des époétines : 21 heures lors d'une administration intraveineuse et 73 heures pour la voie sous-cutanée [94], permettant une administration moins fréquente tout en obtenant une activité biologique similaire. Son schéma d'administration chez les patients insuffisants rénaux

chroniques est d'une fois par semaine ou une fois toutes les deux semaines voire une fois par mois chez les patients non dialysés [5,51,75,80,94].

1.3.2 Méthoxy-polyéthylène glycol-époétine bêta

Commercialisée par le laboratoire Roche sous le nom commercial Mircera®, la méthoxy-polyéthylène glycol-époétine bêta, parfois nommée sous l'acronyme CERA de l'anglais *Continuous Erythropoietin Receptor Activator* : activateur continu du récepteur à l'érythropoïétine, a été autorisée en France à la mise sur le marché en 2007 [5,87].

La méthoxy-polyéthylène glycol-époétine bêta est constituée d'une glycoprotéine d'époétine bêta sur laquelle a été fixée de manière covalente une chaîne polymérique soluble de polyéthylène glycol : PEG. Cette technique appelée pégylation est également utilisée pour améliorer les caractéristiques pharmacocinétiques de plusieurs autres protéines à demi-vie courte utilisées en thérapeutique. La méthoxy-polyéthylène glycol-époétine bêta présente un poids moléculaire de 60 kDa, soit environ le double du poids moléculaire de l'époétine bêta [5,6,80].

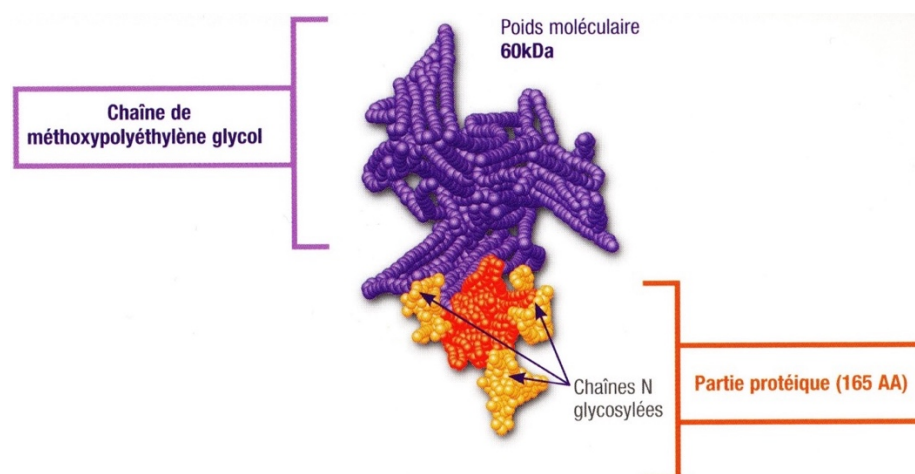


Figure 28 : Représentation schématique de la méthoxy-polyéthylène glycol-époétine bêta (adapté de [95]).

En plus de diminuer son élimination rénale et sa protéolyse³⁸ en milieu sérique, la pégylation permet surtout une moindre affinité de la méthoxy-polyéthylène glycol-époétine bêta pour les récepteurs à l'érythropoïétine : son affinité en est 48 fois plus faible comparée à celle de l'époétine bêta [49]. La méthoxy-polyéthylène glycol-époétine bêta présente ainsi une activité au niveau de ces récepteurs différente de celle de l'érythropoïétine endogène et de celle des époétines : elle se caractérise par une association plus lente et une dissociation plus rapide du récepteur. Cela permet à la méthoxy-polyéthylène glycol-époétine bêta de se fixer sur le récepteur à l'érythropoïétine puis de s'en détacher plus rapidement avant d'être internalisé, évitant de ce fait sa dégradation lysosomale. La persistance de la

³⁸ Dégradation des protéines par l'action d'enzymes.

méthoxy-polyéthylène glycol-époétine bêta dans la circulation lui permettra de se lier et de stimuler à nouveau d'autres récepteurs de l'érythropoïétine. Cela conduit à des cycles répétés de liaison, stimulation et dissociation du récepteur permettant une stimulation de l'érythropoïèse plus importante. La méthoxy-polyéthylène glycol-époétine bêta présente ainsi une demi-vie prolongée, 134 heures pour une administration intraveineuse et 139 à 142 heures pour la voie sous-cutanée, lui permettant de n'être injectée qu'une fois par mois tout en corrigeant efficacement et de façon stable l'anémie chez les patients en insuffisance rénale chronique [5,49,80,96].

1.4 Biosimilaires

L'expiration du brevet d'exploitation de l'époétine alfa a permis le développement d'époétines dites biosimilaires. Un médicament biosimilaire est une « copie » d'un médicament biologique de référence dont le brevet est tombé dans le domaine public. Il présente ainsi la même composition qualitative relative et quantitative en substance active, mais également la même forme pharmaceutique que son médicament de référence. Contrairement au médicament générique qui est synthétisé au moyen d'un processus chimiquement reproductible, un biosimilaire ne peut être strictement identique à une substance active d'origine biologique ou issue des biotechnologies et de la technique de l'ADN recombinant. En effet un médicament biologique étant produit par des organismes vivants, sa structure, complexe et de poids moléculaire élevé, est directement définie par la totalité de son processus de production, qui ne peut être dupliqué avec exactitude. Un biosimilaire ne peut ainsi donc pas être considéré de la même manière qu'un médicament générique mais bien comme un « similaire » à son médicament biologique de référence [5,87,97,98].

Ne correspondant pas à la définition du médicament générique, les biosimilaires ne sont pas inscrits au répertoire des médicaments génériques établi par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, l'ANSM. Ils sont en revanche inscrits sur la liste de référence des groupes biologiques similaires de l'ANSM. Selon l'article L. 5125-23-2 du code de la santé publique, sur l'initiative du prescripteur, l'interchangeabilité qui consiste à remplacer un médicament biologique par un autre similaire appartenant au même groupe biologique de cette liste peut avoir lieu à tout moment au cours du traitement. En revanche lors de la dispensation en pharmacie d'une prescription établie en nom commercial, le principe de substitution qui permettrait au pharmacien de substituer un médicament biologique par un autre figurant dans le même groupe de la liste des médicaments biosimilaires de l'ANSM n'est à ce jour pas effectif en l'absence de décret d'application de l'article L. 5125-23-3 du code de la santé publique qui le prévoit [97–99].

L'enregistrement des médicaments biosimilaires en Europe est encadré par une réglementation spécifique et rigoureuse qui a été définie par l'Agence Européenne des

Médicaments : l'EMA, avec un objectif principal de sécurité. L'évaluation d'un biosimilaire en vue de l'obtention de son autorisation de mise sur le marché est bien plus exigeante que celle qui s'applique pour les médicaments génériques. Elle vise notamment à assurer la comparabilité du médicament biosimilaire vis-à-vis de son médicament de référence sur un plan physico-chimique, biologique et clinique, mais également le respect d'exigences de qualité, de sécurité et d'efficacité. Par ailleurs, l'évaluation des biosimilaires d'époétines fait l'objet d'exigences spécifiques formulées par l'Agence européenne des médicaments [80,97,100].

Les biosimilaires sont commercialisés à un tarif inférieur à celui de leur médicament de référence. Cela permet de stimuler la concurrence qui contribue à faire baisser le prix des médicaments biologiques de référence et à réduire les dépenses de santé, permettant une diminution des coûts de prise en charge [98,101].

Deux agents stimulant l'érythropoïèse biosimilaires sont actuellement commercialisés en France : Binocrit® et Retacrit™. Tous deux ont pour spécialité de référence l'Epex®. Binocrit®, commercialisé par le laboratoire Sandoz, est le premier médicament biosimilaire d'Epex® à avoir été autorisé à la mise sur le marché en France. Sa dénomination commune internationale est la même que l'Epex® : l'époétine alfa. La seconde époétine biosimilaire, Retacrit™ était commercialisée à l'origine par le laboratoire Hospira. C'est aujourd'hui le laboratoire Pfizer qui commercialise Retacrit™ en France, suite à l'acquisition de Hospira par Pfizer en 2015. Contrairement au Binocrit® et bien qu'il soit un biosimilaire d'Epex® qui est une époétine alfa, Retacrit™ possède une dénomination commune internationale qui lui est propre : l'époétine zêta. Binocrit® et Retacrit™ ont fait l'objet d'études visant à démontrer leur similarité au médicament de référence Epex®. Sur la base des résultats de ces études, l'agence européenne des médicaments a conclu à leur similarité avec l'Epex® en termes de qualité, d'efficacité clinique et de sécurité d'emploi. Elle a ainsi accordé une autorisation de mise sur le marché, valable dans l'ensemble de l'Union européenne, à Binocrit® en août 2007 et à Retacrit™ en décembre 2007 [80,87,98].

L'utilisation des époétines biosimilaires a lentement, mais régulièrement progressé depuis leur arrivée sur le marché. En France en 2015, la part des biosimilaires représentait 41 % du marché formé du médicament de référence Epex® et de l'ensemble de ses produits biosimilaires [87,98].

Le brevet d'exploitation de la darbépoétine alfa (Aranesp®) a expiré en 2016 et celui de la méthoxy-polyéthylène glycol-époétine bêta (Mircera®) expire courant 2019. Des agents stimulant l'érythropoïèse biosimilaires de ces deux spécialités devraient ainsi être prochainement mis sur le marché européen. Des biosimilaires de la darbépoétine alfa sont déjà commercialisés en Inde : Cresp®, Darbatitor et Actorise [98,102].

Tableau V : Récapitulatif des agents stimulant l'érythropoïèse disponibles en France début 2019 (d'après [80,87,103]).

	Dénomination commune internationale	Nom commercial	Laboratoire actuellement titulaire de l'AMM	Date de la première AMM obtenue en France	Dosages actuellement disponibles
ASE à demi-vie courte (Époétines)	Epoétine alfa	Eprex®	Janssen-Cilag	1988	1000 UI ³⁹ / 2000 UI / 3000 UI 4000 UI / 5000 UI / 6000 UI 8000 UI / 10000 UI / 20000 UI 30000 UI / 40000 UI
	Epoétine bêta	<i>Recormon® (Commercialisation stoppée)</i>	<i>Boehringer Mannheim</i>	1990	-
		NeoRecormon®	Roche	1997	500 UI / 2000 UI / 3000 UI 4000 UI / 5000 UI / 6000 UI 10000 UI / 20000 UI 30000 UI
	Epoétine delta	<i>Dynepo® (Commercialisation stoppée)</i>	<i>Shire</i>	2002	-
	Epoétine alfa (biosimilaire à Eprex®)	Binocrit®	Sandoz	2007	1000 UI / 2000 UI / 3000 UI 4000 UI / 5000 UI / 6000 UI 8000 UI / 10000 UI / 20000 UI 30000 UI / 40000 UI
	Epoétine zêta (biosimilaire à Eprex®)	Retacrit™	Pfizer	2007	1000 UI / 2000 UI / 3000 UI 4000 UI / 5000 UI / 6000 UI 8000 UI / 10000 UI / 20000 UI 30000 UI / 40000 UI
Epoétine thêta	Eporatio®	Teva	2009	20000 UI / 30000 UI	
ASE à demi-vie longue	Darbépoétine alfa	Aranesp®	Amgen	2001	10 µg / 20 µg / 30 µg / 40 µg 50 µg / 60 µg / 80 µg / 100 µg 130 µg / 150 µg / 300 µg 500 µg
	Méthoxy-polyéthylène glycol-époétine bêta	Mircera®	Roche	2007	30 µg / 50 µg / 75 µg / 100 µg 120 µg / 150 µg / 200 µg 250 µg / 360 µg

³⁹ Par définition, une unité internationale d'érythropoïétine produit la même réponse érythropoïétique chez l'animal que 5 µmol de chlorure de cobalt.

2 Modalités d'utilisation des agents stimulant l'érythropoïèse

2.1 Initiation du traitement

Les recommandations de la Haute Autorité de Santé pour le traitement de l'anémie chez le patient insuffisant rénal chronique préconisent l'utilisation d'agents stimulant l'érythropoïèse lorsque le taux d'hémoglobine du patient est inférieur ou égal à 10 g/dl. Elles ne s'appuient pas uniquement sur la baisse du taux d'hémoglobine, l'anémie devant être à l'origine de symptômes affectant la qualité de vie du patient : asthénie, dyspnée ou encore angor. De plus, il convient d'éliminer toutes les causes potentielles d'anémie autres que le déficit de production d'érythropoïétine avant d'instaurer le traitement par un agent stimulant l'érythropoïèse. Ces recommandations s'appliquent aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant, que le patient soit dialysé ou non [75,79].

Les recommandations des KDIGO 2012 préconisent quant à elles de débiter le traitement par un agent stimulant l'érythropoïèse lorsque le taux d'hémoglobine du patient est inférieur à 10 g/dl. Elles recommandent cependant de considérer cette limite chez le patient non dialysé uniquement après avoir pris en compte plusieurs paramètres, tels que les conséquences d'un recours à la transfusion sanguine et l'intensité des symptômes attribuables à l'anémie en comparaison avec les potentiels effets indésirables des agents stimulant l'érythropoïèse. Elles insistent sur la nécessité d'entreprendre le traitement uniquement après avoir traité les éventuelles carences martiales et vitaminiques du patient. Enfin, elles prévoient la possibilité d'initier le traitement malgré un taux d'hémoglobine supérieur à 10 g/dl chez des patients dont la qualité de vie pourrait être améliorée par un taux d'hémoglobine plus élevé [74,86,104].

La réponse à la mise en place d'un traitement par un agent stimulant l'érythropoïèse est conditionnée par une quantité de fer disponible suffisante. Il est ainsi impératif d'apprécier l'état du métabolisme du fer du patient par la ferritinémie et le coefficient de saturation de la transferrine afin de corriger tout déficit martial avant d'initier ce traitement. De plus, la stimulation de l'érythropoïèse induisant une consommation accrue des réserves en fer de l'organisme, il sera indispensable d'évaluer ces réserves et de maintenir un apport de fer adéquat tout au long du traitement [3,79].

Le rapport REIN de 2016 relevait qu'au 31 décembre 2016, 84 % des patients dialysés en France bénéficiaient d'un traitement par un agent stimulant l'érythropoïèse. Seul 1,7 % des patients présentaient à cette même date un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dl sans être traités par un agent stimulant l'érythropoïèse, soulignant un accès globalement adéquat à la prise en charge de l'anémie des patients dialysés en France [35].

2.2 Taux d'hémoglobine cible

La correction de l'anémie par l'utilisation d'agents stimulant l'érythropoïèse s'appuie sur des recommandations précises concernant les taux d'hémoglobine cibles à atteindre. Elles ont été revues à la baisse à la suite de la publication de résultats d'études cliniques qui ont amené à reconsidérer l'emploi de manière optimale de ces agents chez l'insuffisant rénal chronique. Les recommandations visent à un équilibre entre avantages pour le patient : limitation des transfusions sanguines, limitation des complications cardiovasculaires de l'anémie, amélioration de la qualité de vie, prolongation de la survie et risques de survenue d'effets indésirables. Les dernières recommandations de la Haute Autorité de Santé (2013), établies à partir des données de l'AMM des différents agents stimulant l'érythropoïèse, des études disponibles et des avis de la Commission de la Transparence, ciblent un taux d'hémoglobine entre 10 et 12 g/dl et préconisent de ne pas augmenter ce taux au-delà de 12 g/dl. Les recommandations des KDIGO 2012 sont quant à elles plus restrictives avec une préconisation de ne pas utiliser les agents stimulant l'érythropoïèse pour augmenter volontairement le taux d'hémoglobine au-dessus de 11,5 g/dl. Les recommandations de la HAS prévoient deux exceptions avec individualisation des cibles d'hémoglobine : elle peut être supérieure à 12 g/dl chez un patient dialysé atteint d'hypoxémie⁴⁰ liée à une maladie pulmonaire et le taux cible ne doit pas dépasser 8 g/dl chez un patient avec drépanocytose homozygote. Les recommandations européennes ERBP *European Renal Best Practice position statement* publiées en 2013 préconisent chez les patients ayant certains facteurs de risques vasculaires : artériopathie oblitérante, antécédent d'accident vasculaire cérébral ou de cardiopathie ischémique, cancer ou antécédent de cancer et en particulier chez les diabétiques de viser uniquement les valeurs basses de la cible d'hémoglobinémie 10 – 12 g/dl [51,75,79,104,105].

Aux débuts des traitements de l'anémie de l'insuffisant rénal chronique par les agents stimulant l'érythropoïèse, il semblait cohérent de cibler une normalisation du taux d'hémoglobine afin d'optimiser la prise en charge de leur pathologie. Plusieurs études cliniques randomisées⁴¹ ont ainsi été mises en place afin d'examiner les conséquences d'une normalisation du taux d'hémoglobine. Les études NHCT *Normal Hematocrit Cardiac Trial* – 1998, CHOIR *Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency* – 2006, CREATE *Cardiovascular Risk Reduction in Early Anemia Treatment with Epoetin beta* – 2006 et TREAT *Trial to Reduce Cardiovascular Events With Aranesp Therapy* – 2009 ont notamment comparé les effets d'une normalisation du taux d'hémoglobine, entre 13 et 15 g/dl, par rapport à une correction partielle du taux d'hémoglobine, entre 9 et 11,5 g/dl. Bien que ces

⁴⁰ Diminution de la quantité d'oxygène transportée dans le sang.

⁴¹ Répartition aléatoire des participants à l'étude dans plusieurs groupes expérimentaux.

études aient révélé un gain incontestable de qualité de vie lors d'une normalisation du taux d'hémoglobine, celle-ci a été associée à une majoration du risque cardiovasculaire avec notamment un risque augmenté d'infarctus du myocarde, d'insuffisance cardiaque, d'accident vasculaire cérébral et de thrombose de l'abord vasculaire du patient hémodialysé. Par ailleurs, ces études n'ont pas conclu à l'amélioration de la survie par une correction totale du taux d'hémoglobine chez l'insuffisant rénal ; l'étude CHOIR ayant même souligné une tendance inverse. Ces études ont conduit à la redéfinition des taux d'hémoglobine cibles dans l'utilisation des agents stimulant l'érythropoïèse et aux recommandations de ne corriger que partiellement l'anémie [51,74,75,79,86].

Le rapport REIN de 2016 relevait au 31 décembre 2016 chez les patients dialysés en France un taux d'hémoglobine moyen de $11,0 \pm 1,5$ g/dl et médian de 11,1 g/dl. Trente-six pour cent de ces patients étaient traités par un agent stimulant l'érythropoïèse en présentant à cette date un taux d'hémoglobine compris entre 10 et 11,5 g/dl. Le rapport souligne que 4,0 % des patients dialysés en France au 31 décembre 2016 présentaient un taux d'hémoglobine supérieur ou égal à 13 g/dl tout en étant traités par un agent stimulant l'érythropoïèse. Ce pourcentage était cependant en baisse par comparaison à celui de 2012 qui était de 5,0 %, traduisant une prise en compte des recommandations de ne corriger que partiellement l'anémie de l'insuffisant rénal chronique [35].

2.3 Posologies

L'ensemble des agents stimulant l'érythropoïèse disponibles en France sont efficaces, cependant leurs différences pharmacocinétiques affectent leurs modalités d'utilisation clinique. Ainsi d'une spécialité à une autre, le schéma thérapeutique différera. Le traitement reste cependant divisé en deux phases thérapeutiques distinctes : une phase de correction suivie d'une phase d'entretien [5,79,80].

2.3.1 Phase de correction

La phase corrective vise à augmenter le taux d'hémoglobine du patient, de 1 à 2 g/dl par mois, jusqu'à atteindre un taux cible d'hémoglobine : entre 10 et 12 g/dl [79]. Afin de prévenir la survenue de complications cardiovasculaires, la vitesse de correction ne doit cependant pas être trop rapide ; il est ainsi recommandé d'éviter une augmentation du taux d'hémoglobine de plus de 1 g/dl par quinzaine soit pas plus de 2 g/dl sur une période de quatre semaines [76,79].

L'initiation du traitement se fait à la dose-poids prévue par le RCP, le Résumé des Caractéristiques du Produit. Cette dose-poids diffère selon la molécule utilisée, la situation clinique du patient : non dialysé, en dialyse péritonéale ou hémodialysé, et la voie d'administration employée : intraveineuse ou sous-cutanée. En fonction de la réponse au

traitement, la posologie est ajustée mensuellement à la hausse ou à la baisse selon les conditions prévues par le RCP de chaque spécialité. Pour effectuer ces ajustements, l'évolution du taux d'hémoglobine doit être régulièrement suivie. En raison de la multiplicité des situations cliniques et des variations interindividuelles, la posologie correctrice efficace est peu prévisible pour un patient donné. Il est cependant établi que certaines comorbidités ou situations cliniques requerront d'employer des doses plus élevées [3,5,76,79].

Tableau VI : Posologie des agents stimulant l'érythropoïèse du traitement de l'anémie de l'insuffisant rénal chronique adulte en phase de correction (adapté de [79] et d'après [103]).

Agents stimulant l'érythropoïèse		Posologie initiale	Adaptation des doses
ASE à demi-vie courte (Époétines)	Eprex® Epoétine alfa	3 x 50 UI/kg/semaine pour les patients non dialysés ou en hémodialyse 2 x 50 UI/kg/semaine pour les patients en dialyse péritonéale	Adaptation toutes les 4 semaines par paliers de 25 UI/kg par dose administrée
	Binocrit® Epoétine alfa <i>Biosimilaire à Eprex®</i>		
	Retacrit™ Epoétine zêta <i>Biosimilaire à Eprex®</i>		
	NeoRecormon® Epoétine bêta	3 x 40 UI/kg/semaine si administration intraveineuse	Adaptation toutes les 4 semaines par paliers de 20 UI/kg par dose administrée sans dépasser 720 UI/kg/semaine
	Eporatio® Epoétine thêta	3 x 20 UI/kg/semaine si administration sous-cutanée	Adaptation tous les mois par paliers de 25 % par dose administrée sans dépasser 700 UI/kg/semaine
ASE à demi-vie longue	Aranesp® Darbépoétine alfa	1 x 0,45 µg/kg/semaine pour les patients en hémodialyse ou en dialyse péritonéale (voie sous-cutanée ou intraveineuse) 1 x 0,75 µg/kg/2 semaines ou 1 x 1,5 µg/kg/mois pour les patients non dialysés (voie sous-cutanée)	Adaptation toutes les 4 semaines par paliers de 25 % par dose administrée
	Mircera® Méthoxy-polyéthylène glycol-époétine bêta	1 x 0,6 µg/kg/2 semaines (voie intraveineuse ou sous-cutanée) ou 1 x 1,2 µg/kg/mois (voie sous-cutanée) pour les patients non dialysés 1 x 0,6 µg/kg/2 semaines (voie intraveineuse ou sous-cutanée) pour les patients dialysés	Adaptation tous les mois par paliers de 25 % par dose administrée

Dans le cas d'une augmentation mensuelle du taux d'hémoglobine de plus de 2 g/dl, les RCP des spécialités prévoient une réduction de 25 % de la précédente dose utilisée. Une réduction de la dose de 25 % est également prévue lorsque le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl. Si la concentration d'hémoglobine continue à augmenter ou si elle dépasse 13 g/dl, une interruption du traitement est prévue jusqu'à obtenir une baisse de cette concentration. Le traitement est ensuite repris en utilisant une dose inférieure à la précédente utilisée d'environ 25 % pour la majorité des spécialités [103].

2.3.2 Phase d'entretien

Une fois que l'hémoglobinémie du patient a atteint son taux cible, la phase d'entretien a pour but de la maintenir à ce taux cible. Elle permet un espacement de l'administration des agents stimulant l'érythropoïèse dans la plupart des situations cliniques. Pendant cette phase, les contrôles hématologiques seront réalisés toutes les semaines au début puis tous les mois ensuite. Cette surveillance clinique doit permettre de s'assurer que le contrôle effectif de l'anémie est réalisé en utilisant la dose efficace la plus faible possible tout en maintenant le taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 12 g/dl. Les fluctuations importantes du taux d'hémoglobine ont également été associées à une augmentation de la morbi-mortalité⁴². Ces variations doivent donc être contrôlées en ajustant régulièrement la posologie de l'agent stimulant l'érythropoïèse employé afin d'obtenir un taux d'hémoglobine le plus stable possible [3,79,103].

⁴² Cumul des complications et des décès.

Tableau VII : Posologie des agents stimulant l'érythropoïèse du traitement de l'anémie de l'insuffisant rénal chronique adulte en phase d'entretien (adapté de [79] et d'après [103]).

Agents stimulant l'érythropoïèse		Posologie d'entretien			Adaptation des doses
		Patient non dialysé	Patient en dialyse péritonéale	Patient en hémodialyse	
ASE à demi-vie courte (Époétines)	Eprex® Epoétine alfa	Au maximum : 150 UI/kg 3 fois par semaine ou 240 UI/kg une fois par semaine si administration sous-cutanée ou 480 UI/kg une fois toutes les deux semaines si administration sous-cutanée	25 à 50 UI/kg 2 fois par semaine en 2 injections égales	75 à 300 UI/kg par semaine	Adaptation appropriée de la dose et de l'intervalle d'administration
	Binocrit® Epoétine alfa <i>Biosimilaire à Eprex®</i>				
	Retacrit™ Epoétine zêta <i>Biosimilaire à Eprex®</i>				
	NeoRecormon® Epoétine bêta	Dose réduite de moitié par rapport à la dernière dose de la phase de correction utilisée Si administration sous-cutanée, possibilité d'administrer la dose hebdomadaire en 7 injections par semaine, 3 par semaine, 1 par semaine voir 1 toutes les 2 semaines si stabilité	Adaptation toutes les 1 ou 2 semaines		
	Eporatio® Epoétine thêta	Dose hebdomadaire administrée : <ul style="list-style-type: none"> en 1 ou 3 injections/semaine si administration par voie sous-cutanée en 2 ou 3 injections/semaine si administration par voie intraveineuse 	Adaptation par paliers de 25 % de la dose sans dépasser 700 UI/kg/semaine		
ASE à demi-vie longue	Aranesp® Darbépoétine alfa	1 injection par semaine ou toutes les 2 semaines pour les patients en hémodialyse ou en dialyse péritonéale 1 injection par semaine, toutes les deux semaines ou tous les mois pour les patients non dialysés			Adaptation toutes les deux semaines par paliers de 25 % par dose administrée
	Mircera® Méthoxy-polyéthylène glycol-époétine bêta	1 injection mensuelle à la dose requise			-

2.3.3 Conversion de dose entre les agents stimulant l'érythropoïèse

Les RCP des spécialités Aranesp® et Mircera® prévoient le remplacement d'un traitement par agent stimulant l'érythropoïèse déjà en place par ces spécialités. Ainsi pour convertir la dose d'époétine totale administrée par semaine en une dose de darbépoétine alfa hebdomadaire, il est préconisé d'employer le rapport de 200 UI d'époétine pour 1 µg de darbépoétine alfa chez l'adulte. Ce rapport peut également être utilisé pour calculer la dose initiale d'Aranesp® en µg à administrer toutes les deux semaines : on divise alors par 200 la

dose totale d'époétine en UI qui était administrée sur deux semaines. La dose thérapeutique optimale sera ensuite recherchée et adaptée à chaque patient [103].

Le RCP de la spécialité Mircera® fournit un tableau d'équivalence pour déterminer la dose initiale de Mircera® qui sera administrée mensuellement en remplacement de l'agent stimulant l'érythropoïèse précédemment utilisé [103].

Tableau VIII : Détermination de la dose initiale mensuelle de Mircera® à partir des doses hebdomadaires de darbépoétine alfa ou d'époétine précédemment administrées (d'après [103]).

Dose hebdomadaire précédente de darbépoétine alfa (µg / semaine)	Dose hebdomadaire précédente d'époétine (UI / semaine)	Dose mensuelle de Mircera® (µg / une fois par mois)
< 40	< 8000	120
40 – 80	8000 – 16000	200
> 80	> 16000	360

2.4 Voie d'administration

Les agents stimulant l'érythropoïèse actuellement disponibles en France peuvent être administrés par injection sous-cutanée ou par injection intraveineuse ; ils disposent chacun d'une autorisation de mise sur le marché pour ces deux voies d'administration [76,103].

La voie sous-cutanée est à privilégier chez les patients non hémodialysés, pour des raisons de praticité mais également afin de préserver le capital veineux périphérique de ces patients, qui sera d'une grande importance pour le futur abord vasculaire lors d'une potentielle période d'hémodialyse. L'emploi de la voie sous-cutanée permet au patient lui-même ou à un aidant de réaliser l'injection de l'agent stimulant l'érythropoïèse après avoir été formé à la technique d'injection. La spécialité Aranesp® est notamment disponible sous forme d'un stylo prérempli : le système SureClick™, sécurisé, prêt à l'emploi et à usage unique, réservé à l'injection sous-cutanée qui facilite son auto-administration. Pour les époétines, la voie sous-cutanée permet également d'utiliser des doses hebdomadaires plus faibles que par voie intraveineuse, conséquence d'une demi-vie d'élimination allongée permettant aux époétines injectées par voie sous-cutanée d'être efficaces à des doses moindres que celles nécessaires lors d'injections intraveineuses [76,79,80,103].

Chez les patients hémodialysés, c'est la voie intraveineuse qui est favorisée, car plus pratique en raison d'un accès veineux facilement disponible *via* la fistule artérioveineuse⁴³. La voie intraveineuse permet notamment de leur administrer l'agent stimulant l'érythropoïèse au

⁴³ Anastomose chirurgicale entre une artère et une veine superficielle qui sert d'abord veineux pour l'hémodialyse.

cours ou en fin de séance d'hémodialyse *via* la ligne de dialyse⁴⁴, évitant ainsi toute effraction cutanée supplémentaire, les douleurs et les risques qui y sont liés [75,80,103].

En cas de modification de la voie d'administration, une surveillance étroite du taux d'hémoglobine est à effectuer afin de procéder à un ajustement posologique [76,103].

2.5 Conservation

L'ensemble des agents stimulant l'érythropoïèse actuellement disponibles en France sont des médicaments thermosensibles⁴⁵. Ils sont ainsi soumis au respect de la chaîne du froid afin de garantir leur conservation, leur intégrité et leur sécurité d'emploi. Leur conservation doit donc se faire entre +2°C et +8°C, sans être congelés, à l'abri de la lumière, dans leur emballage d'origine jusqu'à leur administration au patient : cela rend nécessaire une surveillance de la température lors du stockage des produits, mais également lors de leur transport. Il est cependant possible de sortir le médicament de ces conditions de conservation une seule fois pendant une période unique dont la durée maximale est précisée par le RCP de chacune des spécialités. Cette période peut ainsi être au maximum de :

- 3 jours à une température ne dépassant pas 25°C pour les spécialités Eprex®, Neorecormon®, Bionocrit® et Retacrit™.
- 7 jours à une température ne dépassant pas 25°C pour les spécialités Aranesp® et Eporatio®.
- 1 mois à une température ne dépassant pas 30°C pour la spécialité Mircera®. Cette durée allongée par rapport aux autres spécialités est en lien avec la stabilité thermique accrue qu'offrent les protéines pégylées.

Une fois sorti des conditions de conservation requises : +2°C / +8°C, le médicament devra alors être utilisé durant la période précisée. S'il n'est pas utilisé au terme de celle-ci, le produit doit être éliminé [80,103].

2.6 Conditions de prescription

Jusqu'à fin 2005, la dispensation en France des agents stimulant l'érythropoïèse aux patients en soins ambulatoires n'était réalisée qu'à l'hôpital par rétrocession⁴⁶. Depuis 2006, ils sont accessibles directement en pharmacie d'officine. Ils possèdent cependant le statut de médicament d'exception à prescription initiale hospitalière annuelle. Le statut de médicament d'exception concerne les médicaments « particulièrement coûteux et d'indication

⁴⁴ Tubulure dans laquelle s'effectue la circulation sanguine extracorporelle lors de l'hémodialyse.

⁴⁵ Médicament sensible au froid et au chaud, dont une température de conservation inadaptée peut le rendre inefficace et inutilisable, voire dangereux.

⁴⁶ Dispensation par une pharmacie à usage intérieur hospitalière de médicaments achetés par l'hôpital à des patients non hospitalisés.

précise » [106] : leur prise en charge à l'officine par l'assurance maladie est conditionnée à leur prescription sur ordonnance de médicaments ou de produits et prestations d'exception à 4 volets selon les restrictions de prescription définies par une fiche d'information thérapeutique spécifique rédigée par la Haute Autorité de Santé. De plus, par leur statut de médicament à prescription initiale hospitalière annuelle, leur délivrance à l'officine requiert une prescription établie initialement et annuellement par un médecin hospitalier ou un médecin exerçant dans un service de dialyse à domicile. Le renouvellement de la prescription y compris avec changement de dosage est toutefois autorisé à tout médecin sous couvert de cette prescription initiale hospitalière datant de moins d'un an [80,103,107].

2.7 Aspects économiques

Pour les patients dialysés, les agents stimulant l'érythropoïèse ne sont pas financés par le budget des soins de ville et sont dispensés par la PUI, la Pharmacie à Usage Intérieur de leur structure de dialyse. Leur caractère innovant et leur coût très élevé avaient conduit les autorités françaises à les inscrire sur la liste des produits pris en charge par l'assurance maladie en sus des prestations hospitalières communes. Suite à de successives baisses de prix, ils ont été retirés en mars 2014 de cette liste des médicaments facturés « en sus » et intégrés aux forfaits dialyse de la T2A, la Tarification à l'Activité des établissements de santé français [108].

Les agents stimulant l'érythropoïèse actuellement disponibles en France restent des produits coûteux et le coût de leur prise en charge est également dépendant du schéma et de la voie d'administration choisis, de la prise en charge des éventuels effets indésirables et des coûts liés au monitoring du patient [7].

3 Bénéfices du traitement

La correction partielle de l'anémie et de ses complications par les agents stimulant l'érythropoïèse apporte de multiples bénéfices aux patients insuffisants rénaux chroniques. Dès les premières études cliniques réalisées au milieu des années 80, ces composés ont montré qu'ils permettaient de réduire le recours aux transfusions sanguines chez les patients dialysés. Cela a ainsi permis de diminuer le risque de contaminations virales, d'hémochromatose et d'immunisations anti-HLA [51,78].

Ce traitement de l'anémie contribue également à diminuer la prévalence de l'hypertrophie ventriculaire gauche dès l'atteinte d'un taux cible d'hémoglobine supérieur à 10 g/dl [3,90].

La capacité de ces agents à améliorer la qualité de vie des patients insuffisants rénaux chroniques est indéniable. Le patient voit ainsi les signes fonctionnels de l'anémie corrigés : disparition de la sensation de fatigue permanente, réduction de la dyspnée, de l'anorexie, mais

également amélioration des capacités cognitives et physiques, amélioration de la libido et retour des menstruations chez la femme non ménopausée [3,51,76].

4 Résistance au traitement

La réponse aux agents stimulant l'érythropoïèse est modulée par des facteurs inter- et intra-individuels. Lorsque la cinétique de correction de l'anémie n'est pas satisfaisante malgré des doses élevées, on peut suspecter une résistance à leur action dont il conviendra de rechercher la cause [3,78].

La Haute Autorité de Santé préconise de soupçonner une résistance aux agents stimulant l'érythropoïèse lorsque le taux cible d'hémoglobine n'est pas atteint malgré une posologie supérieure à 300 UI/kg par semaine pour les époétines ou 1,5 µg/kg par semaine pour la darbépoétine alfa, mais également lorsque le maintien du taux cible d'hémoglobine requiert continuellement de telles posologies. La méthoxy-polyéthylène glycol-époétine bêta n'est pas mentionnée par la HAS. Les KDIGO 2012 parlent d'hyporéactivité lorsqu'après un mois de traitement à une posologie initiale adaptée au poids du patient, on n'observe pas d'augmentation du taux d'hémoglobine [75,79,104].

Après s'être assuré de la réalité de l'administration de l'agent thérapeutique, la recherche des causes de résistance doit être envisagée afin d'entreprendre leur correction. Ces facteurs de résistance sont nombreux, avec notamment : déficit marital insuffisamment corrigé qui constitue la cause la plus fréquente, affection infectieuse, inflammatoire ou maligne concomitante, carence en folates : vitamine B₉, carence en vitamine B₁₂, hyperparathyroïdie secondaire, pertes sanguines chroniques, insuffisance de dialyse ou intoxication à l'aluminium qui est cependant maintenant rarissime [3,75,78,79].

Les KDIGO 2012 préconisent d'éviter d'utiliser des doses au-delà du double de la dose-poids prévue en initiation. Cela est en lien avec le risque accru de morbi-mortalité cardiovasculaire auquel expose l'utilisation de doses élevées chez les patients insuffisants rénaux peu répondeurs au traitement [86,104,109].

5 Effets indésirables principaux

Les agents stimulant l'érythropoïèse sont susceptibles, comme tout médicament d'induire des effets indésirables. L'ensemble des spécialités sur le marché du médicament français présentent un profil similaire. Les effets secondaires ont été particulièrement étudiés au cours de plusieurs études cliniques, pour répondre aux inquiétudes liées à l'apparition d'effets indésirables cardiovasculaires et d'érythroblastopénies. Ces traitements restent cependant bien supportés et les effets indésirables peu importants lorsque le traitement est correctement mené [6,85,87].

5.1 Hypertension artérielle

Un des effets indésirables le plus fréquemment rencontré est l'augmentation de la pression artérielle, pouvant causer l'apparition d'une hypertension artérielle ou l'aggravation d'une hypertension artérielle existante : elle concerne environ un tiers des patients dialysés traités par un agent stimulant l'érythropoïèse. Cela survient plus particulièrement en début de traitement et lorsque le taux d'hémoglobine est corrigé de façon trop rapide. Elle peut résulter de plusieurs facteurs dont notamment l'augmentation du volume sanguin, l'augmentation de la viscosité du sang et une vasoconstriction directe et indirecte induite par l'agent stimulant l'érythropoïèse. Elle est susceptible d'entraîner des complications aiguës telles qu'une crise hypertensive. L'hypertension artérielle non contrôlée constitue ainsi une contre-indication à l'instauration d'un traitement de l'anémie par les agents stimulant l'érythropoïèse. La pression artérielle devra donc être contrôlée avant toute instauration du traitement et poursuivie tout au long de celui-ci. Il pourra être nécessaire d'instaurer ou de majorer un traitement antihypertenseur. Si le traitement antihypertenseur médicamenteux et les mesures hygiénodététiques qui lui sont associées ne suffisent pas à la contrôler, une réduction des doses d'agent stimulant l'érythropoïèse administrées voir une suspension temporaire de leur administration pourra être nécessaire [79,80,96,103].

5.2 Accidents cardiovasculaires

L'utilisation de doses importantes chez les patients insuffisants rénaux chroniques afin d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine élevés, entre 13 et 15 g/dl, a été associée à une augmentation de la fréquence des complications cardiovasculaires par rapport à des taux cibles d'hémoglobine plus faibles, entre 9 et 11,5 g/dl. Une augmentation de l'incidence des événements vasculaires thrombotiques a ainsi été soulignée, en particulier chez les patients sous agent stimulant l'érythropoïèse présentant un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl [80,87,96,110].

5.3 Syndromes pseudo-grippaux

La survenue de syndromes pseudo-grippaux est fréquemment rapportée suite à l'administration d'agents stimulant l'érythropoïèse, notamment en début de traitement ; ils peuvent inclure fièvre, frissons, céphalées, asthénie, douleurs articulaires, ou encore un état vertigineux [80,103].

5.4 Réactions cutanées

Des réactions cutanées peuvent survenir suite à l'administration d'agents stimulant l'érythropoïèse avec notamment l'apparition d'un rash⁴⁷ cutané, d'un prurit ou d'une réaction

⁴⁷ Éruption cutanée soudaine et transitoire.

au point d'injection. Des réactions cutanées sévères potentiellement fatales telles que le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell ont été associées à l'utilisation de ces agents. Leur survenue est très rare, mais impose l'arrêt immédiat et définitif du traitement [103,111].

5.5 Effets sur la croissance tumorale

L'étude clinique TREAT (2009) a révélé un excès de mortalité par cancer lors de l'utilisation de la darbépoétine alfa chez des patients ayant des antécédents de tumeurs malignes. Il a ainsi été suggéré que l'utilisation des agents stimulant l'érythropoïèse pourrait stimuler la croissance de tumeurs préexistantes, notamment par le fait que certaines cellules tumorales expriment à leur surface le récepteur à l'érythropoïétine EpoR dont l'activation peut avoir un effet médiateur sur la croissance et la survie de ces cellules tumorales. L'utilisation des agents stimulant l'érythropoïèse doit ainsi être envisagée avec prudence chez les patients ayant des antécédents de pathologie cancéreuse [74,86,103].

5.6 Érythroblastopénies

Une érythroblastopénie auto-immune due à des anticorps anti-érythropoïétine peut survenir de manière exceptionnelle lors d'un traitement par un agent stimulant l'érythropoïèse. Bien que faiblement immunogènes, ils sont susceptibles comme tout médicament biologique d'induire une réaction immunitaire indésirable avec formation d'anticorps neutralisant dirigés contre l'érythropoïétine recombinante et ses analogues, mais également contre l'érythropoïétine endogène. En neutralisant ainsi leurs effets biologiques, ces anticorps conduisent à un échappement thérapeutique qui se caractérise par une chute rapide et soudaine de l'hémoglobine, avec diminution de celle-ci d'environ 0,1 g/dl/jour [51]. L'anémie qui en résulte est arégnérative et résistante aux agents stimulant l'érythropoïèse. On retrouve alors un taux de réticulocytes sanguins effondré et l'examen de la moelle osseuse révèle une érythroblastopénie, tandis que l'examen des lignées plaquettaires et leucocytaires est normal [51,79,80,86].

Effet secondaire rare, mais grave, l'érythroblastopénie impose l'arrêt du traitement. Les anticorps produits réagissent de manière croisée avec l'ensemble des agents stimulant l'érythropoïèse actuellement disponibles en France et nécessiteront un recours aux transfusions sanguines afin de rétablir un taux d'hémoglobine acceptable [75,79].

Un nombre important et inhabituel d'érythroblastopénies par anticorps anti-érythropoïétine a été révélé entre 1998 et 2002 : près de 250 cas rapportés dans le monde. Il s'est rapidement avéré que la majorité de ces cas étaient consécutifs à l'administration par voie sous-cutanée d'une même spécialité, l'Eprex® dont le principe actif est l'époétine alfa. Cette augmentation brutale du nombre de cas d'érythroblastopénies avait

alors été reliée à une modification de la formulation de l'Eporex® opérée par le laboratoire Janssen-Cilag en 1998. En effet, afin de réduire le risque de contamination de leur spécialité par les virus et les prions, l'albumine humaine avait été remplacée de la formulation par un autre stabilisant, le polysorbate 80. Il s'est révélé que ce tensioactif pouvait réagir avec le caoutchouc du piston des seringues préremplies de la spécialité et en libérer des particules immunogènes. En se fixant à l'époétine alfa, ces substances favorisaient alors la formation d'anticorps anti-érythropoïétine. L'utilisation de pistons recouverts de téflon ne réagissant pas avec le polysorbate 80 a permis un retour de l'incidence des érythroblastopénies à un niveau basal, similaire à celui observé avant ces événements. Cet épisode a mis en évidence les potentielles conséquences d'une modification de formulation des médicaments biologiques sur leur innocuité et l'importance du processus de fabrication de ces médicaments quant à leurs caractéristiques finales [51,75,87,96,112].

6 Autres agents stimulant l'érythropoïèse

L'efficacité des agents stimulant l'érythropoïèse actuellement sur le marché du médicament français pour traiter l'anémie chez l'insuffisant rénal chronique n'est plus à démontrer. Ils restent cependant des médicaments coûteux et dont l'utilisation au quotidien peut se révéler fastidieuse : respect de la chaîne du froid, administrations parentérales régulières et leurs risques associés. De même, bien qu'ils soient limités, les effets indésirables inhérents à leur utilisation peuvent s'avérer graves [77].

À l'instar de la darbépoétine alfa et de la méthoxy-polyéthylène glycol-époétine bêta qui proposent une pharmacocinétique moins contraignante, de nouveaux agents stimulant l'érythropoïèse pourraient apparaître. Les autorités de régulation du médicament étant, à juste titre, de plus en plus exigeantes en termes de données de sécurité d'utilisation et d'efficacité des nouvelles molécules, l'acquisition d'une autorisation de mise sur le marché pour de nouveaux agents stimulant l'érythropoïèse sera d'autant plus longue qu'auparavant. Le marché de ces agents est cependant conséquent et attrayant d'un point de vue économique pour les laboratoires pharmaceutiques [74,77].

Plusieurs molécules ont été et sont étudiées par la communauté scientifique afin de proposer un produit dont les caractéristiques seront améliorées ou dont le processus de fabrication sera moins contraignant. On peut distinguer : ceux qui ont pour cible directe le récepteur à l'érythropoïétine EpoR et ceux n'agissant pas directement sur ce récepteur [51,77,78].

Parmi ceux ciblant directement le récepteur à l'érythropoïétine, on peut notamment citer :

- les peptides mimétiques de l'érythropoïétine.
- les protéines de fusion de l'érythropoïétine.
- les érythropoïétines de synthèse chimique.
- l'érythropoïétine polysialisée.

Parmi les molécules ne ciblant pas directement le récepteur EpoR, on peut citer :

- les stabilisateurs de HIF, *Hypoxia Inducible Factor*.
- les *activin traps*, pièges à ligands du récepteur ActRII.

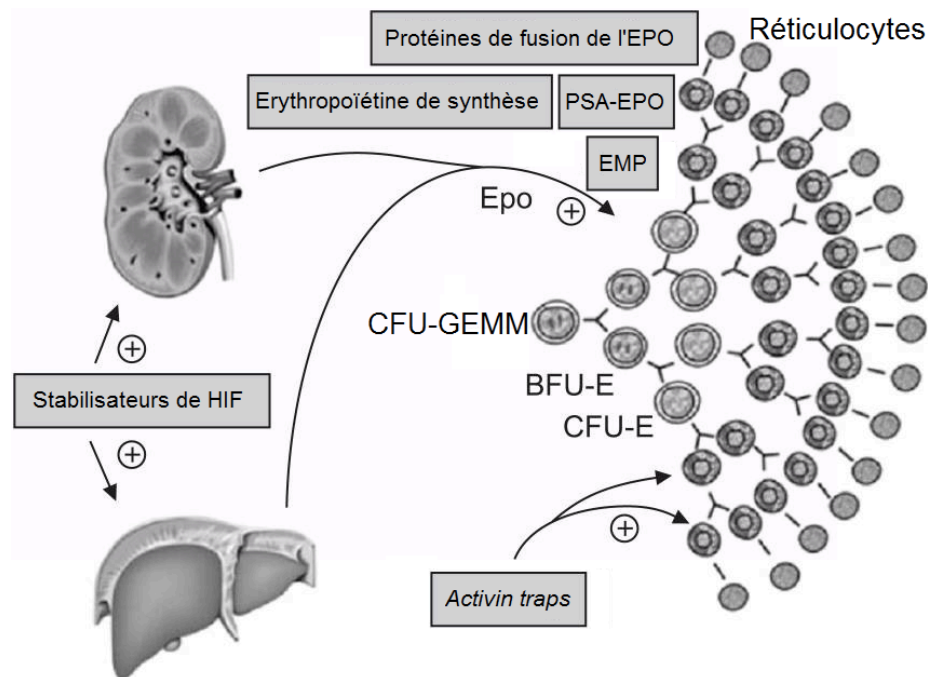


Figure 29 : Principe d'action des agents stimulant l'érythropoïèse en développement (adapté de [71]).

6.1 Peptides mimétiques de l'érythropoïétine

Le développement d'une nouvelle classe d'agents stimulant l'érythropoïèse a été initié suite à la découverte d'oligopeptides de synthèse d'environ 20 acides aminés, les peptides mimétiques de l'érythropoïétine ou EMP, *Erythropoietin-Mimetic Peptide*, capables de se lier au récepteur à l'érythropoïétine EpoR bien que leur séquence d'acides aminés soit plus courte et sans aucune homologie avec celle de l'érythropoïétine endogène. Malgré cette structure différente, ils sont capables d'induire une réponse biologique similaire à celle de l'érythropoïétine en stimulant les récepteurs EpoR. Contrairement aux biomédicaments dont la synthèse, coûteuse et difficile fait appel aux biotechnologies, les EMP peuvent être synthétisés chimiquement, leur apportant ainsi un avantage économique en termes de coût de production vis-à-vis des époétines ou leurs analogues [6,78,113].

Un premier composé de ce type, EMP-1, a été expérimenté en 1998. Ces caractéristiques pharmacologiques n'ont cependant pas permis d'envisager de l'utiliser

comme agent thérapeutique. Les oligopeptides simples présentant une durée de vie *in vivo* limitée et un manque de puissance thérapeutique, plusieurs projets ont ensuite essayé de lier ces peptides mimétiques de l'érythropoïèse à d'autres composés et notamment des polymères afin d'améliorer leur profil pharmacocinétique [6,113].

Le composé dont le développement clinique a été le plus avancé de cette catégorie d'agents stimulant l'érythropoïèse fut un homodimère de deux peptides mimétiques de l'érythropoïétine conjugué à un fragment pégylé développé par le laboratoire Affymax en collaboration avec Takeda. Ce composé nommé dans un premier temps Hematide™ fut renommé péginésatide pour *PEGylated INnovative ESA pepTIDE* à la demande de la FDA : la *Food and Drug Administration*⁴⁸ et commercialisé sous le nom commercial Omontys®. Ce produit à demi-vie longue grâce à sa pégylation avait démontré lors de plusieurs études cliniques sa non-infériorité aux époétines et à la darbépoétine alfa en termes de correction de l'hémoglobinémie chez l'insuffisant rénal chronique dialysé. En raison de cette action prolongée, une seule injection intraveineuse ou sous-cutanée par mois du produit était suffisante. Caractéristique intéressante et inattendue, le péginésatide n'induisait pas la formation d'anticorps anti-érythropoïétine chez des patients ayant un antécédent d'érythroblastopénie par anticorps anti-érythropoïétine qui leur contre-indiquait l'usage des époétines et leurs analogues. Approuvé en mars 2012 par la FDA dans l'indication du traitement de l'anémie chez l'insuffisant rénal chronique dialysé, le péginésatide a rapidement été retiré du marché en février 2013 en raison de réactions d'hypersensibilité graves. Ces réactions, associées à un choc anaphylactique parfois fatal étaient survenues chez plusieurs patients dans les 30 minutes suivant la première injection du médicament : 49 chocs anaphylactiques et 7 décès soit 0,02 % de décès suite à la première administration avaient ainsi été relevés. Cette proportion de réactions d'hypersensibilités graves n'avait pas été mise en évidence lors des phases de développement du médicament. Suite à cela, le laboratoire Takeda avait alors demandé à l'EMA d'annuler la demande d'AMM européenne formulée pour ce médicament. Les causes de ces réactions graves font toujours l'objet d'investigations : on ignore ainsi si cela est lié à la molécule elle-même, à sa formulation, à un ou plusieurs lots en particulier, à une prédisposition des patients ou bien à une combinaison de plusieurs de ces facteurs. La pégylation du composé avait notamment été évoquée, peu d'études sur la dégradation et la toxicité du polyéthylène glycol chez les dialysés ayant été réalisées. Plusieurs sources mentionnent un conservateur qui était présent dans la présentation en flacon multi-dose de la spécialité comme potentielle cause de ces réactions [71,77,113,114].

⁴⁸ Administration américaine des produits alimentaires et des médicaments chargée notamment de l'étude, du contrôle et de la réglementation des médicaments.

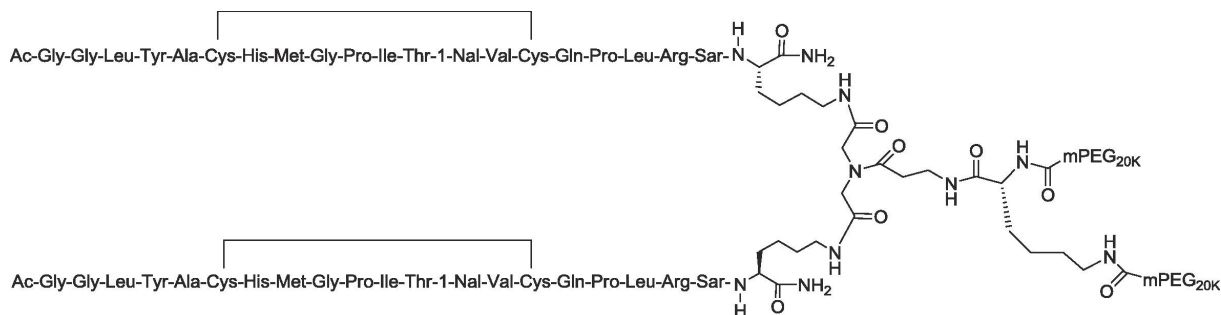


Figure 30 : Structure du péginésatide dont la partie peptidique est largement plus courte que celle de l'érythropoïétine endogène (reproduit de [115]).

Parmi les autres approches de développement des peptides mimétiques de l'érythropoïétine, il a été tenté de les lier à des fragments d'immunoglobuline de type G : IgG. Un peptide dimérique conjugué à l'hydroxyéthyl-starch, un dérivé de l'amidon, a été évalué lors d'une étude clinique de phase I. Le pegolsihematide, un analogue du péginésatide devrait prochainement faire l'objet d'une étude clinique de phase III chez des patients dialysés [91,113].

6.2 Protéines de fusion

Pour tenter de développer des agents stimulant l'érythropoïèse à longue durée d'action, plusieurs protéines de fusion de l'érythropoïétine ont été expérimentées. Une protéine de fusion est une protéine artificielle obtenue par génie génétique en combinant plusieurs protéines ou fragments de protéines : un fragment peptidique est ajouté à la molécule d'érythropoïétine afin de prolonger sa demi-vie *in vivo* ou augmenter sa spécificité d'action sur les cellules de la lignée érythrocytaire [51,113].

Une grande protéine de fusion de 76 kDa constituée de deux molécules d'érythropoïétine humaine complètes liées entre elles par un petit peptide a été conçue. D'autres approches ont opéré la fusion de l'érythropoïétine avec une sous unité de l'hormone chorionique gonadotrope humaine, l'albumine humaine ou encore avec le fragment Fc⁴⁹ d'une IgG. Actuellement, une seule protéine de fusion de l'érythropoïétine fait l'objet d'un développement clinique : l'EPO-hyFc. Ce composé résulte de la fusion de l'érythropoïétine avec un fragment Fc HyFc, issu de l'hybridation du fragment Fc d'une IgD avec celui d'une IgG4. Développée par le laboratoire Genexine, l'EPO-hyFc a fait l'objet d'une étude clinique de phase II menée chez des patients insuffisants rénaux chroniques dialysés afin de comparer ce produit à la darbépoétine alfa et à la méthoxy-polyéthylène glycol-époétine bêta et déterminer son schéma posologique optimal. Les résultats de cette étude n'ont cependant pas encore été publiés [6,51,113].

⁴⁹ Fragment cristallisable, porteur des fonctions effectrice de l'immunoglobuline mais ne reconnaissant pas l'antigène.

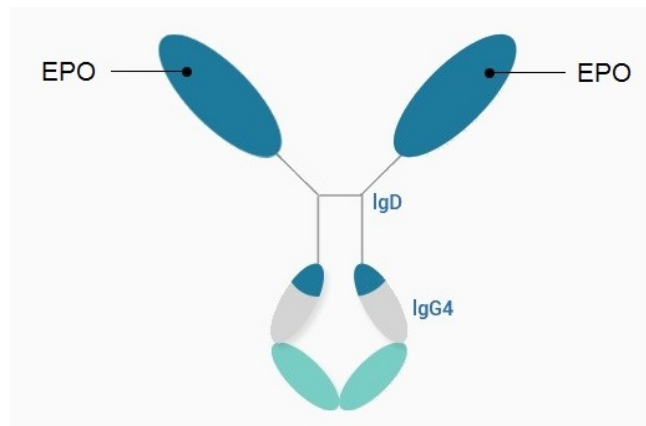


Figure 31 : Représentation schématique de la structure de l'EPO-hyFc (adapté de [116]).

La fabrication des protéines de fusion est complexe et nécessite de recourir à des organismes vivants. Au-delà de leur potentielle durée d'action prolongée, il semble donc peu probable que ces composés puissent avoir un intérêt économique en termes de coût de production en comparaison à ceux des agents stimulant l'érythropoïèse actuellement sur le marché [113].

6.3 Érythropoïétines de synthèse chimique

Des scientifiques américains ont présenté en 2003 une molécule à activité érythropoïétique synthétisée sans recours à la technique de l'ADN recombinant, de manière entièrement chimique : la SEP, *Synthetic Erythropoiesis Protein*. Cette molécule qui se fixe aux récepteurs EpoR est composée d'un peptide de séquence identique aux 166 acides aminés de l'érythropoïétine endogène avant clivage de son arginine terminale, auquel différents polymères ont été arrimés. Ces polymères influencent la stabilité et la durée de vie du composé *in vivo* : les essais chez l'animal ont rapporté un effet érythropoïétique variable selon le nombre et le type de polymère utilisés [6,51].

En 2012, Samuel Danishefsky et son équipe sont parvenus à réaliser une synthèse chimique totale de l'érythropoïétine : son enchaînement peptidique, mais également ses quatre chaînes oligosaccharidiques. Cette synthèse chimique très complexe a été réalisée en reliant cinq peptides synthétiques distincts, fonctionnalisés par quatre oligosaccharides précis. Ce procédé permet ainsi d'obtenir des molécules d'érythropoïétine identiques entre elles, contrairement aux mélanges d'érythropoïétines recombinantes dont la glycosylation varie légèrement d'une molécule à l'autre du fait de leur production par biotechnologie. La structure du composé a été vérifiée par spectrométrie de masse et son activité érythropoïétique a été confirmée *in vitro* [117].

6.4 Érythropoïétine polysialisée

Breveté par le laboratoire Xenetic Biosciences, le procédé PolyXen®, consiste à lier une molécule d'acide polysialique PSA à des protéines pharmaceutiques afin d'en améliorer les caractéristiques pharmacodynamiques et pharmacocinétiques *in vivo*. L'acide polysialique est un homopolymère linéaire de l'acide sialique, naturel, biodégradable et dont les produits de dégradation ne sont pas toxiques. Hautement hydrophile, il agit comme un agent de charge de la protéine à laquelle il est couplé, prolongeant sa durée de vie dans la circulation sanguine, à la manière similaire de la pégylation. Il permettrait également de diminuer l'immunogénicité de la protéine à laquelle il est lié [118–120].

Xenetic Biosciences a ainsi développé un conjugué PSA-EPO, ErepoXEN®, qui résulte du couplage d'un acide polysialique de 15 kDa à une molécule d'époétine alfa. La polysialisation de la PSA-EPO : *Polysialylated Erythropoietin*, constitue ainsi une alternative à l'hyperglycosylation de la darbépoétine alfa et à la pégylation de la méthoxy-polyéthylène glycol-époétine bêta qui permettent d'allonger la demi-vie *in vivo* des époétines. Lors des premières études cliniques réalisées, la PSA-EPO affichait après administration sous-cutanée une demi-vie d'environ 120 heures chez les volontaires sains et une demi-vie comprise entre 400 et 500 heures chez les patients insuffisants rénaux chroniques non dialysés, suggérant la possibilité de l'administrer mensuellement en raison de ses propriétés pharmacocinétiques considérablement améliorées. Par ailleurs, les essais cliniques de phase I et II réalisés ont montré la capacité du composé à stimuler efficacement l'érythropoïèse, sans relever d'effets indésirables inattendus, notamment en matière d'immunogénicité. Le ErepoXEN® fait actuellement l'objet d'essais cliniques de phase II et III en Inde et en Russie [71,120,120].

6.5 Stabilisateurs de HIF

L'expression du gène codant pour l'érythropoïétine est régulée par le facteur de transcription dimérique induit par l'hypoxie HIF, *hypoxia inducible factor*, qui en se liant à la région promotrice de ce gène augmente la production d'érythropoïétine rénale et extra rénale. En condition de normoxie, la sous-unité HIF- α est rapidement dégradée par le protéasome suite à son hydroxylation par une prolyl-hydroxylase oxygène-dépendante, réprimant ainsi fortement l'expression du gène de l'érythropoïétine. Les *HIF- α prolyl-hydroxylase* constituent ainsi le principal capteur de l'oxygénation tissulaire, régulant la production d'érythropoïétine. Le développement de nouveaux agents stimulant l'érythropoïèse s'est appuyé sur le fait qu'en augmentant la stabilité du facteur de transcription HIF *via* l'inhibition de la prolyl-hydroxylase responsable de l'hydroxylation de la sous-unité HIF- α , il serait possible d'augmenter l'expression du gène codant pour l'érythropoïétine et ainsi augmenter la production d'érythropoïétine endogène [51,54,74,91].

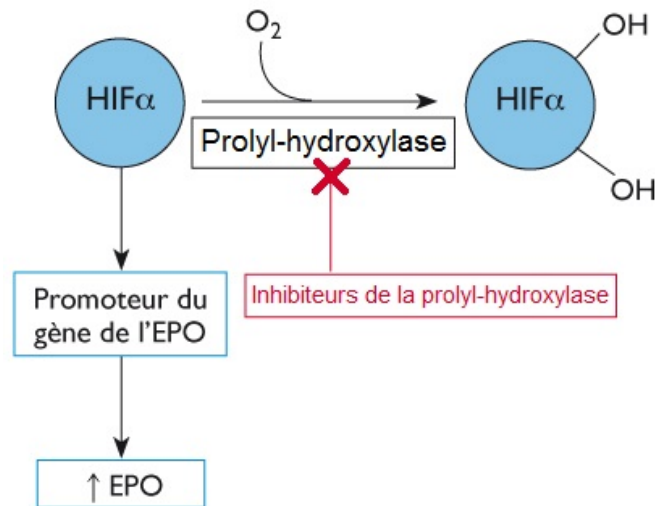


Figure 32 : Mode d'action des inhibiteurs de la prolyl-hydroxylase (adapté de [74]).

Les inhibiteurs de la prolyl-hydroxylase, également nommés stabilisateurs de HIF, permettent ainsi de stimuler la production d'érythropoïétine telle qu'elle peut l'être en situation hypoxique et permettent d'augmenter les taux d'érythropoïétine circulante même en situation d'insuffisance rénale chronique avancée, notamment en stimulant la production hépatique d'érythropoïétine. En effet, une augmentation de l'hémoglobinémie a été observée lors de l'administration de ces composés chez des patients néphrectomisés, indiquant qu'ils stimulent également la production d'érythropoïétine extra rénale. L'érythropoïèse est stimulée par des concentrations en érythropoïétine qui restent physiologiques, au contraire des époétines et leurs analogues, dont l'administration se fait de manière discontinue en utilisant des doses importantes qui provoquent des pics plasmatiques répétés, pouvant être liés à la survenue d'effets indésirables cardiovasculaires [54,74,77,110].

Actuellement, au moins 6 molécules stabilisatrices de HIF sont en développement. Ce nombre important témoigne de l'intérêt des laboratoires pharmaceutiques pour cette classe d'agents stimulant l'érythropoïèse. Trois de ces composés sont en cours d'essais cliniques de phase III : le daprodustat (GlaxoSmithKline), le roxadustat (FibroGen) et le vadadustat (Akebia). Ces molécules, de petites tailles, sont facilement synthétisables et peuvent être administrées par voie orale. En plus d'induire une augmentation du taux d'hémoglobine, les inhibiteurs de la prolyl-hydroxylase améliorent la disponibilité du fer en faisant diminuer les taux d'hépcidine, peptide hormonal qui joue un rôle central dans la régulation négative de la disponibilité du fer dans l'organisme, notamment en inhibant l'absorption intestinale du fer et son relargage par les macrophages. Par ailleurs, l'action de ces molécules ne semble pas être influencée par l'existence d'un éventuel état inflammatoire. Les premiers essais cliniques ont suggéré que cette nouvelle classe d'agent stimulant l'érythropoïèse pouvait à terme remplacer les agents stimulant l'érythropoïèse actuellement utilisés et réduire les besoins en fer dans le traitement de l'anémie de l'insuffisant rénal chronique. La seule zone d'ombre de ces

composés réside dans le fait que les facteurs de transcription HIF soient également impliqués dans l'expression de plus de 300 gènes différents et notamment ceux impliqués dans l'angiogenèse tumorale, à l'origine de nombreuses inquiétudes de la communauté scientifique. Ces multiples implications font ainsi craindre de potentiels effets secondaires liés à l'usage des inhibiteurs de la prolyl-hydroxylase à long terme. De nombreuses études sont en cours afin d'essayer d'évaluer ces risques potentiels [54,71,77,110].

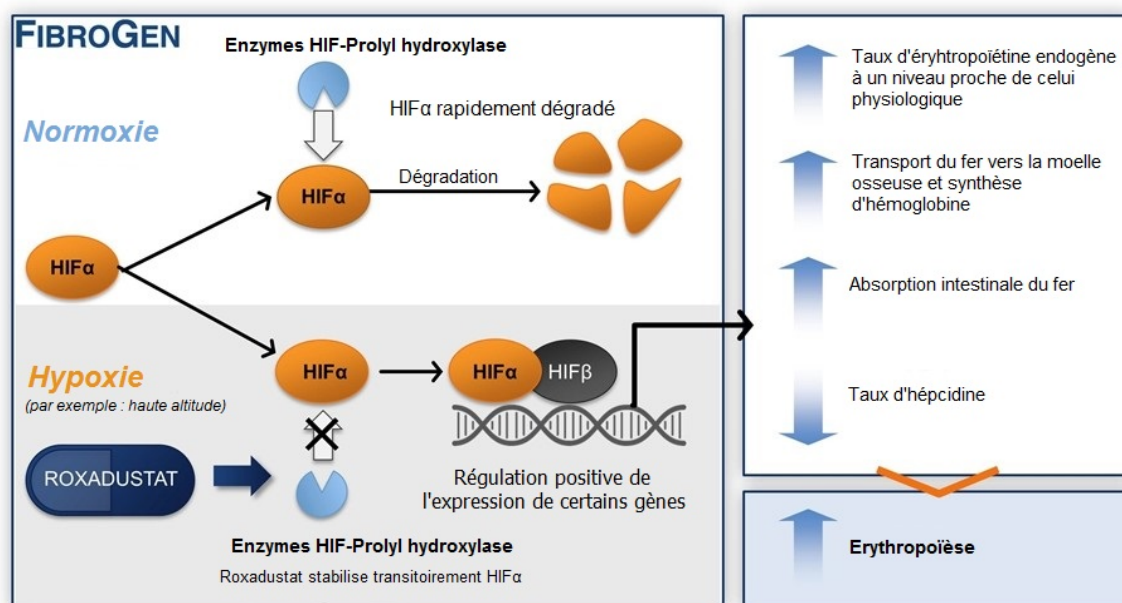


Figure 33 : Description des actions du Roxadustat sur l'érythropoïèse par le laboratoire Fibrogen (adapté de [121]).

Le roxadustat, développé par FibroGen en collaboration avec Astellas et AstraZeneca, est l'inhibiteur de prolyl-hydroxylase dont le développement est le plus avancé : plusieurs rapports d'études de phase III ont déjà été publiés, et la molécule a été autorisée fin 2018 à la mise sur le marché du médicament chinois par les autorités chinoises de régulation du médicament, la NMPA : *National Medical Products Administration*, pour une utilisation chez l'insuffisant rénal dialysé et non-dialysé. La commercialisation du roxadustat en Chine est prévue courant du deuxième semestre 2019. Il est également en cours d'évaluation par les autorités du médicament japonaises et un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché devrait être soumis à la FDA au cours du troisième trimestre 2019 [77,122,123].

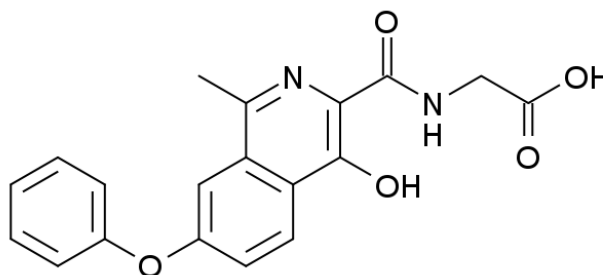


Figure 34 : Structure du roxadustat

Le programme mondial d'études cliniques de phase III du roxadustat a inclus plus de 9000 patients insuffisants rénaux, dialysés et non dialysés. L'ensemble des résultats issus de ce programme de phase III n'ont pas encore été dévoilés, mais les premières données confirment son efficacité en tant qu'agent stimulant l'érythropoïèse chez l'insuffisant rénal chronique. Les résultats des essais cliniques ne montrent pas de signes inquiétants concernant les effets indésirables. Les données concernant la sécurité de l'emploi de la molécule sont cependant encore restreintes. Celles concernant les éventuels effets indésirables cardiovasculaires et tumoraux de la molécule devront être examinées attentivement et seront déterminantes pour l'avenir de l'usage du roxadustat en tant qu'agent stimulant l'érythropoïèse [77,122,123].

6.6 *Activin traps* ou pièges à ligands du récepteur ActRII

Les activines sont des peptides dimériques qui appartiennent à la superfamille du facteur de croissance TGF- β : *Transforming Growth Factor*. Elles activent des récepteurs à activité sérine-thréonine kinase de type I et II, ActRI : *Activin Receptor type 1* et ActRII : *Activin Receptor type 2*, qui sont impliqués dans de nombreux processus physiologiques tels que la croissance cellulaire, la différenciation cellulaire et l'apoptose [71,77]. Plusieurs ligands des récepteurs ActRII qui appartiennent à la superfamille du facteur de croissance TGF- β et notamment l'activine A également nommée EDF : *Erythroid Differentiation Factor*, la protéine osseuse morphogénétique BMP : *Bone Morphogenetic Protein*, ou les GDF : *Growth Differentiation Factors*, ont été décrits comme ayant une influence sur l'érythropoïèse, en particulier sur la différenciation des progéniteurs tardifs et des précurseurs érythroïdes. L'action de ces cytokines sur l'érythropoïèse serait essentiellement indirecte, *via* des facteurs solubles et cellulaires présents au niveau du microenvironnement de la moelle osseuse [91,124].

Le sotatercept et le luspatercept, deux molécules développées par le laboratoire Acceleron en coopération avec Celgene, sont des protéines de fusion constituées du domaine extracellulaire du récepteur ActRII lié à un fragment Fc d'une immunoglobuline humaine IgG1. Ces composés agissent ainsi comme un piège à ligands du récepteur ActRII : ils sont capables de lier les activines circulantes et d'autres membres de la famille du TGF- β avant que ceux-là ne puissent activer les récepteurs membranaires ActRII endogènes. La liaison compétitive de ces ligands dans la circulation sanguine et les tissus permet ainsi d'inhiber la voie de signalisation du récepteur ActRII endogène [114,124].

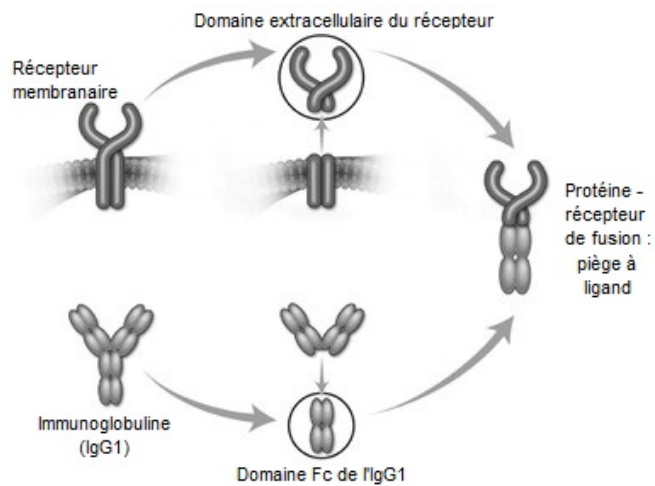


Figure 35 : Composition d'un piège à ligands (adapté de [125]).

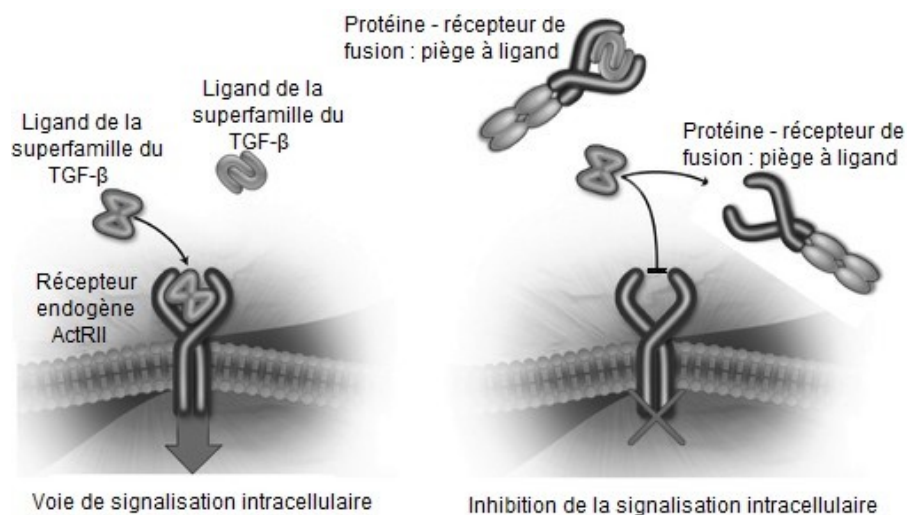


Figure 36 : Principe d'action du piège à ligands (adapté de [125]).

À l'origine, le sotatercept fut développé comme traitement de l'ostéoporose post-ménopause. Au cours d'une étude clinique de phase I réalisée en 2008 chez des femmes ménopausées en bonne santé, l'injection d'une dose importante de sotatercept avait de manière inattendue conduit à l'augmentation de l'hématocrite et du taux d'hémoglobine de ces volontaires. Plusieurs études ont par la suite confirmé la capacité du sotatercept à stimuler la production d'érythrocytes de manière dose dépendante, chez des volontaires sains, mais également chez des patients anémiés dont l'anémie était pour certains liée à une insuffisance rénale chronique [124].

Le mécanisme d'action du sotatercept et du luspatercept sur l'érythropoïèse n'est pas précisément connu, mais ils agiraient, à l'inverse des époétines et leurs analogues, en favorisant la maturation des précurseurs érythroïdes à un stade tardif et non précoce, probablement en empêchant ou en modifiant l'action de certains facteurs de la famille du TGF- β [124]. Leur utilisation avec les époétines ou leurs analogues pourrait ainsi apporter une

synergie à leurs actions et ainsi réduire les doses de ces agents stimulant l'érythropoïèse nécessaires pour corriger l'anémie chez l'insuffisant rénal chronique [77]. Les études de phases I et II rapportent une bonne tolérance des deux composés et suggèrent la possibilité d'une administration bimensuelle [77]. Cependant, en raison des multiples rôles des cytokines de la famille du TGF- β , mais également du risque d'immunogénicité des biomédicaments, de nombreuses études cliniques devront encore être complétées afin de démontrer la sécurité de l'utilisation à long terme de ces molécules. D'une manière intéressante pour le traitement de l'insuffisance rénale et l'anémie qui en découle, l'étude du sotatercept chez l'animal a rapporté une action inhibant la transcription de l'hépcidine et des effets bénéfiques sur le tissu rénal en réduisant notamment la fibrose et les calcifications intrarénales [124].

Les résultats de deux essais cliniques de phase II étudiant l'utilisation du sotatercept chez des patients insuffisants rénaux dialysés sont en attente de publication. Les principaux essais cliniques en cours, dont plusieurs de phase III, visent cependant à évaluer l'utilisation du sotatercept et du luspatercept dans d'autres pathologies : les anémies liées aux bêta-thalassémies, aux syndromes myélodysplasiques, à la myélofibrose, mais également dans l'hypertension artérielle pulmonaire [114,124]. Il semble donc peu probable que ces deux composés puissent, dans un futur proche, venir renforcer les moyens thérapeutiques de stimulation de l'érythropoïèse chez l'insuffisant rénal chronique terminal [124].

Conclusion

L'anémie constitue un élément important de la prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale où elle est, au moins en partie, liée à une réponse altérée de la production rénale d'érythropoïétine.

Depuis une trentaine d'années, les agents stimulant l'érythropoïèse sont largement utilisés en néphrologie pour traiter l'anémie associée à l'insuffisance rénale chronique. La mise à disposition de l'érythropoïétine humaine recombinante a permis d'améliorer considérablement la prise en charge de ces anémies rencontrées de manière quasi systématique au stade terminal de l'insuffisance rénale chronique. Grâce aux avancées des biotechnologies, les époétines ont été modifiées par génie génétique, permettant la commercialisation d'analogues de l'érythropoïétine à durée d'action prolongée dont l'administration peut être davantage espacée.

Contrairement à ce qui était suggéré au début de l'utilisation des agents stimulant l'érythropoïèse, plusieurs études ont révélé que la correction la plus parfaite de l'anémie des patients insuffisants rénaux n'apportait pas de bénéfice et qu'il existe probablement un seuil d'hémoglobinémie au-delà duquel le rapport bénéfice/risque de la correction de l'anémie n'est plus favorable. En s'appuyant sur ces études d'envergure, les recommandations actuelles proposent de ne viser qu'une correction partielle de l'anémie, qui permettra d'améliorer la qualité de vie du patient et de limiter le recours aux transfusions sanguines tout en minimisant l'exposition aux effets indésirables.

L'ensemble des agents stimulant l'érythropoïèse actuellement sur le marché français du médicament, mais aussi plusieurs composés qui sont ou qui ont été étudiés ciblent les récepteurs à l'érythropoïétine et nécessitent d'être administrés par voie parentérale. La mise en évidence d'autres mécanismes de régulation de l'érythropoïèse a ouvert la voie à des perspectives de stimulation de l'érythropoïèse alternatives. De nouvelles classes d'agents stimulant l'érythropoïèse pourraient ainsi permettre de corriger l'anémie associée à l'insuffisance rénale chronique et ce, notamment par voie orale qui permettrait ainsi une utilisation thérapeutique plus souple. C'est notamment le cas d'une classe d'agents stimulant l'érythropoïèse dont le développement semble bien avancé, les stabilisateurs de HIF, qui visent à stimuler l'érythropoïèse en augmentant la sécrétion d'érythropoïétine endogène.

Dans un avenir plus ou moins proche, les praticiens devraient ainsi avoir à disposition davantage de possibilités thérapeutiques pour stimuler l'érythropoïèse et corriger l'anémie associée à l'insuffisance rénale chronique.

Références

1. Rognant N, Laville M. La prise en charge thérapeutique de l'insuffisance rénale chronique terminale. *Médecine thérapeutique*. 2011 ; 17(2):103-12.
2. Barascud C. Le parcours de soins de l'insuffisant rénal chronique. *Soins*. 2018 ; 63(826):17-20.
3. Jungers P, Man NK, Joly D, Legendre C. L'insuffisance rénale chronique : prévention et traitement. 4^e éd. Paris : Lavoisier; 2011.
4. Kresge N, Simoni RD, Hill RL. The Purification of Erythropoietin by Eugene Goldwasser. *Journal of Biological Chemistry*. 2011 ; 286(6):e2-3.
5. Locatelli F, Vecchio LD. Erythropoiesis-Stimulating Agents in Renal Medicine. *The Oncologist* [en ligne]. 2011 [cité le 21 mars 2019] ; 16(suppl 3). Disponible sur : http://theoncologist.alphamedpress.org/content/16/suppl_3/19.long
6. Casadevall N, Rossert J. Nouveaux agents stimulant l'érythropoïèse. *Hématologie*. 2006 ; 12(3):44-8.
7. Ranchon F, Hédoux S, Laville M, Fouque D, Decullier E, Chapuis F, et al. Coût médical direct des agents stimulant l'érythropoïèse dans le traitement de l'anémie chez le patient insuffisant rénal chronique : revue de la littérature. *Néphrologie & Thérapeutique*. 2010 ; 6(2):97-104.
8. Delmas V, Benoit G. Anatomie du rein et de l'uretère. Dans : EMC - Néphrologie. 1989. p. 1-0. [Article 18-001-C-10].
9. AFIDTN, Association française des infirmier(e)s de dialyse transplantation et néphrologie. L'infirmier(e) en néphrologie: clinique pratique et évaluation de la qualité des soins. 4^e éd. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson; 2016.
10. Gougoux A. Physiologie des reins et des liquides corporels. 2^e éd. Québec : Editions MultiMondes; 2011.
11. OpenStax College. 25.3 Gross Anatomy of the Kidney – Anatomy and Physiology [en ligne]. [cité le 21 février 2019]. Disponible sur : <https://opentextbc.ca/anatomyandphysiology/chapter/25-3-gross-anatomy-of-the-kidney/>
12. Lacour B. Physiologie du rein et bases physiopathologiques des maladies rénales. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2013 ; 43(451):25-37.
13. Le Neindre C, Bricard D, Sermet C, Bayer F, Couchoud C, Lassalle M. Atlas de l'insuffisance rénale chronique terminale en France [en ligne]. Paris : Coédition Irdes-ABM; 2018 [cité le 10 février 2019]. Disponible sur : <http://www.irdes.fr/recherche/ouvrages/004-atlas-de-l-insuffisance-renale-chronique-terminale-en-france.pdf>
14. Fernandes A. Néphron - Know [en ligne]. [cité le 10 avril 2019]. Disponible sur : <http://know.net/fr/sciences-terre-vie/biologie/nephron/>
15. Blanchard A, Poussou R, Houillier P. Exploration des fonctions tubulaires rénales. *Néphrologie & Thérapeutique*. 2009 ; 5(1):68-83.

16. Lacour B, Belon J-P. Physiologie humaine. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson; 2016.
17. Vrtovsnik F, Friedlander G. Physiologie rénale. Dans : EMC - Néphrologie. 1996. p. 1-0. [Article 18-004-A-10].
18. Stucker F, Saudan P, Feraille E, Martin P-Y. L'acidose métabolique rénale : physiopathologie, diagnostic et traitement. Rev Med Suisse [en ligne]. 2007 [cité le 27 janvier 2019] ; 3(101). Disponible sur : <https://www.revmed.ch/RMS/2007/RMS-101/32112>
19. CHUV, Centre hospitalier Universitaire Vaudois. Hormones et composants du système rénine-angiotensine-aldostérone (RAAS) [en ligne]. [cité le 27 janvier 2019]. Disponible sur : <https://www.chuv.ch/fr/nephrologie/nep-home/professionnels-de-la-sante/laboratoire/hormones-et-composants-du-systeme-renine-angiotensine-aldosterone-raas/>
20. CHUV, Centre hospitalier Universitaire Vaudois. Erythropoïétine (EPO) [en ligne]. [cité le 30 janvier 2019]. Disponible sur : <https://www.chuv.ch/fr/nephrologie/nep-home/professionnels-de-la-sante/laboratoire/erythropoietine-epo/>
21. Sallée M, Moussi-Frances J, Jourde-Chiche N. Fonction rénale : mesure et interprétation. Dans : AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine - 1-1267. Paris : Elsevier SAS; 2017. p. 1-7. (Encycl Méd Chir).
22. Groupe de travail de la Société de Néphrologie. Évaluation de la fonction rénale et de la protéinurie pour le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte. Recommandations pour la pratique clinique. Néphrologie & Thérapeutique. 2009 ; 5(4):302-5.
23. Serrano F, Vidal-Petiot E, Flamant M. Évaluer la fonction rénale. La revue du praticien. 2015 ; 29(945):2-4.
24. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney International Supplements. 2013 ; 3(1):1-150.
25. HAS, Haute Autorité de Santé. Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique. Bon usage des technologies de santé [en ligne]. 2012 [cité le 6 février 2019] ; Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/evaluation_du_debit_de_filtration_glomerulaire_et_du_dosage_de_la_creatininemie_dans_le_diagnostic_de_la_maladie_renale_chronique_chez_ladulte_-_fiche_but.pdf
26. Boudier A. Conséquences biologiques et pharmacologiques de l'insuffisance rénale chronique. Université Henri Poincaré, Faculté de Pharmacie; 2004.
27. Lidsky-Haziza D, Bouatou Y, Saudan P, Martin PY, de Seigneux S, Mach T. Maladie rénale chronique (MRC). Service de médecine de premier recours - Hôpitaux Universitaires Genève. 2017 ;1-13.
28. Delanaye P, Cavalier E, Mariat C, Maillard N, Dubois B, Krzesinski J-M. Détection et estimation du niveau de la maladie rénale chronique. Revue Médicale de Liège. 2009 ; 64(2):73–78.

29. Dussol B. Différents stades de l'insuffisance rénale chronique : recommandations. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*. 2011 ; 26(2):55-9.
30. HAS, Haute Autorité de Santé. Évaluation du débit de filtration glomérulaire et du dosage de la créatininémie dans le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte. Service évaluation des actes professionnels [en ligne]. 2011 [cité le 10 février 2019] ; Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-12/texte_court_dfg_creatininemie.pdf
31. Pietrement C, Allain-Launay E, Bacchetta J, Bertholet-Thomas A, Dubourg L, Harambat J, et al. Diagnostic et prise en charge de la maladie rénale chronique de l'enfant : recommandations de la Société de néphrologie pédiatrique (SNP). *Archives de Pédiatrie*. 2016 ; 23(11):1191-200.
32. ANAES, Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte. Service des recommandations et références professionnelles [en ligne]. 2003 [cité le 20 février 2019] ; Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/irc_chez_ladulte_2002-_recommandations.pdf
33. INSERM, Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale. Insuffisance rénale [en ligne]. [cité le 10 février 2019]. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/insuffisance-renale>
34. Loos-Ayav C, Briançon S, Frimat L, André J-L, Kessler M. Incidence de l'insuffisance rénale chronique en population générale, étude EPIRAN. *Néphrologie & Thérapeutique*. 2009 ; 5:S250–S255.
35. Agence de la Biomédecine. Rapport annuel REIN 2016 (Réseau épidémiologie et information en néphrologie) [en ligne]. 2018. Disponible sur : <https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapportrein2016.pdf>
36. Stengel B, Couchoud C, Helmer C, Loos-Ayav C, Kessler M. Épidémiologie de l'insuffisance rénale chronique en France. *La Presse Médicale*. 2007 ; 36(12):1811-21.
37. HAS, Haute Autorité de Santé. Maladie rénale chronique : préparation à la suppléance. Informations pour les professionnels de santé et les équipes de soins. Organisation des parcours [en ligne]. 2017 [cité le 10 février 2019] ; Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-09/informations_pour_les_professionnels_de_sante_et_les_equipes_de_soins.pdf
38. Collège universitaire des enseignants de néphrologie (France), Moulin B, Peraldi M-N. *Néphrologie*. 8^e éd. Paris : Ellipses; 2018. (Réussir l'ECN).
39. Lafarge-Proust M-H. Physiopathologie de l'atteinte osseuse au cours de l'insuffisance rénale chronique. *Réalités en rhumatologie* [en ligne]. 2012 [cité le 13 février 2019] ; (48). Disponible sur : http://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/sites/2/2012/11/RR48_DO-Lafarge-Proust.pdf
40. Marangon N, Stoermann-Chopard A, Trombetti A, Rizzoli R, Martin P-Y. Ostéodystrophie rénale : revue et mise au point. *Rev Med Suisse* [en ligne]. 2002 [cité le 13 février 2019] ; 2(2382). Disponible sur : <https://www.revmed.ch/RMS/2002/RMS-2382/21973>

41. Baumelou A. Insuffisance rénale chronique. Dans : AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine - 5-0550. Paris : Elsevier SAS; 2003. p. 1-8. (Encycl Méd Chir).
42. Viron B, Michel C, Mignon F. Complications de l'insuffisance rénale chronique (autres que cardiovasculaires et ostéoarticulaires). Dans : EMC - Néphrologie. 1997. p. 1-0. [Article 18-062-E-10].
43. DUTER, Diplôme Universitaire des Techniques d'Épuration Extra-Rénale - Faculté de Médecine de Strasbourg. Causes et conséquences de l'urémie chronique - Indications de la dialyse [en ligne]. [cité le 14 février 2019]. Disponible sur : <https://duter.unistra.fr/spip.php?article18>
44. HAS, Haute Autorité de Santé. Maladie Rénale Chronique de l'adulte. Guide de parcours de soins [en ligne]. 2012 [cité le 20 février 2019] ; Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parcours_de_soins_mrc_web.pdf
45. DUTER, Diplôme Universitaire des Techniques d'Épuration Extra-Rénale - Faculté de Médecine de Strasbourg. Traitement de suppléance de l'insuffisance rénale terminale - Dialyse [en ligne]. [cité le 20 février 2019]. Disponible sur : <https://duter.unistra.fr/spip.php?article15>
46. HUG, Hôpitaux Universitaires Genève. Hémodialyse - Service de néphrologie à Genève aux HUG [en ligne]. [cité le 10 mai 2019]. Disponible sur : <https://www.hug-ge.ch/nephrologie/hemodialyse>
47. Laperrousaz S, Jotterand Drepper V. Tour d'horizon de la dialyse péritonéale. Rev Med Suisse. 2016 ; 12(507):408-12.
48. Société française d'hématologie, Ifrah N, Maynadié M. Hématologie. 3^e éd. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson; 2018. (Les référentiels des Collèges).
49. Rieu P. Érythropoïétine : du récepteur aux agents stimulateurs de l'érythropoïèse. Néphrologie & Thérapeutique. 2008 ; 4(S4):17-22.
50. Delhommeau F, Najman A. Hématopoïèse normale et sa régulation. Dans : EMC - Hématologie. 2015. p. 1-16. [Article 13-000-M-95].
51. Casadevall N, Gisselbrecht C, Rossert J. Les agents stimulants l'érythropoïèse. Paris : John Libbey Eurotext; 2009.
52. Sinclair AM. Erythropoiesis stimulating agents: approaches to modulate activity. Biologics. 2013 ; 7:161-74.
53. Cartron G. Anémie en cancérologie. Paris : John Libbey Eurotext; 2012. (Mise au point).
54. Hermine O, Maciel T, Moura I. Quel pourrait être le futur de la prise en charge de l'anémie dans l'insuffisance rénale chronique ? Néphrologie & Thérapeutique. 2017 ; 13(6, Supplement):6S7-10.
55. Dine G, Fumagalli G, Van Lierde F, Genty V. Érythropoïèse et métabolisme du fer: interactions et applications biomédicales. Bio tribune magazine. 2010 ; 34(1):22-32.
56. Labie D. Syndromes hématologiques dus à une mutation du facteur GATA-1. Hématologie. 2007 ; 13(4):265-70.

57. Pasquet M, Fieschi C, Bellanné-Chantelot C, Sicre de Fontbrune F, Lamant M, Delabesse E, et al. Mutations GATA2 : une entité clinico-biologique pléomorphe. Recommandations de prise en charge du « club GATA2 ». Revue d'Oncologie Hématologie Pédiatrique. 2016 ; 4(1):13-24.
58. Vandekerckhove J, Ribeil J-A, Zermati Y, Garrido C, Courtois G, Solary E, et al. Hsp70, l'ange gardien de GATA-1 lors de la différenciation des globules rouges. Med Sci. 2008 ; 24(1):37-40.
59. Vandekerckhove J. Mécanismes de régulation de GATA-1 par les protéines de choc thermique Hsp27 et Hsp70 au cours de la différenciation érythroïde terminale. [thèse]. Paris : Université Paris Sud - Paris XI; 2009 [cité le 24 février 2019]. Disponible sur : <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00432780/document>
60. Molineux G, Foote MA, Elliott S. Erythropoietins and Erythropoiesis: Molecular, Cellular, Preclinical, and Clinical Biology. Basel ; Boston : Birkhäuser Verlag; 2006.
61. Zermati Y, Fakhouri F, Delarue R, Ribeil JA, Knebelmann B, Hermine O. Régulation de l'érythropoïèse : Applications physiopathologiques en néphrologie. Med Sci. 2003 ;
62. Courtois G, Vandekerckhove J, Dussiot M, Kersual J, Coulon S, Belaid Z, et al. L'érythropoïèse tardive : une mort avortée ? Hématologie. 2007 ; 13(6):400-8.
63. Spaëth D. Anémie en cancérologie. Paris : John Libbey Eurotext; 2001.
64. Forêt R. Dictionnaire des sciences de la vie. Louvain-la-Neuve : De Boeck Supérieur; 2018.
65. Schlageter M-H, Dosquet C, Chomienne C. Érythropoïétine. Dans : EMC - Biologie médicale. 2015. p. 1-10. [Article 90-15-0050-A].
66. Höke A. Erythropoietin and the Nervous System. New York : Springer Science & Business Media; 2006.
67. Gaudard A, Varlet-Marie E, Audran M, Bressolle F. Erythropoïétines et dopage : utilisations actuelles, nouvelles perspectives et méthodes de détection. Annales de Toxicologie Analytique. 2003 ; 15(1):3-15.
68. Postnikov PV, Krotov GI, Efimova YA, Rodchenkov GM. Basic analytical methods for identification of erythropoiesis-stimulating agents in doping control. Russian Chemical Reviews. 2016 ; 85(2):99.
69. Jacobson LO, Goldwasser E, Fried W, Plzak L. Role of the Kidney in Erythropoiesis. Nature. 1957 ; 179(4560):633.
70. Lacombe C, Mayeux P. L'érythropoïétine. Med Sci. 1995 ; 11(7):947-55.
71. Biggar P, Kim G-H. Treatment of renal anemia: Erythropoiesis stimulating agents and beyond. Kidney Research and Clinical Practice. 2017 ; 36(3):209-23.
72. Klein E, Georges A, Brossaud J, Bosredon K de, Bordenave L, Corcuff J-B. Erythropoietin: indications and measurement. Annales de Biologie Clinique. 2009 ; 67(5):505-15.

73. Gross AW, Lodish HF. Cellular trafficking and degradation of erythropoietin and novel erythropoiesis stimulating protein (NESP). *The Journal of Biological Chemistry*. 2006 ; 281(4):2024-32.
74. Gianella P, Martin P-Y, Stucker F. Prise en charge de l'anémie rénale en 2013. *Rev Med Suisse*. 2013 ; 9(375):462–467.
75. Brunet P, Mercadal L, Jourde-Chiche N, Gondouin B, Duval-Sabatier A, Sallée M, et al. Anémie de la maladie rénale chronique. Dans : EMC - Néphrologie. 2016. p. 1-11. [Article 18-062-C-10].
76. Simon P. L'insuffisance rénale: prévention et traitements. Issy-les-Moulineaux : Elsevier/Masson; 2007.
77. Bonomini M, Del Vecchio L, Sirolli V, Locatelli F. New Treatment Approaches for the Anemia of CKD. *American Journal of Kidney Diseases*. 2016 ; 67(1):133-42.
78. Baglin A, Hanslik T, Prinseau J, Moulonguet-Doleris L. Érythropoïétine et insuffisance rénale : jusqu'où ne pas aller ? *La Revue de Médecine Interne*. 2008 ; 29(10):846-51.
79. HAS, Haute Autorité de Santé. Anémie chez l'insuffisant rénal : comment utiliser les agents stimulant l'érythropoïèse. Fiche de Bon usage du médicament [en ligne]. 2013 [cité le 14 mars 2019] ; Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-09/fs_bum_epo_v5.pdf
80. Gibaud S. De l'érythropoïétine recombinante aux agents stimulant l'érythropoïèse. *Actualités Pharmaceutiques Hospitalières*. 2009 ; 5(18):23-6.
81. AMGEN. Biotechnologie | Amgen [en ligne]. [cité le 17 mars 2019]. Disponible sur : <https://www.amgen.ch/fr-ch/science/biotechnologie/>
82. Cavazzana-Calvo M, Debais D. Les biomédicaments. Paris : Presses Universitaires de France; 2011. (Que sais-je ?).
83. Le Floch F. Production et glycosylation d'EPO par cellules CHO : caractérisation par électrophorèse capillaire au cours de procédés discontinus [thèse]. Institut National Polytechnique de Lorraine; 2003 [cité le 17 mars 2019]. Disponible sur : http://docnum.univ-lorraine.fr/public/INPL_T_2003_LE_FLOCH_F.pdf
84. Datta P, Linhardt RJ, Sharfstein ST. An 'omics approach towards CHO cell engineering. *Biotechnology and Bioengineering*. 2013 ; 110(5):1255-71.
85. Prescrire Rédaction. D'alfa à zêta, toutes les époétines se valent. *Revue Prescrire*. 2009 ; 29(304):105.
86. Hung S-C, Lin Y-P, Tarng D-C. Erythropoiesis-stimulating agents in chronic kidney disease: What have we learned in 25 years? *Journal of the Formosan Medical Association*. 2014 ; 113(1):3-10.
87. Kalantar-Zadeh K. History of Erythropoiesis-Stimulating Agents, the Development of Biosimilars, and the Future of Anemia Treatment in Nephrology. *American Journal of Nephrology*. 2017 ; 45(3):235-47.

88. Llop E, Gutiérrez-Gallego R, Segura J, Mallorquí J, Pascual JA. Structural analysis of the glycosylation of gene-activated erythropoietin (epoetin delta, Dynepo). *Analytical Biochemistry*. 2008 ; 383(2):243-54.
89. HAS, Haute Autorité de Santé. Avis de la commission de la transparence : DYNEPO® [en ligne]. 2007 [cité le 20 mars 2019]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-4163_dynepo.pdf
90. HAS, Haute Autorité de Santé. Avis de la commission de la transparence : EPORATIO® [en ligne]. 2010 [cité le 23 mars 2019]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-02/eporatio_-_ct-7413.pdf
91. Jelkmann W. The ESA scenario gets complex: from biosimilar epoetins to activin traps. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2015 ; 30(4):553-9.
92. Macdougall IC. Darbepoetin alfa: A new therapeutic agent for renal anemia. *Kidney International*. 2002 ; 61:S55-61.
93. Dr. Reddy's. Cresp [en ligne]. [cité le 22 mars 2019]. Disponible sur : <http://cresp.in/darbepoetin-alfa.html>
94. RCP ARANESP®, Résumé des caractéristiques du produit [en ligne]. [cité le 22 mars 2019]. Disponible sur : [https://www.an-sm.sante.fr/var/an-sm_site/storage/original/application/fa4b403d609ee2e505c7d263a976ee5c.pdf](https://www.ansm.sante.fr/var/an-sm_site/storage/original/application/fa4b403d609ee2e505c7d263a976ee5c.pdf)
95. Roche. MIRCERA®: Efficacité & Simplicité - Document promotionnel. AGM Communication; 2014.
96. Janus N, Launay-Vacher V. Complication de l'insuffisance rénale chronique : l'anémie et ses traitements. *Journal de Pharmacie Clinique*. 2011 ; 30(4):229-34.
97. Bouchet J-L, Brunet P, Canaud B, Chanliou J, Combe C, Deray G, et al. Recommandations d'utilisation des biosimilaires de l'érythropoïétine (EPO). Propositions de la Société de néphrologie, de la Société francophone de dialyse et de la Société de néphrologie pédiatrique. *Néphrologie & Thérapeutique*. 2009 ; 5(1):61-6.
98. ANSM, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. État des lieux sur les médicaments biosimilaires [en ligne]. 2016. Disponible sur : <https://www.an-sm.sante.fr/content/download/88209/1110173/version/1/file/Rapport-biosimilaires-2mai2016.pdf>
99. HAS, Haute Autorité de Santé. Les médicaments biosimilaires [en ligne]. [cité le 2 avril 2019]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2807411/fr/les-medicaments-biosimilaires
100. Le Cottonnec J-Y, Lawny F. L'importance de la qualité en Biotechnologie : le cas du 1er biosimilaire de l'EPO. *Néphrologie & Thérapeutique*. 2009 ; 5:10-5.
101. HAS, Haute Autorité de Santé. Médicaments biosimilaires – L'essentiel en 6 points et 2 témoignages [en ligne]. [cité le 24 mars 2019]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2828649/en/medicaments-biosimilaires-l-essentiel-en-6-points-et-2-temoignages

102. Singh HB, Jha A, Keswani C. Intellectual Property Issues in Biotechnology. Oxfordshire - Boston : CABI; 2016.
103. Collectif VIDAL. Vidal 2019 Le Dictionnaire. Issy-les-Moulineaux : Vidal France; 2019.
104. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease Chapter 3: Use of ESAs and other agents to treat anemia in CKD. *Kidney Int Suppl.* 2012 ; 2(4):299-310.
105. 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. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2013 ; 28(6):1346-59.
106. Code de la sécurité sociale - Article R163-2. Code de la sécurité sociale 1 mai 2012.
107. HAS, Haute Autorité de Santé. Agents Stimulant l'Erythropoïèse (ASE) en cancérologie. Fiche de Bon usage du médicament [en ligne]. 2016 [cité le 11 avril 2019] ; Disponible sur : https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/5043/document/ase-cancerologie_assurance-maladie.pdf
108. Berthet M. Evaluation de l'impact du changement de mode de financement des médicaments onéreux sur leur utilisation à l'hôpital: exemple des Agents Stimulant l'érythropoïèse chez les patients dialysés au Centre Hospitalier Universitaire de Reims [thèse]. Reims : Université de Lorraine; 2017 [cité le 26 février 2019]. Disponible sur : <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01931904/document>
109. Rostoker G, Hummel A, Chantrel F, Ryckelynck J-P. Actualités sur la prise en charge de l'anémie et de la carence martiale du dialysé. *Néphrologie & Thérapeutique.* 2014 ; 10(4):221-7.
110. Wish JB, Coyne DW. Use of erythropoiesis-stimulating agents in patients with anemia of chronic kidney disease: overcoming the pharmacological and pharmacoeconomic limitations of existing therapies. *Mayo Clinic Proceedings.* 2007 ; 82(11):1371-80.
111. ANSM, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Epoétines recombinantes humaines : Nouvelles mises en garde sur des réactions cutanées sévères - Lettre aux professionnels de santé [en ligne]. 2017. Disponible sur : https://ansm.sante.fr/content/download/110437/1398947/version/1/file/DHPC_EPO_22-09-2017.pdf
112. HAS, Haute Autorité de Santé. Avis de la commission de la transparence : EPREX® [en ligne]. 2010 [cité le 19 mai 2019]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-11/eprex_-_ct-7457.pdf
113. Gupta N, Wish JB. Erythropoietin mimetic peptides and erythropoietin fusion proteins for treating anemia of chronic kidney disease: Current Opinion in Nephrology and Hypertension. 2018 ; 27(5):345-50.
114. Locatelli F, Del Vecchio L, Luise MC. Current and future chemical therapies for treating anaemia in chronic kidney disease. *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* 2017 ; 18(8):781-8.

115. Feng S, Chang S, Yan L, Dong H, Xu X, Wang C, et al. Design, synthesis, and activity evaluation of novel erythropoietin mimetic peptides. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2018 ; 28(18):3038-41.
116. Genexine. Innovative hyFc® Technology for Long-Acting Therapeutics [en ligne]. [cité le 19 mai 2019]. Disponible sur : <http://www.genexine.com/m21.php>
117. Wang P, Dong S, Shieh J-H, Peguero E, Hendrickson R, Moore MAS, et al. Erythropoietin Derived by Chemical Synthesis. *Science*. 2013 ; 342(6164):1357-60.
118. Gabibov A. Derniers développements de l'ingénierie des protéines pharmaceutiques avec en particulier la polysialylation comme alternative à la PEGylation [en ligne]. *Ordre du Jour - Séance académique du 2 avril 2014 - Académie Nationale de Pharmacie*; 2014. Disponible sur : https://www.acadpharm.org/dos_public/OJ_sEance_2014.04.02_VF.pdf
119. Zhang T, She Z, Huang Z, Li J, Luo X, Deng Y. Application of sialic acid/polysialic acid in the drug delivery systems. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2014 ; 9(2):75-81.
120. Meng H, Jain S, Lockshin C, Shaligram U, Martinez J, Genkin D, et al. Clinical Application of Polysialylated Deoxyribonuclease and Erythropoietin. *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation*. 2019 ; 12(3):212-22.
121. FibroGen. SEC Filings | FibroGen [en ligne]. 2017 [cité le 19 mai 2019]. Disponible sur : <http://investor.fibrogen.com/>
122. Dhillon S. Roxadustat: First Global Approval. *Drugs*. 2019 ; 79(5):563-72.
123. Evaluate.com. Roxadustat passes Alps test but has bigger mountains to climb [en ligne]. 2018 [cité le 19 avril 2019]. Disponible sur : <https://www.evaluate.com/vantage/articles/news/trial-results/roxadustat-passes-alps-test-has-bigger-mountains-climb>
124. Jelkmann W. Activin receptor ligand traps in chronic kidney disease: Current Opinion in Nephrology and Hypertension. 2018 ; 27(5):351-7.
125. United States securities and exchange commission. Annual report pursuant to section 13 or 15(d) of the securities exchange act of 1934 - Commission File Number: 001-36065 - ACCELERON PHARMA INC [en ligne]. 2013 [cité le 16 mai 2019]. Disponible sur : <https://www.sec.gov/Archives/edgar/data/1280600/000104746914002530/a2218700z10-k.htm>

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 9 juillet 2019

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE

présenté par : Rémy BRUN

Sujet : Les agents stimulant l'érythropoïèse dans
l'insuffisance rénale chronique terminaleJury :

Président : Pr Philippe MAINCENT, Professeur des Universités

Directeurs : Dr Emmanuel RANFAING, Pharmacien gérant

Pr Philippe MAINCENT, Professeur des Universités

Juges : Dr Joël GAMBERONI, Médecin néphrologue

Mme Marie-Jeanne BELVOIX, Pharmacien

Vu,

Nancy, le 5 juin 2019

Le Président du Jury

Directeur de Thèse

*Pr Philippe MAINCENT**Dr Emmanuel RANFAING*

Vu et approuvé,

Nancy, le 13.06.2019

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,

Vu,

Nancy, le 18 JUIN 2019

Le Président de l'Université de Lorraine,



N° d'enregistrement : 10765

N° d'identification :

TITRE :

LES AGENTS STIMULANT L'ERYTHROPOÏÈSE DANS L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE TERMINALE

Thèse soutenue le 9 juillet 2019

Par Rémy BRUN

RESUME :

D'une manière quasi systématique, on observe une anémie au stade terminal de l'insuffisance rénale chronique. Chez ces patients, la principale étiologie de cette anémie est une altération de la réponse à l'hypoxie avec déficit de production d'érythropoïétine endogène, hormone qui est le principal facteur de régulation de l'érythropoïèse. La mise à disposition de l'érythropoïétine recombinante à la fin des années 1980 a complètement modifié la prise en charge de ces anémies. Dès lors, l'utilisation des agents stimulant l'érythropoïèse est devenue la base de cette stratégie thérapeutique. Le développement de composés à demi-vie prolongée grâce aux progrès des biotechnologies a par la suite permis de réduire la fréquence de leur administration. Les agents stimulant l'érythropoïèse actuellement disponibles restent cependant coûteux, ce sont des produits thermosensibles et leur administration doit être effectuée par voie parentérale ; plusieurs molécules sont en cours de développement afin d'améliorer leurs modalités d'emploi et leur impact économique.

Ce travail reprend les principes de l'insuffisance rénale chronique et de l'érythropoïèse pour présenter les agents stimulant l'érythropoïèse actuellement disponibles sur le marché du médicament français et leur utilisation dans l'insuffisance rénale chronique, mais également ceux qui ont été ou qui sont en cours de développement clinique.

MOTS CLES : INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE TERMINALE – IRC – DIALYSE – AGENT STIMULANT L'ERYTHROPOIESE – ASE – ERYTHROPOIETINE – EPO – NEPHROLOGIE – REIN – ANEMIE

Directeurs de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Dr Emmanuel RANFAING	Pharmacie de l'Association Lorraine pour le Traitement de l'Insuffisance Rénale	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/>
Pr Philippe MAINCENT	CITHEFOR (EA 3452)	Thème (3)

Thèmes :

1 – Sciences fondamentales
3 – Médicament
5 – Biologie

2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
6 – Pratique professionnelle