

ERYTHROPOÏÉTINES

Réunion des Pharmaciens Ville / Hôpital
Hôpital Ambroise Paré

30 juin 2005

Dr Katalin Toth, Pharmacien, Assistant Spécialiste

Dr Katayoun Jondeau, Hématologue, Praticien Hospitalier

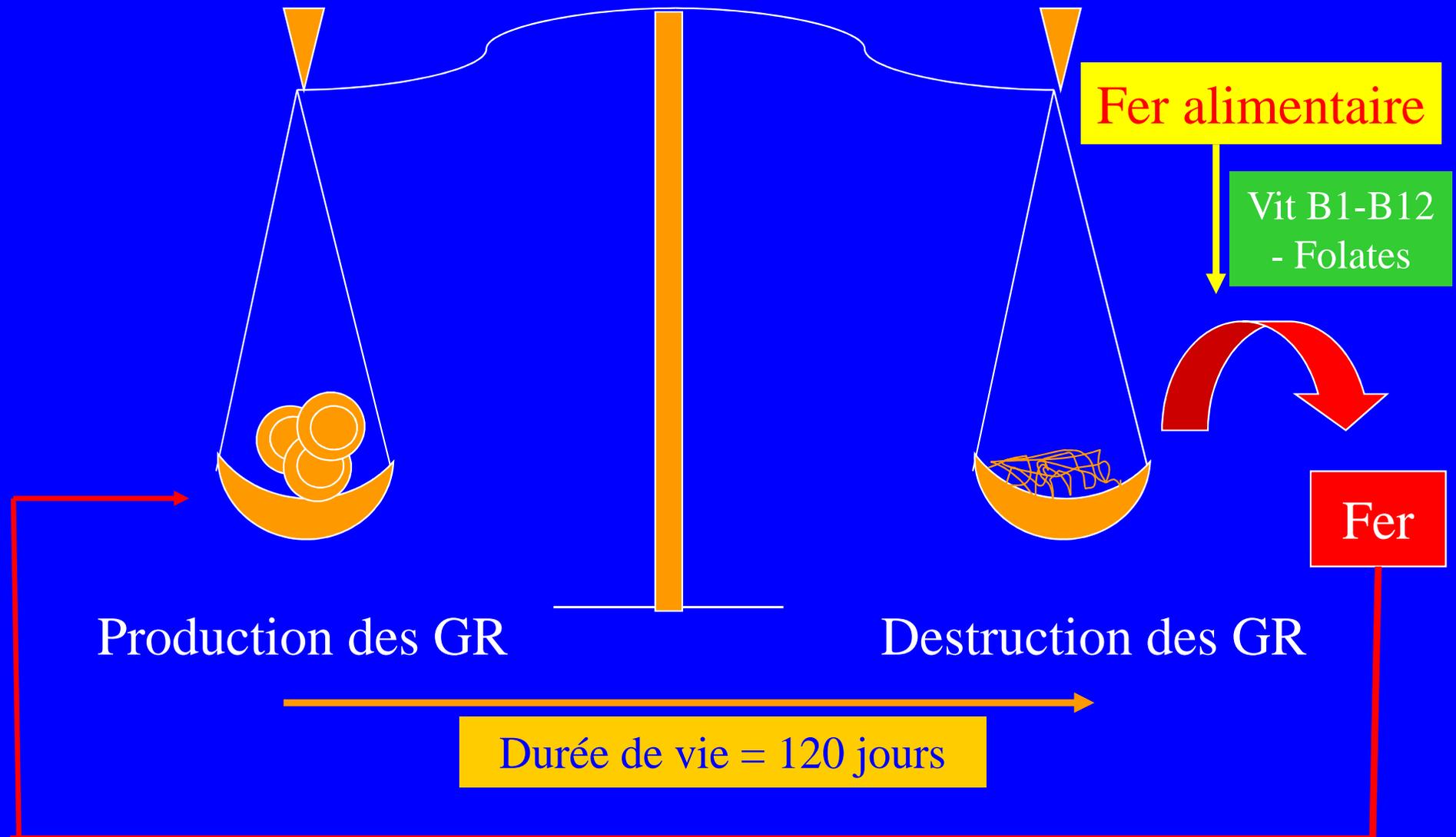
Dr Franck Le Mercier, Pharmacien, Praticien Hospitalier

PLAN

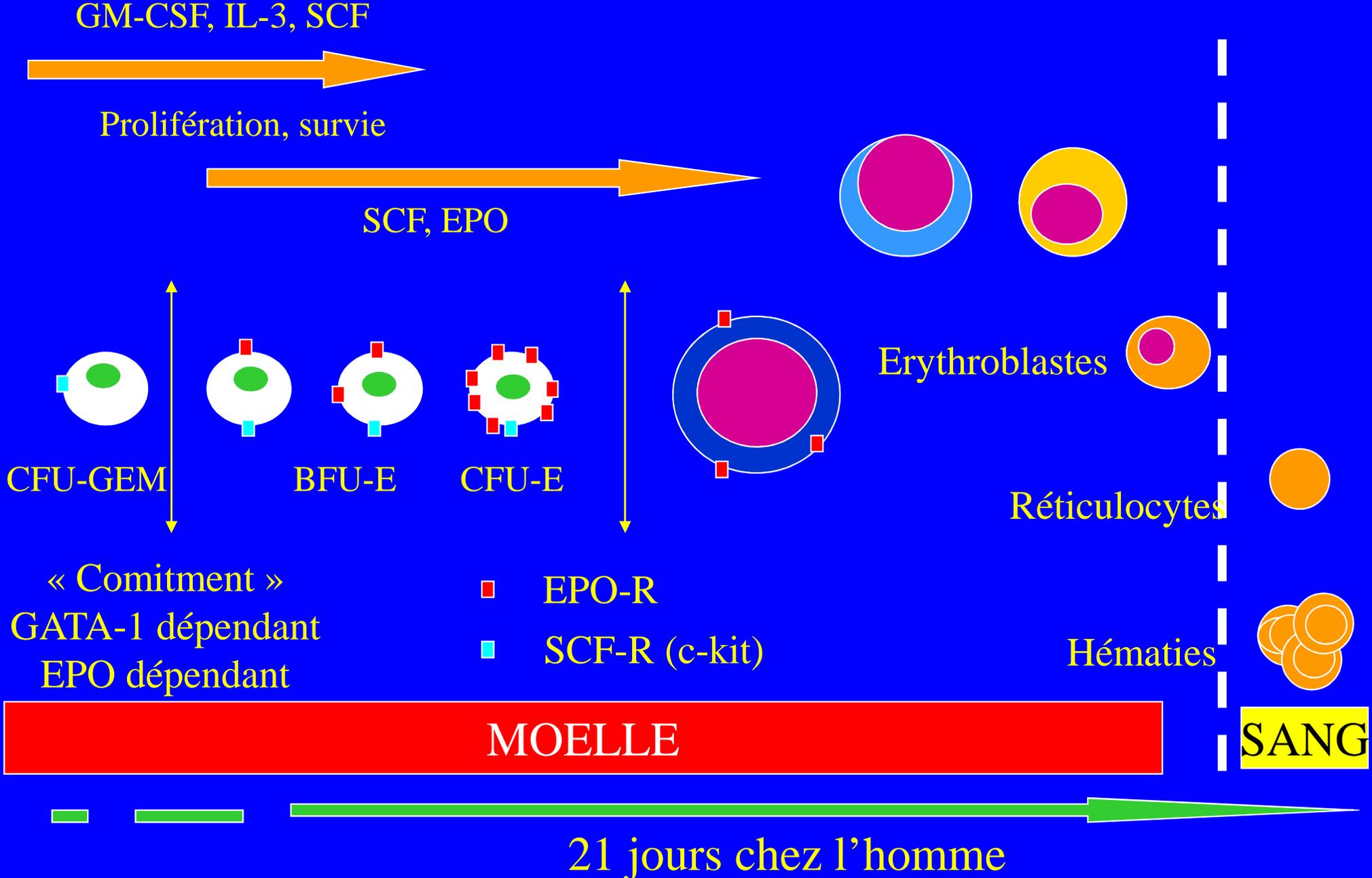
- Généralités sur l'érythropoïèse
- Application en néphrologie
- Application en cancérologie
- Application en chirurgie orthopédique programmée
- Les spécialités pharmaceutiques
- Dispensation en Ville

A. Généralités sur l'érythropoïèse

La vie des GR

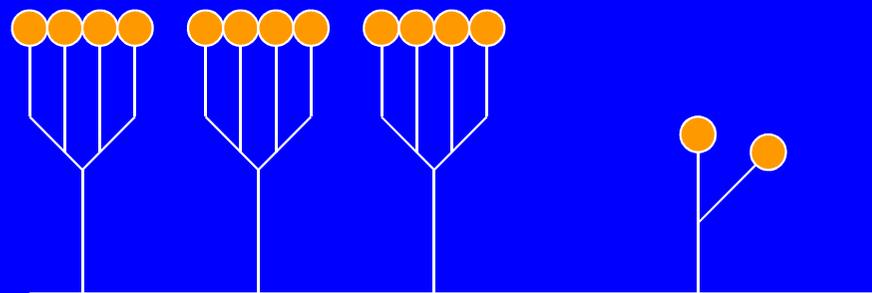


L'érythropoïèse



L'érythropoïétine = EPO (1) = Colony-stimulating factor (CSF)

Forme prépondérante de l'EPO
humaine urinaire (85%)



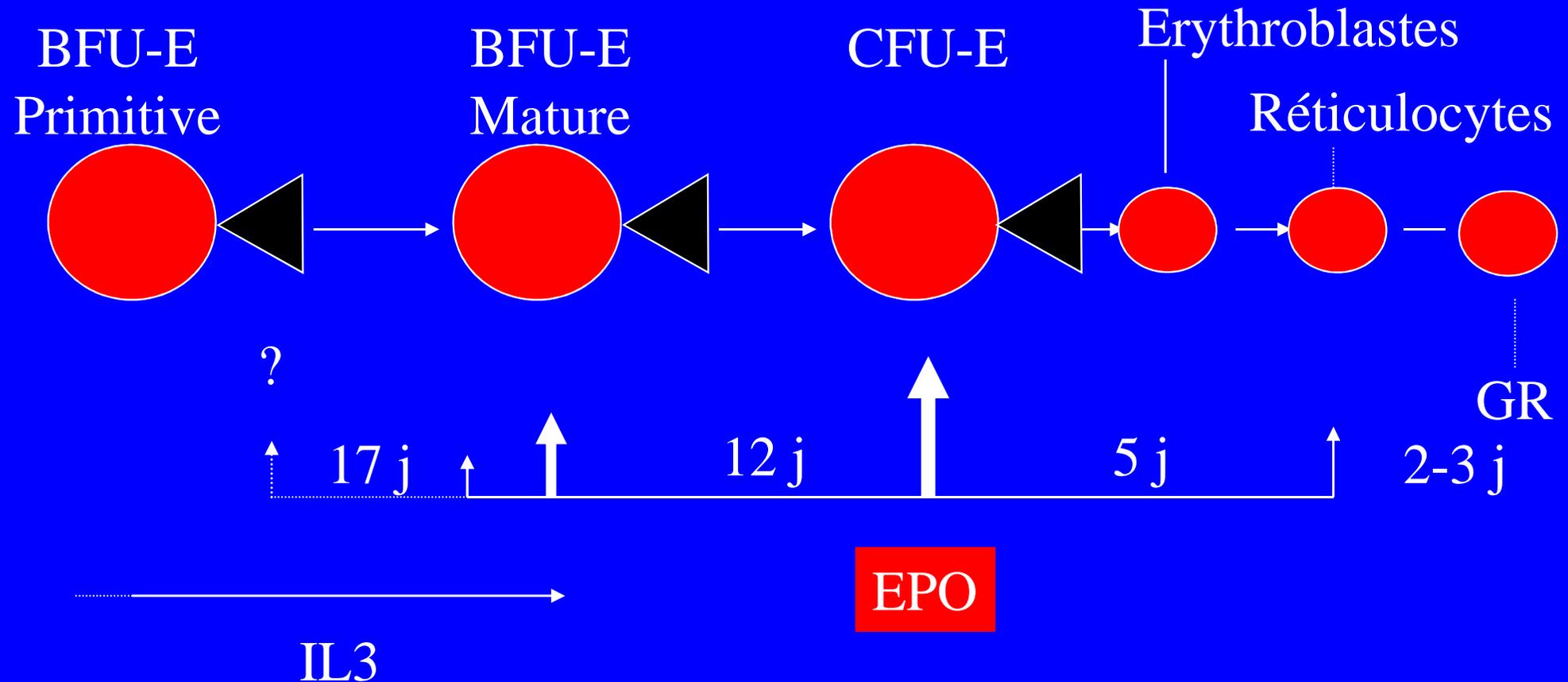
● = résidu d'acide sialique

- GP α_2 riche en acide sialique
 - PM = 34 - 38 000 Da
 - 1905 : Mise en évidence de l'activité érythropoïétique
 - 1985 : Clonage du gène (chromosome 7)
- ➔ production dans des cultures cellulaires

L'érythropoïétine (2)

- **Biosynthèse:**
 - Par le rein (90%) en hypoxie +++ / \searrow PaO₂
 - Par le foie chez le sujet anéphrique
- **Sites d'action: Moelle**
 - Stimule les précurseurs des érythroblastes
 - Accélère la maturation des érythroblastes

Sites d'action de l'érythropoïétine



Durée de maturation des GR (Erythroblastes => GR) = 6 jours

◀ = division cellulaire

L'anémie

- **Signes cliniques:**
 - Asthénie, vertiges, dyspnée
 - Pâleur des muqueuses (conjonctive) et peau
 - Tachycardie réactionnelle
 - **Signes biologiques:** ↘ de Hb circulante
 - < 13 g/dl chez l'homme adulte [N: 13-17 g/dl]
 - < 12 la femme [N: 12-15 g/dl]
 - < 11 la femme enceinte et le sujet âgé
 - < 14 le nouveau-né [N: 14-19,5 g/dl]
 - < 11 avant 1 an
- Causes d'erreur: hémococoncentration et hémodilution

Exploration de l'érythropoïèse

- **Au niveau sanguin :**
 - Numération des GR et des réticulocytes, dosage de l'Hb
 - Constantes globulaires : VGM, CCMH, TCMH
 - Dosage fer sérique, ferritine, vitB12, folates...
- **Au niveau médullaire :**
 - Myélogramme : apprécie le taux d'Eb (30%), coloration de Perls
 - Biopsie : apprécie l'architecture médullaire

B. Application en néphrologie

Anémie de l'insuffisance rénale chronique

Caractéristiques de l'anémie de l'IRC

- Anémie normochrome normocytaire
 - associé à un déficit en érythropoïétine
 - et ↘ de survie des GR causée par les toxines urémiques
- Carence en fer, en vit B12 et/ou folates souvent associée
- Hémorragies digestives et malabsorption du fer

Bénéfices de la prise en charge

- Diminution de la mortalité
- Ralentissement de la progression de l'IRC
- Amélioration de la fonction cardiaque
- Amélioration de la qualité de vie

Indications AMM

■ Dialyse

Traitement de l'anémie des IRC dialysés

→ Ajustement des doses en fonction du taux Hb

■ Prédialyse

Traitement de l'anémie symptomatique de l'IRC chez des malades non encore dialysés

→ Valeur cible: Hb > 11 g/dl

C. Application en cancérologie

Anémie des patients atteints de cancer
traités par chimiothérapie

Causes d'anémie en cancérologie

Périphériques

- Hémodialyse
- Saignements
- Carences

Inflammation

- Synthèse d'EPO
- Apoptose érythroblastique
- Dysrégulat° du métabolisme du Fe

Insuffisance médullaire

- Envahissement cellules K
- Hémophagocytose
- Dysmyélopoïèse

Hb < 12 g/dl chez 30% des patients

Traitement anticancéreux

Hb < 12 g/dl chez 70% des patients

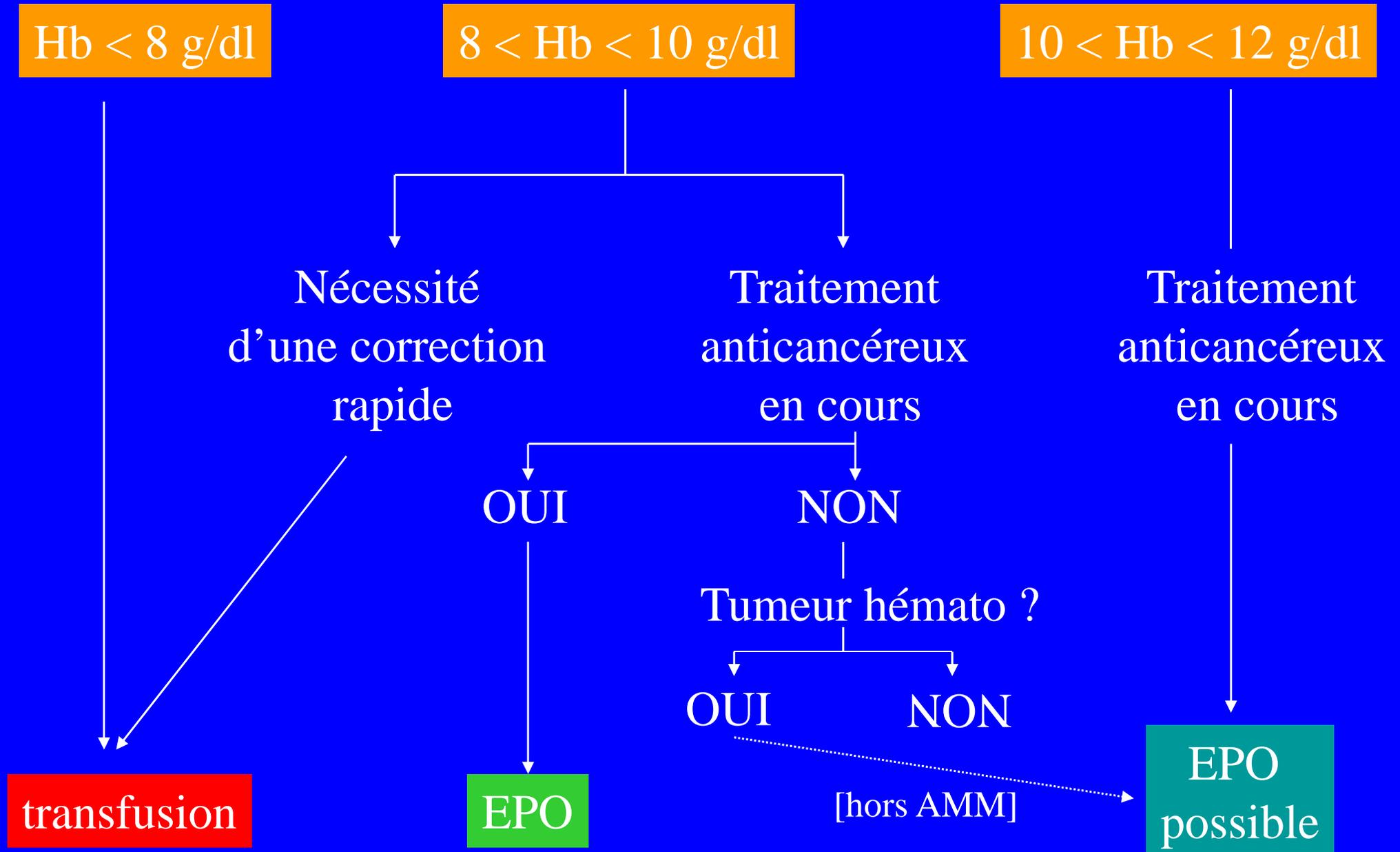
Les EPO corrigent l'anémie chez 40 à 65% des malades

==> ↘ transfusion (12 à 35%) durant les 2^e et 3^e mois du traitement

==> ↘ la fatigue

Traitement de l'anémie en cancérologie

Recommandations FNCLCC (SOP) (novembre 2003)



Indication AMM

Traitement de l'anémie chez des patients adultes recevant une chimiothérapie et atteints de:

- Tumeurs solides
- Pathologies malignes non myéloïdes
(LLC, myélome multiple, lymphomes malins)

D. Application en chirurgie orthopédique programmée

Anémie en chirurgie

Taux d'Hb
préopératoire

Probabilité
de transfusion

- > 13 g/dl  Risque faible
- 11-13 g/dl  Risque modérée
- < 11 g/dl  Risque élevée

Risques transfusionnels homologues

- Risques immédiats:

- Surcharge cardiaque 1/100
- R° fébrile non hémolytique 1/500
- R° anaphylactique 1/150 000
- Contamination bactérienne 1/500 000

- Risques retardés:

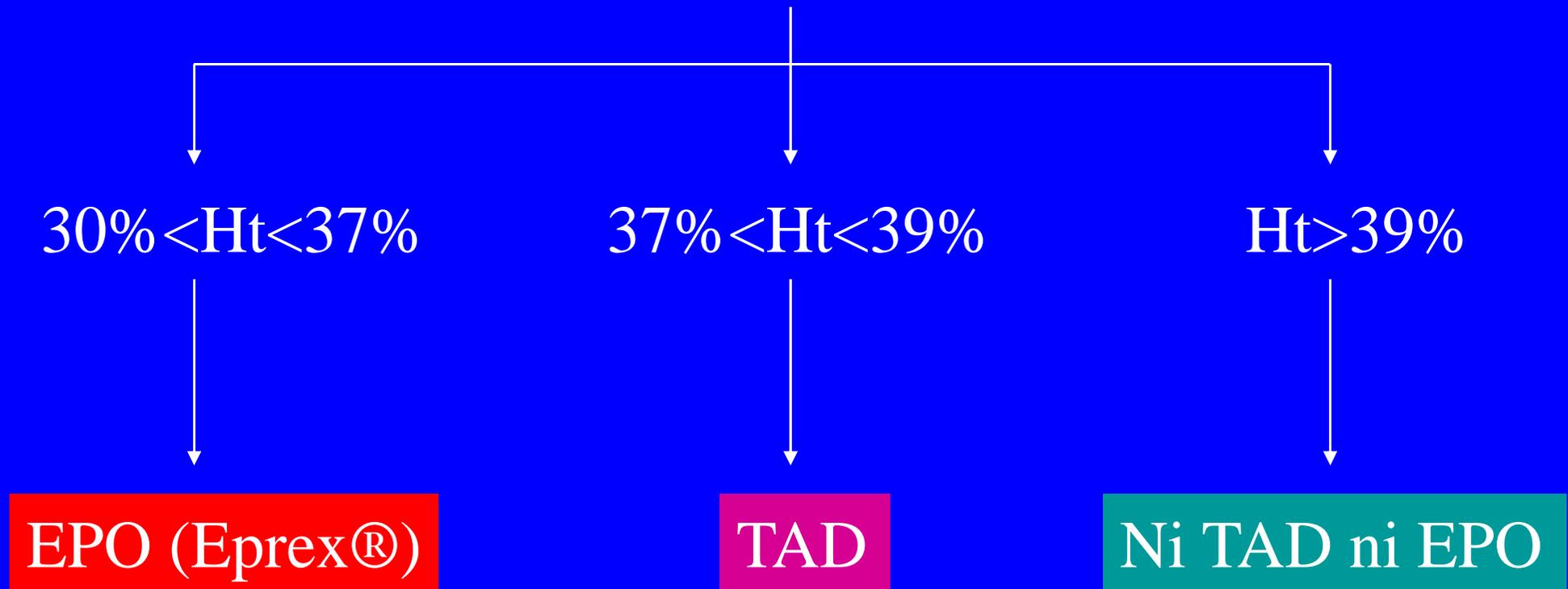
- Accident hémolytique retardé 1/9 000

- Risques de transmission virale:

- VHB (1/200 000), VHC (1/200 000), VIH (1/1 000 000)

Algorithme décisionnel

Hématocrite



Indication AMM

Patients ayant une anémie modérée (Hb: 10-13 g/dl)

- qui n'ont pas d'accès à un programme TAD
- et chez lesquels on s'attend à des pertes de sang modérées (900 à 1800 ml)

E. Les spécialités pharmaceutiques

- Eprex® (Epoétine α)
- Néo-recormon® (Epoétine β)
- Aranesp® (Darbopoétine α)

Indications AMM

Indication	Epoétine α Eprex®	Epoétine β Néo-Recormon®	Darbopoétine α Aranesp®
Oncologie Hématologie	Anémie post-chimiothérapie anticancéreuse		
Néphrologie Pré-dialyse	Anémie liée à l'IRC		
Orthopédie	Intervention programmée		
TAD	↗ du volume de sang autologue en cas de TAD		
Anémie du nouveau-né		Prématuré P = 750-1500 g	

Posologies

Indication	Epoétine α Eprex®	Epoétine β Néo-Recormon®	Darbopoétine α Aranesp®	
Oncologie Hématologie	40 000 UI x 1 / sem SC ou 10 000 UI x 3 / sem SC		500 μ g / 3 sem SC ou 150 μ g / sem SC 300 μ g / sem SC	
Néphrologie Pré-dialyse	1000 à 8000 UI x 1 ou 2 ou 3 / sem CI de la voie SC	IV ou SC	10 à 100 μ g x 1 ou 2 ou 4 / sem IV ou SC	
Orthopédie	40 000 UI x 1 / sem SC pendant 3 sem av. int. + 1 jour de l'intervent°			
TAD	40 000 x 2 / sem IV pendant 3 sem av. int.			12 000 UI / sem SC x 2 / sem pendant 4 sem
Anémie du nouveau-né				250 UI / kg x 3 / sem pendant 6 sem

Mises en garde et précautions d'emploi

- Supplémentation en fer si [ferritine] < 100 µg/l
- Surveillance de la pression artérielle
- Surveillance du taux de Hb:
Valeur cible: 11 g/dl < Hb < 13 g/dl
- Surveillance de la kaliémie
- Cas d'érythroblastopénie due à des Ac neutralisants
→ arrêt des EPO (R° croisées)
- Usage détourné: ↑ Ht + complications cardiovasculaires mettant en jeu le pronostic vital

Effets indésirables: IRC

Systeme organe classe	Effets indésirables
SNC/ SNP	Céphalées
Cardiovasculaire	HTA
Troubles vasculaires	Thrombose au point d'accès
Site d'injection	Douleur au point d'injection

Effets indésirables: Cancer

Systeme organe classe	Effets indésirables
Ostéo-articulaires	Arthralgies
Ordre général	Œdème périphérique
Site d'injection	Douleur au point d'injection

Dispensation en Ville

Les EPO en Ville

Médicaments PIH

- **Prescription Initiale Hospitalière 1 an**

par médecin hospitalier

ou

par médecin exerçant dans un service de dialyse à domicile

- **Renouvellement non restreint**

par tout médecin exerçant à l'hôpital ou en ville

posologies ou durées de traitement peuvent être modifiées

Les EPO en Ville

Médicaments d'exception (Prescription)

- Traçabilité économique
- Fiche Information Thérapeutique
 - Caractéristiques de la spécialité
 - Indications autorisées au remboursement (65%)
- Prescription sur ordonnance 4 volets
 - Attestation de l'adéquation avec la FIT

Les EPO en Ville

Médicaments d'exception (Délivrance)

Cerfa Volet n°1

Assuré

Nom

Adresse

Nom

Adresse

Hhmm
 Hkhmm
 hhmm

- Présentation de l'ordonnance spécifique à 4 volets
 - N°1: pour l'assuré
 - N°2 et 3: pour la CPAM
 - N°3: pour le pharmacien
- A compléter par le pharmacien
 - Date, tampon, n° d'ordre et quantité

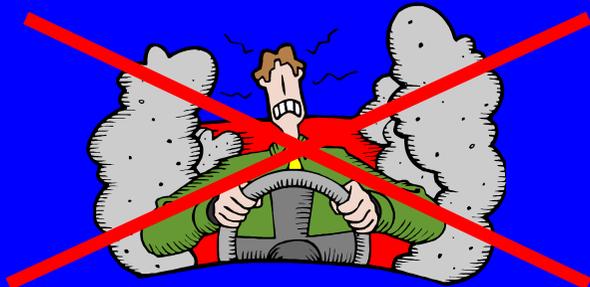
Conservation et manipulation (1)



- Respect de la chaîne du froid
 - transport dans un sac isotherme jusqu'à conservation au frigo (2-8°C)

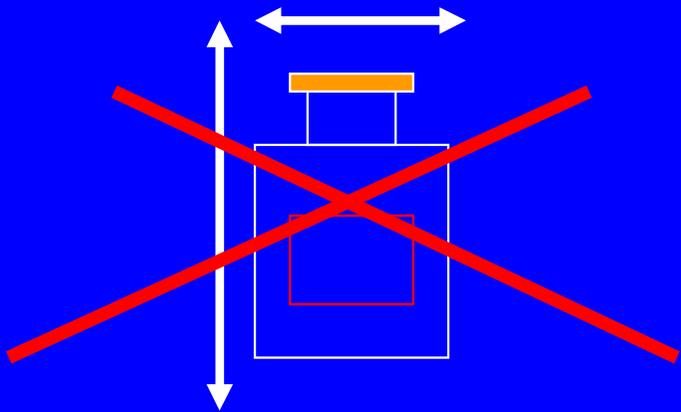


- Ne pas exposer au soleil, à la lumière ou à une température élevée



- Ne pas transporter dans un véhicule surchauffé (>25°C)

Conservation et manipulation (2)



- Ne pas agiter les EPO
- Ne pas réchauffer les EPO en les roulant vigoureusement entre les paumes des mains.

Références

- P. Godeau - La Traité de Médecine -Médecine - Sciences Flammarion - 4^{ème} éd
- FNCLCC - Recommandations pour la pratique clinique: SOP 2003 pour l'utilisation des EPO dans la prise en charge de l'anémie en cancérologie (2003)
- AFSSAPS: Traitement de l'anémie au cours de l'IRC de l'adulte. Argumentaire. (2005)
- Amgen « Aranesp®. Dossier technique » (2002)
- Couvret et al - Anesth Analg (2004)
- RCP Eprex®, Néo-recormon®, Aranesp®