

Anémie chez l'insuffisant rénal âgé EPO et supplémentation en fer

Dr Florent Guerville
Pôle de Gériatrie Clinique - CHU de Bordeaux

SGOC - Angoulême - Mai 2018

Définitions chez les personnes âgées

Anémie

Hb < 13 g/dl (hommes)

Hb < 12 g/dl (femmes)

Seuils ayant une valeur pronostique après 70 ans
(mortalité et dépendance)

Patel Blood 2007

Carence martiale

Ferritinémie < 50 $\mu\text{g/L}$

Joosten Am J Med 1991

L'anémie, marqueur de fragilité (même avec les seuils OMS)

Mortalité et hospitalisations

Agés
IRC ($Hb < 10$ g/dl)

*Culleton Blood 2006, Izaks JAMA 1999
Collins JASN 2001*

Fonctions cognitives

Troubles exécutifs
Prédictif de démence

*Chaves JAGS 2005 (WHAS)
Hong Neurology 2013 (HABC study)*

Fonctions physiques

SPPB, force de préhension,
Chutes répétées

*Penninx JAGS 2004 (InChianti)
Penninx JAGS 2005 (Longitudinal Aging Study Amsterdam)*

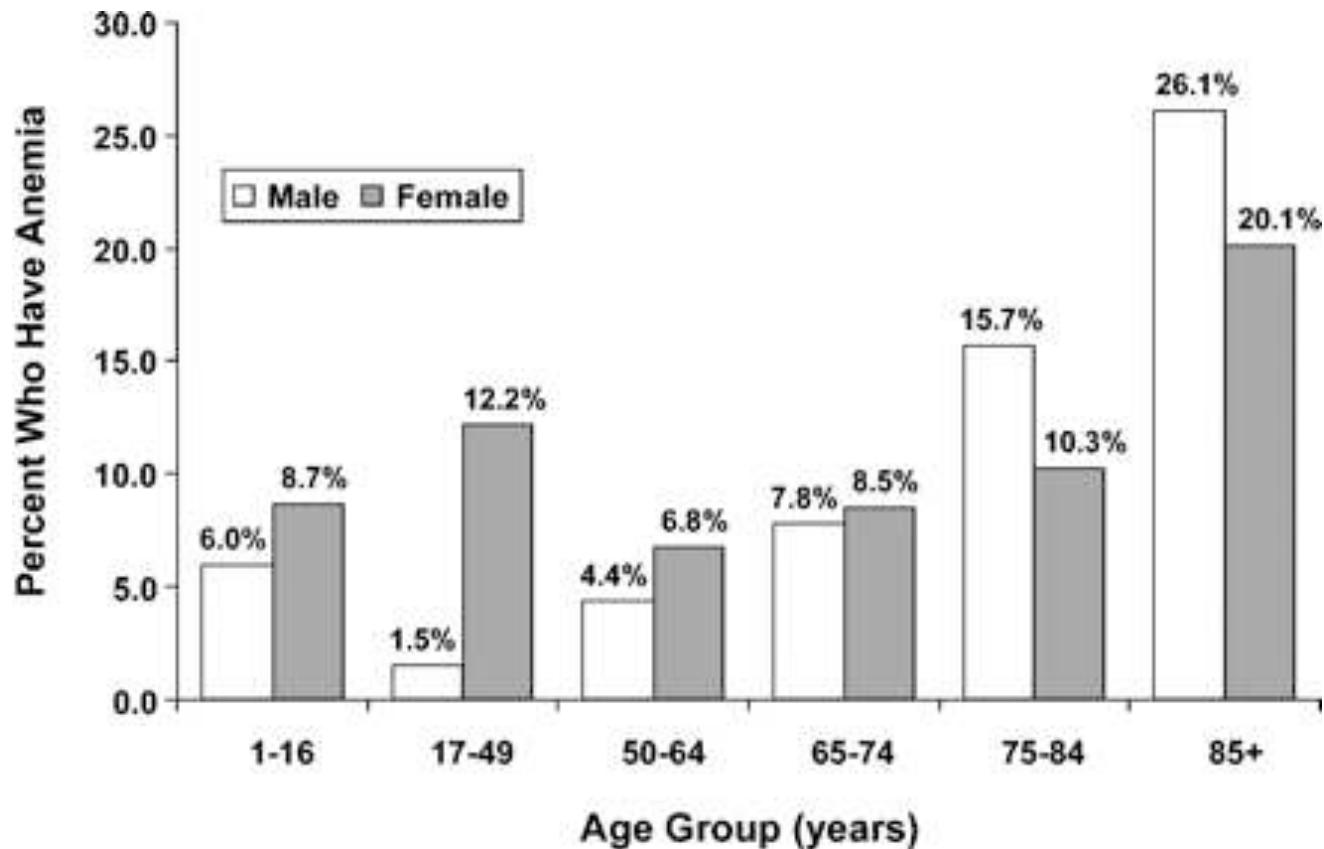
Perte d'indépendance

Penninx JAGS 2004

Qualité de vie

Eriksson BMC Nephrol 2016

Prévalence de l'anémie selon l'âge



Guralnik Blood 2004 (NHANES III - 1988-1994)
n = 26000, 4000 de 65 ans et +

Prévalence de l'anémie selon le DFG

Table 2. Prevalence of Anemia by Estimated Glomerular Filtration Rate and Race: NHANES III (1988-1994)*

Estimated Glomerular Filtration Rate, mL/min per 1.73 m ²	Race				Overall
	Non-Hispanic White	Non-Hispanic Black	Mexican American	Other	
≥90	1.2 (0.7-1.4)	5.3 (4.5-6.2)	2.1 (2.1-2.8)	2.5 (1.2-5.2)	1.8 (1.5-2.1)
80-89	1.0 (0.6-1.4)	5.2 (3.9-6.9)	2.2 (1.3-3.8)	1.8 (0.3-7.6)	1.3 (0.9-1.7)
30-59	4.1 (2.8-5.9)	18.2 (11.5-27.5)	18.2 (7.3-32.2)	...	5.2 (3.8-7.0)
15-29	33.2 (17.8-53.4)	74.3 (36.8-93.5)	4.23 (11.5-81.2)	...	44.1 (28.2-61.3)
Overall	1.2 (1.0-1.5)	6.1 (5.4-6.9)	2.6 (2.3-3.0)	2.4 (1.3-4.0)	1.9 (1.7-2.2)

*Data are given as percentage of participants in each category (95% confidence interval). Anemia was defined as a hemoglobin level of less than 12 g/dL for men and less than 11 g/dL for women. NHANES III indicates Third National Health and Nutrition Examination Survey; ellipses, data not available.

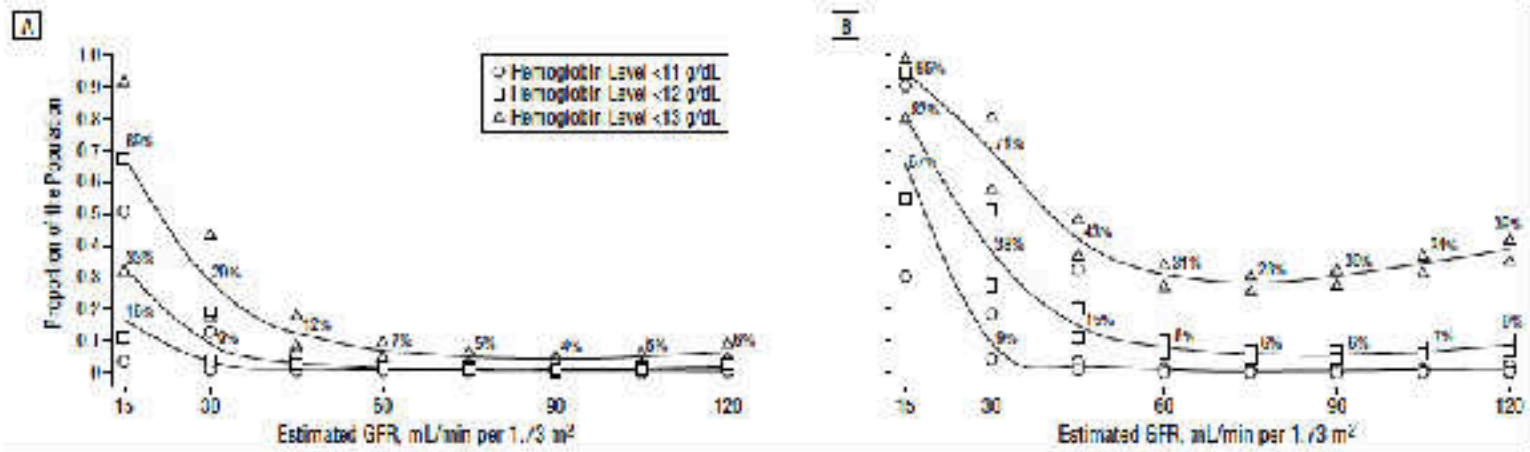


Figure 3. Predicted prevalence of hemoglobin level less than 11, less than 12, and less than 13 g/dL among men (A) and women (B) 20 years and older who participated in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). All values are adjusted to the age of 60 years. Estimates and 95% confidence intervals are demarcated at selected levels of estimated glomerular filtration rate (GFR).

Physiopathologie de l'anémie de l'insuffisance rénale : Baisse de production d'érythropoïétine (EPO)

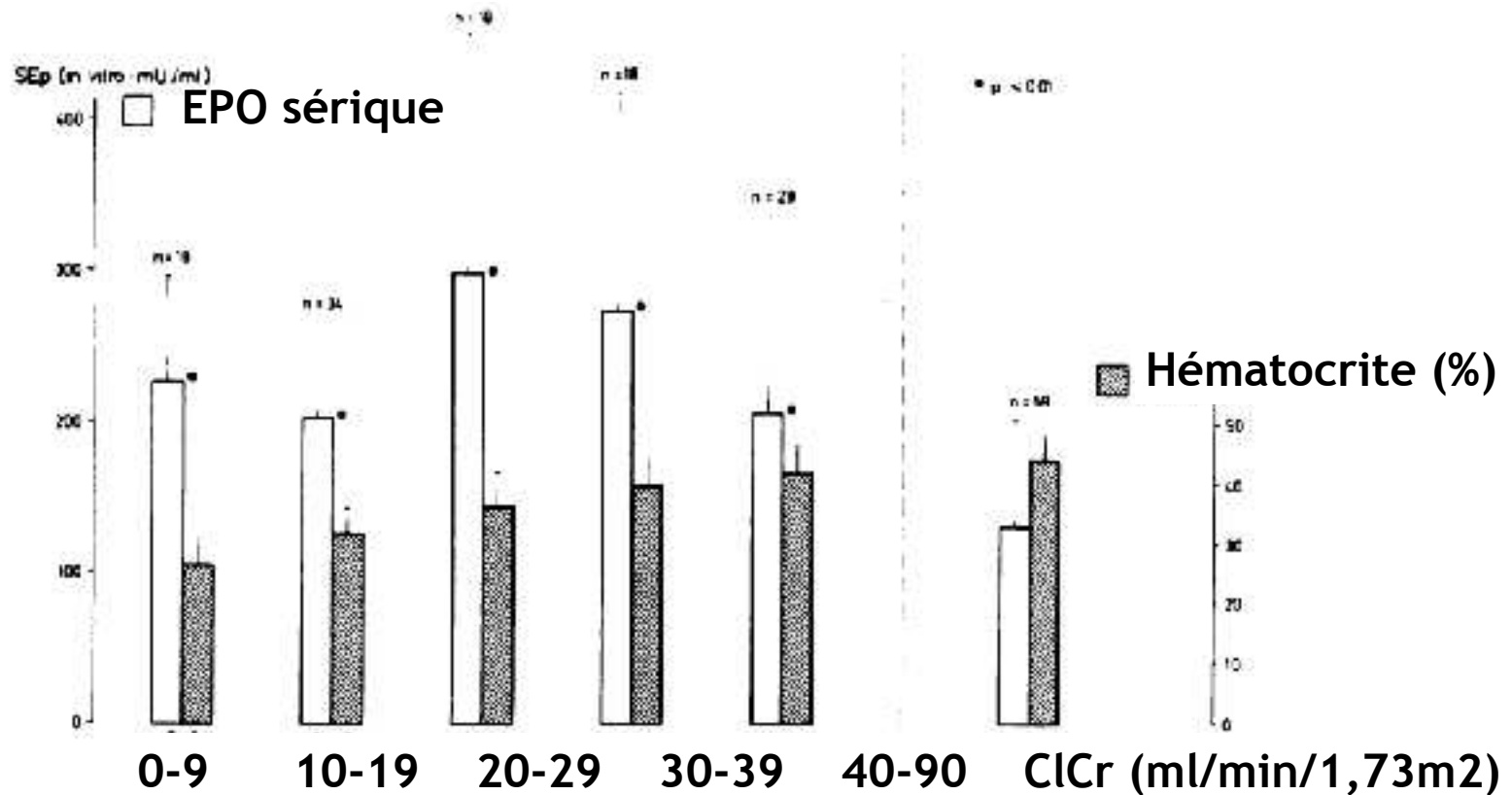


Fig. 2. Mean serum erythropoietin [SEp, open bars] and mean hematocrit [Hct, hatched bars] in patients at various stages of renal insufficiency (A-E) and in healthy controls (F). The bars indicate 1 SD. Mean SEp concentration in patients with chronic renal failure are significantly elevated ($p < 0.01$).

Radkte Blood 1979

117 patients IRC de 26 à 77 ans

Physiopathologie de l'anémie de l'insuffisance rénale : Baisse de production d'érythropoïétine (EPO)

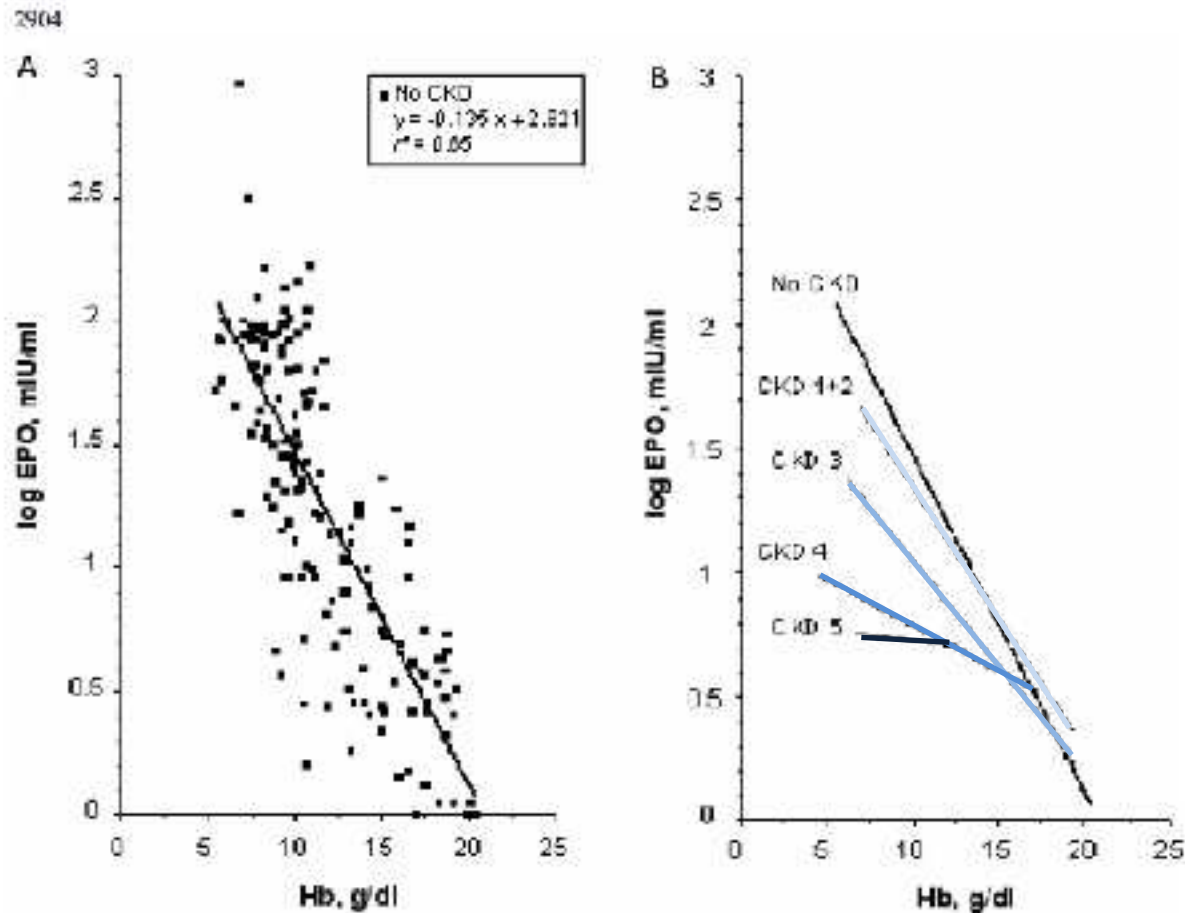


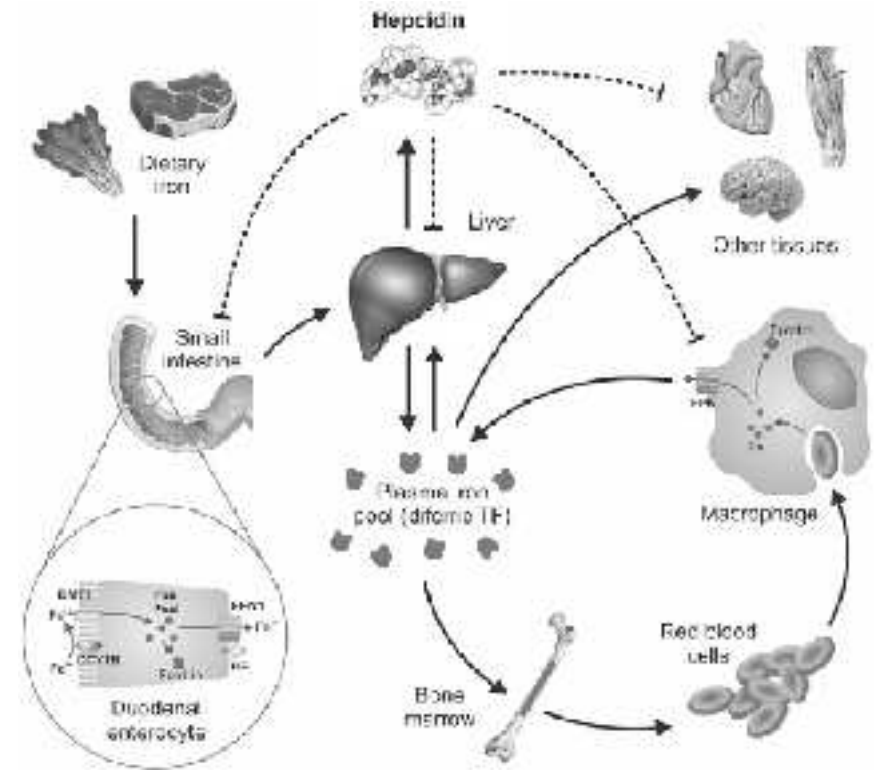
Fig. 2. (A) Relationship between Hb and log EPO concentrations in patients without CKD. (B) Relationship between Hb and log EPO concentrations in patients with CKD of various stages compared with patients without CKD.

Artunc NDT 2007

500 patients, âge médian 70 ans

Physiopathologie de l'anémie de l'insuffisance rénale : Carence martiale associée

- Inflammation chronique
- Production d'Hepcidine
Diminution absorption du fer
Diminution mobilisation stock fer
- Anorexie et restrictions
- Saignement occulte



Effet du vieillissement sur la production d'EPO ?

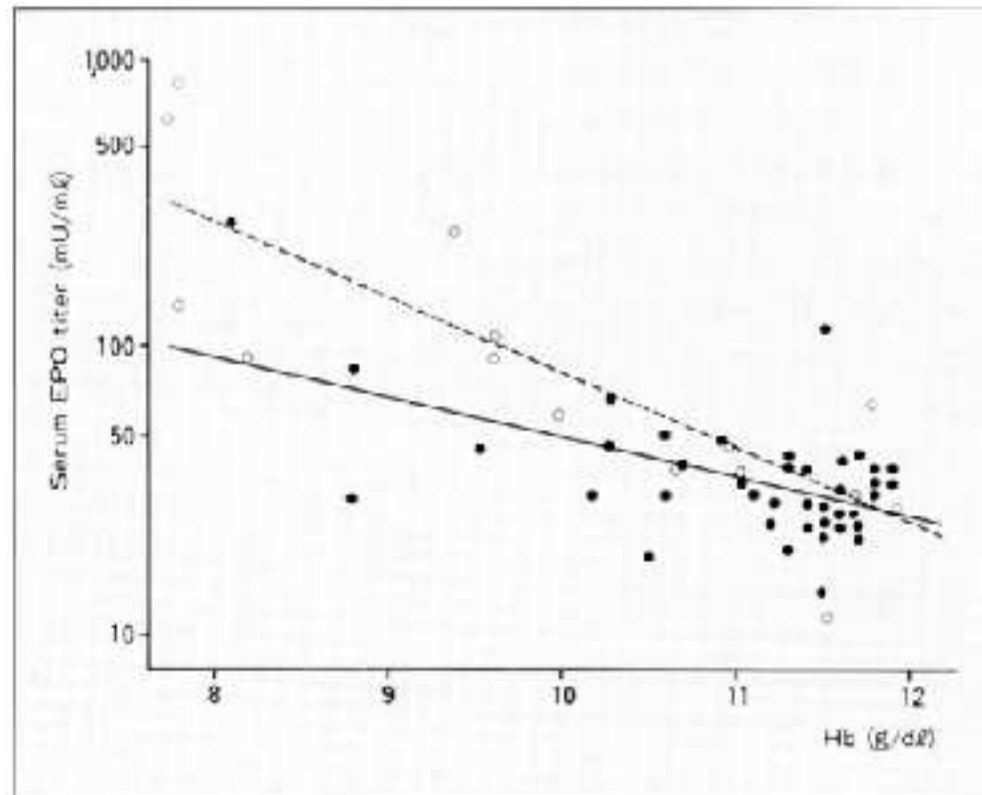
Moindre réponse à l'anémie

sujets non IRC de 60 à 98 ans

Kario Gerontology 1991

EPO sérique

Fig. 1. Semilogarithmic representation of the relationship between the serum EPO and Hb concentrations. Regression analysis in 40 anemic elderly subjects: ● = $\log [\text{EPO (mU/ml)}] = 3.15 - 0.145 [\text{Hb (g/dl)}]$, $r = 0.559$; and in 15 young patients with iron deficiency anemia: ○ = $\log [\text{EPO (mU/ml)}] = 4.68 - 0.277 [\text{Hb (g/dl)}]$, $r = 0.833$.

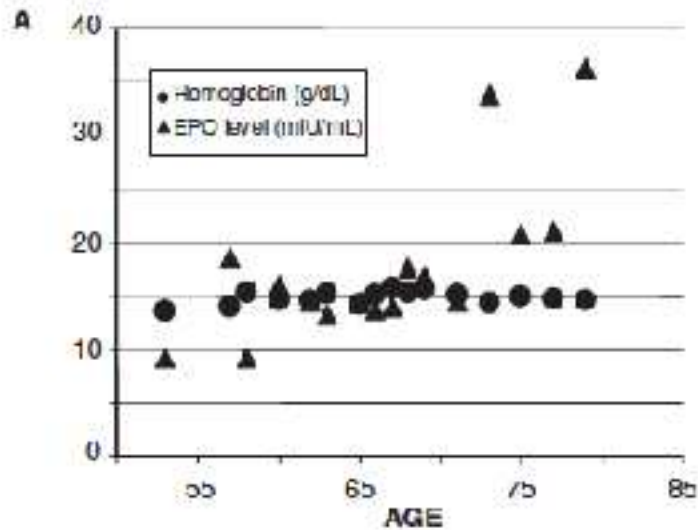


Hb (g/dl)

Effet du vieillissement sur la production d'EPO ?

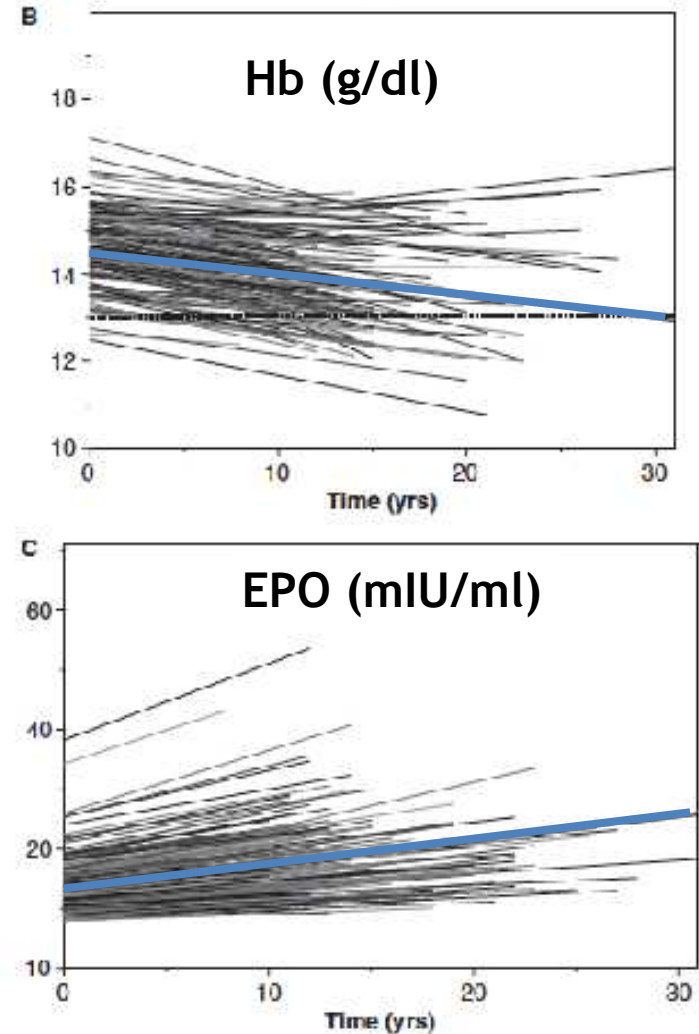
Elévation des taux d'EPO avec l'âge
Résistance à l'EPO ?

Un patient représentatif

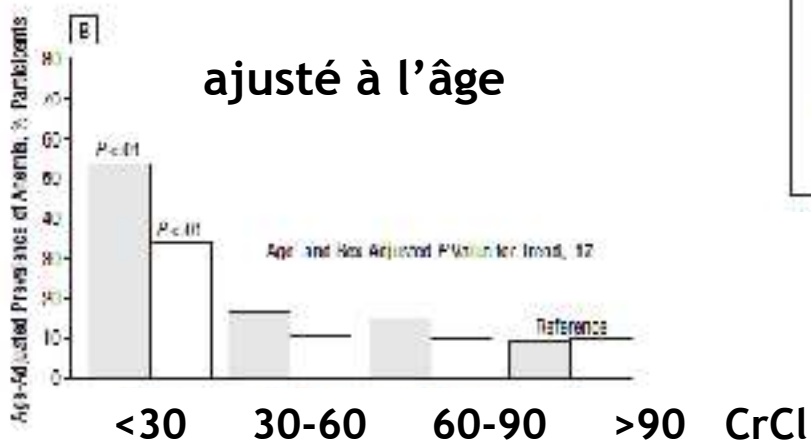
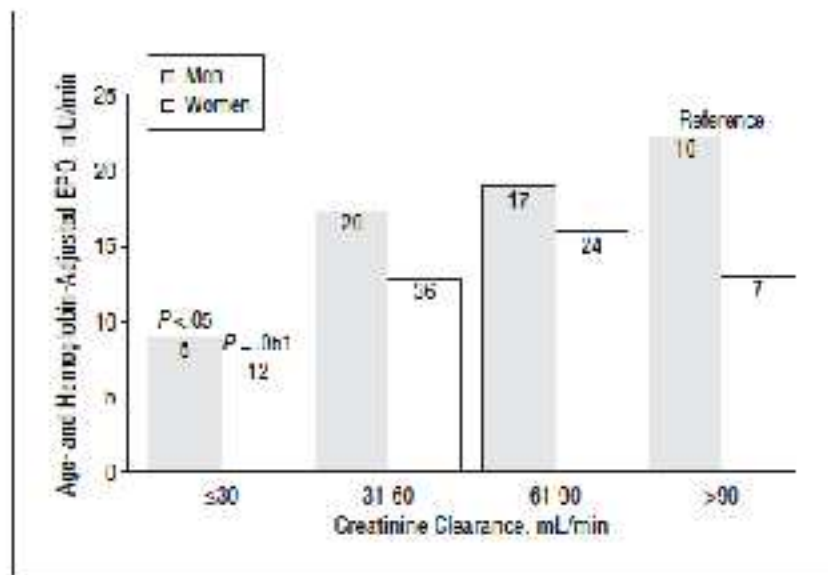
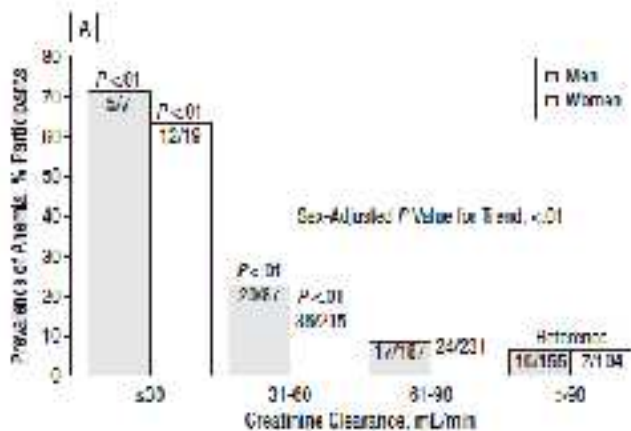


Baltimore Longitudinal Study of Aging
150 patients non IRC suivi 8 à 30 ans
Age médian à l'entrée : 65 ans
Ershler JAGS 2005

La cohorte



Une insuffisance rénale modérée peut-elle causer une anémie chez un patient âgé ?



Taux d'EPO selon stade IRC

Cohorte InChianti
1005 patients, âge moyen 75 ans
Ble Arch Intern Med 2005

Prévalence anémie selon stade IRC

Recommandations : Anémie de l'IRC et EPO

Dépistage minimal

Si pas d'anémie : annuel (stade 3), semestriel (stade 4-5), trimestriel (5HD)

Si anémie (critère OMS) : trimestriel (stade 3-5), mensuel (5HD)

Recherche d'autres causes

NFS, réticulocytes,

Ferritine, coefficient de saturation de la transferrine (CST),

Folates, B12, inflammation

Administration d'EPO



Kidney Int 2012

Recommandations : Anémie de l'IRC et EPO

Dépistage minimal

Si pas d'anémie : annuel (stade 3), semestriel (stade 4-5), trimestriel (5HD)

Si anémie (critère OMS) : trimestriel (stade 3-5), mensuel (5HD)



Recherche d'autres causes

NFS, réticulocytes,

Ferritine, coefficient de saturation de la transferrine (CST),

Folates, B12, inflammation

Kidney Int 2012

Administration d'EPO

Si Hb < 10 g/dl sans autre cause d'anémie (grade 2C)

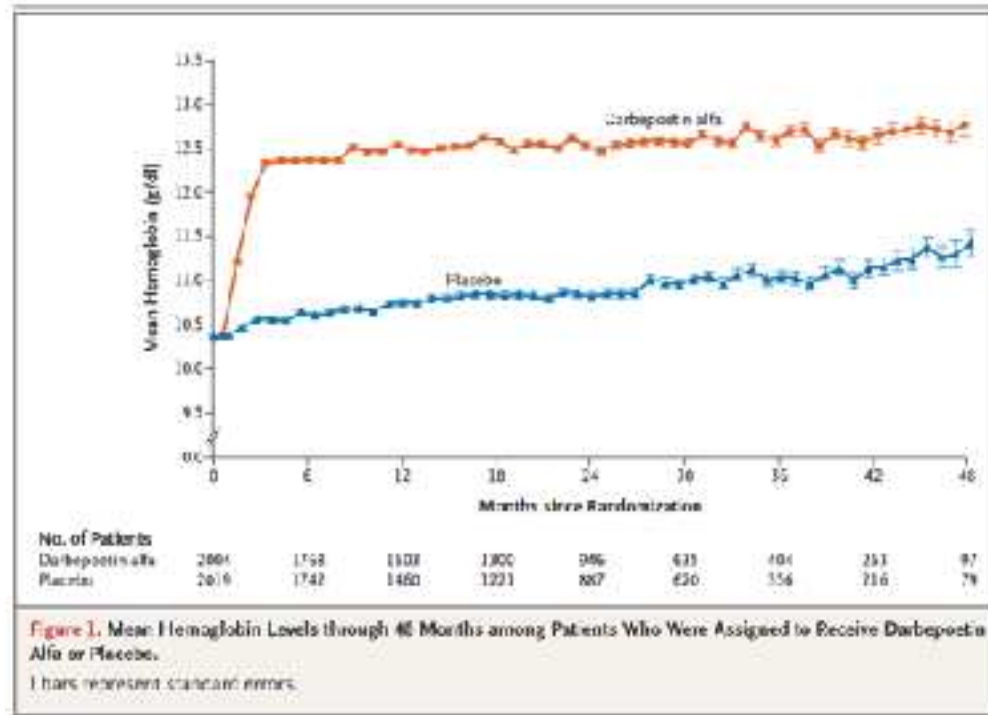
Individualiser (risques de thrombose et cancer, symptômes, risque de transfusion, HTA)

Ne pas viser Hb > 11,5 g/dl (grade 2C), ne pas dépasser 13 g/dl (grade 1A)

Surveillance Hb mensuelle

En cas de réponse insuffisante, ne pas augmenter la dose à plus de 2 fois la dose initiale

Risques de la sur-correction de l'anémie : Etude TREAT



- Décès, événements cardio-vasculaire : NS
- AVC : HR = 1,9 sous Darbepoietin
- Sous-groupe avec antécédent de cancer :
Mortalité par cancer plus élevée sous Darbepoietin

Recommandations : Carence martiale

Dépistage minimal : tous les 3 mois sous EPO

Décision de prescription

Balance entre les transfusions, EPO, symptômes évités et les effets secondaires

Indication (grade 2C) :

- objectif d'augmentation de l'Hb ou de baisse des doses d'EPO
- et CST < 30% et ferritinémie < 500 µg/L
- en ayant exclu une infection active

Condition d'administration du fer IV : Hôpital avec possibilité de réanimation



Kidney Int 2012

Recommandations : Carence martiale

Dépistage minimal : tous les 3 mois sous EPO

Décision de prescription

Balance entre les transfusions, EPO, symptômes évités et les effets secondaires

Indication (grade 2C) :

- objectif d'augmentation de l'Hb ou de baisse des doses d'EPO
- et CST < 30% et ferritinémie < 500 µg/L
- en ayant exclu une infection active



Kidney Int 2012

Condition d'administration du fer IV : Hôpital avec possibilité de réanimation
(0,5% de réactions anaphylactiques graves, plus fréquentes avec le fer dextran)

IV ou per os ?

Le fer IV fait mieux augmenter la ferritinémie et l'Hb

Pas d'effet sur les besoins en EPO, transfusions, tolérance et qualité de vie

Per os pour des raisons pratiques (Recommandations ERBPG 2004)

Méta-analyse Shepshelovich AJKD

2016

Endoscopies digestives en absence de réponse au traitement

Conclusions : l'anémie de l'insuffisant rénal âgé

Résulte de la baisse de production d'EPO
et probablement de résistance à l'EPO

Survient surtout quand **DFG < 30 ml/min**

Peut être **multifactorielle**

Doit être traitée si **Hb < 10 g/dl**
et surveillée pour **éviter la sur-correction (>12 g/dl)**

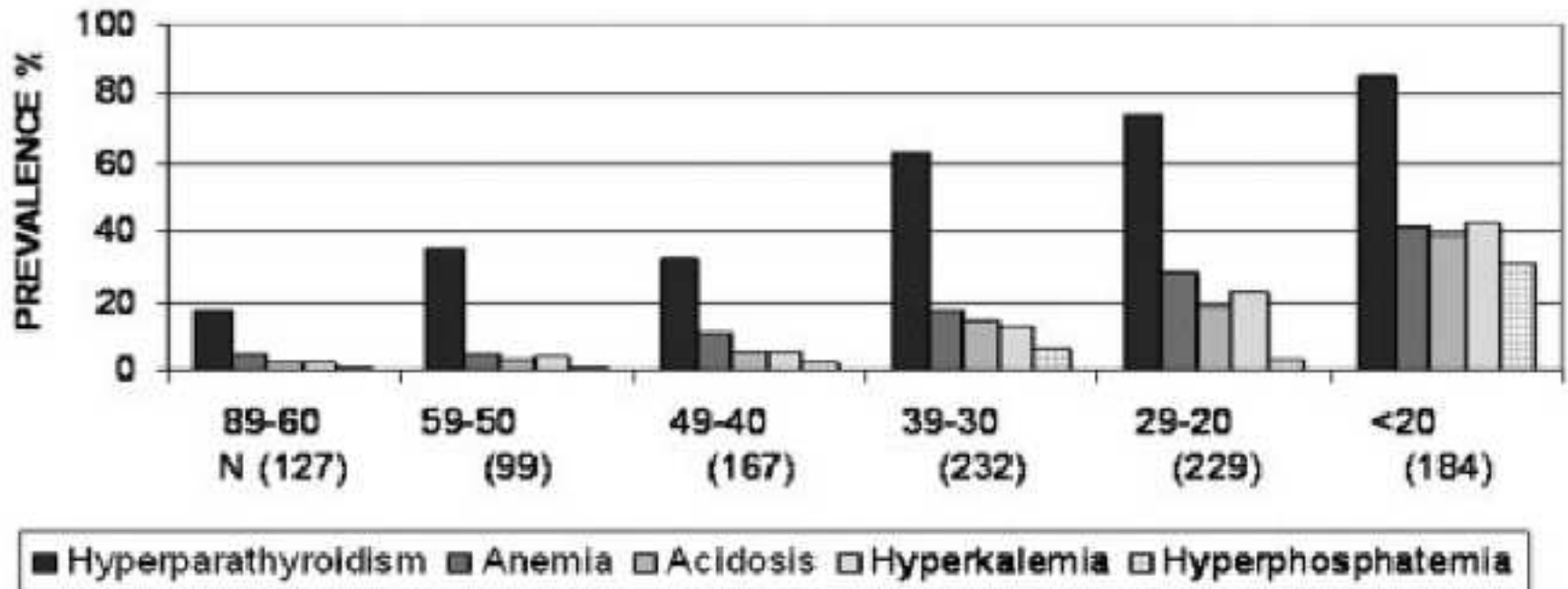
Ne se corrigera pas sous EPO si une **carence martiale** est négligée

Prévalence

Cohorte Néphrotest

n = 1038

59 +/- 15 ans



Physiopathologie : Baisse de production d'Erythropoïétine (EPO)

2906

F. Artunc and T. Risler

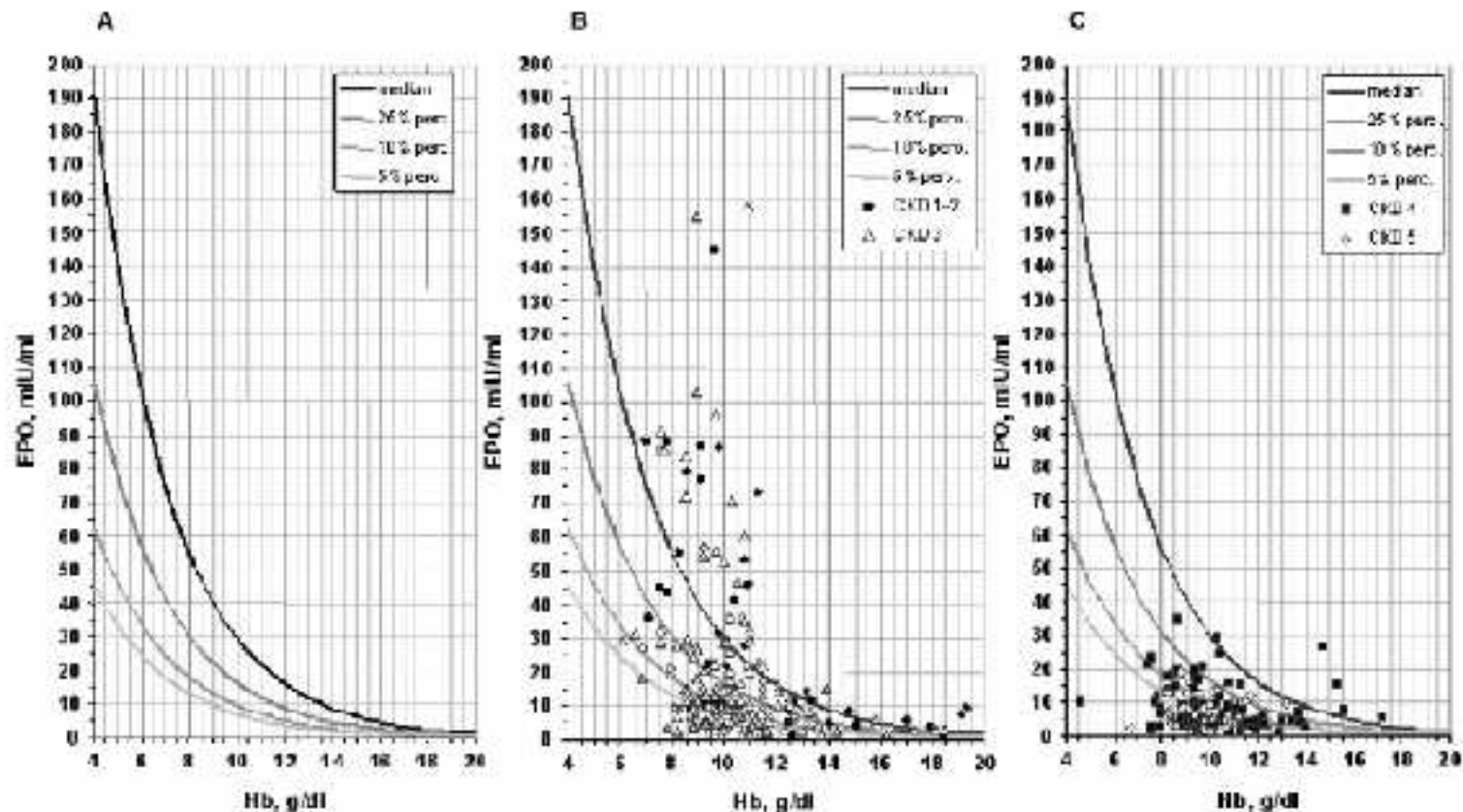


Fig. 5. (A) Nomogram for the estimation of the percentile value from the measured serum EPO concentration. Based on the EPO response in patients without CKD, curves representing the 5th, 10th, 25th percentile and the median are shown. (B) Actual percentile values of patients with CKD stages 1+2 (round symbols) and 3 (triangle symbols) (C). Actual percentile values of patients with CKD stages 4 (squared symbols) and 5 (diamond symbols). In patients with Hb <11 g/dl almost all of the patients had EPO values below the 25th percentile as compared with patients of CKD 1+2 or 3.

Physiopathologie de l'anémie inexpliquée du patient âgé

Bas niveau d'EPO

Wahlen Eur J Hematol 2011

Baisse des fonctions médullaires

Pang Blood 2013

Micro-inflammation / Hpcidin

den Elzen Hematologica 2013

Hypogonadisme

L'anémie, marqueur de fragilité

Mortalité et hospitalisations

Agés : Culleton Blood 2006 (OMS), Izaks JAMA 1999 (OMS)

IR

Fc

Fc

Dé

Fc

SP

Ch

Pe

Pe

Qu

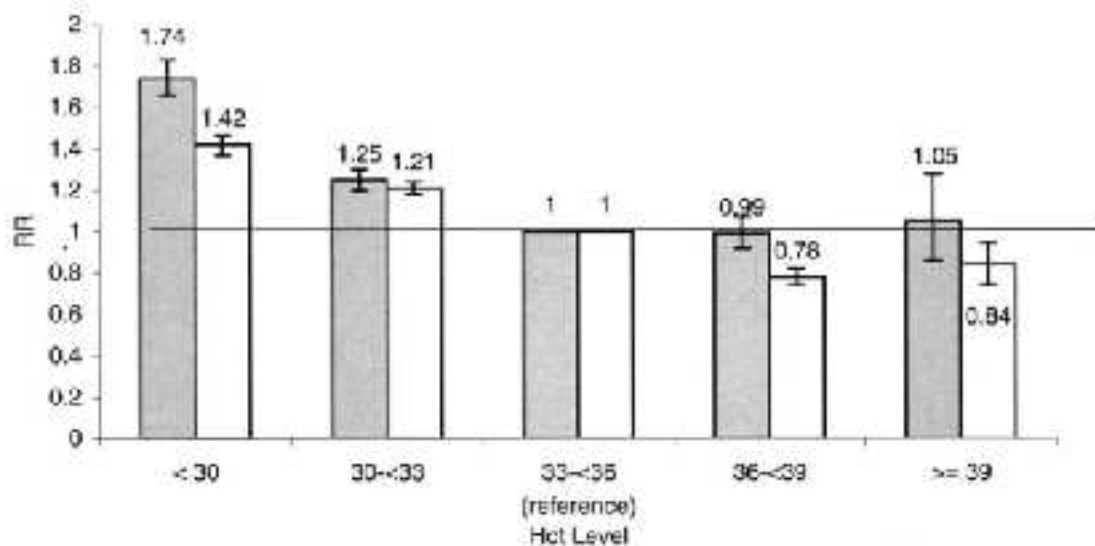


Figure 1. Relative risks (RR) of death (■) and hospitalization (□) from all causes [with 95% confidence intervals (CI)]. Hct, hematocrit.

L'anémie, marqueur de fragilité

Mor
Agé
IRC

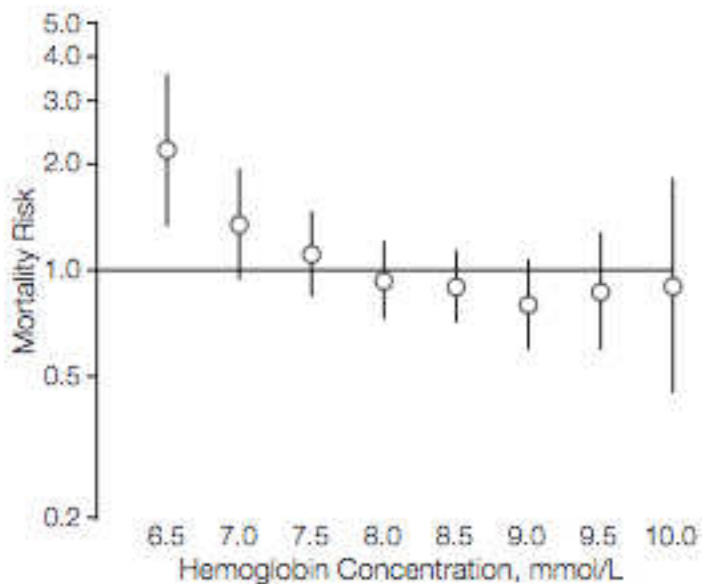
Figure 1. Mortality Risk by Hemoglobin Concentration in Women Aged 85 Years and Older 0 to 5 Years After Blood Sampling

Fon
Fon
Dén

Fon
SPP
Chu

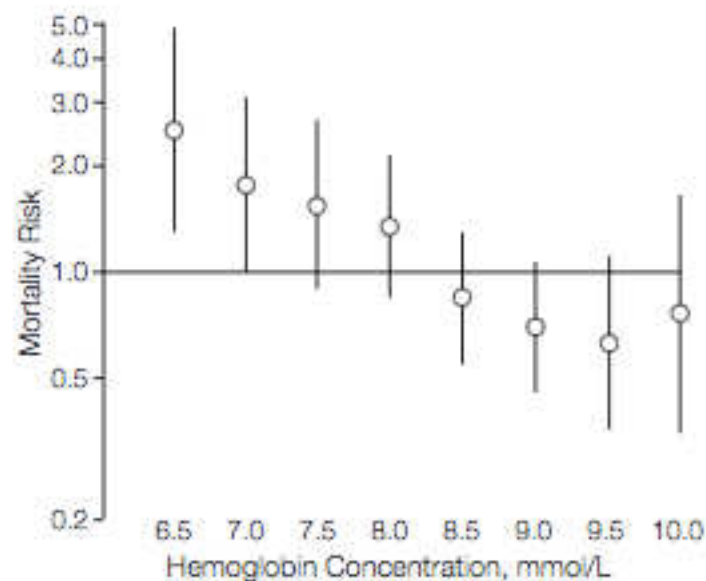
Perl
Pen

Qua



The mortality risk of a category was calculated as the mortality risk for that category vs all other categories. Bars represent 95% confidence intervals.

Figure 2. Mortality Risk by Hemoglobin Concentration in Men Aged 85 Years and Older 0 to 5 Years After Blood Sampling



The mortality risk of a category was calculated as the mortality risk for that category vs all other categories. Bars represent 95% confidence intervals.

Autres

Arbre anémie ?

Bénéfices EPO : transfusion, qualité de vie, HVG, tolérance exercice,

**Meta analyses Phrommintikul Lancet 2007
ou Palmer Ann Intern Med 2010 sur EPO
et risque vasculaire et cancer**

HTA et EPO (Vaziri AJKD 1999)

**Posologie des ASE en phase de correction
du traitement d'une anémie symptomatique due à l'insuffisance rénale chronique**

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

Posologie des ASE en phase d'entretien
du traitement d'une anémie symptomatique due à l'insuffisance rénale chronique

Agents stimulant l'érythropoïèse (ASE)		Chez l'adulte			Chez l'enfant
		Pré dialyse	Dialyse péritonéale	Hémodialyse	
ASE à demi-vie courte	EPREX (époétine alfa)				90 à 150 UI/kg/sem. en 1 à 3 injections par semaine en fonction du poids
	BINOCRIT (époétine alfa) biosimilaire d'EPREX (voie IV uniquement)	Jusqu'à 450 UI/kg/sem. en 3 injections par semaine	50 à 100 UI/kg/sem en 2 injections égales par semaine	75 à 300 UI/kg/sem en 1 à 3 injections par semaine	
	RETACRIT (époétine zéta) biosimilaire d'EPREX				
	NFORFCORMON (époétine bêta)	3 x 10 UI/kg/sem. en IV ou 3 x 20 UI/kg/sem. en SC Adaptation mensuelle par paliers de 20 UI/kg/injection sans dépasser 720 UI/kg/sem.			
	EPORATIO (époétine thêta)	1 à 3 injections/sem. à la dose requise (adaptation par paliers de 25 % si besoin) sans dépasser 700 UI/kg/sem.			Non indiqué
ASE à demi-vie longue	ARANFSP (darbapoétine alfa)	1 injection/sem. ou toutes les 2 semaines (ou par mois en pré dialyse) à la dose requise			Avant 1 an : non indiqué ≥ 11 ans : comme chez l'adulte
	MIRCEHA (époétine bêta-MPG [méthoxy polyéthylène glycol])	1 injection mensuelle à la dose requise			Non indiqué