

# 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 µg/L

*Joosten Am J Med 1991*

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

## Mortalité et hospitalisations

Agés  
IRC ( $Hb < 10 \text{ g/dl}$ )

*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)*

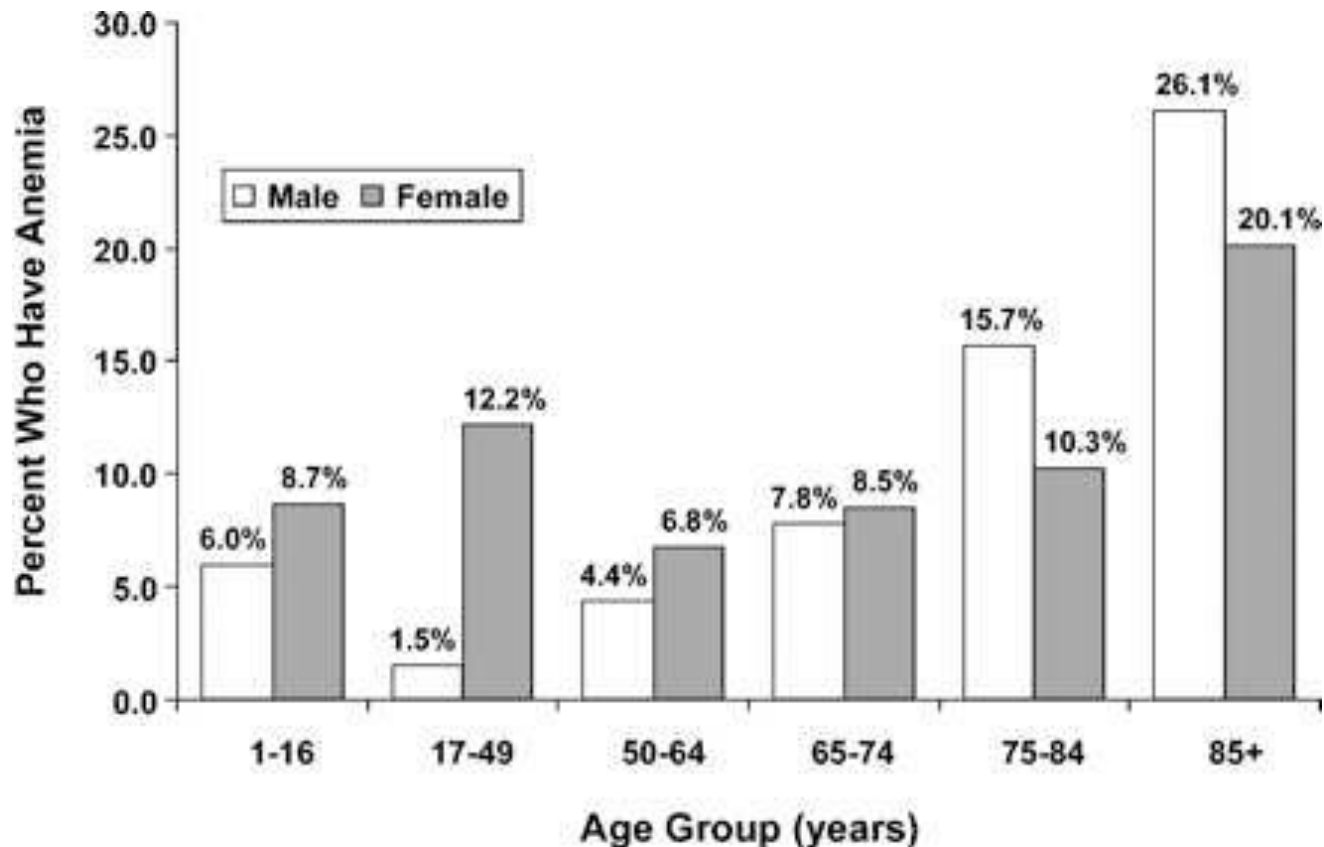
## Perte d'indépendance

*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 <sup>2</sup> | Race               |                    |                  |               | Overall          |
|----------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|------------------|---------------|------------------|
|                                                                      | Non-Hispanic White | Non-Hispanic Black | Mexican American | Other         |                  |
| ≥90                                                                  | 1.2 (0.7-1.4)      | 5.3 (1.6-6.2)      | 2.1 (2.1-2.8)    | 2.5 (1.2-5.2) | 1.8 (1.5-2.1)    |
| 60-89                                                                | 1.0 (0.6-1.4)      | 5.2 (3.9-6.9)      | 2.2 (1.3-3.8)    | 1.8 (0.3-7.8) | 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)   | 4.29 (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.

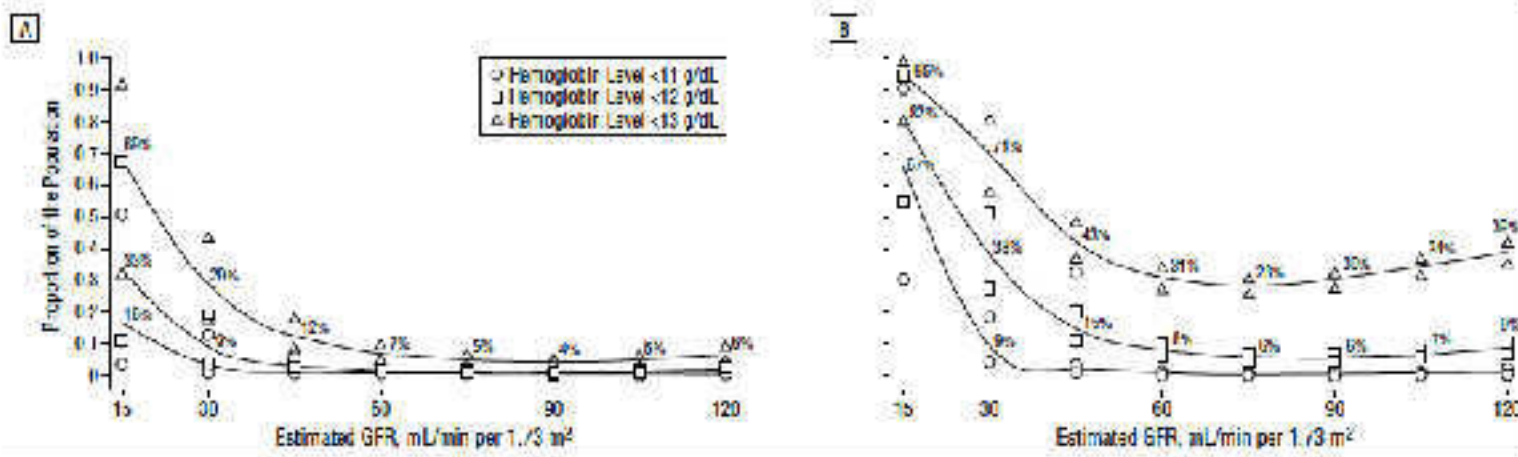


Figure 3. Predicted prevalence of hemoglobin level less than 11, less than 12, and less than 13 g/dL among men (A) and women (B) 20 years and older who participated in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). All values are adjusted to the age of 60 years. Estimates and 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)

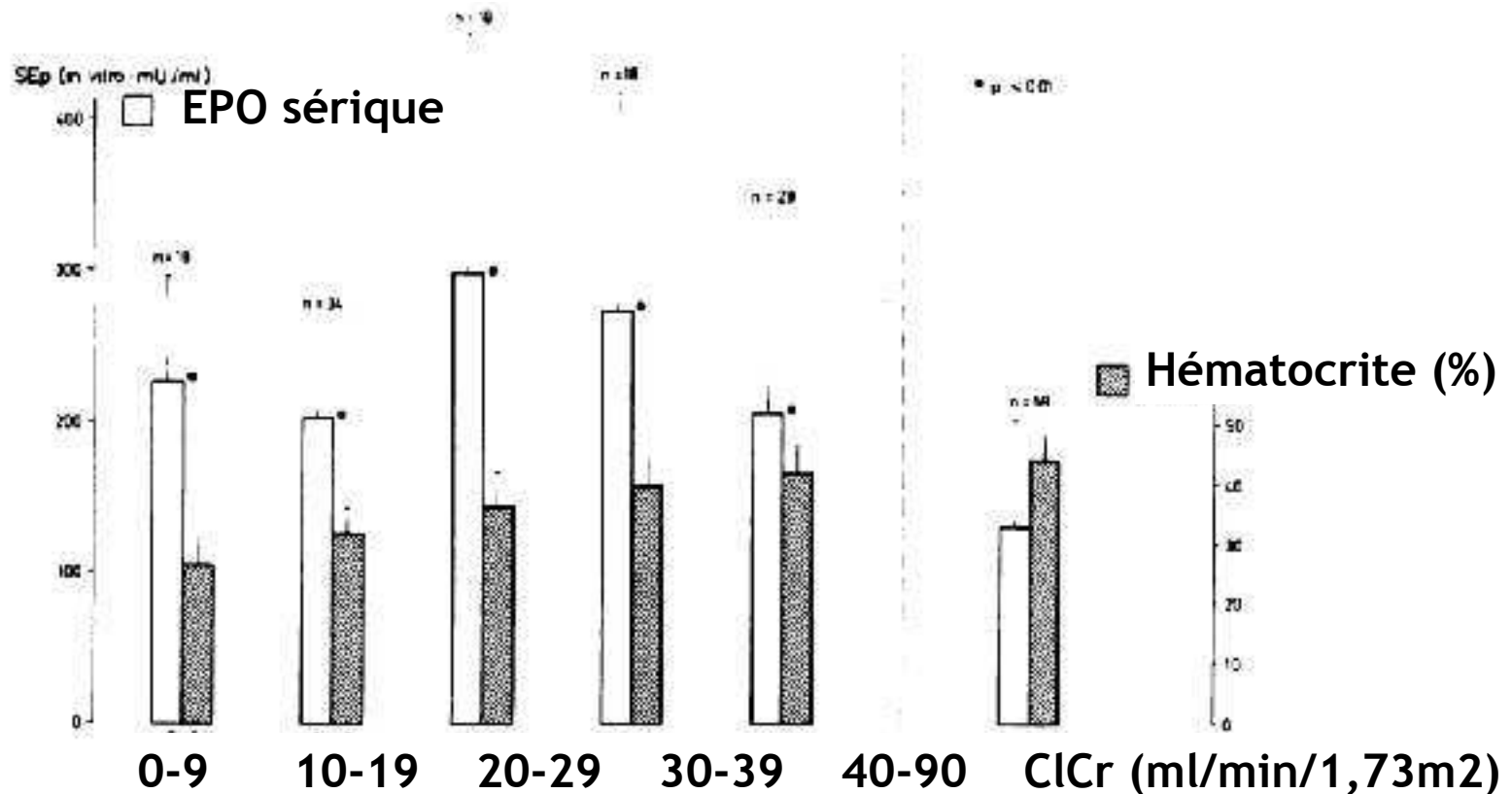


Fig. 2. Mean serum erythropoietin [SEp, open bars] and mean hematocrit [Hct, hatched bars] in patients at various stages of renal insufficiency (A-E) and in healthy controls (F). The bars indicate 1 SD. Mean SEp concentration in patients with chronic renal failure are significantly elevated ( $p < 0.01$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

*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)

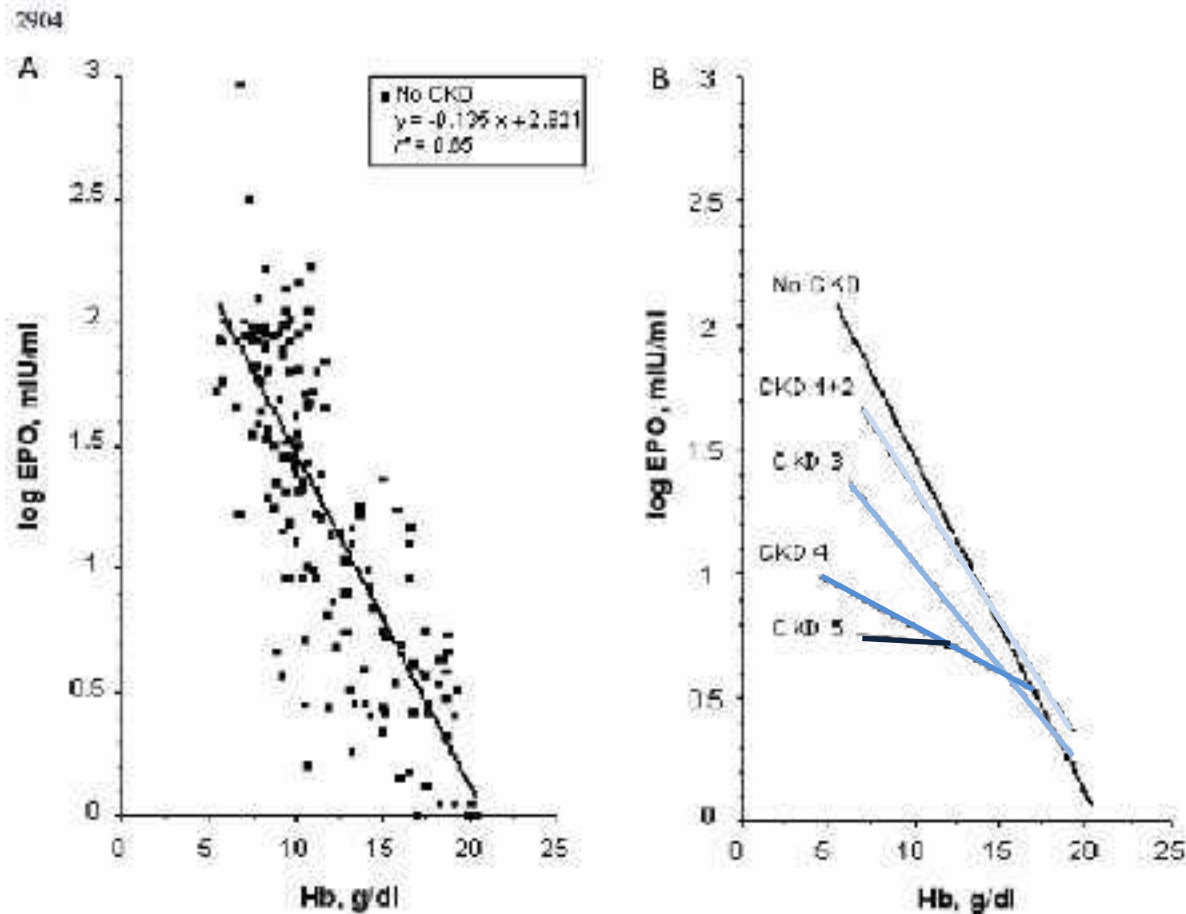


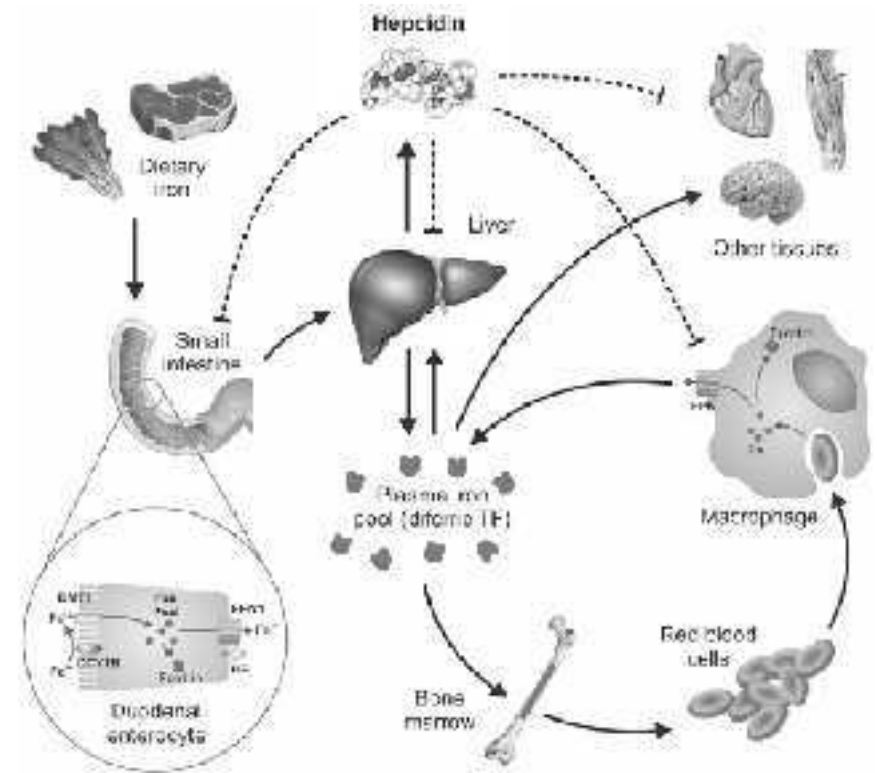
Fig. 2. (A) Relationship between Hb and log EPO concentrations in patients without CKD. (B) Relationship between Hb and log EPO concentrations in patients with CKD of various stages compared with patients without CKD.

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 ?

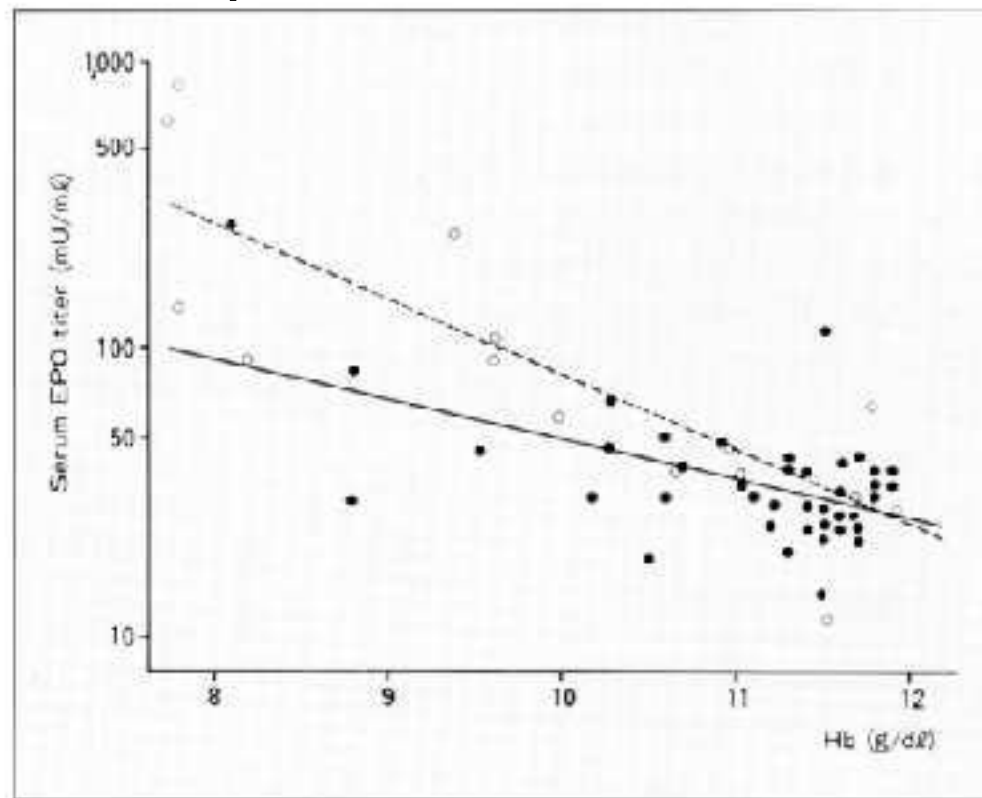
## Moindre réponse à l'anémie

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:  $\bullet = \log [\text{EPO (mU/ml)}] = 3.15 - 0.145 [\text{Hb (g/dl)}]$ ,  $r = 0.559$ ; and in 15 young patients with iron deficiency anemia:  $\circ = \log [\text{EPO (mU/ml)}] = 4.68 - 0.277 [\text{Hb (g/dl)}]$ ,  $r = 0.833$ .

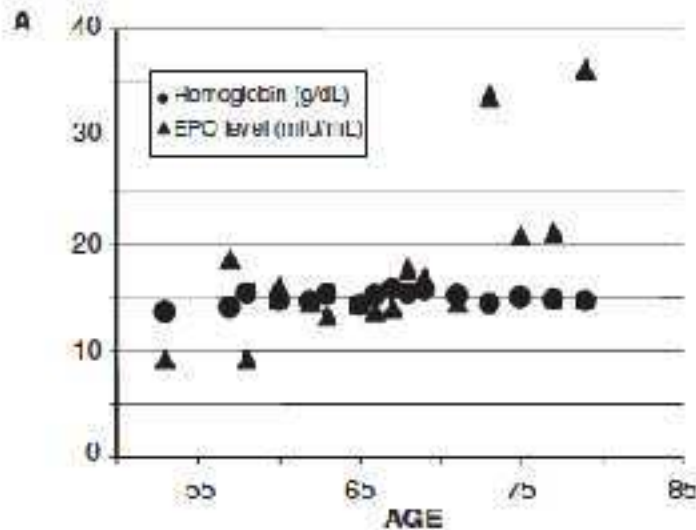


Hb (g/dl)

# Effet du vieillissement sur la production d'EPO ?

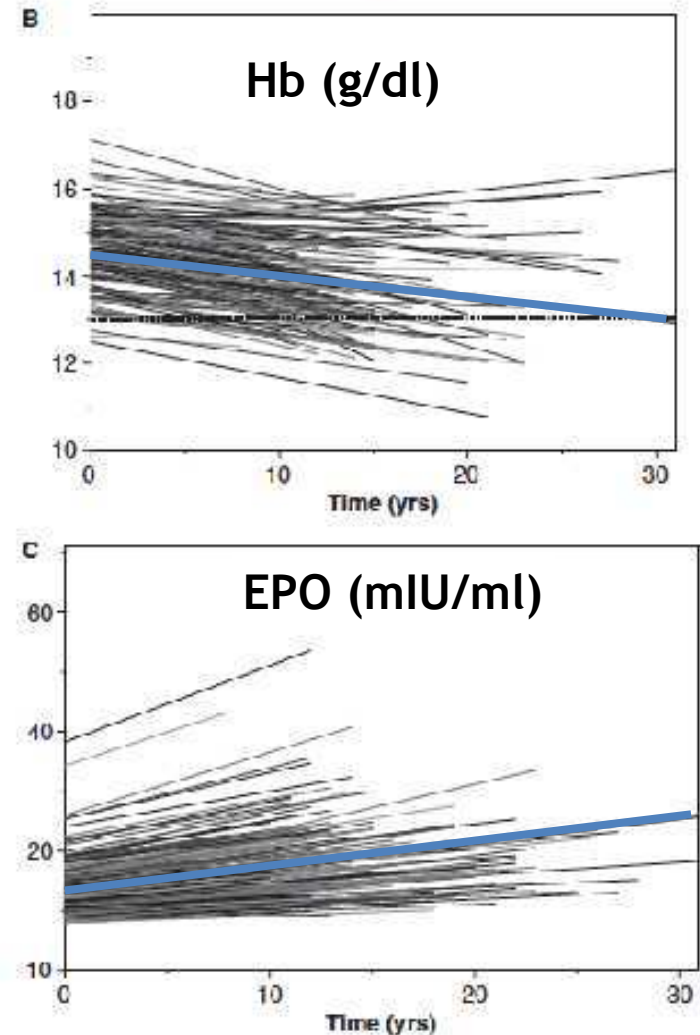
Elévation des taux d'EPO avec l'âge  
Résistance à l'EPO ?

Un patient représentatif

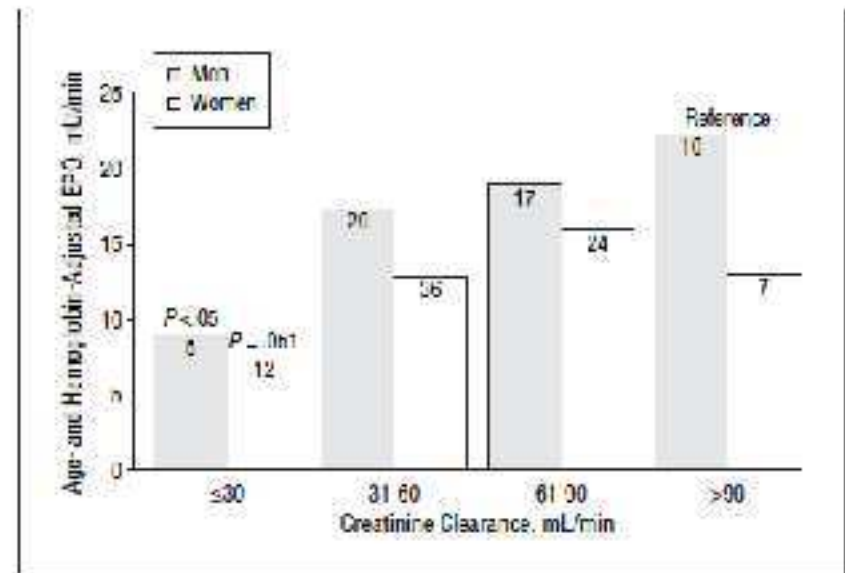
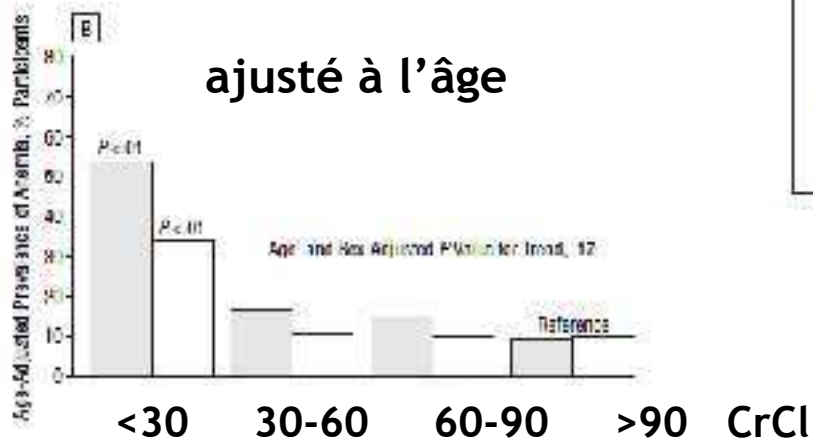
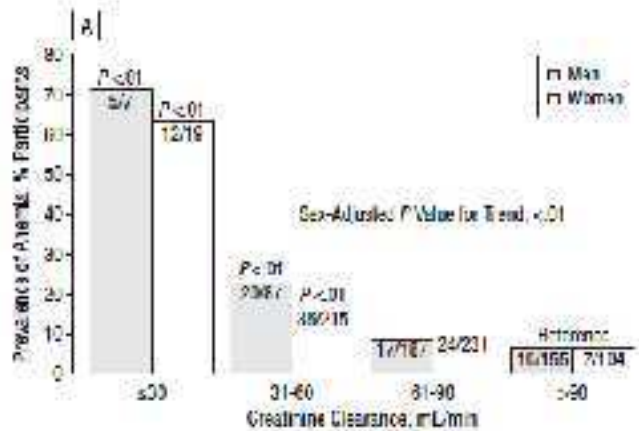


Baltimore Longitudinal Study of Aging  
150 patients non IRC suivi 8 à 30 ans  
Age médian à l'entrée : 65 ans  
*Ershler JAGS 2005*

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

*Kidney Int 2012*

## Administration d'EPO

# 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)

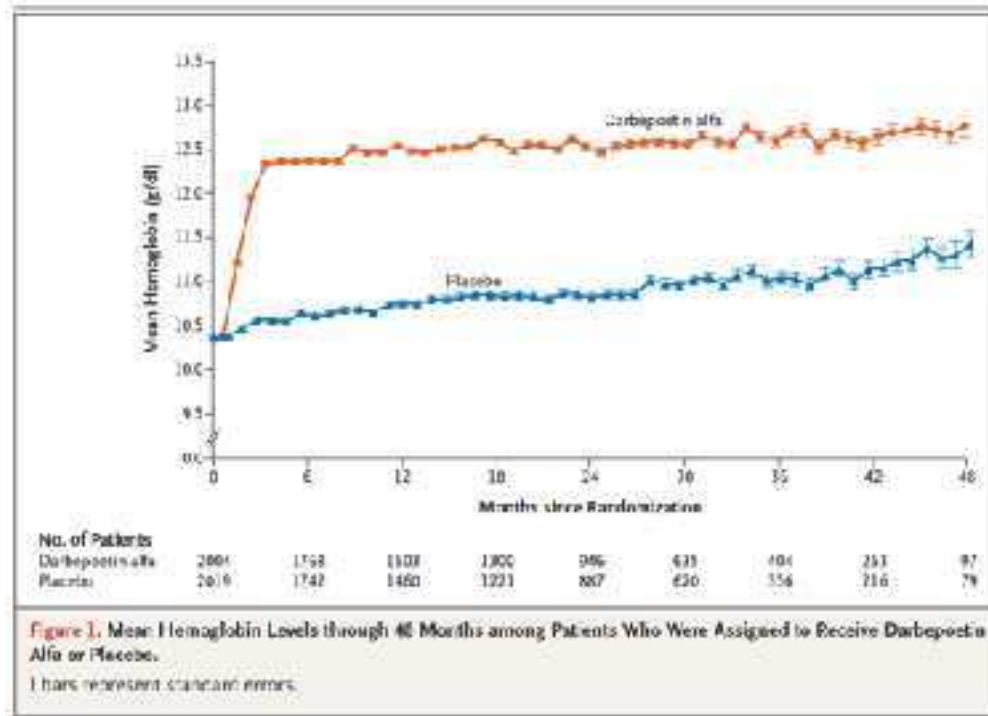
Individualiser (risques de thrombose et cancer, symptômes, risque de transfusion, HTA)

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



*Kidney Int 2012*

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

# 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**

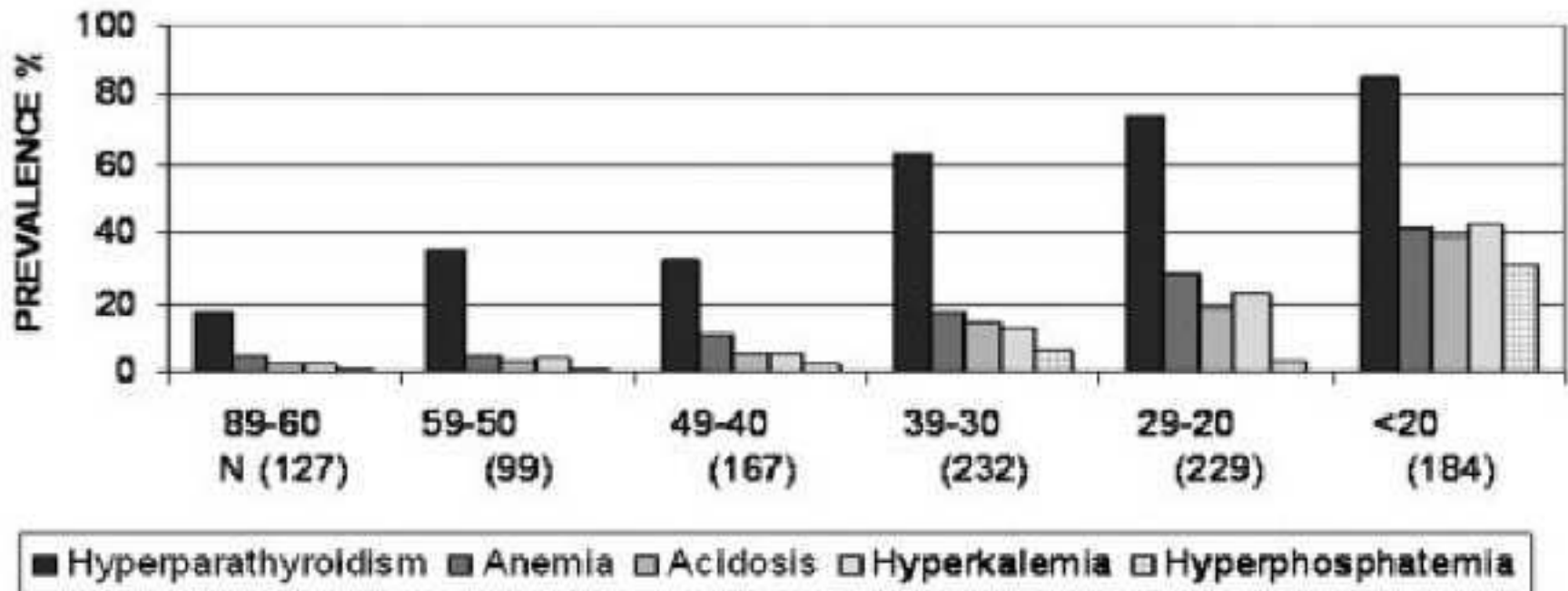
Peut être **multifactorielle**

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

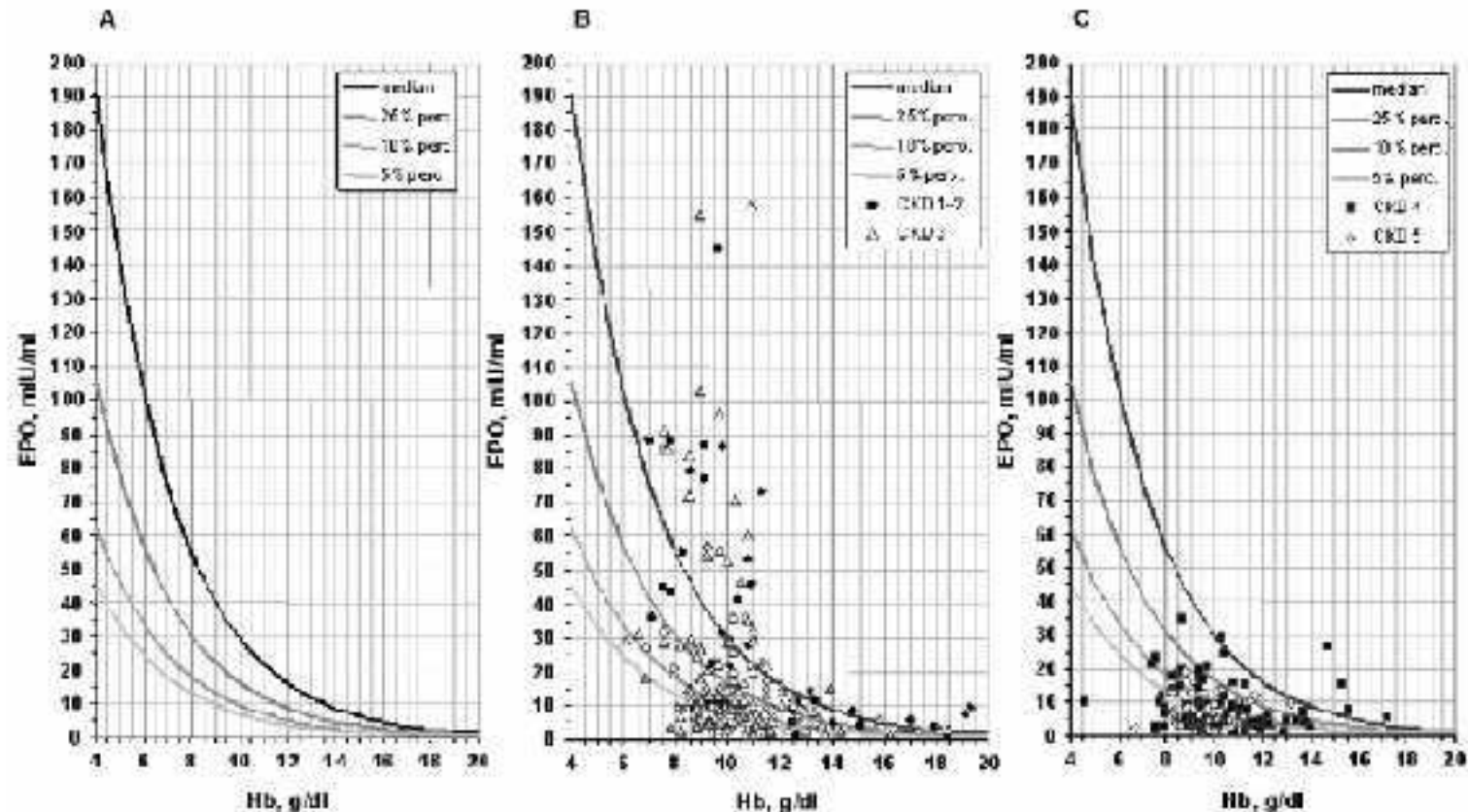


Fig. 5: (A) Nomogram for the estimation of the percentile value from the measured serum EPO concentration. Based on the EPO response in patients without CKD, curves representing the 5th, 10th, 25th percentile and the median are shown. (B) Actual percentile values of patients with CKD stages 1+2 (round 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**

*Waalén Eur J Hematol 2011*

**Baisse des fonctions médullaires**

*Pang Blood 2013*

**Micro-inflammation / Hepsidin**

*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

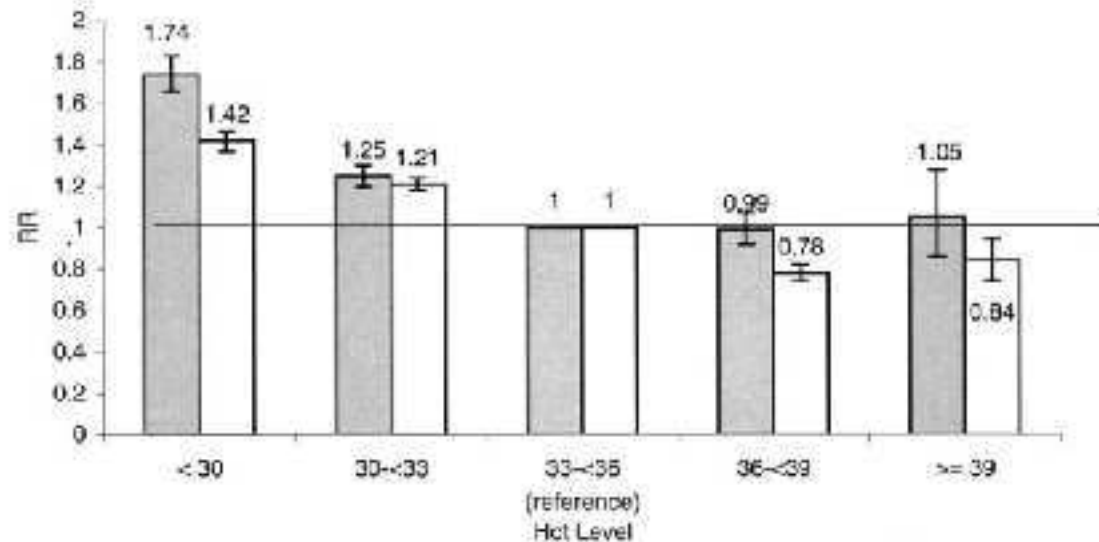


Figure 1. Relative risks (RR) of death (■) and hospitalization (□) from all causes [with 95% confidence intervals (CI)]. Hct, hematocrit.

# L'anémie, marqueur de fragilité

Mor  
Agé  
IRC

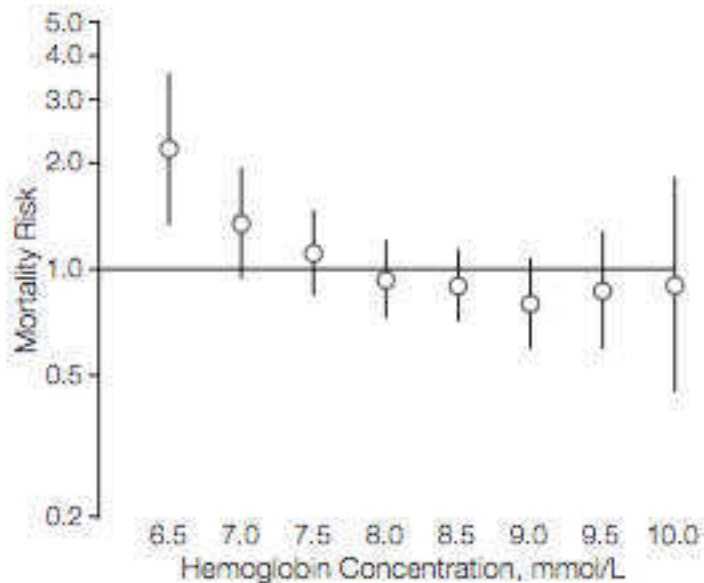
Fon  
Fon  
Dén

Fon  
SPP  
Chu

Perl  
Pen

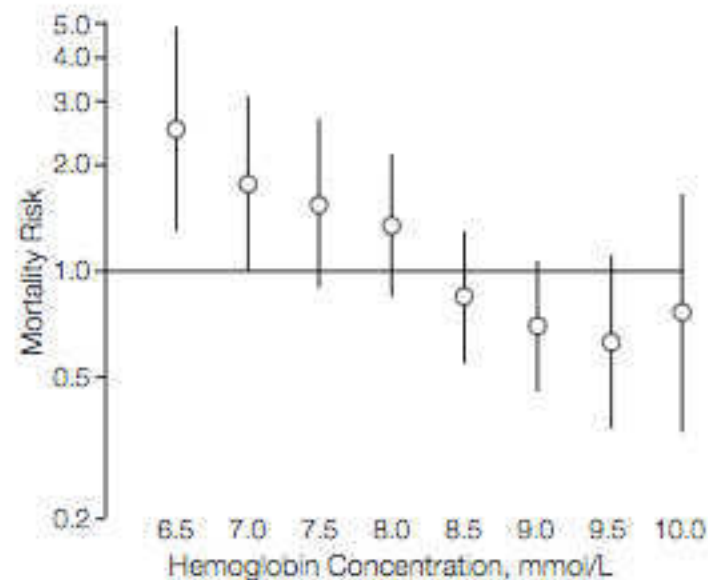
Qua

**Figure 1.** Mortality Risk by Hemoglobin Concentration in Women 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.

**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)                                              | 3 x 50 UI/kg/sem. pour la pré dialyse et l'hémodialyse<br>2 x 50 UI/kg/sem. pour la dialyse péritonéale<br>Adaptation mensuelle par paliers de 25 UI/kg/injection      | Comme chez l'adulte                                        |
|                                        | BINOCRIT (époétine alfa) biosimilaire d'EPREX (voie IV uniquement) |                                                                                                                                                                        |                                                            |
|                                        | RETACRIT (époétine zêta) biosimilaire d'EPREX                      |                                                                                                                                                                        |                                                            |
|                                        | NEORECORMON (époétine bêta)                                        | 3 x 40 UI/kg/sem. en IV ou 3 x 20 UI/kg/sem. en SC<br>Adaptation mensuelle par paliers de 25%, sans dépasser 720 UI/kg/sem. (NEORECORMON) ou 700 UI/kg/sem. (EPORATIO) | Comme chez l'adulte                                        |
|                                        | EPORATIO (époétine théta)                                          |                                                                                                                                                                        | Non indiqué                                                |
| ASE à demi-vie longue                  | ARANFSP (darbepoétine alfa)                                        | 1 x 0,45 µg/kg/sem. (1 x 0,75 µg/kg/2 sem. en pré dialyse)<br>Adaptation mensuelle par paliers de 25%                                                                  | Avant 1 an : non indiqué<br>≥ 11 ans : comme chez l'adulte |
|                                        | MIRCERA (époétine bêta-MPG [méthoxy polyéthylène glycol])          | Non dialysé : 1 x 0,6 µg/kg/2 sem. ou 1 x 1,2 µg/kg/mois<br>Dialysé : 1 x 1,2 µg/kg/mois<br>Adaptation mensuelle par paliers de 25%                                    | 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)                                              |                                                                                                                                           |                                                        |                                                     |                                                                          |
|                                        | 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 | 90 à 150 UI/kg/sem. en 1 à 3 injections par semaine en fonction du poids |
|                                        | RETACRIT (époétine alfa) biosimilaire d'EPREX                      |                                                                                                                                           |                                                        |                                                     |                                                                          |
|                                        | NFORCORMON (époétine bêta)                                         | 3 x 40 UI/kg/sem. en IV ou 3 x 20 UI/kg/sem. en SC<br>Adaptation mensuelle par paliers de 20 UI/kg/injection sans dépasser 720 UI/kg/sem. |                                                        |                                                     | Comme chez l'adulte                                                      |
| ASE à demi-vie longue                  | EPORATIO (époétine théta)                                          | 1 à 3 injections/sem. à la dose requise (adaptation par paliers de 25 % si besoin) sans dépasser 700 UI/kg/sem.                           |                                                        |                                                     | Non indiqué                                                              |
|                                        | ARANESP (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<br>≥ 11 ans : comme chez l'adulte               |
|                                        | MIRCERA (époétine bêta-MPG [méthoxy polyéthylène glycol])          | 1 injection mensuelle à la dose requise                                                                                                   |                                                        |                                                     | Non indiqué                                                              |