

Nouveautés dans la pathophysiologie et le traitement de l'anémie rénale

Dre PAULINE VULTAGGIO^a, FRANCESCO LORIA^b, Pr FADI FAKHOURI^a, Dr NICOLAS LEUENBERGER^b et Dr MENNO PRUIJM^a

Rev Med Suisse 2022; 18: 358-63 | DOI : 10.53738/REVMED.2022.18.771.358

L'anémie rénale est un problème courant chez les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique avancée. Elle est due essentiellement à la diminution de la sécrétion d'érythropoïétine par les reins malades. Le traitement actuel de l'anémie rénale repose sur la substitution martiale et l'administration d'érythropoïétine recombinante. Récemment, une nouvelle classe de molécules a été développée, dont l'effet repose sur l'inactivation des prolyl-4-hydroxylases, qui dégradent normalement l'HIF (Hypoxia-Inducible Factor), un facteur de transcription important dans l'expression des gènes liés à l'érythropoïèse et au métabolisme du fer. Dans cet article, nous ferons le point sur les connaissances actuelles de la pathophysiologie de l'anémie rénale et le rôle potentiel des inhibiteurs des prolyl-4-hydroxylases dans son traitement.

New insights in the pathophysiology and treatment of renal anemia

Renal anemia is a frequently encountered complication in patients suffering from advanced chronic kidney disease. This is mainly due to the decreased secretion of erythropoietin by the diseased kidneys. The current treatment of renal anemia is based on iron substitution and administration of recombinant erythropoietin. The discovery of HIF (Hypoxia-Inducible Factor) has led to the development of a new class of molecules that block the activity of prolyl-4-hydroxylases and stabilize HIF (Hypoxia-Inducible Factor), a transcription factor that plays an essential role in numerous cellular pathways, including those linked to erythropoiesis and iron metabolism. In this article, we discuss the current understanding of the pathophysiological mechanisms underlying renal anemia and the potential role of the new HIF-stabilizers in its treatment.

INTRODUCTION

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est un problème de santé majeur qui touche environ 10% de la population de > 30 ans en Suisse.¹ L'IRC est définie comme un débit de filtration glomérulaire (DFG) < 60 ml/min et/ou la présence de (micro)albuminurie pendant au moins 3 mois.² Le degré de sévérité de l'IRC est exprimé en différents stades: le stade 3a correspond à un DFG entre 45 et 60 ml/min, le stade 3b à un DFG entre 30 et 44,9 ml/min, le stade 4 à un DFG entre 15 et 30 ml/min et le stade 5 à un DFG < 15 ml/min, dialysé ou non.

Une des complications les plus importantes de l'IRC avancée (stades 3b à 5) est l'anémie rénale, définie comme un taux d'hémoglobine (Hb) < 120 g/l chez les hommes ou < 110 g/l chez les femmes.³

En Suisse, environ 5000 patients dépendent de la dialyse (hémodialyse ou dialyse péritonéale) pour leur survie. La plupart (> 75%) d'entre eux présentent une anémie et reçoivent un agent stimulant l'érythropoïèse (Erythropoiesis Stimulating Agent (ESA)). Hors dialyse, on ne dispose pas de chiffres suisses, mais dans l'étude américaine NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), 11% de la population souffrait d'une IRC de stades 3 à 5, avec un risque d'anémie passant de 17,4% pour un stade 3 à 53,4% pour un stade 5.⁴

Pendant longtemps, la diminution de la production de l'érythropoïétine (EPO) par les reins malades était considérée comme la cause primordiale de l'anémie rénale, et l'administration d'EPO recombinante comme son seul traitement. Grâce aux avancées importantes de la recherche au cours de la dernière décennie, les différents mécanismes qui jouent un rôle dans l'anémie rénale sont de nos jours mieux connus. Ces connaissances ont stimulé le développement de nouveaux médicaments, et ont abouti à de nouvelles stratégies du traitement de l'anémie, comme discuté dans cet article.⁵

ÉRYTHROPOÏÈSE NORMALE

L'érythropoïèse a lieu au niveau de la moelle osseuse. C'est un processus qui implique la différenciation de cellules souches hématopoïétiques en érythroblastes, puis en réticulocytes et finalement en érythrocytes matures. Une partie de ce processus, allant du stade de Colony-Forming Unit-Erythroid (CFU-E) à proérythroblastes, est sous contrôle de l'EPO, avec des cellules qui expriment un récepteur à l'EPO dont l'activation prévient l'apoptose de ces cellules. La synthèse d'Hb dépend de la présence de grandes quantités de fer, qui sont fournies aux cellules par les macrophages auxquels elles adhèrent. Un déficit en fer implique une synthèse d'Hb diminuée, avec des érythrocytes qui seront plus petits et moins riches en Hb. Ce déficit entraîne également une diminution de la capacité des cellules rénales à produire de l'EPO via la diminution de la translation d'HIF-2 α induite par les Iron Regulatory Proteins (IRP), limitant encore davantage le nombre d'érythrocytes.⁶

L'EPO est synthétisée essentiellement au niveau rénal par des cellules interstitielles spécialisées (Erythropoietin-Producing Cells (EPC)) situées à la jonction cortico-médullaire. La synthèse d'EPO par ces cellules nécessite un stimulus hypoxique (anémie, altitude élevée...). À noter que l'érythropoïèse se fait

^aService de néphrologie et d'hypertension, Centre hospitalier universitaire vaudois et Université de Lausanne, 1011 Lausanne, ^bLaboratoire suisse d'analyse du dopage, Centre universitaire romand de médecine légale, Centre hospitalier universitaire vaudois et Université de Lausanne, 1011 Lausanne, Hôpitaux universitaires de Genève, 1211 Genève 14 pauline.jaggi@chuv.ch | francesco.loria@chuv.ch | fadi.fakhouri@chuv.ch nicolas.leuenberger@chuv.ch | menno.prujm@chuv.ch

également au niveau hépatique lors du développement embryonnaire et que certains péricytes hépatiques maintiennent une certaine capacité à produire de l'EPO en réponse à une hypoxie importante. Néanmoins, l'hypoxie induite par l'anémie n'est en général pas suffisante pour induire ce phénomène de manière significative.⁵

L'absorption du fer se fait au niveau du duodénum, avec la réduction du Fe^{3+} en Fe^{2+} par la «Duodenal Cytochrome b Reductase» (DCYTB). Le Fe^{2+} est ensuite absorbé dans les entérocytes via le «divalent metal transporter 1» (DMT1) et est ensuite relâché par la ferroportine dans la circulation, où il se lie à la transferrine (figure 1).

PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ANÉMIE RÉNALE

En cas de maladie rénale, les cellules interstitielles, dont celles productrices d'EPO, se transforment en myofibroblastes, qui sont la source principale de collagène et donc de fibrose dans les reins malades. Ainsi, les cellules interstitielles perdent leur capacité à produire de l'EPO.

Les autres causes prépondérantes d'anémie rénale sont l'état inflammatoire, la disponibilité réduite du fer, ainsi qu'une diminution de la durée de vie des globules rouges.

Une inflammation systémique est souvent retrouvée chez les patients dialysés, en partie à cause du traitement: le sang des patients hémodialysés passe plusieurs fois par semaine dans un système de tubulures et de filtres extracorporels, et les patients en dialyse péritonéale infusent plusieurs fois par

jour un dialysat riche en sucre dans leur péritoine. Ces deux traitements stimulent la production de cytokines, avec comme conséquence un état inflammatoire chronique.⁷ Les insuffisants rénaux chroniques non dialysés présentent aussi souvent un état inflammatoire, causé chez eux soit par une maladie auto-immune, un microbiote altéré, ou encore une artériopathie oblitérante.⁸ La diminution de la clairance des cytokines joue également un rôle.⁷ Les cytokines pro-inflammatoires ont des effets différents sur l'érythropoïèse: certaines vont diminuer la synthèse d'EPO au niveau rénal (interleukine (IL)-1 β) ou restreindre la différenciation des précurseurs érythroïdes (IL-6, facteur de nécrose tumorale (TNF), interféron gamma (IFN- γ)); d'autres induisent la synthèse hépatique d'hepcidine (IL-6), avec comme conséquence une diminution de l'absorption du fer.

La diminution de la durée de vie des érythrocytes est un autre facteur partiellement responsable de l'anémie chez les patients avec IRC, liée aux prises de sang récurrentes, aux pertes de sang dans le filtre ou le circuit de dialyse chez les patients hémodialysés, ainsi qu'à l'hémolyse induite par la technique.⁹ Cela explique que la majorité des patients insuffisants rénaux se trouve non seulement dans une situation de diminution de la disponibilité du fer pour la synthèse d'Hb, mais aussi avec un stock total diminué.¹⁰

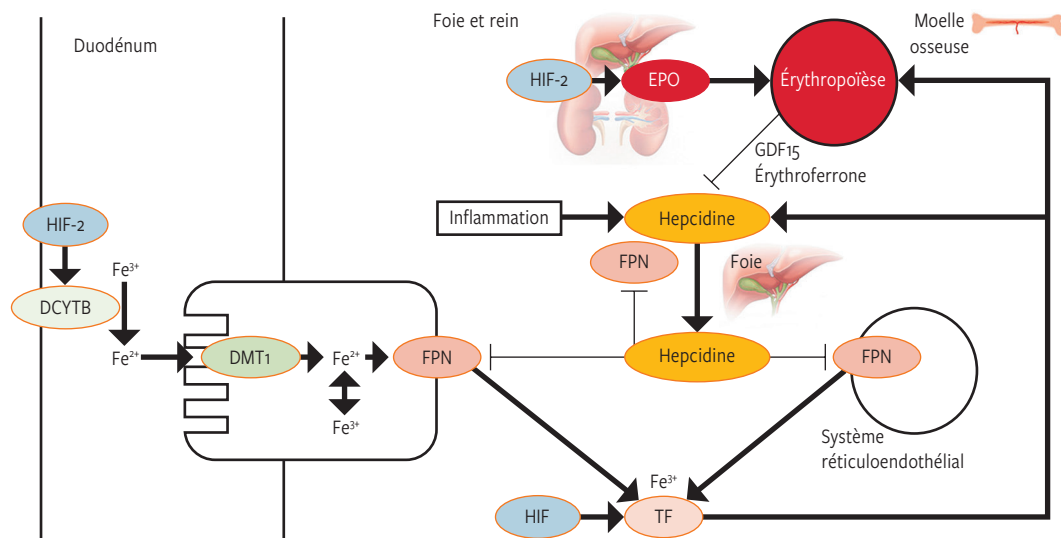
LA RÉVOLUTION DES ESA

Jusqu'au début des années nonante et la mise sur le marché de l'EPO recombinante humaine (rhEPO), il n'existait pas de traitement spécifique de l'anémie rénale une fois le déficit

FIG 1 Mécanismes impliqués dans l'érythropoïèse et le métabolisme du fer

HIF-2 stimule la sécrétion d'érythropoïétine par le foie et les reins, stimulant ainsi l'érythropoïèse dans la moelle osseuse. L'augmentation de l'érythropoïèse produit du GDF15 et de l'érythroferone qui inhibent la synthèse d'hepcidine dans les hépatocytes. La suppression de l'hepcidine, mais aussi l'effet direct de HIF-2, augmentent l'expression de FPN sur les entérocytes, les hépatocytes et les macrophages, engendrant une augmentation de l'absorption et de la mobilisation des stocks de fer. En parallèle, dans le duodénum, DCYTB et DMT1 sont également régulés par HIF-2. DCYTB réduit le Fe^{3+} en Fe^{2+} , qui entre dans les entérocytes par DMT1, puis est relâché dans la circulation par FPN. Le Fe^{3+} est ensuite transporté dans le sang sous forme d'un complexe avec la TF (elle aussi régulée par HIF). L'inflammation, au contraire, augmente la synthèse d'hepcidine, ce qui induit une diminution de l'expression de FPN.

DCTYB: Duodenal Cytochrome b Reductase 1; DMT1: Divalent Metal Transporter 1; EPO: érythropoïétine, FPN: ferroportine; GDF15: Growth Differentiation Factor 15; TF: transferrine.



martial corrigé. En conséquence, les patients recevaient des transfusions sanguines fréquentes, ce qui induisait une immunisation et posait des problèmes majeurs pour une transplantation rénale ultérieure, sans parler des problèmes liés à la transmission de maladies infectieuses telles que les hépatites B et C ou le VIH, dues au sang contaminé. Après la mise sur le marché de la rhEPO puis des ESA, le nombre de transfusions par patient-année a chuté drastiquement, et l'hématocrite moyenne a augmenté.¹¹

Cependant, alors que l'efficacité du traitement sur les paramètres hématologiques et la qualité de vie était indiscutable,¹² la question de la cible se posait. En tentant d'atteindre une normalisation de l'Hb (42% d'hématocrite), l'étude NHCT montrait un risque cardiovasculaire et une mortalité augmentés.¹³ Près d'une décennie plus tard, les études CHOIR et CREATE (**tableau 1**) montraient également une augmentation du risque cardiovasculaire et de la mortalité en visant des cibles d'Hb plus hautes (respectivement > 135 g/l ou 130-150 g/l).^{14,15} La version révisée des guidelines «KDOQI» de 2006 (révisées après publication de CHOIR) proposait donc une valeur cible d'Hb de 110 à 120 g/l.¹⁶ En 2009, l'étude TREAT vient achever la normalisation de l'Hb en ne montrant pas de différence entre le groupe darbépoétine pour une cible d'Hb > 130 g/l versus placebo en ce qui concerne les événements cardiovasculaires et la mortalité, mais une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) dans le groupe avec une cible d'Hb > 130 g/l.¹⁷

Face à tous ces événements, la question du rôle causal du taux de l'Hb ou des hautes doses d'EPO se pose. En effet, les patients qui atteignaient la cible d'Hb élevée n'étaient pas tous à plus haut risque de mortalité que les patients qui atteignaient la cible basse; ceux qui étaient le plus à risque étaient les patients qui recevaient de fortes doses d'EPO car ils n'atteignaient pas la cible haute. On peut arguer que ces patients étaient peut-être résistants à l'EPO car initialement plus malades. Cependant, autant de patients en mauvais état général étaient représentés dans les deux groupes en raison de la randomisation. L'autre constatation importante est que la différence entre les patients n'atteignant pas la cible haute et les patients dans la cible basse disparaissait après la fin de la période d'intervention, suggérant que la surmortalité pourrait être due aux hautes doses d'EPO/ESA administrées.¹⁸

Depuis, les études DRIVE et PIVOTAL ont démontré que monter les cibles de ferritine et de TSAT (saturation de la transferrine) diminue le besoin d'EPO et (pour PIVOTAL) le critère d'évaluation composite (premier infarctus myocardique, AVC, hospitalisation pour décompensation cardiaque et décès).^{19,20}

Suite à cela, les guidelines KDIGO révisées de 2013 préconisent de commencer par administrer du fer IV jusqu'à une TSAT > 30% et une ferritinémie > 500 ng/ml avant d'instaurer un traitement d'ESA, qui ne devrait être débuté que chez des

TABLEAU 1 Liste non exhaustive des études de phase III de traitements de l'anémie rénale

↑: augmentation, ↓: diminution, AVC: accident vasculaire cérébral; CHF: Congestive Heart Failure (insuffisance cardiaque congestive); Chol: cholestérol; CKD: chronic kidney disease; CV: cardiovasculaire; ESA: agent stimulant l'érythropoïèse; Hb: hémoglobine; hep: hepcidine; HTA: hypertension artérielle; HyperK: hyperkaliémie; IM: infarctus du myocarde; IRC: insuffisance rénale chronique; IVRS: infection des voies respiratoires supérieures; LDL: Low-Density Lipoprotein; LVM: Left Ventricular Mass (masse ventriculaire gauche); ND: non dialysés; ns: non significatif; PHI: inhibiteurs de prolyl-4-hydroxylase; QoL: Quality of Life (qualité de vie); TF: transferrine.

| Étude | n | Durée (semaines) | Population | Comparateur | Critère d'évaluation primaire | Effets indésirables | Commentaires |
|-----------------------------|------|-------------------|-------------------|--|--|---|---|
| ESA | | | | | | | |
| CHOIR ¹³ | 1432 | 64 (médiane) | CKD ND | Époïétine alpha, cible Hb haute (135 g/l) ou basse (113 g/l) | Critère d'évaluation composite (décès, IM, CHF, AVC): cible basse supérieure | | Pas de différence de QoL entre les groupes |
| CREATE ¹⁴ | 602 | 156 | CKD stades 3 et 4 | Époïétine bêta, cible haute (130-150 g/l) ou basse (110-125 g/l) | Critère d'évaluation composite d'événements CV = dans les 2 groupes (tendance à la hausse pour cible haute, mais ns) | | Pas de différence significative entre les groupes pour: 1 ^{er} événement CV, LVM. ↑ QoL, céphalées et HTA si cible haute |
| PHI | | | | | | | |
| Daprodustat | | | | | | | |
| ASCEND-D ²⁹ | 2964 | 52 | Dialysés | Darbépoétine alpha ou époïétine alpha | Hausse de Hb: daprodustat non inférieur à ESA | Non inférieur | ↓ hep dans groupe daprodustat |
| ASCEND-ND ³⁰ | 3872 | 52 | CKD ND | Darbépoétine alpha | Hausse de Hb: daprodustat non inférieur à la darbépoétine alpha | Non inférieur | Pas de différence de progression d'IRC entre les groupes |
| Roxadustat | | | | | | | |
| Chen et coll. ³¹ | 305 | 26 | Dialysés | Époïétine alpha | Hausse de Hb: roxadustat non inférieur à l'époïétine alpha | HyperK et IVRS plus fréquente et HTA moins fréquente avec le roxadustat | ↑ TF ↓ hep, chol total, LDL dans groupe roxadustat |
| Chen et coll. ³² | 154 | 8 (+18 en ouvert) | CKD ND | Placebo | Hausse de Hb: roxadustat supérieur au placebo | HyperK et acidose plus fréquentes avec le roxadustat | ↑ Chol total dans groupe roxadustat |

patients avec une Hb < 100 g/l.³ Par ailleurs, la recherche de traitements alternatifs de l'anémie rénale était intensifiée.

DÉCOUVERTE DE NOUVEAUX MÉCANISMES

Pendant longtemps, les mécanismes moléculaires, responsables des adaptations cellulaires aux variations de la disponibilité de l'oxygène, étaient mal connus. Pourtant, le physiologiste français Bert avait déjà découvert en 1892 que l'hypoxie est le stimulus principal gouvernant l'érythropoïèse, mais plus d'un siècle s'est écoulé jusqu'à la découverte des facteurs de transcription HIF (Hypoxia-Inducible Factors) par Semenza, Wang et Radcliff, qui ont ensuite reçu le prix Nobel en 2019.⁵

Les facteurs de transcription HIF sont des protéines hétérodimériques composées d'une sous-unité α et d'une sous-unité β . Il existe 3 formes de sous-unités α : HIF-1 α , HIF-2 α et HIF-3 α . Les deux premières semblent être les plus importantes dans la réponse hypoxique.²¹

Ces sous-unités sont toutes synthétisées de manière constitutive dans différentes cellules: c'est la dégradation des sous-unités α qui est sous contrôle de l'oxygène via les protéines PHD1 (prolyl-4-hydroxylase), PHD2 et PHD3, qui utilisent de l'oxygène pour hydroxyler (et par là même inactiver) HIF α sur des résidus proline spécifiques (figure 2). PHD1, 2 et 3 ont toutes été retrouvées dans les cellules productrices d'EPO.²¹

L'HIF stimule l'expression de plusieurs centaines de gènes, et a ainsi de nombreux effets sur l'érythropoïèse et le métabolisme du fer (figure 1). Dans le rein mais aussi dans le foie,

HIF-2 induit la synthèse d'EPO (dans le foie, la présence d'HIF-2 nécessite cependant l'inactivation des 3 PHD). HIF-2 va également augmenter l'absorption intestinale de fer pour faire face à la demande augmentée, en induisant la synthèse de transporteurs au niveau duodénal. Cela va augmenter son transport via l'induction de la synthèse de transferrine, de ferroportine et de céruloplasmine. De plus, l'induction de l'EPO par HIF-2 va mener de manière indirecte, via l'érythroferrone, à la suppression de l'hepcidine.²²

Chez les patients atteints d'une IRC avancée, on observe une certaine sensibilité persistante à l'hypoxie puisqu'on remarque que les patients vivant à haute altitude ont systématiquement besoin de moins d'ESA, pour des valeurs d'hématocrite généralement supérieures à ceux vivant à plus basse altitude.²³ Des études qui ont utilisé l'IRM pour mesurer l'oxygénation rénale ont démontré que s'il y a bien une hypoxie corticale, il n'y a pas d'hypoxie médullaire chez les patients en IRC avancée,^{24,25} probablement en raison de la quasi-absence de transport actif, qui est le principal consommateur d'oxygène au niveau médullaire chez le patient sain. Cela soulève la question suivante: l'absence d'hypoxie médullaire et donc d'activation d'HIF est-elle une cause supplémentaire de l'anémie chez le patient IRC?

ACTIVATION D'HIF: UNE NOUVELLE PAGE DANS L'HISTOIRE DE L'ANÉMIE RÉNALE?

Inhibiteurs de PHD

La découverte du rôle de l'HIF dans la réponse hypoxique et de son fonctionnement a ouvert la porte à une nouvelle manière d'induire une érythropoïèse chez les patients en insuffisance rénale: les inhibiteurs de PHD (PHI). Ceux-ci se lient au site actif des PHD et inhibent de manière réversible leur activité catalytique, stabilisant ainsi les HIF.²⁶

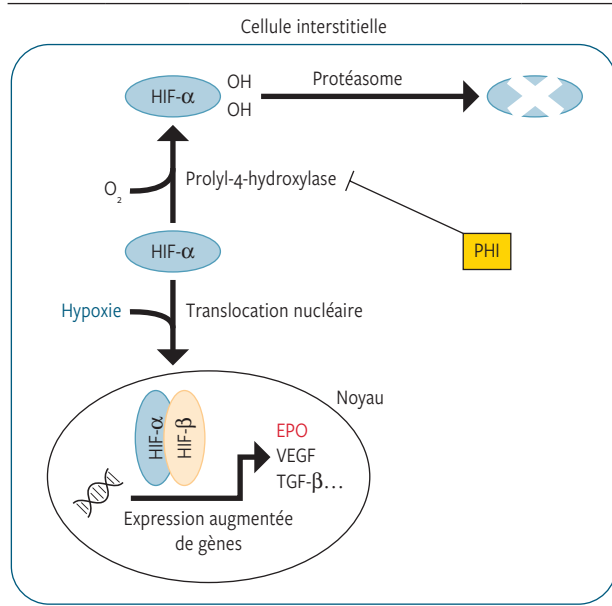
Il y a actuellement plusieurs PHI en cours d'essais cliniques.²⁷ Certains inhibent plus spécifiquement un PHD, d'autres (notamment le roxadustat) inhibent efficacement les PHD1, 2 et 3. Les PHI ont l'avantage d'une administration par voie orale contrairement aux ESA. Le roxadustat, le PHI le plus avancé (tableau 1), est déjà autorisé en Chine, au Chili, en Corée du Sud et dans l'Union européenne, mais pas encore en Suisse. Le daprodustat, le molidustat et le vadadustat sont actuellement en phase III.²⁶

Les PHI induisent une augmentation réversible de l'expression des gènes régulés par HIF, dont notamment le gène de l'EPO. Comme on l'a vu précédemment, le métabolisme du fer est également sous régulation du HIF et les PHI induisent une baisse de l'hepcidine et de la ferritine ainsi qu'une augmentation de fer sérique chez les patients en IRC.⁵

Les différentes études de phases II et III montrent une augmentation dose-dépendante de l'Hb (chez les patients nouvellement traités) ou un maintien de l'Hb (dans les études de conversion de patients précédemment sous ESA), et une baisse dose-dépendante de l'hepcidine, associée à une baisse de la ferritine (tableau 1). Il est important de noter que le taux d'EPO circulant chez les patients traités par PHI est significativement inférieur à celui des patients traités par

FIG 2 Mécanisme d'activation de HIF

En présence d'oxygène, HIF- α est hydroxylé par la prolyl-4-hydroxylase, puis détruit. En l'absence d'oxygène ou si PHD est inhibé (notamment par les PHI), HIF- α pénètre dans le noyau où il se lie à HIF- β et active la transcription de toute une série de gènes, dont l'EPO.
EPO: érythropoïétine; TGF- β : Transforming Growth Factor beta; VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor.



ESA, ce qui pourrait avoir un impact positif sur le risque cardiovasculaire. De façon intéressante, on retrouve dans plusieurs études une baisse du taux de cholestérol (total, HDL (High Density Lipoprotein) et LDL (Low-Density Lipoprotein)) sous traitement de PHI. De plus, les effets hématopoïétiques des PHI semblent indépendants de l'état inflammatoire.²⁶

Effets indésirables potentiels de l'activation de HIF

Les PHI ont été globalement bien tolérés durant les études cliniques (de relativement courte durée), l'effet secondaire le plus fréquent étant les nausées, surtout à haute dose. Les événements indésirables graves sont survenus de manière équivalente dans le groupe placebo et selon une fréquence attendue dans la population insuffisante rénale.⁵

Cependant, l'HIF intervient dans de nombreuses fonctions cellulaires, et la prudence est de rigueur. L'HIF est par exemple un puissant activateur de l'angiogenèse, le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) étant notamment régulé par l'HIF (figure 2). Ainsi, il est craint qu'une augmentation du taux de VEGF puisse avoir des effets pro-oncogènes ou péjorer les rétinopathies diabétiques. Cependant, il semble que l'activation du HIF induit par les PHI ne soit pas suffisante pour augmenter de manière significative le taux de VEGF.²⁶

Théoriquement, l'HIF pourrait stimuler la fibrose rénale à cause de son effet sur la production de TGF (Transforming Growth Factor). Néanmoins, une étude animale a montré que les PHI augmentent la production intrarénale de monoxyde d'azote, avec comme conséquence une augmentation du DFG.²⁸ Les études cliniques parues actuellement chez des patients non dialysés sont pour l'instant rassurantes et n'ont pas montré de péjoration de la fonction rénale ni d'augmentation de la protéinurie chez les patients traités par PHI, mais elles n'avaient qu'une durée d'un an au maximum. Des études plus longues sont en cours et clarifieront ce point.

Finalement, plusieurs études de phase II ont montré une légère augmentation du risque d'hyperkaliémie, sans qu'une explication physiopathologique ne soit retrouvée pour l'instant.⁵

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Les PHI amènent un nouveau traitement dans une problématique courante. Ils possèdent beaucoup d'avantages, comme leur administration orale et leurs effets bénéfiques sur le profil lipidique et le métabolisme du fer, et un profil de sécurité satisfaisant. Le développement des PHI augmente les options thérapeutiques pour les patients souffrant d'anémie rénale, permettant une prescription plus personnalisée.

En même temps, leur développement a aussi amené à des nouvelles questions: sont-ils destinés à remplacer les ESA ou à être administrés chez les patients qui y sont résistants? Doit-on viser les mêmes cibles d'Hb qu'avec les ESA? Quelles cibles de ferritine et de TSAT faut-il atteindre sous PHI? Le futur apportera certainement des réponses à ces questions.

Conflit d'intérêts: Menno Pruijm a participé à plusieurs advisory boards d'Astellas. Toutefois, Astellas n'a en rien interféré avec le contenu de cet article. Les autres auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

Remerciements: Les auteurs remercient Alexandre Pfister pour sa relecture attentive de l'article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- La découverte de l'HIF (Hypoxia Inducible Factor) a révolutionné notre compréhension des mécanismes impliqués dans l'érythropoïèse et a abouti à une nouvelle classe de médicaments pour traiter l'anémie rénale
- Les inhibiteurs de prolyl-4-hydroxylase stabilisent les facteurs HIF, stimulent ainsi la production de l'EPO, améliorent le profil lipidique et baissent l'hepcidine
- L'arrivée future sur le marché de cette nouvelle classe thérapeutique pour traiter l'anémie rénale va probablement changer sa prise en charge et ouvrira la voie à une prescription plus personnalisée selon le profil du patient
- Certains indicateurs pointent vers une diminution du risque cardiovasculaire par rapport aux agents stimulant l'érythropoïèse (ESA), mais cela doit encore être confirmé dans des études cliniques

1 Ponte B, Pruijm M, Marques-Vidal P, et al. Determinants and Burden of Chronic Kidney Disease in the Population-Based Colaus Study: a Cross-Sectional Analysis. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc – Eur Ren Assoc* 2013;28:2329-39.

2 Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al. Definition and Classification of Chronic Kidney Disease: a Position Statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005;67:2089-100.

3 KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2012;2:64.

4 Hanna RM, Streja E, Kalantar-Zadeh K. Burden of Anemia in Chronic Kidney Disease: Beyond Erythropoietin. *Adv Ther* 2021;38:52-75.

5 *Koury MJ, Haase VH. Anemia in

Kidney Disease: Harnessing Hypoxia Responses for Therapy. *Nat Rev Nephrol* 2015;11:394-410.

6 Wilkinson N, Pantopoulos K. IRP1 Regulates Erythropoiesis and Systemic Iron Homeostasis by Controlling HIF2 α Mrna Translation. *Blood* 2013;122:1658-68.

7 Pruijm M, Ponte B, Vollenweider P, et al. Not All Inflammatory Markers Are Linked to Kidney Function: Results from a Population-Based Study. *Am J Nephrol* 2012;35:288-94.

8 Yao Q, Axelsson J, Stenvinkel P, Lindholm B. Chronic Systemic Inflammation in Dialysis Patients: an Update On Causes and Consequences. *ASAIO J Am Soc Artif Intern Organs* 1992 2004;50:lii-lvii.

9 Sargent JA, Acchiardo SR. Iron Requirements in Hemodialysis. *Blood*

Purif 2004;22:112-23.

10 Besarab A, Coyne DW. Iron Supplementation to Treat Anemia in Patients with Chronic Kidney Disease. *Nat Rev Nephrol* 2010;6:699-710.

11 Schwenk MH, Halstenon CE. Recombinant Human Erythropoietin. *DICP Ann Pharmacother* 1989;23:528-36.

12 Beusterien KM, Nissenson AR, Port FK, Kelly M, et al. The Effects of Recombinant Human Erythropoietin on Functional Health and Well-Being in Chronic Dialysis Patients. *J Am Soc Nephrol JASN* 1996;7:763-73.

13 Besarab A, Bolton WK, Browne JK, et al. The Effects of Normal as Compared with Low Hematocrit Values in Patients with Cardiac Disease Who Are Receiving Hemodialysis and Epoetin. *N Engl J Med* 1998;339:584-90.

14 Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al.

Correction of Anemia with Epoetin Alfa in Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2006;355:2085-98.

15 Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, et al. Normalization of Hemoglobin Level in Patients with Chronic Kidney Disease and Anemia. *N Engl J Med* 2006;355:2071-84.

16 KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 2006;47(5 Suppl.3):S11-145.

17 Pfeffer MA, Burdman EA, Chen CY, et al. A Trial of Darbepoetin Alfa in Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2009;361:2019-32.

18 Szczech LA, Barnhart HX, Sapp S, et al. A Secondary Analysis of the CHOIR Trial Shows that Comorbid Conditions Differentially Affect Outcomes During Anemia Treatment. *Kidney Int*

- 2010;77:239-46.
- 19 Coyne DW, Kapoian T, Suki W, et al. Ferric Gluconate Is Highly Efficacious in Anemic Hemodialysis Patients with High Serum Ferritin and Low Transferrin Saturation: Results of the Dialysis Patients' Response to IV Iron with Elevated Ferritin (DRIVE) Study. *J Am Soc Nephrol* JASN 2007;18:975-84.
- 20 Macdougall IC, White C, Anker SD, et al. Intravenous Iron in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis. *N Engl J Med* 2019;380:447-58.
- 21 Semenza GL. HIF-1 and Mechanisms of Hypoxia Sensing. *Curr Opin Cell Biol* 2001;13:167-71.
- 22 Liu Q, Davidoff O, Niss K, Haase VH. Hypoxia-Inducible Factor Regulates Hepcidin Via Erythropoietin-Induced Erythropoiesis. *J Clin Invest* 2012;122:4635-4.
- 23 Brookhart MA, Bradbury BD, Avorn J, Schneeweiss S, Winkelmayer WC. The Effect of Altitude Change on Anemia Treatment Response in Hemodialysis Patients. *Am J Epidemiol* 2011;173:768-77.
- 24 Pruijm M, Hofmann L, Piskunowicz M, et al. Determinants of Renal Tissue Oxygenation as Measured with BOLD-MRI in Chronic Kidney Disease and Hypertension in Humans. *PLoS One* 2014;9:e95895.
- 25 Milani B, Ansaloni A, Sousa-Guimaraes S, et al. Reduction of Cortical Oxygenation in Chronic Kidney Disease: Evidence Obtained with a New Analysis Method of Blood Oxygenation Level-Dependent Magnetic Resonance Imaging. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc* 2017;32:2097-105.
- 26 **Sanghani NS, Haase VH. Hypoxia-Inducible Factor Activators in Renal Anemia: Current Clinical Experience. *Adv Chronic Kidney Dis* 2019;26:253-66.
- 27 Dhillon S. Roxadustat: First Global Approval. *Drugs* 2019;79:563-72.
- 28 Burmakin M, Fasching A, Kobayashi H, et al. Pharmacological HIF-PHD Inhibition Reduces Renovascular Resistance and Increases Glomerular Filtration by Stimulating Nitric Oxide Generation. *Acta Physiol Oxf Engl* 2021;233:e13668.
- 29 Singh AK, Carroll K, Perkovic V, et al. Daprodustat for the Treatment of Anemia in Patients Undergoing Dialysis. *N Engl J Med* 2021;385:2325-35.
- 30 Singh AK, Carroll K, McMurray JJV, et al. Daprodustat for the Treatment of Anemia in Patients Not Undergoing Dialysis. *N Engl J Med* 2021;385:2313-24.
- 31 Chen N, Hao C, Liu BC, et al. Roxadustat Treatment for Anemia in Patients Undergoing Long-Term Dialysis. *N Engl J Med* 2019;381:1011-22.
- 32 *Chen N, Hao C, Peng X, et al. Roxadustat for Anemia in Patients with Kidney Disease Not Receiving Dialysis. *N Engl J Med* 2019;381:1001-10.

* à lire

** à lire absolument