

Préparation de l'Eprex en Néonatalogie (IV ou SC)

Préparation et administration

Posologie visée en néonatalogie : 400 UI/kg tous les 3 jours

1. Prendre une seringue d'Eprex 2000 UI / 0.5 mL et une fiole de NaCl 0.9% 0.7 mL



Eprex 2000 UI/0.5 mL
1x 6 seringues
(code : 78837)



NaCl 0.9% 0.7 mL
1x 40 fioles
(code : 453149)

2. Désinfecter le septum avec une solution de chlorhexidine 2%
3. Injecter le contenu total de la seringue dans la fiole de NaCl 0.9% 0.7 mL et mélanger
→ **Solution à 2'000 UI / 1.2 mL**
→ **A préparer juste avant administration ! Jeter impérativement la fiole après le prélèvement !**



4. Prélever le volume indiqué dans le tableau en fonction du poids de l'enfant avec une seringue à 1 mL

→ Si voie IV disponible, administrer la solution diluée en bolus IV. En l'absence de voie IV disponible, administrer par voie sous-cutanée (prélever au moins 0.05 mL de solution en plus pour purger l'aiguille d'administration et penser à l'EMLA)

→ **Risques: hypertension artérielle, déficit en fer**



Données de la littérature

1. Propriétés pharmacologiques et effets indésirables ¹⁻⁴

L'érythropoïétine (ou époétine ou EPO) est une glycoprotéine naturelle synthétisée au niveau rénale. Elle stimule la production des érythrocytes (**érythropoïèse**). Au cours de la vie fœtale, l'érythropoïétine est produite principalement au niveau hépatique. Chez les grands prématurés, la synthèse d'érythropoïétine est déficiente à la naissance et ne permet pas de corriger l'anémie néonatale. L'administration d'érythropoïétine chez ce type de patient a pour but de : prévenir la survenue d'une anémie, diminuer le nombre de transfusions sanguines et réduire l'exposition à de nombreux donneurs. Les données de la littérature restent sujettes à interprétation et l'indication au traitement évaluée au cas par cas. Des études sont en cours sur l'effet neuroprotecteur de l'EPO et sur les facteurs déterminant pour la réponse au traitement. ⁵⁻⁷

Effets indésirables possibles :

- déficit en fer (à supplémenter)
- neutropénie, thrombocytopénie, thrombocytose
- hypertension
- rétinopathie (si traitement précoce dès la naissance (<8 jours de vie))
- très rare: lésions cutanées de type "blueberry muffin" (érythropoïèse dermale) rapportés chez quelques prématurés ⁸

Monitoring recommandé : réticulocytes (basal et après 10 jours), hémoglobine et hématocrite, pression artérielle, ferritine et transferrine

Plusieurs types d'érythropoïétines humaines recombinantes (r-HuEPO) existent sur le marché suisse: l'érythropoïétine alfa (Eprex[®], Binocrit[®]), beta (Recormon[®]PS), beta pegylée (Mircera[®]), theta (EpoTheta-Teva[®]). Leur structure protéique et leur efficacité est identique, elles se différencient par leur glycosylation. Aucune érythropoïétine n'est enregistrée en Suisse officiellement pour la prévention ou le traitement de l'anémie du prématuré.

2. Posologie et dose hebdomadaire d'érythropoïétine recommandées :

Dans le traitement de l'anémie du prématuré, les doses nécessaires sont supérieures à celles utilisées chez les plus grands enfants et chez les adultes, notamment dans le traitement de l'anémie rénale. ⁹ Les doses recommandées vont de **750 à 1500 UI/kg/semaine**. ¹⁻⁴

Une méta-analyse réalisée sur l'utilisation de l'érythropoïétine lors d'anémie du prématuré a montré une faible réduction du nombre de transfusion par enfant mais une augmentation du risque de rétinopathie si l'érythropoïétine était administrée dans les 8 premiers jours de vie. Les auteurs ne recommandaient pas un usage systématique de l'érythropoïétine et concluaient à l'importance de limiter le nombre de prélèvements sanguins et d'utiliser des poches de sang divisées en plusieurs parties pour limiter l'exposition à un nombre élevé de donneurs. ¹⁰

3. Fréquence des injections par semaine :

La demi-vie de l'érythropoïétine sous-cutanée est relativement courte chez le prématuré (5 à 19 h) par rapport à l'adulte (13 à 28 h) ce qui laisse penser que la fréquence des administrations est corrélée à l'efficacité.¹¹⁻¹³ Une administration en 5 doses par semaine a été associée à un taux de réticulocytes plus important que lors d'une administration en 2 doses par semaine (avec la même dose hebdomadaire), mais n'a pas été associée à une diminution du nombre de transfusions nécessaires (effectué chez les prématurés de très petits poids (very low birth weight (VLBW)) avec une dose hebdomadaire relativement faible de 500 UI/kg).¹⁴ **A dose hebdomadaire équivalente, une administration en 3 doses par semaine n'a pas montré d'avantages sur une administration en 2 doses par semaine que ce soit au niveau du nombre de réticulocytes qu'au niveau des transfusions nécessaires (dose hebdomadaire de 900 UI/kg).**¹⁵

Ces études ont été effectuées sur de petits collectifs de patients (n = 25 à 30) et leur évaluation peut être influencée selon le but retenu (amélioration des paramètres biologiques (nombre de réticulocytes, hématokrite) versus diminution du nombre de transfusions nécessaires ou du nombre de donneurs).

4. Voie d'administration :

La **voie sous-cutanée (SC)** a été démontrée comme **plus efficace** que la voie intraveineuse (IV) en bolus chez le nouveau-né, probablement parce que la **réponse à l'érythropoïétine est dépendante de la durée pendant laquelle sa concentration sérique est maintenue au-dessus d'un seuil thérapeutique** et non du pic de concentration (activité temps-dépendante) ; en d'autres termes, la voie SC apporte un certain « effet retard » augmentant probablement l'efficacité par rapport à la voie IV en bolus.¹⁶⁻¹⁸

L'érythropoïétine semble être stable 24 heures dans une nutrition parentérale binaire (APT)¹⁹ et l'administration continue sur 24h dans une APT a été démontrée comme étant aussi efficace (taux de réticulocytes et nombre de transfusions nécessaires) qu'une administration en SC 3 fois par semaine, dans une étude ne portant malheureusement que sur 10 jours. Une étude plus récente sur 4 semaines a montré une efficacité supérieure de l'administration SC en 3 doses par semaine par rapport à l'administration en IV continu via l'APT. L'administration en IV continu via l'APT était toutefois plus efficace que l'administration IV en bolus, probablement pour les raisons pharmacocinétiques évoquées précédemment. Il y a deux limites à l'administration de l'érythropoïétine avec les APT : la stabilité de l'érythropoïétine avec les lipides administrés en Y avec les APT n'a jamais été étudiée et les températures élevées près du dispositif de perfusion (incubateur, photothérapie) pourraient favoriser une dégradation de l'érythropoïétine.¹⁹⁻²⁰ Si une administration par voie IV est réalisée, elle devrait se faire sur un minimum de 4h de temps de perfusion.⁴

5. Autres molécules :

Un dérivé de l'érythropoïétine à demi-vie plus longue, la darbépoïétine (Aranesp®), est disponible sur le marché suisse. La darbepoietine est enregistrée pour le traitement de l'anémie symptomatique liée à l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte et l'enfant à partir d'un an.¹

Une étude, conduite chez 12 enfants insuffisants rénaux de 3 à 16 ans, a montré une pharmacocinétique équivalente à celle de l'adulte, avec toutefois une absorption plus rapide après administration SC.²¹ Dans une autre étude portant sur 7 enfants de 7 à 15 ans, la darbépoïétine a été démontrée comme efficace ; à noter que l'indice de conversion érythropoïétine/darbépoïétine

utilisé chez l'adulte ($\text{dose}_{\text{ÉRYTHROPOÏÉTINE}}/200 = \text{dose}_{\text{DARBÉPOÏÉTINE}}$) surestimait probablement les doses de darbépoïétine à administrer chez l'enfant puisque certains patients ont développé une hypertension ayant nécessité une réduction de la dose.²² Une étude a montré l'efficacité d'une dose unique de darbépoïétine en SC sur l'érythropoïèse de 12 grands prématurés en comparant 1 mcg/kg et 4 mcg/kg ; les auteurs suggèrent toutefois une pharmacodynamique et une pharmacocinétique différentes de celles de l'adulte nécessitant une dose/kg plus élevée et un intervalle d'administration plus court.²³ Une étude a été conduite chez 102 enfants prématurés (âge gestationnel moyen 27.7 ± 1.8 sem) pour comparer l'efficacité de la darbépoïétine (10 µg/kg, 1x/sem SC) et de l'érythropoïétine (400 U/kg, 3x/sem SC) vs placebo en termes de réduction du nombre de transfusions. Les deux traitements étaient supérieurs au groupe placebo (réduction du nombre de transfusions et d'expositions à des donneurs différents).

Le Recormon® reste le produit de choix à l'heure actuelle aux HUG pour la néonatalogie et la pédiatrie. En raison d'une rupture d'approvisionnement, il est actuellement remplacé par l'Eprex®.

6. Mode d'administration de l'érythropoïétine aux HUG (cf schéma page 1)

Le prélèvement de très faibles volumes dans une seringue injectable comporte un risque d'erreur important sur la dose prélevée²⁴. Le prélèvement d'un volume inférieur à 30% de la capacité totale d'une seringue à 1 mL ne peut être précis. Afin de modérer ce problème, la posologie a été standardisée aux HUG en fonction du poids de l'enfant et une fiole de dilution de NaCl 0.9% (0.7 mL) a été mise à disposition pour la dilution des seringues à 2000 UI d'Eprex®. Une dilution à une concentration de 1667 UI/mL permet ainsi d'optimiser la précision de la dose prélevée, tout en limitant le volume à injecter.

Malgré les données de la littérature indiquant une moins bonne efficacité de l'érythropoïétine par voie IV en bolus, il a été décidé pour des questions de confort pour le nouveau-né que si une voie IV était disponible, la dose devait être administrée en IV bolus. En l'absence de voie IV, la dose est administrée par voie sous-cutanée.

7. Administration de Clexane et de Recormon en Néonatalogie

De manière similaire à l'Eprex, la fiole de dilution de NaCl 0.9% 0.7 mL peut être utilisée pour la préparation de la Clexane (<https://pharmacie.hug.ch/infomedic/utilismedic/clexane.pdf>). En Neonatalogie, pour des doses inférieures à 5 mg, des seringues prêtes à l'emploi peuvent être commandées à la Pharmacie.

RÉFÉRENCES :

1. Swissmedic infos <http://www.swissmedicinfo.ch> / 2. Taketomo CK et al (Ed). Pediatric and Neonatal Dosage Handbook. Online Uptodate 2024, Lexi-Comp / 3. Neofax dans Micromedex 2024 / 4. Starship Drug Protocol Erythropoietin 2018. Consulté le 08.03.24 <https://starship.org.nz/guidelines/erythropoietin> / 5. Ohlsson A & Aher SM: Early erythropoiesis-stimulating agents in preterm or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev 2017; 2017:CD004863. / 6. Aher SM & Ohlsson A: Late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev 2014; 2014:1. / 7. Aher SM & Ohlsson A: Late erythropoiesis-stimulating agents to prevent red blood cell transfusion in preterm or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev 2019; 2019:CD004868. / 8. Rajpara A et al. Preterm infant with a late presentation of blueberry muffin lesions secondary to recombinant erythropoietin. Dermatol Online J. 2013;19:19618 (<http://escholarship.org/uc/item/4bm843g3#page-1>) / 9. Maier RF et al. High vs low-dose erythropoietin in extremely low birth weight infants. *J. Pediatr* 1998; 132:866-70 / 10. Aher A et al. 1. Early versus late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. 2. Late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database of Syst Review* 2006; Issue 3 / 11. Krishnan R. Pharmacokinetics of erythropoietin following single-dose subcutaneous administration in preterm infants. *Biol Neonate* 1996; 70:135-40 / 12. Macdougall IC et al. Pharmacokinetics of recombinant human erythropoietin in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Lancet* 1989; 1:425-7 / 13. Widness JA et al. Erythropoietin pharmacokinetics in premature infants: developmental, nonlinearity, and treatment effects. *J Appl Physiol* 1996; 80:140 / 14. Brown MS et al. Comparison between two and five doses a week of recombinant human erythropoietin for anemia of prematurity : a randomized trial. *Pediatrics* 1999; 104:210-5 / 15. Bock W. Comparison of high dose therapy of rhEPO, given two or three times a week in premature infants. *J Perinat Med* 1995; 23:133-8 / 16. Rigourd V et al. Érythropoïétine chez le nouveau-né : efficacité comparée des voies d'administration sous-cutanée et intraveineuse. *Archives de pédiatrie* 2004; 11:319-26 / 17. Montini G et al. Pharmacokinetics and hematologic response to subcutaneous administration of recombinant human erythropoietin in children undergoing long-term peritoneal dialysis : A multicenter study. *J. Pediatr* 1993; 122:297-302 / 18. Besarad A et al. Physiological and pharmacodynamic considerations for route of EPO administration. *Semin Nephrol* 2000; 20:364-74 / 19. Huynh-Delorme C et al. Stability and biological activity of epoetin beta in parenteral nutrition solution. *Biol Neonate* 2002; 81:158-62 / 20. Ohls RK et al. Pharmacokinetics and effectiveness of recombinant erythropoietin administered to preterm infants by continuous infusion in total parenteral nutrition solution. *J Pediatr* 1996; 128:518-23 / 21. Lerner G. et al. Pharmacokinetics of darbepoietin alpha in pediatric patients with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2002; 17:933-7 / 22. De Palo et al. Clinical experience with darbepoietin alpha alpha (NESP) in children undergoing hemodialysis. *Pediatr Nephrol* 2004; 19:337-40 / 23. Warwood TL et al. Single-dose darbepoietin administration to anemic preterm neonates. *Journal of Perinatology* 2005; 25:725-30 / 24. De Giorgi et al. Justesse et précision des prélèvements de faibles volumes à l'aide de seringues injectables. Poster JSFPH 2006. http://pharmacie.hug-ge.ch/rd/posters/jfsph06_idg_precision_seringues.pdf