

Préparation du Recormon® en Néonatalogie

Schéma standard

Poids NN	Dose 400 UI/kg Tous les 3 jours	Mode de préparation	Volume administré
400 g à 600 g	160 à 240	Seringue 2000 UI / 0.3 mL + 0.7 mL NaCl 0.9% + 1 mL NaCl 0.9% Conc. Finale: 2000 UI / 2 mL	0.15 mL
600 g à 800 g	240 à 320		0.25 mL
800 g à 1000 g	320 à 400		0.3 mL
1000 g à 1200 g	400 à 480		0.4 mL
1200 g à 1400 g	480 à 560		0.5 mL
1400 g à 1600 g	560 à 640	Seringue 2000 UI / 0.3 mL + 0.7 mL NaCl 0.9% Conc. Finale: 2000 UI / 1 mL	0.3 mL
1600 g à 1800 g	640 à 720		0.35 mL
1800 g à 2000 g	720 à 800		0.4 mL
2000 g à 2200 g	800 à 880		0.45 mL
2200 g à 2400 g	880 à 960		0.5 mL
> 2400 g	> 960	Utiliser la même dilution	Calculer le volume en fonction de la dose

Préparation et administration

1. Prendre une seringue de Recormon 2000 UI / 0.3 mL
2. 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 mL (200 UI / 0.1 mL)**

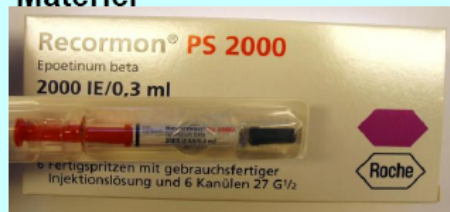
← NN < 1400 g (dose < 560 UI):
ajouter 1 ml de NaCl 0.9%
dans la fiole et mélanger
Solution à **2'000 UI / 2 mL**
= 1000 UI / mL
= 100 UI / 0.1 mL

← NN > 1400 g (dose > 560 UI):
passer directement
au point 3

3. Prélever le volume indiqué dans le tableau en fonction du poids de l'enfant avec une seringue à tuberculine (cf photo)
4. Si voie IV disponible, administrer la solution diluée en bolus IV. En l'absence de voie IV disponible, administrer par voie sous-cutanée

→ Risques: hypertension artérielle, déficit en fer

Matériel



Recormon PS
2000 UI / 0.3 mL
(code : 428980)



NaCl 0.9% 0.7 mL
1x 40 fioles
(code : 142640)



Conc. 2000 UI / 1 mL
2.

Laisser aiguille en place
Ajouter dans la fiole
1 mL NaCl 0.9%
(Conc. 2000 UI / 2 mL)



**A préparer extemporanément !
Jeter impérativement la fiole
après le prélèvement !**



3.

Données de la littérature

1. Propriétés pharmacologiques et effets indésirables¹⁻⁵

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.

Effets indésirables possibles:

- déficit en fer (à supplémer)
- 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 prématurés²³

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), 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.

De nouvelles utilisations de l'érythropoïétine sont en cours d'évaluation chez le nouveau-né. Une étude récente a testé son utilisation chez 21 nouveau-nés lors d'infarctus cérébral artériel néonatal à une dose de 1000 IU/kg rhEPO. Aucun effet indésirable sur la coagulation n'a été observé. Les bénéfices de ce traitement restent à démontrer.²⁴ Une autre étude a comparé les effets de l'érythropoïétine (1000 IU/kg 3x/jour), du phénobarbital (40 mg/kg) et d'un placebo lors d'asphyxie périnatale chez 67 nouveau-nés. La mortalité était plus faible dans les deux groupes traités. Le groupe traité par phénobarbital montrait une meilleure évolution neurologique en termes de développement moteur et cognitif mais moins bonne en termes de langage à 3 et 6 mois que le groupe érythropoïétine. La différence n'était plus significative à 18 mois.²⁵

2. Posologie et dose hebdomadaire d'érythropoïétine recommandée:

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.⁶ Les doses recommandées vont de **750 à 1500 UI/kg/semaine**.⁷

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.⁸

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.⁹⁻¹¹ 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).¹² **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).¹³

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, hématicrite) 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.¹⁴⁻¹⁶

L'érythropoïétine semble être stable 24 heures dans une nutrition parentérale binaire (APT)¹⁷ 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 jours¹⁸. 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.¹⁴ 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 étudiée¹⁷ et les températures élevées près du dispositif de perfusion (incubateur, photothérapie) pourraient favoriser une dégradation de l'érythropoïétine.¹⁶ 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[®]), a récemment été développé ainsi qu'un biosimilaire de l'époïétine alfa (Binocrit[®]).

Les études chez l'adulte ont montré une efficacité de la darbépoïétine pour augmenter l'hématocrite avec une administration 1 fois par semaine et elle a été approuvée dans le traitement de l'anémie rénale chez l'adulte. Les études dans la population pédiatrique sont rares et incluaient un petit nombre de patients. 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.¹⁹ 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 ($\text{dose}_{\text{ÉRYTHROPOÏÉTINE}}/200 = \text{dose}_{\text{DARBEPOÏÉTINE}}$) 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.²⁰ 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.²¹ 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).²⁶

L'érythropoïétine alfa (Binocrit[®]) n'est enregistrée en Suisse que pour l'adulte et la voie IV. Elle a été disponible quelques temps aux HUG mais a été remplacée par l'érythropoïétine teta. L'érythropoïétine teta (EpoTheta-Teva[®]) est enregistrée pour la voie SC et IV, mais il n'existe pas de données chez l'enfant.

Le Recormon[®] reste le produit de choix à l'heure actuelle aux HUG pour la néonatalogie et la pédiatrie.

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 prélevée²². Le prélèvement d'un volume inférieur à 30% de la capacité totale d'une seringue à 1 mL ne peut être précis. Afin d'éviter 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 de Recormon®. La seringue de Recormon® à 1000 UI ayant été retirée du commerce, la préparation se fait à partir de celles à 2000 UI. En fonction du poids de l'enfant, afin d'éviter un volume d'injection trop grand pour les plus grands bébés (> 0.5 mL), la préparation se fait soit à une concentration de 1000 UI/mL, soit à une concentration de 2000 UI/mL.

Hormis pour les tout petits poids, ce schéma standardisé permet de diminuer le volume à administrer pour les plus grands bébés tout en gardant une précision acceptable pour le prélèvement. L'aspect négatif est l'augmentation des coûts liés à l'utilisation des seringues plus concentrées et à un certain gaspillage.

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.

REFERENCES :

Swissmedic infos <http://www.swissmedicinfo.ch> / 2. RCPCH (Royal college of paediatrics and child health). Medicines for Children, 2^e Ed, London: RCPCH Publications, 2003 / 3. Taketomo CK et al (Ed). Pediatric and Neonatal Dosage Handbook. 18e Ed, Hudson: Lexi-Comp's, 2011 / 4. Young TE, Mangum B. Neofax 2010, Thomson Reuters: 2010 / 5. NW Newborn Drug Protocol Erythropoietin 2006. Consulté le 23.07.14 à l'adresse <http://www.adhb.govt.nz/newborn/DrugProtocols/ErythropoietinPharmacology.htm> / 6. Maier RF et al. High vs low-dose erythropoietin in extremely low birth weight infants. *J. Pediatr* 1998; 132:866-70 / 7. Micromedex, Thomson Healthcare Evidence, 2008 / 8. 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 / 9. Krishnan R. Pharmacokinetics of erythropoietin following single-dose subcutaneous administration in preterm infants. *Biol Neonate* 1996; 70:135-40 / 10. Macdougall IC et al. Pharmacokinetics of recombinant human erythropoietin in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Lancet* 1989; 1:425-7 / 11. Widness JA et al. Erythropoietin pharmacokinetics in premature infants: developmental, nonlinearity, and treatment effects. *J Appl Physiol* 1996; 80:140 / 12. 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 / 13. 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 / 14. 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 / 15. 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 / 16. Besarab A et al. Physiological and pharmacodynamic considerations for route of EPO administration. *Semin Nephrol* 2000; 20:364-74 / 17. Huynh-Deleme C et al. Stability and biological activity of epoietin beta in parenteral nutrition solution. *Biol Neonate* 2002; 81:158-62 / 18. 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 / 19. Lerner G. et al. Pharmacokinetics of darbepoietin alpha in pediatric patients with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2002; 17:933-7 / 20. De Palo et al. Clinical experience with darbepoietin alpha (NESP) in children undergoing hemodialysis. *Pediatr Nephrol* 2004; 19:337-40 / 21. Warwood TL et al. Single-dose darbepoietin administration to anemic preterm neonates. *Journal of Perinatology* 2005; 25:725-30 / 22. 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/ifsph06_idg_precision_seringues.pdf / 23. 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/4bm843q3#page-1>) / 24. Benders MJ et al. Feasibility and safety of erythropoietin for neuroprotection after perinatal arterial ischemic stroke. *J Pediatr.* 2014;164:481-6 / 25. Avasiloaiei A et al. High-dose phenobarbital or erythropoietin for the treatment of perinatal asphyxia in term newborns. *Pediatr Int* 2013;55:589-93 / 26. Ohls RK et al. A randomized, masked, placebo-controlled study of darbepoietin alfa in preterm infants. *Pediatrics.* 2013;132:e119-27