



Le roxadustat, une nouvelle arme contre l'anémie chez les insuffisants rénaux chroniques ?

Roxadustat, a new weapon against anemia in chronic renal failure ?

LA C. et LE MOINE A.

Service de Néphrologie, Dialyse et Transplantation rénale, H.U.B – Hôpital Erasme, Université libre de Bruxelles (ULB)

RÉSUMÉ

L'anémie est une complication fréquente de la maladie rénale chronique. Elle reste malgré tout souvent insuffisamment traitée. Le roxadustat, un inhibiteur des HIF-prolyl hydroxylases, est le premier traitement oral anti-anémie disponible en Belgique. Son mode d'action permet une réponse érythropoïétique coordonnée, basée sur une amélioration de la production d'érythropoïétine endogène et un meilleur métabolisme du fer. Cette molécule élargit ainsi les options thérapeutiques de l'anémie symptomatique chez les patients atteints de maladie rénale chronique. Son utilisation dépendra certainement du profil et des préférences des patients.

Rev Med Brux 2024 ; 45: 654-660

Doi : 10.30637/2024.24-071

Mots-clés : anémie, maladie rénale chronique, médicament, hypoxie, érythropoïétine

ABSTRACT

Anemia is a frequent complication of chronic kidney disease. Nonetheless, it is often insufficiently treated. Roxadustat, a HIF-prolyl hydroxylases inhibitor, is the first anti-anemia oral treatment available in Belgium. Its mode of action enables a coordinated erythropoietic response, based on improved production of endogenous erythropoietin and better iron metabolism. This molecule thus expands the therapeutic options for symptomatic anemia in patients with chronic kidney disease. Its use will certainly depend on patient profile and preferences.

Rev Med Brux 2024 ; 45: 654-660

Doi : 10.30637/2024.24-071

Key words : anaemia, chronic kidney disease, medication, hypoxia, erythropoietin

INTRODUCTION

Le roxadustat fait partie d'une nouvelle classe médicamenteuse, les inhibiteurs des HIF-prolyl hydroxylases (HIF-PH), administrés par voie orale pour le traitement de l'anémie symptomatique associée à la maladie rénale chronique (IRC).

La maladie rénale chronique touche plus d'une personne sur 10 dans le monde et l'anémie est une de ses complications fréquentes¹. En effet, l'anémie est deux fois plus fréquente chez les patients atteints d'IRC par rapport à la population générale et sa prévalence augmente avec la gravité de la maladie rénale². Les patients atteints d'IRC et souffrant d'anémie ont généralement une qualité de vie inférieure, des troubles cognitifs plus importants et une fatigue exacerbée. Ils présentent un risque accru de progression de leur IRC, d'événements cardiovasculaires et de mortalité toute cause par rapport aux patients en IRC et ne souffrant pas d'anémie³. Cependant, cette anémie reste souvent

insuffisamment traitée, jusqu'à 30 à 50 % des patients selon les pays⁴.

PHYSIOPATHOLOGIE ET TRAITEMENTS CONVENTIONNELS DE L'ANÉMIE LIÉE À L'IRC

L'anémie de l'IRC a une physiopathologie multifactorielle. De nombreux facteurs contribuent à son développement, dont une perturbation de la détection d'oxygène au niveau rénal et une réduction progressive de production endogène d'érythropoïétine (EPO), mais aussi une altération du métabolisme du fer menant à une carence absolue ou fonctionnelle en fer. Ceci est en partie liée à une élévation des niveaux d'hepcidine, suite d'une part à une diminution de sa clairance rénale et d'autre part à un certain degré d'inflammation systémique présente en IRC. L'hepcidine joue un rôle délétère en diminuant l'absorption intestinale de fer et

en bloquant la mobilisation des réserves de fer. Une diminution du temps de demi-vie des globules rouges en IRC, une perte de sang chronique, une hémolyse accrue et l'accumulation de toxines urémiques sont d'autres facteurs qui se cumulent pour entraîner la diminution de production de globules rouges⁵.

Jusqu'à présent, la prise en charge thérapeutique de cette anémie se limitait essentiellement à une correction des déficits en fer et en EPO par administration de fer par voie orale ou IV et d'agents stimulant l'érythropoïèse (ASE) par voie sous-cutanée ou IV, la transfusion de globules rouges étant utilisée en dernier recours⁶. Lorsque les ASE ont été introduits dans les années 1980, leur efficacité était sans équivoque pour améliorer l'anémie liée à l'IRC, mais une augmentation d'événements indésirables, tels que des complications cardiovasculaires et thrombotiques, a été rapportée, en particulier lorsque des taux élevés d'hémoglobine étaient utilisés comme cible de correction (Hb >13g/dL)⁷. Ceci a entraîné la fixation d'une valeur maximale de correction de l'hémoglobine par les ASE de 11-12 g/dL selon les recommandations^{6,8,9}. Il est à noter qu'environ 5 à 10 % des patients sont hyporéactifs au traitement par ASE, ce qui représente un défi supplémentaire, d'autant plus que des doses croissantes d'ASE pourraient augmenter le risque d'effets indésirables¹⁰. De nouvelles classes thérapeutiques ont été développées pour s'adresser à la physiopathologie complexe liée à l'IRC.

LES INHIBITEURS DES HIF-PROLYL HYDROXYLASES

L'oxygène étant essentiel à tout organisme, des systèmes strictement régulés existent pour assurer un environnement oxygéné adéquat. Le facteur de transcription HIF induit par l'hypoxie (Hypoxia-Inducible

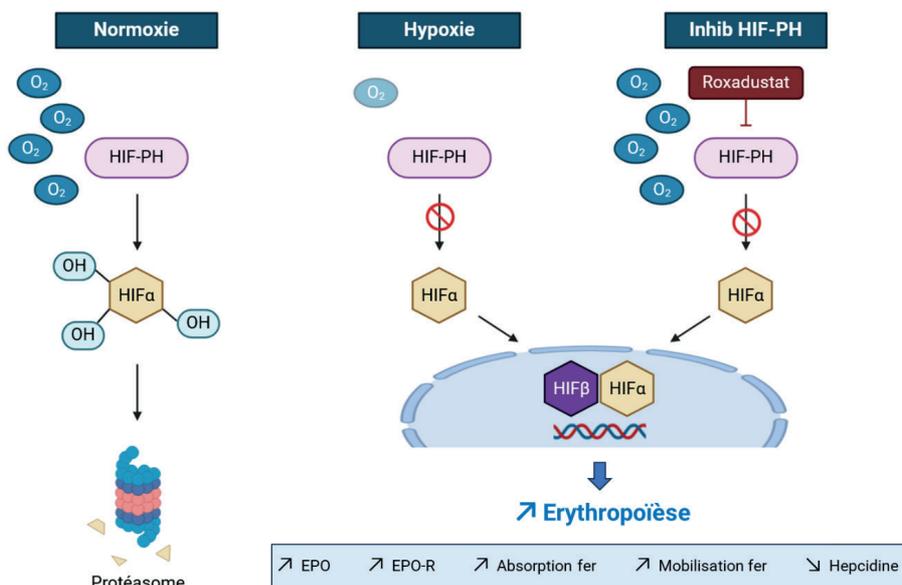
Factor) joue un rôle essentiel dans ce processus. Son activité est contrôlée par les HIF-prolyl hydroxylases (HIF-PH), qui sont de véritables « senseurs d'oxygène » et dont l'activité dépend du niveau d'oxygène cellulaire. Pour être fonctionnel, HIF doit être sous forme de dimère, composé de deux sous-unités distinctes. La sous-unité β est exprimée de façon constitutive. La sous-unité α , en condition de normoxie, est rapidement hydroxylée par les enzymes HIF-PH, ce qui entraîne son ubiquitination et dégradation via le protéasome. Un environnement hypoxique diminue l'activité des HIF-PH, permettant la stabilisation de HIF α , sa translocation dans le noyau, son association avec la sous-unité β , et conduit à la transcription de multiples gènes. Parmi les voies activées sont retrouvées celles impliquées dans l'érythropoïèse et le métabolisme du fer (figure 1)⁵.

Les inhibiteurs des HIF-PH imitent la réponse naturelle de l'organisme à l'hypoxie en inhibant de manière réversible les enzymes HIF-PH. De ce fait, ils empêchent la dégradation de la sous-unité HIF α et entraînent l'activation de la voie de HIF. Ceci conduit à une réponse érythropoïétique coordonnée incluant une augmentation de production d'EPO endogène et des récepteurs à l'EPO ainsi qu'une meilleure disponibilité du fer par réduction des niveaux d'hepcidine, augmentation de l'absorption duodénale du fer, meilleure mobilisation des réserves de fer et optimisation du transport du fer. La synthèse de l'hémoglobine est ainsi améliorée tout en limitant les effets suppressifs de l'inflammation sur l'érythropoïèse (figure 1)⁵.

Le roxadustat est le premier inhibiteur de HIF-PH autorisé par l'Agence européenne des Médicaments, depuis août 2021 (EMA/453588/2021). Il est actuellement approuvé dans plus de 40 pays, et notamment depuis plus de 5 ans au Japon et en Chine.

FIGURE 1

La voie de HIF en normoxie, hypoxie et après inhibition de HIF-PH (créé à l'aide de BioRender.com, adapté de Stoumpos et al., NDT 2024¹¹)



HIF-PH = Hypoxia-Inducible Factor prolyl hydroxylase ; O₂ = oxygène ; EPO = érythropoïétine ; EPO-R = récepteur à l'EPO.

Il est disponible sur le marché belge depuis janvier 2024. Son administration est orale, à raison de 3 prises par semaine.

EFFICACITÉ DU ROXADUSTAT SUR L'ANÉMIE LIÉE À L'IRC

Différentes études randomisées contrôlées ont analysé l'efficacité du roxadustat à travers tout le spectre de l'IRC : chez les patients non dialysés contre placebo (ALPS, OLYMPUS et ANDES)¹²⁻¹⁴ ou contre darbépoéline alfa (DOLOMITES)¹⁵ et chez les patients dialysés contre darbépoéline alfa ou époéline alfa, qu'ils soient incidents (depuis moins de 4 mois en dialyse, naïfs d'ASE ou sous dose stable d'ASE) (HIMALAYAS, ROCKIES et SIERRAS)¹⁶⁻¹⁸ ou prévalents (depuis plus de 4 mois en dialyse, sous dose stable d'ASE) (PYRENEES, ROCKIES et SIERRAS)^{16,17,19}. A noter que les études contre ASE n'étaient pas en double aveugle.

Ces études ont démontré une efficacité incontestable du roxadustat. Il a permis d'atteindre et de maintenir l'objectif d'hémoglobine cible issu des recommandations sur les ASE^{6,8,9}, tant chez les patients non dépendants de la dialyse que chez les patients dialysés incidents et prévalents, et ce de façon non inférieure par rapport aux ASE (darbépoéline alfa ou époéline alfa). En outre, l'utilisation du roxadustat par rapport à un ASE a réduit de manière significative le recours au fer IV et aux transfusions de globules rouges chez les patients avec ou sans dialyse^{15,16}. Néanmoins, dans ces études, le fer n'était pas administré selon des protocoles standardisés et était étudié en critère secondaire. Des analyses exploratoires ont observé une diminution de l'hepcidine et de la ferritine, associée à une majoration du fer sérique et de la capacité totale de fixation du fer, suggérant que ce moindre recours à la supplémentation martiale pourrait être liée à une meilleure disponibilité du fer²⁰. De même, dans une analyse post hoc, l'efficacité du roxadustat était indépendante du niveau de CRP, avec une dose stable au cours du temps comparativement aux doses croissantes d'ASE nécessaires pour maintenir une hémoglobine cible en cas d'inflammation chronique¹⁷.

AUTRES EFFETS POTENTIELLEMENT BÉNÉFIQUES DU ROXADUSTAT

Des analyses secondaires ont montré une diminution des taux de LDL-cholestérol chez les patients non dépendants de dialyse ainsi que chez les patients dialysés traités par roxadustat, comparativement aux ASE^{15,16}. Une hypothèse avancée serait que l'activation de la voie du HIF par le roxadustat augmenterait entre autres la captation cellulaire des lipoprotéines et la dégradation de la 3-OH-méthylglutanylcoenzyme A (HMG-CoA) réductase, et pourrait ainsi induire un profil lipidique bénéfique²¹. Il reste néanmoins à prouver que ceci aura un impact positif sur la stabilisation des plaques athéromateuses et sur les événements cardiovasculaires, particulièrement en dialyse où l'initiation de statines n'a pas de clair bénéfice cardiovasculaire démontré²².

SÉCURITÉ DU ROXADUSTAT

Le profil de sécurité du roxadustat était comparable à celui des ASE pour la plupart des variables évaluées, tant chez les patients non dépendants de la dialyse que chez les patients dialysés. En particulier chez les patients non dialysés, il n'y avait pas de différence quant à la survenue d'insuffisance rénale terminale, d'hypertension, de diminution du débit de filtration glomérulaire estimé, d'œdème périphérique, d'hyperkaliémie et de nausées^{15,18}.

Sur des analyses groupées chez les patients non dialysés, il n'y avait pas de majoration significative du risque d'événements cardiovasculaires ou de mortalité toute cause sous traitement par roxadustat comparativement aux ASE²³. Les mêmes analyses groupées chez les patients dialysés incidents et prévalents ont montré des résultats similaires²⁴. Ces rapports de risque étaient néanmoins numériquement plus faibles dans le sous-groupe des patients incidents par rapport à celui des patients prévalents préalablement sous dose stable d'ASE. Le risque relatif de mortalité toute cause était de 0,83 (IC [intervalle de confiance] 95 % 0,57–1,19) chez les dialysés incidents et de 1,23 (IC95 % 1,02–1,49) chez les prévalents. La même tendance était observée pour les événements cardiovasculaires²⁴. Le changement de traitement de l'ASE vers le roxadustat pourrait être un facteur confondant en lui-même, potentiellement lié à de brusques variations d'hémoglobine. Cependant, ces résultats ont mené aux recommandations de ne pas convertir un ASE en roxadustat chez les patients dialysés prévalents en l'absence d'une raison clinique valable.

Il est notable qu'un pourcentage plus élevé d'événements thrombotiques a été observé chez les patients non dialysés sous roxadustat comparé aux ASE (thrombose veineuse profonde : 1,2 % contre 0,3 %) ¹⁵ et dans une analyse groupée chez les patients dialysés (TVP : 1,3 % contre 0,3 % ; thrombose de l'accès vasculaire : 12,8 % contre 10,2 %) ²⁴. Ceci pourrait être en partie lié à une augmentation plus rapide du taux d'hémoglobine en réponse aux doses initiales (dépassement de la cible en début de traitement), mais cela n'a pas encore été formellement démontré²³. Des données pré-cliniques montrent que l'activation de HIF pourrait enclencher des mécanismes plus complexes, augmentant le risque de formation de thrombus (dont une augmentation de l'expression du facteur tissulaire et la suppression de facteurs anticoagulants) mais il est difficile d'immédiatement transposer ces résultats à la clinique²⁵.

Le large éventail de voies métaboliques dépendantes de HIF génère évidemment des appréhensions en matière de sécurité. Compte tenu du mécanisme d'action des inhibiteurs de HIF-PH, la plupart des essais cliniques de phase 3 ont exclu les patients présentant une histoire de cancer endéans les 5 ans ou une rétinopathie sévère. Sur bases des données collectées, l'incidence de néoplasies n'était pas augmentée dans le groupe sous roxadustat comparé aux ASE, de même que l'incidence de pathologie rétinienne^{16,17,23,26}. Dans une

méta-analyse récente de 26 études de phase 3 portant sur 24.387 patients IRC dialysés ou non, le risque de cancer était similaire entre les inhibiteurs de HIF-PH et les ASE avec un RR de 0,93 (IC95 % 0,76-1,13)²⁷. Le suivi médian de 16,5 mois [6-42 mois] dans ces études était toutefois relativement court pour évaluer de manière fiable un effet pro-tumorigène.

Enfin, nous n'avons pas d'informations concernant les patients pédiatriques, les patients ayant bénéficié d'une transplantation rénale, ceux souffrant de maladies cardiovasculaires importantes, y compris l'insuffisance cardiaque, et ceux souffrant d'une maladie inflammatoire active. Le taux de croissance des kystes n'a pas non plus été évalué systématiquement dans les essais chez les patients atteints de polykystose rénale.

ETAT DES LIEUX POST-COMMERCIALISATION

Etant donné que la majorité de notre expérience du roxadustat provient d'études cliniques, il est important de poursuivre la récolte de données en pratique clinique courante, en particulier le suivi des effets indésirables. Aucune société savante ne s'est encore positionnée avec clarté sur la place du roxadustat dans la prise en charge de l'anémie de l'IRC, étant donné le degré d'incertitude quant aux avantages et aux inconvénients des inhibiteurs des HIF-PH. Toutes mettent en avant l'intérêt de cette nouvelle approche pharmacologique dans la physiopathologie complexe de l'anémie liée à l'IRC, mais relèvent les dangers potentiels de l'activation d'autres voies dépendantes de HIF. Toutes recommandent la poursuite d'une surveillance d'au moins 5 ans après la mise sur le

marché^{11,22,28}. Jusqu'à présent néanmoins, les données collectées au Japon et en Chine sont rassurantes. Avec plus de 4 ans de recul d'utilisation de roxadustat en vie réelle, elles ne notent pas de signal d'alarme sur le plan d'événements cardiovasculaires et cancéreux. Le développement d'une hypothyroïdie centrale doit être surveillé, mais une augmentation des risques d'hyperkaliémie, des risques infectieux, de défaillance hépatique ou encore de troubles tensionnels n'a pas été rapportée¹⁰.

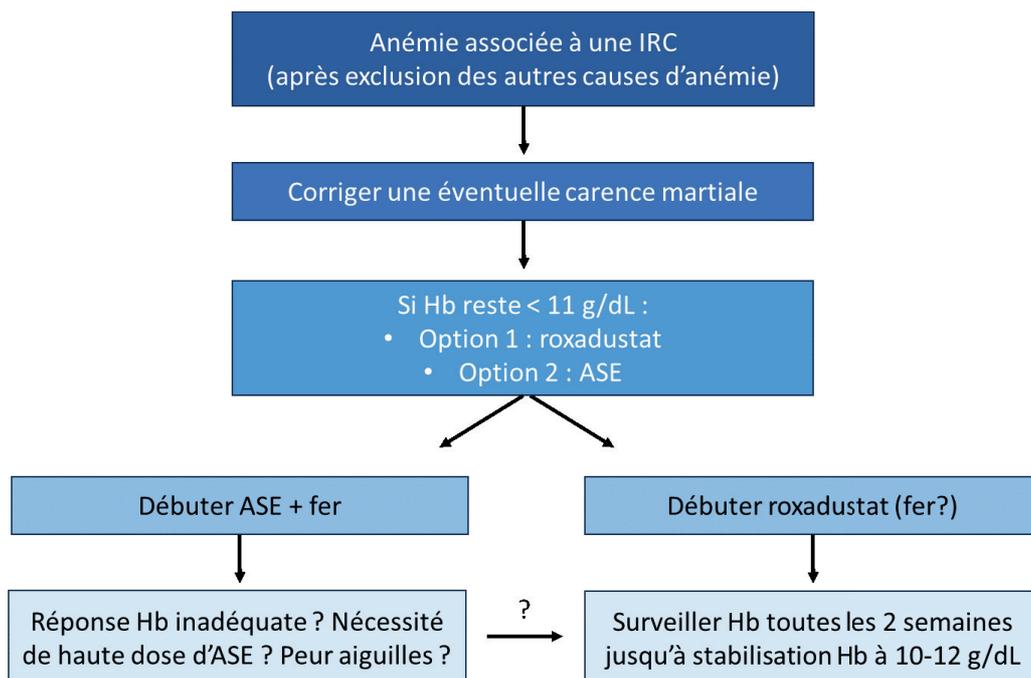
De nombreux spécialistes sur le terrain ont souligné l'importance d'une surveillance attentive lors de l'initiation de roxadustat afin d'éviter une augmentation trop rapide de l'hémoglobine, potentiellement associée à un risque thrombotique. Le consensus général actuel est de suivre les recommandations de la firme pharmaceutique pour les doses de départ ainsi que leurs modifications par palier. Néanmoins, la dose initiale de roxadustat pourrait être diminuée, en particulier chez les personnes n'ayant jamais reçu d'ASE²².

Il n'y a pas à ce stade d'évidence d'amélioration franche de qualité de vie des patients suite à l'utilisation du roxadustat par rapport à un ASE. Cependant, une certaine proportion de patients reconnaissent l'intérêt d'une forme orale par rapport à une forme injectée, en particulier ceux qui ne sont pas hémodialysés²². En l'absence de recommandations cliniques actualisées sur le traitement de l'anémie rénale, le principe de la prise de décision partagée devrait prévaloir. Ceci est illustré dans l'algorithme récemment publié par Locatelli et al. (figure 2)¹⁰.

En pratique, une majorité de patients pourrait être éligible au roxadustat. Ce traitement pourrait être

FIGURE 2

Algorithme de traitement de l'anémie associée à la maladie rénale chronique (adapté de Locatelli et al., J Nephrol 2024¹⁰)



IRC = maladie rénale chronique ; Hb = hémoglobine ; ASE = agent stimulant l'érythropoïèse

proposé en première option chez les patients dialysés ou non qui n'ont jamais utilisé d'ASE auparavant ou en conversion à partir d'un ASE chez les patients qui nécessitent des doses élevés (hyposensibilité), qui présentent des réactions indésirables ou qui sont rebutés par les injections. Le tableau 1 résume les

suggestions de pratique clinique pour l'utilisation du roxadustat suivant les caractéristiques des patients^{10,11,22}. Le tableau 2 reprend les critères de remboursement du roxadustat en Belgique dans le cadre du traitement de l'anémie symptomatique associée à une IRC (CBIP chapitre IV §12550000).

TABLEAU 1

Suggestions pour la pratique clinique (adapté de Stoumpos et al., NDT 2024 ; Locatelli et al., J Nephrol 2024 ; Ku et al., KI 2023)^{10,11,22}.

Envisager l'utilisation de roxadustat

IRC non dialysés ou dialyse péritonéale

- Préférence du patient pour le traitement oral (accessibilité, commodité, facilité d'administration et de stockage)
- Difficultés à commencer ou à recevoir des ASE (phobie des aiguilles, incapacité à s'auto-administrer des ASE)
- Difficultés liées à l'administration de fer IV ou lorsqu'une disponibilité accrue de fer est souhaitée
- Hyposensibilité ou intolérance aux ASE
- États inflammatoires chroniques (CRP ≥ 3 mg/L)

Hémodialyse

- Préférence du patient pour le traitement oral
- Home hémodialyse
- Hypersensibilité ou indisponibilité de fer IV

A utiliser avec précaution

- Accès vasculaire présentant un risque élevé de complication thrombotique
- Troubles rétinien
- Maladies auto-immunes (présence d'un syndrome inflammatoire chronique connu)
- Antécédents de tumeur maligne guérie ou sans récurrence depuis au moins 5 ans
- Transplantés rénaux

Éviter ou utiliser avec une extrême prudence

- Patient ayant subi un événement cardiovasculaire ou thrombotique au cours des 3 derniers mois
- Antécédents de tumeur maligne au cours des 5 dernières années
- Maladie rénale polykystique
- Rétinopathie diabétique proliférative non traitée, dégénérescence maculaire et occlusion de la veine rétinienne
- Hypertension artérielle pulmonaire idiopathique

Points clés de l'administration

- S'assurer que les réserves en fer sont suffisantes avant d'initier le traitement (ferritine >100 $\mu\text{g/L}$, TSAT $>20\%$).
- Individualiser la dose selon le poids du patient pour atteindre et maintenir un taux d'Hb cible de 10-12 g/dL

Points clés de la surveillance

- Éviter les augmentations rapides du taux d'Hb, par exemple >2 g/dL sur 4 semaines, ou les taux d'Hb très élevés (>12 g/dL)
- En cas de surcorrection, envisager l'arrêt du traitement pour les taux d'Hb >13 g/dL et la diminution de la dose entre 12-13 g/dL
- Surveiller les taux d'Hb toutes les 2-4 semaines jusqu'à ce qu'à la cible de 10-12 g/dL soit atteint et stabilisé
- Surveiller les taux d'Hb selon les indications cliniques une fois la cible atteinte
- Surveiller le potassium, les tests thyroïdiens et la fonction hépatique

IRC = Insuffisance rénale chronique ; ASE = agent stimulant l'érythropoïèse ; Hb = hémoglobine ; TSAT = saturation de la transferrine

Patients :

- non dépendants de la dialyse et non encore traités par ASE ou après une interruption du traitement par ASE pendant au moins 12 semaines ;
- OU dépendants de la dialyse à domicile (dialyse péritonéale ou hémodialyse) et n'ayant pas encore été traité par ASE ou après une interruption du traitement par ASE pendant au moins 12 semaines ;
- OU dialysés déjà traités par ASE et dont les taux d'Hb cibles ne peuvent être atteints avec le traitement par ASE et qu'une conversion est indiquée ;
- OU dialysés déjà traités par ASE et dont le bénéficiaire présente une contre-indication ou un effet indésirable grave et qu'une conversion est indiquée.

Dans toutes les situations susmentionnées, la valeur cible de l'Hb doit être comprise entre 10,0 et 12,0 g/dl.

ASE = agent stimulant l'érythropoïèse ; Hb = hémoglobine

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Le roxadustat est le premier traitement oral disponible en Belgique qui cible l'anémie liée à la maladie rénale chronique. Son mode d'action permet une réponse érythropoïétique coordonnée, basée sur une amélioration de la production d'EPO endogène et un meilleur métabolisme du fer. Il est efficace pour maintenir l'hémoglobine dans les cibles chez les insuffisants rénaux chroniques non dialysés ou dialysés, de façon non inférieure aux ASE classiques. Le roxadustat semble également prometteur sur le plan du profil martial et lipidique et une alternative efficace en contexte inflammatoire chronique, même si les essais publiés à ce jour n'ont pas été conçus pour répondre à ces questions. De nouvelles cibles d'hémoglobine et des paramètres martiaux devront probablement être spécifiquement étudiées avant d'implémenter l'utilisation du roxadustat à grande échelle.

Le profil de sécurité du roxadustat était globalement comparable aux ASE, bien que des inquiétudes concernant les risques cardiovasculaires et thrombotiques persistent, en particulier dans la population dialysée sous dose stable d'ASE. Ceci explique pourquoi ce traitement est réservé en première intention aux patients naïfs d'ASE ou en conversion d'ASE en cas de dose élevée ou d'effets indésirables. Le choix d'initier le roxadustat ou un ASE devra découler de décisions partagées avec le patient, en fonction de ses préférences et de son profil.

Seule une évaluation complète et continue des données de surveillance post-commercialisation permettra de répondre de façon certaine aux questions encore ouvertes sur le risque néoplasique, le risque de progression de la maladie rénale chronique, le risque cardiovasculaire selon les régions géographiques et tous les autres effets indésirables potentiels. Ceci permettra de mieux identifier les populations spécifiques pour lesquelles le roxadustat devrait être préféré ou évité.

Conflits d'intérêt : néant



SCANNEZ CE QR-Code pour répondre aux questions et obtenir 1 point d'accréditation

BIBLIOGRAPHIE

1. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, *et al.* Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*. 2016;11(7):e0158765.
2. Evans M, Bower H, Cockburn E, Jacobson SH, Barany P, Carrero JJ. Contemporary management of anaemia, erythropoietin resistance and cardiovascular risk in patients with advanced chronic kidney disease: a nationwide analysis. *Clin Kidney J*. 2020;13(5):821-7.
3. Portolés J, Gorritz JL, Rubio E, de Alvaro F, García F, Alvarez-Chivas V, *et al.* The development of anemia is associated to poor prognosis in NKF/KDOQI stage 3 chronic kidney disease. *BMC Nephrol*. 2013;14(1):2.
4. Wong MMY, Tu C, Li Y, Perlman RL, Pecoits-Filho R, Lopes AA, *et al.* Anemia and iron deficiency among chronic kidney disease Stages 3–5ND patients in the Chronic

- Kidney Disease Outcomes and Practice Patterns Study: often unmeasured, variably treated. *Clin Kidney J.* 2020;13(4):613-24.
5. Wish JB. Treatment of Anemia in Kidney Disease: Beyond Erythropoietin. *Kidney Int Rep.* 2021;6(10):2540-53.
 6. Drüeke TB, Parfrey PS. Summary of the KDIGO guideline on anemia and comment: reading between the (guide)line(s). *Kidney Int.* 2012;82(9):952-60.
 7. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, *et al.* Correction of Anemia with Epoetin Alfa in Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2006;355(20):2085-98.
 8. Kliger AS, Foley RN, Goldfarb DS, Goldstein SL, Johansen K, Singh A, *et al.* KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2013;62(5):849-59.
 9. Mikhail A, Brown C, Williams JA, Mathrani V, Shrivastava R, Evans J, *et al.* Renal association clinical practice guideline on Anaemia of Chronic Kidney Disease. *BMC Nephrol.* 2017;18:345.
 10. Locatelli F, Ravera M, Esposito C, Grandaliano G, Gesualdo L, Minutolo R. A novel scenario in the therapeutic management of anemia of chronic kidney disease: placement and use of roxadustat. *J Nephrol.* 2024;37(4):1107-19.
 11. Stoumpos S, Crowe K, Sarafidis P, Barratt J, Bolignano D, Del Vecchio L, *et al.* Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors for anaemia in chronic kidney disease: a document by the European Renal Best Practice board of the European Renal Association. *Nephrol Dial Transplant.* 2024;gfae075.
 12. Shutov E, Sułowicz W, Esposito C, Tataradze A, Andric B, Reusch M, *et al.* Roxadustat for the treatment of anemia in chronic kidney disease patients not on dialysis: a Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study (ALPS). *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2021;36(9):1629-39.
 13. Fishbane S, El-Shahawy MA, Pecoits-Filho R, Van BP, Houser MT, Frison L, *et al.* Roxadustat for Treating Anemia in Patients with CKD Not on Dialysis: Results from a Randomized Phase 3 Study. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2021;32(3):737-55.
 14. Coyne DW, Roger SD, Shin SK, Kim SG, Cadena AA, Moustafa MA, *et al.* Roxadustat for CKD-related Anemia in Non-dialysis Patients. *Kidney Int Rep.* 2021;6(3):624-35.
 15. Barratt J, Andric B, Tataradze A, Schömig M, Reusch M, Valluri U, *et al.* Roxadustat for the treatment of anaemia in chronic kidney disease patients not on dialysis: a Phase 3, randomized, open-label, active-controlled study (DOLOMITES). *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2021;36(9):1616-28.
 16. Fishbane S, Pollock CA, El-Shahawy M, Escudero ET, Rastogi A, Van BP, *et al.* Roxadustat Versus Epoetin Alfa for Treating Anemia in Patients with Chronic Kidney Disease on Dialysis: Results from the Randomized Phase 3 ROCKIES Study. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2022;33(4):850-66.
 17. Charytan C, Manllo-Karim R, Martin ER, Steer D, Bernardo M, Dua SL, *et al.* A Randomized Trial of Roxadustat in Anemia of Kidney Failure: SIERRAS Study. *Kidney Int Rep.* 2021;6(7):1829-39.
 18. Provenzano R, Shutov E, Ereemeeva L, Korneyeva S, Poole L, Saha G, *et al.* Roxadustat for anemia in patients with end-stage renal disease incident to dialysis. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2021;36(9):1717-30.
 19. Csiky B, Schömig M, Esposito C, Barratt J, Reusch M, Valluri U, *et al.* Roxadustat for the Maintenance Treatment of Anemia in Patients with End-Stage Kidney Disease on Stable Dialysis: A European Phase 3, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study (PYRENEES). *Adv Ther.* 2021;38(10):5361-80.
 20. Pergola PE, Charytan C, Little DJ, Tham S, Szczech L, Leong R, *et al.* Changes in Iron Availability with Roxadustat in Nondialysis- and Dialysis-Dependent Patients with Anemia of CKD. *Kidney360.* 2022;3(9):1511-28.
 21. Hwang S, Nguyen AD, Jo Y, Engelking LJ, Brugarolas J, DeBose-Boyd RA. Hypoxia-inducible factor 1 α activates insulin-induced gene 2 (Insig-2) transcription for degradation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase in the liver. *J Biol Chem.* 2017;292(22):9382-93.
 22. Ku E, Vecchio LD, Eckardt KU, Haase VH, Johansen KL, Nangaku M, *et al.* Novel anemia therapies in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2023;104(4):655-80.
 23. Provenzano R, Szczech L, Leong R, Saikali KG, Zhong M, Lee TT, *et al.* Efficacy and Cardiovascular Safety of Roxadustat for Treatment of Anemia in Patients with Non-Dialysis-Dependent CKD: Pooled Results of Three Randomized Clinical Trials. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021;16(8):1190.
 24. Barratt J, Sulowicz W, Schömig M, Esposito C, Reusch M, Young J, *et al.* Efficacy and Cardiovascular Safety of Roxadustat in Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease: Pooled Analysis of Four Phase 3 Studies. *Adv Ther.* 2021;38(10):5345-60.
 25. Gupta N, Zhao YY, Evans CE. The stimulation of thrombosis by hypoxia. *Thromb Res.* 2019;181:77-83.
 26. Sepah YJ, Nguyen QD, Yamaguchi Y, Otsuka T, Majikawa Y, Reusch M, *et al.* Two Phase 3 Studies on Ophthalmologic Effects of Roxadustat Versus Darbepoetin. *Kidney Int Rep.* 2022;7(4):763-75.
 27. Minutolo R, Liberti ME, Simeon V, Sasso FC, Borrelli S, De Nicola L, *et al.* Efficacy and safety of hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors in patients with chronic kidney disease: meta-analysis of phase 3 randomized controlled trials. *Clin Kidney J.* 2024;17(1):sfad143.
 28. Yap DYH, McMahon LP, Hao CM, Hu N, Okada H, Suzuki Y, *et al.* Recommendations by the Asian Pacific society of nephrology (APSN) on the appropriate use of HIF-PH inhibitors. *Nephrology.* 2021;26(2):105-18.

Travail reçu le 5 septembre 2024 ; accepté dans sa version définitive le 13 septembre 2024.

AUTEUR CORRESPONDANT :

C. LA
 H.U.B - Hôpital Erasme
 Service de Néphrologie, Dialyse et Transplantation rénale
 Route de Lennik, 808 – 1070 Bruxelles
 E-mail : caroline.la@hubruxelles.be