

L'

# injection sous-cutanée de Recormon® est moins douloureuse que celle d'Eporex®

Jutta GARNIER, infirmière; Georges STAMATAKIS et Philippe VIGERAL, médecins néphrologues  
Centre de Dialyse 92 Nord - La Défense - LA GARENNE-COLOMBES

## INTRODUCTION

Jusqu'à ces dernières années, le seul moyen de donner un confort de vie satisfaisant aux patients hémodialysés ayant une anémie intense consistait en des transfusions sanguines répétées, avec leurs risques d'infection (par l'hépatite B, par le virus HIV et surtout par le virus de l'hépatite C) et de surcharge en fer. L'utilisation thérapeutique d'une érythropoïétine humaine recombinante (rhuEpo), remplaçant l'hormone insuffisamment produite par les reins malades, a permis d'obtenir un effet analogue, sans faire courir de risques transfusionnels aux patients (1,2).

Deux rhuEpo sont actuellement commercialisées en France: Eprex®, mis sur le marché en 1988 par les laboratoires Cilag, et Recormon®, mis sur le marché en 1991 par les laboratoires Boehringer Mannheim.

La voie d'administration recommandée pour ces médicaments a d'abord été la voie intraveineuse (IV), ce qui est logique et particulièrement facile du fait de l'existence d'un abord vasculaire chez les hémodialysés. Toutefois, la voie IV n'est pas facilement utilisable chez les patients qui n'ont pas d'abord vasculaire, ce qui est le cas de beaucoup de sujets traités par dialyse péritonéale ou des insuffisants rénaux chroniques qui ne sont pas encore dialysés (3). Chez ces patients, la voie sous-cutanée (SC) est la seule envisageable. Comparée à la voie IV, la voie SC a en outre l'avantage de permettre d'utiliser des doses de rhuEpo plus faibles d'environ 30 à 40% (4,5,6), ce qui est un gros avantage pour un médicament aussi cher.

Pour les patients ayant un abord vasculaire, et pour des raisons éthiques évidentes, cette dernière considération ne peut toutefois être prise en compte qu'à condition que la voie SC ne soit pas franchement douloureuse, puisque la voie IV est à la fois simple et indolore.

## MÉTHODE

Jusqu'au début du mois d'Octobre 1992, tous les patients traités par rhuEpo dans le Centre de Dialyse 92 Nord-La-Défense recevaient par voie SC Recormon®, reconstitué pour obtenir une solution à une concentration de 1000 UI/ml. A partir du 12/10/92, Recormon® a été remplacé par Eprex®, à la même posologie. La présentation utilisée a été Eprex® en solution prête à l'emploi dosée à 4000 UI/ml.

Plusieurs patients ont immédiatement signalé que les injections devenaient douloureuses, alors même qu'ils ignoraient que la spécialité pharmaceutique utilisée avait été changée. Cette constatation a conduit à la réalisation de l'étude qui s'est faite en deux temps (tableau I):

Patients	Périodes de traitement		
	R1	E	R2
BOS.	1	3	0
BRO.	4	4	4
CAL.	0	2	0
CHA.	0	2	0
CUF.	0	3	0
DES.	0	2	0
DUC.	0	4	1
ELG.	1	4	1
FIL.	0	1	0
LAU.	1	4	0
LAN.	0	3	0
LEG.	0	5	1
NAZ.	0	0	0
ROZ.	1	4	1
SIN.	0	0	0
TRE.	0	3	0

Tableau 1 : Scores analogiques de la douleur provoquée par l'injection sous-cutanée de Recormon® (R1 et R2) ou d'Eprex® (E)

1) Dans un premier temps, il a été demandé aux patients de donner une note à la douleur provoquée par les injections de rhuEpo, d'une part au moment où la question leur était posée (Novembre 1992 - période E) et, rétrospectivement, à la douleur provoquée par les injections pratiquées deux mois auparavant (période R1). Il était proposé aux patients une échelle analogique à six échelons (tableau II) leur permettant de donner à la douleur une note comprise entre 0 (absence de douleur) et 5 (douleur insupportable) (7).

Cotation	Equivalent verbal
0	Absence de douleur
1	Douleur minime
2	Douleur modérée
3	Douleur intense
4	Douleur très intense
5	Douleur insupportable

Tableau II : les 6 échelons de l'échelle analogique utilisée pour la cotation de la douleur par les dialysés eux-mêmes.

2) Dans un deuxième temps, du fait de l'importance des différences observées, il a été décidé de remplacer l'Eprex® par le Recormon® (à partir du 30/11/92). Afin de s'assurer que la différence observée précédemment n'était pas due au fait que l'analyse de la douleur provoquée lors de la période R1 avait

été faite de manière rétrospective, il a de nouveau été demandé aux patients de noter l'intensité de la douleur ressentie après les injections (période R2).

L'analyse statistique des différences dans les scores d'échelle analogique pour la douleur a été faite par le test T de Wilcoxon (8).

## RÉSULTATS

L'évaluation a initialement porté sur tous les patients traités par Epo au moment de l'étude, soit dix-neuf patients. Toutefois, l'analyse des résultats n'a pu porter que sur seize patients, car trois d'entre eux ont été incapables de comprendre ce qui leur était demandé, pour des raisons linguistiques ou en raison de leur état mental. Les résultats des seize patients sont résumés dans le tableau I.

Onze patients ont déclaré n'avoir ressenti aucune douleur au cours de la période R1, tandis que quatre patients avaient une douleur minimale. Une seule patiente a rapporté une douleur très intense. Les résultats ont été globalement les mêmes lors de la période R2. A l'opposé, au cours des trois semaines de traitement par Eporex® (période E), tous les malades sauf deux ont trouvé les injections douloureuses, dix d'entre eux cotant la douleur entre 3 (intense) et 5 (insupportable). Cette différence est statistiquement très significative ( $P > 0,001$ ).

## DISCUSSION

Alors que les deux rhuEpo actuellement commercialisées ont une efficacité identique sur la correction de l'anémie, il ressort de notre étude et des données de la littérature (9,10,11,12,13) que l'administration SC d'Eporex® est plus douloureuse que celle de Recormon®.

Nous avons utilisé l'Eporex® en solution dosée à 4000 UI/ml, alors que le Recormon® était reconstitué pour obtenir une solution à une concentration de 1000 UI/ml. La concentration de rhuEpo était donc quatre fois supérieure avec Eporex®, et les quantités injectées quatre fois inférieures. Cela rend peu probable l'hypothèse selon laquelle le volume injecté aurait un rôle important dans l'apparition de la douleur. Un rôle éventuel d'une plus grande concentration de la rhuEpo utilisée sous forme d'Eporex® pourrait être envisagé chez nos patients mais d'autres études ont montré les mêmes résultats que nous en utilisant des concentrations identiques pour les deux rhuEpo (11,12,13).

Dans la mesure où le principe actif des deux médicaments est le même, il paraît donc extrêmement probable que ce n'est pas la rhuEpo elle-même qui est responsable des douleurs, mais l'un des composants de l'excipient d'Eporex® dont les principales différences avec l'excipient de Recormon® sont la présence de citrate et d'albumine humaine. Une étude récente semble effectivement montrer que la cause de la douleur provoquée par l'adjonction d'Eporex® est le citrate contenu dans son excipient (14) ; à l'inverse, il semblerait que l'une des sub-

stances contenues dans l'excipient de Recormon® ait un effet anesthésique local.

## EN CONCLUSION

L'injection SC d'Eporex® est habituellement douloureuse, contrairement à celle de Recormon®. On ne peut qu'espérer une modification rapide de la formulation de son excipient, le rendant plus facilement acceptable par les patients ayant eu l'occasion de comparer les deux spécialités.

## RÉFÉRENCES

- 1 - Winearls CG et coll. «Effects of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anaemia of patients maintained by chronic haemodialysis» *Lancet* 1986; II: 1175-1178.
- 2 - Eschbach JW et coll. «Correction of the anaemia of end stage renal disease with recombinant human erythropoietin. Results of a combined phase I and II clinical trial» *New Engl J Med* 1987; 316: 73-78.
- 3 - Abraham PA et coll. «Renal function during erythropoietin therapy for anaemia in predialysis chronic renal failure patients» *Am J Nephrol* 1990; 10: 128-136.
- 4 - Eschbach JW et coll. «Correction of the anaemia in progressive renal failure with recombinant human erythropoietin» *New Engl J Med* 1989; 321: 158-163.
- 5 - McMahon LP et Dawborn JK. «Experience with low-dose intravenous and subcutaneous administration of recombinant human erythropoietin» *Am J Nephrol* 1990; 10: 404-408.
- 6 - Vigerel P. «L'érythropoïétine humaine recombinante» *Rev Presc* 1992; 12: 77-78.
- 7 - Machin D et coll. «Pain measurement in randomized clinical trials. A comparison of two pain scales» *Clin J Pain* 1988; 4: 161-168.
- 8 - Schwartz D. «Méthodes statistiques à l'usage des médecins et biologistes» Flammarion, Paris 1980.
- 9 - Besrab A. «Management guidelines for the treatment of renal anaemia (discussion)» *Am J Nephrol* 1990; 10 (S2): 52.
- 10 - Frenken LAM et coll. «Assessment of pain after subcutaneous injection of erythropoietin in patients receiving hemodialysis» *Brit Med J* 1991; 303: 288-290.
- 11 - Granolleras et coll. «Experience of pain after subcutaneous administration of different preparations of recombinant human erythropoietin: A randomized, double-blind crossover study» *Clin Nephrol* 1991; 36: 294-298.
- 12 - Hendriks MW et coll. «Is Recormon less painful than Eporex after subcutaneous administration?» *Pharm Weekbl (Sci)* 1992; 14: 55-58.
- 13 - Veys N et coll. «Pain at the injection site of subcutaneously administered erythropoietin in maintenance hemodialysis patients: A comparison of two brands of erythropoietin» *Am J Nephrol* 1992; 12: 68-72.
- 14 - Frenken LAM et coll. «Identification of the component part in a erythropoietin alpha preparation that causes pain after subcutaneous injection» *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 553-556.