

Erythroblastopénie (Pure Red-Cell Aplasia, PRCA) causée par les anticorps induits

Nouvel effet indésirable grave mais rare de l'érythropoïétine recombinante (époétine, aussi abrégée EPO)

H. Frost, B. von Graffenried, R. Stoller

L'érythropoïétine fabriquée par génie génétique (époétine) est utilisée avec succès depuis une quinzaine d'années dans le traitement de l'anémie liée à des atteintes rénales. Une telle érythropoïétine et l'érythropoïétine endogène se distinguent au niveau de leur structure fine. En Suisse, deux époétines recombinantes sont actuellement (août 2002) sur le marché: l'époétine alfa (Eprex®) et l'époétine bêta (Recormon®) dont les structures fines sont légèrement différentes. Ces deux molécules ont été autorisées pour le traitement de l'anémie de l'insuffisant rénal chronique et dans certaines autres indications hématologiques.

En février 2002, N. Casadevall et al. [1] ont rapporté plus de treize cas de Pure Red-Cell Aplasia (PRCA) observés en France après injection sous-cutanée d'époétine et confirmés par myélogramme. Ces treize patients dialysés étaient traités en raison d'une anémie liée à leur insuffisance rénale chronique et des anticorps IgG anti-érythropoïétine ont été retrouvés dans leur sérum. On a par ailleurs constaté *in vitro* que ces anticorps inhibaient la formation de précurseurs d'érythrocytes par les cellules normales de la moelle osseuse. Les auteurs en ont donc conclu que l'époétine administrée chez ces patients à des fins thérapeutiques pourrait stimuler la formation d'anticorps et que ceux-ci pourraient inhiber non seulement l'action de l'érythropoïétine injectée, mais également celle de l'érythropoïétine endogène, d'où l'apparition possible d'une PRCA, c'est-à-dire d'une anémie plus grave que l'anémie rénale à l'origine du traitement [2]. N. Casadevall a par ailleurs fait savoir, dans une autre brève communication [3] faite en mai 2002, que son équipe avait trouvé des anticorps anti-érythropoïétine neutralisants dans le sérum de 39 patients dont 26 étaient soignés en France, 6 au Royaume-Uni, 4 en Australie, 2 en Suisse et 1 au Canada. 36 de ces 39 patients avaient été traités dès l'apparition de leur anémie par Eprex®, 2 par Neorecormon® (nom commercial de l'époétine bêta en France) et 1 par une association Eprex® et Neorecormon®.

Un rectificatif a été publié en août 2002, indiquant qu'un seul patient (et non 2) avait été traité exclusivement par Neorecormon® [6].

La Food and Drug Administration (FDA) américaine a publié une réponse [4] à la publication précitée de Casadevall et al. [1] dans laquelle elle indiquait que 82 cas de PRCA liés à l'érythropoïétine recombinante ont été rapportés dans le monde entre juillet 1997 et décembre 2001 (les 13 cas de Casadevall et al. sont compris dans ce chiffre), 78 de ces cas étant survenus après administration d'Eprex® et 4 après administration d'Epogen®. Mais selon la FDA, la véritable incidence de la PRCA serait sous-estimée en raison du système de notification. Notons qu'Eprex® n'est pas commercialisé aux Etats-Unis et qu'Epogen® (nom commercial de l'époétine alfa aux Etats-Unis) se distingue d'Eprex® par les excipients contenus dans le produit fini: Eprex® ne contient aucune albumine humaine, contrairement à Epogen®.

Swissmedic a connaissance de trois patients qui ont développé une PRCA suite à un traitement par époétine en Suisse.

On ne sait pas vraiment pourquoi le problème décrit ci-dessus, qui survient dans le traitement de l'anémie rénale par érythropoïétine recombinante, n'est apparu ou n'a été reconnu que plus de dix ans après la mise sur le marché de cette substance. On ignore également dans quelle mesure d'autres indications dans lesquelles l'érythropoïétine recombinante est utilisée peuvent être concernées. Enfin, on ne s'explique toujours pas pourquoi l'incidence est significativement plus élevée en Europe qu'aux Etats-Unis. Le changement de voie d'administration de ces dernières années (plus d'injections SC que IV) pourrait être une explication. Mais d'autres raisons techniques telles qu'une conservation inadaptée (le produit doit être conservé au réfrigérateur entre 2 et 8° C et ne doit pas être congelé), un changement d'adjuvants ou des co-facteurs encore non identifiés mériteraient d'être étudiées.

Correspondance:
Swissmedic, Institut suisse
des produits thérapeutiques
Erlachstrasse 8
CH-3000 Berne 9

Swissmedic tient à souligner ici que les informations destinées aux professionnels concernant les époétines recombinantes commercialisées en Suisse signalent désormais que ces substances peuvent entraîner une PRCA. De plus, le fabricant d'Eporex® a attiré l'attention des professionnels de santé sur cet effet indésirable en publiant en Suisse, d'entente avec Swissmedic, ainsi que dans d'autres pays européens, des «dear-doctor-letters» en novembre 2001, mai 2002 et juillet 2002. A la date du 31 mai 2002, on recensait 141 cas d'érythroblastopénie associés à Eporix®, ces cas étant survenus le plus souvent quand le traitement était administré par voie sous-cutanée [5]. 114 de ces 141 cas ont été confirmés par une biopsie médullaire; de plus, des anticorps anti-érythropoïétine ont été retrouvés chez 66 des 80 patients pour lesquels la recherche d'anticorps a été faite [5]. L'information destinée aux professionnels sur Eporix® a été modifiée en Suisse en juillet 2002 et préconise désormais d'administrer Eporix® par voie intraveineuse chez les insuffisants rénaux chroniques étant donné que la survenue d'une PRCA est la plupart du temps concomitante d'une administration par voie sous-cutanée. A signaler donc comme nouvelle contre-indication: Patients ayant développé une PRCA; ces patients ne doivent être traités ni par Eporix® ni par une autre érythropoïétine, et ce en raison d'une réaction croisée des anticorps anti-érythropoïétine avec l'érythropoïétine.

La principale conclusion que l'on peut tirer pour l'instant est la suivante: l'érythropoïétine recombinante peut avoir un effet indésirable grave qui était jusqu'à récemment encore méconnu. Mais il reste rare et son risque de survenue peut être réduit en respectant les recommandations contenues dans l'information destinée aux professionnels.

Swissmedic maintiendra toutes les érythropoïétines sous étroite surveillance et demande à tous les médecins de notifier, via les canaux habituels, tous les cas de PRCA apparus après administration d'époétine recombinante et d'indiquer le nom commercial du produit utilisé ainsi que la voie d'administration.

Références

- 1 Casadevall N, Nataf J, Viron B, Kolta A, Kiladjian JJ, Martin-Dupont P, et al. Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *N Engl J Med* 2002;346:469-75.
- 2 Bunn HF. Drug-induced autoimmune red-cell aplasia. *N Engl J Med* 2002;346:522-3.
- 3 Casadevall N. Reply to correspondence «Pure red-cell aplasia and recombinant erythropoietin». *N Engl J Med* 2002;346:1584-6.
- 4 Gershon SK, Luksenburg H, Cote TR, Braun MM. Pure red-cell aplasia and recombinant erythropoietin. *N Engl J Med* 2002;346:1584-6.
- 5 <http://agmed.sante.gouv.fr> (19.7.2001).
- 6 Correction to [3]. *N Engl J Med* 2002;347:458.