

Décembre 2002

Questions / Réponses

Point d'information sur l'érythropoïétine et notifications de cas d'érythroblastopénie sous Eporex®

1. Qu'est-ce-que l'érythropoïétine ?
2. Qu'est ce qu'une érythroblastopénie ?
3. Combien de cas d'érythroblastopénie sous Eporex® ont été recensés dans le monde ?
4. La survenue de cas d'érythroblastopénie a déjà fait l'objet d'une information en novembre 2001, existe t-il des données nouvelles ?
5. Comment explique-t-on les cas d'érythroblastopénie sous Eporex® ?
6. Existe-t-il des cas d'érythroblastopénie avec d'autres érythropoïétines que l'Eporex® ?
7. Quelle est la conduite à tenir devant une inefficacité brutale d'Eporex® ?
8. Pourquoi contre-indiquer la voie sous-cutanée dans l'insuffisance rénale chronique ?

1. Qu'est-ce-que l'érythropoïétine ?

Érythropoïétine est un facteur de croissance protéique qui stimule la formation des globules rouges à partir de la moelle osseuse, et contribue à corriger certaines situations d'anémie, notamment chez les personnes en insuffisance rénale chronique. L'**Eporex®** est une érythropoïétine (époétine-alfa) commercialisée en France, depuis 1988 (laboratoires Janssen-Cilag).

Ce médicament est indiqué dans le traitement de l'anémie chez les insuffisants rénaux chroniques et dans le traitement de l'anémie et réduction des besoins transfusionnels des patients adultes traités par chimiothérapie (tumeurs solides, lymphomes malins ou myélomes multiples). Il est également indiqué chez les patients participant à un programme de prélèvement autologue différé avant chirurgie, et chez les patients devant bénéficier d'une chirurgie orthopédique majeure programmée.

2. Qu'est-ce qu'une érythroblastopénie ?

Il s'agit d'un ralentissement ou de l'arrêt de la formation des globules rouges au niveau de la moelle osseuse se traduisant par une anémie. Cet effet indésirable hématologique est rare et se manifeste, chez les patients sous érythropoïétine, par une perte soudaine de l'efficacité du traitement conduisant à l'apparition d'une anémie sévère.

La plupart des cas d'érythroblastopénie ont été principalement observés sous **Eporex®** et uniquement chez des patients insuffisants rénaux chroniques, en pré-dialyse, dialyse péritonéale ou en hémodialyse.

3. Combien de cas d'érythroblastopénie sous Eporex® ont été recensés dans le monde ?

A la date du 30 septembre 2002, une actualisation des données a mis en évidence 171 cas suspectés d'érythroblastopénie, exclusivement chez des insuffisants rénaux chroniques, dont 165 cas confirmés par un myélogramme (analyse de la moelle osseuse). Des anticorps anti-érythropoïétine ont été retrouvés chez 112 patients. Tous ces cas sont survenus lorsque le traitement était administré par voie sous-cutanée.

Dans les observations d'érythroblastopénie avec anticorps anti-érythropoïétine, la perte d'efficacité a été observée dans un délai de 4 à 25 mois après le début de traitement par **Eporex®**.

C'est pourquoi après réévaluation du profil de sécurité d'emploi d'**Eporex®** par voie sous-cutanée dans l'indication de l'insuffisance rénale chronique, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) et les autorités de santé européennes ont décidé de renforcer les recommandations par : une contre-indication formelle de l'administration par voie sous-cutanée d'**Eporex®** chez les patients insuffisants rénaux chroniques, un suivi régulier des réticulocytes chez les insuffisants rénaux chroniques et un respect strict des conditions de conservation du produit.

4. La survenue de cas d'érythroblastopénie a déjà fait l'objet d'une information en novembre 2001, existe-t-il des données nouvelles ?

En novembre 2001, l'attention des prescripteurs a été attirée sur la survenue de très rares cas d'érythroblastopénie chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique traités par **Eporex®** pendant des durées variant de plusieurs mois à plusieurs années. Chez la plupart de ces patients, des anticorps anti-érythropoïétine avaient été détectés.

Depuis novembre 2001, le nombre de cas d'érythroblastopénie notifiés a augmenté, et confirme une plus grande incidence chez les patients insuffisants rénaux chroniques recevant de l'**Eporex®** par voie sous-cutanée. En juillet 2002, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) a émis de nouvelles recommandations préconisant l'administration de l'**Eporex®** par voie intraveineuse.

Ces recommandations ont été harmonisées au niveau européen à la suite de la décision du groupe européen de pharmacovigilance du 12 juillet 2002. Le 28 novembre 2002, la réévaluation du profil de sécurité d'emploi d'**Eporex®** par voie sous-cutanée dans l'indication de l'insuffisance rénale chronique a conduit l'Afssaps, après avis de la commission d'autorisation de mise sur le marché et en lien avec l'ensemble des Etats membres de l'Union européenne, à contre-indiquer l'administration d'**Eporex®** par voie sous-cutanée chez les patients insuffisants rénaux chronique (en pré-dialyse, dialyse péritonéale, et en hémodialyse), à renforcer le suivi des patients insuffisants rénaux chroniques en instaurant un suivi régulier des réticulocytes et à rappeler le respect strict des conditions de conservation du produit.

5. Comment explique-t-on les cas d'érythroblastopénie sous Eprex® ?

De fait, toutes les protéines, particulièrement lorsqu'elles sont administrées par voie sous cutanée ont un potentiel immunogène. Cependant il n'existe pas d'élément à ce jour qui permette d'expliquer de façon satisfaisante l'émergence depuis 1998 de ces cas d'érythroblastopénie alors que l'**Eporex®** est utilisé chez les insuffisants rénaux chroniques depuis 1988.

Tous les cas concernent des insuffisants rénaux chroniques qui après une bonne réponse thérapeutique d'une durée variable (3 mois à plus de quatre ans) ne répondent plus au traitement, et présentent une érythroblastopénie. Chez la plupart de ces patients, des anticorps anti-érythropoïétine avaient été détectés.

6. Existe-t-il des cas d'érythroblastopénie avec d'autres érythropoïétines que l'Eporex® ?

Oui. Toutefois, le nombre de cas rapportés avec les autres érythropoïétines est nettement plus faible que celui observé sous **Eporex®** : moins de 10 cas mondiaux pour les autres médicaments.

7. Quelle est la conduite à tenir devant une inefficacité brutale d'Eporex® ?

Les médecins prescripteurs doivent rechercher et éliminer les cause habituelles d'absence de réponse (carence en fer, folate ou vitamine B12, intoxication à l'aluminium, infection, inflammation, perte sanguine et hémolyse). Si aucune cause n'est retrouvée, un myélogramme doit être envisagé pour confirmer l'érythroblastopénie. Si une érythroblastopénie est diagnostiquée, le traitement par **Eporex®** doit être immédiatement arrêté et une recherche d'anticorps anti-érythropoïétine doit être envisagée.

Compte tenu d'une réaction croisée entre les anticorps anti-érythropoïétine et les autres érythropoïétines, les patients ne doivent pas être traités par une autre érythropoïétine. Malgré l'arrêt du traitement et la mise en place d'un traitement immunosuppresseur, les patients peuvent devenir dépendants des transfusions.

8. Pourquoi contre-indiquer la voie sous-cutanée dans l'insuffisance rénale chronique ?

A ce jour, les cas d'érythroblastopénie sont survenus chez des patients insuffisants rénaux chroniques. Tous ces cas ont été rapportés lors d'une administration d'**Eprex®** par voie sous-cutanée. L'administration sous-cutanée est connue pour être plus immunogène que la voie intraveineuse. Après administration par voie sous-cutanée, la libération progressive d'une protéine comme **Eprex®** active le système immunitaire et pourrait augmenter la capacité de l'organisme à produire des substances (anticorps) capables de diminuer l'efficacité du traitement et provoquer des manifestations telles que l'érythroblastopénie.

A ce jour, les raisons de la recrudescence du potentiel immunogène de l'**Eprex®**, observée dans certains cas, ne sont pas expliquées.

C'est pourquoi, au vue de ces données, il a été décidé de contre-indiquer la voie sous-cutanée uniquement chez les patients insuffisants chroniques traités par **Eprex®**.