

L'érythroblastopénie induite par les érythropoïétines recombinantes

Jayson Gallant et Valérie Litjens

Résumé

Depuis 1998, plusieurs cas d'érythroblastopénie induite par la prise d'érythropoïétine recombinante chez des patients insuffisants rénaux ont été relevés. Cet effet indésirable, bien que toujours rare, constitue une source d'inquiétude étant donné sa gravité. À travers une revue de la littérature parue sur le sujet, nous examinerons la pathophysiologie de ce phénomène et son épidémiologie. La cause exacte de la multiplication des cas d'érythroblastopénie n'a pu être élucidée à ce jour, mais plusieurs hypothèses ont été émises pour tenter d'expliquer le phénomène. Les principales concernent la glycosylation des époétines recombinantes, la formulation du produit et la voie d'administration. Plusieurs organismes phares ont émis des recommandations pour la prévention et la gestion des cas d'érythroblastopénie. Certains traitements visant à réduire l'impact de cet effet secondaire sur la santé des patients ont été tentés mais il n'y a que peu d'expérience clinique dans la gestion de ce phénomène.

Mots clés

Érythroblastopénie, érythropoïétine, pathophysiologie, épidémiologie, étiologie, glycosylation, formulation, voie d'administration, recommandations, traitements. **MESH** : Red-Cell Aplasia, Pure; Erythropoietin; Epidemiology; Glycosylation; Drug Compounding; Drug Administration Route; Guidelines; Therapeutics.

Introduction

L'érythropoïétine est une hormone normalement sécrétée par le rein¹. Elle est libérée dans la circulation sanguine et agit au niveau de la moelle osseuse, où elle stimule la différenciation des précurseurs de la lignée érythrocytaire en érythrocytes circulants¹. L'avènement dans l'arsenal thérapeutique de l'érythropoïétine humaine recombinante (époétine alfa ou bêta) apporte des bénéfices bien démontrés pour certaines pathologies où une stimulation de l'érythropoïèse est nécessaire. Cette hormone est utilisée entre autres dans le traitement de l'anémie des maladies chroniques (insuffisance rénale chronique, certains désordres néo-

plasiques), de l'anémie induite par certains médicaments (antinéoplasiques), chez les patients présentant un niveau d'érythropoïétine très bas ou avant une procédure chirurgicale nécessitant des transfusions sanguines².

L'érythropoïétine possède une action qualifiée de spécifique. En effet, peu de récepteurs de l'hormone ont été identifiés ailleurs que sur les précurseurs de la lignée des cellules érythrocytaires. Compte tenu de cette spécificité d'action, l'administration de la forme recombinante d'érythropoïétine n'entraîne que très peu d'effets indésirables cliniquement significatifs sur des cellules non hématopoïétiques³. En effet, jusqu'à l'an dernier environ, nos plus grandes inquiétudes concernant les effets indésirables de l'époétine étaient l'augmentation substantielle de l'hématocrite, ce qui menait potentiellement à une exacerbation de l'hypertension et/ou à une hyperviscosité sanguine accrue augmentant ainsi le risque d'incidence d'événements thrombotiques³.

L'époétine alfa et l'époétine bêta sont commercialement disponibles sous diverses formulations à l'échelle mondiale depuis plusieurs années. La darbépoétine, un autre analogue de l'érythropoïétine endogène, est également disponible depuis peu. Le tableau I résume les caractéristiques principales des époétines et de leurs formulations.

Pathophysiologie de l'érythroblastopénie

L'érythroblastopénie se définit comme l'absence quasi totale des précurseurs des globules rouges dans la moelle osseuse, alors que les mégacaryocytes et les précurseurs des globules blancs se retrouvent en quantité normale⁴. Cette pathologie peut être congénitale ou

Jayson Gallant, B.Pharm.

est étudiant à la maîtrise en pratique pharmaceutique (option : établissement de santé) à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal et à l'Hôpital Sainte-Justine.

Valérie Litjens, B.Pharm.

est étudiante à la maîtrise en pratique pharmaceutique (option : établissement de santé) à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal et au Centre hospitalier de l'Université de Montréal.

Tableau I : Comparaison des différentes formes d'époétines disponibles à l'échelle mondiale^{4,5,6,7}

Type d'époétine	Époétine alfa			Époétine bêta	Darbépoétine
Nom commercial	Eporex®	Procrit®	Epogen®	NeoRecormon®	Aranesp®
Compagnie	Janssen-Ortho	Janssen-Ortho	Amgen	Roche	Amgen
Lieu de commercialisation	Canada, Europe et autres pays hors des États-Unis	États-Unis	États-Unis	Europe	Canada, Europe, États-Unis et autres
Voie d'administration	SC ou IV (surtout SC)	IV	IV surtout (10 %-25 % en SC)	SC ou IV (surtout SC)	SC ou IV
Agents stabilisateurs	Polysorbate et glycine OU albumine sérique humaine	Albumine sérique humaine	Albumine sérique humaine	Polysorbate et glycine	Polysorbate et glycine (hors des États-Unis), albumine sérique humaine (États-Unis)

Tableau II : Causes de l'érythroblastopénie⁸

Érythroblastopénie acquise aiguë (transitoire)	Érythroblastopénie acquise chronique	Érythroblastopénie congénitale
<p>Causes virales :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Parvovirus B19 • Virus d'Epstein-Barr (mononucléose) • Oreillons • Hépatite virale • Pneumonie atypique • Gastro-entérite • Infections respiratoires <p>Causes médicamenteuses :</p> <p><u>Cause probable :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Antiépileptiques (p. ex. phénytoïne, carbamazépine, acide valproïque) • Azathioprine • Chloramphénicol • Sulfonamides • Isoniazide • Procaïnamide <p><u>Association possible :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anti-inflammatoires non stéroïdiens • Allopurinol • Halothane • D-pénicillamine • Maloprim (dapsones et pyriméthamine) • Quinidine • Benzène • Pesticides 	<p>Causes virales :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Parvovirus B19 chez les patients immunosupprimés <p>Causes auto-immunes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arthrite rhumatoïde • Lupus érythémateux • Anémie hémolytique auto-immune • Hépatite chronique active • Maladie du collagène vasculaire • Leucémie lymphoïde chronique <p>Autres :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Thymome • Époétine <p>N.B. Dans certains cas, une érythroblastopénie aiguë peut évoluer vers la chronicité.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dommage <i>in utero</i> des cellules souches érythroïdes • Mutation génétique

acquise. Les étiologies de l'érythroblastopénie sont multiples (voir tableau II). Les patients atteints présentent une anémie normochrome, normocytaire avec un pourcentage de réticulocytes allant de très faible à nul⁸.

La corrélation entre un traitement à l'époétine et l'incidence d'érythroblastopénie a été établie par une étude publiée par Casadevall et coll.⁹ Depuis le tout début de l'utilisation des protéines recombinantes en thérapie, on remarque une prévalence notable d'inquiétudes face à l'induction potentielle d'une réaction immunogène à l'agent administré. Au-delà de la crainte de l'incidence de réactions d'hypersensibilité et de la possibilité d'ana-

phylaxie, la nature recombinante de l'agent utilisé nous conduit à envisager la problématique supplémentaire de l'auto-immunogénicité, c'est-à-dire que les anticorps produits à la suite de l'administration de la forme recombinante d'une protéine s'attaqueraient également à la forme endogène produite par l'hôte¹⁰. À titre d'exemple, l'administration d'interféron α -2A, qui semble être une des protéines recombinantes les plus immunogènes, mène à la production d'anticorps chez approximativement 30 % des patients, certaines études indiquant même jusqu'à 60 %. Il est rapporté que la production de tels anticorps semble être en lien avec une diminution de l'efficacité de la thérapie¹⁰.

En partant de ce principe, Casadevall et coll. ont évalué la probabilité qu'un mécanisme immunologique soit à l'origine du phénomène de résistance à l'époétine observée chez certains patients en cours de traitement⁹. Un groupe de 13 patients recevant de l'époétine pour le traitement de l'anémie de l'insuffisance rénale chronique fut retenu après un diagnostic d'érythroblastopénie en cours de traitement (12 patients recevaient de l'époétine alfa et 1 patient de l'époétine bêta). L'administration du médicament se faisait par voie sous-cutanée pour tous les patients. Les résultats de cette étude démontrent que, chez les 13 patients, des anticorps anti-érythropoïétine ont été identifiés⁹. Les auteurs avancent l'hypothèse que la liaison de l'anticorps à l'érythropoïétine engendre une certaine inactivation de l'hormone, ce qui a pour effet d'inhiber l'érythropoïèse *in vitro* et *in vivo* et donc de provoquer une érythroblastopénie.

En clinique, une érythroblastopénie est suspectée lorsqu'un patient présente une anémie réfractaire à l'administration d'époétine. Avant de conclure à une érythroblastopénie, la première investigation consiste à vérifier les autres causes typiques de non-réponse au traitement d'époétine, par exemple les folates, le fer sérique, la transferrine, la vitamine B12, les saignements possibles et un processus infectieux¹¹. Si la non-réponse ne semble pas liée à ces facteurs et que l'on suspecte une érythroblastopénie, il convient de cesser l'époétine, d'effectuer une analyse de la moelle osseuse au moyen d'une ponction et de détecter la présence d'anticorps anti-érythropoïétine¹¹. L'anémie présente dans les cas d'érythroblastopénie est généralement beaucoup plus sévère que l'anémie pour laquelle l'époétine a été débutée³. En effet, les anticorps anti-érythropoïétine sont aussi dirigés contre l'érythropoïétine endogène, ce qui peut réduire la concentration d'érythropoïétine circulante à des niveaux indétectables^{3,9}.

Épidémiologie

L'incidence d'érythroblastopénie varie considérablement d'une formulation à l'autre. Selon Gershon et coll., de juillet 1997 à décembre 2001, 82 cas d'érythroblastopénie ont été recensés¹². Sur ces 82 cas, 4 patients recevaient l'Epogen[®], aucun ne recevait le Procrit[®] et 78 recevaient l'Eprex[®]¹². Cette différence notable dans l'incidence du phénomène entre les différentes formulations n'est pas attribuable à l'augmentation de l'utilisation de l'Eprex[®] par rapport aux autres formulations, car on observe un taux d'augmentation d'utilisation similaire pour les trois types de formulations¹². Les données de la compagnie Janssen-Ortho Inc. en date du 30 avril 2002 relatent une incidence de 124 cas d'érythroblastopénie associée à l'utilisation d'Eprex[®] à

l'échelle mondiale, dont 104 cas confirmés à la suite d'une ponction de moelle osseuse¹¹. Sur ces 124 cas, 79 patients ont été testés pour détecter la présence d'anticorps sérologiques anti-érythropoïétine; 63 de ces patients présentaient une sérologie positive¹¹. Au Canada, en date du 30 avril 2002, l'incidence de ce phénomène se chiffrait à 27 cas¹¹. Malgré le fait que le nombre de cas canadiens semble assez faible par rapport au nombre total, le taux d'incidence calculé en tenant compte du taux d'exposition des patients à l'Eprex[®] est de 19,6 pour 100 000 patients-année au Canada tandis qu'il se chiffre à 7,5 pour 100 000 patients-année au niveau mondial¹¹. La plus récente mise à jour de la compagnie Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development en date du 30 décembre 2002 rapporte un nombre total de cas d'érythroblastopénie confirmés ou suspects de 224¹³. Ce nombre se fragmente en 142 cas confirmés ayant été exposés à l'Eprex[®] seulement, 21 cas confirmés ayant été exposés à l'Eprex[®] et à une autre formulation d'époétine et finalement 61 cas sous investigation (les cas sont confirmés par la présence d'anticorps anti-érythropoïétine)¹³. Le temps d'apparition de l'érythroblastopénie varie considérablement d'un patient à l'autre. Des intervalles de 1 à 92 mois entre le début du traitement à l'époétine et l'apparition d'érythroblastopénie ont été rapportés. Le temps d'apparition médian est estimé à 11 mois et la majorité des cas sont apparus en moins de 24 mois d'utilisation¹¹. Tous les cas rapportés jusqu'à présent sont survenus chez des patients recevant de l'époétine pour le traitement de l'anémie de l'insuffisance rénale chronique^{6,11}. Malgré cette constatation, la possibilité d'érythroblastopénie ne peut pas être exclue chez les patients utilisant l'époétine pour une autre indication thérapeutique et chez les athlètes utilisant illégalement le produit^{6,11}.

Étiologies

À la suite de la découverte de l'immunogénicité de la forme recombinante d'érythropoïétine, plusieurs hypothèses ont été émises pour tenter d'expliquer le phénomène. Trois principaux facteurs tendent à se distinguer de la masse :

1. Les variations de glycosylation entre les molécules recombinantes et la molécule endogène.
2. La formulation finale du produit injectable (adjuvants, tampons, etc.) et la stabilité en décaulant.
3. La voie d'administration du médicament (SC vs IV).

Glycosylation

Malgré le fait que les protéines recombinantes soient élaborées à partir du même code génétique que les protéines endogènes, plusieurs études ont démontré des variations au niveau de la glycosylation entre la forme

endogène d'érythropoïétine et les formes recombinantes¹⁴. En effet, on observe la même séquence d'acides aminés pour l'érythropoïétine endogène et les différentes époétines, mais avec des motifs de glycosylation significativement différents⁴. Il semble que l'élaboration de la glycoprotéine diffère selon les conditions d'expression (type de cellule, espèce, etc.). La production d'époétine alfa et bêta se fait dans les cellules ovariennes de hamster chinois¹⁴.

Skibeli et coll. ont observé que la molécule d'érythropoïétine humaine avait une taille significativement plus petite que celle des érythropoïétines recombinantes. De plus, leurs travaux ont montré que la molécule endogène était beaucoup plus riche en sucres neutres, alors que les formes recombinantes contiennent une proportion importante de sucres tétra-acidiques (qui sont absents de la forme endogène)¹⁴. Ces différences morphologiques des érythropoïétines recombinantes pourraient expliquer en partie leur potentiel immunogène. Les différents motifs de glycosylation, en engendrant des conformations différentes de la protéine d'époétine, pourraient peut-être exposer des sites protéiques, normalement camouflés dans la molécule endogène, que ne reconnaîtrait pas notre système immunitaire¹⁰. Il est par ailleurs intéressant de constater que, dans l'étude de Casadevall et coll., les anticorps des patients atteints d'érythroblastopénie étaient dirigés sur la portion protéique de la molécule et non sur la portion glycosylée⁹. De plus, les anticorps ne réagissaient pas avec la protéine dénaturée (chez 12 des 13 patients), ce qui prouve que les anticorps ont besoin d'une conformation particulière de la protéine pour réagir⁹.

Toutefois, les différences de glycosylation des molécules recombinantes ne peuvent expliquer à elles seules l'apparition des cas d'érythroblastopénie. En effet, on observe une incidence beaucoup plus élevée d'érythroblastopénie chez les utilisateurs d'Eporex[®] par rapport aux utilisateurs des deux autres formes d'époétine alfa commercialisées^{4,11}. Les motifs de glycosylation de l'Eporex[®], de l'Epogen[®] et du Procrit[®] doivent pourtant être les mêmes puisque ces trois produits sont synthétisés dans les mêmes conditions (ovaires des hamsters chinois)¹⁴. D'autres facteurs doivent donc aussi être impliqués dans le développement d'anticorps anti-érythropoïétine.

Partant de l'hypothèse de la glycosylation, on pourrait s'attendre à ce que la darbépoétine ait un plus grand potentiel immunogène que les autres érythropoïétines recombinantes puisqu'elle comporte des différences plus importantes que les autres époétines au niveau de la glycosylation par rapport à la molécule endogène. En effet, la molécule de darbépoétine con-

tient deux chaînes de sucres N-liées de plus que l'érythropoïétine humaine (endogène comme recombinante)¹⁵. Ces deux chaînes supplémentaires sont responsables de la demi-vie prolongée de la darbépoétine et donc de son efficacité¹⁵. Il est à noter que ces deux chaînes supplémentaires de sucres sont liées au squelette protéique par des acides aminés qui ont été modifiés par rapport à la protéine endogène d'érythropoïétine¹⁵. Malgré ces différences importantes, la darbépoétine n'a pas démontré une immunogénicité particulière puisque aucun cas d'érythroblastopénie n'a été recensé à ce jour avec cette molécule (il ne faut toutefois pas perdre de vue que son utilisation demeure relativement récente)⁵.

Formulation

La formulation des époétines pourrait possiblement avoir un rôle à jouer dans l'incidence des cas d'érythroblastopénie. Jusqu'en 1998, les formulations d'époétines contenaient toutes de l'albumine sérique humaine comme agent stabilisant⁶. Cette année-là, pour satisfaire à certaines exigences européennes, Janssen-Ortho a retiré l'albumine humaine de la formulation de l'Eporex[®] pour les marchés européens et canadiens afin de la remplacer par du polysorbate et de la glycine⁶. En effet, les normes de bonnes pratiques de fabrication européennes recommandaient alors de cesser l'utilisation d'albumine humaine dans les composés médicaux afin de minimiser la transmission de pathogènes potentiels⁶. Il a été avancé que ce changement aurait possiblement entraîné des modifications significatives dans la conformation de la molécule protéique. Ainsi, certains épitopes immunogènes auraient été exposés, résultant en l'apparition soudaine des cas d'érythroblastopénie tels qu'ils ont été observés. Le changement de l'albumine à la glycine et au polysorbate n'eut lieu que pour les produits commercialisés hors des États-Unis. Les formulations américaines (Epogen[®] et Procrit[®]) ont toujours conservé de l'albumine comme agent stabilisant⁶. Cette constatation nous fournit une certaine base pour expliquer la répartition géographique des cas d'érythroblastopénie telle qu'elle est rapportée par Gershon et coll.¹² Ainsi, la faible incidence d'érythroblastopénie aux États-Unis s'élucide un peu plus grâce à l'hypothèse de la formulation.

Au Canada, l'époétine est disponible sous plusieurs formulations qui portent toutes le nom commun Eporex[®]. Comme le montre le tableau III, une variation dans la formulation est observée parmi les différentes formes d'Eporex[®] commercialisées. Ainsi, selon les conclusions de l'hypothèse de la formulation, l'Eporex[®] en fiole multidoses posséderait un potentiel immunogène moins élevé que les seringues préremplies et les fioles unidoses.

Tableau III : Comparaison des formulations d'époétine alfa disponibles sur le marché canadien⁷

	Dosage alfa du produit	Agent(s) stabilisateur(s) d'époétine	Autres substances non médicinales
EPREX® - seringues à usage unique	Seringues de 1 000 UI / 0,5 mL 2 000 UI / 0,5 mL 3 000 UI / 0,3 mL 4 000 UI / 0,4 mL 5 000 UI / 0,5 mL 6 000 UI / 0,6 mL 8 000 UI / 0,8 mL 10 000 UI / 1,0 mL 40 000 UI / 1,0 mL	Glycine, polysorbate 80	Chlorure de sodium, eau stérile pour injection, phosphate monobasique de sodium déshydraté, phosphate dibasique de sodium déshydraté
EPREX® - fioles à usage unique	Fioles de 40 000 UI / 1,0 mL	Glycine, polysorbate 80	Chlorure de sodium, eau stérile pour injection, phosphate monobasique de sodium, phosphate dibasique de sodium
EPREX® - fioles à usage multiple	Fioles de 20 000 UI / 1,0 mL	Albumine humaine (0,25 %)	Acide citrique, alcool benzylique (0,9 %), chlorure de sodium, eau stérile pour injection, citrate de sodium

Stabilité

Lors du changement de formulation, la stabilité du nouveau produit contenant de la glycine et du polysorbate a été étudiée. Selon la compagnie Janssen-Ortho, la stabilité du produit répondait aux normes en vigueur, c'est-à-dire dans les conditions de conservation énoncées par le fabricant. Toutefois, la compagnie rapporte une diminution de la stabilité du produit contenant le polysorbate et la glycine lorsque les conditions de conservation sont jugées non optimales⁶. Ces conditions comprenaient des températures de conservation qui ne respectaient pas les 2 °C à -8 °C normalement recommandés et les stress mécaniques (agitation vigoureuse du produit, etc.)⁶. Il est stipulé que lorsque les conditions d'entreposage et d'utilisation ne sont pas respectées, le produit aurait possiblement tendance à former des agrégats, ce qui pourrait contribuer à augmenter le potentiel immunogène du produit^{6,10}. Avec le virage ambulatoire, l'administration de l'Eporex® tend à se faire de plus en plus à domicile, ce qui fait entrer la variable des conditions de conservation dans la grande équation de l'incidence d'érythroblastopénie. En effet, il est possible qu'un patient mal informé conserve son Eprex® à la température ambiante ou l'agite vigoureusement avant de se l'administrer; les possibilités sont infinies! Compte tenu de l'augmentation potentielle de l'immunogénicité de l'époétine lorsque la conservation du produit n'est pas optimale, il est essentiel que tous les patients recevant de l'époétine en administration à domicile reçoivent un enseignement adéquat sur les conditions de conservation du produit.

Voie d'administration

Au cours des années 90, plusieurs études ont démontré des avantages économiques et pratiques de l'utilisa-

tion sous-cutanée de l'érythropoïétine¹⁶. L'administration par voie sous-cutanée permet notamment de réduire les doses hebdomadaires d'époétine jusqu'à 32 % (et donc d'engendrer une diminution des coûts d'utilisation variant de 328 \$US à 1 761 \$US par patient, selon les études), tout en maintenant la même efficacité thérapeutique^{16,17,18}. Ainsi, dans la plupart des pays hormis les États-Unis, l'administration sous-cutanée est passée de 30 % à 90 % dans les années 90, coïncidant avec l'apparition des cas d'érythroblastopénie⁶.

Par ailleurs, la voie d'administration coïncide aussi avec l'incidence géographique des cas rapportés, qui sont plus nombreux au Canada et en Europe qu'aux États-Unis (où la voie IV est utilisée chez 90 % des patients insuffisants rénaux)¹⁸. En Allemagne, où seulement 30 % des patients reçoivent l'Eporex® par voie sous-cutanée (et sous supervision médicale), on note une incidence beaucoup plus faible d'érythroblastopénie que dans les autres pays européens et au Canada, où la majorité des patients s'autoadministrent la même formulation d'Eporex® par voie sous-cutanée⁶. On note aussi que dans 94 % de tous les cas d'érythroblastopénie rapportés avec l'Eporex®, les patients utilisaient la voie sous-cutanée⁶. Le taux d'incidence d'érythroblastopénie est 33 fois plus important avec la voie sous-cutanée, soit 2 cas par 10 000 patients-année par rapport à 0,6 cas par 10 000 patients-année pour la voie intraveineuse⁶. Il existe donc une très forte corrélation statistique entre la voie d'administration et l'apparition de cet effet secondaire.

Dans l'analyse du problème, il est important de souligner que l'utilisation de la voie sous-cutanée est intimement liée à l'autoadministration par le patient. Tel

qu'il est mentionné plus haut, ce facteur peut contribuer à accroître le risque d'érythroblastopénie par une manipulation sous-optimale du produit et, par conséquent, par l'administration d'une molécule avec un plus grand potentiel immunogène⁶. En outre, l'administration sous-cutanée de protéines recombinantes est associée à une immunogénicité plus importante que la voie intraveineuse¹⁰.

Une étude de cas d'un patient ayant été atteint d'érythroblastopénie à la suite de l'administration d'époétine alfa par voie sous-cutanée apporte un élément nouveau dans le dépistage de la production d'anticorps anti-érythropoïétine. Weber et coll. ont observé chez ce patient que le développement de l'érythroblastopénie était précédé de 8 semaines par l'apparition de papules urticariennes au site d'injection de l'époétine¹⁹. Ces papules persistaient durant 8 à 10 heures puis disparaissaient. Occasionnellement, durant ces 8 semaines, le patient avait reçu des doses administrées par la voie intraveineuse. Des papules urticariennes ont quand même été observées aux anciens sites d'injection utilisés pour l'administration sous-cutanée, malgré le changement de voie. Les auteurs avancent l'hypothèse que la présence de ce phénomène indique que les cellules sensibilisées responsables de la réponse immunitaire locale persistent durant quelques semaines au site. La présence prolongée de ces cellules et l'état particulièrement bien développé du système immunitaire de la peau seraient peut-être à l'origine de la production d'anticorps. Il est donc à noter que, dans certains cas, l'apparition de lésions cutanées peut être un signe précoce du développement d'une érythroblastopénie¹⁹.

Recommandations émises pour la gestion des cas d'érythroblastopénie

Depuis l'apparition de la problématique liée à l'incidence d'érythroblastopénie, quelques organismes ont émis des recommandations dans le but de minimiser l'incidence du phénomène et de poursuivre l'utilisation de l'époétine alfa dans les conditions les plus sécuritaires possibles. Santé Canada et la compagnie Janssen-Ortho recommandent d'administrer l'Eporex[®] par voie intraveineuse pour tous les patients en insuffisance rénale chronique, lorsque c'est possible^{11,20}. La voie sous-cutanée reste une solution de rechange, mais les risques et les bénéfices de cette utilisation devraient être évalués pour chaque patient^{11,20}. On demande par ailleurs aux médecins d'être très vigilants dans le monitoring de la réponse à un traitement avec l'Eporex^{®20}.

En Grande-Bretagne et ailleurs en Europe, l'administration sous-cutanée est contre-indiquée pour tous les patients en insuffisance rénale chronique (pré dialyse, hémodialyse et dialyse péritonéale)²¹. La voie

intraveineuse est donc utilisée pour l'administration de l'Eporex[®]. Il est toutefois précisé que les patients qui reçoivent l'Eporex[®] pour une indication autre que l'anémie de l'insuffisance rénale chronique peuvent poursuivre l'administration sous-cutanée²¹.

L'état des données sur le changement d'agents stabilisants et ses conséquences sur la stabilité du produit a amené la Société canadienne de néphrologie à recommander, en août 2002, de remplacer les seringues préremplies par les fioles multidoses pour l'administration de l'Eporex^{®22}. En effet, les fioles multidoses vendues au Canada contiennent toujours l'albumine humaine comme agent stabilisant du produit contrairement aux seringues préremplies et aux fioles unidoses (tableau III)⁷. La Société canadienne de néphrologie suggérait alors de continuer l'administration de l'époétine alfa par voie sous-cutanée pour les raisons suivantes²² :

- Une substance est immunogène ou ne l'est pas. La voie d'administration ne peut qu'augmenter l'immunogénicité d'un produit et non lui conférer une immunogénicité.
- Peu de cas d'érythroblastopénie ont été rapportés avant 1998 (date du changement dans la formulation) alors que l'Eporex[®] était déjà largement administré par voie sous-cutanée.
- Il y a peu de cas d'érythroblastopénie rapportés avec d'autres produits aussi utilisés par voie sous-cutanée.

Le premier argument pouvait toutefois être contredit par l'étude de Castelli et coll., dans laquelle les auteurs ont remarqué que 67 % des patients insuffisants rénaux de l'étude présentaient des anticorps anti-érythropoïétine de faible affinité (mais de haute spécificité envers l'érythropoïétine)²³. Les patients étaient par ailleurs en bonne santé (aucune suspicion d'anémie récalcitrante au traitement à l'époétine). Se basant sur ces données, on ne peut que constater que l'époétine possède un certain potentiel immunogène à la base. Il convient toutefois de mentionner que l'étude de Castelli et coll. présente certaines failles, notamment au niveau de la caractérisation des sujets choisis (aucune mention des Hb, Ht), de l'analyse des anticorps détectés et de l'analyse des données entre les niveaux requis d'époétine et la concentration des anticorps pour chaque patient.

Finalement, en janvier dernier, la Société canadienne de néphrologie s'est ralliée à la position de Santé Canada et recommande maintenant l'utilisation de la voie intraveineuse²⁴.

Traitement de l'érythroblastopénie

Si une érythroblastopénie due à la présence d'anticorps est confirmée, il existe certains traitements possibles (pharmacologiques et non pharmacologiques) afin

de diminuer le titre de ces anticorps et ainsi restituer une certaine production d'érythrocytes. Il convient toutefois de rappeler que compte tenu du nombre restreint de patients ayant présenté cet effet secondaire, les traitements sont bien souvent expérimentaux et leur efficacité est difficile à évaluer puisque la plupart des patients dont les données ont été publiées ont reçu plus d'un traitement. Aucun consensus de traitement n'existe à l'heure actuelle. Le tableau IV résume les différentes options pharmacologiques documentées pour le traitement de l'érythroblastopénie.

Administration d'autres époétines

Si une érythroblastopénie est confirmée, on doit cesser l'agent en cause et il est contre-indiqué d'administrer un autre type d'époétine que celle qui a engendré le problème (la darbépoétine y compris)¹¹. En effet, tel que nous l'avons mentionné précédemment, la réactivité croisée des anticorps pour les différentes époétines empêche l'hormone d'effectuer sa stimulation de la lignée érythrocytaire⁹.

Transfusions sanguines

Évidemment, les transfusions demeurent le premier traitement de soutien tant que la réplification érythrocytaire est compromise²⁵. En effet, puisque les anticorps anti-érythropoïétine sont aussi dirigés contre l'érythropoïétine endogène, la moelle osseuse devient « aplasique » pour la lignée érythrocytaire, d'où une anémie extrêmement sévère.

Corticostéroïdes

Beaucoup de patients ont reçu un traitement immunosuppresseur à base de corticostéroïdes²⁵. La plupart du temps, la dose utilisée était de 1 mg/kg/jour de prednisone^{8,26}. Non seulement les corticostéroïdes diminuent la réponse immunitaire, mais ils pourraient aussi accroître la sensibilité des cellules souches aux facteurs de croissance (et donc à l'érythropoïétine)⁸. Sur les 12 cas recensés dans la littérature ayant reçu des corticostéroïdes (seuls ou avec d'autres traitements) par suite du diagnostic d'érythroblastopénie, 9 ont présenté une diminution de la présence d'anticorps (certains jusqu'à des niveaux indétectables) et 8 une amélioration suffisante pour diminuer ou cesser les transfusions sanguines^{9,19,26,27}.

Agents cytotoxiques

Lorsque les corticostéroïdes ne sont pas suffisamment efficaces, on peut avoir recours à des traitements plus agressifs⁸. La cyclophosphamide semble efficace pour les désordres où les anticorps sont en jeu^{8,25}. On ne recense qu'un seul cas dans la littérature où elle a été

utilisée pour une érythroblastopénie induite par l'Eprex[®], mais elle a souvent été employée avec succès pour les cas d'érythroblastopénie d'une autre étiologie. Le sujet de l'étude de Casadevall et coll. a vu son titre d'anticorps diminuer progressivement et il n'a plus besoin de transfusions⁹. D'autres agents cytotoxiques comme la 6-mercaptopurine (1,2 à 2,5 mg/kg/j) et l'azathioprine (1 mg/kg/j et augmenter après 6 à 8 semaines ad 2,5 mg/kg/j selon la réponse) ont aussi été utilisés pour les érythroblastopénies d'origines diverses⁸.

Agents immunosuppresseurs

Des traitements avec la cyclosporine ont été tentés, mais il semble que son efficacité soit mitigée^{8,25}. Elle a été utilisée dans plusieurs cas en Grande-Bretagne et ne semble pas une avenue prometteuse selon les chercheurs britanniques s'étant penchés sur la question²⁵. Il faut aussi noter que, chez un patient en pré-dialyse, la néphrotoxicité de la cyclosporine risque de détériorer la fonction rénale résiduelle du patient²⁵. Le seul cas publié d'utilisation de la cyclosporine pour une érythroblastopénie induite par l'époétine est celui de l'étude de Casadevall et coll. Le patient a bien récupéré à la suite de ce traitement (combiné avec les corticostéroïdes)⁹.

Immunoglobulines et plasmaphérèse

L'administration d'immunoglobulines antilymphocytaires ou antithymiques peut aussi être utile⁸. Dans la littérature, sur les cinq cas d'utilisation rapportés avec l'érythroblastopénie induite par l'époétine, deux ont vu diminuer leur besoin de transfusion et trois ont présenté une diminution dans le titre des anticorps^{9,26,28}. La plasmaphérèse, qui consiste en un échange plasmatique permettant de retirer du sang les complexes immuns et les anticorps, peut améliorer l'état du patient mais on recommande son utilisation en combinaison avec des agents cytotoxiques²⁵. Dans la littérature, deux patients ont bénéficié d'un traitement avec plasmaphérèse et on a noté une diminution du titre d'anticorps dans les deux cas^{9,29}.

Transplantation rénale

Dans certains cas, des transplantations rénales ont été nécessaires et ont permis aux patients de recouvrer un niveau d'hémoglobine stable^{9,29}. Quatre patients auraient bénéficié d'une transplantation et il semble que cette méthode ait permis d'importantes améliorations chez ces quatre patients²⁵. Aucune précision supplémentaire n'a toutefois été ajoutée quant à l'état exact de ces patients.

Résolution spontanée

Finalement, dans certains cas, on peut espérer une résolution spontanée de l'érythroblastopénie sans traitement suppressif. Toutefois, bien qu'un déclin dans la

concentration des anticorps soit probable, les risques que le patient reste dépendant des transfusions sont importants^{9,30}. Deux des trois patients de Casadevall qui n'ont pas reçu de traitement immunosuppresseur sont toujours transfusés de façon régulière³⁰. Selon cet auteur, plus le titre d'anticorps diminue rapidement, mieux les patients se remettent de l'épisode d'érythroblastopénie³⁰.

Darbépoétine alfa

Dans la frénésie de la multiplication des cas d'érythroblastopénie, l'arrivée sur le marché canadien en août 2002 d'un autre analogue de l'érythropoïétine, la darbépoétine alfa (Aranesp[®]), peut facilement être perçue comme une bouée de sauvetage³¹. Au Canada, la darbépoétine n'est présentement indiquée que dans le traitement de l'anémie associée à l'insuffisance rénale chronique^{7,32}. Aux États-Unis, le produit possède également une indication dans le

traitement de l'anémie consécutive aux traitements de chimiothérapie myélosuppresseurs³².

La darbépoétine est également une protéine recombinante qui possède une structure protéinique très similaire à l'érythropoïétine endogène, mais arborant un schéma de glycosylation distinct de l'hormone endogène et des autres époétines^{5,7,14}. L'avantage de cette différence de glycosylation est que la darbépoétine possède une demi-vie plus longue, ce qui permet de réduire la fréquence d'administration du médicament^{7,15}.

La darbépoétine s'administre par voie intraveineuse et sous-cutanée. Le produit est disponible en seringues ou en fioles à usage unique. Un fait intéressant à constater au niveau des agents stabilisateurs utilisés est que le produit est disponible au Canada dans une formulation contenant du polysorbate et de la glycine, les mêmes agents qu'on retrouve dans la formulation d'Eporex[®] en

Tableau IV : Résumé des différents traitements pharmacologiques possibles pour de l'érythroblastopénie^{8,9,25,26,27}

Médicaments	Dose et durée de traitement	Efficacité et résultats obtenus	Tolérance et effets indésirables
Corticostéroïdes	1 mg/kg/jour d'équivalent prednisone. Essai durant 4-6 semaines. Si pas de réponse, essai avec hautes doses de prednisolone 1 g IV X 3 jours. Si arrêt, cesser graduellement.	Variable : diminution de nulle à complète du titre d'anticorps et des transfusions.	Hyperglycémie, œdème, myopathies, ulcère peptique, hypokaliémie, ostéoporose, euphorie, psychose, myasthénie grave, suppression de la croissance, infections, etc.
Cyclophosphamide	50-100 mg/m ² /j en continu ou 400-1 000 mg/m ² /j en doses divisées durant 4-5 jours q2-4sem. OU 400-1 800 mg/m ² /j en doses divisées durant 2-5 jours q2-4sem.	Rémission de l'EBP. Besoin de transfusion nul. (<i>cyclophosphamide 200 mg/j ad 5,2 g en association avec dexaméthasone et immunoglobuline antilymphocytaire</i>)	Myélosuppression, nausées, vomissements, alopecie réversible, cystite hémorragique (maintenir une hydratation adéquate en prévention), leucémies secondaires, syndrome myélodysplasique, etc.
6-mercaptopurine	1,2-2,5 mg/kg/j ou 80-100 mg/m ² /j DIE.	Non utilisé dans les EBP liées à l'utilisation d'époétine.	Myélosuppression, leucopénie, thrombocytopenie, anémie, cholélithiase, nécrose hépatique focale centrolobulaire, fièvre, rash, hyperuricémie, nausées, vomissements, etc.
Azathioprine	1 mg/kg/j pour 6-8 semaines et augmenter de 0,5 mg/kg/j q4sem selon la réponse. Max. : 2,5 mg/kg/j.	Non utilisé dans les EBP liées à l'utilisation d'époétine.	Nausées, vomissements, diarrhées, anorexie, fièvre, frissons, thrombocytopenie, leucopénie, anémie, rash, hépatotoxicité, etc.
Cyclosporine	Doses initiales (Sandimmune [®])* : 14-18 mg/kg/j PO divisé q4-12h OU 5-6 mg/kg/j IV q4-12h. Doses d'entretien (Sandimmune [®]) : 5-15 mg/kg/j PO divisés en 1-2 prises OU 2-10 mg/kg/j IV divisés en 2-3 prises.	Titre d'anticorps indétectable après 5 mois de traitement. Besoins en transfusions nuls. (<i>cyclosporine 100 mg bid [voie d'administration et formulation utilisée non précisée] en association avec corticostéroïdes</i>)	Hypertension, toxicité rénale et hépatique, infections, lymphomes secondaires, hyperpilosité, etc.

EBP : érythroblastopénie.

* Pas de posologie mentionnée pour le Néoral[®].

seringue^{6,7}. La formulation américaine d'Aranesp[®] se distingue encore une fois par la présence d'albumine humaine comme agent stabilisateur^{6,7}. Les précautions recommandées pour préserver une stabilité optimale sont les mêmes qu'avec l'Eporex[®] (conserver à une température de 2 °C à 8 °C, ne pas agiter vigoureusement le produit, protéger de la lumière)⁷. En date du 31 décembre 2002, la compagnie Amgen estimait qu'approximativement 126 000 patients avaient été traités avec l'Aranesp[®] au Canada, ce qui se traduit par un taux d'exposition de 68 000 patients-année pour le médicament (à titre comparatif, le taux d'exposition canadien pour les patients en insuffisance rénale chronique, tel qu'il est estimé en date du 30 avril 2002 par la compagnie Ortho-Biotech, se chiffre à 102 000 patients-année)^{6,32}. Selon l'état des données de la compagnie Amgen en date du 24 février 2003, aucun cas d'érythroblastopénie consécutive à la production d'anticorps induite par la darbépoétine n'est rapporté. Par contre, on observe que trois patients atteints d'insuffisance rénale chronique ont développé une érythroblastopénie après avoir reçu des doses de darbépoétine. L'apparition de l'effet indésirable serait plutôt attribuable à une exposition antérieure à de l'époétine alfa ou bêta ou à la présence simultanée de plusieurs facteurs causals³². De plus, trois autres patients recevant de la darbépoétine pour le traitement de l'anémie associée à un traitement de chimiothérapie ont présenté un test de dépistage des anticorps anti-érythropoïétine positif alors qu'ils avaient préalablement reçu de la darbépoétine. Le résultat négatif au test de confirmation et l'absence de signes et symptômes associés à l'érythroblastopénie ont mené à la conclusion que ces patients ne possédaient pas d'anticorps anti-érythropoïétine³².

Malgré les résultats encourageants obtenus jusqu'à maintenant avec l'utilisation de la darbépoétine, son fabricant ne nie aucunement le risque d'incidence d'érythroblastopénie et recommande la vigilance face à la survenue d'une perte de réponse à l'agent³². En effet, il est intéressant de constater que l'Aranesp[®] n'est sur le marché que depuis 9 mois et que la durée d'apparition médiane des cas d'érythroblastopénie avec l'Eporex[®] est de 11 mois. Ainsi, l'incidence nulle d'érythroblastopénie avec la darbépoétine s'explique peut-être par un intervalle de temps insuffisant chez la plupart des patients pour permettre l'apparition de cet effet indésirable. De plus, compte tenu de la nature des agents stabilisateurs de la formulation, l'administration en contexte ambulatoire pourrait potentiellement exposer le produit à des conditions de conservation sous-optimales et ainsi porter préjudice à sa stabilité, tout comme dans le cas de l'Eporex[®]. Il est donc primordial de communiquer les renseignements adéquats concernant la conservation de l'Aranesp[®] au patient.

Conclusion

Bien qu'il s'agisse d'un événement relativement peu fréquent, l'incidence d'érythroblastopénie à la suite de l'administration d'érythropoïétines recombinantes est un phénomène alarmant puisque l'origine de l'immunogénicité reste encore inconnue. Les conséquences pour le patient sont souvent lourdes et chroniques.

L'impact potentiel du phénomène est également non négligeable. En effet, l'application des recommandations qui suggèrent le changement de la voie sous-cutanée à la voie intraveineuse implique que le médicament doit être administré en milieu hospitalier pour tous les patients atteints d'insuffisance rénale chronique (pré dialyse, hémodialyse, dialyse péritonéale). L'effet de ce changement pourrait monopoliser une partie considérable du budget alloué à l'achat de médicaments d'un centre hospitalier compte tenu de la politique ministérielle d'assurance-hospitalisation qui assure au patient, entre autres, la fourniture des médicaments prescrits et administrés pendant le séjour hospitalier. À titre indicatif, IMS Health chiffre les coûts engendrés par l'achat d'Eporex[®] pour l'année 2000 à 109 427 000 \$ au niveau canadien³³. Ces coûts représentent 1,1 % de la part du marché de tous les médicaments³³. En transposant grossièrement ces données, le département de pharmacie d'un centre hospitalier aurait à consacrer approximativement 1 % de son budget alloué à l'achat de médicaments au seul achat de l'Eporex[®]. De plus, l'administration des doses par la voie intraveineuse implique des coûts plus élevés liés à l'administration que la voie sous-cutanée (par exemple, coûts de main-d'œuvre supplémentaire pour l'administration du médicament qui ne se fait plus par autoadministration, doses habituellement plus élevées requises par voie intraveineuse).

Par contre, le rapatriement de l'administration des époétines en centre hospitalier permettrait une implication importante des pharmaciens hospitaliers dans la gestion de ces agents. Un monitoring plus étroit de la réponse du patient à un traitement à l'Eporex[®] pourrait potentiellement contribuer à diminuer les doses administrées au patient, malgré l'utilisation de la voie intraveineuse. En outre, un contrôle plus rigoureux des conditions d'entreposage serait présent, ce qui réduirait l'impact potentiel des mauvaises conditions de conservation sur l'incidence d'érythroblastopénie.

La participation active des professionnels de la santé aux programmes de détection des effets indésirables est grandement sollicitée. Tous les cas d'érythroblastopénie ou d'autres manifestations graves et/ou imprévues chez des patients recevant de l'Eporex[®] doivent être signalés à la compagnie Janssen-Ortho Inc. ou à Santé Canada.

Les auteurs aimeraient remercier Pierre Demanche, B.Pharm., DPH, pharmacien à l'Hôpital Saint-Luc du CHUM, pour la première révision de ce texte.

Pour toute correspondance :

Jayson Gallant

Résident en pharmacie

Hôpital Sainte-Justine, département de pharmacie

3175, chemin de la côte Sainte-Catherine

Montréal (Québec) H3T 1C5

Courriel : jaysongallant@hotmail.com

Références

1. Hudson JQ, Johnson CA. Chronic Renal Failure. Dans : Koda-Kimble MA, Young LY, rédacteurs. Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs. 7^e édition. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:30.1-30.38.
2. Van Den Berg C, O'Brian C. Anemias. Dans : Koda-Kimble MA, Young LY, rédacteurs. Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs. 7^e édition. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:84.1-84.21.
3. Bunn HF. Drug-Induced Autoimmune Red-Cell Aplasia. N Engl J Med 2002;346:522-23.
4. Ortho Biotech, division of Janssen-Ortho Inc. EPREX (epoetin alfa) – Pure Red Cell Aplasia (PRCA, Erythroblastopenia). 25 juin 2002.
5. Amgen. Aranesp (darbepoetine alpha). http://www.aranesp.com/professional/prescribing_information.jsp#precautions (site visité le 26 février 2003).
6. Johnson & Johnson. STATEMENT - Report on Suspected Pure Red Cell Aplasia Following Treatment with Erythropoietin Products. 30 septembre 2002. http://www.inj.com/news/inj_news/20020917_142708.htm (site visité le 22 février 2003).
7. Association des pharmaciens du Canada. Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques. 38^e édition. Ottawa, Association des pharmaciens du Canada, 2003.
8. Schick P. Pure Red Cell Aplasia. <http://www.emedicine.com/med/topic1967.htm> (site visité le 24 février 2003).
9. Casadevall N, Nataf J, Viron B et coll. Pure Red-Cell Aplasia and Antierythropoietin Antibodies in Patients Treated with Recombinant Erythropoietin. N Engl J Med 2002;346:469-75.
10. Porter S. Human immune response to recombinant human proteins. J Pharma. Sci 2001;90:1-11.
11. Santé Canada. Important Drug Safety Update: Eprex (epoetin alfa) - Pure Red Cell Aplasia (PRCA, Erythroblastopenia). 17 juin 2002. http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/zfiles/english/advisory/industry/eprex2_e.html (site visité le 24 février 2003).
12. Gershon SK, Luksenburg H, Cote TR et coll. Pure Red-Cell Aplasia and Recombinant Erythropoietin. N Engl J Med 2002;346:1584-1586.
13. Johnson & Johnson. Summary of PRCA Case Reports. December 31, 2002, Case Reports. 24 mars 2003. http://www.inj.com/news/inj_news/1021024_095632.htm;jsessionid=1A2UWX3TDDCIOCQPCCGSU0A (site visité le 24 mai 2003).
14. Skibeli V, Nissen-Lie G, Torjesen P. Sugar profiling proves that human serum erythropoietin differs from recombinant human erythropoietin. Blood 2001;98:3626-34.
15. Egrie JC, Browne JK. Development and characterization of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP). Nephrol Dial Transplant 2001;16 (Suppl 3):3-13.
16. Besarab A, Reyes CM, Hornberger J. Meta-Analysis of Subcutaneous Versus Intravenous Epoetin in Maintenance Treatment of Anemia in Hemodialysis Patients. Am J Kidney Dis 2002;40:439-46.
17. Jacobs C, Horl WH, Macdougall IC et coll. European Best Practice Guidelines 9-13: Anemia Management. Nephrol Dial Transplant 2000;15(Suppl 4):S33-S42.
18. McClellan WM, Frankenfield DL, Wish JB et coll. Subcutaneous erythropoietin results in lower dose and equivalent hematocrit levels among adults hemodialysis patients: Results from the 1998 End-Stage Renal Disease Core Indicators Project. Am J Kidney Dis 2001;37:E36.

Abstract

Several cases of erythroblastopenia induced by recombinant erythropoietin have been noted in patients since 1998. A review of literature will analyse the pathophysiology and the epidemiology of this rare reaction. Several hypothesis have been postulated to explain this reaction. One proposed hypothesis is the glycosylation of recombinant epoteines, the formulation of the product and the route of administration. A number of guidelines have been proposed by different working groups for the prevention and management of erythroblastopenia.

19. Weber G, Gross J, Kromminga A et coll. Allergic Skin and Systemic Reactions in a Patient with Pure Red Cell Aplasia and Anti-Erythropoietin Antibodies Challenged with Different Epoetins. J Am Soc Nephrol 2002;13:2381-83.
20. Wooltorton E. Epoetin alfa (Eprex): reports of pure red blood cell aplasia. CMAJ 2002;166:480.
21. Medecines Control Agency. Eprex® (Epoetin Alfa) and pure red cell aplasia - contraindication of subcutaneous administration to patients with chronic renal disease. Safety Messages. 12 décembre 2002. http://www.mca.gov.uk/ourwork/monitorsafeequalmed/safetymessages/epre_x121202.pdf (site visité le 24 février 2003).
22. Société canadienne de néphrologie. PRCA in Patients Receiving Erythropoietin. 15 août 2002. <http://csnscn.ca/local/files/guidelines/CSN%20Letter%20re%20PRCA%20Aug%202002.doc> (site visité le 26 février 2003).
23. Castelli G, Famularo A, Semino C et coll. Detection of Anti-Erythropoietin Antibodies in Haemodialysis Patients Treated with Recombinant Human Erythropoietin. Pharmacological Research 2000;41:313-18.
24. Société canadienne de néphrologie. Update on Pure Red Cell Aplasia (PRCA) Associated with Erythropoietic Therapies. 21 janvier 2003. <http://csnscn.ca/local/files/guidelines/PRCAUpdateJan2003.doc> (site visité le 24 février 2003).
25. Royal Infirmary of Edinburg Renal Unit. Epo-Associated PRCA. <http://renux.dmed.ed.ac.uk/EdREN/epo/> (site visité le 22 février 2003).
26. Ortho Biotech, division of Janssen-Ortho Inc. EPREX Sterile Solution, Antibody formation/Lack of Efficacy, Patient Management. 24 février 2003.
27. Peces R, De la Torre M, Alcazar R et coll. Antibodies against recombinant human erythropoietin in a patient with erythropoietin-resistant anemia (letter). New Engl J Med 1996;335:523-24.
28. Prabhakar SS, Muhlfelder T. Antibodies to recombinant human erythropoietin causing pure red cell aplasia. Clin Nephrol 1997;47:331-35.
29. Bergrem H, Danielson BG, Eckardt KU et coll. A case of antierythropoietine antibodies following recombinant human erythropoietin treatment. Erythropoietin, Molecular Physiology and Clinical Applications. New York: Marcel Dekker 1993:265-275.
30. Casadevall N. Antibodies against rHuEPO: native and recombinant. Nephrol Dial Transplant 2002; 17(Suppl 5):42-47.
31. Santé Canada, Direction générale des produits de santé et des aliments. Rapport annuel sur les présentations de drogue – Partie III DPT et DPBTG vue d'ensemble. 2002. http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-gps/therapeut/zfiles/english/drug_submission_reports/current/tpd_bgt_d_annual02_e.pdf (site visité le 24 mai 2003).
32. Amgen Canada. Aranesp (darbepoetin alfa): reports of antibodies mediated PRCA. 24 février 2003.
33. IMS Health. Guide de référence universitaire 2001. Information sur les soins de santé au Canada à l'intention des étudiants en pharmacie et en médecine. 5^e édition. IMS Health, Pointe-Claire (Québec), 2001.