

RESUME FRANÇAIS

Depuis les années 1990, **les agents stimulant l'érythropoïèse** ont révolutionné la prise en charge de l'anémie chez **les malades insuffisants rénaux chroniques**. Les indications AMM des érythropoïétines (Epo) se sont progressivement élargies à la prise en charge de l'anémie des malades cancéreux traités par chimiothérapie et à la prévention de l'anémie du prématuré. De nombreuses études cliniques ont été réalisées dans des utilisations hors AMM.

Ce premier article sur les Epo est consacré à la physiopathologie de l'anémie, aux principales indications AMM des érythropoïétines et à la présentation des biosimilaires.

L'érythropoïèse conduit à la formation des érythrocytes. Au début de la vie fœtale, elle se localise au niveau intravasculaire puis, à la fin du premier trimestre de gestation, dans le foie et la rate. Le principal facteur régulateur de l'érythropoïèse est l'Epo.

L'Epo est une hormone glycoprotéique stimulant les progéniteurs érythroïdes et agissant sur la différenciation des *Colony Forming Unit-Erythroid* (CFU-E). Chez l'adulte, l'Epo est principalement sécrétée par le rein. L'hypoxie constitue le principal stimulus de production de l'Epo.

L'anémie est définie par une baisse du taux d'hémoglobine sanguine (< 13 g/dL chez l'homme, < 12 g/dL chez la femme et < 14 g/dL chez le nouveau-né). Trois autres paramètres sont essentiels à sa classification : le volume globulaire moyen, la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine, et le taux de réticulocytes. L'anémie est observée dans de nombreuses pathologies, insuffisance rénale chronique, chimiothérapie anticancéreuse, prématurité.

Plusieurs mécanismes sont impliqués dans la survenue de cette anémie. La prise en charge est basée sur l'utilisation d'Epo recombinante et la transfusion quand le taux d'hémoglobine est inférieur à 8 g/dL. La concentration cible d'hémoglobine visée est de 12 g/dL.

L'anémie du prématuré est une anémie arégénérative, normocytaire et normochrome due à une production inappropriée d'Epo. L'utilisation d'Epo constitue une alternative à la transfusion sanguine.

Quatre érythropoïétines sont commercialisées en France : EPREX® (époétine alfa), NEORECORMON® (époétine bêta), ARANESP® (darbepoétine alfa) et MIRCERA® (méthoxy polyéthylène glycol époétine bêta). Les brevets des époétines alfa et bêta sont récemment arrivés à terme. Des biosimilaires ont alors été développés et mis sur le marché.

Deux biosimilaires de l'époétine alfa sont actuellement commercialisés en France : BINOCRIT® (époétine alfa) et RETACRIT® (époétine zêta). Un troisième, le SILAPO®, est approuvé en Europe mais pas commercialisé en France. Ils sont produits par la technique de l'ADN recombinant.

Comme pour la plupart des produits de biotechnologie, un plan de pharmaco-vigilance est systématiquement mis en place après leur mise sur le marché pour évaluer d'éventuels effets indésirables ou risque d'immunogénicité non répertoriés.

Leurs indications et leurs posologies sont les mêmes que celles de l'époétine alfa. Des études cliniques de phase I et II ont été menées et ont démontré une équivalence par rapport au médicament princeps. Mais la substitution d'un princeps par un biosimilaire est à ce jour interdite en France.

Mots-clés : anémie, biosimilaire, chimiothérapie anticancéreuse, érythro-poïétine, insuffisance rénale chronique, prématuré.

Abstract.

Since the 1990s, **the erythropoiesis-stimulating agents** have revolutionized the management of anemia in **patients with renal chronic insufficiency**. The approved indications of erythropoietins (Epo) were gradually extended to the management of anemia in cancer patients treated with chemotherapy and prevention of anemia of prematurity. Many clinical studies have

been made for off-label uses.

This first article about Epo is devoted to the physiopathology of anemia, the main indications of Epo and, a presentation of biosimilars.

The erythropoiesis leads to the formation of erythrocytes. In early fetal life, it is localized in intravascular then at the end of the first quarter of gestation in the liver and spleen. The main regulatory factor of erythropoiesis is Epo. **Epo** is a glycoprotein hormone stimulating erythroid progenitors and acting on the differentiation of the *Colony Forming Unit-Erythroid* (CFU-E). In adults, Epo is mainly secreted by the kidney. Hypoxia is the main stimulus for Epo production.

Anemia is defined by a decrease in the level of blood haemoglobin (<13 g / dL in men, <12 g / dL in women and <14 g / dL in newborns). Three other key parameters are necessary to classify anemia: mean corpuscular volume, mean corpuscular concentration in haemoglobin, and reticulocyte concentration. Anemia is observed in many diseases, renal chronic insufficiency, prematurity.

Several mechanisms are involved in the onset of this anemia. The therapeutic management is based on the use of recombinant Epo and transfusion when the haemoglobin is less than 8 g / dL. The target concentration of haemoglobin is 12 g / dL.

Anemia of prematurity is a non regenerative anemia, normocytic and normochromic, due to inappropriate production of Epo. The use of Epo is an alternative to blood transfusion.

Four erythropoietins are marketed in France: EPREX® (epoetin alfa), NEORECORMON® (epoetin beta), ARANESP® (darbepoetin alfa) and MIRCERA® (methoxypolyethylene-glycol-epoetin beta). Patents of epoetin alfa and beta have recently come forward. Biosimilars were then developed and marketed.

Two biosimilars of epoetin alfa are currently marketed in France: BINOCRIT® (epoetin alfa) and RETACRIT® (epoetin zeta). A third one, SILAPO® is approved in Europe but not marketed in France. They are produced by the technique of recombinant DNA. As with most products of biotechnology, a pharmacovigilance plan is systematically put in place after their marketing to assess potential side effects or a risk of immuno-genicity. Their indications and dosages are the same as those of epoetin alfa. Clinical studies phase I and II were conducted and demonstrated equivalence to the drug princeps. But the substitution of a princeps by a biosimilar is today prohibited in France.

Key words: anemia, biosimilar, cancer chemotherapy, erythropoietin, prematurity, renal chronic insufficiency.

Ecuzumab et hémoglobinurie paroxystique nocturne

L'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) ou syndrome de Marchiafava-Micheli est une pathologie rare. Elle est due à une mutation clonale acquise affectant les cellules souches hématopoïétiques. Les manifestations cliniques sont variables, avec une fréquence accrue d'hémolyse.

L'HPN est une maladie orpheline. La population concernée est surtout l'adulte jeune. La prévalence exacte de cette maladie n'est pas connue.

L'HPN résulte d'une mutation du gène PIG-A (*Phosphatidyl Inositol Glycan complementation class A*). Cette mutation aboutit à la production de cellules souches déficientes en protéines GPI ancrées. Deux de ces protéines, CD55 et CD59, protègent normalement les globules rouges de l'action lytique du complément. Leur absence se traduit par une lyse cellulaire avec libération du contenu intracellulaire.

Trois phénotypes sont décrits : phénotype I = cellules normales ; phénotype II = déficit partiel en protéine GPI ; phénotype III = déficit total. C'est la proportion de cellules de phénotype III qui explique l'hétérogénéité clinique de la maladie.

Chez les malades atteints d'HPN, le tableau clinique classique associe anémie et hémoglobinurie, habituellement matinale, signe d'une hémolyse nocturne. Une HPN peut également être associée

à une aplasie médullaire, ou plus rarement à un syndrome myélodysplasique. Le début est souvent insidieux avec un diagnostic tardif. Le diagnostic est réalisé par la cytométrie en flux. Il est confirmé si le taux de cellules déficientes en protéines GPI ancrées est supérieur ou égal à 5 % de cellules sanguines circulantes. L'évolution de la maladie peut être compliquée par la survenue de thrombose, première cause de mortalité chez les malades atteints.

L'HPN est une maladie chronique invalidante évoluant par poussées. La prise en charge a été pendant longtemps symptomatique par des transfusions de concentrés érythrocytaires, des apports en fer et acide folique.

Les androgènes seuls ou associés aux stéroïdes ainsi que le danazol ont été utilisés en traitement de fond. [La greffe de moelle osseuse](#) reste la seule thérapeutique curative de cette maladie.

Disponible en France depuis 2006, [l'éculizumab SOLIRIS®](#) apporte une réelle amélioration du traitement de l'anémie [particulièrement chez les malades ayant eu besoin de transfusions de concentrés érythrocytaires](#).

L'éculizumab est un anticorps monoclonal recombinant humanisé qui inhibe l'activation du complément.

La posologie comporte une phase initiale sur 5 semaines (600 mg pendant 4 semaines et 900 mg la 5^{ème} semaine), suivie d'une phase d'entretien (900 mg tous les 14 ± 2 jours). Le rapport bénéfique / risque de ce nouveau médicament est considéré comme important.

Mots-clés : éculizumab, greffe de moelle osseuse, hémoglobinurie paroxystique nocturne, maladie orpheline, transfusion de concentrés érythrocytaires.

Abstract.

The paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) or Marchiafava-Micheli's syndrome is a rare disease. [It is due to an acquired clonal mutation affecting haematopoietic stem cells.](#) The clinical signs consist in an increased rate of haemolysis.

The PNH is an [orphan disease](#). The affected population is mainly young adults. The exact prevalence of this disease is not known.

The PNH is caused by a mutation in the PIG-A gene (Phosphatidyl Inositol Glycan complementation class A). This mutation leads to production of stem cells deficient in GPI-anchored. Two of these proteins, CD55 and CD59, normally protect red cells from the lytic action of complement. Their absence leads to cell lysis with release of intracellular content.

[Three phenotypes are described](#): phenotype I = normal cells; phenotype II = partial deficiency in GPI protein; phenotype III = total deficit. The proportion of cells of phenotype III explains the clinical heterogeneity of the disease.

In patients with PNH, [the classical clinical picture associates anemia and hemoglobinuria, usually early in the morning, which is the sign of a nocturnal haemolysis.](#) The PNH may also be associated with a marrow aplasia or, rarely, a myelodysplastic syndrome. The onset is often insidious with a late diagnosis. The diagnosis is made by flow cytometry. It is confirmed if the rate of cells deficient in GPI anchored proteins is greater than or equal to 5% of circulating blood cells. The evolution of the disease may be complicated by the occurrence of thrombosis which is the leading cause of mortality among these patients.

The PNH is a chronic debilitating disease which progresses in spurts. The management has been symptomatic for a long time consisting in transfusions of packed red blood cells, injections of iron and folic acid.

Androgens alone or combined with steroids, and danazol, have been used in therapy. [The bone marrow transplant](#) remains the only curative therapy for this disease.

Available in France since 2006, [the eculizumab](#) brings a real improvement in the treatment of anemia [particularly in patients who required transfusions of packed red blood cells](#).

The eculizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody that inhibits complement activation.

The dose has an initial phase of 5 weeks (600 mg for 4 weeks and 900 mg the 5th week), followed by a maintenance phase (900 mg every 14 ± 2 days). The risk / benefit ratio of this new drug is considered important.

Key words : bone marrow transplant, eculizumab, orphan disease, paroxysmal nocturnal

hemoglobinuria, transfusion of packed red blood cells.