



Les autorités de santé de l'Union Européenne ont assorti la mise sur le marché du médicament Mircera de certaines conditions. Le plan obligatoire de minimisation des risques en Belgique et au Grand-Duché de Luxembourg, dont cette information fait partie, est une mesure prise pour garantir une utilisation sûre et efficace du médicament Mircera (RMA version modifiée 11/2014).

MIRCERA[®]
(méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta)

Guide du médecin

Programme éducatif sur l'Erythroblastopénie due aux anticorps anti-erythropoïétine associée à un agent stimulant l'erythropoïèse et le diagnostic et la déclaration des effets indésirables associés à MIRCERA[®]

Ce matériel ne contient pas toutes les informations. Pour une information complète, lisez attentivement le RCP avant de prescrire et/ou d'utiliser Mircera. Le texte complet et actualisé de ce RCP est disponible sur le site www.fagg-afmps.be, rubrique <<notice et RCP>>.



BUT DE CE MATÉRIEL (RMA OU RISK MINIMISATION ACTIVITIES) :

Cette information fait partie du plan de gestion des risques en Belgique et au Grand-Duché de Luxembourg, qui met du matériel d'information à la disposition des professionnels de la santé. Ces activités additionnelles de minimisation des risques ont pour but une utilisation sûre et efficace de Mircera et doivent comporter les parties importantes suivantes :

- La nécessité et l'importance clinique de la déclaration des effets indésirables en général.
- Les données historiques sur les érythroblastopénies dues aux anticorps anti-érythropoïétines associées aux traitements par des Agents Stimulant l'Erythropoïèse (ASE).
- Une liste de diagnostics ou d'évènements indésirables qui engendrent la déclaration d'effets indésirables pour MIRCERA.
- Un formulaire de recueil des données détaillées des déclarations d'effet indésirable.
- La proposition du titulaire d'AMM de doser ou re-doser le taux d'anticorps dans un laboratoire de référence.
- La littérature apportant des informations sur la perte d'efficacité et ses étiologies possibles, la définition d'une érythroblastopénie due aux anticorps anti-érythropoïétines, le bilan diagnostic d'une suspicion d'érythroblastopénie due aux anticorps anti-érythropoïétines, la nécessité d'arrêter le traitement par ASE étant donné la réactivité croisée avec les autres ASEs lors du diagnostic d'érythroblastopénie due aux anticorps anti-érythropoïétines.

Table des matières

1. MIRCERA et érythroblastopénie due aux anticorps anti-érythropoïétine (érythroblastopénie due aux Ac anti-EPO)
2. Nécessité et importance clinique de la notification des effets indésirables
3. Faits importants concernant les cas d'érythroblastopénie due aux Ac anti-EPO et les ASE (Agent stimulant l'érythropoïèse)
4. Quel est l'objectif de ce programme de formation ?
5. Perte de l'effet thérapeutique de l'ASE (Agent stimulant l'érythropoïèse)
 - 5.1 Si un ASE perd de son effet après avoir été efficace chez un patient, que dois-je faire ?
 - 5.2 Quelles sont les causes les plus fréquentes ?
6. Que se passe-t-il en cas d'érythroblastopénie due aux AC anti-EPO ?
 - 6.1 Résultats des analyses sanguines et de moelle osseuse
 - 6.2 Moment d'apparition de l'érythroblastopénie
 - 6.3 Arrêt du traitement par ASE
7. Diagnostic d'érythroblastopénie
 - 7.1 Baisse de l'hémoglobine
 - 7.2 Dépistage des anticorps
 - 7.3 Examen de la moelle osseuse
 - 7.4 Suivi après le diagnostic d'érythroblastopénie
8. Déclaration des effets indésirables
9. Questionnaire
10. Comment obtenir des informations supplémentaires
Informations complémentaires

1. MIRCERA et érythroblastopénie due aux anticorps anti-érythropoïétine (érythroblastopénie due aux AC anti-EPO)

Le MIRCERA est un agent stimulant l'érythropoïèse ou ASE et est indiqué dans le traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte.

Un effet secondaire très rare des ASE est « l'érythroblastopénie due aux anticorps anti-érythropoïétine », ou érythroblastopénie due aux Ac anti-EPO.

Cet effet secondaire est un risque identifié important du plan de gestion des risques européen concernant MIRCERA.

2. Nécessité et importance clinique de la notification des effets indésirables

La pharmacovigilance tend à détecter, évaluer et prévenir les effets indésirables. Il faut un nombre important de rapports de cas pour établir un signal. La détection des effets indésirables rares est augmentée et accélérée quand un grand nombre de médecins contribuent à la notification spontanée d'effets indésirables [Meyboom 1999]. Selon Waller et Evans [2003], la notification spontanée d'effets indésirables pourrait être définie comme une approche visant à rassembler les rapports individuels de cas de suspicion clinique d'un effet indésirable, dans le but principal de détecter une toxicité potentielle inconnue et grave du médicament. Le rôle principal de la notification spontanée dans l'expérience post-commerciale est la multiplication de signaux d'effets de type « A » (effets pharmacologiques liés à la dose de médicament) et de type « B » (par exemple, des réactions allergiques ou idiosyncrasiques, des cas d'érythroblastopénie due aux Ac anti-EPO) [Meyboom 1999].

La notification d'effets indésirables pour un médicament nouvellement mis sur le marché ne consiste pas seulement à identifier et à quantifier des effets indésirables inattendus, mais aussi à identifier des sous-groupes de patients présentant des risques particuliers, par exemple liés à des comorbidités, à l'âge, au sexe et à la dose. En outre, après l'introduction d'un médicament sur le marché, la sécurité est suivie en continu, afin d'assurer que l'évaluation du rapport bénéfice/risque reste acceptable et de communiquer des informations appropriées aux professionnels de la santé [Talbot 2004]. La notification spontanée d'effets indésirables est considérée comme la pierre angulaire de la pharmacovigilance [Waller 2003].

3. Faits importants concernant les cas d'érythroblastopénie due aux Ac anti-EPO et les ASE

Toutes les protéines exogènes sont potentiellement immunogènes. Avec les protéines thérapeutiques, les incidences rapportées de la formation d'anticorps varient considérablement en fonction, par exemple, du bagage génétique du patient, du type de maladie, du type de protéine, de la voie d'administration, de la fréquence d'administration et de la durée du traitement ; de plus, la fabrication, la manipulation et le stockage peuvent introduire des contaminants ou modifier la structure tridimensionnelle de la protéine par oxydation ou par formation d'agrégats [Schellekens 2002].

Durant les 10 premières années (1988-1998) de traitement par époétine, trois rapports de cas d'érythroblastopénie due aux Ac anti-EPO ont été publiés [Bergrem 1993, Peces 1996, Prabhakar 1997], et ce dans le cadre du traitement de plusieurs millions de patients. Depuis 1998, il y a eu une augmentation soudaine des rapports de cas d'érythroblastopénie due aux Ac anti-EPO chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique. La majorité de ces cas ont été signalés chez des patients traités par voie sous-cutanée avec la formulation d'époétine alfa humaine sérique sans albumine commercialisée en dehors des États-Unis (Eprex), avec un pic de rapports en 2001 et 2002 [Rossert 2004].

Roche s'est engagé à suivre en continu la survenue de cet effet indésirable médicamenteux dans les essais cliniques en cours et futurs et dans le cadre de l'expérience post-commercialisation.

Les types d'analyses

Deux méthodes d'analyse ont été utilisées au cours du programme de développement de MIRCERA. Elles seront utilisées pour les analyses destinées à la future expérience post-commercialisation. Le premier test est un test ELISA de liaison : il s'agit d'une méthode de quantification des anticorps anti-EPO et des anticorps anti-méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta (anti-MIRCERA). La deuxième méthode est un dosage des anticorps neutralisants : il s'agit d'un test fonctionnel qui repose sur l'utilisation d'un test *in vitro* standard pour détecter une activité érythropoïétine (EPO) ou méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta. Ce test mesure la prolifération d'une lignée cellulaire exprimant un récepteur EPO stimulée par l'EPO ou par la méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta en présence et en l'absence de sérum du patient. La présence d'anticorps neutralisants anti-EPO ou anti-méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta réduit ou supprime la prolifération cellulaire. Facultativement, ce test peut être appliqué à des échantillons en cas de discordance entre le titre d'anticorps mesuré par un test ELISA et le diagnostic clinique. Etant donné que la sensibilité des tests ELISA de mesure des titres d'anticorps est plusieurs fois supérieure à celle d'un test de mesure des anticorps neutralisants, on ne s'attend pas à ce que ce dernier test apporte des informations d'intérêt clinique supplémentaire

pour les échantillons ayant un faible titre d'anticorps ou en cas d'érythroblastopénie (PRCA) confirmée.

Les instructions concernant les prélèvements sanguins seront envoyées au médecin. Pour obtenir une analyse de dépistage des anticorps voir section 7.2.

4. Quel est l'objectif de ce programme de formation ?

L'objectif de cette brochure et du programme de formation est :

- d'accroître la sensibilisation et les connaissances relatives à l'érythroblastopénie due aux Ac anti-EPO associée aux traitements par ASE
- d'encourager les médecins à déclarer les effets indésirables de MIRCERA, surtout en cas d'érythroblastopénie due aux Ac anti-EPO
- d'améliorer la compréhension de l'importance de collecter des informations détaillées en cas d'érythroblastopénie due aux Ac anti-EPO — par le biais d'un questionnaire rempli par le médecin
- d'informer que Roche offre un dépistage gratuit des anticorps après avoir reçu un rapport de présomption d'érythroblastopénie due aux Ac anti-EPO. Cela inclut les cas de perte d'effet d'origine inconnue associés à MIRCERA.

Pour plus de détails sur ce sujet, consultez la section Informations relatives à la prescription de MIRCERA destinée au médecin (Résumé des caractéristiques du produit). Consultez plus précisément la section : « 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi » concernant les faits importants relatifs aux agents stimulant l'érythropoïèse/MIRCERA et les cas d'érythroblastopénie due aux Ac anti-EPO.

5. Perte de l'effet thérapeutique de l'ASE (Agent stimulant l'érythroïèse)

5.1 Si un ASE perd de son effet après avoir été efficace chez un patient, que dois-je faire ?

Enquêter sur les causes principales énumérées ci-dessous et les traiter dans la mesure du possible :

- hémolyse
- malnutrition
- carence en fer
- toxicité liée à l'aluminium
- perte de sang chronique
- dialyse insuffisante
- troubles inflammatoires
- myélome multiple, myélofibrose
- autres tumeurs malignes
- hyperparathyroïdie/ostéite fibreuse
- carences en vitamines — telles que l'acide folique ou la vitamine B₁₂
- hémoglobinopathies — telles que les alpha et bêta-thalassémies ou l'anémie falciforme
- effets indésirables de médicaments concomitants - tels que les agents cytotoxiques et immunosuppresseurs et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA).

Si aucune de ces affections n'est diagnostiquée, l'anémie doit faire l'objet d'une recherche approfondie (consultez les rubrique 7 « Diagnostic d'érythroblastopénie » et 8 Déclaration des effets indésirables » de cette brochure.

5.2 Quelles sont les causes les plus fréquentes ?

Dans l'érythroblastopénie confirmée, les causes suivantes sont les plus fréquentes :

- troubles lymphoprolifératifs
- infections — telles que le parvovirus B19
- maladie auto-immune systémique — telle que le lupus systémique, la polyarthrite rhumatoïde
- médicaments — tels que l'azathioprine, l'isoniazide, la phénytoïne
- thymome — dans environ 5 % des cas
- idiopathique — dans environ 50 % des cas.

6. Que se passe-t-il en cas d'érythroblastopénie due aux Ac anti-EPO ?

L'époétine permet la maturation terminale des précurseurs érythroïdes et traite ainsi l'anémie due à l'insuffisance rénale chronique. L'érythroblastopénie due aux Ac anti-EPO est une maladie immunitaire acquise où l'érythropoïèse est inhibée par des anticorps neutralisants spécifiques de l'érythropoïétine.

6.1 Résultats des analyses sanguines et de moelle osseuse

Les critères diagnostiques actuellement utilisés en cas d'érythroblastopénie ont été définis comme suit :

- baisse de l'hémoglobine d'environ 0,1 g/dl/jour
- taux de réticulocytes inférieur à 10 ou $20 \times 10^9/l$
- pas de changements importants dans la numération des globules blancs, des plaquettes ou la formule leucocytaire différentielle
- cellularité normale de la moelle osseuse, moins de 1 % d'érythroblastes (parfois jusqu'à 5 % de proérythroblastes ou d'érythroblastes basophiles), cellules myéloïdes et mégacaryocytes normaux.

6.2 Moment d'apparition de l'érythroblastopénie

L'intervalle le plus court signalé entre l'apparition de l'érythroblastopénie et le début du traitement était de 2 mois et le plus long de 90 mois.

6.3 Arrêt du traitement par ASE

Il existe un consensus voulant que les ASE doivent être arrêtés chez tout patient avec un cas confirmé d'érythroblastopénie due aux Ac anti-EPO. Vous devrez :

- rechercher la présence d'anticorps anti-érythropoïétine
- procéder à un examen de la moelle osseuse.

Les patients ne peuvent pas recevoir un autre ASE recombinant; et ce en raison de la réactivité croisée des anticorps avec les molécules endogènes et tous les ASE recombinants.

7. Diagnostic d'érythroblastopénie

7.1 Baisse de l'hémoglobine

Le guide européen de bonne pratique suggère de suspecter fortement une érythroblastopénie lorsqu'un patient soigné par ASE :

- a une chute rapide et soudaine de la concentration d'hémoglobine de 0,5 à 1 g/dl/semaine environ malgré le traitement par ASE en cours ou
- nécessite des transfusions de 1 à 2 unités de globules rouges par semaine pour maintenir son taux d'hémoglobine.

Dans ces cas, faites un hémogramme complet avec examen de frottis sanguin et taux de réticulocytes. Un taux de réticulocytes inférieur à 10 ou $20 \times 10^9/l$ suggère fortement une érythroblastopénie.

7.2 Dépistage des anticorps

À la demande d'un médecin, Roche offrira une analyse ou une nouvelle analyse des échantillons sériques dans un laboratoire de référence. Ce service est gratuit pour les cas d'érythroblastopénie due aux Ac anti-EPO suspectés ou confirmés, ou en cas de perte inexplicée de l'effet (tel que documenté dans un rapport d'effets indésirables et dans le questionnaire).

Les instructions de prélèvement seront envoyées au médecin ; pour plus de détails, consultez la section 9 « Comment obtenir des informations supplémentaires ».

Pour les types d'analyses voir la section 3 « Types des analyses ».

7.3 Examen de la moelle osseuse

Un examen de moelle s'impose en cas de diminution rapide et soutenue du taux de réticulocytes.

L'érythroblastopénie est caractérisée par :

- une cellularité normale
- < 1 % d'érythroblastos
- des érythroblastos s'élevant parfois jusqu'à 5 % avec un blocage avéré de la maturation des précurseurs de globules rouges
- des lignées myéloïdes et mégacaryocytaires normales

Les résultats des analyses de moelle osseuse aident à distinguer l'érythroblastopénie de l'anémie aplasique et du syndrome myélodysplasique. Si aucun examen de moelle osseuse n'est possible, un diagnostic probable pourrait suffire, mais le taux de fiabilité du diagnostic peut être plus faible.

Une diminution rapide et prolongée du nombre de réticulocytes impose un myélograme.

7.4 Suivi après le diagnostic d'érythroblastopénie

Vous devrez vérifier régulièrement le taux de réticulocytes. C'est le meilleur marqueur biologique de la production de globules rouges. Le taux de réticulocytes décrit l'activité de la moelle osseuse en ce qui concerne la production quotidienne de globules rouges. Une baisse du taux d'hémoglobine sera précédée d'une variation du taux de production des globules rouges. Un taux de réticulocytes inchangé suggère que le traitement est efficace.

Toute baisse du taux de réticulocytes devra être examinée. Un taux de réticulocytes absolu inférieur à 10 ou $20 \times 10^9/l$ est le critère diagnostique qui a été suggéré pour l'érythroblastopénie due aux Ac anti-EPO.

8. Déclaration des effets indésirables

Nous devons obtenir le plus d'informations possible sur les cas éventuels d'érythroblastopénie due aux Ac anti-EPO potentiellement liés au traitement par MIRCERA.

Vous devez envisager de faire un rapport sur les effets indésirables dans les circonstances suivantes :

- cas confirmé d'érythroblastopénie due aux Ac anti-EPO — par exemple, en cas de présence d'Ac anti-EPO ou d'examen de la moelle osseuse indiquant une érythroblastopénie
- cas probable d'érythroblastopénie due aux Ac anti-EPO avec des conclusions insuffisantes ou incertaines. Ceci inclut le suivi des résultats d'investigation actualisés et des résultats actualisés de la surveillance continue de ces patients
- rapports de perte **inexpliquée** de l'effet, notamment :
 - après avoir exclu toutes les autres causes d'érythroblastopénie (consultez la rubrique 7 de cette brochure « Diagnostic d'érythroblastopénie »)
 - chez un patient qui avait précédemment une concentration d'hémoglobine stable après avoir atteint la dose d'entretien de MIRCERA (c.-à-d. pas pendant l'adaptation posologique). La perte de l'effet peut se traduire par des observations telles qu'une « anémie réfractaire », une augmentation massive de la dose d'entretien de MIRCERA ou une perte de l'effet du médicament.

Ayez recours à des analyses d'anticorps anti-érythropoïétine et à une consultation hématologique en cas de suspicion d'érythroblastopénie due aux Ac anti-EPO ou en cas de perte inexpliquée de l'effet thérapeutique.

NOTIFICATION D'EFFETS INDÉSIRABLES

Pour la Belgique :

Les professionnels de la santé sont invités à notifier les effets indésirables liés à l'utilisation de Mircera au Centre Belge de pharmacovigilance pour les médicaments à usage humain (CBPH) de l'AFMPS. La notification peut se faire en ligne via www.fichejaune.be ou à l'aide de la « fiche jaune papier » disponible via le Répertoire Commenté des Médicaments et via les Folia Pharmacotherapeutica. La fiche jaune peut être envoyée au CBPH par la poste à l'adresse AFMPS – CBPH – Eurostation II – Place Victor Horta 40/40 – 1060 Bruxelles, par fax au numéro 02/524.80.01, ou encore par email à : adversedrugreactions@afmps.be

Pour le Luxembourg :

Les effets indésirables sont à notifier au:
Centre Régional de Pharmacovigilance de Lorraine
29 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny
CO 60034 F-54035 Nancy cedex
Fax: +33 3 83 32 33 44
E-mail: crpv@chu-nancy.fr

ou/ et à:

Direction de la Santé Division de la Pharmacie et des Médicaments
Allée Marconi
Villa Louvigny
L-2120 Luxembourg
Fax.: +352 2479 5615
Tel.: +352 2478 5593

Pour la Belgique et le Luxembourg :

Les effets indésirables peuvent également être notifiés au département Pharmacovigilance de Roche par la poste à l'adresse N.V. Roche S.A , rue Dante 75, 1070 Bruxelles, par téléphone au +32 (0)2 525 82 99, par fax au +32 (0)2 525 84 66, ou par e-mail : brussels.drug_safety@roche.com.

9. Questionnaire

Après avoir reçu un rapport d'effet indésirable concernant un cas d'érythroblastopénie due aux Ac anti-EPO ou une perte d'effet, Roche enverra un questionnaire précis au médecin déclarant.

Ce questionnaire est appelé :

« Questionnaire sur les agents stimulant l'érythropoïétine (ASE) en cas d'effet indésirable de type érythroblastopénie due aux anticorps anti-érythropoïétine, de réaction inadéquate au traitement par ASE, d'anémie réfractaire au traitement par ASE et de perte inexplicée de l'effet thérapeutique de l'ASE ».

Le questionnaire sera mis à jour avec les informations déjà reçues.

Le cas échéant, les données recueillies justifieront la communication d'un changement significatif, par exemple dans une mise à jour de la notice.

Le questionnaire permettra de recueillir des données telles que :

- les résultats diagnostiques pour confirmer le diagnostic ou la suspicion clinique
- les comorbidités pertinentes ou les médicaments concomitants
- les autres affections pour expliquer une baisse soudaine du taux d'hémoglobine
- l'exposition à des produits de type époétine en rapport avec l'apparition des premiers signes/symptômes évocateurs d'un cas d'érythroblastopénie due aux Ac anti-EPO.

Ce questionnaire précis ne doit être utilisé qu'en cas d'usage de MIRCERA en dehors d'une étude clinique. Dans le cadre des études cliniques, le protocole de l'étude vous indiquera comment faire le suivi d'un rapport d'érythroblastopénie due aux Ac anti-EPO ou d'une perte de l'effet.

10. Comment obtenir plus d'informations

Pour plus d'informations sur la déclaration des effets indésirables, y compris le questionnaire :

Veillez vous adresser au représentant local de Roche :
Département de pharmacovigilance
N.V. Roche S.A , rue Dante 75, B-1070 Bruxelles
Tel : +32 (0)2 525 82 99
Fax : +32 (0)2 525 84 66
e-mail : brussels.drug_safety@roche.com

Pour plus d'informations sur l'échantillonnage d'anticorps et l'expédition :

Veillez vous adresser au représentant local de Roche :
Département de pharmacovigilance
N.V. Roche S.A , rue Dante 75, B-1070 Bruxelles
Tel : +32 (0)2 525 82 99
Fax : +32 (0)2 525 84 66
e-mail : brussels.drug_safety@roche.com

Pour plus d'informations sur MIRCERA, y compris toute la littérature :

Veillez vous adresser au représentant local de Roche :
Département de pharmacovigilance
N.V. Roche S.A , rue Dante 75, B-1070 Bruxelles
Tel : +32 (0)2 525 82 99
Fax : +32 (0)2 525 84 66
e-mail : brussels.drug_safety@roche.com

Informations complémentaires

Littérature

Les publications ont été regroupées selon les aspects basiques et pratiques qu'elles abordent.

Le bref résumé de chaque publication offre un aspect plus détaillé du sujet.

Guide de base pratique pour l'évaluation des patients

- Revised European Best Practice Guidelines on Anaemia Management (Section I. Anaemia evaluation) Nephrol Dial Transplant, 2004; 19(Suppl 2): ii2-ii5.
 - Quels patients doivent être évalués et quand les analyses doivent-elles être initiées.
 - Investigations pour le traitement approprié de l'anémie en cas d'insuffisance rénale chronique (IRC).
 - Diagnostic de l'anémie rénale.
- Revised European Best Practice Guidelines on Anaemia Management (Section IV. Failure to respond to treatment) Nephrol Dial Transplant, 2004; 19(Suppl 2): ii32-ii36.
 - Incapacité à atteindre ou maintenir un taux d'hémoglobine cible.
 - Critères justifiant de suspecter un cas d'érythroblastopénie due aux anticorps anti-érythropoïétine (érythroblastopénie due aux AC anti-EPO).
 - Critères servant à confirmer un cas d'érythroblastopénie due aux Ac anti-EPO.
- Casadevall N., Cournoyer D. et al. Recommendations on haematological criteria for the diagnosis of epoetin-induced pure red cell aplasia. Eur J Haematol 2004; 73:389-396.
 - Recommandations pour l'approche diagnostique, et notamment les discussions des résultats potentiels.

Lectures complémentaires/Ces publications sont disponibles sur demande

- Bennett CL., Luminari S. et al. Pure Red-Cell Aplasia and Epoetin Therapy. N. Engl. J. Med., September 30, 2004; 351(14): 1403-1408.
 - Description de la collection internationale de rapports d'érythroblastopénie due aux Ac anti-EPO soulignant la nécessité pour les médecins d'informer spontanément les autorités afin de documenter un changement dans le taux d'occurrence.
- Bennett CL., Cournoyer D. et al. Long-term outcome of individuals with pure red cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant epoetin: a follow-up report from

the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) Project. *Blood*. 2005;106:3343-3347.

- Informations sur le traitement et le suivi à long terme de 191 patients atteints d'érythroblastopénie due aux Ac anti-EPO.
- Casadevall N., Nataf J. et al. Pure Red-Cell Aplasia and Antierythropoietin Antibodies in Patients Treated with Recombinant Erythropoietin. *N Engl J Med* 2002; 346(7): 469-475.
 - Caractéristiques cliniques de 13 patients atteints d'érythroblastopénie due aux Ac anti-EPO.
- Eckardt K-U., Casadevall N. Pure red-cell aplasia due to anti-erythropoietin antibodies. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 865-869.
 - Diagnostic, causes de l'érythroblastopénie due aux Ac anti-EPO.
- Rossert J., Casadevall N. et al. Anti-Erythropoietin Antibodies and Pure Red Cell Aplasia. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 398-406.
 - Diagnostics, tests, épidémiologie, facteurs de risque.
- Schellekens H. Factors influencing the immunogenicity of therapeutic proteins. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20 (Suppl 6):vi3-9.
 - Conséquences de la formation d'anticorps.
- Schellekens H. Immunogenicity of Therapeutic Proteins: Clinical Implications and Future Prospects. *Clin Ther* 2002; 24:1720-1740.
 - Effets des anticorps sur la production de protéines endogènes, effets cliniques des anticorps, facteurs influençant l'immunogénicité.

Autres sources citées dans le texte

- Bergrem H., Danielson BG. et al. A Case of Antierythropoietin Antibodies Following Recombinant Human Erythropoietin Treatment. In: Bauer C, Koch KM, Scigalla P, Wieczorek L, eds. *Erythropoietin: Molecular physiology and clinical applications*. New York: Marcel Dekker. 1993; 265-273.
- Cavill I., Williams JD. Benefits of recombinant human erythropoietin. *Lancet* 2002; 360 Nov 16: 1606 -1607.
- Meyboom RHB., Egberts AC. et al. Pharmacovigilance in Perspective. *Drug Safety*, December 1999, 21(6): 429-447.
- Peces R., de la Torre M. et al. Antibodies against recombinant human erythropoietin in a patient with erythropoietin-resistant anemia. *N Engl J Med*. 1996; 335: 523-524.

- Prabhakar SS., Muhlfelder T. Antibodies to recombinant human erythropoietin causing pure red cell aplasia. Clin Nephrol. 1997; 47:331-335.
- Talbot J., Waller P. Steven's Detection of New Adverse Drug Reactions, Chapter 1 Introduction, pp1-2, 5th ed. 2004.
- Waller PC., Evans SJW. A model for the future conduct of pharmacovigilance. Pharmacoepidemiol Drug Safety 2003; 12: 17-29.
- Weber G., Gross J. et al. 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: 2381-2383.

EDITEUR RESPONSABLE : DR. CHR. LENAERTS, N.V. ROCHE S.A. – BR1354 – 19/12/2014