

Érythropoïétine : anticorps naturels et nouvelles indications

De nombreux progrès ont été réalisés ces dernières années dans la connaissance de la physiologie de l'érythropoïétine (Epo) et de son récepteur. Un article de *médecine/sciences* en a fait la synthèse récemment [1]. L'utilisation de l'hormone recombinante en thérapeutique a également évolué en dix ans et des indications, autres que l'insuffisance rénale, sont actuellement envisagées. Trois articles du *New England Journal of Medicine* ont été consacrés, à la réponse au traitement par l'hormone recombinante pour deux d'entre eux [2, 3], et à la mise en évidence d'anticorps spontanés anti-Epo [4] pour le troisième; ces nouvelles données posent le problème d'une éventuelle résistance au traitement par l'Epo [5].

L'Epo étant synthétisée majoritairement dans le rein, la première indication thérapeutique fut, en toute logique, le traitement de l'anémie des patients insuffisants rénaux, au stade de pré-dialyse, ou dialysés. Chez certains patients, une résistance au traitement par l'Epo était due le plus souvent à une carence en fer ou en folates, mais pouvait également résulter d'une hémodialyse insuffisante. Une corrélation directe vient en effet d'être établie entre l'efficacité de l'hémodialyse (avec réduction de la concentration d'urée sanguine de plus de 65 % pendant la dialyse) et l'augmentation significative du taux de l'hématocrite [2].

L'administration d'Epo a ensuite été envisagée pour le traitement d'anémies d'autres étiologies que l'insuffisance rénale, telles les anémies associées aux syndromes inflammatoires et aux cancers. Il existe normalement une corrélation inverse entre la concentration d'hémoglobine et

la concentration sérique d'Epo. Celle-ci est effectivement élevée dans les anémies associées à des « maladies chroniques », mais reste inférieure à celle mesurée dans une anémie par carence martiale, avec une concentration d'hémoglobine équivalente. La réponse à l'Epo est donc basse de façon inappropriée, ce qui justifie un éventuel traitement par l'hormone.

C'est dans ce contexte qu'un traitement par l'Epo recombinante sous-cutanée a été instauré dans une étude prospective, en double aveugle contre placebo, pour corriger l'anémie associée à des maladies inflammatoires intestinales (15 colites ulcéreuses et 19 maladies de Crohn), et résistante au traitement par le fer [3]. Après 12 semaines de traitement, 82 % des patients ont augmenté significativement leur concentration d'hémoglobine chez les patients traités par l'Epo plus fer, contre 24 % d'augmentation seulement chez les patients traités par placebo plus fer. Le traitement par l'Epo semble donc efficace dans la majorité des cas.

Cette étude établit cependant une corrélation directe entre la production de cytokines inflammatoires (mesure de la sécrétion d'IL-1 β , *in vitro* par les monocytes), et la non-réponse au traitement par l'Epo : chez les deux malades produisant les quantités les plus élevées d'IL-1 β , le traitement fut un échec. Cet effet inhibiteur des cytokines de l'inflammation telles que IL-1 β , TNF α , INF α et β , et TGF β s'exerce en effet non seulement sur la production d'Epo par le rein mais aussi sur les progéniteurs hématopoïétiques eux-mêmes qui sont moins sensibles à l'hormone [6, 7]. Les anémies associées aux cancers résultent en général de

mécanismes multiples. Une hypoplasie médullaire d'autant plus importante que la moelle est envahie de cellules anormales et qu'un traitement par la chimiothérapie est associé, s'ajoute à la carence en Epo. Une AMM (autorisation de mise sur le marché) a été récemment accordée pour le traitement substitutif par l'Epo des anémies associées aux cancers chez les malades traités par le cisplatine qui est toxique pour le rein et entraîne un déficit de synthèse de l'Epo [8].

Des nombreux protocoles thérapeutiques conduits ces dernières années, il ressort que l'Epo recombinante améliore l'anémie associée à des maladies chroniques et à des cancers dans 50 % à 60 % des cas [9]. L'intérêt de cette thérapeutique est majeur, car elle améliore la qualité de vie des patients et réduit leurs besoins transfusionnels.

Cependant, l'Epo étant un médicament extrêmement cher, des études d'efficacité coût/traitement doivent être faites dans toutes les situations afin d'identifier les patients répondeurs, et d'éviter de traiter ceux qui ne répondront probablement pas à cette thérapeutique. Un ensemble d'indicateurs sont groupés en algorithmes dans plusieurs études dans le but de prévoir une réponse au traitement. Le critère majeur de sélection des patients répondeurs reste toujours la faible concentration d'Epo endogène (< 50 à 100 mU/ml) avant toute thérapeutique [9-11].

Enfin, des anticorps dirigés contre l'Epo ont été rapportés pour la première fois chez l'homme [4]. Il s'agit d'anticorps auto-immuns ayant provoqué une érythroblastopénie transitoire chez une patiente de 70 ans. Ces anticorps inhibent la liaison de

l'Epo au récepteur, et bloquent la différenciation des précurseurs érythroïdes *in vitro*. De tels anticorps entraîneraient, s'ils apparaissaient pendant un traitement par l'Epo, une résistance complète à cette thérapeutique. Il faut souligner, cependant, qu'aucun anticorps n'a été décelé au cours ou après un traitement par l'Epo recombinante. La forte glycosylation de cette molécule (40 % de sa masse moléculaire) oblige sa production industrielle par des cellules de mammifères et non par des bactéries ou levures, pour que la protéine recombinante soit parfaitement identique à l'Epo endogène circulante. Il faudra cependant redoubler de prudence dans tout essai de modification structurale de la molécule, visant à augmenter son activité par exemple, et s'assurer que la nouvelle cytokine ainsi obtenue ne se révèle pas immunogène. En effet, des résultats récemment obtenus par l'équipe de Jeffrey Leiden (Chicago, IL, USA) montrent que des souris recevant par voie intramusculaire une suspension de vecteur adéno-

ral véhiculant l'ADNc de l'Epo humaine développent rapidement une réponse immune contre l'Epo étrangère qui inhibe également partiellement l'effet de l'Epo autologue. De ce fait, non seulement l'effet biologique du vecteur recombinant est annulé, mais les souris développent aussi une anémie de mécanisme autoimmun [12].

C.L.

1. Lacombe C, Mayeux P. L'érythropoïétine. *médecine/sciences* 1995; 11: 947-55.
2. Ifudu O, Feldman J, Friedman EA. The intensity of hemodialysis and the response to erythropoietin in patients with end-stage renal disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 420-5.
3. Schreiber S, Howaldt S, Schnoor M, Nikolaus S, Bauditz J, Gasché C, Lochs H, Raedler A. Recombinant erythropoietin for the treatment of anemia in inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 619-23.
4. Casadevall N, Dupuy E, Molho-Sabatier P, Tobelem G, Varet B, Mayeux P. Brief report: Autoantibodies against erythropoietin in a patient with pure red-cell aplasia. *N Engl J Med* 1996; 334: 630-3.
5. Lacombe C. Resistance to erythropoietin. *N Engl J Med* 1996; 334: 660-2.
6. Faquin WC, Schneider TJ, Goldberg MA. Effect of inflammatory cytokines on hypoxia-

induced erythropoietin production. *Blood* 1992; 79: 1984-94.

7. Means RT, Krantz SA. Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease. *Blood* 1992; 80: 1639-47.

8. Wood PA, Hrushesky WJM. Cisplatin associated anemia: an erythropoietin deficiency syndrome. *J Clin Invest* 1995; 95: 1650-9.

9. Osterborg A, Boogaerts MA, Cimino R, Essers U, Holowiecki J, Juliusson G, Jager G, Najman A, Peest D for the European Study Group of Erythropoietin treatment in multiple myeloma and non-Hodgkin's Lymphoma. Recombinant human erythropoietin in transfusion-dependent anemic patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma-A randomized multicenter study. *Blood* 1996; 87: 2675-82.

10. Cazzola M, Messinger D, Battistel V, Bron D, Cimino R, Enller-Ziegler L, Essers U, Greil R, Grossi A, Jager G, LeMevel A, Najman A, Silingardi V, Spriano M, van Hoof A, Ehmer B. Recombinant human erythropoietin in the anemia associated with multiple myeloma or non-Hodgkin's lymphoma: dose finding and identification of predictors of response. *Blood* 1995; 86: 4446-53.

11. Ludwig H, Fritz E, Leitgeb C, Pecherstorfer M, Samonigg H, Schuster J. Prediction of response to erythropoietin treatment in chronic anemia of cancer. *Blood* 1994; 84: 1056-63.

12. Tripathy SK, Black HB, Goldwasser E, Leiden JM. Immune responses to transgene-encoded proteins limit the stability of gene expression after injection of replication-defective adenovirus vectors. *Nature Med* 1996; 2: 545-50.