

**DEVELOPPEMENT D'UNE NOUVELLE
INDICATION DE L'ECULIZUMAB DANS LE
SHUA
Illustration autour d'un cas pédiatrique**

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE
PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 5 Octobre 2017

PAR

Marjorie BALDUCCHI BESSON
Née le 15 Octobre 1988 à Courcouronnes (91)

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

JURY

Président : Monsieur le Docteur Stéphane HONORÉ

Membres : Madame le Docteur Mathilde CAILLIEZ – Directrice de Thèse

Madame le Docteur Marie-Anne ESTEVE

27 Boulevard Jean Moulin – CS 30064 - 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. Philippe CHARPIOT, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	M. David BERGE-LEFRANC, M. François DEVRED, Mme Caroline DUCROS, Mme Pascale BARBIER
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Jean-Pierre REYNIER
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Jacques BARBE, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Sandrine NOURIAN
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Myriam TORRE

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIQUE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

CULTURE ET THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Caroline MONTET

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN
Mme Florence SABATIER-MALATERRE

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI
M. Thierry AUGIER
M. Edouard LAMY
Mme Alexandrine BERTAUD
Mme Claire CERINI
Mme Edwige TELLIER
M. Stéphane POITEVIN

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Nathalie BARDIN
Mme Dominique ARNOUX
Mme Aurélie LEROYER
M. Romaric LACROIX

MICROBIOLOGIE

Mme Michèle LAGET
M. Michel DE MEO
Mme Anne DAVIN-REGLI
Mme Véronique ROUX
M. Fadi BITTAR
Mme Isabelle PAGNIER
Mme Sophie EDOUARD

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Carole DI GIORGIO
M. Aurélien DUMETRE
Mme Magali CASANOVA
Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Sylvie COINTE

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

M. Henri PORTUGAL
Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Philippe GALLICE

CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE –
CHIMIE THERAPEUTIQUE

M. Pascal RATHELOT
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE
M. Thierry TERME

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE

Mme Evelyne OLLIVIER

PROFESSEURS ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (P.A.S.T.)

GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE
ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE

M. Jean-Pierre CALISSI

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne FAVEL
Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Elisabeth SCHREIBER-DETURMENY
Mme Catherine DEFOORT
M. Alain NICOLAY
Mme Estelle WOLFF
Mme Elise LOMBARD

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. David BERGE-LEFRANC
M. Pierre REBOUILLON

CHIMIE THERAPEUTIQUE

Mme Catherine DIANA
Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT
Mme Caroline DUCROS
M. Marc MONTANA

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE
HYDROLOGIE

M. Armand GELLIS
M. Christophe CURTI
Mme Julie BROGGI
M. Nicolas PRIMAS
M. Cédric SPITZ
M. Sébastien REDON

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE

M. Riad ELIAS
Mme Valérie MAHIOU-LEDDER
Mme Sok Siya BUN
Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Anne-Marie PENET-LOREC

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Thierry ATHUYT

DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE

M. Marc LAMBERT

DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE
ET GESTION DE LA PHARMAFAC

M. Philippe BESSON

AHU

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

Mme Manon ROCHE

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE

Mme Camille DESGROUAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Athanassios ILIADIS
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	Mme Suzanne MOUTERDE-MONJANEL
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Hot BUN M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD M. Stéphane HONORÉ Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACODYNAMIE	M. Philippe GARRIGUE
-----------------	----------------------

ATER

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlel BOUHLEL
-----------------	---

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE
--

Mme Nathalie AUSIAS, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Gérard CARLES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Christine PENOT-RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Alain RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

Mise à jour le 1^{er} décembre 2015

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

Au Président du jury, le Docteur Stéphane HONORE,

Pour avoir accepté de présider ce jury.

Pour nous avoir dispensé vos conseils et vos connaissances pendant toutes ces années,

Pour m'avoir donné l'impulsion et initié ce travail ...

A ma directrice de thèse, le Docteur Mathilde CAILLIEZ,

Pour avoir accepté de me suivre dans ce projet un peu ambitieux,

Pour m'avoir fait découvrir un certain aspect du monde hospitalier, pour m'avoir intégrée dans son service et donnée des opportunités qui ne se représenteront peut-être plus,

Pour le temps que vous avez su me consacrer malgré des délais parfois un peu difficiles,

Parce que je garderai toujours un agréable souvenir de mon année d'externat, Merci.

Au Docteur Marie-Anne ESTEVE,

Pour avoir bien voulu participer à ce jury,

Pour le temps, l'implication et l'énergie que vous donnez à vos étudiants.

A tous ceux qui m'ont encouragée, soutenue et supportée dans cette longue aventure,

A ma famille,

A ma mère, pour avoir m'avoir appuyée, pour avoir passé des heures à relire des dizaines de pages sans jamais rien redire,

Pour la persévérance dont elle a su faire preuve pendant toutes ces années, les petites attentions et l'aide apportée au quotidien,

Pour les sacrifices qu'elle a pu faire,

A mon père, pour avoir su se rappeler des dates importantes et avoir toujours été le premier à se manifester au long de toutes ces années de partiels,

A ma sœur, Cyrielle, qui m'a tolérée dans les moments les plus délicats, sans nécessairement profiter des moments plus heureux : c'est ça, les révisions...

A Geoffroy, mon chouchéri ! Mon presque fiancé, mon presque mari et maintenant presque Papa ...

Merci d'avoir été à mes côtés tout ce temps, de m'avoir soutenue dans ces périodes de doute et dans les moments difficiles.

Merci de me connaître si bien et de me comprendre même quand moi je n'en suis plus capable.

Merci d'avoir toujours été là pour moi, et c'est pas fini ... « Keep intense »

A ma Coquillette, d'avoir été là depuis le début ... sans qui je n'en serais probablement pas là sans la coloc, les goûters sur le toit, les séances de bureau partagé, les fous rires et les longues discussions ...

Pour tout ce que nous avons partagé et ce que nous continuerons à partager.

A ma Tchoupinette, et son petit frère fraîchement arrivé !

A mes beaux-parents, Hélène et Hervé, qui ont su faire avec la fatigue, les doutes, la colère et le reste ...

A Jules, sans qui ces années auraient certainement été bien différentes ...

A tous ceux que je ne pourrais pas citer,

A mes amis,

A Fanny, qui a su rester présente malgré la distance, les projets de la vie et ses occupations,

A son mémoire de thèse qui est resté chez moi et qui a su m'inspirer et pour la confiance et l'amitié qu'elle me porte,

A Claire, pour tous ces moments ensemble au milieu des bouquins et dans le froid de la BU à une époque un peu plus lointaine,

Pour toutes ces tasses de thé que nous avons partagées et les petites pauses à la cafet,

Pour l'aide précieuse qu'elle m'apporte encore aujourd'hui,

A tous ceux de la fac, Charlotte, Mathilde, Matthieu, Claire P., Louisa, qui ont permis de vivre l'aventure de la fac et des études supérieures de cette si belle façon,

A Mathilde, Johan et leur petite tribu, et aux bons moments qu'on a partagé ensemble autour d'un plateau de jeu,

A Elia et Clément,

A la pharmacie de Lodi, irremplaçable,

A Céline, Fabienne, Florence, Jenny, Monsieur Pisano et Léa,

Pour m'avoir formée de la meilleure des façons, dans une ambiance formidable,

A ces moments que nous avons partagés, les bons souvenirs et les souvenirs plus douloureux,

Et à ceux que nous continuerons de partager ...

A ces derniers mois riches en émotions, en rebondissements,

A ceux qui ont à un moment donné croisé ma route et su être de bons conseils, un soutien, une motivation,

A tous ces petits bouts de chou qui nous ont rejoints depuis le début de ce projet, et à tous ceux à venir.

Parce que tout a commencé au lycée et sur les bancs de l'amphi 1, et à la coloc' P1, il est temps de mettre un terme à ces années étudiantes.

C'est avec un réel soulagement que j'achève ce travail.

Il est temps à présent de me consacrer au reste de ma vie, à de nouveaux projets et de nouvelles aventures.

A mon {PiouPiou} qui arrivera bientôt ...

« L'université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Les opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

SOMMAIRE

CORPS ENSEIGNANT DE LA FACULTE DE PHARMACIE DE L'UNIVERSITE AIX-MARSEILLE.....	2
REMERCIEMENTS	8
SOMMAIRE	13
TABLE DES ILLUSTRATIONS	17
ABREVIATIONS	18
INTRODUCTION	22

PARTIE 1 DEVELOPPEMENT DU MEDICAMENT

1. PRESENTATION	24
2. CYCLE DE VIE D'UN MEDICAMENT	25
3. DEVELOPPEMENT NON CLINIQUE.....	27
3.1. OBJECTIFS	27
3.2. EXPERIMENTATION IN VITRO	28
3.2.1. Pharmacologie in vitro	28
3.2.2. Toxicologie in vitro	28
3.2.3. Pharmacocinétique in vitro	29
3.2.4. Aspect matériel	29
3.3. EXPERIMENTATION IN VIVO.....	30
3.3.1. Toxicologie animale et évaluations de sécurité.....	31
3.3.1.1. Toxicité Aigüe par administration unique	31
3.3.1.2. Toxicité chronique après administrations répétées.....	32
3.3.1.3. Génotoxicité	33
3.3.1.4. Reprotoxicité	34
3.3.2. Pharmacocinétique animale.....	34
3.3.2.1. ADME, Absorption	35
3.3.2.2. ADME, Distribution.....	36
3.3.2.3. ADME, Métabolisation	36
3.3.2.4. ADME, Elimination	37
4. RECHERCHE IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE ET DEVELOPPEMENT CLINIQUE	38
4.1. CADRE REGLEMENTAIRE	38

4.2.	LES ACTEURS DE LA RECHERCHE	41
4.2.1.	<i>Promoteur</i>	41
4.2.2.	<i>Investigateur</i>	42
4.2.3.	<i>Patient</i>	43
4.2.4.	<i>Pharmacien</i>	43
4.3.	LES ESSAIS CLINIQUES	44
4.3.1.	<i>Phase I</i>	46
4.3.2.	<i>Phase II</i>	46
4.3.3.	<i>Phase III</i>	46
4.3.4.	<i>Phase IV</i>	47

PARTIE 2 PHYSIOLOGIE

1.	HEMATOLOGIE	48
1.1.	ÉRYTHROPOÏÈSE	48
1.2.	STRUCTURE ET PROPRIETES DU GLOBULE ROUGE	49
1.3.	SUIVI DE LA LIGNEE ROUGE	49
1.4.	HEMOLYSE	51
2.	IMMUNOLOGIE	53
2.1.	SYSTEME IMMUNITAIRE	53
2.1.1.	<i>Bases d'immunologie</i>	53
2.1.2.	<i>Antigène</i>	55
2.1.3.	<i>Lymphocytes B</i>	56
2.1.4.	<i>Immunoglobulines et Anticorps</i>	57
2.1.4.1.	Généralités	57
2.1.4.2.	Les immunoglobines γ IgG	58
2.1.4.3.	Les anticorps monoclonaux thérapeutiques	59
2.2.	LE COMPLEMENT	60
2.2.1.	<i>Généralités</i>	60
2.2.2.	<i>Activation des voies</i>	61
2.2.2.1.	Voie classique	61
2.2.2.2.	Voie des Lectines	62
2.2.2.3.	Voie alterne	63
2.2.3.	<i>Voies effectrices du complément</i>	63
2.2.3.1.	Voie d'amplification	63
2.2.3.2.	Voie finale commune	63

2.2.4.	Régulation d'un système autocontrôlé.....	64
--------	---	----

PARTIE 3 HPN et SHUa

1.	L'HEMOGLOBINURIE PAROXYSTIQUE NOCTURNE.....	66
1.1.	GENERALITES	66
1.2.	TABLEAU CLINIQUE	66
1.3.	PHYSIOPATHOLOGIE	68
1.4.	DIAGNOSTIC	69
1.5.	TRAITEMENTS HISTORIQUES	70
1.5.1.	Traitements de soutien.....	70
1.5.2.	Allogreffe.....	71
2.	SYNDROME HEMOLYTIQUE ET UREMIQUE ATYPIQUE	72
2.1.	SHU TYPIQUE	72
2.2.	SHU ATYPIQUE	74
2.2.1.	Clinique.....	74
2.3.	GENETIQUE	77
2.3.1.	Mutation du Facteur H	77
2.3.2.	Anticorps anti-facteur H	78
2.3.3.	Mutation du Facteur I.....	78
2.3.4.	Mutation de MCP (=CD46)	78
2.3.5.	Mutation du C3 ou facteur B	79
2.4.	TRAITEMENTS	79
2.4.1.	Avant l'eculizumab	79
2.4.1.1.	Plasmathérapie	79
2.4.1.2.	Transplantation	80
2.4.2.	Depuis l'eculizumab.....	81

PARTIE 4 SOLIRIS® ECULIZUMAB

1.	PRESENTATION	82
2.	DEVELOPPEMENT DANS L'HEMOGLOBINURIE PAROXYSTIQUE NOCTURNE	83
2.1.	PRODUCTION DE L'ECULIZUMAB	83
2.2.	ETUDES PRECLINIQUES.....	84
2.3.	PRINCIPALES CARACTERISTIQUES	85

2.3.1.	<i>Pharmacocinétique.....</i>	85
2.3.2.	<i>Posologies et mode d'administration.....</i>	86
2.3.3.	<i>Contre-indications et mises en garde.....</i>	86
2.3.4.	<i>Effets indésirables.....</i>	86
2.4.	ETUDES CLINIQUES.....	86
3.	DEVELOPPEMENT DANS LE SHUA.....	88
3.1.	GENERALITES.....	88
3.2.	POSOLOGIES ET MODES D'ADMINISTRATION.....	88
3.2.1.	<i>Chez l'adulte.....</i>	88
3.2.2.	<i>Population pédiatrique.....</i>	89
3.2.3.	<i>Critères d'efficacité.....</i>	89
3.2.4.	<i>Précautions d'emploi et effets indésirables.....</i>	90
3.3.	CAS APPLIQUE EN PEDIATRIE.....	90
3.3.1.	<i>Ouverture du Centre Marseille Timone Enfants.....</i>	90
3.3.2.	<i>Cas pédiatrique.....</i>	92
3.3.2.1.	Histoire de la maladie.....	92
3.3.2.2.	Evolution.....	94
	CONCLUSION.....	96
	BIBLIOGRAPHIE.....	98
	ANNEXES.....	102

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 Cycle de Vie du Médicament	26
Figure 2 ADME et paramètres pharmacocinétiques [10]	35
Figure 3 Différentes catégories de la Recherche Clinique en France [12]	41
Figure 4 Hématopoïèse physiologique [15]	48
Figure 5 Les voies physiologiques de l'hémolyse intra-tissulaire [16]	51
Figure 6 Les voies de l'hémolyse intravasculaire [16]	52
Figure 7 Structure d'une Immunoglobuline [19]	58
Figure 8 Les quatre grands types d'anticorps monoclonaux [21]	60
Figure 9 Les voies d'activation du complément [22]	61
Figure 10 Voies du système du complément, activation et inhibition [23]	65
Figure 11 Localisations et Manifestations cliniques de l'HPN [25]	67
Figure 12 Diagnostic différentiel du SHUa et autres MAT	75
Figure 13 Technique de production des Hybridomes ^[37]	84
Figure 14 Histoire du Soliris® dans le SHU [38]	88
Figure 15 Evolution des critères du SHUa chez L. après injection de Soliris® (données AP-HM, service Néphrologie pédiatrique)	94

Tableau 1 Synthèse d'un essai clinique [14]	45
Tableau 2 Numération globulaire et constantes de la lignée rouge (adulte) à l'hémogramme.....	50
Tableau 3 Manifestations de l'Hémolyse [17]	53
Tableau 4 Réponse immunitaire à différents antigènes	56
Tableau 5 Nomenclature internationale simplifiée aux différentes catégories d'anticorps monoclonaux [20]	60
Tableau 6 Principales caractéristiques cliniques des patients atteints de SHUa selon l'anomalie du complément.....	77
Tableau 7 Posologies et modalités d'administration chez le patient HPN adulte (≥18ans).....	86
Tableau 8 Posologies et modes d'administration de l'eculizumab dans le SHUa – Adulte.....	89
Tableau 9 Schéma d'administration de l'eculizumab dans la population pédiatrique de poids ≤40 kg dans le SHUa et l'HPN.....	89

ABBREVIATIONS

Ac	Anticorps
AcM	Anticorps Monoclonal
ADCC	Antibody Dependant Cell Cytotoxicity)
ADME	Système Absorption Distribution Métabolisation Elimination
ADN	Acide DésoxyriboNucléique
Ag	Antigène
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
AP-HM	Assistance Publique Hôpitaux de Marseille
ARC	Attaché de Recherche Clinique
ASMR	Amélioration au Service Médical Rendu
BCR	B-Cell Receptor
BD	Biodisponibilité
BFP	Barrière Foeto-Placentaire
BHE	Barrière Hémato-Encéphalique
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
BPL	Bonnes Pratiques de Laboratoire
CAM	Complexe d'Attaque Membranaire
CDCC	Complement Dependant Cell Cytotoxicity
CEE	Communauté Economique Européenne
CFH	Facteur H du complément
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CIC	Centre d'Investigations Cliniques
CMF	Cytométrie en Flux

CMH	Complexe Majeur d’Histocompatibilité
CPA	Cellule Présentatrice de l’Antigène
CPP	Comité de Protection des Personnes
CSP	Code de la Santé Publique
CTD	Common Technical Document
Da	Dalton
DCI	Dénomination Commune Internationale
DL₅₀	Dose Létale 50
DM	Dispositif Médical
DMT	Dose Maximale Tolérée
EHEC	<i>Escherichia coli</i> EntéroHémorragique
EI	Effet Indésirable
EMA	Agence européenne des Médicaments
EP	Echanges Plasmatiques
EPO	Erythropoïétine
FB	Facteur B
FDA	Food & Drug Administration
FH	Facteur H
GB	Globule Blanc
GPI	Glycosyl Phosphatidyl-Inositol
GR	Globule Rouge
GVH	Maladie du greffon contre l’hôte
HAD	Hospitalisation à Domicile
HAS	Haute Autorité de Santé
Hb	Hémoglobine
HPN	Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne

HTAP	Hypertension Artérielle Pulmonaire
IA	Immunité Acquise
ICH	International Conference of Harmonization
Ig	Immunoglobuline
	_ IgG Immunoglobuline, isotype G
II	Immunité Innée
Inserm	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
InVS	Institut de Veille Sanitaire
IPC	Institut Paoli Calmette
IRA	Insuffisance Rénale Aigue
IRC	Insuffisance Rénale Chronique
IRT	Insuffisance Rénale Terminale
IV	Intraveineuse
LDH	Lactates-Déshydrogénase
LEEM	Les Entreprises du Médicament
LPS	Lipopolysaccharide
Ly B	Lymphocytes B
Ly T	Lymphocytes T
MAT	MicroAngiopathies Thrombotiques
MBL	Mannan Binding Lectin
MCP	Membrane Cofactor Protein
MGG	May-Grunwald Giemsa
MO	Moelle Osseuse
NFS	Numération Formule Sanguine
PA	Principe Actif
PD	Pharmacodynamie

PE	Précautions d'emploi
PFC	Plasma Frais Congelé
PK	Pharmacocinétique
PTT	Purpura Thrombotique Thrombocytopénique
RCP	Résumé des Caractéristiques Produit
RIPH	Recherche Impliquant la Personne Humaine
R&D	Recherche et Développement
RSA	Relation Structure Activité
SHU	Syndrome Hémolytique Urémique
SI	Système immunitaire
SMR	Service Médical Rendu
STP	Suivi Thérapeutique Pharmacologique
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VGM	Volume Globulaire Moyen
VO	Voie Orale

INTRODUCTION

L'évolution de la médecine et le développement de l'industrie pharmaceutique au début du XX^{ème} siècle ont permis une réelle avancée de l'espérance de vie de la population, notamment grâce à la découverte des antibiotiques.

Dans un second temps, les avancées dans le domaine scientifique et de la génétique et ont donné un nouvel essor à la recherche industrielle. Ce qui a permis la mise au point et la distribution à grande échelle des grandes classes thérapeutiques que nous connaissons aujourd'hui dans le traitement du diabète, de l'hypertension artérielle ...

La fin du XX^{ème} siècle et l'émergence de nouvelles disciplines comme la pharmacogénomique ou la pharmacocinétique marquent un nouveau tournant dans la connaissance de l'individu et de son métabolisme. Ceci aboutissant à une amélioration de la prise en charge des malades et à une médecine de plus en plus individualisée.

Depuis les années 1980, on assiste à une révolution dans l'univers du médicament : l'apparition du biomédicament, à distinguer du médicament traditionnel, de synthèse chimique.

Ces jeunes biothérapies sont en fait des médicaments produits à partir d'organismes vivants ou de composants cellulaires de ces organismes. Ce sont de grosses molécules à la structure complexe et produites le plus souvent grâce à des techniques de génie génétique. On compte parmi elles : les vaccins, les protéines recombinantes et les anticorps monoclonaux (AcM) qui nous intéresseront plus particulièrement ici.

Au cours du premier semestre 2014, les AcM représentaient 17% du marché du Biomédicament (classification pharmacologique), derrière les vaccins (35%). [1]

Pendant mon année d'externat au sein du service de dialyse pédiatrique du Pr Tsimaratos et de son équipe (CHU Marseille Timone-Hopital Enfants), j'ai pu observer et prendre conscience de l'impact de la dialyse au quotidien dans une vie d'enfant.

Face à la menace d'une dialyse prolongée chez l'enfant atteint de SHUa, j'ai pu m'intéresser plus particulièrement à l'un des traitements à l'essai, le Soliris® ou eculizumab. Les essais en cours ouvraient l'espoir d'épargner sa fonction rénale et une mise en dialyse dans la jeune enfance dans une maladie jusque-là sans alternative curative.

Cet anticorps monoclonal déjà commercialisé et indiqué dans le traitement de l'Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne (HPN) a fait l'objet d'un nouvel essai clinique dans le cadre du développement d'une nouvelle indication dans le traitement d'une maladie rare, le Syndrome Hémolytique et Urémique atypique en pédiatrie.

Nous chercherons ici à mettre en avant les enjeux et les difficultés pour développer une biothérapie dans le cadre d'une maladie rare chez l'enfant.

Dans un premier temps, nous traiterons du développement général d'un médicament.

Dans un second temps, nous rappellerons quelques notions nécessaires à la compréhension des pathologies traitées par l'eculizumab.

L'hémoglobinurie Paroxystique Nocturne et le Syndrome Urémique et Hémolytique atypique seront détaillés dans la troisième partie.

Enfin, nous aborderons le cas particulier des essais cliniques du Soliris® à travers l'inclusion d'une patiente pédiatrique dans l'essai C10-003 sur le centre Timone Enfants.

PARTIE 1 - DEVELOPPEMENT DU MEDICAMENT

1. Présentation

Selon le code de la santé publique (CSP) art. 5111-1 [2] « *un médicament est défini par toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique* ».

De manière générale, il faut compter entre 10 et 20 ans de R&D [3] pour aboutir à une commercialisation du médicament. Le coût moyen [4] estimé d'une telle innovation se situe autour de 1 milliard d'euros (0,78 milliard en 2011 selon le LEEM).

Dans le cadre de ce travail, nous avons choisi d'éluder le détail des contraintes liées aux obligations réglementaires administratives (CTD, ...), ainsi que les démarches attachées aux prises de décisions indispensables à la viabilité économique d'un tel projet.

L'eculizumab (DCI) commercialisé sous le nom de Soliris® est un biomédicament. Développé par le laboratoire américain Alexion, la substance active est un anticorps monoclonal humanisé. Cette protéine biologique complexe est obtenue par ADN recombinant.

Anticorps anti-C₅ classé parmi les immunosuppresseurs, l'eculizumab agit comme un immuno-modulateur. Il permet un contrôle de la réponse immunitaire en intervenant sur des mécanismes régulateurs complexes.

Sur le marché, l'eculizumab se positionne comme inhibiteur et cible de façon spécifique la voie terminale du complément en se liant à sa fraction C₅.

En juin 2007, la HAS (Haute Autorité de Santé) accorde au Soliris® sa première autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement de patients atteints d'Hémoglobinurie

Paroxystique Nocturne (HPN). Son utilisation est alors restreinte aux patients ayant connu des antécédents de transfusion sanguine.

Le Soliris® est un médicament particulier à différents égards. Il appartient non seulement au groupe des biothérapies, mais il fait également partie de la petite famille des médicaments orphelins, traitant les maladies rares. [5]

Selon les réglementations et textes européens en vigueur, une maladie est rare :

- Si le nombre de patients atteints est inférieur à 5/10 000
- Si elle présente un caractère de gravité par son aspect invalidant, une évolution létale, ou une manifestation grave et chronique.

La plupart du temps hélas, une maladie rare est aussi une maladie orpheline. Elle est alors définie comme une maladie rare pour laquelle aucun traitement n'est disponible. Le médicament orphelin répond donc à la définition première du médicament, appliquée au cas de la maladie orpheline.

Devant de tels chiffres, les industriels du médicament se montrent réticents à développer des traitements pour ces maladies. Au vu de la faible proportion de patients atteints et donc à la petite taille du marché de commercialisation potentiel, les sommes investies en travaux de recherche et développement (R&D) semblent difficilement amortissables.

Pourtant les laboratoires pharmaceutiques s'y voient fortement incités par les instances réglementaires qui allouent des subventions spécifiques.

Sur étude des dossiers, l'EMA accorde ou non le statut de médicament orphelin : l'eculizumab a pu obtenir ce statut.

2. Cycle de vie d'un médicament

Tout développement d'un médicament (Figure 1 Cycle de Vie du Médicament) est soumis aux normes internationales ICH (International Conference of Harmonization). Celles-ci permettent d'atténuer les différentes exigences qu'il peut exister entre les agences réglementaires internationales et facilitent ainsi une commercialisation du médicament sur le plan international (Europe-EMA, Japon, Usa-FDA).

Les autorités d'enregistrement imposent les conditions opératoires à mettre en œuvre et évitent ainsi la remise en question des résultats et conclusions obtenus. Depuis une trentaine d'années maintenant, les firmes standardisent leurs protocoles et mettent en place les bonnes pratiques de laboratoire, bonnes pratiques cliniques, ...

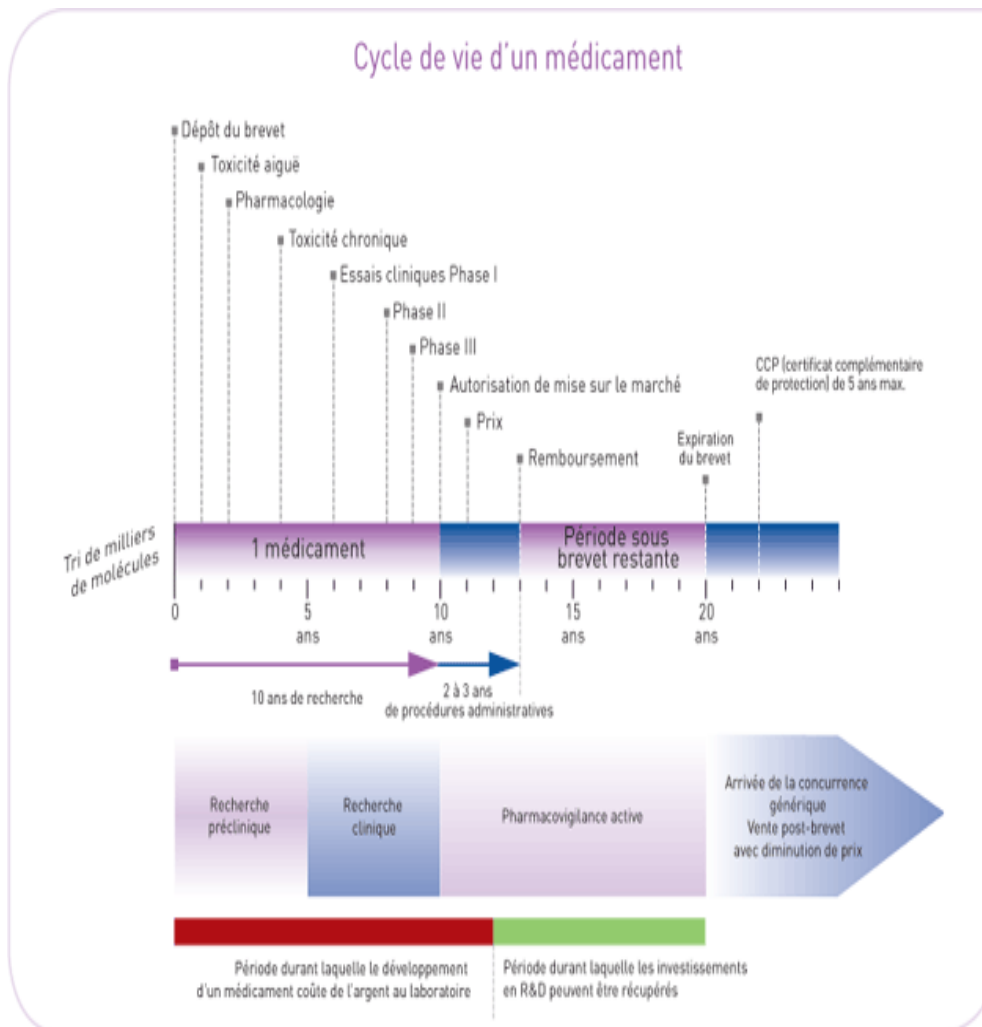


Figure 1 Cycle de Vie du Médicament

La mise sur le marché d'un médicament traduit le succès du développement et résulte d'une étroite collaboration entre les différents départements (recherche, finance, marketing, galénique ...).

Pour chacun des secteurs du développement, les objectifs sont clairement établis au préalable et le travail doit être coordonné pour aboutir au résultat final.

Soumis à une course contre le temps et dans un souci de viabilité économique, les résultats sont étudiés en permanence et doivent être associés à des prises de décisions

indispensables (décider de l'arrêt de la recherche sur une molécule si les résultats ne sont pas ceux escomptés ...).

Cette décision peut survenir à tout moment, motivée par la mise à jour de problèmes pour lesquels la résolution est difficile (survenue d'un problème majeur dans la formulation de la molécule, mauvaise biodisponibilité pour un traitement prévu en VO ..., métabolites toxiques dont on ne peut empêcher la formation, toxicité d'organe insoupçonnable ...). Pour le développeur, il s'agit là d'une prise de risque contrôlé.

Sur 10 000 molécules sélectionnées au début de la recherche, une seule parviendra à franchir toutes les étapes de ce long et coûteux processus. Pour cette molécule d'intérêt, le laboratoire devra apporter les preuves de son innocuité, son efficacité à travers toute une série de tests pour prétendre à sa commercialisation.

Une fois l'AMM obtenue, le médicament restera surveillé lors d'une phase post-commercialisation (phase IV) : pharmacovigilance.

Dans le cas du Soliris®, c'est la pathologie qui s'est imposée comme point de départ : ici l'Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne. Au début de la recherche, on ne connaissait que les balbutiements des mécanismes de sa physiopathologie. L'objectif était de parvenir à corriger l'anomalie identifiée : la dérégulation du système du complément.

3. Développement non Clinique

3.1. Objectifs

Les études non cliniques sont un prérequis, scientifique et éthique, pour satisfaire aux exigences d'une première administration humaine⁶ et doivent être débutées avant la phase I des essais cliniques. [7]

Les données obtenues en « préclinique » sont essentielles pour garantir une marge de sécurité satisfaisante à l'utilisation du futur médicament et permettre la poursuite de son développement.

Généralement, ces tout premiers tests sont réalisés dans la première année de « vie » du candidat-médicament et sont réalisés in vitro ou sur animaux.

Efficacité, Sécurité, Pharmacocinétique sont les maîtres mots à ce stade. On cherche à connaître l'intervalle d'innocuité du produit, et en cas de toxicité, à évaluer qu'elles seraient les fonctions et organes atteints.

Cette première approche du développement doit permettre de dégager les grandes lignes des caractéristiques pharmacodynamiques (PD), pharmacocinétiques et toxicologiques. Pour cela, elle nécessite la mise en œuvre de tests codifiés, notamment in vitro.

3.2. Expérimentation in Vitro

Les modèles in vitro sont définis comme l'ensemble des techniques expérimentales utilisant des systèmes biologiques d'origine humaine ou animale. On utilise des organes isolés, des cellules, des tissus ou des fractions subcellulaires.

Ces modèles in vitro ont l'avantage de pouvoir être mis en place très rapidement, à moindre coût et garantissent l'obtention des premiers résultats dans l'année suivant leur initiation.

3.2.1. Pharmacologie in vitro

Avec la pharmacologie in vitro, on cherche à mettre en évidence si oui ou non la molécule pourra atteindre la réponse pharmacologique envisagée, à comprendre les mécanismes d'action et les voies de signalisation mises en jeu.

A ce stade, on caractérise les relations structurelles de la molécule et les activités liées à celles-ci (RSA), les liaisons protéiques, les degrés d'affinité entre les récepteurs ...

On s'assure alors que l'activité identifiée corresponde effectivement aux besoins mis en avant dans le projet initial.

In vitro, les tests sont réalisés sur des systèmes isolés qui ne sont que peu représentatifs d'une physiologie plus réaliste. Dans l'organisme, la molécule sera soumise à un ensemble de facteurs tels que hormones, stress, stimuli, interaction de plusieurs organes les uns avec les autres ... Ces modèles montrent leurs limites et imposent des analyses complémentaires.

3.2.2. Toxicologie in vitro

Les épreuves de toxicologie in vitro sont partie intégrante du cahier des charges pour valider le dépôt de dossier d'AMM. Tout est mis en œuvre pour déceler le moindre potentiel cancérigène de la substance étudiée.

Bien que les tests toxicologiques commencent très tôt, l'ensemble des informations qu'ils fournissent ne seront disponibles qu'après des études longues chez l'animal et ne prennent fin qu'en bout de développement.

L'évaluation du potentiel génotoxique du futur médicament est fondée sur la synthèse des données aux différents tests. Parfois, des résultats peu favorables lors des études préliminaires de toxicité imposent l'arrêt immédiat de la recherche et sont une cause majeure de l'interruption du développement.

Ces études in vitro, pharmacologiques ou toxicologiques, sont intéressantes par leur nature prédictive. En toxicologie notamment, elles peuvent révéler des toxicités qui ne pourraient survenir qu'à un stade bien plus avancé dans le développement.

3.2.3. Pharmacocinétique in vitro

Toujours motivée par la rentabilité économique, l'analyse des données PK intervient de plus en plus précocement dans la vie de la molécule.

Elle permet là encore d'éviter de mauvaises surprises plus tard. En 1998, 40% des arrêts de développement ont été causés par une PK défavorable.

Divers modèles ont été élaborés pour simuler les paramètres PK :

- modèle de résorption digestive,
- système de dialyse à l'équilibre étude de la fixation protéique (distribution tissulaire),
- étude de la clairance in vitro,
- mise en place de modèles informatiques pour permettre extrapolation ...

Un des intérêts principaux est la prédiction des enjeux majeurs cela permet également le choix des espèces dans les tests PK in vivo.

3.2.4. Aspect matériel

L'industriel ne peut se permettre d'attendre la fin du travail d'études pour savoir si le médicament peut se conformer aux normes de la commercialisation.

Outre l'approfondissement des connaissances scientifiques sur la molécule d'intérêt, c'est à ce stade qu'on étudie la faisabilité de la mise en production à l'échelle industrielle.

On détaille le caractère chimique de la molécule : critères de stabilité, niveau de pureté...

À cela, on s'assure de sa mise en formulation : obtenir une voie d'administration conforme à l'usage que l'on souhaite avoir. Par exemple, il faut avoir une biodisponibilité acceptable pour un traitement destiné à être administré par voie orale ...

En parallèle à l'étude des propriétés mêmes du candidat-médicament et avant même la fin des tests de sécurité, on se concentre sur la galénique à formuler.

3.3. Expérimentation In Vivo

Cette phase de tests chez l'animal est souvent nommée « préclinique » à tort. Dans la pratique, il est impossible d'attendre l'ensemble des résultats toxicologiques pour débiter les études chez l'homme : études dites cliniques.

Certains niveaux de la recherche non clinique se dérouleront donc en même temps que le développement clinique.

Certains de ces tests présentent un caractère obligatoire pour la constitution du dossier. La plupart de ces éléments indispensables peuvent relever d'un caractère bibliographique.

Les données de la pharmacocinétique animale par contre doivent impérativement être connues avant toute administration chez l'homme.

Pour être commercialisé, le médicament doit justifier d'un bénéfice apporté au patient supérieur au risque que son utilisation pourrait engendrer. Ainsi, un des points majeurs du développement consiste à démontrer :

$$R = \frac{\text{Bénéfice}}{\text{Risque}} \geq 1$$

En premier lieu, on cherche à définir ce rapport chez l'animal.

Toutes les évaluations de toxicité doivent être menées en parallèle chez deux espèces animales, généralement un rongeur et un non rongeur.

Si les deux espèces choisies présentent des toxicités à l'administration du médicament, on suspectera très probablement une toxicité chez l'homme. Dans ce cas, on interrompra le déroulement de l'étude.

3.3.1. Toxicologie animale et évaluations de sécurité

« Toutes les choses sont poisons et rien n'est sans poison ; la dose seule fait que quelque chose n'est pas un poison. » (Paracelse – Siben defensiones 1537)

La toxicité est définie par un ensemble de paramètres :

- la *dose administrée*, permet d'identifier l'existence d'un effet seuil ou une absence de seuil toxique ;
- la *fréquence* d'administration ;
- la *durée totale* d'exposition de l'organisme à la substance.

Certaines substances sont toxiques à partir d'un certain seuil, d'autres le seront immédiatement. Quoi qu'il en soit le risque de toxicité augmente avec la durée de l'exposition. C'est ce que l'on cherche à déterminer lors de cette phase de tests, qui se doit de répondre aux Bonnes Pratiques de Laboratoires (BPL) et de l'expérimentation. [8]

3.3.1.1. Toxicité Aigüe par administration unique

Cette réalisation obligatoire fait partie des tout premiers tests à effectuer.

« Etude qualitative et quantitative des phénomènes toxiques et de leur apparition en fonction du temps après administration unique de la substance ou d'une association de substances. » [9]

L'étude par administration unique permet d'estimer une dose létale 50 (DL₅₀). Elle correspond à la dose administrée entraînant le décès de 50% des animaux de l'échantillon, pendant un temps déterminé.

En pratique, on définit une DL₅₀ approximative de façon à déterminer un ordre de grandeur des quantités nécessaires pour obtenir une dose efficace chez l'homme (gramme, mg ou µg, ...)

Aujourd'hui, la détermination de la DL₅₀ ne revêt plus un caractère obligatoire à la constitution du dossier d'AMM mais reste une source d'informations importante.

Toutefois, ce paramètre reste encore utilisé surtout dans l'étude des molécules à marge thérapeutique étroite (anticancéreux, antiépileptiques, ...). Il nécessite énormément de

ressources (animaux, moyens d'euthanasie, temps nécessaire aux autopsies ...) ce qui constitue son principal défaut.

L'harmonisation des pratiques à l'international impose de réaliser le test de toxicité aiguë sur deux espèces mammifères différentes. Pour l'une des 2 espèces au moins, il faut la présence des 2 sexes dans la population échantillonnée. Ce qui permet d'exclure une toxicité liée au sexe.

L'administration de la substance devra se faire selon deux voies distinctes : la voie parentérale le plus souvent et celle pressentie pour l'administration chez l'homme.

Les animaux spécimen échantillonnés sont surveillés sur une période de 14 jours au minimum. On contrôle différents paramètres préétablis : niveau cardiovasculaire, respiratoire, comportemental, mortalité ...

Peu réaliste dans une situation thérapeutique, la toxicité aiguë mime un surdosage.

On cherche à identifier les effets indésirables majeurs et quelles en seraient les répercussions : organes, tissus ou type de cellules atteints en première ligne.

On caractérise ainsi les effets à court terme de la molécule et on commence à en dégager les premières extrapolations pour l'homme.

3.3.1.2. Toxicité chronique après administrations répétées

D'obligation réglementaire, les études de toxicité chronique prennent du temps et se déroulent encore alors que l'essai chez l'homme a déjà commencé.

On cherche la dose maximale que l'on peut administrer de façon répétée sur une période définie (plusieurs semaines, mois ou années) sans engendrer d'effet indésirable (EI).

On recherche ensuite l'apparition d'altérations fonctionnelles par des examens anatomo-pathologiques.

L'administration chronique tend à se rapprocher d'une situation plus réaliste et plus proche de l'utilisation thérapeutique envisagée.

En pratique, les tests sont conduits chez 2 espèces mammifères, dont une de rongeurs pour lesquels on détermine à l'avance les protocoles d'administration et leur fréquence.

Ces expérimentations et leurs résultats permettront l'extrapolation des données chez l'homme. Chaque animal constituant le lot est surveillé sur le plan clinique, biologique et paraclinique.

L'ensemble de ces données permet d'établir le coefficient de sécurité. Il sert à établir une comparaison de la sécurité d'utilisation entre deux espèces ou entre deux voies d'administration.

$$\text{Coefficient de sécurité} = \frac{\text{dose ou SSC non toxique admin chez animal}}{\text{dose ou SSC thérapeutique chez l'homme}}$$

On définit également :

- la NOAEL (No Observed Adverse Event Level) la dose la plus élevée pour laquelle on n'observe aucun EI
- la NOEL (No Observed Effect Level) la dose pour laquelle aucun effet, ni thérapeutique ni toxique, n'est observé.

Ce coefficient varie selon la classe thérapeutique envisagée et permet de dégager une relation dose/effet.

$$\text{Marge de sécurité} = \frac{\text{dose NOAEL}}{\text{dose clinique}} = \frac{\text{exposition NOAEL}}{\text{exposition clinique}}$$

Tous ces facteurs sont déterminés pour sécuriser au maximum la première dose à administrer chez l'homme : la « first-in-human ».

3.3.1.3. Génotoxicité

La génotoxicité est définie comme l'interaction d'un agent extérieur, ici notre médicament, avec le matériel génétique (ADN). Les interactions possibles sont de différents types :

- Mutations géniques, affectant une ou plusieurs paires de bases.
- Aberrations chromosomiques : anomalie de structure du chromosome
- Mutations génomiques, conduisant à une anomalie du nombre de chromosomes.

Les conséquences de ces interactions peuvent entraîner :

- des atteintes somatiques, ayant des conséquences directes pour l'individu lui-même, et donc se manifester sur la génération actuelle. → Risque de cancérogénèse.

Ces études sont longues et coûteuses et ne seront mises en place que dans certaines conditions.

- des atteintes germinales pouvant se manifester par une atteinte sur les générations futures → risque de transmission de maladies génétiques.

3.3.1.4. Reprotoxicité

Une substance peut interagir sur les fonctions de reproduction de l'individu en altérant :

- la fertilité de l'un ou l'autre des deux sexes, ou même les deux,
- le développement embryonnaire et fœtal : effets tératogènes, mort fœtale ...
- le développement post natal : répercussion pondérale, ou plus tard dans la vie de la génération N+1

Suite aux nombreux scandales de l'industrie pharmaceutique, l'étude de reprotoxicité est aujourd'hui systématique. On gardera en tête que, parfois, la portée des tests sur l'animal et l'extrapolation des données en termes de reprotoxicité restent limitées.

A titre d'exemple, la thalidomide utilisée comme anti-nauséeux de la grossesse tristement connu pour des malformations de membres chez les fœtus et aujourd'hui retiré du marché n'a révélé aucun effet tératogène chez l'animal.

A l'inverse, l'aspirine s'est montrée hautement tératogène chez la souris mais n'a révélé aucune toxicité dans son utilisation chez l'homme.

3.3.2. Pharmacocinétique animale

L'étude PK d'une molécule ou d'un médicament permet d'une part de garantir la sécurité des essais cliniques qui vont suivre chez l'homme, d'autre part d'avoir une idée du devenir du médicament dans l'organisme.

La modélisation mathématique est un outil de prédiction d'une partie du comportement du candidat-médicament. L'enjeu est d'obtenir un maximum d'assurances quant à l'efficacité

de la molécule chez l'homme. Cette démarche permet de répondre, en partie, aux problèmes bioéthiques posés par la recherche clinique en général.

La mesure des paramètres PK permet de déterminer le schéma thérapeutique : posologie, schéma d'administration.

Il fixe un seuil d'efficacité, seuil de concentration au-dessus duquel il faut se situer pour obtenir l'effet thérapeutique de la molécule et un seuil de toxicité, celui en dessous duquel on ne décrit pas de signe de toxicité.

(Figure 2 ADME et paramètres pharmacocinétiques)

On assimile la pharmacocinétique à une multitude d'états d'équilibres successifs. On parle de système ADME où chaque phase du système est reliée à un paramètre PK quantifiable.

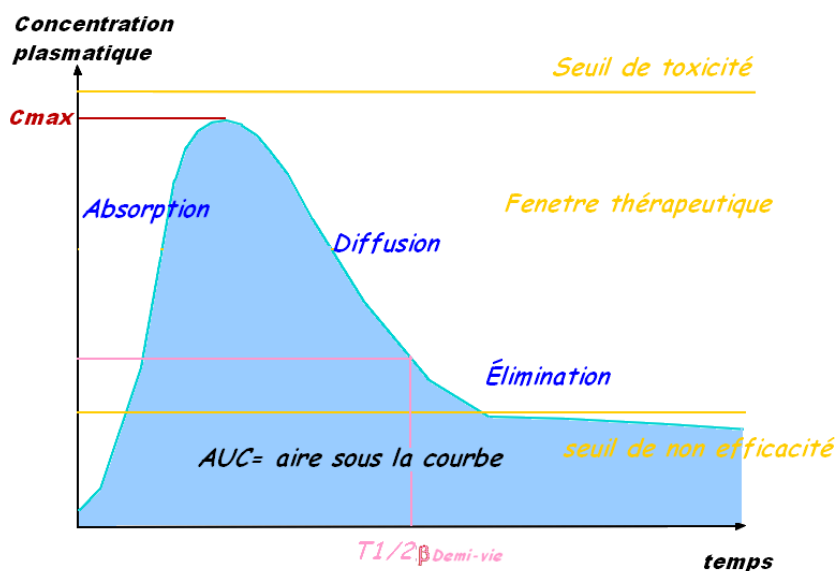


Figure 2 ADME et paramètres pharmacocinétiques [10]

3.3.2.1. ADME, Absorption

L'absorption représente le moment où le médicament atteint la circulation générale après son administration, et le passage des premières membranes biologiques.

La phase d'absorption est soumise à différents paramètres tels que :

- les propriétés physico-chimiques de la molécule,
- la voie d'administration,
- les caractéristiques individuelles du patient lui-même.

Le phénomène d'absorption englobe plusieurs mécanismes distincts dont la résorption et l'effet de premier passage.

La biodisponibilité (BD) est le paramètre PK quantitatif que l'on associe habituellement à l'étape de l'absorption et permet d'évaluer la capacité du médicament à être absorbé par voie orale (VO) essentiellement.

3.3.2.2. ADME, Distribution

La **Distribution** symbolise la répartition du PA dans l'ensemble de l'organisme.

On quantifie ce phénomène au moyen d'un volume virtuel, V_d , le volume de distribution.

La répartition du médicament dans l'organisme à partir de la circulation systémique V_d nous donne une idée de ce que pourrait être le stockage tissulaire.

Entre l'administration de la substance et le moment où celle-ci atteint sa cible dans l'organisme, il peut se produire diverses interactions avec les composants sanguins et plasmatiques :

- le phénomène de fixation aux protéines plasmatiques (la principale étant l'albumine).

La formation d'un complexe Protéine-Médicament pourrait modifier la distribution du médicament. Seule la fraction libre, aussi dite non liée, est considérée comme active et donc apte à franchir les membranes biologiques (BHE, BFP, ...)

La forme liée constitue un pool de réserves dans le compartiment plasmatique et pourra être relarguée de façon plus ou moins contrôlée, risquant alors de perturber l'équilibre établi.

- les propriétés physico-chimiques (pH, ...) de la molécule qui viennent influencer la distribution et le passage des membranes.

3.3.2.3. ADME, Métabolisation

La **Métabolisation** caractérise l'ensemble des processus de détoxification engagés par l'organisme pour éliminer la substance étrangère. Elle peut être directe ou indirecte, et dans ce cas passe par une biotransformation.

Le but des opérations de biotransformation est de faciliter l'élimination du toxique.

Plusieurs processus peuvent être engagés (réaction de fonctionnalisation = métabolisme phase I, réactions de conjugaison = métabolisme de phase II), dont certains entraînent une diminution de la demi vie du produit en circulation.

Le foie est un organe majeur du processus de métabolisation. D'autres sont sollicités comme le rein, le poumon ou la peau, ... Ces transformations sont rendues possibles grâce à un arsenal enzymatique complexe dont le rôle est non négligeable. Une altération des enzymes peut se répercuter sur la capacité de l'individu à se débarrasser des toxiques.

La métabolisation sert à rendre la substance la moins nocive possible pour l'organisme en attendant son élimination.

Dans le cas particulier des prodrogues, il arrive parfois que le métabolite formé soit plus délétère encore.

On comprend alors l'intérêt de tester la PK en amont. Elle permet d'envisager des solutions précoces ou en cas d'impossibilité de stopper le développement.

3.3.2.4.ADME, Elimination

Lors de l'*Elimination*, on se « débarrasse » des xénobiotiques métabolisés précédemment. L'élimination se tient majoritairement dans le rein. Une grande partie des composants de l'organisme est filtrée par le système rénal avant d'évacuer déchets et toxiques.

On peut caractériser le processus d'élimination par la demi-vie d'élimination.

La clairance Cl quantifie l'action du métabolisme. Ce paramètre matérialise le volume, plasmatique ou sanguin, totalement épuré du composé étudié par unité de temps. La clairance s'exprime en $L \cdot h^{-1}$.

L'élimination rénale met en jeu trois processus majoritaires : la filtration dans le glomérule rénal, la réabsorption et la sécrétion qui se tiennent au niveau du tubule rénal. L'intégrité de la fonction rénale est capitale au maintien de l'homéostasie.

Une insuffisance rénale, réversible ou non, aiguë ou chronique impose une adaptation de la posologie et des doses de médicaments éliminés par le rein, au risque de majorer une éventuelle toxicité.

Une fois de plus les variations inter- et intra-individuelles sont nombreuses :

- pathologies rénales,
- co-médication pouvant entrer en compétition sur les processus de sécrétion ou réabsorption (Li),
- modification du pH urinaire ...

De façon minoritaire, l'élimination peut passer, par d'autres voies comme le lait, la sueur, la salive, les poumons ou encore le foie.

L'ensemble des études menées in vitro et conduites chez l'animal permet de dresser un profil de la molécule, sur les caractéristiques pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et toxicologiques.

4. Recherche impliquant la personne humaine et développement clinique

La recherche impliquant la personne humaine est désignée par toute recherche organisée et pratiquée sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales. [11]

Quand l'EC porte sur un médicament, les objectifs principaux sont d'établir ou vérifier les données PK, PD et thérapeutiques (efficacité et tolérance) du médicament ou d'une nouvelle façon d'utiliser un traitement déjà connu.

De façon plus pragmatique, l'essai clinique doit apporter des résultats à la question scientifique posée au début des travaux, sans faire courir de risque inutile à la personne volontaire pour la recherche.

La protection du patient est au cœur des objectifs de la Recherche chez l'Homme et tout est mis en œuvre pour garantir sa sécurité et assurer son dédommagement devant le risque éventuel ou avéré.

4.1. Cadre Réglementaire

Suite au décret n°2016-1537 du 16 novembre 2016 d'application de la loi n°2012-300 du 5 mars 2012 relative à la Recherche Impliquant la Personne Humaine (RIPH) dite loi Jardé, la classification de la recherche a été complètement revue.

D'ici Octobre 2018, les essais cliniques portant sur les médicaments seront régis par les dispositions de l'union européenne. En attendant, ils sont soumis à la loi Jardé. [12]

(Figure 3 Différentes catégories de la Recherche Clinique en France)

- Recherches interventionnelles

Dans ces nouveaux termes, on parle de recherche interventionnelle dès lors que le protocole nécessite une intervention non justifiée sur la personne et sort du cadre d'une prise en charge habituelle.

Dans le cas d'une recherche portant sur un médicament, la recherche est soumise à l'autorisation de l'ANSM [13] (volet scientifique, méthodologique et de la sécurité) et à l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes, CPP (volet méthodologique, éthique et juridique du projet)

Une fois le protocole ouvert, l'ANSM reste tenue informée des EI et EI graves ou inattendus pendant toute la durée de la recherche et reste susceptible de remettre en cause la sécurité des personnes se prêtant à la recherche à tout moment.

La vigilance a été renforcée sur les essais cliniques chez le volontaire sain et lors des phases de 1^{ères} administrations chez l'Homme portant sur des produits de santé. [14]

- Recherches interventionnelles à risques et contraintes minimales

Les recherches interventionnelles à risques et contraintes minimales sont répertoriées dans une liste établie par le ministre de la santé. [15]

Elles nécessitent un avis favorable du CPP mais ne requièrent plus l'autorisation systématique de l'ANSM. L'Agence doit être avisée de la recherche ainsi que du retour de l'avis favorable du CPP.

Le consentement par écrit du patient est impératif. Une assurance doit être contractée au même titre que dans le cadre d'une recherche interventionnelle.

A titre d'exemple, pour les prélèvements biologiques, les volumes maximaux cumulés doivent être connus dès le début de l'inclusion au protocole.

- Recherches non interventionnelles

Les recherches non interventionnelles n'impliquent aucune modification dans la procédure habituelle des soins subis par le patient. Elles ne doivent comporter aucun risque ni contrainte pour le patient.

Les données rétrospectives de santé ou se rapportant aux collections biologiques ne sont pas considérées comme impliquant la personne humaine et ne sont donc pas soumises aux réglementations de la loi Jardé.

Le Comité de Protection des Personnes a la charge de la protection des personnes se prêtant à la recherche. Suite aux nouvelles dispositions de la loi Jardé, son rôle a été redéfini. [16]

Personne de droit public, il se compose d'un collège technique de professions médicales et scientifiques et d'un collège social. C'est la seule instance éthique apte à donner son avis sur la recherche chez l'Homme.

Son avis favorable est indispensable pour débiter tout essai.

Le CPP est à présent désigné de façon aléatoire et n'est plus nécessairement celui attaché au CHU dans lequel se déroule le protocole.

DÉMARCHES RÉGLEMENTAIRES EN FONCTION DU PROJET

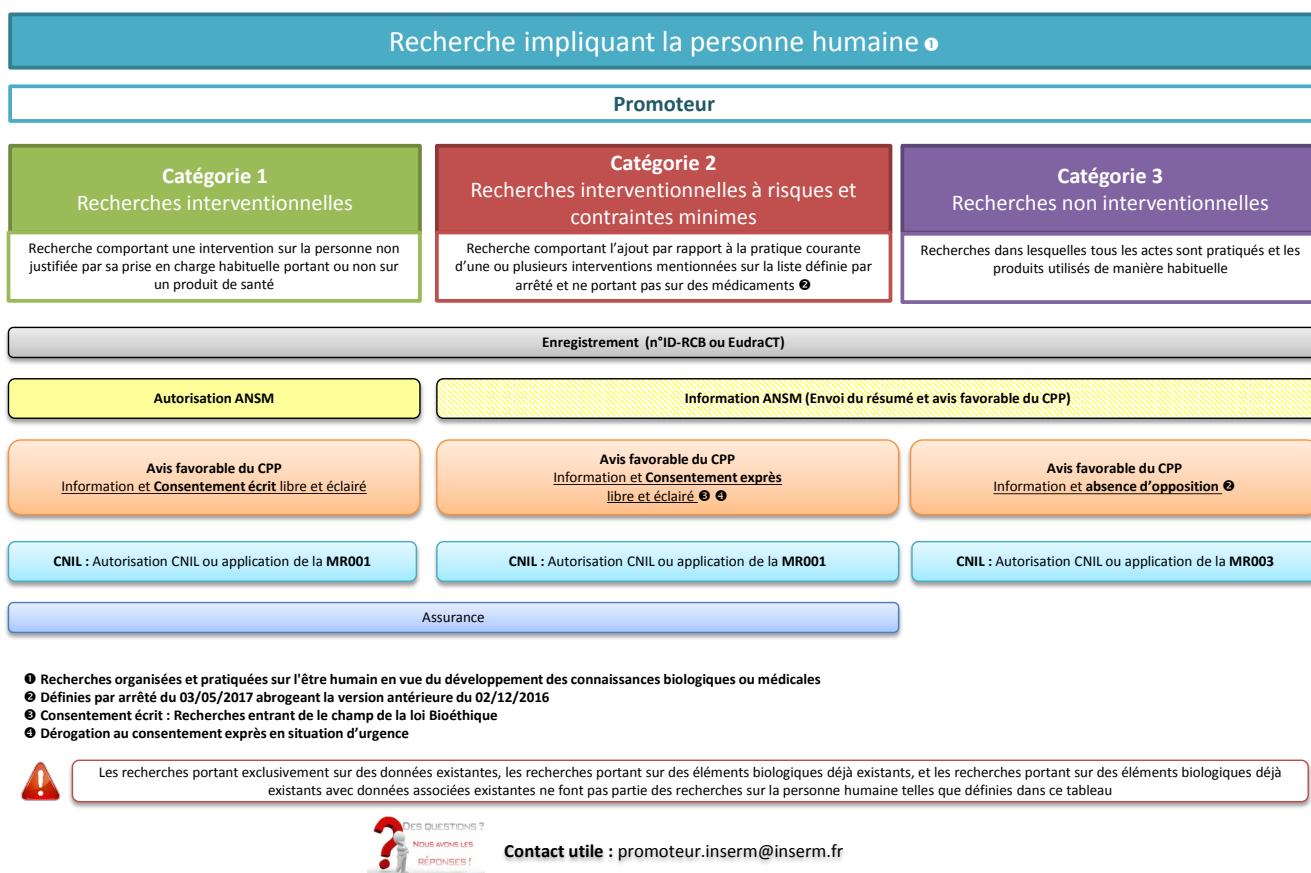


Figure 3 Différentes catégories de la Recherche Clinique en France [17]

4.2. Les acteurs de la recherche

4.2.1. Promoteur

Le promoteur est défini comme la personne physique ou morale prenant l'initiative d'une recherche biomédicale sur l'être humain, qui en assure la gestion et vérifie que le financement est prévu. [11]

Il est en charge de la sélection des investigateurs et assure la qualité de la recherche.

Il vérifie l'exactitude et la bonne circulation des informations et est responsable de la mise en place et du respect des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) des unités thérapeutiques dispensées.

Il gère le financement global de l'étude et se charge de contracter une assurance responsabilité civile. Bien qu'il ait la possibilité de déléguer ses pouvoirs à un tiers prestataire, il restera le seul responsable légal aux yeux des autorités vis à vis de la conformité du protocole.

En cas d'éventuelles conséquences dommageables pour les personnes participantes à la recherche, le promoteur sera tenu pour responsable.

Un promoteur doit être désigné quel que soit le type de recherche engagée.

4.2.2. Investigateur

La ou les personnes physiques qui dirigent et surveillent la réalisation de la recherche sur un lieu sont dénommées investigateurs. [11]

Dans le cas d'une recherche sur un médicament, l'investigateur désigné est un médecin.

L'investigateur doit justifier d'une expérience appropriée dans le domaine de la recherche biomédicale, assure le suivi de la recherche, son contrôle qualité ainsi que son audit.

Il est responsable de la mise en œuvre et du respect des bonnes pratiques cliniques.

Il est en charge de respecter et faire respecter le protocole établi et validé par le CPP et l'ANSM.

L'investigateur contrôle le processus de recueil des données afin que celles-ci soient les plus exactes et complètes possible pour les transmettre au promoteur de l'essai.

En ce qui concerne la sécurité du patient, l'investigateur désigné se doit de déclarer et signaler tout EI qu'il soit rare ou grave, attendu ou non.

Dans le cas d'études menées sur différents centres ou dans plusieurs pays, le promoteur désigne un coordinateur ou investigateur principal.

4.2.3. Patient

Les patients sont placés au cœur de la recherche et leur protection constitue un enjeu majeur dans le développement.

Avant même le début de la phase clinique, le promoteur définit des critères d'inclusion des personnes volontaires dans le protocole d'essai. Les patients seront ensuite recrutés selon ces modalités en fonction des différentes phases du développement clinique.

Avant toute inclusion dans quel que protocole que ce soit, le patient volontaire doit fournir un consentement libre et éclairé attestant de son adhésion au protocole de recherche par écrit.

Les notices destinées aux volontaires, sains ou malades, fournissent les informations relatives à l'étude ainsi que des informations sur les comités de patients, garants de leur protection.

Un même patient ne peut participer aux différentes phases de l'essai, il est recruté pour une phase du développement bien spécifique.

Dans le cas particulier d'essais chez une personne mineure (pédiatrie), on prévoit plusieurs cas possibles s'il s'agit d'une recherche interventionnelle ou d'une recherche à risque minime.

Dans un essai portant sur un médicament, il faudra recueillir le consentement des deux parents de l'enfant. Celui-ci devra être informé dans un langage adapté à son âge et à son niveau de compréhension de la recherche à laquelle il se soumet. Il devra également signer un formulaire d'assentiment attestant de son adhésion au protocole.

4.2.4. Pharmacien

Le pharmacien hospitalier tient une double place dans le déroulement de l'essai chez l'homme.

Un pharmacien est obligatoirement membre du collège technique du CPP. Ses connaissances et compétences professionnelles sur le médicament permettent, entre autres, de garantir la sécurité du protocole ainsi que sa pertinence scientifique.

Par ailleurs, la loi (CSP L-596 et L-595-6) stipule que le pharmacien a la charge du stockage et de la dispensation des produits en expérimentation, et la possibilité de réaliser des préparations relatives à l'essai si nécessaire.

Dans un souci de gestion et d'organisation, le pharmacien est très tôt en contact avec le promoteur tout d'abord, puis l'investigateur.

Afin d'assurer la qualité et la traçabilité, il constitue le dossier pharmacien qui doit être conservé. Evidemment, tous les actes doivent être réalisés dans le respect des bonnes pratiques de dispensation.

4.3. Les essais cliniques

Dès l'autorisation de l'ANSM obtenue et l'avis favorable du CPP rendu, les études chez l'homme peuvent débuter.

(Tableau 1 Synthèse d'un essai clinique)

	Nombre de sujets	Durée de la phase	Buts	Populations	Dose(s)	Caractéristiques
<u>Phase I</u> Etude de la tolérance (Sécurité)	10-50	1 année	*Innocuité *PK (ADME) *PD *Tolérance	Volontaires sains	*Choix de la (des) dose(s) pour phase II *Doses uniques (croissantes) *Doses répétées (croissantes) *DMT	*Caractériser le lien dose/effet *Durée d'action *Interactions *BD absolue
<u>Phase II</u> Etude l'efficacité (Sécurité & Efficacité)	100-500	2 ans	*Preuves d'efficacité (validation du concept) *Innocuité *Posologie	*Patients *Population restreinte	*Dose(s) déterminée(s) en phase I *Choix de la dose optimale pour phase III	*Fenêtre thérapeutique *Innocuité à court terme
<u>Phase III</u> Essai comparatif (au traitement standard) Sécurité SMR/ASMR	1000 et +	2-5 ans	*Efficacité (caractéristiques) *Innocuité (caractéristiques)	*Patients *Population plus large	Dose(s) déterminée(s) par phase II	*Comparaison avec standards *Risques/bénéfices *Populations spéciales *Innocuité à long terme *Pharmacoéconomie
<u>Phase IV</u> Surveillance après AMM (PV)	Grand nombre, variable	Variable (toute la vie du médicament)	*Surveillance de l'innocuité *Surveillance d'utilisation *Surveillance des EIG	*Patients *Ensemble de la population	Dose(s) approuvée(s)	*Pharmacoéconomie *Positionnement marketing *Mortalité et morbidité à long terme

Tableau 1 Synthèse d'un essai clinique [18]

4.3.1. Phase I

Avant d'envisager une utilisation du candidat médicament à une large échelle, on avance par étape, toujours dans le but de maintenir une sécurité d'utilisation optimale.

La phase I est conduite à court terme sur un nombre restreint de volontaires sains. On choisit des individus non porteurs de maladie pour éviter toute influence d'une éventuelle pathologie, ou interaction avec un autre traitement dans la collecte des données.

Dans certains cas, notamment dans les essais sur les traitements anticancéreux, thérapies géniques, on ne réalisera pas de test chez le volontaire sain pour des raisons éthiques.

On parle alors d'essais de phase Ib. On ne recherche ici qu'une preuve de l'efficacité du traitement.

4.3.2. Phase II

Pour les essais dits de phase II, l'objectif principal reste d'apporter la preuve de l'efficacité du traitement. On travaille sur plusieurs petits groupes homogènes de patients atteints de la pathologie.

On continue l'évaluation de la tolérance du médicament et on détermine les posologies thérapeutiques optimales.

Les critères PK et pharmacologiques sont affinés afin de pouvoir préparer les essais de phase III.

On recherche les possibles interactions avec d'autres médicaments.

4.3.3. Phase III

La phase III nécessite des essais comparatifs entre le médicament à l'étude et un placebo ou avec les traitements de référence pour l'indication thérapeutique étudiée.

L'attribution au patient de l'une ou l'autre des substances est soumise à randomisation (allocation aléatoire). L'étude se poursuit selon le principe de double-aveugle.

La répartition des lots ainsi que l'expérimentation se font à grande échelle.

Arrivé au terme de la phase III, on peut procéder au dépôt des dossiers de demande d'AMM auprès de l'ANSM et des instances européennes.

L'ANSM se charge d'évaluer et de déterminer le rapport bénéfice/risque du nouveau médicament. Le SMR et l'ASMR seront des critères indispensables pour l'étude de demande de remboursement du médicament par l'assurance maladie et son taux de prise en charge.

4.3.4. Phase IV

La phase IV présente un intérêt après l'AMM et la commercialisation du médicament. Pendant cette période, on garde un œil sur le médicament tout au long de sa vie.

La pharmacovigilance (PV) doit garantir une sécurité d'utilisation au plus grand nombre et un retour sur d'éventuels effets indésirables ou graves qui n'auraient pas été décelés pendant les phases de test.

Au quotidien, on assiste à une réévaluation permanente du rapport B/R pour veiller à la sécurité d'utilisation.

Les remontées d'informations se font par le biais de notifications spontanées de la part des professionnels de santé, des laboratoires ou des patients eux-mêmes. Après évaluation de la situation, des mesures correctrices sont prises en conséquence : celles-ci pouvant aller jusqu'à la suspension de l'AMM, jusqu'à réévaluation ou l'arrêt définitif de la commercialisation.

Parfois, on découvre des effets non prévisibles des années après la commercialisation.

De nombreux médicaments peuvent être cités en exemple : Distilbène®, Thalidomide, Mediator®, Depakine®, tout récemment encore le Levothyrox®.

Partie 2 – PHYSIOLOGIE

1. Hématologie

1.1. Érythropoïèse

Le sang, organe liquide de l'organisme, est constitué d'une phase cellulaire, globules rouges, blancs et plaquettes, maintenue en suspension dans le plasma.

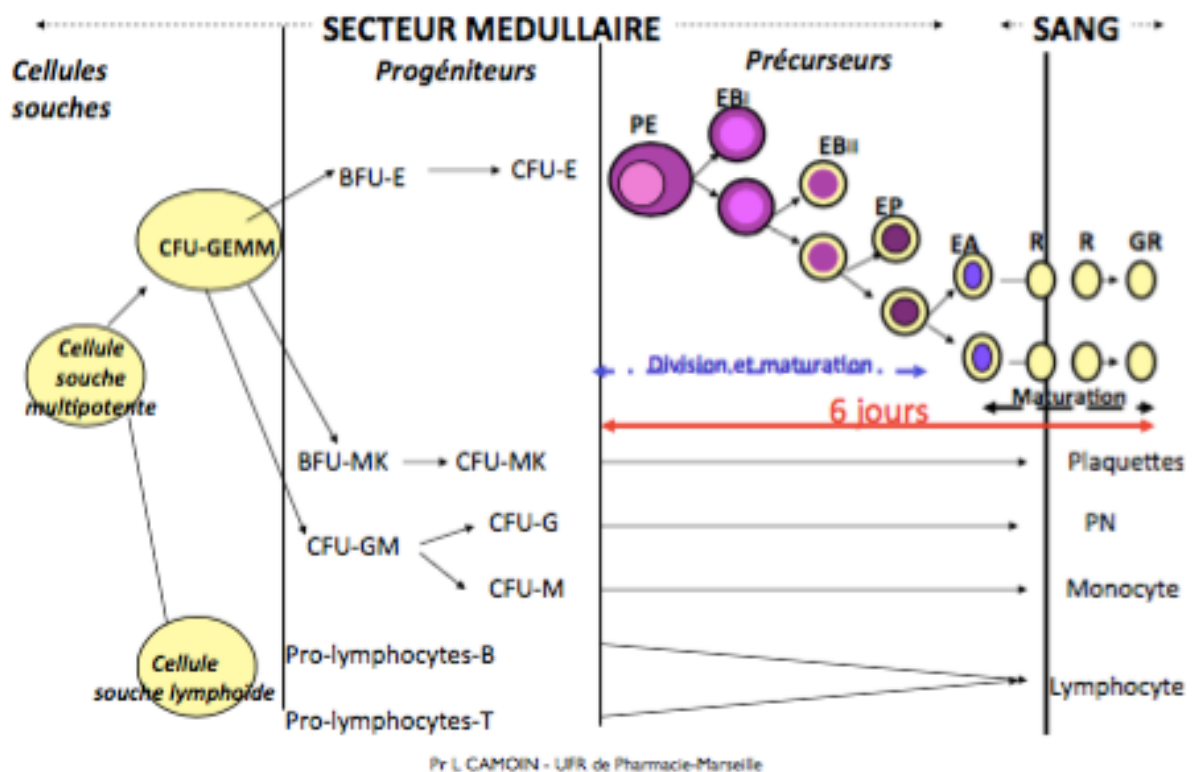


Figure 4 Hématopoïèse physiologique [19]

L'érythropoïèse qualifie le processus physiologique qui permet la production du globule rouge, à partir d'une cellule souche pluripotente (Figure 4 Hématopoïèse physiologique)

Chez l'adulte, ce processus se tient dans la moelle osseuse et nécessite 6 jours pour former de nouvelles cellules matures.

La production de la masse globulaire est régulée par l'action de facteurs de croissance tels que l'érythropoïétine (EPO, de synthèse rénale) ou les facteurs hormonaux, selon les besoins de l'organisme, l'état physiologique et d'éventuelles pathologies.

1.2. Structure et Propriétés du Globule Rouge

Le globule rouge est essentiel au bon fonctionnement de l'organisme. En effet, il assure le transport de l'O₂, des poumons vers les tissus, grâce à la présence d'une protéine constituée de fer, l'hémoglobine (Hb).

Mature, le globule mesure entre 7 et 8 µm et se reconnaît à sa forme biconcave. Cette cellule est dépourvue de tout organite intracellulaire, y compris de noyau.

Elle est équipée du matériel enzymatique dont elle est pourvue lors de l'érythropoïèse et n'assure aucune synthèse protéique. En revanche, elle est capable de produire l'énergie nécessaire au maintien de son équilibre homéostatique.

Flexibilité et solidité sont des caractéristiques indispensables aux globules rouges pour leur passage au travers des capillaires sanguins. Ces propriétés sont permises par une architecture complexe de sa membrane qui lui confère sa forme particulière.

Organisée en bicouche lipidique, elle est constituée en majorité de phospholipides et cholestérol et intègre au sein de cette structure un ensemble de protéines enchâssées. L'enchevêtrement des protéines intracytosoliques au niveau de la face interne joue le rôle de squelette membranaire.

Physiologiquement, le processus de l'hémolyse concerne les globules rouges de plus de 120 jours de vie. A ce moment, l'hématie altérée perd ses propriétés enzymatiques et membranaires. Devenue trop rigide, il lui est impossible de se déformer pour passer les capillaires sanguins, le transport de l'O₂ est donc moins efficace.

Le globule rouge est alors éliminé par phagocytose sous l'action des macrophages (tissulaires) de la moelle osseuse. En situation normale, il existe un équilibre entre le nombre de globules rouges détruits par l'hémolyse et le nombre de réticulocytes.

1.3. Suivi de la lignée rouge

L'hémogramme, ou numération formule sanguine (NFS), est un examen biologique de pratique courante. Il est réalisé par simple prise de sang veineux, le plus souvent prélevé au pli du coude. La NFS permet l'étude qualitative et quantitative des cellules sanguines (GR, GB, plaquettes).

(Tableau 2 Numération globulaire et constantes de la lignée rouge (adulte) à l'hémogramme)

Paramètres érythrocytaires	Définition	Valeurs normales (VN)	Anomalies
Numération Globulaire	Nombre de GR présent dans un litre de sang	♂ 4,7 – 5,7 T/L ♀ 4,5 – 5,4 T/L	↗ ↘
VGM	Volume occupé par un GR	80 - 100 fL	↗ macrocytose
Volume globulaire moyen			↘ microcytose N normocytaire
Hémoglobinémie	Dosage pondéral sanguin de Hb = quantité (pds) d'Hb par vol de sang circulant	♂ 130 – 170 g/L ♀ 120 – 160 g/L	↗ polyglobulie ↘ anémie
Hématocrite Ht	Volume occupé par les GR dans un litre de sang (Ht = Nombre GR × VGM)	♂ 42 – 54 % ♀ 37 – 47 %	
Réticulocytes	Précurseurs des GR (Reflet de l'érythropoïèse)	20 – 80 G/L	↗ (> 100) caractère régénératif ↘ caractère arégénératif

Tableau 2 Numération globulaire et constantes de la lignée rouge (adulte) à l'hémogramme

Devant toute anomalie de l'hémogramme et afin d'obtenir une analyse complète, on réalise un frottis après coloration de l'échantillon au MGG. L'étalement des cellules sur lame permet de déceler des anomalies de taille (anisocytose), de forme (poïkilocytose), de coloration, ainsi que certaines inclusions à l'intérieur même du globule rouge qui pourraient s'avérer pathologiques.

Devant un tableau d'anémie biologique, on prend soin de quantifier les réticulocytes. Ces tout jeunes globules rouges permettront de connaître le caractère central ou périphérique de l'anémie.

Un taux élevé de réticulocytes détermine une anémie régénérative. La MO compense les pertes périphériques par une production très importante de nouvelles hématies.

Si au contraire, le taux de réticulocytes est très bas, alors il signe une moelle osseuse incapable de satisfaire aux besoins engendrés par les pertes, qu'elles soient physiologiques ou non. Dans ce cas, on parlera d'anémie arégénérative, élément en faveur d'une altération médullaire.

1.4.Hémolyse

L'hémolyse est le phénomène irréversible conduisant à la destruction des globules rouges qui libèrent ainsi leur contenu hémoglobinique dans le milieu extracellulaire.

Ce processus a lieu essentiellement à l'intérieur du tissu mais dans 10 à 20% des cas, il peut avoir lieu dans le compartiment intravasculaire (libéré directement dans la circulation).

(Figure 5 Les voies physiologiques de l'hémolyse intra-tissulaireTableau 3 Manifestations de l'Hémolyse)

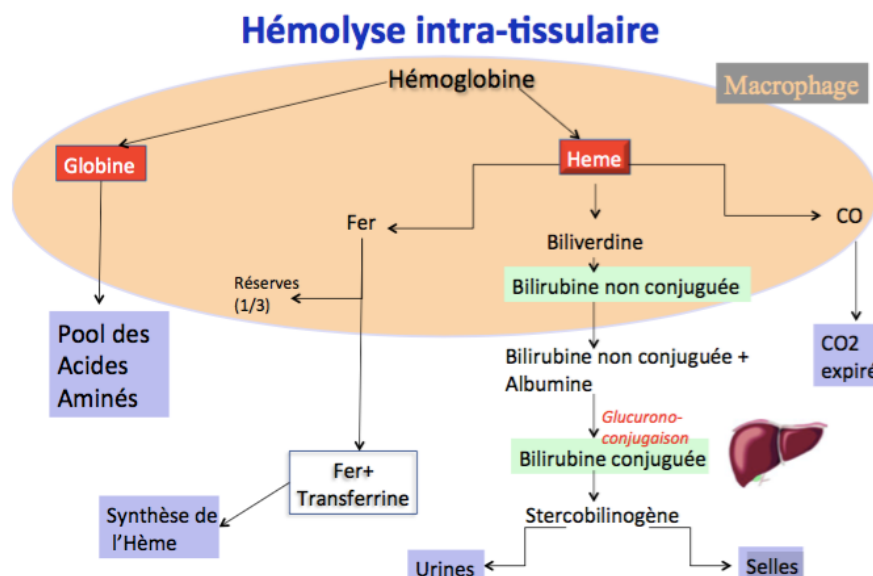


Figure 5 Les voies physiologiques de l'hémolyse intra-tissulaire [20]

L'hémolyse intravasculaire est un phénomène minoritaire dans lequel trois voies métaboliques distinctes peuvent être mises en jeu. (Figure 6 Les voies de l'hémolyse intravasculaire)

- *Voie 1* : l'hémoglobine est complexée à l'haptoglobine puis éliminée par voie fécale par glucuronoconjugaison hépatique en bilirubine conjuguée,
- *Voie 2* : l'hémoglobine est dissociée en ses dimères α et β .
Son élimination rénale massive se révèle par l'apparition d'hémoglobinurie.
- *Voie 3* : activée lorsque les voies 1 et 2 sont dépassées.
Dans cette situation, l'hémoglobine est transformée en méthémoglobine, puis éliminée par voie hépatique.

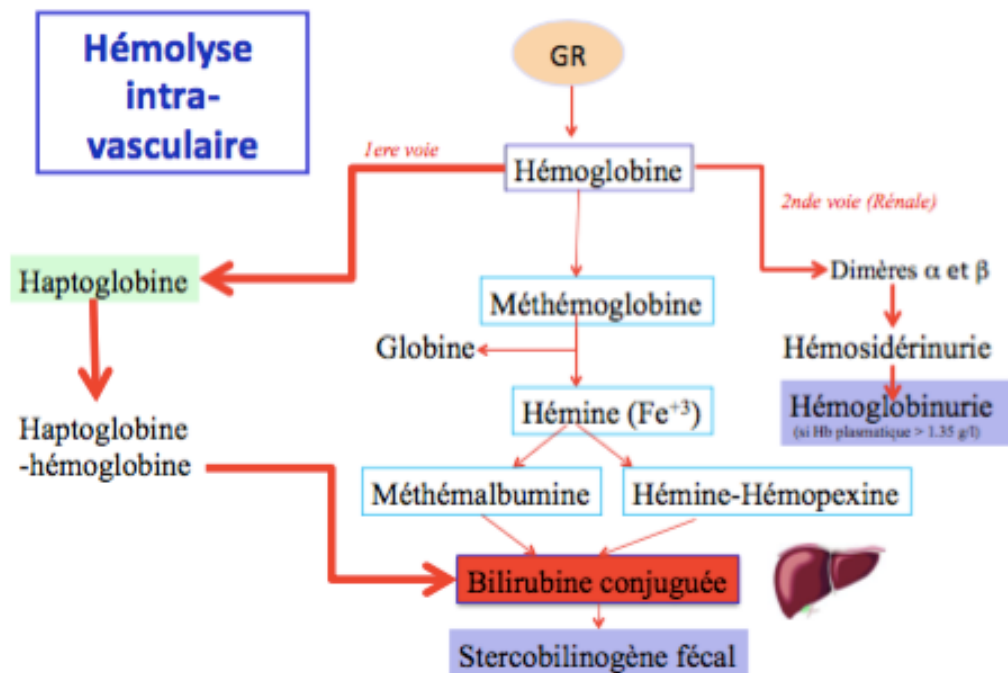


Figure 6 Les voies de l'hémolyse intravasculaire [20]

On parle d'hémolyse pathologique lorsque les globules rouges sont détruits prématurément. Les origines d'une hémolyse pathologique peuvent être aussi bien constitutionnelles qu'acquises.

On les classe selon :

- les anomalies intrinsèques au globule rouge (membrane forme ou structure, enzymes, Hb) → atteintes corpusculaires.
- les causes extra-corpusculaires. Le GR est altéré par la fixation d'anticorps par exemple ou subit une agression directe de la part de toxine chimique ou biologique.

	Hémolyse aigue	Hémolyse chronique
Mécanisme	Surtout intra vasculaire	Surtout intra tissulaire
Clinique	Début brutal Douleurs lombaires +/- abdominales, céphalées Hémoglobinurie Risque d'insuffisance rénale aigue	Pâleur, asthénie Ictère à bilirubine libre • Absence de prurit • Selles foncées • Urines foncées Splénomégalie
Biologie	↘ Haptoglobine ↗ LDH ↗ Bilirubine libre	

Tableau 3 Manifestations de l'Hémolyse [21]

2. Immunologie

2.1. Système immunitaire

2.1.1. Bases d'immunologie

Le système immunitaire est le système de défense naturel de l'organisme contre les infections et maladies. Cet ensemble complexe regroupe une diversité de cellules et processus biologiques intervenant dans la lutte contre les agents infectieux (bactéries, virus, champignons, parasites) et autres substances étrangères (agressions physiques, chimiques ...) auxquels il est exposé.

Le système immunitaire s'organise en trois étapes :

- d'abord la reconnaissance de l'antigène,
- puis vient une phase de multiples interactions cellulaires,
- enfin la phase effectrice pour mettre un point final à l'agression.

Pour parvenir à cet objectif, on distingue deux grandes lignes de défense : l'immunité innée ou naturelle (II) et l'immunité acquise ou adaptative (IA). La plupart du temps, l'élimination des pathogènes nécessite l'intervention conjointe de ces deux entités.

Présente chez tout individu dès la naissance, l'immunité innée est apte à réagir dès les phases précoces de l'infection (quelques secondes à minutes).

Dès que les barrières épithéliales sont franchies (peau et muqueuses), l'immunité innée agit comme un véritable rempart contre l'infection et déclenche une réponse invariable, toujours identique en puissance et en effet (devant une réinfection, les mêmes mécanismes sont remis en place).

Les composantes de cette immunité naturelle sont capables de réagir face à certaines espèces d'agents pathogènes, présentant des structures génétiques très conservées et communes à différentes espèces.

Pour lutter contre l'agression, elle déploie des mécanismes effecteurs tels que la réaction inflammatoire, la phagocytose, le recrutement du système du complément ...

L'immunité acquise, quant à elle, nécessite un processus d'apprentissage et d'éducation à mesure qu'elle se met en place. Immature et non fonctionnelle à la naissance, elle se développe et s'enrichit au gré des contacts de l'individu avec le monde extérieur.

Les cellules qui la constituent, les lymphocytes B et T, sont douées d'une capacité d'expansion clonale et font preuve d'une mémoire immunologique. Elles se comportent comme un réseau de sentinelles via les mécanismes de l'immunité humorale (Ly B) et cellulaire (Ly T).

Son fonctionnement est fondé sur la capacité de reconnaissance des constituants de l'organisme « Soi » d'une part et le « non Soi » d'autre part. Sa mise en route demande plus

de temps pour être effective mais est très spécifique de l'agent pathogène. La réponse ainsi développée est de plus en plus forte devant les réinfections.

Alors que l'immunité innée reconnaît des structures très conservées, les cellules de l'immunité adaptative ont la capacité de reconnaître des antigènes très spécifiques.

2.1.2. Antigène

On qualifie d'antigène (Ag) toute substance reconnue de façon spécifique par le système immunitaire (SI) dont les molécules n'apparaissent pas comme appartenant au Soi.

De façon physiologique, l'antigène constitue le point de départ de toute réaction immunitaire. On appellera immunogénicité la propriété que possède l'antigène à déclencher une réponse immune. (Tableau 4 Réponse immunitaire à différents antigènes)

L'épitope, ou déterminant antigénique, caractérise la portion spécifique de l'antigène qui se combine en créant une interaction avec les récepteurs spécifiques de l'antigène.

Cette réponse induite est fonction de différents critères dont certains sont liés à l'individu. Les antigènes du Soi et les molécules constituant le CMH sont des expressions génétiques propres à chaque personne que les cellules de l'immunité ont appris à tolérer (absence de réaction vis-à-vis des molécules reconnues comme appartenant à l'organisme).

D'autres paramètres sont, quant à eux, fonction de l'antigène. Nature chimique, poids moléculaire (>3000 Da) ou dose administrée de l'antigène sont autant d'éléments susceptibles de déclencher une réponse de l'organisme.

Il existe pourtant un phénomène de tolérance du système immunitaire vis-à-vis de l'antigène si celui-ci est administré en dose très faible ou très importante.

Les réactions engagées diffèrent selon la nature de l'antigène en cause (virus, bactérie, ...), ou encore sa porte d'entrée dans l'organisme (muqueuse digestive, respiratoire, sang ...). Ces éléments conditionnent la reconnaissance de l'antigène par le SI. De ce fait les cellules présentatrices de l'Antigène (CPA, catégorie de cellules de l'immunité) mises en jeu ne seront pas les mêmes.

Antigènes	Réponse immunitaire contre l'Antigène	
	<i>Réponse normale</i>	<i>Réponse anormale</i>
Agent infectieux	Immunité protectrice	Infection récurrente
Substance non pathogène	Absence de réponse	Allergie
Greffe d'organe	Rejet	Absence de rejet
Ag du Soi	Tolérance au soi	Auto-immunité
Tumeur	Immunité anti-tumorale	Cancer

Tableau 4 Réponse immunitaire à différents antigènes

2.1.3. Lymphocytes B

Cellules sanguines circulantes d'origine hématopoïétique (Figure 4), les lymphocytes présentent à leur surface des récepteurs spécifiques de l'antigène. Codés par un système multigénique, ils jouent un rôle essentiel dans la reconnaissance de celui-ci via son récepteur spécifique BCR (B Cell Receptor). [22]

Les lymphocytes B représentent 5 à 15% de la population lymphocytaire. Différents marqueurs de surface viennent les caractériser : CD19, CD20, CD79 et surtout le BCR (immunoglobuline de surface). L'acquisition de ces marqueurs suit un ordre chronologique précis, faisant ainsi passer la cellule d'un phénotype immature vers un phénotype mature.

Les lymphocytes entrent en contact avec leur antigène spécifique dans la rate pour être soumis à une nouvelle stimulation antigénique par les antigènes du « non Soi ».

La rate agit comme un filtre à antigènes en provenance du sang circulant et facilite la rencontre entre les deux entités. C'est la phase d'activation, le lymphocyte B est à présent capable de détecter un antigène étranger à l'organisme.

Suite à cela, les B entament une dernière phase de différenciation en cellule B mémoire (véritable clone du B) ou en plasmocyte. Les B mémoires constituent un petit groupe cellulaire, à longue durée de vie, et capable de réagir rapidement devant la « représentation » de l'antigène connu.

Les plasmocytes sont, quant à eux, le support de l'immunité humorale. Ils agissent comme de véritables usines de production et de sécrétion d'anticorps, qui permettront la mise en place des fonctions effectrices de l'immunité.

On les retrouve dans la rate, ganglions lymphatiques (disséminés un peu partout dans l'organisme), moelle osseuse mais seuls les anticorps seront sécrétés dans le sang.

2.1.4. Immunoglobulines et Anticorps

2.1.4.1. Généralités

Nous avons vu précédemment que l'anticorps (Ac) est sécrété par le plasmocyte suite à un nouveau contact avec son antigène spécifique. Les anticorps sécrétés, ou clones du BCR, circulent dans l'organisme sous forme soluble.

Toute immunoglobuline se compose de deux chaînes lourdes (H, Heavy en anglais) reliées entre elles par un pont disulfure ; et de deux chaînes légères (L, Light), chacune reliée à une des chaînes H par un pont S-S. De sorte que l'on définit une formule moléculaire de base, commune à toutes les Ig telle que $(H_2L_2)_n$. (Figure 7 Structure d'une Immunoglobuline)

Sous l'action d'enzymes protéolytiques (papaine), une Ig peut être décomposée en divers fragments. On isole 2 fragments F_{ab} correspondant aux deux sites de liaisons spécifiques de l'antigène. F_{ab} présente une région constante et une région variable soumise au réarrangement de fragments de gènes.

Cette zone très spécifique représente la diversité du répertoire des Immunoglobulines.

Le paratope, ou fraction de haute affinité se combinant à l'épitope forme une poche dans l'espace qui viendra recevoir l'antigène. Il est constitué par l'association de deux domaines variables (comportant eux-mêmes des zones hypervariables) provenant de deux chaînes différentes.

Le fragment F_c , quant à lui, est porteur de la spécificité de classe et donc des fonctions effectrices de l'anticorps.

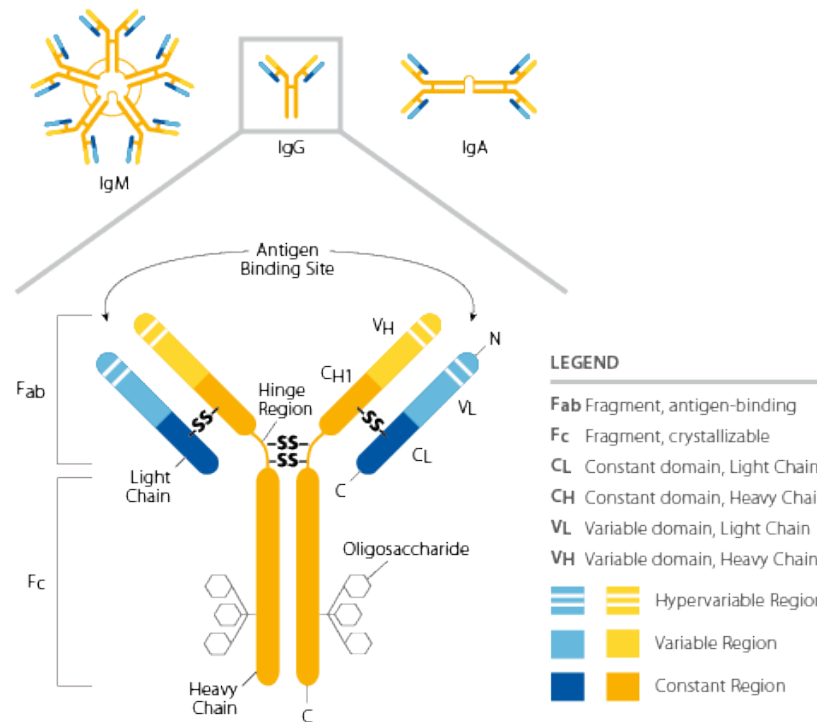


Figure 7 Structure d'une Immunoglobuline [23]

Les fonctions effectrices des Ig aujourd'hui connues sont nombreuses.

On identifie entre autres :

- la neutralisation directe de l'antigène soluble par l'anticorps,
- l'opsonisation par la formation de complexes immuns,
- l'ADCC (Antibody Dependant Cell Cytotoxicity) pour lequel il faut une sensibilisation préalable de la cellule cible,
- la CDCC (Complement Dependant Cell Cytotoxicity) qui entraîne la lyse cellulaire par l'activation préalable du complément.
-

2.1.4.2. Les immunoglobines γ IgG

Les IgG sont le produit caractéristique d'une réponse immune secondaire et sont synthétisées après un deuxième contact avec l'antigène. Elles sont produites en quantité supérieure aux IgM et leur affinité vis-à-vis de l'antigène est également plus importante.

Le temps de latence avant qu'elles ne soient efficaces est inférieur à celui des IgM (< 5 jours, synthétisées après le premier contact avec l'antigène). La rapidité de synthèse des IgG est possible grâce à l'intervention des B mémoires.

Physiologiquement, les IgG sont les plus représentées dans le sérum et constituent 85% des anticorps circulant. On connaît 4 isotypes de chaînes lourdes dans la classe des gammaglobulines. Contrairement à d'autres classes comme les M ou A, les IgG ne se rencontrent que sous forme monomérique, on ne connaît à l'heure actuelle aucun polymère.

2.1.4.3. Les anticorps monoclonaux thérapeutiques

Les premiers anticorps monoclonaux ont été synthétisés par Kohler et Milstein (1975) selon la technique des hybridomes afin de n'obtenir qu'une seule spécificité d'anticorps.

Les premiers traitements de ce type étaient obtenus à partir d'anticorps d'origine murine. A cause d'une forte antigénicité responsable de nombreux effets indésirables pour les patients, leur origine s'est vue modifiée pour tendre au fil du temps vers une synthèse d'anticorps 100% humain.

Suite à un formidable essor, les anticorps monoclonaux trouvent, aujourd'hui, leur application dans de nombreux domaines (recherche, diagnostic, ...). Pourtant seuls les isotypes γ (IgG) sont utilisés en thérapeutique. Ils sont administrés par voie parentérale, le plus souvent en intraveineuse. (Figure 8 Les quatre grands types d'anticorps monoclonaux)

La nomenclature des anticorps monoclonaux thérapeutiques a été pensée pour permettre une meilleure identification. Ainsi, le suffixe permet d'en déterminer l'origine, mais aussi de connaître sa cible potentielle. La syllabe précédant le suffixe orientera sur l'organe cible.

(Tableau 5 Nomenclature internationale simplifiée aux différentes catégories d'anticorps monoclonaux)

Un AcM peut agir de différentes manières :

- en bloquant une liaison [antigène-molécule] ou [antigène-récepteur],

- en modifiant la signalisation cellulaire (très utilisée en oncologie).

Il peut aussi venir cibler et identifier une molécule bien particulière afin de mobiliser les mécanismes de défense propres de l'organisme.

Type d'anticorps	Suffixe	% humain	Antigénicité	Quelques exemples
Murins	«momab»	0	+++	Muromomab (Orthoclone®) Ibridomomab (Zevalin®)
Chimériques	«ximab»	60-70	+	Infliximab (Remicade®) Rituximab (Mabthera®)
Humanisés	«zumab»	> 90	± 0	Trastuzumab (Herceptin®) Bévacizumab (Avastin®)
Humains	«mumab»	100	± 0	Adalimumab (Humira®)

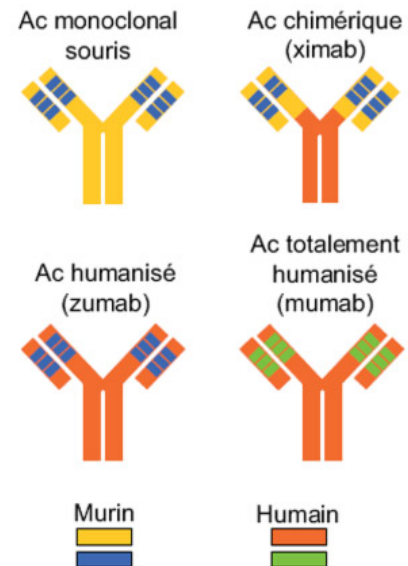


Tableau 5 Nomenclature internationale simplifiée aux différentes catégories d'anticorps monoclonaux [24]

Figure 8 Les quatre grands types d'anticorps monoclonaux [25]

2.2. Le Complément [26]

2.2.1. Généralités

Le système du complément fait partie intégrante de l'immunité innée et en porte les caractéristiques que nous avons déjà évoquées. Il joue un rôle important dans l'opsonisation et la destruction du pathogène.

Il est constitué d'un ensemble de protéines plasmatiques et membranaires (récepteurs présents à la surface de nombreux types cellulaires) que l'on identifie de C1 à C9. L'ensemble de ces composants circule dans le sérum et est synthétisé au niveau hépatique. Ce système peut être activé rapidement et de manière localisée, par clivage enzymatique selon trois voies distinctes : la voie classique, la voie des lectines et la voie alterne.

$$\text{Facteur inactif} + \text{enzyme} \rightarrow (\text{facteur actif} + \text{résidu})$$

activité biologique

Les activations en cascades des différents facteurs plasmatiques, selon une réaction de protéolyse, convergent vers l'activation d'une protéine clé du système : la protéine C3. Une fois activée, C3 permet la polymérisation d'une unité effectrice lytique, nommée complexe d'attaque membranaire ou CAM, qui conduira à la destruction du pathogène par lyse osmotique (CDCC).

(Figure 9 Les voies d'activation du complément)

Comme tout système activable, il doit être régulé. Le complément est aussi bien capable d'auto-amplification que d'autorégulation. Cette régulation est gérée par un autre système de protéines, là encore, plasmatiques et membranaires dont CD55 et CD59 qui nous intéresseront plus particulièrement.

2.2.2. Activation des voies

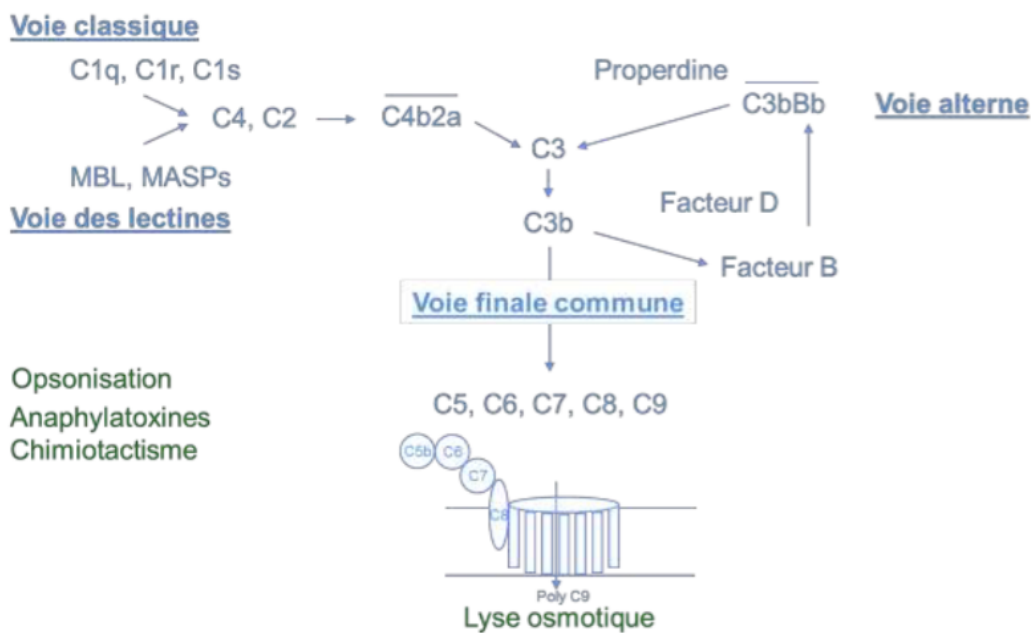


Figure 9 Les voies d'activation du complément [26]

2.2.2.1. Voie classique

La voie classique du complément est activée par la présence d'anticorps, eux-mêmes déjà fixés sur leur antigène spécifique (ici l'agent pathogène).

La réaction de la protéine du complément C1q avec ses ligands, et notamment sur le domaine F_c des immunoglobulines IgG ou IgM, est la première étape de cette voie d'activation anticorps-dépendante.

C1q est l'une des trois sous-unités d'un complexe macromoléculaire, les deux autres C1r et C1s appartenant à la famille des sérines estérases. Les changements de conformation du complexe provoqués par la fixation initiale de C1q entraînent un enchaînement de réactions successives favorisant le clivage du composé C4 plasmatique.

La composante C4a est alors libérée dans le plasma tandis que C4b vient se lier de façon covalente sur la surface activatrice.

C2, soluble dans le plasma, peut ainsi s'associer à C4b et être clivée par l'activité enzymatique de la serine estérase (C1s) permettant la formation du complexe C4b2a, toujours à la surface de la cellule cible.

C4b2a forme une nouvelle entité : la C3 convertase classique qui viendra cliver C3.

2.2.2.2. Voie des Lectines

On constate une homologie de structure et de fonctionnement entre la voie des lectines et la voie classique.

Alors que cette dernière est activée par la présence d'anticorps, l'activation de la voie des lectines est initiée par la présence de composants spécifiques (résidus mannose de structure carbohydrate) présents à la surface des micro-organismes.

La protéine de reconnaissance, appelée MBL (Mannan Binding Lectin), forme elle aussi un complexe macromoléculaire avec des sérines estérases (MASP) et se comporte de la même façon que C1.

Après activation de C4 puis C2, la voie des lectines conduit à une C3 convertase identique à celle de la voie classique, C4b2a, pourvue des mêmes propriétés.

2.2.2.3. Voie alterne

La voie alterne est, en réalité, la toute première voie du complément à être mise en œuvre. En effet, le contact de C3 avec certains virus ou cellules infectées, des substances d'origine bactérienne comme le LPS (lipopolysaccharide) des bactéries Gram (-), ou autres Gram (+) provoque une hydrolyse spontanée de la protéine plasmatique en C3b.

Cette réaction conduit à la formation d'une C3 convertase alterne, C3bBb, dotée des mêmes propriétés que la C3 convertase classique.

Activée en continu, la voie alterne génère de petites quantités de C3b et nécessite une étroite régulation. La voie alterne est responsable d'une boucle d'auto-amplification. Cette propriété permet au complément de jouer un rôle actif dans l'immunité innée et défendre l'organisme en l'absence d'anticorps spécifiques.

2.2.3. Voies effectrices du complément

2.2.3.1. Voie d'amplification

Une fois C3 clivée et activée, le fragment C3a reste en phase liquide et peut exercer ses propriétés d'anaphylatoxine dans la réaction inflammatoire tandis que C3b intervient dans plusieurs réactions.

Le complément prend sa place dans la défense contre les infections en permettant l'opsonisation du pathogène par l'adhérence des fragments C₃ sur la cellule et favorise ainsi les réactions de phagocytose.

C3b vient également amplifier la voie alterne pour former de nouvelles molécules de C3 convertase alterne.

2.2.3.2. Voie finale commune

Que ce soit C3bBb alterne ou C4b2a classique, ces deux expressions de la C3 convertase présentent une activité enzymatique identique où chacune participe à la mise en place de la voie finale du complément, commune aux trois voies.

Lorsque des fragments néoformés de C3b s'associent à l'une ou l'autre des C3 convertases, ils forment une nouvelle entité et portent une activité C5 convertase.

(C4b2a)C3b et (C3bBb)C3b agissent par protéolyse sur C5 pour donner un fragment C5a, anaphylatoxine libérée en phase fluide, et C5b qui participe à la formation du complexe d'attaque membranaire.

L'association {C5b,C6,C8,C9} forme un pore transmembranaire sur la membrane plasmatique de la cellule cible conduisant à la lyse osmotique réactionnelle (CDCC).

Les fragments C3, C4a et C5a jouent un rôle dans la réaction inflammatoire par leurs propriétés anaphylatoxines en facilitant : la contraction des fibres musculaires lisses, la dégranulation des mastocytes, l'augmentation de la perméabilité vasculaire et l'activation des PNN et mastocytes.

2.2.4. Régulation d'un système autocontrôlé

La boucle d'autoamplification de la voie alterne participe à la régulation positive du système en favorisant l'adhérence et les dépôts de C3a sur la cellule cible.

La régulation peut être aussi négative. Un nouvel ensemble de protéines solubles et membranaires module les unités effectrices des voies principales rendant ainsi possible l'inhibition du complément.

(Figure 10 Voies du système du complément, activation et inhibition)

Dans la voie classique, C4b est inhibé par la fixation de C4BP présente à l'état soluble.

Parmi les protéines membranaires régulatrices, on citera entre autres le DAF (Decay Accelerating Factor) autrement connu sous le nom de CD55. Il vient bloquer l'action du complément sur les cellules autologues en limitant la formation spontanée de la C3 convertase (C4b2a). Il accélère la dissociation de C4b2a et stimule le catabolisme des produits du complément.

La voie alterne est régulée par l'intervention de protéines plasmatiques, notamment le facteur H, I ou le facteur néphrétique qui participent à l'inactivation de la C3 convertase.

La voie lytique est, elle aussi, impactée par les unités régulatrices : la protéine S, soluble, en fait partie. La composante membranaire compte les protéines C8BP et CD59, cette dernière empêchant la polymérisation du C9 en pore transmembranaire.

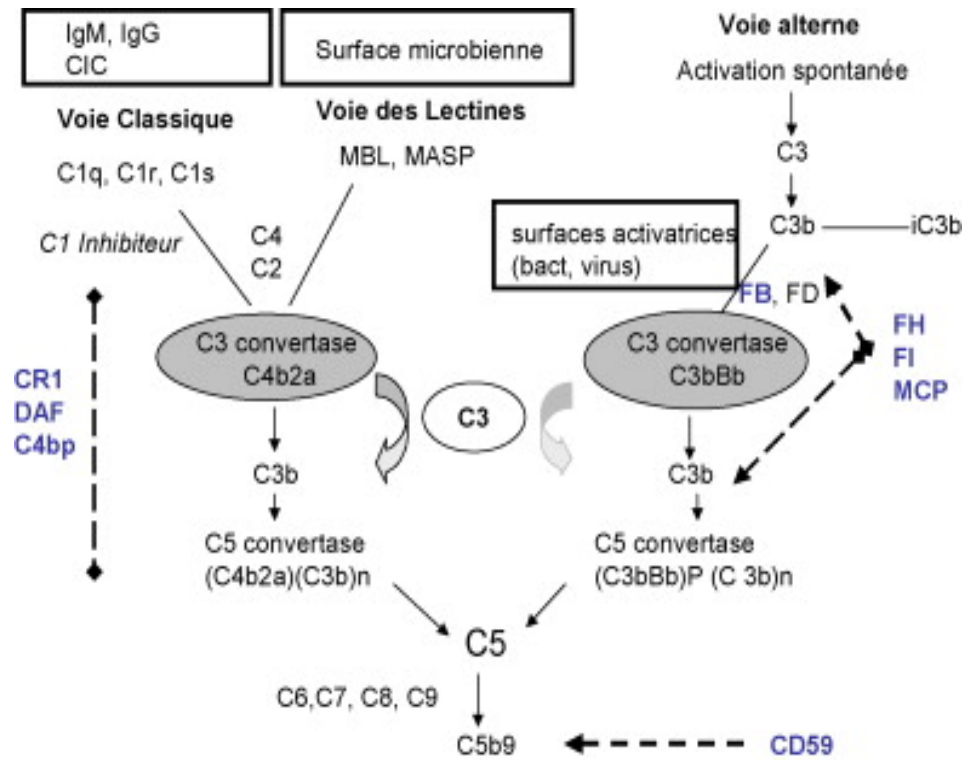


Figure 10 Voies du système du complément, activation et inhibition [27]

PARTIE 3 - HEMOGLOBINURIE PAROXYSTIQUE NOCTURNE ET SYNDROME UREMIQUE ET HEMOLYTIQUE ATYPIQUE

1. L'Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne

1.1.Généralités

Au départ, Alexion développe l'eculizumab pour traiter l'Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne (HPN), maladie orpheline d'origine génétique, aussi appelée maladie de Marchiafava-Marcheli.

Cette maladie clonale, acquise, affecte les cellules souches hématopoïétiques, et notamment les hématies.

Elle est caractérisée par une anémie hémolytique corpusculaire. Son évolution naturelle peut conduire à la survenue fréquente de thromboses et à l'aplasie médullaire ce qui fait craindre une augmentation du risque envers certaines infections.

L'HPN touche sans distinction homme et femme et peut survenir à tout âge.

D'après les données dont on dispose, la pathologie semble se révéler essentiellement chez l'adulte jeune, d'une trentaine d'années. (Moyenne d'âge au diagnostic : 34ans)

Maladie rare, sa prévalence est évaluée à 1/80 000 en Europe sur l'année 2010. A l'échelle nationale, 600 cas ont été recensés sur les 40 dernières années (données 2008). Sa rareté dans la population en fait une maladie d'autant plus difficile à diagnostiquer que la symptomatologie est très fluctuante d'un patient à l'autre. On parle alors de polymorphisme clinique. [28]

1.2.Tableau Clinique

A la fin du XIX^{ème} siècle, on décrit les premiers cas de la maladie chez des patients présentant des épisodes d'hémoglobinuries intermittentes, associés à une hémolyse intravasculaire.

Survenant par poussées hémolytiques et souvent associées à un facteur déclenchant (vaccination, infection, médicaments, ...), l'HPN évolue de façon progressive.

Les manifestations cliniques sont nombreuses et nous n'en décrivons ici que la forme hémolytique thrombosante classique. C'est la forme primitive ou « de novo ».

Parfois, on diagnostique la présence d'un clone « HPN » chez un patient ayant présenté, quelques mois ou années auparavant, une aplasie médullaire traitée par immunosuppresseurs.

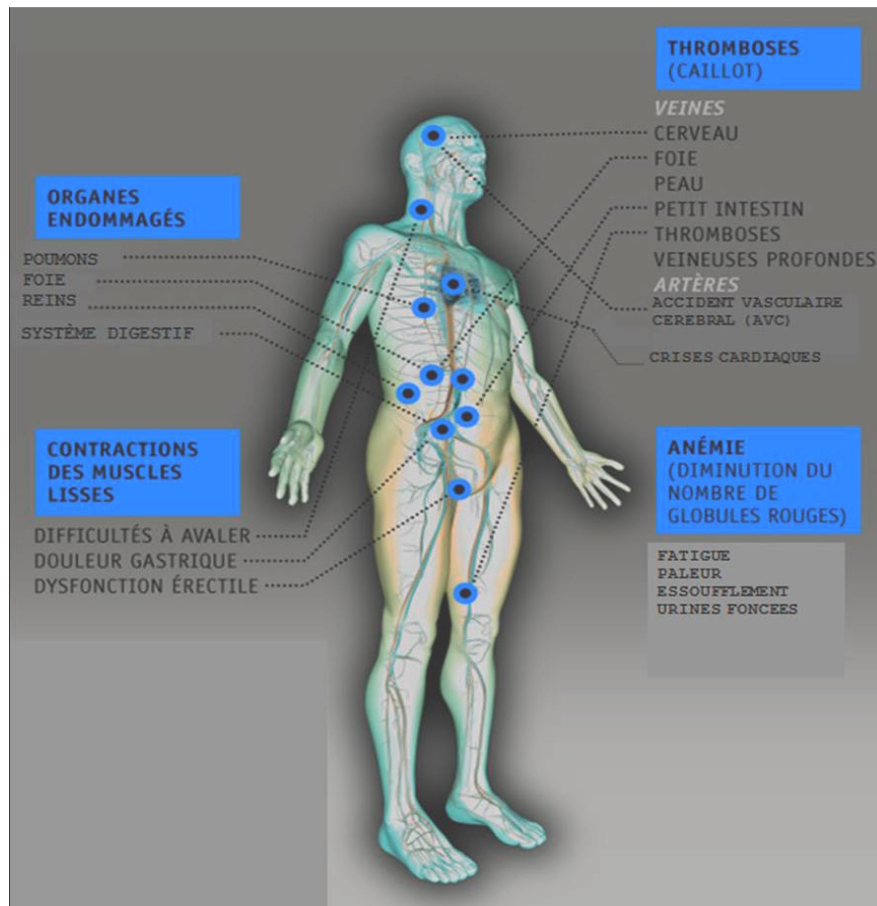


Figure 11 Localisations et Manifestations cliniques de l'HPN [29]

Dans la forme classique, on retrouve les signes d'une anémie hémolytique, associée à des thromboses des vaisseaux de moyen et gros calibres (dont les veines hépatiques, abdominales, cérébrales et dermiques).

Chez certains patients, la maladie peut évoluer jusqu'à l'insuffisance rénale.

(Figure 11 Localisations et Manifestations cliniques de l'HPN)

En clinique, l'anémie se traduit par une pâleur des muqueuses, une asthénie marquée et un essoufflement notable à l'effort. Elle peut être associée à un ictère cutané.

Les poussées hémolytiques surviennent principalement la nuit et se manifestent par une hémoglobinurie donnant des urines foncées « rouge porto » au réveil, s'atténuant au cours de la journée.

Les thromboses à répétitions entraînent de nombreuses complications : insuffisance rénale, AVC, troubles pulmonaires (HTAP), crise cardiaque, ...

Les douleurs occasionnées et la crainte de la récurrence de thromboses sont des facteurs altérant la qualité de vie des patients et rendent la maladie difficile à vivre : fatigue/épuisement, dysfonction érectile, douleurs abdominales, céphalées ...

1.3. Physiopathologie

La diminution du pH sanguin la nuit déclenche très fréquemment la survenue des poussées douloureuses caractéristiques de la maladie.

En effet, l'acidification du milieu accentue la lyse des globules rouges, déjà sensibilisés par les molécules du complément activé à sa surface.

Les récepteurs CD₅₅ et CD₅₉, exprimés de façon constitutionnelle à la surface érythrocytaire, agissent comme inhibiteurs à une attaque du complément en permettant au système immunitaire (SI) d'identifier les GR comme appartenant au soi. Un déficit partiel ou total de ces protéines membranaires rend le globule rouge plus sensible aux attaques du complément, lui-même activé par la diminution du pH, et conduit à l'hémolyse.

Cette sensibilité anormale des GR-HPN (+) à la lyse par le complément activé a, longtemps, servi de base aux tests diagnostiques de la pathologie. Historiquement, on utilisait les tests de Ham et Dacie, ou le test du sucre, aujourd'hui délaissés.

Les avancées dans la connaissance de l'HPN ont permis de démontrer que ces récepteurs étaient correctement synthétisés par l'organisme. Elles ont mis en évidence qu'il manquait un élément commun : la protéine d'ancrage glycosyl-phosphatidyl-inositol (GPI) rattachant CD₅₅ et CD₅₉ à la membrane du globule rouge.

La GPI est une des protéines constitutives de la membrane, exprimée à la surface érythrocytaire et sert d'ancrage aux CD₅₅ et CD₅₉.

En l'absence de ces récepteurs, le système immunitaire de l'individu est incapable de reconnaître ses propres GR, considérés alors comme étrangers à l'organisme. Les systèmes de défense entrent en jeu et conduisent à une destruction prématurée des GR.

Dans cette pathologie, c'est donc l'ancre GPI qui n'est pas synthétisée à cause d'une anomalie dans les premières voies de biosynthèse de la protéine. On a mis en cause une altération du gène PIG-A situé sur le chromosome X. On sait à présent que tous les patients atteints d'HPN présentent des altérations moléculaires sur le gène impliqué.

1.4.Diagnostic

Devant une symptomatologie clinique évocatrice, on viendra confirmer le diagnostic définitif d'HPN par une simple prise de sang.

Les progrès des techniques de laboratoire, et notamment la rapidité d'obtention des résultats, permettent d'identifier le clone anormal de la cellule sanguine par la technique de cytométrie de flux (CMF). Elle est, aujourd'hui, considérée comme la technique de référence dans le diagnostic de l'HPN.

Les récepteurs CD55 et CD59 présents à la surface de la membrane érythrocytaire sont marqués par fluorescence. L'immunophénotypage met en évidence un déficit partiel ou total des protéines d'ancrage CD₅₅ et CD₅₉.

On confirme le diagnostic d'HPN par deux moyens :

- un pourcentage de cellules anormales supérieur à 5% (Cellules « négatives » à la présence des récepteurs)
- une intensité de fluorescence émise par les cellules marquées.

A ce stade et devant une clinique si peu spécifique, d'autres pathologies restent encore envisageables.

Face à une suspicion d'aplasie médullaire, la réalisation d'un myélogramme, nous renseignera sur son état de régénération. Une moelle osseuse riche (capacité à produire les

cellules hématopoïétiques) exclut l'aplasie. Inversement, une moelle pauvre est incapable de produire suffisamment de cellules souches pour assurer un renouvellement satisfaisant. L'aplasie médullaire se traduit par une cytopénie des cellules sanguines circulant dans le compartiment vasculaire.

L'hémogramme montre une anémie hémolytique (VGM normal) corpusculaire régénérative (réticulocytose légère). Parfois, on remarquera une légère leucopénie et thrombocytose accompagnant l'anémie. Le myélogramme implique une MO non désertique et on estime une médiane de survie autour de 10 à 15 ans.

1.5.Traitements historiques

Face à cette maladie rare, l'arsenal thérapeutique est restreint ; les traitements à disposition sont davantage symptomatiques que curatifs.

Sans traitement, le risque principal reste la survenue des thromboses. Un tiers des patients ne survivent pas au-delà de 5 ans après le diagnostic et plus de 50% décèdent avant l'âge de 50 ans.

1.5.1. Traitements de soutien

- Transfusions sanguines

L'anémie sévère ou mal tolérée par le patient nécessitait la transfusion de concentrés globulaires. Actuellement, ces transfusions décomplémentées sont remises en question.

- Traitement anticoagulant

En parallèle à ce symptôme majeur de la maladie, la persistance du risque thrombotique chez un patient ayant déjà présenté une thrombose impose un traitement de prévention secondaire par anticoagulant au long cours afin de prévenir le risque de récides.

Chez les femmes en âge de procréer, on contre-indique, de façon systématique, la prise de contraceptifs oestroprogestatifs.

D'autres classes thérapeutiques peuvent être utilisées selon la forme de la pathologie :

- Immunosuppresseurs,
- Corticostéroïdes
- Hormones type androgènes ...

Il reste difficile d'établir des protocoles thérapeutiques et la stratégie est à adapter au cas de chaque patient.

1.5.2. Allogreffe

La greffe de MO allogénique reste la seule stratégie thérapeutique curative envisageable à ce jour. Toutefois, elle nécessite d'être discutée en raison des complications qu'elle peut entraîner : décès à la suite de la greffe, complications liées au rejet (GVH).

Depuis 2007, l'apparition sur le marché d'un nouvel anticorps monoclonal dirigé contre la fraction C₅ du complément, Soliris®, a suscité de réels espoirs dans le traitement de l'HPN à long terme.

La mise sur le marché de cette thérapie ciblée est notable dans l'amélioration de la qualité de vie des patients.

L'impact du traitement par eculizumab chez le patient HPN (forme classique) a été rapporté dans l'étude du docteur Kelly, hôpital de Leeds (GB).

On observe une réduction de 85% du risque de thromboses et confirme l'amélioration de la qualité de vie. Deux patients seulement ont présenté des rechutes d'épisodes thrombotiques en 8 années de suivi. [30]

Les 195 patients traités par eculizumab lors des phases cliniques Triumph et Shepherd ont bénéficié d'une poursuite du traitement et d'un suivi de 4 ans en phase d'extension de l'essai. Il en ressort :

- Diminution des besoins transfusionnels de plus de 40%,
- En clinique : moins de fatigue (score FACIT- Fatigue), amélioration de la qualité de vie (échelle EORTC QLQ-C30)
- Retour à survie normale

2. **Syndrome** Hémolytique et Urémique atypique

2.1. SHU typique

Le Syndrome Hémolytique Urémique (SHU) se définit par une triade associant :

- une anémie (Hb<12g/dL) hémolytique d'origine mécanique (LDH augmentées, effondrement de l'haptoglobine avec réticulocytose et présence de schizocytes),
- une thrombopénie (Plaquettes<150 G/L)
- une insuffisance rénale aigüe (augmentation de la créatinine).

On différencie deux grandes catégories de SHU. Le SHU typique (ou avec diarrhée (D+) dans la littérature anglosaxonne) que l'on oppose aux SHU atypiques (ou D-). [31]

Ces anomalies sont imputables sur le plan histologique aux lésions de micro-angiopathies thrombotiques (MAT). On y retrouve de micro-agrégats fibrino-plaquettaires au niveau des capillaires rénaux (ou extra-rénaux) sur lesquels les hématies se fragmentent. On retrouve une turgescence voire un décollement des cellules endothéliales glomérulaires ou artériolaires. Ces lésions aboutissent à une ischémie d'aval qui rend compte de l'insuffisance d'organe, l'anémie hémolytique mécanique et la thrombopénie.

La forme typique, très souvent précédée par un épisode de diarrhées, représente 95% des SHU de l'enfant. Il s'agit d'une maladie rare dans les pays industrialisés, une centaine de cas chaque année en France répertoriés par l'InVS (Institut de Veille Sanitaire). Ces SHU sont secondaires à une infection (digestive le plus souvent) avec une atteinte toxinique. Les Shigatoxines (Stx), également appelées verotoxines, sont sécrétées par une entérobactérie de type *Shigella* ou *Escherichia coli* EnteroHémorragique (EHEC). [32]

En France, la principale source de verotoxines provient des ruminants. La contamination est oro-fécale, via les aliments carnés contaminés lors du sacrifice de l'animal ou la consommation de produits laitiers non pasteurisés.

La prise en charge médicale est principalement symptomatique (transfusions et gestion de l'IRA). Toutefois, à la lumière des anomalies de la voie alterne du complément dans les SHU

atypiques, le rôle de cette activation semble être impliqué dans les modifications de la physiologie anti coagulante de l'endothélium [33]

Une étude clinique randomisée sur l'efficacité de l'eculizumab est en cours pour confirmer cette hypothèse. On lui attribue un pronostic globalement favorable où la guérison est observée dans 60 à 70% des cas. Le taux de décès lors de la phase aigüe reste faible, environ 2% et dans 20% des cas.

On observera des séquelles de type protéinurie ou hypertension artérielle. 5 à 10% des patients resteront au stade de l'insuffisance rénale terminale au sortir de l'épisode. La forme typique ne donne lieu à aucune rechute ou récurrence sur greffon rénal.

Toute autre manifestation, d'un syndrome urémique et hémolytique, non associée à une contamination bactérienne impliquant une vérotoxine, est considérée comme atypique.

2.2. SHU atypique

Les SHUa sont beaucoup plus rares en pédiatrie. On distingue deux grandes catégories de SHUa.

Dans un premier groupe, les SHUa secondaires, dus à différentes causes :

- Agents infectieux (pneumocoque, grippe H1N1, VIH)
- Traitements des tumeurs malignes
- Post-transplantation d'organes
- Certains traitements (ciclosporine, anti-VEGF)
- Certaines maladies systémiques (lupus, SAPL)
- Anomalie du métabolisme des cobalamines

Dans un second groupe, on retrouve les SHUa liés à des anomalies génétiques (ou plus rarement acquises) des protéines de la voie alterne du complément. Il s'agit de formes rares (10 à 20 nouveaux cas par an en France), familiaux (10% des cas) ou sporadiques pouvant s'exprimer à tous âges.

Ce défaut de régulation peut être secondaire à des mutations des gènes de facteurs régulateurs (CFH, facteur I, membrane cofacteur protein MCP, thrombomoduline) ou de facteurs constituant la C3 convertase (facteur B et C3), ou à des anticorps anti-CFH.

L'étude d'une cohorte française (214 patients dont 89 enfants) a permis d'identifier des mutations dans les gènes impliqués dans la régulation de la voie alterne du complément dans 66% des cas. [34]

Le SHUa est une maladie à pénétrance variable liée à la présence de facteurs de susceptibilité génétiques ou environnementaux. Chez l'adulte, on identifie la grossesse ou le post-partum comme des états pouvant déclencher un SHUa.

2.2.1. Clinique

Le SHUa survient à tout âge, de la période néonatale à l'âge adulte. Le diagnostic peut être difficile devant la similitude clinique des différentes sortes de MAT et l'existence de formes moins sévères (atteinte rénale plus discrète). [35]

(Figure 12 Diagnostic différentiel du SHUa et autres MAT)

Chez l'enfant, le diagnostic de SHUa doit être évoqué même devant une diarrhée prodromique.

Ainsi, lors du diagnostic de SHU, il faut, à l'admission du patient, être sûr qu'il s'agit d'une forme atypique en s'aidant de la clinique et de l'âge.

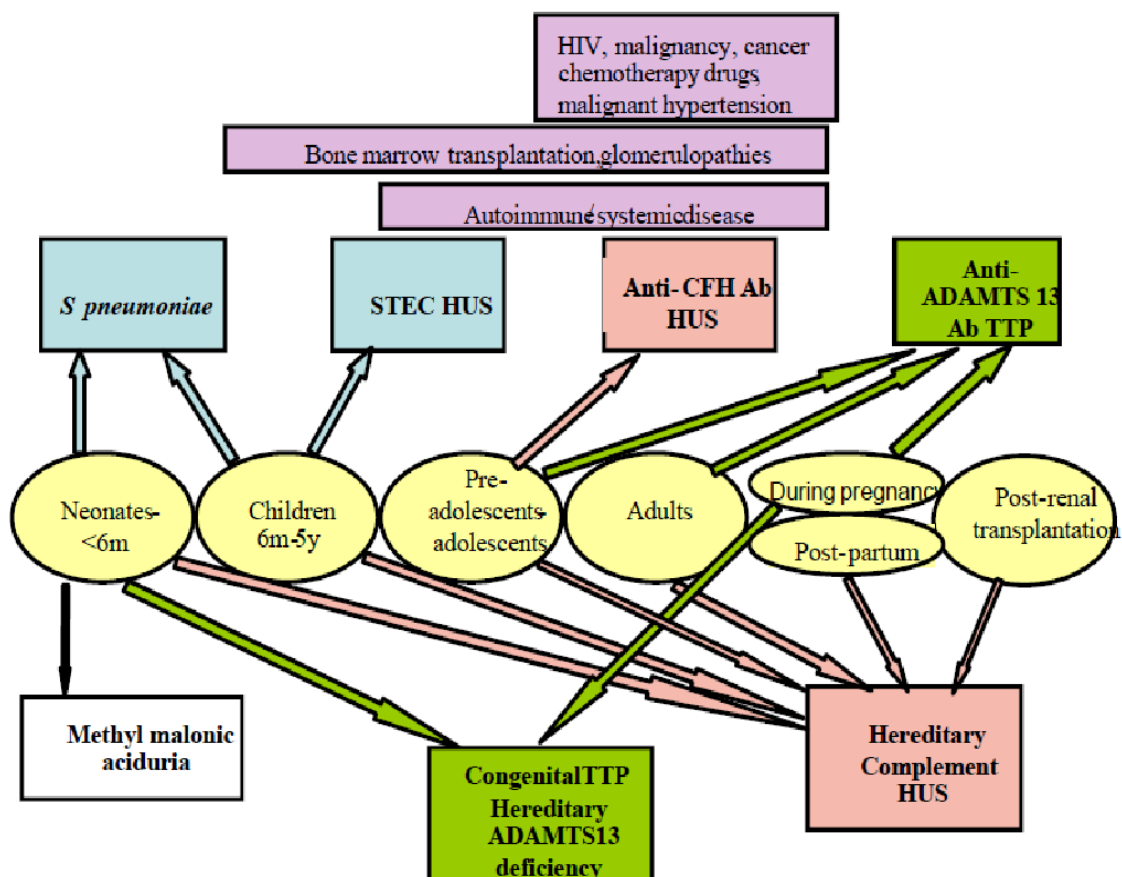


Figure 12 Diagnostic différentiel du SHUa et autres MAT

Le SHUa se caractérise avant tout par l'atteinte rénale sévère. Le rein étant l'organe le plus impacté, il constitue l'élément majeur du pronostic et fait craindre une évolution vers l'insuffisance rénale terminale. La mortalité en phase aiguë est estimée à moins de 10%.

La fonction rénale peut évoluer de deux façons différentes :

- D'une part, les patients pour qui la pathologie évolue par crises et rechutes successives. La fonction rénale revient à la normale après chaque épisode ou peut se détériorer lentement après chaque poussée. Le cas d'un épisode unique n'est pas à

exclure mais reste difficile à évaluer : le délai entre deux épisodes restant imprévisible.

- D'autre part, les patients (la moitié) qui deviennent dépendants de la dialyse dès leur premier épisode.

Il arrive que le patient présente des manifestations extra-rénales également graves :

- Neurologiques à type de convulsions, crises d'épilepsie ou coma ... Ce qui rend le diagnostic d'autant plus délicat à établir (et qui conduit parfois à tort à des diagnostics de PTT)
- Ischémie des membres
- Ischémie myocardique

L'évolution clinique du SHUa a été rapportée dans deux études. [33,34]

(Tableau 6 Principales caractéristiques cliniques des patients atteints de SHUa selon l'anomalie du complément)

Nous l'avons dit, le pronostic à long terme est marqué par l'IRT et les séquelles rénales. Il existe une corrélation phénotype-génotype. Ainsi le pronostic rénal semble plus sévère dans les mutations du CFH et les mutations gain de fonction du C3 ou du facteur B.

Chez l'enfant, les mutations MCP sont de meilleur pronostic.

L'autre déterminant crucial est le risque de récurrence post-transplantation. En effet, la transplantation rénale est le meilleur traitement de l'IRCT mais le risque de récurrence post-greffe dans le SHUa est de 30 à 50%. [36]

Les progrès de la génétique permettent de mieux déterminer ce risque. Il est majeur dans les mutations de CFH (80%).

Gène ou sous-groupe	Fréquence dans le SHUa	Age le plus jeune rapporté au début (enfants)	Age au début (adulte)	Risque de décès ou IRT au 1 ^{er} épisode ou en moins d'un an	Risque de rechutes	Risque de récurrences après transplantation rénale	Indication de la plasmathérapie
CFH	20-30%	Naissance	A tout âge	50-70%	50%	75-90%	Oui
CFI	4-10%	Naissance	A tout âge	50%	10-30%	45-80%	Oui
MCP	10-15%	>1 an	A tout âge	0-6%	70-90%	<20%	Discutable
C3	10%	7 mois	A tout âge	60%	50%	40-70%	Oui
CFB	1-2%	1 mois	A tout âge	50%	3/3, pas en IRT	100% (4/4 greffes)	Oui
Anticorps anti-CFH	6%	-	Surtout 6-13 ans	30-40%	60%	Oui si taux anticorps élevé	Oui (+ trt immunosuppresseur)
THBD	5%	6 mois	A tout âge	50%	30%	1/1 patient	Oui

Tableau 6 Principales caractéristiques cliniques des patients atteints de SHUa selon l'anomalie du complément

2.3.Génétique

2.3.1. Mutation du Facteur H

Physiologiquement, le facteur H vient se fixer sur les cellules endothéliales des glomérules rénaux pour former une protection naturelle contre l'attaque du complément. Il a le rôle essentiel de discriminer les surfaces du soi et celles du non-Soi.

Dans le sérum, le FH entre en compétition avec le facteur B inhibant sa fixation sur C3b. Il empêche ainsi la formation de la C3 convertase alterne et en accélère la dissociation.

Une mutation sur le gène codant pour le facteur H a été révélée dans 20 à 30% des cas de SHUa. Une anomalie du FH génère à la fois des formes sporadiques de la maladie et familiales.

Lorsque la protéine sérique est mutée, elle perd ses propriétés régulatrices au niveau de la membrane cellulaire mais conserve ses propriétés activatrices dans le plasma. Elle présente alors un double effet délétère.

Cette mutation sur le gène du FH peut se traduire de différentes façons :

- La protéine n'est pas synthétisée ou en quantité insuffisante et on retrouve alors des déficits quantitatifs en FH.
- La protéine est synthétisée mais est non fonctionnelle et dans ce cas, on constate des taux normaux de FH circulants.

2.3.2. Anticorps anti-facteur H

6% des cas de SHUa ont été attribués à la détection d'un anticorps anti-facteur H responsable d'un déficit fonctionnel.

Le caractère héréditaire semble prédominant puisque 90% des patients ayant développé un anticorps anti-FH ont montré une délétion homozygote au niveau de certaines séquences bien identifiées (SCR19_20) et d'intérêt dans les mutations du SHUa.

2.3.3. Mutation du Facteur I

Chez 5 à 10% des patients, on retrouve des mutations hétérozygotes lors de la synthèse du facteur I. Il en résulte une diminution du taux circulant ou un défaut de liaison au composé C3b, empêchant la formation de iC3b en phase fluide et à la surface cellulaire.

2.3.4. Mutation de MCP (=CD46)

La protéine CD46 ou Membran Cofactor Protein est une protéine transmembranaire que l'on retrouve à la surface de toutes les cellules de l'organisme, exceptées les hématies.

Des mutations dans le gène codant pour la protéine MCP sont retrouvées chez 5-10% des patients porteurs de SHUa. On y associe une diminution de l'expression de la protéine membranaire à la surface des granulocytes.

Les patients atteints de mutation MCP déclarent une forme de la maladie qui se déclenche en bas âge et soumise à de nombreuses rechutes. Pourtant, le pronostic rénal dans ce cas semble favorable.

2.3.5. Mutation du C3 ou facteur B

Les mutations du facteur B sont très rares et estimées à moins de 2%. Une mutation sur C3 représente 5 à 10%. La clinique est d'ailleurs bien plus défavorable.

Ces mutations conduisent à la formation d'une C3 convertase de durée de vie prolongée et pour laquelle les propriétés sont renforcées. La liaison facteur B-C3 est renforcée alors que la liaison au FH et MCP est fortement diminuée.

2.4. Traitements

La défaillance d'organe et le risque de mortalité, notamment chez le jeune enfant, impose un traitement urgent en service de soins intensifs.

Si le pronostic semble meilleur aujourd'hui, cela a été rendu possible par l'amélioration des thérapeutiques et une meilleure mise à disposition des traitements conservateurs (dialyse, traitements antihypertenseurs ...)

Il y a encore quelques années, aucun traitement étiologique n'était disponible. L'arrivée sur le marché de l'eculizumab a complètement redistribué les cartes dans la prise en charge du SHUa.

2.4.1. Avant l'eculizumab

2.4.1.1. Plasmathérapie

L'apport de plasma est la base du traitement. On apporte les éléments constitutifs du plasma, ici les fractions du complément et ses facteurs de régulations (C3, FH, FI, FB) par perfusion ou échanges plasmatiques (EP).

Dans ce cas, on substitue le plasma du patient à celui du donneur, l'intérêt étant de retirer les facteurs anormaux ou manquants, les anticorps, ou les éléments favorisant la MAT et

surtout, dans la mesure du possible, on préférera les EP aux perfusions de plasma frais congelé (PFC) qui évitent la surcharge volémique et diminuent le risque de défaillance cardiaque.

On classifie les patients selon leur réaction au traitement : certains seront alors sensibles (ou dépendants) aux apports de plasma tandis que d'autres seront résistants.

Les premières semaines :

Les recommandations des années 2009 concernant la plasmathérapie chez les patients atteints de SHU atypiques, publiées par un groupe d'expert, permettaient d'harmoniser la prise en charge des premiers mois, et soulignaient en particulier la nécessité de commencer le traitement le plus tôt possible, dans les 24 à 48 heures après le début de l'épisode.

- Le traitement initial doit être intensif, dans l'espoir d'obtenir la rémission du SHU
- Deuxièmement, le rythme est adapté en fonction de la tolérance, de l'évolution et de la cause de la maladie,
- En cas de résistance ou de complications, les EP sont arrêtés.

Après le premier mois :

Il n'y avait pas de réel consensus sur le rythme à adopter.

Dans les années 2000, chez les enfants, les EP étaient en règle maintenus à vie, une fois par semaine en particulier chez ceux, qui avaient une mutation du gène du facteur H et n'avaient pas rapidement évolué vers l'IRT.

La lourdeur de tels traitements a fait chez beaucoup de patients, en particulier chez les adultes, que les EP étaient de plus en plus espacés ou arrêtés.

La plupart des patients ont eu des rechutes et ont plus ou moins rapidement évolué vers l'IRT.

2.4.1.2. Transplantation

Avant l'eculizumab, la transplantation rénale seule n'offre qu'une option de traitement « mitigée ». Le risque de récurrence après transplantation est important selon la mutation et même des EP ne parviennent pas à récupérer le greffon.

Chez l'enfant, on peut envisager une transplantation combinée foie-rein, qui offre une possibilité de traitement définitif. Les fractions du complément et ses protéines régulatrices sont synthétisées dans le foie. Pourtant cette procédure reste peu réalisée en raison des risques qu'elle engendre et notamment une mortalité élevée (environ 20%). Elle demande d'être bien réfléchie.

2.4.2. Depuis l'eculizumab

L'arrivée sur le marché de l'eculizumab dans le traitement du SHUa a complètement bouleversé les stratégies thérapeutiques existantes.

De nouvelles recommandations de traitement sont apparues chez l'adulte et l'enfant, sur rein natif ou transplanté.

Si avant 2011, il était difficile d'envisager une transplantation rénale chez un sujet porteur de SHU à haut risque de récurrence, aujourd'hui une mutation du complément identifiée sur les facteurs H, I, B, C3 permet d'envisager un traitement spécifique. [37]

Si aujourd'hui de nouvelles questions se posent quant à l'utilisation à long terme de l'eculizumab, son arrivée sur le marché permet d'inhiber la fonction terminale de la voie du complément. Sa cible sur la fraction C5, protéine clé dans l'agression de l'endothélium rénal, en fait un traitement de choix.

Instauré rapidement après l'épisode, il permet une bonne récupération de la fonction rénale. Aujourd'hui, tous s'accordent sur l'efficacité de l'eculizumab dans le traitement du SHUa. Il est recommandé en première ligne de traitement, notamment chez l'enfant.

Partie 4 – SOLIRIS®, *ECULIZUMAB* [39]

1. Présentation

Fondé en 1992, Alexion, promoteur américain, se spécialise dans la lutte contre les maladies rares, potentiellement mortelles, ne connaissant encore aucun traitement.

Il se développe et installe son bureau français sur Paris en 2005 et travaille en étroite collaboration avec le réseau français *Imagine*. *Imagine* est un institut de recherches et de soins (laboratoires, services cliniques, plateaux techniques et centres de références de maladies rares) situé au sein de l'hôpital Necker et joue un rôle primordial dans la compréhension et la guérison des maladies génétiques.

Pendant plusieurs années consécutives, le journal Forbes a distingué le promoteur du Soliris®, seconde entreprise la plus innovante au monde.

En 2009, le territoire français lui remet le prix Galien en récompense des innovations thérapeutiques pour son premier produit international.

Aujourd'hui, Alexion se positionne comme leader dans l'inhibition du complément.

Le Soliris® est le premier produit du laboratoire. Initialement, ce projet a été développé dans le traitement de l'HPN et a obtenu l'AMM pour sa première indication en 2007. [40]

Sur prescription médicale obligatoire et enregistré sur liste I, l'eculizumab est réservé à l'usage hospitalier en raison des conditions d'administration et de surveillance qu'il nécessite.

Il fait partie des médicaments à prescription restreinte à certains médecins spécialistes en hématologie, médecine interne, pédiatrie ou néphrologie.

La forme commerciale de l'eculizumab se présente en solution à diluer pour perfusion à la concentration initiale de 10mg/mL (soit 300mg d'eculizumab dans un flacon de 30mL). Une fois diluée, la perfusion diffuse une solution de concentration 5mg/mL.

Ce traitement, aujourd'hui indiqué dans le traitement de l'HPN (adulte et enfant), est classé comme immunosuppresseur sélectif.

Les bénéfices cliniques dans le traitement de l'HPN n'ont été prouvés que chez les patients présentant des antécédents de transfusion sanguine.

2. Développement dans l'Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne

2.1. Production de l'eculizumab

L'eculizumab, ou Soliris®, est un anticorps monoclonal thérapeutique humanisé de type IgG_{2/4κ} dirigé contre la fraction C₅ du complément.

Les capacités d'opsonisation et de clairance des complexes immuns restent intactes grâce à l'action ciblée de l'anticorps sur la voie alterne du complément.

Il est produit à partir d'expression de myélome murin (lignée cellulaire NSO) selon une technique d'ADN recombinant.

Les hybridomes obtenus par fusion de deux types cellulaires permettent de combiner chacune leur propriété d'intérêt. (Figure 13 Technique de production des Hybridomes)

On permet à une cellule myélomateuse, par définition immortelle, de sécréter les Ig du plasmocyte. La production d'anticorps peut ainsi être assurée en grande quantité et de façon quasi infinie.

Les AcM anti-C5 produits selon cette technique sont purifiés par chromatographie d'affinité et échanges d'ions et subissent une étape d'inactivation et suppression virale.

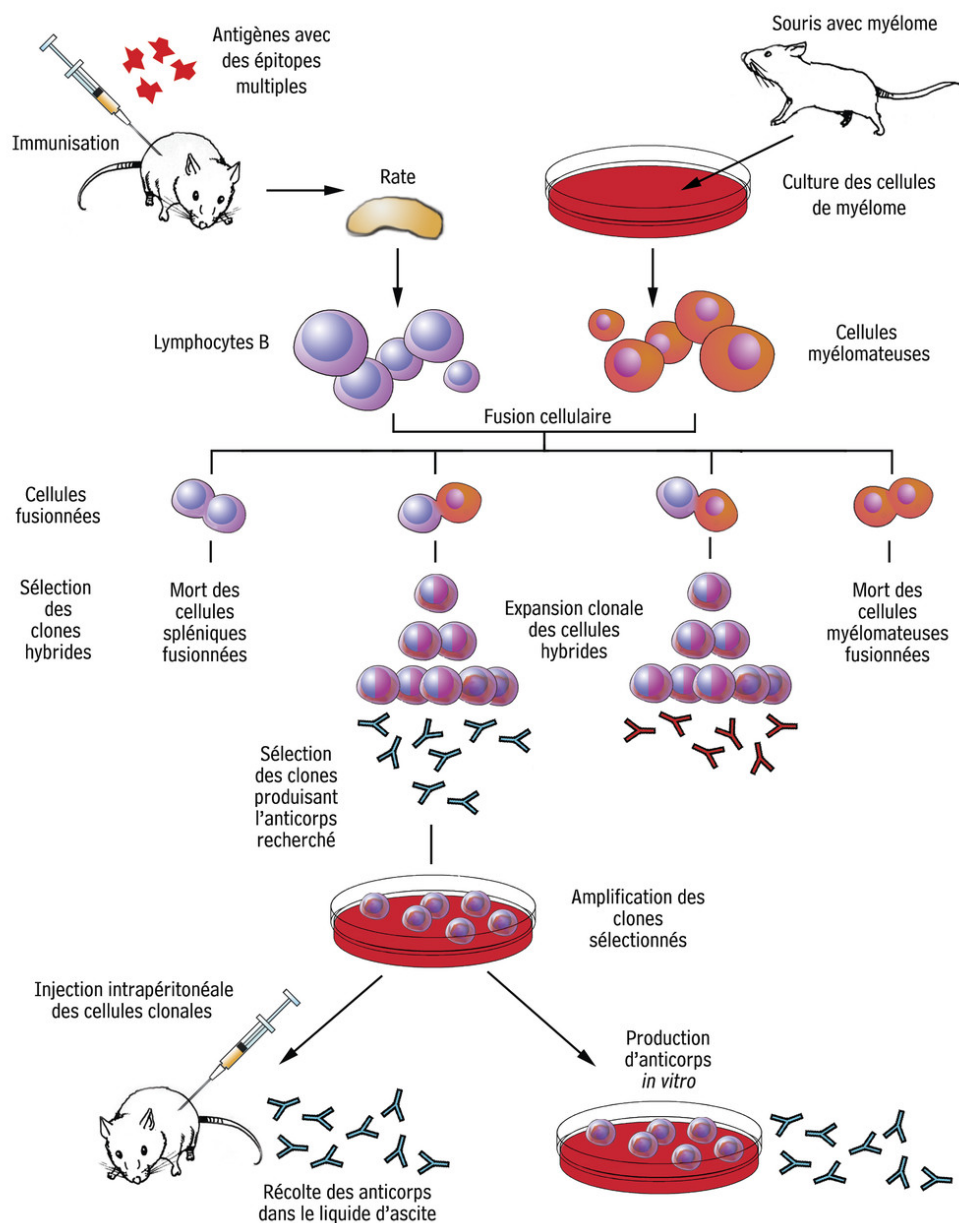


Figure 13 Technique de production des Hybridomes ^[41]

2.2. Etudes précliniques

Les tests de pharmacodynamie *in vitro* ont permis d'affirmer la spécificité de l'eculizumab pour son récepteur : la protéine C5 du complément dans le sérum humain.

La réactivité croisée de l'eculizumab a été étudiée sur un large groupe de tissus humains et aucune réactivité croisée n'a pu être identifiée. Le panel de tissus utilisés a été sélectionné d'après les données publiées sur la localisation de la protéine C5, notamment dans le muscle lisse, le muscle strié et l'épithélium tubulaire rénal.

Les études de toxicité ont été conduites sur 26 semaines chez la souris, en utilisant un anticorps analogue dirigé contre la protéine C5 murine. L'administration de l'eculizumab n'a affecté aucun des paramètres retenus et aucune toxicité n'a été démontrée.

L'activité hémolytique a été bloquée efficacement tout au long des essais, aussi bien chez la souris mâle que femelle.

Les études de sécurité mises en place chez la souris n'ont affecté aucun des paramètres évalués.

L'évaluation du potentiel génotoxique, du potentiel cancérogène ou des effets de l'eculizumab sur la fertilité n'a pas été réalisée chez l'animal.

Aucune étude sur la reproduction animale n'a été conduite lors des phases de tests.

Rappelons que l'eculizumab a été développé dans l'intention de traiter une maladie orpheline jusque-là sans traitement. Dans ce contexte, les critères de développement méritent d'être quelque peu adaptés.

2.3.Principales caractéristiques

2.3.1. Pharmacocinétique

La pharmacocinétique animale a permis de mettre en évidence :

- **Distribution** : 100% dans le compartiment vasculaire
- **Métabolisme** : absence de métabolite actif.

Absence de passage de la barrière glomérulaire (dans le cas d'un rein sain) → absence de processus de filtration rénale. Le produit reste en circulation dans le sang

On considère que l'anticorps monoclonal se comporte comme une protéine endogène.

- **Elimination** : aucune étude spécifique menée dans l'élimination compte-tenu des données précédentes. L'AcM est exclu de toute filtration glomérulaire, sur un rein sain.

2.3.2. Posologies et mode d'administration

	<i>Dose</i> Eculizumab	<i>Voie</i> <i>d'administration</i>	<i>Durée</i> <i>Période</i>
<i>Phase initiale</i>	600 mg	Perf IV 25 à 45 mn	Toutes les semaines S ₁ → S ₄
<i>Phase</i> <i>entretien</i>	900 mg	Perf IV 25 à 45 mn	S ₅
	900mg	Perf IV 25 à 45 mn	Tous les 14 jours ± 2 jours S ₅ → poursuite traitement

Tableau 7 Posologies et modalités d'administration chez le patient HPN adulte (≥18ans)

L'administration de Soliris® peut se faire chez le sujet de plus de 65 ans sans précaution particulière.

(Tableau 7 Posologies et modalités d'administration chez le patient HPN adulte (≥18ans))

Toutefois, le recul sur cette population est aujourd'hui limité.

On ne prévoit aucune adaptation posologique chez le sujet insuffisant rénal.

Les études d'efficacité et de sécurité n'ont pas été menées chez l'insuffisant hépatique.

2.3.3. Contre-indications et mises en garde

Les contre-indications au traitement sont l'hypersensibilité à l'un des excipients et l'infection non résolue à *Neisseria meningitidis*.

2.3.4. Effets indésirables

Surveillance biologique sur hémolyse intravasculaire et taux sérique LDH

2.4. Etudes Cliniques

Les études de sécurité et d'efficacité du Soliris® dans le traitement de l'HPN ont été menées au cours :

- **C04-001 TRIUMPH** : essai de 26 semaines, en double aveugle, contrôlé et contre placebo.

44 patients sous placebo contre 43 traités par eculizumab

Contrôle de l'hémolyse par le suivi du taux sérique de LDH et pourcentage des GR-HPN en CMF.

Critères d'efficacité principaux	Critères d'efficacité secondaires
Stabilisation de l'Hb	Fatigue
Recours à la transfusion sanguine	Qualité de vie

Résultats : réduction significative de l'hémolyse avec amélioration de l'anémie pour les patients traités par l'eculizumab

Après 3 semaines de traitement, les patients rapportent moins de fatigue et une amélioration de leur qualité de vie.

- **C04-002 SHEPHERD** : essai de 52 semaines à un seul bras. 97 patients
- **E05-001** : étude d'extension à long terme. 195 patients traités par Soliris® toutes études confondues.

Résultats : baisse de l'hémolyse intravasculaire pendant toute la période de traitement par Soliris® (entre 10 et 54 mois), réduction du nombre d'évènements thromboemboliques (sur essai non contrôlé).

Toutes les études ont suivi le protocole d'administration cité plus haut.

3. Développement dans le SHUa

3.1. Généralités

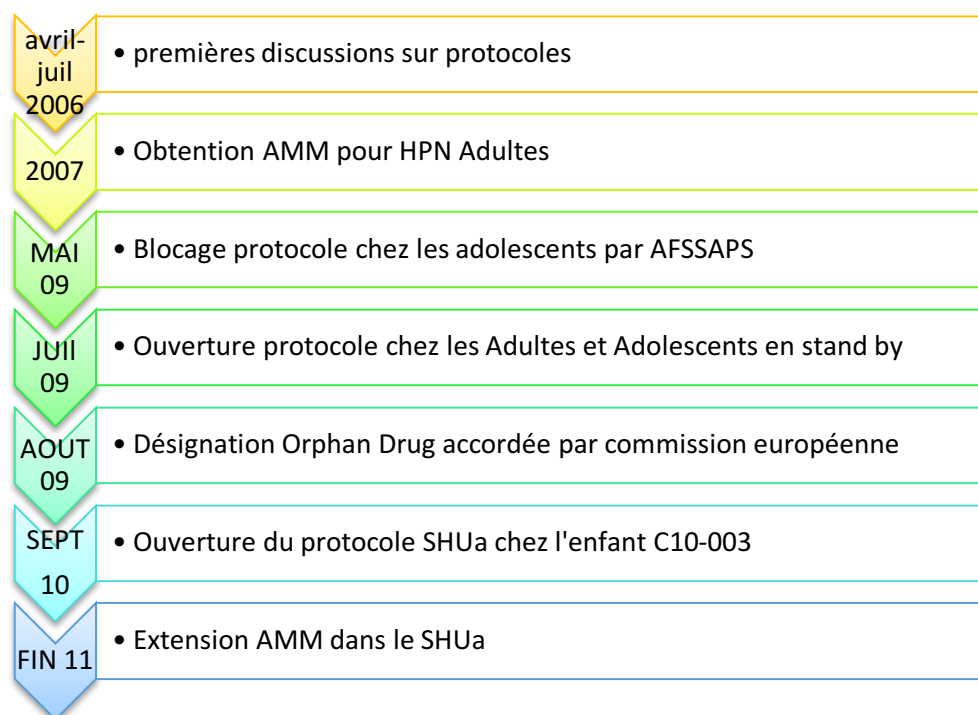


Figure 14 Histoire du Soliris® dans le SHU [42]

Pour la recherche française, le professeur Chantal Loirat, néphrologue pédiatrique, a été désignée comme investigateur principal de la recherche dans le développement de l'eculizumab dans le traitement du SHUa.

3.2. Posologies et modes d'administration

3.2.1. Chez l'adulte

	<i>Dose Eculizumab</i>	<i>Voie d'administration</i>	<i>Durée Période</i>
<i>Phase initiale</i>	900 mg	Perf IV 25 à 45 mn	Toutes les semaines $S_1 \rightarrow S_4$
<i>Phase entretien</i>	1200 mg	Perf IV 25 à 45 mn	S_5

1200mg	Perf IV 25 à 45 mn	Tous les 14 jours ± 2 jours S ₅ → poursuite traitement
--------	-----------------------	---

Tableau 8 Posologies et modes d'administration de l'eculizumab dans le SHUa – Adulte

Les patients, adultes ou enfants, atteints de SHUa peuvent bénéficier de doses supplémentaires en cas de plasmaphérèse, échanges plasmatiques ou transfusions de plasma frais congelé.

3.2.2. Population pédiatrique

L'administration de Soliris® chez l'enfant de plus de 40 kg suit les doses et schémas utilisés chez l'adulte, mais se trouve modifiée pour un poids inférieur à 40 kg.

L'administration aura toujours lieu par voie IV sur perfusion de 1 à 4 heures, contrairement à l'adulte.

Poids du patient	Phase initiale	Phase d'entretien
30 à <40 kg	600 mg par semaine S ₁ et S ₂	900 mg à S ₃ puis 900 mg toutes les 2 semaines
20 à <30 kg	600 mg par semaine S ₁ et S ₂	600 mg à S ₃ puis 600 mg toutes les 2 semaines
10 à <20kg	600 mg par semaine S ₁	300 mg à S ₂ puis 300 mg toutes les 2 semaines
5 à <10kg	300 mg par semaine S ₁	300 mg à et S ₂ puis 300 mg toutes les 3 semaines

Tableau 9 Schéma d'administration de l'eculizumab dans la population pédiatrique de poids ≤40 kg dans le SHUa et l'HPN

Les doses pour la population pédiatrique n'ont été étudiées que dans le SHUa et servent de base à l'administration chez les patients pédiatriques atteints d'HPN.

3.2.3. Critères d'efficacité

Surveillance MAT, créatinine, taux LDH sériques et numération plaquettaire

3.2.4. Précautions d'emploi et effets indésirables

L'eculizumab rend le patient plus sensible à une infection par le méningocoque *Neisseria meningitidis*.

Une vaccination est obligatoire pour toute personne prétendant au traitement par Soliris® au minimum deux semaines avant la première injection d'eculizumab. Sinon ils recevront une antibioprophylaxie antibiotique contre le méningocoque jusqu'à 2 semaines après la vaccination.

Ensuite, ils devront être revaccinés selon le calendrier vaccinal en vigueur.

Dans le même temps, les patients doivent être avertis d'un risque d'infection et doivent être surveillés au moindre signe d'alerte. (Informations de l'utilisateur et du professionnel de santé-RCP)

L'infection à méningocoque reste la composante principale à surveiller. On notera qu'il peut y avoir :

- Des réactions à la perfusion
- Des Réactions d'immunogénicité
- Le Développement d'autres infections ...

L'effet indésirable majoritaire le plus rapporté est la céphalée, surtout en phase d'initiation du traitement.

L'EI le plus grave est l'infection à méningocoque.

3.3.Cas appliqué en Pédiatrie

3.3.1. Ouverture du Centre Marseille Timone Enfants

Le centre d'investigation clinique, ou CIC, de Marseille a fêté ses 20 ans d'existence en 2016. Il est directement intégré au sein des établissements de l'AP-HM et est soutenu par divers organismes dont l'INSERM et l'Université AIX-Marseille II.[43]

Le CIC joue un rôle important dans le développement des différents domaines de la recherche :

- Recherches, notamment surtout en physiopathologie,

- Appui méthodologique et logistique pour les investigateurs (privés industriels ou public institutionnel) dès la mise en place de l'essai,
 - Recrutement des volontaires
 - Supports techniques
 - Réseaux d'investigateurs
 - Réalisation des protocoles de recherche clinique et conseils aux investigateurs
 - Consentement des participants
- Accueil et sécurité des malades et ou volontaires sains se prêtant aux études cliniques.

Cette structure, indispensable à la recherche se veut garant de l'éthique et des bonnes pratiques cliniques et de laboratoire.

Elle assure le lien entre les débuts de la recherche en laboratoire (recherche fondamentale) et la recherche clinique (début d'administration chez le volontaire).

A Marseille, le centre s'est spécialisé dans différents domaines dont l'oncologie (IPC), la pédiatrie (TImone enfants), les biothérapies ...

Une antenne du CIC Marseille-Timone Enfants est dédiée à la bonne conduite des essais cliniques en pédiatrie. Les équipes pédiatriques réalisent les actes et mesures nécessaires pour le compte du promoteur au sein des structures hospitalières de l'AP-HM [44]

Les rôles à jouer en pédiatrie sont les mêmes que chez l'adulte mais nécessitent plus de précautions. En effet, il existe une ambivalence chez l'enfant entre la volonté de développer des traitements adaptés à la pédiatrie pour garantir une meilleure sécurité d'utilisation et la volonté d'assurer la protection des mineurs.

L'antenne pédiatrique permet de faciliter la mise au point de traitements chez l'enfant en :

- Adaptant forme galénique et doses en fonction de la maturité du métabolisme,
- Contribuant à l'enseignement et à la formation universitaire des futurs professionnels de santé dans le domaine de la recherche clinique.

3.3.2. Cas pédiatrique

3.3.2.1. *Histoire de la maladie*⁷

A l'automne 2011, une petite fille de 25 mois se présente aux urgences sur un tableau clinique de vomissements incoercibles, sans fièvre ni diarrhées.

Elle présente une asthénie importante et une grande pâleur. On signale une rhinopharyngite non fébrile une semaine avant cet épisode. [45]

Son bilan sanguin montre clairement des signes de SHU.

- Hb = 4,5g/dl
- Schizocytes = 5,5%
- LDH = 3426 UI/l
- Plaquettes = 40 G/l
- GB = 20 G/l (PNN=13 G/l)
- Urée = 29mmol/l
- Créatininémie = 140µmol/l

Chez la petite fille, on ne constate aucun antécédent personnel mais une lourde histoire familiale...

En effet, la sœur de la maman est atteinte d'un SHU atypique (déficit en facteur H). Elle est en hémodialyse au long cours à Angers (du fait de la récurrence de la maladie aboutissant à la perte du greffon). Elle est connue du service, puisqu'elle vient dialyser dans l'unité d'hémodialyse pédiatrique, lorsqu'elle rend visite à sa sœur et sa nièce.

Son oncle vient d'arriver en dialyse pour les mêmes raisons ...

Le diagnostic de notre petite patiente est donc immédiatement posé : il s'agit d'un SHU atypique.

L'émotion est forte, du fait de la connaissance de cette maladie par la famille, de son extrême rareté, de sa gravité et de ce nouveau traitement qui semble pouvoir transformer l'évolution de cette maladie qui laissait la moitié des patients en dialyse à la première poussée ...

Inclusion au protocole SHUa C10-003

Tous les acteurs présents ce soir-là, savent que le seul traitement efficace disponible est l'eculizumab. Il n'y a pas encore d'AMM dans cette indication, mais cela est imminent car quelques essais cliniques ont été menés chez l'adulte et l'adolescent et une vingtaine de « cases report » ont été publiés.

Une étude menée par Alexion est en cours en pédiatrie mais à ce moment-là, seuls trois centres sont ouverts sur le territoire. Il paraît compliqué de transférer une patiente instable pour bénéficier d'un traitement salvateur. L'équipe décide rapidement d'ouvrir le centre en urgence (l'ouverture était imminente mais avait été décalée !) Ainsi, le lendemain de son arrivée, un peu après 21H, tout le monde est réuni (Chef de service, CCA, ARC du CIC et de chez Alexion, les parents de la patiente) dans le service pour signer et enfin pouvoir administrer le traitement à cette petite fille.

L'inclusion en phase II du développement de l'eculizumab dans le SHUa de l'enfant est faite ce 18 octobre.

L'administration du traitement a pu être réalisée dans les 24h suivant la crise SHU.

Il s'agit d'un protocole d'essai multicentrique à un bras non randomisé, en ouvert, chez des patients de 1 mois à 18 ans.

- **Objectif principal** : évaluer l'efficacité et l'innocuité du produit chez l'enfant atteint de SHUa afin de contrôler la MAT (thrombocytopénie, IR, hémolyse)
- **Objectifs secondaires** : décrire la PK et PD dans la population pédiatrique atteinte de SHUa

La période de traitement se déroule sur 26 semaines durant laquelle chaque séance est codifiée.

3.3.2.2. Evolution

L'évolution clinico-biologique est très rapidement favorable (cf courbes) et la petite fille peut regagner son domicile une semaine après son admission.

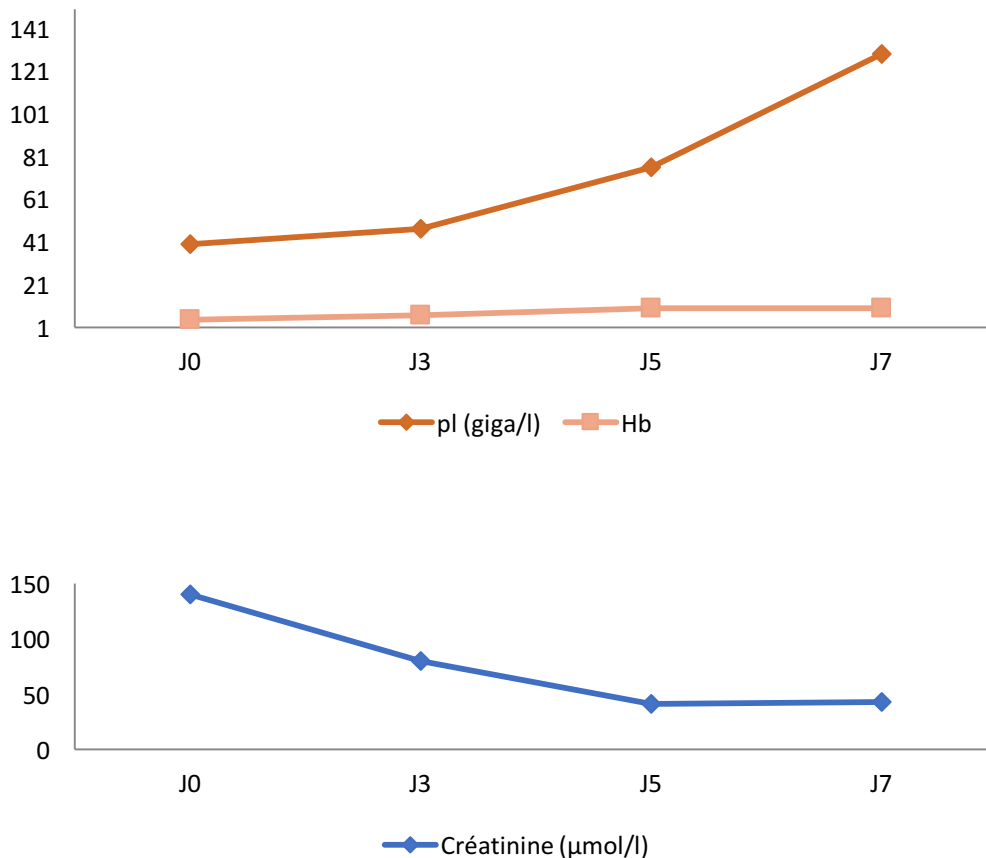


Figure 15 Evolution des critères du SHUa chez L. après injection de Soliris® (données AP-HM, service Néphrologie pédiatrique)

Elle sera ensuite suivie en hôpital de jour où elle recevra ces injections tous les deux semaines.

Septembre 2013 : Après 2 ans de traitement ininterrompu et tenant compte de l'évolution parfaite de la fonction rénale de la patiente, l'équipe médicale a convenu d'un arrêt des injections d'eculizumab.

L'instauration d'un suivi par bandelettes urinaires permet une surveillance et un contrôle immédiats de l'hémoglobinurie et de la protéinurie au moindre signe d'alerte ou facteur à risque : infection, vaccin ...

La période de la petite enfance avec ses nombreux rappels de vaccination touche à sa fin et devrait diminuer certains facteurs de risque de rechutes. Néanmoins, en juin 2015, soit après 22 mois d'arrêt du traitement, elle présente une rechute biologique, probablement dépistée très tôt puisque les stigmates biologiques retrouvent au pire une anémie à 9,6g/dL sans schizocyte retrouvé, les plaquettes baisseront jusqu'à 7900 G/L et l'haptoglobine sera diminuée mais toujours dosable ($>0,21$).

L'eculizumab est repris immédiatement.

Elle n'a aucun traitement (en dehors de l'oracilline). Son sédiment urinaire est normal, sa pression artérielle est normale également. Elle n'a aucun stigmate d'hémolyse mais sa créatinine est légèrement élevée pour son âge (entre 50 et 60 $\mu\text{mol/L}$ alors qu'elle a 8ans).

A ce jour, l'absence de recommandations, le manque de recul dans l'utilisation du traitement et le faible nombre de patients concerné rendent difficile la conduite à tenir.

Il faut encore tâtonner et se concerter pour prendre les meilleures décisions.

Compte tenu de l'âge de la patiente, de l'évolution de la fonction rénale et de l'histoire familiale, il a été décidé de poursuivre les injections d'eculizumab tous les 14 jours sans interruption, à domicile en HAD et à l'hôpital de jour en alternance.

CONCLUSION

En 2012, le Soliris® a reçu la validation de l'indication dans le traitement du SHUa chez l'enfant en tant que traitement curatif de première intention.

Les études ont permis de confirmer l'efficacité de l'eculizumab dans le traitement spécifique du SHUa avec l'apport de réels bénéfices pour les patients.

Le SMR a été déclaré important et Soliris® classé en ASMR de niveau 2 permettant une inscription sur la liste des collectivités. [46]

Il obtient également le statut de médicament orphelin de la part de l'EMA.

Il faut bien comprendre que les études en pédiatrie sont difficiles à mener : le nombre de cas est restreint, et les conditions d'étude sont plus strictes, entre le paradoxe de trouver un traitement pour des maladies qui n'en ont aucun et garantir la sécurité des enfants.

Dans le cas d'une maladie rare, l'objectif principal est l'obtention de l'AMM et nécessite pour cela une implication de toute la communauté scientifique et médicale.

Dans le cas développé, L. aurait pu être traitée au titre de l'usage compassionnel.

En effet, dans certaines situations, le laboratoire fournit le médicament en cours de développement à un médecin pour un patient donné, malgré l'absence d'AMM pour la spécialité. Dans ce contexte, c'est le médecin qui assume la responsabilité de sa prescription et les données relatives à l'utilisation du produit ne peuvent être recueillies ou utilisées dans l'essai en cours [47]

Cependant, son coût économique en fait un frein à l'accessibilité au traitement pour les patients atteints de maladie orpheline et ne pouvant prendre en charge la dépense liée au traitement.

Aujourd'hui, il reste encore beaucoup de points à approfondir et de nombreuses interrogations demeurent.

- Quels seront les effets d'un traitement à long terme ?
- Peut-on arrêter le traitement ? Si oui, quand et comment ?
- Le coût d'un tel traitement, environ 200 000€ par an chez l'adulte, peut-il être assumé par la collectivité, devant parfois une unique poussée de SHU ? (Rapport HAS)

BIBLIOGRAPHIE

1. « Biomédicaments-etat-des-lieux-2014.pdf ». 2017. Consulté le septembre 26. <http://www.leem.org/sites/default/files/Biom%C3%A9dicaments-etat-des-lieux-2014.pdf>.
2. Code de la santé publique - Article L5111-1. Définition du médicament 2017. Code de la santé publique. Vol. L5111-1. Consulté le septembre 26.
3. « Quel est le cycle de vie du médicament ? | LEEM - Les entreprises du médicament ». 2017. Consulté le septembre 26. <http://www.leem.org/article/quel-est-cycle-de-vie-du-medicament>
4. « Quel est le coût de développement d'un médicament ? | LEEM - Les entreprises du médicament ». 2017. Consulté le septembre 26. <http://www.leem.org/article/quel-est-cout-de-developpement-d-un-medicament>.
5. Règlement (CE) N° 847/2000 du 27 Avril 2000 (article 2) relative à la réglementation des médicaments orphelins pour les maladies rares. s. d.
6. « Avis et recommandations du Comité des médicaments orphelins (COMP) de mai 2014 - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». 2017. Consulté le septembre 26. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Travaux-de-l-Agence-Europeenne-des-Medicaments-EMA-Comite-des-medicaments-orphelins-COMP/Avis-et-recommandations-du-Comite-des-medicaments-orphelins-COMP-de-mai-2014-Point-d-information>.
7. Déclaration d'Helsinki (août 1975) Principes applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains.
8. Directives CEE et droits des animaux, déclaration SCHWEITZER
9. Code de la santé publique *JO-CEE n°L73/2-16mars1987du CSP*
10. « Illustration paramètres Pk et AUC ». 2017. Consulté le septembre 26. <http://medicaments.aliments.free.fr/IMG/bmp/auc.bmp>.
11. Code de la santé publique. L1121-1 modifié par la loi du 26 avril 2006.Principes généraux portant sur les RIPH
12. DIU-CP-Classification-des-essais-17-02-2017-C.-Quintin.pdf [Internet]. [Cité 18 oct 2017]. Disponible sur : [hQp://www.recherchecliniquepariscentre.fr/wp-](http://www.recherchecliniquepariscentre.fr/wp-)

content/uploads/2017/03/DIU-CP-Classification-des-essais-17-02-2017-C.-
Quintin.pdf

13. Code de la santé publique - Article L5311-1. Code de la santé publique. Les missions de l'ANSM
14. Recherches impliquant la personne humaine (RIPH) - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [Cité 21 oct 2017]. Disponible sur : [hQp://ansm.sante.fr/Ac:vites/Essais-cliniques/ Recherches-impliquant-la-personne-humaine-RIPH/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Ac:vites/Essais-cliniques/Recherches-impliquant-la-personne-humaine-RIPH/(offset)/0)
15. Arrêté du 2 décembre 2016 fixant la liste des recherches mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique.
16. Code de la santé publique - Article L1123-1. Code de la santé publique.
17. Soumission des projets impliquant la personne humaine [Internet]. [Cité 14 oct 2017]. Disponible sur : [hQp://extranet.inserm.fr/recherche-clinique-et-en-sante/recherche-sur-les-personnes/soumission-des-projets-impliquant-la-personne-humaine](http://extranet.inserm.fr/recherche-clinique-et-en-sante/recherche-sur-les-personnes/soumission-des-projets-impliquant-la-personne-humaine)
18. Pierre Beaulieu, et Lambert Chantal. 2010. *Précis de pharmacologie du fondamental à la clinique*
19. Pr Camoin. s. d. « Cours hématologie ». La Myélopoïèse
20. Pr Camoin. s. d. « Cours hématologie ». L'Hémolyse
21. ELLIPSES, éd. s. d. « Anémie hémolytique », 3eme éd., HEMATOLOGIE:38. L'ECN en Fiches
22. Frédéric Batteux, Olivier Garraud et al., « Lymphocytes B : Diversité, Ontogénèse, Différenciation et activation » p82-7 Consultable sur www.assim.refer.org/raisil/raisil/L02_files/page82-7.-lymphocytes-b.pdf
23. « Immunoglobulin Structure and Classes ». 2017. Consulté le septembre 26. <https://www.thermofisher.com/us/en/home/life-science/antibodies/antibodies->

learning-center/antibodies-resource-library/antibody-methods/immunoglobulin-structure-classes.html.

24. Sheen, A. 2007. « Nomenclature internationale des différents types d'anticorps monoclonaux », 244-47
25. « Illustration les différents anticorps monoclonaux ». 2017. Consulté le septembre 26. http://www.jim.fr/e-docs/00/01/7C/60/media_figure1.jpg
26. Dragon-durey et Cesbron « Le système du Complément ». 2017. Consulté le septembre http://www.assim.refer.org/raisil/raisil/L02_files/page82-10.-complement.pdf.
27. Frémeaux-Bacchi, Véronique. Décembre 2013. « Physiopathologie du Syndrome hémolytique et urémique atypique ». *Biologie aujourd'hui*.
28. « Hemoglobulinurie Paroxystique Nocturne ». 2017. Consulté le septembre 26. <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/HemoglobulinurieParoxystiqueNocturne-FRfrPub21v02.pdf>.
29. Illustration HPN en Clinique http://www.hpn-cytometrie.fr/hnp/index.php?option=com_content&view=article&id=98&Itemid=226
30. Loschi, et Latour. 2017. « l'hémoglobulinurie paroxystique nocturne ». Consulté le septembre http://www.jle.com/download/hma298756lhemoglobulinurie_paroxystique_nocturne--WcnsVH8AAQEAAF5rhqQAAAD-a.pdf
31. Shenkman B. s. d. « Autoimm rev mai 2014- Keir L, pediatr nephrol 2011 »
32. « Loirat C, Rev Prat. Janv 2013 ». s. d
33. « Noris M, Nat Rev Nephrol nov 2012 ». s. d
34. Fremeaux bacchi. s. d. « clin JASN avr 2013 »
35. Chantal Loirat, et Fadi Fakhouri. 2015. « An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children ». *Pediatr Nephrol*.
36. Lequentrec 2013
37. « Le-syndrome-hémolytique-et-urémique-atypique.pdf ». 2017a. Consulté le septembre 26. <https://www.airg-france.fr/wp-content/uploads/2011/05/Le-syndrome-h%C3%A9molytique-et-ur%C3%A9mique-atypique.pdf>.
38. Legendre transp int 2017

39. RCP de Soliris[®] : résumé des caractéristiques du produit de Soliris[®] (eculizumab). Alexion Europe SAS, 2012
40. « Qui est Alexion, la biotech américaine qui vient d'installer une partie de sa R&D en France ? - Santé ». 2017. Consulté le septembre 26. <http://www.usinenouvelle.com/article/qui-est-alexion-la-biotech-americaine-qui-vient-d-installer-une-partie-de-sa-r-d-en-france.N309557>
41. « Production d'anticorps monoclonaux | Le monde en images ». 2017. Consulté le septembre 26. <http://monde.ccdmd.qc.ca/ressource/?id=55907>.
42. Chantal Loirat. 2010. « l'eculizumab, bloqueur du complément (Soliris[®], Alexion Pharmaceuticals) : le nouveau traitement du SHU atypique ». présenté à CNJ, Marseille, mars
43. « Présentation | AP-HM ». 2017. Consulté le septembre 26. <http://fr.ap-hm.fr/site/centre-investigation-clinique-marseille/presentation>.
44. <http://www.cic-pediatriques.com/objectifs/objectifs>
45. Données APHM service néphrologique pédiatrique
46. HAS. 2012. « Inscription Collectivités dans l'extension d'indication au traitement dans le SHU atypique ». Commission de la transparence.
47. « Qu'est-ce qu'un programme d'usage compassionnel ? » 2017. Consulté le septembre <http://www.eurordis.org/fr/content/qu-est-ce-qu-un-programme-d-usage-compassionnel>

ANNEXES

Résumé Caractéristiques Produit – Soliris®

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Soliris 300 mg solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Eculizumab est un anticorps monoclonal humanisé (IgG_{2/4} κ) produit dans une lignée cellulaire NSO par la technique de l'ADN recombinant.

Un flacon de 30 ml contient 300 mg d'eculizumab (10 mg/ml).

Après dilution, la concentration finale de la solution à perfuser est de 5 mg/ml.

Excipients à effet notoire :

Sodium (5 mmol par flacon)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

Solution limpide, incolore, de pH 7.0.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Soliris est indiqué chez l'adulte et l'enfant pour le traitement des patients atteints :

- d'Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne (HPN).
Les preuves du bénéfice clinique de Soliris dans le traitement des patients atteints d'HPN sont limitées aux patients ayant un antécédent de transfusions.
- de Syndrome Hémolytique et Urémique atypique (SHU atypique) (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Soliris doit être administré par un professionnel de santé et sous surveillance d'un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des patients atteints de troubles hématologiques et/ou rénaux.

Posologie

Population adulte :

Dans l'Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne (HPN) :

La posologie dans l'HPN chez l'adulte (≥ 18 ans) comporte une phase initiale de 4 semaines, suivie d'une phase d'entretien :

- Phase initiale : 600 mg de Soliris administrés par perfusion intraveineuse de 25 à 45 minutes chaque semaine pendant les 4 premières semaines,
- Phase d'entretien : 900 mg de Soliris administrés par perfusion intraveineuse de 25 à 45 minutes à la cinquième semaine, suivie de 900 mg de Soliris administrés par perfusion intraveineuse de 25 à 45 minutes tous les 14 jours ± 2 jours (voir rubrique 5.1)

Dans le Syndrome Hémolytique et Urémique atypique (SHU atypique) :

La posologie dans le SHU atypique chez l'adulte (≥ 18 ans) comporte une phase initiale de 4 semaines suivie d'une phase d'entretien :

- Phase initiale : 900 mg de Soliris administrés par perfusion intraveineuse de 25 à 45 minutes chaque semaine pendant les 4 premières semaines,
- Phase d'entretien : 1200 mg de Soliris administrés par perfusion intraveineuse de 25 à 45 minutes à la cinquième semaine, suivie de 1200 mg de Soliris administrés par perfusion intraveineuse de 25 à 45 minutes tous les 14 jours $\pm$ 2 jours (voir rubrique 5.1).

Population pédiatrique

Les patients pédiatriques atteints d'HPN ou de SHU atypique, avec un poids corporel ≥ 40 kg, sont traités aux posologies respectivement recommandées chez l'adulte;

Pour les patients pédiatriques, atteints d'HPN ou de SHU atypique, avec un poids corporel inférieur à 40 kg, le schéma posologique de Soliris est :

Poids du patient	Phase initiale	Phase d'entretien
30 à <40 kg	600 mg / semaine pendant 2 semaines	900 mg à la 3 ^e semaine puis 900 mg toutes les 2 semaines
20 à <30 kg	600 mg / semaine pendant 2 semaines	600 mg à la 3 ^e semaine puis 600 mg toutes les 2 semaines
10 à <20 kg	600 mg / semaine pendant 1 semaine	300 mg à la 2 ^e semaine puis 300 mg toutes les 2 semaines
5 à <10 kg	300 mg / semaine pendant 1 semaine	300 mg à la 2 ^e semaine puis 300 mg toutes les 3 semaines

Soliris n'a pas été étudié chez les patients atteints d'HPN avec un poids inférieur à 40kg. La posologie de Soliris pour les patients atteints d'HPN avec un poids inférieur à 40kg est basée sur la posologie utilisée pour les patients atteints de SHU atypique et pesant moins de 40kg.

Pour les patients atteints de SHU atypique, adultes et pédiatriques, des doses supplémentaires de Soliris sont nécessaires en cas de plasmaphérèse (PP) ou d'échange plasmatique (EP), ou de transfusion de plasma frais congelé (PFC) concomittant :

Type d'intervention	Dernière dose de Soliris	Dose supplémentaire de Soliris	Délai pour l'administration de la dose supplémentaire de Soliris
Plasmaphérèse ou échange plasmatique	300 mg	300 mg après chaque séance de plasmaphérèse ou d'échange plasmatique	Dans les 60 minutes après chaque séance de plasmaphérèse ou d'échange plasmatique
	≥ 600 mg	600 mg après chaque séance de plasmaphérèse ou d'échange plasmatique	
Transfusion de plasma frais congelé	≥ 300 mg	300 mg par perfusion de plasma frais congelé	60 minutes avant chaque perfusion de plasma frais congelé

Surveillance du traitement

La surveillance des signes et symptômes de microangiopathie thrombotique (MAT) doit être réalisée chez les patients atteints de SHU atypique (voir rubrique 4.4 Surveillance biologique dans le SHU atypique).

Il est recommandé de poursuivre le traitement par Soliris durant toute la vie du patient, à moins que l'interruption de Soliris ne soit cliniquement justifiée (voir rubrique 4.4).

Personnes âgées

Soliris peut être administré à des patients de 65 ans ou plus. Aucun élément n'indique que des précautions particulières soient nécessaires lors de l'administration du traitement aux personnes âgées, bien que l'expérience avec Soliris chez ce type de patients soit encore limitée.

Patients atteints d'insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.1).

Patients atteints d'insuffisance hépatique

La sécurité et l'efficacité de Soliris n'ont pas été étudiées chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Mode d'administration

Ne pas administrer en injection intraveineuse directe ou en bolus. Soliris ne doit être administré qu'en perfusion intraveineuse, comme décrit ci-dessous.

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

La solution diluée de Soliris doit être administrée par voie intraveineuse en 25 à 45 minutes chez l'adulte et en 1 à 4 heures chez les patients pédiatriques en utilisant une perfusion par gravité, un pousse-seringue ou une pompe volumétrique. Il n'est pas nécessaire de protéger la solution diluée de Soliris de la lumière pendant son administration au patient.

Les patients doivent être surveillés pendant l'heure qui suit la perfusion. Si un effet indésirable se produit pendant l'administration de Soliris, la perfusion peut être ralentie ou interrompue sur décision du médecin. Si la perfusion est ralentie, la durée totale de perfusion ne peut dépasser deux heures chez l'adulte et l'adolescent (âgé de 12 à 18 ans) et quatre heures chez l'enfant de moins de 12 ans.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à l'eculizumab, aux protéines murines ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Le traitement par Soliris ne doit pas être commencé dans les cas suivants (voir rubrique 4.4) :

Chez les patients atteints d'HPN

présentant une infection par *Neisseria meningitidis* non résolue
sans vaccination à jour contre *Neisseria meningitidis*.

Chez les patients atteints de SHU atypique

présentant une infection par *Neisseria meningitidis* non résolue
sans vaccination à jour contre *Neisseria meningitidis* ou ne recevant pas d'antibioprophylaxie appropriée pendant 2 semaines après la vaccination.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Soliris ne devrait pas affecter la composante aplasique de l'anémie des patients atteints d'HPN.

Infection à méningocoque

Du fait de son mécanisme d'action, l'utilisation de Soliris augmente la prédisposition du patient à une infection à méningocoque (*Neisseria meningitidis*). Ces patients peuvent présenter un risque d'infection par des types sérologiques rares (en particulier Y, W135 et X), bien qu'une infection à méningocoque due à tout type sérologique puisse survenir. Pour réduire le risque d'infection, tous les patients doivent être vaccinés au moins 2 semaines avant l'administration de Soliris. Les patients atteints d'HPN doivent être vaccinés 2 semaines avant l'initiation de Soliris, les patients atteints de

SHU atypique traités par Soliris dans un délai inférieur à 2 semaines après la vaccination antiméningococcique doivent recevoir une antibioprophylaxie appropriée pendant 2 semaines après la vaccination. Les patients doivent être revaccinés conformément aux recommandations vaccinales en vigueur. Les vaccins tétravalents contre les types sérologiques A, C, Y, et W135 sont fortement recommandés, de préférence de type conjugué.

La vaccination peut ne pas suffire à éviter une infection à méningocoque. Les recommandations officielles relatives à l'utilisation appropriée d'antibactériens doivent être prises en compte. Des cas d'infections à méningocoque, graves ou d'évolution fatale, ont été rapportés chez des patients traités par Soliris. Tous les patients doivent être surveillés afin de dépister tout signe précoce d'infection à méningocoque, examinés immédiatement en cas de suspicion d'infection et traités par une antibiothérapie appropriée si nécessaire. Les patients doivent être informés des signes et symptômes, ainsi que de la conduite à tenir pour obtenir une prise en charge médicale immédiate. Les médecins doivent informer les patients des bénéfices et des risques liés au traitement par Soliris et leur remettre le guide d'information patient et la carte de surveillance patient (voir détails dans la notice).

Autres infections systémiques

Du fait de son mécanisme d'action, le traitement par Soliris doit être administré avec précaution chez les patients présentant des infections systémiques actives. La susceptibilité des patients aux infections peut être augmentée, en particulier aux bactéries encapsulées. Les patients doivent être informés des mentions figurant sur la notice qui leur est destinée pour améliorer leur connaissance des infections potentiellement graves, ainsi que de leurs signes et symptômes.

Réactions à la perfusion

L'administration de Soliris peut entraîner des réactions lors de la perfusion ou une immunogénicité susceptible de provoquer des réactions allergiques ou d'hypersensibilité (y compris une anaphylaxie) ; toutefois, dans les études avec Soliris dans l'HPN, le SHU atypique ou d'autres pathologies, les troubles du système immunitaire observés dans les 48 heures suivant l'administration de Soliris n'étaient pas différents de ceux observés sous placebo. Au cours des essais cliniques, aucun patient atteint d'HPN ou de SHU atypique n'a présenté de réaction à la perfusion ayant nécessité l'arrêt du traitement par Soliris. L'administration de Soliris doit être interrompue chez tous les patients présentant des réactions sévères à la perfusion ; ceux-ci doivent alors recevoir un traitement médical approprié.

Immunogénicité

Dans de rares cas, des réponses en anticorps ont été détectées chez les patients traités par Soliris au cours de toutes les études cliniques. Dans les études contrôlées versus placebo, de faibles taux d'anticorps ont été rapportés avec une fréquence (3,4 %) similaire à celle observée sous placebo (4,8 %). Chez des patients atteints de SHU atypique traités par Soliris, des anticorps dirigés contre Soliris ont été détectés chez 3 patients sur 100 (3%) par un test ECL.

1 patient atteint de SHU atypique sur 100 (1%) avait de faibles valeurs positives en anticorps neutralisant.

Il n'a pas été observé de corrélation entre le développement d'anticorps et la réponse clinique ou les effets indésirables.

Vaccination

Avant de débiter un traitement par Soliris, il est recommandé que les patients atteints d'HPN ou de SHU atypique soient vaccinés conformément aux recommandations vaccinales en vigueur. De plus, tous les patients doivent être vaccinés contre le méningocoque au moins 2 semaines avant d'administrer le traitement par Soliris. Les patients traités par Soliris dans un délai inférieur à 2 semaines après la vaccination antiméningococcique doivent recevoir une antibioprophylaxie appropriée, jusqu'à 2 semaines après la vaccination. Si disponibles, les vaccins tétravalents conjugués sont recommandés (voir Infection à méningocoque).

Les patients âgés de moins de 18 ans doivent être vaccinés contre les infections à *Haemophilus influenzae* et à pneumocoque, et conformément aux recommandations vaccinales nationales valables pour chaque tranche d'âge.

Traitement anticoagulant

Le traitement par Soliris ne doit pas modifier le traitement par anticoagulant.

Surveillance biologique dans l'HPN

Les patients atteints d'HPN doivent être surveillés afin de détecter tout signe ou symptôme d'hémolyse intravasculaire, y compris un suivi des taux sériques de lactate déshydrogénase (LDH). Les patients atteints d'HPN sous Soliris doivent être surveillés de la même manière afin de dépister toute hémolyse intravasculaire par le dosage des taux de LDH ; un ajustement de la dose peut alors s'avérer nécessaire dans les limites du schéma posologique recommandé de 14 jours $\pm$ 2 jours lors de la phase d'entretien (jusqu'à 12 jours).

Surveillance biologique dans le SHU atypique

La surveillance de la MAT des patients atteints de SHU atypique traités par Soliris doit être réalisée par la numération plaquettaire, le dosage des taux sériques de LDH et de créatinine ; un ajustement de la dose peut alors s'avérer nécessaire dans les limites du schéma posologique recommandé de 14 jours $\pm$ 2 jours lors de la phase d'entretien (jusqu'à 12 jours).

Interruption du traitement chez les patients atteints d'HPN

Si les patients atteints d'HPN interrompent le traitement par Soliris, ils doivent être étroitement suivis afin de dépister tout signe ou symptôme d'hémolyse intravasculaire grave. Une hémolyse grave est mise en évidence par des taux sériques de LDH supérieurs au taux de LDH avant traitement, associés à l'un des signes suivants : baisse absolue de la taille du clone HPN supérieure à 25 % en une semaine ou moins (en l'absence de dilution due à la transfusion), taux d'hémoglobine < 5 g/dl ou baisse du taux d'hémoglobine > 4 g/dl en une semaine ou moins ; angor, modification de l'état mental, augmentation de 50 % du taux sérique de créatinine ou thrombose. La surveillance de tout patient interrompant le traitement par Soliris doit se poursuivre pendant au moins 8 semaines pour détecter toute hémolyse grave et toute autre réaction.

En cas d'apparition d'une hémolyse grave après l'arrêt du traitement par Soliris, les procédures/traitements suivants doivent être envisagés : transfusion sanguine (concentrés érythrocytaires) ou exsanguinotransfusion si le clone HPN érythrocytaire est > 50 % des érythrocytes totaux, en cytométrie en flux, traitements anticoagulants, corticostéroïdes ou reprise du traitement par Soliris. Dans les études cliniques portant sur des patients atteints d'HPN, 16 patients ont interrompu le traitement par Soliris. Aucune hémolyse grave n'a été observée.

Interruption du traitement chez les patients atteints de SHU atypique

Au cours des études cliniques dans le SHU atypique, des complications sévères de MAT ont été observées après interruption du traitement par Soliris. Si les patients atteints de SHU atypique interrompent le traitement par Soliris, ils doivent être étroitement surveillés afin de dépister tout signe ou symptôme de complications sévères de MAT.

Les complications sévères de MAT après interruption du traitement peuvent être identifiées par (i) deux des mesures suivantes ou la répétition d'une de ces mesures : baisse de la numération plaquettaire d'au moins 25 % par rapport à la valeur avant traitement ou à la valeur la plus élevée sous Soliris ; augmentation de la créatininémie d'au moins 25 % par rapport à la valeur avant traitement ou au nadir sous Soliris ; ou augmentation des LDH sériques d'au moins 25 % par rapport à la valeur avant traitement ou au nadir sous Soliris ; ou (ii) l'un des signes suivants : modification de l'état mental ou convulsions, angor ou dyspnée, ou thrombose.

La surveillance de tout patient interrompant le traitement par Soliris doit se poursuivre pendant au moins 12 semaines pour détecter toute survenue de complications sévères de MAT.

En cas d'apparition de complications sévères de MAT après l'arrêt du traitement par Soliris, il doit être envisagé : une reprise du traitement par Soliris, un traitement symptomatique avec PP ou EP/transfusion de PFC, ou des mesures thérapeutiques appropriées selon l'organe concerné telles qu'une dialyse pour la fonction rénale, une ventilation mécanique pour la fonction respiratoire ou un

traitement anticoagulant. Au cours des études cliniques dans le SHU atypique, 18 patients (5 dans les études prospectives) ont interrompu le traitement par Soliris. Sept complications sévères de MAT ont été observées après l'omission d'une dose chez 5 patients et le traitement par Soliris a été réinitié chez 4 de ces 5 patients.

Eléments d'information

Tous les médecins ayant l'intention de prescrire Soliris doivent s'assurer qu'ils ont pris connaissance du guide de prescription médecin. Les médecins doivent discuter avec les patients des bénéfices et des risques du traitement par Soliris, et leur remettre le guide d'information patient et la carte de surveillance patient. Les patients devront être informés qu'en cas de fièvre >39°C, maux de tête accompagnés de fièvre et/ou de raideur de la nuque ou de sensibilité à la lumière, ils doivent solliciter immédiatement des soins médicaux car ces signes peuvent être évocateurs d'une infection à méningocoque.

Excipients : ce médicament contient 5 mmol de sodium par flacon. Ceci doit être pris en compte chez les patients nécessitant un régime à apports contrôlés en sodium.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 5 mois après l'arrêt du traitement.

Grossesse

Aucune donnée clinique n'est disponible chez les femmes enceintes traitées par Soliris.

Aucune étude de reproduction chez l'animal n'a été réalisée avec eculizumab (voir rubrique 5.3).

Comme les IgG humaines traversent la barrière placentaire maternelle, l'eculizumab peut provoquer une inhibition de la voie terminale du complément dans la circulation du fœtus. Par conséquent, Soliris ne doit être administré à une femme enceinte que si son utilisation est nécessaire.

Allaitement

On ne sait pas si l'eculizumab est excrété dans le lait maternel. Puisque de nombreux médicaments et immunoglobulines sont excrétés dans le lait maternel et compte-tenu de la possibilité de réactions indésirables graves chez les nourrissons allaités, l'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec Soliris et jusqu'à 5 mois après l'arrêt du traitement.

Fertilité

Aucune étude spécifique sur la fécondité n'a été réalisée.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Soliris n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

La céphalée est l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté (survenant généralement pendant la phase d'initiation). La septicémie à méningocoque est l'effet indésirable le plus grave rapporté.

Tableau des effets indésirables

Le tableau 1 présente les effets indésirables rapportés par les notifications spontanées et lors des essais cliniques dans l'HPN et le SHU atypique.

Les effets indésirables rapportés comme très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$ et $< 1/10$) ou peu fréquents ($\geq 1/1000$ et $< 1/100$) sous eculizumab sont répertoriées par classe de système d'organe et terme préféré. Pour chaque fréquence, les effets indésirables sont présentés en ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Effets indésirables rapportés chez 302 patients inclus dans des études cliniques dans l'HPN et le SHU atypique, et après la mise sur le marché

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Peu Fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
Infections et infestations		Septicémie à méningocoque, Infection à Aspergillus, Arthrite bactérienne, Infection des voies respiratoires supérieures, Rhinopharyngite, Bronchite, Herpès labial, Infection des voies urinaires, Infection virale	Méningite méningococcique, Infection à Neisseria, Septicémie, Choc septique, Pneumonie, Infection des voies respiratoires inférieures, Infection fongique, Infection à <i>Haemophilus influenzae</i> , Abscès, Cellulite, Grippe, Infection gastro-intestinale, Cystite, Infection gingivale, Infection, Sinusite, Impetigo, Infection dentaire
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. Kystes et polypes)			Mélanome malin, Syndrome Myélodysplasique
Affections hématologiques et du système lymphatique		Thrombocytopénie, Leucopénie, Hémolyse*	Trouble de la coagulation, Agglutination des globules rouges, Facteur de coagulation anormal, Anémie, Lymphopénie
Affections du système immunitaire		Réaction anaphylactique	Hypersensibilité
Affections endocriniennes			Maladie de Basedow
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Diminution de l'appétit	Anorexie
Affections psychiatriques			Dépression, Anxiété, Insomnie, Trouble du sommeil, Rêves anormaux, Troubles de l'humeur
Affections du système nerveux	Céphalée	Sensation vertigineuse, Dysgueusie	Syncope, Tremblement, Paresthésie
Affections oculaires			Vision floue, Irritation conjonctivale
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Acouphène, Vertige
Affections cardiaques			Palpitation
Affections vasculaires		Hypotension	Hypertension artérielle accélérée, Hypertension, Hématome, Bouffées de chaleur, Trouble veineux
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée, Toux, Congestion nasale, Douleur pharyngo-laryngée, Rhinorrhée	Epistaxis, Irritation de la gorge
Affections gastro-intestinales		Diarrhée, Vomissement, Nausée, Douleur abdominale, Constipation,	Péritonite, Reflux gastro-oesophagien, Météorisme abdominal, Douleur gingivale

		Dyspepsie	
Affections hépatobiliaires			Ictère
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit, Alopécie, Eruption cutanée	Urticaire, Dermate, Erythème, Pétéchie, Dépigmentation cutanée, Hyperhidrose, Peau sèche
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Arthralgie, Myalgie, Spasme musculaire, Douleur osseuse, Lombalgie, Douleur de la nuque, Douleur des extrémités	Trismus, Tuméfaction articulaire
Affections du rein et des voies urinaires			Atteinte de la fonction rénale, Hématurie, Dysurie
Affections des organes de reproduction et du sein			Erection spontanée, Dysménorrhée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Oedème, Gêne thoracique, Fièvre, Frissons, Fatigue, Asthénie, Syndrome grippal	Douleur thoracique, Paresthésie au site de perfusion, Douleur au site d'injection, Extravasation, Sensation de chaleur
Investigations		Test de Coombs positif*	Augmentation ALAT (Alanine aminotransferase), ASAT (Aspartate aminotransferase), gamma-GT (Gamma-glutamyltransferase), Hématocrite diminué, Hémoglobine diminuée
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures			Réaction à la perfusion

* Voir paragraphe Description de certains effets indésirables

Description de certains effets indésirables

Dans toutes les études cliniques sur l'HPN et le SHU atypique, l'effet indésirable le plus grave était la septicémie méningococcique (voir rubrique 4.4).

Des anticorps dirigés contre Soliris ont été détectés chez 2 % des patients atteints d'HPN par un test ELISA et chez 3 % des patients atteints de SHU atypique par un test ECL. Comme avec toutes les protéines, il existe un risque d'immunogénicité.

Des cas d'hémolyse ont été rapportés lors d'omission ou de retard de la perfusion de Soliris dans les études cliniques dans l'HPN (voir aussi rubrique 4.4).

Des cas de MAT ont été rapportés lors d'omission ou de retard de la perfusion de Soliris dans les études cliniques dans le SHU atypique (voir aussi rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Chez l'enfant et l'adolescent atteints d'HPN (âgés de 11 ans à moins de 18 ans) inclus dans l'étude pédiatrique M07-005, le profil de sécurité apparaît similaire à celui observé chez les patients adultes atteints d'HPN. L'effet indésirable le plus fréquent reporté dans la population pédiatrique était la céphalée.

Chez les patients atteints de SHU atypique, le profil de sécurité chez l'adolescent (âgé de 12 à moins de 18 ans) est cohérent avec celui observé chez l'adulte. Chez les patients pédiatriques atteints de SHU atypique (âgés de 2 mois à moins de 18 ans) inclus dans les études C08-002, C08-003, C09-001r et C10-003, le profil de sécurité apparaît similaire à celui observé chez l'adulte atteint de SHU atypique. Le profil de sécurité dans les différents sous-groupes d'âge pédiatriques apparaît similaire.

Patients atteints d'autres pathologies

Données de sécurité provenant d'autres études cliniques

Des données de sécurité supplémentaires ont été obtenues au cours de 11 études cliniques incluant 716 patients exposés à l'eculizumab et qui ont été menées dans six pathologies autres que l'HPN et le SHU atypique. Un patient non vacciné avec le diagnostic de glomérulonéphropathie membraneuse idiopathique a présenté une méningite à méningocoque. En ce qui concerne les autres effets indésirables, compte tenu de toutes les études menées en double aveugle et contrôlées contre placebo chez des patients atteints de maladies autres que l'HPN (N=526 patients sous Soliris ; N=221 patients sous placebo), les effets indésirables rapportés sous Soliris avec une fréquence de 2 % ou plus que la fréquence signalée sous placebo étaient : infection des voies respiratoires supérieures, éruption cutanée et lésions.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#)*.

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs sélectifs, Code ATC : L04AA25

Soliris est un anticorps humanisé monoclonal recombinant IgG_{2/4k} qui se lie à la protéine C5 du complément et inhibe l'activation de la voie terminale du complément. L'anticorps Soliris contient des régions constantes humaines et des régions murines déterminant la complémentarité greffées sur les régions variables humaines des chaînes légères et lourdes. Soliris est composé de deux chaînes lourdes de 448 acides aminés et de deux chaînes légères de 214 acides aminés ; son poids moléculaire est d'environ 148 kDa.

Soliris est produit dans un système d'expression de myélome murin (lignée cellulaire NS0) et purifié par chromatographie d'affinité et d'échanges d'ions. Le procédé de fabrication du produit vrac comprend également des étapes spécifiques d'inactivation et de suppression virale.

Mécanisme d'action

L'eculizumab, principe actif de Soliris, est un inhibiteur de la voie terminale du complément qui se lie de manière spécifique à la protéine C5 du complément avec une affinité élevée, inhibant ainsi son clivage en C5a et C5b et empêchant la formation du complexe terminal du complément C5b-9. L'eculizumab préserve les protéines de la voie proximale du complément qui sont essentielles à l'opsonisation des microorganismes et à la clairance des complexes immuns.

Chez les patients atteints d'HPN, Soliris inhibe l'activation non contrôlée de la voie terminale du complément et l'hémolyse intravasculaire induite.

Chez la majorité des patients atteints d'HPN, des concentrations sériques d'eculizumab d'environ 35 microgrammes/ml suffisent à une inhibition presque complète de l'hémolyse intravasculaire induite par la voie terminale du complément.

Dans l'HPN, l'administration chronique de Soliris a conduit à une réduction rapide et durable de l'activité hémolytique induite par le complément.

Chez les patients atteints de SHU atypique, Soliris inhibe l'activation non contrôlée de la voie terminale du complément et la MAT induite.

Tous les patients traités par Soliris à la posologie recommandée ont montré une diminution rapide et durable de l'activité de la voie terminale du complément. Chez tous les patients atteints de SHU atypique, des concentrations sériques d'eculizumab d'environ 50 à 100 microgrammes/ml suffisent à une inhibition quasi complète de l'activité de la voie terminale du complément. Dans le SHU atypique, l'administration chronique de Soliris conduit à une réduction rapide et durable de la MAT induite par le complément.

Efficacité et sécurité clinique

Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne

La sécurité et l'efficacité de Soliris chez les patients atteints d'HPN présentant une hémolyse ont été évaluées au cours d'un essai de 26 semaines en double aveugle, randomisé et contrôlé contre placebo (C04-001). Les patients atteints d'HPN ont été également traités par Soliris dans le cadre d'une étude de 52 semaines à un seul bras (C04-002) et dans une étude d'extension à long terme (E05-001). Les patients avaient reçu une vaccination antiméningococcique avant le début du traitement par Soliris. Dans toutes les études, la dose d'eculizumab était de 600 mg tous les 7 jours $\pm$ 2 jours pendant 4 semaines, suivie de 900 mg 7 jours $\pm$ 2 jours plus tard, puis 900 mg tous les 14 jours $\pm$ 2 jours pendant la durée de l'étude. Soliris a été administré par perfusion intraveineuse de 25 à 45 minutes.

Dans l'étude C04-001 (TRIUMPH), des patients atteints d'HPN ayant reçu au moins 4 transfusions au cours des 12 mois précédents, avec au moins 10 % de cellules HPN confirmé par une cytométrie en flux et dont la numération plaquettaire était d'au moins 100 000/microlitre, ont été randomisés soit dans le groupe Soliris (n = 43) soit dans le groupe placebo (n = 44). Avant la randomisation, tous les patients ont participé à une période d'observation initiale pour confirmer le besoin d'une transfusion de globules rouges et identifier la concentration d'hémoglobine (le point de référence) qui définirait les résultats de stabilisation de l'hémoglobine et de transfusion de chaque patient. Le point de référence de l'hémoglobine était inférieur ou égal à 9 g/dl chez les patients symptomatiques et inférieur ou égal à 7 g/dl chez les patients asymptomatiques. Les critères principaux d'efficacité étaient la stabilisation de l'hémoglobine (patients conservant une concentration en hémoglobine supérieure au point de référence de l'hémoglobine et n'ayant eu recours à aucune transfusion pendant les 26 semaines) et le recours à une transfusion sanguine. Les critères secondaires pertinents étaient la fatigue et la qualité de vie liée à l'état de santé. L'hémolyse était contrôlée principalement par la mesure des taux sériques de LDH et le pourcentage de globules rouges HPN était contrôlé par cytométrie en flux. Les patients recevant des anticoagulants et des corticostéroïdes systémiques à l'état basal ont poursuivi ces traitements. Les principales caractéristiques démographiques initiales étaient comparables (voir Tableau 2).

Dans l'étude non contrôlée C04-002 (SHEPHERD), des patients atteints d'HPN ayant reçu au moins une transfusion au cours des 24 mois précédents et dont la numération plaquettaire était d'au moins 30 000/microlitre ont reçu Soliris pendant 52 semaines. Les médicaments concomitants comportaient des agents anti-thrombotiques chez 63 % des patients et des corticostéroïdes systémiques chez 40 % des patients. Les caractéristiques démographiques initiales sont présentées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Données démographiques et caractéristiques des patients dans les études C04-001 et C04-002

Paramètre	C04-001		C04-002
	Placebo N = 44	Soliris N = 43	Soliris N = 97
Âge moyen (ET)	38,4 (13,4)	42,1 (15,5)	41,1 (14,4)
Sexe - Féminin (%)	29 (65,9)	23 (53,5)	49 (50,5)
Antécédent d'Aplasie Médullaire ou SMD (%)	12 (27,3)	8 (18,7)	29 (29,9)
Anticoagulants concomitants (%)	20 (45,5)	24 (55,8)	59 (61)
Traitements concomitants par stéroïdes/immunosuppresseurs (%)	16 (36,4)	14 (32,6)	46 (47,4)

Paramètre	C04-001		C04-002
	Placebo N = 44	Soliris N = 43	Soliris N = 97
Arrêt de traitement	10	2	1
Concentrés érythrocytaires au cours des 12 mois précédents [médiane (1 ^{er} trim., 3 ^e trim.)]	17,0 (13,5 25,0)	18,0 (12,0 24,0)	8,0 (4,0 24,0)
Taux moyen de Hb (g/dl) au point de référence (ET)	7,7 (0,75)	7,8 (0,79)	S/O
Taux de LDH avant traitement (médiane, UI/l)	2234,5	2032,0	2051,0
Hémoglobine libre à l'état basal (médiane, mg/dl)	46,2	40,5	34,9

Dans l'étude TRIUMPH, les patients traités par Soliris ont présenté une réduction significative ($p < 0,001$) de l'hémolyse, donnant lieu à une amélioration de l'anémie comme l'indique l'augmentation de la stabilisation de l'hémoglobine et la baisse du besoin en transfusions de globules rouges par rapport aux patients traités par placebo (voir Tableau 3). Ces effets ont été observés chez des patients de chacune des trois strates de transfusions de concentrés érythrocytaires avant l'étude (4 à 14 unités ; 15 à 25 unités ; > 25 unités). Après 3 semaines de traitement par Soliris, les patients ont signalé moins de fatigue et une amélioration de la qualité de vie. En raison de la taille de l'échantillon et de la durée de l'étude, les effets de Soliris sur les événements thromboemboliques n'ont pas pu être déterminés. Dans l'étude SHEPHERD, 96 patients sur les 97 enrôlés ont terminé l'étude (un patient est décédé des suites d'un événement thromboembolique). La baisse de l'hémolyse intravasculaire, mesurée par les taux sériques de LDH, s'est maintenue pendant toute la durée du traitement et a entraîné une augmentation de l'épargne transfusionnelle, une diminution du besoin de transfusion de globules rouges et une baisse de la fatigue (voir Tableau 3).

Tableau 3 : Résultats d'efficacité dans les études C04-001 et C04-002

	C04-001			C04-002*	
	Placebo N = 44	Soliris N = 43	Valeur p	Soliris N = 97	Valeur p
Pourcentage de patients dont les taux d'hémoglobine étaient stabilisés à la fin de l'étude	0	49	< 0,001	S/O	
Concentrés érythrocytaires transfusés pendant le traitement (médiane)	10	0	< 0,001	0	< 0,001
Absence de recours à la transfusion pendant le traitement (%)	0	51	< 0,001	51	< 0,001
Taux de LDH à la fin du traitement (médiane, UI/l)	2167	239	< 0,001	269	< 0,001
Aire Sous la Courbe du taux de LDH à la fin du traitement (médiane, UI/l x jour)	411822	58587	< 0,001	-632264	< 0,001
Hémoglobine libre à la fin du traitement (médiane, mg/dl)	62	5	< 0,001	5	< 0,001
FACIT-Fatigue (taille de l'effet)		1,12	< 0,001	1,14	< 0,001

*Les résultats de l'étude C04-002 font référence à des comparaisons avant et après traitement

Des 195 patients provenant des études C04-001, C04-002 et des autres études initiales, les patients atteints d'HPN traités par Soliris ont été enrôlés dans une étude d'extension à long terme (E05-001).

Tous les patients ont conservé une baisse de l'hémolyse intravasculaire pendant toute la durée de l'exposition à Soliris comprise entre 10 et 54 mois. Le traitement par Soliris a entraîné une réduction du taux d'événements thromboemboliques par rapport à la même période de temps précédant le traitement. Toutefois, ce résultat a été observé dans des essais cliniques non contrôlés.

Syndrome Hémolytique et Urémique atypique

L'efficacité de Soliris dans le traitement du SHU atypique a été évaluée au cours de quatre études prospectives contrôlées portant sur 100 patients (trois études chez les patients adultes et adolescents (C08-002A/B, C08-003A/B, C10-004), une étude chez les patients pédiatriques et adolescents (C10-003)) et une étude rétrospective (C09-001r) portant sur 30 patients.

L'étude C08-002A/B, prospective contrôlée, en ouvert, a inclus des patients à un stade précoce du SHU atypique présentant des manifestations de MAT avec une numération plaquettaire $\leq 150 \times 10^9/l$ malgré une PP ou un EP / une transfusion de PFC, et une augmentation des LDH et de la créatininémie au-dessus des limites supérieures de la normale. L'étude C08-003A/B, prospective, contrôlée, en ouvert a inclus des patients présentant un SHU atypique évoluant depuis plusieurs années sans manifestation clinique apparente de MAT et recevant de façon chronique une PP ou un EP / ou une transfusion de PFC (≥ 1 PP ou EP / transfusion de PFC, toutes les 2 semaines et sans dépasser 3 PP ou EP / transfusions de PFC, par semaine, pendant au moins 8 semaines avant l'administration de la première dose). La durée de traitement par Soliris dans les 2 études prospectives était de 26 semaines ; la majorité de ces patients a été incluse dans l'étude d'extension à long terme, en ouvert. Tous les patients inclus dans les deux études prospectives avaient un taux d'ADAMTS-13 supérieur à 5 %.

Les patients étaient vaccinés contre les infections à méningocoque avant le traitement par Soliris ou ont reçu une antibioprophylaxie appropriée jusqu'à 2 semaines après la vaccination. Dans toutes les études, la dose de Soliris chez l'adulte et l'adolescent atteints de SHU atypique a été de 900 mg tous les 7 jours $\pm$ 2 jours pendant 4 semaines, suivie de 1200 mg 7 jours $\pm$ 2 jours plus tard, puis 1200 mg tous les 14 jours $\pm$ 2 jours pour la durée de l'étude. Soliris a été administré en perfusion intraveineuse pendant 35 minutes. Le schéma posologique chez les patients pédiatriques et les adolescents de moins de 40 kg a été défini sur la base d'une modélisation pharmacocinétique qui a permis de déterminer les doses recommandées et le rythme d'administration en fonction du poids corporel (voir rubrique 4.2).

Les critères d'évaluation principaux portaient sur l'évolution des plaquettes par rapport à l'inclusion dans l'étude C08-002A/B et l'absence de signe de MAT dans l'étude C08-003A/B. Les critères d'évaluation supplémentaires portaient sur le nombre d'interventions relatives à la MAT, la normalisation hématologique, la réponse complète de la MAT, la diminution des LDH, la fonction rénale et la qualité de vie. L'absence de signe de MAT a été définie par l'absence pendant au moins 12 semaines des critères suivants : diminution > 25 % des plaquettes par rapport à l'inclusion ; PP ou EP / transfusion de PFC ; nouvelle dialyse. Les interventions relatives à une MAT ont été définies par la nécessité d'une PP ou d'un EP / d'une transfusion de PFC, ou d'une nouvelle dialyse. La normalisation hématologique a été définie par la normalisation des plaquettes et des LDH, maintenue sur au moins 2 mesures consécutives et pendant au moins 4 semaines. La réponse complète de la MAT a été définie par la normalisation hématologique et la réduction d'au moins 25 % du taux sérique de créatinine, maintenues sur au moins 2 mesures consécutives et pendant au moins 4 semaines. Les caractéristiques à l'inclusion sont présentées dans le tableau 4.

Tableau 4 : Données démographiques et caractéristiques des patients dans les études C08-002A/B et C08-003A/B

Paramètre	C08-002A/B	C08-003A/B
	Soliris N = 17	Soliris N = 20
Délai entre le 1 ^{er} diagnostic et l'inclusion, médiane en mois (min, max)	10 (0.26, 236)	48 (0.66, 286)
Délai entre l'actuelle manifestation clinique de la MAT et l'inclusion, médiane en mois (min, max)	< 1 (<1,4)	9 (1, 45)
Nombre de PP ou EP / transfusion de PFC pour les manifestations		

cliniques de la MAT en cours, médiane (min, max)	17 (2, 37)	62 (20, 230)
Nombre de PP ou EP / transfusion de PFC dans les 7 jours avant la 1 ^{ère} dose d'eculizumab, médiane (min, max)	6 (0, 7)	2 (1, 3)
Nombre de plaquettes à l'inclusion ($\times 10^9/l$), moyenne (DS)	109 (32)	228 (78)
Taux des LDH à l'inclusion (UI/l) moyenne (DS)	323 (138)	223 (70)
Patient sans mutation identifiée, n (%)	4 (24)	6 (30)

Les patients atteints de SHU atypique de l'étude C08-002A/B ont reçu Soliris pendant au moins 26 semaines. A l'issue de la période initiale de traitement de 26 semaines, la majorité des patients a continué à recevoir Soliris dans l'étude d'extension. Dans l'étude C08-002A/B la durée médiane de traitement par Soliris était d'environ 100 semaines (entre 2 et 145 semaines).

Une réduction de l'activité de la voie terminale du complément et une augmentation des plaquettes par rapport à l'inclusion ont été observées après la mise sous Soliris. La réduction de l'activité de la voie terminale du complément a été observée chez tous les patients après la mise sous Soliris. Le tableau 5 présente les résultats d'efficacité dans l'étude C08-002A/B. Tous les paramètres évaluant l'efficacité se sont améliorés ou maintenus pendant les 2 années de traitement. La réponse complète de la MAT a été maintenue chez tous les répondeurs. Chez les patients ayant poursuivi le traitement pendant plus de 26 semaines, 2 patients supplémentaires ont obtenu et maintenu une réponse complète de la MAT due à la normalisation des LDH (1 patient) et à une diminution de la créatininémie (2 patients).

La fonction rénale, mesurée par le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe), a été améliorée et maintenue pendant le traitement par Soliris. Pour 4 des 5 patients qui nécessitaient une dialyse à l'entrée dans l'étude, il a été possible d'arrêter la dialyse pendant toute la durée du traitement par Soliris, et 1 patient a nécessité une nouvelle dialyse. Une amélioration de la qualité de vie a été observée chez les patients.

Dans l'étude C08-002A/B, les patients avec ou sans mutation identifiée des gènes codant pour les protéines des facteurs de régulation du complément ont montré une réponse équivalente au traitement par Soliris.

Les patients atteints de SHU atypique de l'étude C08-003A/B ont reçu Soliris pendant au moins 26 semaines. A l'issue de la période initiale de traitement de 26 semaines, la majorité des patients a continué à recevoir Soliris après inclusion dans l'étude d'extension. Dans l'étude C08-003A/B la durée médiane de traitement par Soliris était d'environ 114 semaines (entre 26 et 129 semaines). Le tableau 5 présente les résultats d'efficacité dans l'étude C08-003A/B.

Dans l'étude C08-003A/B, les patients avec ou sans mutation identifiée des gènes codant pour les protéines des facteurs de régulation du complément ont montré une réponse équivalente au traitement par Soliris. Une réduction de l'activité de la voie terminale du complément a été observée chez tous les patients après la mise sous Soliris. Tous les paramètres évaluant l'efficacité se sont améliorés ou maintenus pendant les 2 années de traitement. La réponse complète de la MAT a été maintenue chez tous les répondeurs. Chez les patients ayant poursuivi le traitement pendant plus de 26 semaines, 6 patients supplémentaires ont obtenu et maintenu une réponse complète de la MAT due à une diminution de la créatinine sérique. Aucun des patients n'a nécessité une nouvelle dialyse pendant le traitement par Soliris. La fonction rénale, mesurée par le DFGe médian, a été améliorée pendant le traitement par Soliris.

Tableau 5 : Résultats d'efficacité des études prospectives dans le SHU atypique C08-002A/B et C08-003A/B

	C08-002A/B N = 17		C08-003A/B N = 20	
	A 26 semaines	A 2 ans ⁴	A 26 semaines	A 2 ans ⁴
Normalisation des plaquettes : - Tous les patients n (%) (95 % IC)	14(82)(57-96)	15(88)(64-99)	18(90)(68-99)	18(90)(68-99)
- Patients avec un taux anormal à l'inclusion n/n (%)	13/15 (87)	13/15 (87)	1/3 (33)	1/3 (33)
Absence de signe de MAT, n (%) (95 % IC)	15(88)(64-99)	15(88)(64-99)	16(80)(56-94)	19(95)(75-99)

Intervention relative à la MAT, médiane par jour (min, max) : - Avant traitement - Après le traitement	0.88(0.04, 1.59) 0(0, 0.31)	0.88 (0.04, 1.59) 0 (0, 0.31)	0,23(0.05, 1.09) 0	0.23(0.05, 1.09) 0
Valeur p	$P < 0,0001$	$P < 0,0001$	$P < 0,0001$	$P < 0,0001$
Amélioration de l'IRC ≥ 1 stade, n (%) (95 % IC)	10(59)(33-82)	12(71)(44-90)	7(35)(15-59)	12(60)(36-81)
Modification du DFGe, ml/minute/1.73m ² : médiane (limites)	20(-1, 98)	28(3, 82)	5(-1, 20)	11(-42, 30)
Amélioration du DFGe ≥ 15 ml / minute / 1.73m ² , n (%) (95 % IC)	9(53)(28-77) ¹	10(59)(33-82)	1(5)(0-25)	8(40)(19-64)
Modification de l'hémoglobine > 20 g/l, n (%) (95 % IC)	11(65)(38-86) ²	13(76)(50-93)	9(45)(23-68) ³	13(65)(41-85)
Normalisation hématologique, n (%) (95 % IC)	13(76)(50-93)	15(88)(64-99)	18(90)(68-99)	18(90)(68-99)
Réponse complète de la MAT, n (%) (95 % IC)	11(65)(38-86)	13(76)(50-93)	5(25)(9-49)	11(55)(32-77)

¹ à la date de point

² étude C08-002 : 3 patients ont reçu des agents stimulants l'érythropoïèse qui ont été arrêtés après l'initiation d'eculizumab

³ étude C08-003 : 8 patients ont reçu des agents stimulants l'érythropoïèse qui ont été arrêtés chez 3 d'entre eux pendant le traitement par eculizumab

⁴ à la date de point (20 avril 2012)

L'étude C10-004 a inclus 41 patients qui présentaient des signes de microangiopathie thrombotique (MAT). Pour être inclus, les patients devaient avoir : un taux de plaquette au-dessous de la limite inférieure de la normale (LIN), des signes d'hémolyse comme une élévation du taux de LDH sérique, et une créatininémie au-dessus de la limite supérieure de la normale sans avoir recours à la dialyse chronique. L'âge médian des patients était de 35 ans (entre 18 et 80 ans). Tous les patients inclus dans l'étude C10-004 avaient un taux d'ADAMTS-13 au-dessus de 5 %. 51 % des patients avaient une mutation identifiée d'un facteur de régulation du complément ou des auto-anticorps. Au total, 35 patients ont reçu une PP ou un EP, ou une transfusion de PFC avant l'initiation de l'eculizumab. Le tableau 6 résume les caractéristiques cliniques et les caractéristiques liées à la maladie des patients à l'inclusion dans l'étude C10-004.

Tableau 6 : Caractéristiques des patients à l'inclusion dans l'étude clinique SHU atypique C 10-004

Paramètre	Etude SHU atypique C10-004 N = 41
Délai entre le diagnostic de SHU atypique et l'inclusion, médiane en mois (min, max)	0.79 (0.03 – 311)
Délai entre l'actuelle manifestation clinique de la MAT et la première dose administrée dans l'étude, médiane en mois (min, max)	0.52 (0.03 – 19)
Nombre de plaquettes à l'inclusion ($\times 10^9/l$), médiane (min, max)	125 (16 – 332)
Taux des LDH à l'inclusion (U/l), médiane (min, max)	375 (131 – 3318)

Les patients de l'étude C10-004, ont reçu Soliris pendant au minimum 26 semaines. Après la fin de la période initiale de traitement de 26 semaines, la plupart des patients ont choisi de poursuivre le

traitement de façon chronique. A la date de point, la durée médiane de traitement par Soliris était approximativement de 50 semaines (entre 13 et 86 semaines).

Une réduction de l'activité de la voie terminale du complément et une augmentation du taux de plaquettes par rapport à l'inclusion ont été observées après la mise sous Soliris. Soliris a réduit les signes de MAT médiée par le complément comme le montre l'augmentation du taux moyen de plaquette entre l'inclusion et la 26^{ème} semaine. Dans l'étude, le taux moyen de plaquette a augmenté de $119 \pm 66 \times 10^9/l$ à l'inclusion à $200 \pm 84 \times 10^9/l$ à 1 semaine ; cet effet a été maintenu sur 26 semaines (taux moyen de plaquette à la semaine 26 : $252 \pm 70 \times 10^9/l$). La fonction rénale, évaluée par le DFGe médian, a été améliorée lors du traitement par Soliris. 20 des 24 patients qui avaient besoin d'un traitement par dialyse à l'entrée dans l'étude ont pu arrêter la dialyse pendant la durée du traitement par Soliris. Le tableau 7 résume les résultats d'efficacité de l'étude C10-004.

Tableau 7 : Résultats d'efficacité de l'étude SHU atypique C10-004

Paramètre d'efficacité	Etude SHU atypique C10-004 (N=41)
Variation du nombre de plaquettes entre l'inclusion et la 26 ^{ème} semaine	111 (-122, 362)
Normalisation hématologique, n (%)	36 (88)
Durée de la normalisation hématologique, médiane en semaine (min, max)	46 (10, 74)
Réponse complète de la MAT, n (%)	23 (56)
Durée de la réponse complète de la MAT, médiane en semaine (min, max)	42 (6, 74)
Absence de signe de MAT, n (%)	37 (90)
IC 95 %	77 ; 97
Intervention relative à la MAT, mediane par jour (min, max) :	
- Avant eculizumab	0.63 (0, 1.38)
- Pendant le traitement par eculizumab	0 (0, 0.58)

Population pédiatrique

Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne

Dans l'étude M07-005, un total de 7 patients pédiatriques atteints d'HPN, avec un poids médian de 57,2 kg (entre 48,6 et 69,8 kg) et âgés de 11 à 17 ans (âge médian : 15,6 ans), ont été traités par Soliris.

Le traitement par eculizumab à la posologie recommandée pour la population pédiatrique a été associé à une réduction de l'hémolyse intravasculaire mesurée par les taux sériques de LDH. Une diminution significative ou une élimination du besoin en transfusion sanguine ont aussi été constatées, ainsi qu'une tendance à une amélioration globale de l'état général. L'efficacité du traitement par eculizumab chez les patients pédiatriques atteints d'HPN, apparaît cohérente avec celle observée chez les patients adultes atteints d'HPN inclus dans les études pivots (C04-001 et C04-002) (Tableaux 3 et 8)

Tableau 8 : Résultats d'efficacité dans la population pédiatrique de l'étude M07-005

	Moyenne (DS)	P – Value	
		Test des rangs signés de Wilcoxon	t-test apparié
Variation entre la valeur de base et la valeur à 12 semaines des LDH (UI/l)	-771 (914)	0.0156	0.0336

Aire Sous la Courbe du taux de LDH (ASC LDH) (UI·Jour/l)	-60634 (72916)	0.0156	0.0350
Variation entre la valeur de base et la valeur à 12 semaines de l'hémoglobine libre plasmatique (mg/dl)	-10.3 (21.13)	0.2188	0.1232
Variation à partir de la valeur de base de la taille du clone des globules rouges de Type III (Pourcentage des cellules anormales)	1.80 (358.1)		
Variation entre la valeur de base et la valeur à 12 semaines de l'échelle générique du PedsQL™ 4.0 (patients)	10.5 (6.66)	0.1250	0.0256
Variation entre la valeur de base et la valeur à 12 semaines de l'échelle générique du PedsQL™ 4.0 (parents)	11.3 (8.5)	0.2500	0.0737
Variation entre la valeur de base et la valeur à 12 semaines de l'échelle multidimensionnelle de fatigue du PedsQL™ (patients)	0.8 (21.39)	0.6250	0.4687
Variation entre la valeur de base et la valeur à 12 semaines de l'échelle multidimensionnelle de fatigue du PedsQL™ (parents)	5.5 (0.71)	0.5000	0.0289

Syndrome Hémolytique et Urémique atypique

Dans l'étude C09-001r un total de 15 patients pédiatriques (âgés de 2 mois à 12 ans) ont été traités par Soliris. 47 % des patients avaient une mutation identifiée de facteur de régulation du complément ou des auto-anticorps. La durée médiane entre le diagnostic de SHU atypique et la 1^{ère} dose de Soliris était de 14 mois (de < 1 à 110 mois). La durée médiane entre l'épisode en cours de la MAT et la 1^{ère} dose de Soliris était d'1 mois (de < 1 à 16 mois). La durée médiane de traitement par Soliris était de 16 semaines (de 4 à 70 semaines) pour les enfants de moins de 2 ans (n=5) et de 31 semaines (de 19 à 63 semaines) pour les enfants de 2 ans à moins de 12 ans (n=10).

Dans l'ensemble, les résultats d'efficacité pour ces patients pédiatriques étaient en accord avec ceux observés chez les patients inclus dans les études pivots C08-002 et C08-003 (Tableau 5). Aucun des patients pédiatriques n'a nécessité une nouvelle dialyse pendant le traitement par Soliris.

Tableau 9 – Résultats d'efficacité dans la population pédiatrique de l'étude C09-001r

Paramètre d'efficacité	< 2 ans (n=5)	2 à <12 ans (n=10)	<12 ans (N=15)
Patients ayant une normalisation des plaquettes, n (%)	4 (80)	10 (100)	14 (93)
Réponse complète de la MAT, n (%)	2 (40)	5 (50)	7 (50)
Intervention relative à la MAT, médiane par jour (IC) :			
- avant traitement	1 (0, 2)	<1 (0.07, 1.46)	<1 (0, 2)
- pendant traitement	<1 (0, <1)	0 (0, <1)	0 (0, <1)
Patients avec une amélioration du DFG _e ≥ 15 ml / min / 1.73 m ² , n (%)	2 (40)	6 (60)	8 (53)

Chez les patients pédiatriques présentant des manifestations récentes et sévères de la MAT avant mise sous traitement, eculizumab a permis le contrôle de la MAT et une amélioration de la fonction rénale (Tableau 9).

Chez les patients pédiatriques présentant des manifestations prolongées et sévères de la MAT avant mise sous traitement, eculizumab a permis le contrôle de la MAT. Toutefois, la fonction rénale est restée inchangée lors d'atteintes rénales irréversibles préalables (Tableau 10).

Tableau 10 – Résultats d'efficacité dans la population pédiatrique de l'étude C09-001r en fonction de la durée des manifestations sévères de la MAT

	Durée des manifestations sévères de la MAT	
	< 2 mois N=10	> 2 mois N=5
Normalisation des plaquettes, n (%)	9 (90)	5 (100)
Absence de signe de MAT, n (%)	8 (80)	3 (60)
Réponse complète de la MAT, n (%)	7 (70)	0
Amélioration du DFG _e ≥ 15 ml/min/1.73m ² , n (%)	7 (70)	0*

* un patient a montré une amélioration du DFG_e après transplantation rénale

Au total, 22 patients pédiatriques et adolescent (agés de 5 mois à 17 ans) ont reçu un traitement par Soliris dans l'étude C10-003.

Dans l'étude C10-003, les patients inclus devaient avoir un taux de plaquette au-dessous de la limite inférieure de la normale (LIN), des signes d'hémolyse comme une élévation du taux de LDH sérique au dessus de la limite supérieure de la normale et un niveau de créatininémie $\geq 97^{\text{ème}}$ percentile par rapport à l'âge sans avoir recours à la dialyse chronique. L'âge médian des patients était de 6,5 ans (entre 5 mois et 17 ans). Les patients inclus dans l'étude SHU atypique C10-003 avaient un taux d'ADAMTS-13 au dessus de 5 %. 50 % des patients avaient une mutation identifiée d'un facteur de régulation du complément ou des auto-anticorps. Un total de 10 patients a reçu une PP ou un EP, ou une transfusion de PFC avant la mise sous Soliris. Le tableau 11 résume les principales caractéristiques cliniques et liées à la maladie chez les patients à l'inclusion dans l'étude C10-003.

Tableau 11 : Caractéristiques à l'inclusion des patients inclus dans l'étude SHU atypique C10-003

Paramètre	1 mois à < 12 ans (N=18)	Tous les patients (N=22)
Délai entre le diagnostic de SHU atypique et l'inclusion médiane en mois (min, max)	0.51 (0.03 – 58)	0.56 (0.03-191)
Délai entre la manifestation clinique actuelle de la MAT et la première dose administrée dans l'étude, médiane en mois (min, max)	0.23 (0.03 – 4)	0.2 (0.03-4)
Nombre de plaquette à l'inclusion ($\times 10^9/l$), médiane (min, max)	110 (19-146)	91 (19-146)
Taux des LDH à l'inclusion (U/l), médiane (min, max)	1510 (282-7164)	1244 (282-7164)

Les patients de l'étude C10-003 ont reçu Soliris pendant au minimum 26 semaines. Après la fin de la période initiale de traitement de 26 semaines, la plupart des patients ont choisi de poursuivre le traitement de façon chronique. A la date de point, la durée médiane de traitement par Soliris était approximativement de 44 semaines (de 1 à 88 semaines).

Une réduction de l'activité de la voie terminale du complément a été observée chez tous les patients après la mise sous Soliris. Soliris a réduit les signes de MAT médiée par le complément comme le montre l'augmentation du taux moyen de plaquette entre l'inclusion et la 26ème semaine. Le taux moyen de plaquettes a augmenté de $88 \pm 42 \times 10^9/l$ à l'inclusion à $281 \pm 123 \times 10^9/l$ à 1 semaine ; cet effet a été maintenu sur les 26 semaines (taux moyen de plaquette à la semaine 26 : $293 \pm 106 \times 10^9/l$). La fonction rénale, évaluée par le DFGe médian, a été améliorée lors du traitement par Soliris. 9 des 11 patients qui nécessitaient un recours à la dialyse à l'inclusion ont pu arrêter la dialyse pendant la durée du traitement par Soliris. Les réponses étaient similaires quel que soit l'âge des patients allant de 5 mois à 17 ans. Dans l'étude C10-003, les réponses au traitement par Soliris étaient similaires chez les patients avec ou sans mutation identifiée des gènes codant pour les protéines régulatrices du complément ou des auto-anticorps dirigés contre le facteur H.

Le tableau 12 résume les résultats d'efficacité de l'étude SHU atypique C10-003.

Tableau 12 : Résultats d'efficacité de l'étude SHU atypique C10-003

Paramètre d'efficacité	1 mois à < 12 ans (N=18)	Tous les patients (N=22)
Normalisation Hématologique complète, n (%)	14 (78)	18 (82)
Durée de la normalisation hématologique complète, médiane en semaine (min, max)	35 (13, 78)	35 (13, 78)
Réponse complète de la MAT, n (%)	11 (61)	14 (64)
Durée de la réponse complète de la MAT, médiane en semaine (min, max) ¹	40 (13, 78)	37 (13, 78)
Absence de signe de MAT, n (%)	17 (94)	21 (96)
95 % IC	NA	77; 99
Intervention relative à la MAT, médiane par jour (min, max):		
- avant traitement,	NA	0.4 (0, 1.7)
- pendant le traitement	NA	0 (0, 1.01)
Amélioration du DFGe ≥ 15 ml/min/ $1.73 \cdot m^2$, n (%)	16 (89)	19 (86)
Modification du DFGe (≥ 15 ml/min/ $1.73 \cdot m^2$) à la semaine 26, médiane (min, max)	64 (0,146)	58 (0, 146)
Amélioration de l'IRC ≥ 1 stade, n (%)	14/16 (88)	17/20 (85)
Absence de PP, EP ou Transfusion de PFC, en (%)	16 (89)	20 (91)
Absence de nouvelle dialyse, n (%)	18 (100)	22 (100)
IC 95%	NA	85;100

¹ A la date de point (12 octobre 2012)

L'Agence Européenne des Médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Soliris dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans l'HPN et le SHU atypique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Pharmacocinétique et métabolisme du médicament

Biotransformation

Les anticorps humains subissent une digestion endocytaire au niveau des cellules du système réticuloendothélial. L'eculizumab contient uniquement des acides aminés naturellement présents et n'a pas de métabolites actifs connus. Les anticorps humains sont majoritairement catabolisés par des enzymes lysosomales en petits peptides et acides aminés.

Élimination

Aucune étude spécifique n'a été réalisée afin d'évaluer les voies d'excrétion/élimination hépatique, rénale, pulmonaire ou gastro-intestinale de Soliris. Dans le rein sain, les anticorps ne sont pas excrétés et sont exclus de la filtration par leur taille.

Paramètres pharmacocinétiques

Chez 40 patients atteints d'HPN, une analyse basée sur un modèle à un compartiment a été effectuée pour estimer les paramètres pharmacocinétiques après des doses multiples. La clairance moyenne était de $0,31 \pm 0,12$ ml/h/kg, le volume de distribution moyen était de $110,3 \pm 17,9$ ml/kg, et la demi-vie d'élimination moyenne était de $11,3 \pm 3,4$ jours. Ces résultats permettent de déterminer que le début de l'état d'équilibre est prévu aux environs de 49 à 56 jours.

Chez les patients atteints d'HPN, l'activité pharmacodynamique est directement corrélée aux concentrations sériques d'eculizumab et le maintien de taux minimal ≥ 35 microgrammes/ml entraîne un blocage quasi complet de l'activité hémolytique chez la majorité des patients atteints d'HPN.

Une deuxième analyse pharmacocinétique de population a été conduite avec un modèle standard à un compartiment sur les données pharmacocinétiques à doses multiples chez 37 patients atteints de SHU atypique recevant la posologie recommandée de Soliris dans les études C08-002 A/B et C08-003 A/B. Dans ce modèle, pour un patient atteint de SHU atypique pesant 70 kg, la clairance du Soliris était de 0,0139 l/h et le volume de distribution de 5,6 l. La demi-vie d'élimination était de 297 h (approximativement 12,4 jours)

La deuxième analyse pharmacocinétique de population a été conduite sur les données pharmacocinétiques à doses multiples chez 22 patients pédiatriques atteints de SHU atypique recevant la posologie recommandée de Soliris dans l'étude C10-003. La clairance et le volume de distribution de Soliris étaient dépendants du poids, ce qui conforte le schéma posologique par catégorie de poids chez les patients pédiatriques (voir section 4.2). Les valeurs de clairance de Soliris chez les patients pédiatriques atteints de SHU atypique étaient de 10,4, 5,3 et 2,2 ml/heure pour un poids de respectivement 70, 30 et 10 kg ; le volume de distribution correspondant était respectivement de 5,23, 2,76 et 1,21 l. La demi vie d'élimination était presque inchangée allant de 349 à 378 heures (approximativement 14,5 à 15,8 jours).

La clairance et la demi-vie de l'eculizumab ont été également évaluées lors d'échanges plasmatiques. Un échange plasmatique d'1 heure entraîne une réduction d'environ 50 % des concentrations d'eculizumab et la demi-vie d'élimination de l'eculizumab a été réduite de 1,3 heures. Des doses supplémentaires sont recommandées quand Soliris est administré à des patients atteints de SHU atypique recevant une PP ou un EP, ou une transfusion de PFC (voir rubrique 4.2)

Tous les patients atteints de SHU atypique traités par Soliris, administré à la posologie recommandée, ont présenté une diminution rapide et durable de l'activité de la voie terminale du complément. Chez les patients atteints de SHU atypique, l'activité pharmacodynamique est directement corrélée avec les concentrations sériques d'eculizumab ; le maintien de taux minimal d'environ 50 à 100 microgrammes / ml entraîne un blocage quasi complet de l'activité de la voie terminale du complément chez tous les patients atteints de SHU atypique.

Populations particulières

HPN

Aucune étude spécifique n'a été menée afin d'évaluer la pharmacocinétique de Soliris chez des populations particulières de patients atteints d'HPN en fonction du sexe, de la race, de l'âge (gériatrique) ou d'une insuffisance rénale ou hépatique.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique d'eculizumab a été évaluée dans l'étude M07-005 qui a inclus 7 patients pédiatriques atteints d'HPN (âgés de 11 à moins de 18 ans).

Le poids était une covariable significative entraînant une diminution de la clairance de l'eculizumab à 0,0105 l/h chez les patients adolescents. La posologie pour les patients pédiatriques < 40 kg est basée sur celle des patients pédiatriques atteints de SHUa.

SHU atypique

La pharmacocinétique de Soliris a été étudiée chez les patients atteints de SHU atypique présentant des stades d'insuffisance rénale et des âges différents. Il n'a pas été observée de différence dans les paramètres pharmacocinétiques de ces sous-groupes de patients atteints de SHU atypique.

5.3 Données de sécurité préclinique

La spécificité de l'eculizumab pour la protéine C5 dans le sérum humain a été évaluée au cours de deux études *in vitro*.

La réactivité croisée tissulaire de l'eculizumab a été évaluée en examinant la liaison sur un panel de 38 tissus humains. L'expression de la protéine C5 dans le panel de tissus humains examiné au cours de cette étude correspond aux rapports publiés sur l'expression de cette protéine, la protéine C5 ayant été identifiée dans le muscle lisse, le muscle strié et l'épithélium tubulaire proximal rénal. Aucune réactivité croisée tissulaire inattendue n'a été observée.

Dans une étude de toxicité de 26 semaines réalisée chez la souris à l'aide d'un anticorps analogue dirigé contre la protéine C5 murine, le traitement n'a affecté aucun des paramètres de toxicité examinés. L'activité hémolytique pendant la durée de l'étude était bloquée efficacement chez les souris mâle et femelle.

Aucune étude sur la reproduction animale n'a été menée avec l'eculizumab. Aucun effet clairement lié au traitement, ni aucun effet indésirable n'a été observé lors des études de toxicité sur la reproduction chez la souris utilisant un anticorps analogue inhibiteur de la voie terminale du complément. Lors d'une exposition maternelle à l'anticorps au cours de l'organogenèse, deux cas de dysplasie rétinienne et un cas de hernie ombilicale ont été observés parmi les 230 descendants de mères exposées à la plus forte dose d'anticorps (environ 4 fois la dose maximale recommandée de Soliris chez l'homme, selon une comparaison de poids corporel) ; en revanche l'exposition n'a pas augmenté la perte de fœtus, ni le décès néonatal.

Aucune étude n'a été réalisée chez l'animal pour évaluer le potentiel génotoxique et cancérogène de l'eculizumab ou ses effets sur la fertilité.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphate monosodique
Phosphate disodique
Chlorure de sodium
Polysorbate 80
Eau pour préparation injectable

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

30 mois.

Après dilution, le médicament doit être utilisé immédiatement. Toutefois, la stabilité chimique et physique a été démontrée pendant 24 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Les flacons de Soliris dans leur emballage extérieur d'origine peuvent être retirés du réfrigérateur **pendant une période unique de 3 jours maximum**. A la fin de cette période, le produit peut être remis au réfrigérateur.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

30 ml de concentré dans un flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (butyle siliconé) et d'un opercule (aluminium) avec un capuchon flip-off (polypropylène).

Conditionnement pour un flacon (1).

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Avant administration, la solution Soliris doit être inspectée visuellement pour mettre en évidence la présence de particules étrangères et un changement de coloration.

Instructions :

La reconstitution et la dilution doivent être réalisées conformément aux règles de bonnes pratiques notamment pour le respect de l'asepsie.

Prélever la quantité totale de Soliris du/des flacon(s) à l'aide d'une seringue stérile.

Transférer la dose recommandée dans une poche pour perfusion.

Diluer Soliris à la concentration finale de 5 mg/ml en ajoutant comme diluant dans la poche pour perfusion : une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), une solution injectable de chlorure de sodium à 4,5 mg/ml (0,45 %) ou du dextrose à 5 % dilué dans de l'eau.

Le volume final de la solution diluée à 5 mg/ml est de 60 ml pour des doses de 300 mg, 120 ml pour des doses de 600 mg, 180 ml pour des doses de 900 mg et 240 ml pour des doses de 1200 mg. La solution doit être limpide et incolore.

Agiter doucement la poche pour perfusion contenant la solution diluée afin de s'assurer que le produit et le diluant sont bien mélangés.

Laisser la solution diluée atteindre la température ambiante avant administration en l'exposant à l'air ambiant.

Jeter tout liquide non utilisé restant dans le flacon car ce médicament ne contient pas de conservateur.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Alexion Europe SAS
1-15, avenue Edouard Belin
92500 Rueil-Malmaison
FRANCE

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/07/393/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 20 Juin 2007
Date de dernier renouvellement : 20 Juin 2012

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANTS DU PRINCIPE ACTIF D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

A. FABRICANTS DU PRINCIPE ACTIF D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants du principe actif d'origine biologique

Lonza Biologics, Inc.
101 International Drive
Pease International Tradeport
Portsmouth, New Hampshire 03801
États-Unis

Lonza Biologics, plc.
228 Bath Road
Slough
Berkshire SL1 4DX
Royaume Uni

Alexion Rhode Island Manufacturing Facility (ARIMF)
100 Technology Way
Smithfield, Rhode Island 02917
États-Unis

Lonza Biologics Tuas Pte Ltd.
35 Tuas South Avenue 6
Singapour 637377

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Almac Pharma Services
22 Seagoe Industrial Estate
Craigavon BT63 5QD
Royaume Uni

Patheon Italia S.p.A
Viale G. B. Stucchi, 110
20900 Monza (MB)
Italie

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour

l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque la soumission d'un PSUR coïncide avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents peuvent être soumis en même temps.

Mesures additionnelles de minimisation du risque

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit convenir des détails d'un système de distribution contrôlée du médicament et des éléments d'information, incluant la carte de surveillance patient, avec chaque autorité nationale compétente et doit mettre en place ces programmes au niveau national afin de garantir que :

1. Tous les professionnels de santé pouvant prescrire eculizumab reçoivent les éléments d'information appropriés
2. Tous les patients traités par eculizumab reçoivent une carte de surveillance patient
3. La distribution du médicament ne sera possible qu'après confirmation écrite que le patient a effectivement reçu une vaccination antiméningococcique et / ou une antibioprofylaxie.
4. Les rappels de vaccination sont envoyés aux prescripteurs.

Les éléments d'information doivent être validés par l'autorité nationale compétente et doivent contenir les éléments suivants :

- Résumé des caractéristiques du produit
- Guides de prescription pour les médecins
- Guides d'information pour les patients / les personnes s'occupant de ces patients
- Carte de surveillance patient

Les guides de prescription pour les médecins doivent être spécifiques par indication et contenir les messages clés suivants :

- Le traitement par eculizumab augmente le risque d'infection grave et de septicémie, en particulier à *Neisseria meningitidis*
- Tous les patients doivent être surveillés pour dépister tout signe de méningite
- La nécessité pour les patients d'être vaccinés contre *Neisseria meningitidis* deux semaines avant d'être traité par eculizumab et / ou de recevoir une antibioprofylaxie
- L'obligation de vacciner les enfants contre les infections à pneumocoque et à *Haemophilus influenzae* avant le traitement par eculizumab
- Il existe un risque important d'infection à *Aspergillus* chez les patients traités par eculizumab. Il est recommandé aux professionnels de santé de rechercher les facteurs de risque ainsi que les signes et symptômes d'infection à *Aspergillus*. Des conseils pratiques doivent être apportés pour minimiser ce risque.
- Le risque de réactions à la perfusion, y compris une anaphylaxie, et des conseils sur la surveillance après la perfusion

- Aucune donnée clinique concernant l'exposition pendant la grossesse n'est disponible. Eculizumab ne doit être administré à une femme enceinte que si son utilisation est nécessaire. La nécessité d'une contraception efficace chez les femmes en âge de procréer pendant le traitement et jusqu'à cinq mois après l'arrêt du traitement. L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement et jusqu'à cinq mois après l'arrêt du traitement.
- Le risque de développement d'anticorps anti-eculizumab
- Les mesures de sécurité chez l'enfant
- Le risque d'hémolyse grave après l'interruption du traitement par eculizumab ou le report d'une administration, ses signes, la nécessité de surveillance post-traitement et sa prise en charge proposée (HPN uniquement)
- Le risque de complications graves de microangiopathie thrombotique après l'interruption du traitement par eculizumab ou le report d'une administration, ses signes, symptômes, surveillance et prise en charge (SHU atypique uniquement)
- La nécessité d'expliquer et de s'assurer de la compréhension par les patients / les personnes s'occupant de ces patients :
 - des risques du traitement par eculizumab
 - des signes et symptômes de septicémie / infection grave et les mesures à prendre
 - des guides destinés aux patients / aux personnes s'occupant de ces patients, et de leurs contenus
 - de la nécessité de conserver sur eux la carte de surveillance patient et d'informer tout professionnel de santé consulté qu'ils reçoivent un traitement par eculizumab
 - de l'obligation d'être vacciné avant le traitement / d'une antibioprophylaxie
 - de l'inclusion dans les registres
- Les informations sur les registres HPN et SHU atypique et les modalités d'inclusion des patients

Les guides destinés aux patients / aux personnes s'occupant de ces patients doivent être spécifiques par indication et contenir les messages clés suivants :

- Le traitement par eculizumab augmente le risque d'infection grave, en particulier à *Neisseria meningitidis*
- Les signes et symptômes d'infection grave et la nécessité de solliciter immédiatement des soins médicaux
- La carte de surveillance patient et la nécessité de la conserver sur eux et d'informer tout professionnel de santé consulté qu'ils reçoivent un traitement par eculizumab
- L'importance de la vaccination antiméningococcique avant le traitement par eculizumab et / ou de recevoir une antibioprophylaxie
- La nécessité pour les enfants d'être vaccinés contre les infections à pneumocoque et à *Haemophilus influenzae* avant le traitement par eculizumab
- Le risque de réactions à la perfusion avec eculizumab, y compris une anaphylaxie, et la nécessité d'une surveillance clinique après la perfusion
- Eculizumab pouvant être tératogène, une contraception efficace chez les femmes en âge de procréer est nécessaire pendant le traitement et jusqu'à cinq mois après l'arrêt du traitement. L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement et jusqu'à cinq mois après l'arrêt du traitement
- Le risque de complications graves de microangiopathie thrombotique (dans le SHU atypique) après l'interruption / le report des administrations d'eculizumab, leurs signes et symptômes et la recommandation de consulter le prescripteur avant d'interrompre / reporter les administrations d'eculizumab
- Le risque d'hémolyse grave (dans l'HPN) après l'interruption / le report des administrations d'eculizumab, leurs signes et symptômes et la recommandation de consulter le prescripteur avant d'interrompre / reporter les administrations d'eculizumab
- L'inclusion dans les registres HPN et SHU atypique
- Les mesures de sécurité chez l'enfant

La carte de surveillance patient doit contenir :

- Les signes et symptômes d'infections et de septicémie
- Une mise en garde à solliciter immédiatement des soins médicaux en présence des signes ci-dessus

- La mention indiquant que le patient est traité par eculizumab
- Les coordonnées où un professionnel de santé peut obtenir de plus amples informations

Le titulaire de l'AMM doit envoyer annuellement aux prescripteurs et pharmaciens qui ont prescrit/dispensé eculizumab un rappel afin que ceux-ci vérifient si une (re-)vaccination contre *Neisseria meningitidis* est nécessaire pour leurs patients traités par eculizumab.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Etui

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Soliris 300 mg solution à diluer pour perfusion
Eculizumab

2. COMPOSITION EN PRINCIPE ACTIF

Un flacon de 30 ml contient 300 mg d'eculizumab (10 mg/ml).

L'eculizumab est un anticorps monoclonal humanisé anti-IgG_{2/4k} produit dans une lignée cellulaire NS0 par la technique de l'ADN recombinant.

Après dilution, la concentration finale de la solution à perfuser est de 5 mg/ml.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Sodium sous forme de chlorure, de phosphate disodique, de phosphate monosodique, polysorbate 80 et eau pour préparation injectable.

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion
1 flacon de 30 ml (10 mg/ml)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Administration intraveineuse.
Doit être dilué avant utilisation.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DEVUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Après dilution, le médicament doit être utilisé dans les 24 heures.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8 C).

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

Alexion Europe SAS

1-15, avenue Edouard Belin

92500 Rueil-Malmaison

France

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/07/393/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS *EN BRAILLE***

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Flacon à usage unique en verre de type I

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Soliris 300 mg solution à diluer pour perfusion
Eculizumab
Administration intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

À diluer avant utilisation.
Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

30 ml (10 mg/ml)

6. AUTRES

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Soliris 300 mg solution à diluer pour perfusion Eculizumab

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Soliris et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Soliris
3. Comment utiliser Soliris
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Soliris
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Soliris et dans quel cas est-il utilisé ?

Qu'est ce que Soliris ?

Soliris contient la substance active, eculizumab, qui appartient à une classe de médicaments appelée anticorps monoclonaux. L'eculizumab se lie et inhibe une protéine spécifique de l'organisme qui provoque une inflammation et empêche ainsi l'attaque et la destruction de vos cellules sanguines vulnérables.

Dans quel cas Soliris est-il utilisé ?

Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne

Soliris est utilisé pour traiter les patients adultes et enfants atteints d'une maladie affectant le système sanguin appelée hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN). Les globules rouges des patients atteints d'HPN peuvent être détruits, ce qui est la cause d'une baisse du nombre de globules rouges (anémie), de fatigue, de difficultés fonctionnelles, de douleurs, d'urines foncées, d'essoufflement et de caillots sanguins. L'eculizumab peut bloquer la réponse inflammatoire de l'organisme et sa capacité à attaquer et à détruire ses propres cellules sanguines HPN vulnérables. On ne dispose de données que pour le traitement de patients atteints d'HPN ayant préalablement reçu une transfusion sanguine.

Syndrome Hémolytique et Urémique atypique

Soliris est également utilisé pour traiter les patients adultes et enfants atteints d'une maladie affectant le système sanguin et le rein appelée Syndrome Hémolytique et Urémique atypique (SHU atypique). Le rein et les cellules sanguines, y compris les plaquettes, des patients atteints de SHU atypique peuvent subir une inflammation ce qui est la cause d'une baisse du nombre de cellules sanguines (thrombocytopénie et anémie), d'une fonction rénale altérée ou une insuffisance rénale terminale, de caillots sanguins, de fatigue et de difficultés fonctionnelles. L'eculizumab peut bloquer la réponse inflammatoire de l'organisme et sa capacité à attaquer et à détruire ses propres cellules sanguines et rénales vulnérables.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Soliris ?

N'utilisez jamais Soliris :

- Si vous êtes allergique à l'eculizumab, aux protéines dérivées de produits murins, à d'autres anticorps monoclonaux ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6
- Si vous n'êtes pas vaccinés contre l'infection à méningocoque (pour les patients atteints d'HPN)
- Si vous n'êtes pas vaccinés contre l'infection à méningocoque ou si vous ne prenez pas d'antibiotiques jusqu'à 2 semaines après votre vaccination, afin de réduire le risque d'infection (pour les patients atteints de SHU atypique)
- Si vous avez une infection à méningocoque.

Avertissements et précautions

Avertissement concernant la méningite

Le traitement par Soliris peut réduire votre résistance naturelle aux infections, en particulier contre certains organismes responsables de la méningite (inflammation de la membrane du cerveau).

Consultez votre médecin avant de prendre Soliris afin de vous assurer de recevoir une vaccination contre *Neisseria meningitidis* (un organisme responsable de la méningite) au moins 2 semaines avant de commencer le traitement, ou de prendre des antibiotiques jusqu'à 2 semaines après votre vaccination, afin de réduire le risque d'infection. Assurez-vous que votre vaccin contre la méningite est à jour. Vous devez également être conscient du fait que la vaccination peut ne pas empêcher ce type d'infection. Conformément aux recommandations nationales, votre médecin peut estimer que des mesures supplémentaires sont nécessaires pour prévenir l'infection.

Symptômes de la méningite

Étant donné l'importance d'identifier et de traiter rapidement certains types d'infection chez les patients sous Soliris, vous devrez conserver sur vous une carte qui vous sera remise et qui comportera la liste des symptômes spécifiques. Cette carte est appelée «Carte de surveillance patient».

Si vous présentez l'un des symptômes suivants, vous devez immédiatement avertir votre médecin :

- maux de tête accompagnés de nausées ou de vomissements,
- maux de tête accompagnés de raideur du cou ou du dos,
- fièvre > 39°C,
- éruption cutanée,
- confusion,
- douleurs musculaires sévères associées à des symptômes grippaux,
- sensibilité à la lumière.

Traitement de la méningite en voyage

Si vous voyagez dans une région lointaine où vous ne pouvez pas contacter votre médecin ou dans laquelle vous vous trouvez momentanément dans l'incapacité de recevoir un traitement médical, votre médecin peut vous prescrire, comme mesure préventive, un antibiotique dirigé contre *Neisseria meningitidis* que vous conserverez avec vous. Si vous présentez l'un des symptômes parmi ceux cités ci-dessus, vous devez prendre l'antibiotique tel que prescrit. Vous devez garder à l'esprit qu'il est nécessaire de consulter un médecin dès que possible, même si vous vous sentez mieux après avoir pris l'antibiotique.

Infections

Avant de prendre Soliris, indiquez à votre médecin si vous présentez une quelconque infection.

Réactions allergiques

Soliris contient une protéine et les protéines peuvent provoquer des réactions allergiques chez certaines personnes.

Enfants et adolescents

Les patients âgés de moins de 18 ans doivent être vaccinés contre les infections à *Haemophilus influenzae* et à pneumocoque.

Personnes âgées

Il n'y a pas de précautions particulières nécessaires lors du traitement des patients âgés de 65 ans et plus.

Autres médicaments et Soliris

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Femmes en âge de procréer

Toute femme en âge de procréer doit utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 5 mois après le traitement.

Grossesse

Avant de commencer le traitement par Soliris, informez votre médecin si vous êtes enceinte ou si vous prévoyez d'être enceinte. Soliris n'est pas recommandé pendant la grossesse.

Allaitement

Soliris peut passer dans le lait maternel. Par conséquent, vous ne devez pas allaiter si vous prenez Soliris.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Soliris n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Soliris contient du sodium

Ce médicament contient 115 mg de sodium par flacon. Ceci doit être pris en compte chez les patients nécessitant un régime à apports contrôlés en sodium (sel).

3. Comment utiliser Soliris ?

Au moins 14 jours avant le début du traitement par Soliris, votre médecin vous vaccinera contre la méningite si cela n'a pas déjà été fait ou si votre vaccination n'est plus à jour. Si votre enfant est en dessous de l'âge requis pour la vaccination ou s'il n'est pas vacciné depuis au moins 14 jours avant le début du traitement par Soliris, votre médecin prescrira des antibiotiques afin de réduire le risque d'infection, pendant 14 jours après sa vaccination.

Votre médecin vaccinera votre enfant s'il est âgé de moins de 18 ans contre les infections à *Haemophilus influenzae* et à pneumocoque conformément aux recommandations vaccinales nationales en vigueur pour chaque tranche d'âge.

Instructions d'utilisation

Le traitement vous sera administré par votre médecin ou par un professionnel de santé par perfusion d'une solution de Soliris dilué, placée dans une poche et qui s'écoule dans l'une de vos veines via un tube. Le début de votre traitement, appelé phase initiale, doit s'étendre sur 4 semaines, puis être suivi d'une phase d'entretien.

Si vous utilisez ce médicament pour le traitement de l'HPN

Chez l'adulte :

- Phase initiale :

Une fois par semaine pendant les quatre premières semaines, votre médecin vous administrera une perfusion intraveineuse de Soliris dilué. Chaque perfusion comprendra une dose de 600 mg (2 flacons de 30 ml) et durera 25 à 45 minutes.

- Phase d'entretien :
 - Au cours de la cinquième semaine, votre médecin vous administrera une perfusion intraveineuse de Soliris dilué à une dose de 900 mg (3 flacons de 30 ml) en 25 à 45 minutes.
 - Après la cinquième semaine, votre médecin vous administrera 900 mg de Soliris dilué toutes les 2 semaines comme traitement à long terme.

Si vous utilisez ce médicament pour le traitement du SHU atypique

Chez l'adulte :

- Phase initiale :
Une fois par semaine pendant les quatre premières semaines, votre médecin vous administrera une perfusion intraveineuse de Soliris dilué. Chaque perfusion comprendra une dose de 900 mg (3 flacons de 30 ml) et durera 25 à 45 minutes.
- Phase d'entretien :
 - Au cours de la cinquième semaine, votre médecin vous administrera une perfusion intraveineuse de Soliris dilué à une dose de 1200 mg (4 flacons de 30 ml) en 25 à 45 minutes.
 - Après la cinquième semaine, votre médecin vous administrera 1200 mg de Soliris dilué toutes les 2 semaines comme traitement à long terme.

Les enfants et adolescents atteints d'HPN ou de SHU atypique, avec un poids de 40 kg et plus, sont traités selon les posologies de l'adulte.

Les enfants et adolescents atteints d'HPN ou de SHU atypique avec un poids inférieur à 40 kg nécessitent une adaptation de la dose en fonction de leur poids. Votre médecin la calculera.

Chez l'enfant et l'adolescent âgé de moins de 18 ans atteint d'HPN ou de SHU atypique :

Poids du patient	Phase initiale	Phase d'entretien
30 - < 40 kg	600 mg / semaine pendant 2 semaines	900 mg à la 3 ^e semaine puis 900 mg toutes les 2 semaines
20 - < 30 kg	600 mg / semaine pendant 2 semaines	600 mg à la 3 ^e semaine puis 600 mg toutes les 2 semaines
10 - < 20 kg	600 mg / semaine pendant 1 semaine	300 mg à la 2 ^e semaine puis 300 mg toutes les 2 semaines
5 - < 10 kg	300 mg / semaine pendant 1 semaine	300 mg à la 2 ^e semaine puis 300 mg toutes les 3 semaines

Les patients ayant des échanges plasmatiques devront recevoir des doses supplémentaires de Soliris.

Après chaque perfusion, vous serez surveillé pendant environ une heure. Vous devrez respecter scrupuleusement les instructions de votre médecin.

Si vous avez reçu plus de Soliris que vous n'auriez dû

Si vous avez l'impression d'avoir reçu accidentellement une dose de Soliris plus élevée que la dose prescrite, demandez conseil à votre médecin.

Si vous oubliez un rendez-vous lors de votre traitement par Soliris

Si vous oubliez un rendez-vous, consultez immédiatement votre médecin et lisez la rubrique ci-dessous intitulée « Si vous arrêtez d'utiliser Soliris ».

Si vous arrêtez d'utiliser Soliris lors du traitement de l'HPN

L'interruption ou l'arrêt du traitement par Soliris peut entraîner rapidement le retour des symptômes de l'HPN de façon plus marquée. Votre médecin discutera avec vous des éventuels effets indésirables et vous expliquera les risques. Votre médecin vous surveillera étroitement pendant au moins 8 semaines.

Les risques liés à l'arrêt du traitement par Soliris incluent une augmentation de la destruction de vos globules rouges, qui peut entraîner :

- une baisse significative du nombre de globules rouges (anémie),
- une confusion ou une modification de la vigilance,
- des douleurs thoraciques ou une angine de poitrine,
- une augmentation de votre taux de créatinine sérique (problèmes rénaux) ou
- une thrombose (caillot de sang).

Si vous présentez l'un de ces symptômes, contactez votre médecin.

Si vous arrêtez d'utiliser Soliris lors du traitement du SHU atypique

L'interruption ou l'arrêt du traitement par Soliris peut entraîner le retour des symptômes du SHU atypique. Votre médecin discutera avec vous des éventuels effets indésirables et vous expliquera les risques. Votre médecin vous surveillera étroitement pendant au moins 12 semaines.

Les risques liés à l'arrêt du traitement par Soliris incluent une augmentation de la réaction inflammatoire de vos plaquettes, qui peut provoquer :

- une baisse significative de vos plaquettes (thrombocytopénie),
- une augmentation significative de la destruction de vos globules rouges,
- une diminution de la quantité de vos urines (problèmes rénaux),
- une augmentation de votre taux de créatinine sérique (problèmes rénaux),
- une confusion ou une diminution de la vigilance,
- des douleurs thoraciques ou une angine de poitrine,
- de l'essoufflement, ou
- une thrombose (caillot de sang).

Si vous présentez l'un de ces symptômes, contactez votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Votre médecin discutera avec vous des éventuels effets indésirables et vous expliquera les risques et bénéfices de Soliris avant le début de votre traitement.

L'effet indésirable le plus grave est la sépticémie à méningocoque.

Si vous présentez un des symptômes de la méningite (voir rubrique 2 : Avertissement concernant la méningite), vous devez contacter immédiatement votre médecin traitant.

Si vous n'êtes pas sûr de ce que signifient les effets indésirables mentionnés ci-dessous, demandez à votre médecin de vous les expliquer.

Très fréquents (susceptibles de toucher plus d'1 patient sur 10) :
Maux de tête.

Fréquents (susceptibles de toucher jusqu'à 1 patient sur 10) :

- infections sévères (septicémie à méningocoque), bronchite, infection fongique (infection à *Aspergillus*), infection d'une articulation (arthrite bactérienne), rhume (rhinopharyngite), bouton de fièvre (herpes simplex), infection urinaire (infection des voies urinaires), infections virales

- diminution de plaquettes dans le sang (thrombocytopénie), destruction des globules rouges (hémolyse), pression artérielle basse
- réaction allergique grave qui provoque des difficultés respiratoires ou des étourdissements (réaction anaphylactique)
- perte d'appétit
- étourdissements, trouble du goût (dysgueusie)
- infection des voies respiratoires supérieures, toux, nez bouché (congestion nasale), mal de gorge (douleur pharyngo-laryngée), écoulement nasal (rhinorrhée), difficulté à respirer (dyspnée)
- diarrhée, vomissements, nausées, douleurs abdominales, constipation, gêne épigastrique après les repas (dyspepsie)
- éruption cutanée, perte de cheveux (alopécie), démangeaisons (prurit)
- douleurs des membres et des articulations (bras et jambes), douleurs musculaires, crampes, douleurs au niveau du dos et du cou
- tuméfaction (œdème), gêne thoracique, fièvre (pyrexie), frissons, sensation de fatigue, sensation de faiblesse (asthénie), syndrome pseudo-grippal

Peu fréquents (susceptibles de toucher jusqu'à 1 patient sur 100) :

- septicémie, choc septique, infection des méninges (méningite à méningocoque), infection pulmonaire (pneumonie), infection gastro-intestinale (gastro-entérite), cystites, infection des voies respiratoires inférieures
- infection, infection fongique, collection de pus (abcès), infection de la peau (cellulites), grippe, infection des gencives, sinusite, infection dentaire, impetigo
- tumeur de la peau (mélanome), trouble de la moelle osseuse
- coagulation anormale du sang, agglutination des cellules, facteurs de la coagulation anormaux, réduction du nombre de globules rouges pouvant provoquer une pâleur de la peau et une fatigue ou un essoufflement, faible taux de lymphocytes (type spécifique de globules blancs), palpitations (sentir les battements du cœur)
- hypersensibilité
- hyperactivité thyroïdienne (maladie de Basedow)
- faible appétit
- dépression, anxiété, insomnie, trouble du sommeil, rêves anormaux, trouble de l'humeur
- évanouissement, tremblement, fourmillements dans diverses parties du corps (paresthésie)
- trouble de la vision, irritation des yeux
- bourdonnements d'oreille, vertige
- pression artérielle haute, hypertension artérielle très élevée d'apparition soudaine et rapide, bleus (contusion), bouffées de chaleur, troubles veineux
- saignement du nez,
- inflammation du péritoine (tissu qui entoure la majorité des organes de l'abdomen), remontées inhabituelles d'aliments de l'estomac, douleur des gencives, ballonnement abdominal
- coloration jaune de la peau et/ou des yeux (ictère)
- urticaires, inflammation de la peau, rougeur de la peau, peau sèche, tache rouge ou violette sous la peau, trouble de la pigmentation de la peau, transpiration
- spasme des muscles de la bouche, gonflement articulaire
- altération de la fonction rénale, présence de sang dans les urines, difficultés ou douleurs à uriner (dysurie)
- trouble du cycle menstruel, érection spontanée du pénis
- douleur au niveau du thorax, douleur au point d'injection, fuite anormale du liquide de perfusion en dehors de la veine, sensation de chaleur
- augmentation des enzymes du foie, diminution de la proportion des globules rouges dans le sang, diminution de la protéine qui transporte l'oxygène dans les globules rouges
- réaction à la perfusion

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette

notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)*. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Soliris

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

Les flacons de Soliris dans leur emballage extérieur d'origine peuvent être retirés du réfrigérateur **pendant une période unique de 3 jours maximum**. A la fin de cette période, le produit peut être remis au réfrigérateur.

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Après dilution, le produit doit être utilisé dans les 24 heures.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Soliris

La substance active est l'eculizumab (300 mg/30 ml dans un flacon, correspondant à 10 mg/ml).

Les autres composants sont :

- phosphate monosodique
- phosphate disodique
- chlorure de sodium
- polysorbate 80 (d'origine végétale)

Solvant : eau pour préparation injectable

Qu'est-ce que Soliris et contenu de l'emballage extérieur

Soliris se présente sous forme de solution à diluer pour perfusion (30 ml dans un flacon, boîte de 1 flacon). Soliris est une solution limpide et incolore.

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché

Alexion Europe SAS
1-15, avenue Edouard Belin
92500 Rueil-Malmaison
Tél: +33 (0) 1 47 32 36 03
France

Fabricant

Almac Pharma Services
22 Seagoe Industrial Estate
Craigavon BT63 5QD
Royaume-Uni

Patheon Italia S.p.A
Viale G. B. Stucchi, 110
20900 Monza (MB)

Italie

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Alexion Pharma Belgium
Rue de la Régence 58 – 1000 Bruxelles / Brussel
Belgique / België

Tél/Tel: +32 (0)2 548 36 36
alexion.belgium@alxn.com

Lietuva

Alexion Pharma Nordics AB
7A Centralen
Vasagatan 7
111 20 Stokholmas
Švedija

Tel : +46 (0) 8 557 727 50
alexion.nordics@alxn.com

България

Alexion Pharma France
1-15, avenue Edouard Belin
92500 Rueil-Malmaison
Франция

Тел.: +33 (0)1 47 32 36 21
alexion.france@alxn.com

Luxembourg/Luxemburg

Alexion Pharma Belgium
Rue de la Régence 58 - 1000 Bruxelles
Belgique

Tél/Tel: +32 (0)2 548 36 36
alexion.belgium@alxn.com

Česká republika

Alexion Pharma France
1-15, avenue Edouard Belin
92500 Rueil-Malmaison
Francie

Tel: +33 (0)1 47 32 36 21
alexion.france@alxn.com

Magyarország

Alexion Pharma France
1-15, avenue Edouard Belin
92500 Rueil-Malmaison
Franciaország

Tel: +33 (0)1 47 32 36 21
alexion.france@alxn.com

Danmark

Alexion Pharma Nordics AB
7A Centralen
Vasagatan 7
111 20 Stockholm
Sverige

Tlf : +46 (0) 8 557 727 50
alexion.nordics@alxn.com

Malta

Alexion Pharma UK
3 Furzeground Way, Stockley Park,
Uxbridge,
Middlesex, UB11 1EZ
UK

Tel: +44 (0) 208 744 6600
alexion.uk@alxn.com

Deutschland

Alexion Pharma Germany
Arnulfstr. 19
80335 München
Deutschland

Tel : +49 89 45 70 91 300
alexion.germany@alxn.com

Nederland

Alexion Pharma Belgium
Rue de la Régence 58 – 1000 Brussel
België

Tel: +32 (0)2 548 36 36
alexion.belgium@alxn.com

Eesti

Alexion Pharma Nordics AB
7A Centralen

Norge

Alexion Pharma Nordics AB
7A Centralen

Vasagatan 7
111 20 Stockholm
Rootsi

Tel : +46 (0) 8 557 727 50
alexion.nordics@alxn.com

Ελλάδα

Alexion Pharma Belgium
Rue de la Régence 58 – 1000 Βρυξέλλες
Βέλγιο

Τηλ: +32 (0)2 548 36 36
alexion.belgium@alxn.com

España

Alexion Pharma Spain
Passeig de Gràcia,
85, 4a Planta
Barcelona 08008
Espanya

Tel : +34 93 272 30 05
alexion.spain@alxn.com

France

Alexion Pharma France
1-15, avenue Edouard Belin
92500 Rueil-Malmaison

France

Tél: +33 (0) 1 47 32 36 21
alexion.france@alxn.com

Hrvatska

Alexion Pharma Nordics AB
7A Centralen
Vasagatan 7
111 20 Stockholm
Švedska

Tel: +46 (0)8 557 727 50
alexion.nordics@alxn.com

Ireland

Alexion Pharma UK
3 Furzeground Way, Stockley Park,
Uxbridge,
Middlesex, UB11 1EZ
UK

Tel: +44 (0) 208 744 6600
alexion.uk@alxn.com

Vasagatan 7
111 20 Stockholm
Sverige

Tlf : +46 (0) 8 557 727 50
alexion.nordics@alxn.com

Österreich

Alexion Pharma Germany
Arnulfstr. 19
80335 München
Deutschland

Tel : +49 89 45 70 91 300
alexion.germany@alxn.com

Polska

Alexion Pharma Nordics AB
7A Centralen
Vasagatan 7
111 20 Stockholm
Szwecja

Tel: +46 (0) 8 557 727 50
alexion.nordics@alxn.com

Portugal

Alexion Pharma Spain
Passeig de Gràcia,
85, 4a Planta
Barcelona 08008
Espanha

Tel : +34 93 272 30 05
alexion.spain@alxn.com

România

Alexion Pharma France
1-15, avenue Edouard Belin
92500 Rueil-Malmaison
Franța

Tel: +33 (0)1 47 32 36 21
alexion.france@alxn.com

Slovenija

Alexion Pharma France
1-15, avenue Edouard Belin
92500 Rueil-Malmaison
Francija

Tel: +33 (0)1 47 32 36 21
alexion.france@alxn.com

Ísland

Alexion Pharma Nordics AB
7A Centralen
Vasagatan 7
111 20 Stockholm
Svíþjóð
Simi : +46 (0) 8 557 727 50
alexion.nordics@alxn.com

Italia

Alexion Pharma Italy S.r.l.
Largo Corsia Dei Servi 3
20122 Milano
Italia

Tel: 800 915 921
alexion.italy@alxn.com

Κύπρος

Alexion Pharma Belgium
Rue de la Régence 58 – 1000 Βρυξέλλες
Βέλγιο

Τηλ: +32 (0)2 548 36 36
alexion.belgium@alxn.com

Latvija

Alexion Pharma Nordics AB
7A Centralen
Vasagatan 7
111 20 Stokholm
Zviedrija

Tel : +46 (0) 8 557 727 50
alexion.nordics@alxn.com

Slovenská republika

Alexion Pharma France
1-15, avenue Edouard Belin
92500 Rueil-Malmaison
Francúzsko

Tel: +33 (0)1 47 32 36 21
alexion.france@alxn.com

Suomi/Finland

Alexion Pharma Nordics AB
7A Centralen
Vasagatan 7
111 20 Tukholma/Stockholm
Ruotsi

Puh/Tel : +46 (0) 8 557 727 50
alexion.nordics@alxn.com

Sverige

Alexion Pharma Nordics AB
7A Centralen
Vasagatan 7
111 20 Stockholm
Sverige

Tel : +46 (0) 8 557 727 50
alexion.nordics@alxn.com

United Kingdom

Alexion Pharma UK
3 Furzeground Way, Stockley Park,
Uxbridge,
Middlesex, UB11 1EZ
UK

Tel: +44 (0) 208 744 6600
alexion.uk@alxn.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

Instructions d'utilisation destinées aux professionnels de santé pour la manipulation de Soliris

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

1. Comment Soliris est-il présenté ?

Chaque flacon de Soliris contient 300 mg de substance active dans 30 ml de solution.

2. Avant administration

La reconstitution et la dilution doivent être effectuées conformément aux règles de bonnes pratiques, en particulier pour le respect de l'asepsie.

Soliris doit être préparé pour être administré par un professionnel de santé qualifié en utilisant une technique aseptique.

- Inspectez visuellement la solution Soliris afin de vérifier l'absence de particules et de changement de couleur.
- Prélevez la quantité nécessaire de Soliris dans le(s) flacon(s) à l'aide d'une seringue stérile.
- Transférez la dose recommandée dans une poche pour perfusion.
- Diluez Soliris à la concentration finale de 5 mg/ml (concentration initiale divisée par 2) en ajoutant la quantité adéquate de diluant dans la poche pour perfusion. Pour les doses de 300 mg utilisez 30 ml de Soliris (10 mg/ml) et ajoutez 30 ml de diluant. Pour les doses de 600 mg, utilisez 60 ml de Soliris et ajoutez 60 ml de diluant. Pour les doses de 900 mg, utilisez 90 ml de Soliris et ajoutez 90 ml de diluant. Pour les doses de 1200 mg, utilisez 120 ml de Soliris et ajoutez 120 ml de diluant. Le volume final de 5 mg/ml de la solution diluée de Soliris est de 60 ml pour les doses de 300 mg, 120 ml pour les doses de 600 mg, 180 ml pour les doses de 900 mg ou 240 ml pour les doses de 1200 mg.
- Les diluants sont une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), une solution injectable de chlorure de sodium à 0,45 % ou le dextrose à 5 % dans de l'eau.
- Agitez doucement la poche pour perfusion contenant la solution diluée de Soliris afin de s'assurer que le produit et le diluant sont bien mélangés.
- Laissez la solution diluée atteindre la température ambiante [entre 18°C et 25°C] avant son administration en l'exposant à l'air ambiant.
- La solution diluée ne doit pas être chauffée dans un micro-ondes ou à l'aide d'une quelconque source de chaleur autre que la température ambiante.
- Jetez tout liquide non utilisé restant dans le flacon car ce médicament ne contient pas de conservateur.
- La solution diluée de Soliris peut être conservée entre 2°C et 8°C pendant 24 heures maximum avant administration.

3. Administration

- Ne pas administrer Soliris en injection intraveineuse rapide ou en injection bolus.
- Soliris ne doit être administré que par perfusion intraveineuse.
- La solution diluée de Soliris doit être administrée par perfusion intraveineuse en 25 à 45 minutes par alimentation par gravité, une pompe de type pousse seringue ou une pompe à perfusion. Il n'est pas nécessaire de protéger la solution diluée de Soliris de la lumière pendant son administration au patient.

Le patient doit être surveillé pendant l'heure qui suit la perfusion. Si un événement indésirable se produit pendant l'administration de Soliris, la perfusion peut être ralentie ou interrompue sur décision du médecin. Si la perfusion est ralentie, la durée totale de perfusion ne peut dépasser deux heures chez l'adulte et l'adolescent et quatre heures chez l'enfant âgé de moins de 12 ans .

4. Manipulation et conservation particulières

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière. Les flacons de Soliris dans leur emballage extérieur d'origine peuvent être retirés du réfrigérateur **pendant une période unique de 3 jours maximum**. A la fin de cette période, le produit peut être remis au réfrigérateur.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.