

# Erythropoïétine

## LE GREFFON : UNE AUTRE CAUSE DE RESISTANCE A L'ERYTHROPOIETINE?

J.-P. DELARUE et H. LEHOUSSEL, *cadres infirmiers*. A. GUERRAOU / A. CATTANEO / D. DUBOIS, *néphrologues*

Service de Néphrologie-Hémodialyse, Hôpital de la Croix-Rouge-Française, Bois Guillaume

L'utilisation de l'ERYTHROPOIETINE (EPO) chez les patients hémodialysés a clairement montré son efficacité dans la majorité des cas. Cependant, certains patients ne corrigent pas leur anémie malgré des doses élevées d'EPO. Plusieurs facteurs sont susceptibles de moduler la réponse à l'EPO : carence en fer, état inflammatoire, néoplasie, intoxication aluminique, hyperparathyroïdie secondaire, carence en vitamines, hémolyse, toxines urémiques, état anéphrique, mode de dialyse et la voie d'administration de l'EPO (1).

Nous rapportons un cas où aucune cause de résistance à l'EPO n'a été retrouvée, et que seul la détransplantation rénale a permis une meilleure efficacité de l'EPO.

Monsieur F., âgé de 45 ans, a une insuffisance rénale chronique, secondaire à une glomérulonéphrite extramembraneuse découverte en 1975. Cette insuffisance rénale est arrivée au stade terminal avec début de la dialyse péritonéale en 1989. Une transplantation rénale avec rein de cadavre a été réalisée en 1990. L'évolution immédiate a été marquée par trois rejets à J14, J32 et J55, traités par OKT3 et bolus de SOLUMEDROL. A partir de 1992, il y a eu une dégradation progressive de la fonction rénale. En juin 1995, Monsieur F. est hospitalisé pour une insuffisance rénale terminale nécessitant le début des séances d'hémodialyse. La CICLOSPORINE ainsi que l'IMUREL ont été arrêtés dès le début de la dialyse. La corticothérapie a été maintenue à 10 mg/j pendant quatre mois puis diminuée progressivement et arrêtée en deux mois. A partir de sep-

tembre 1995, l'introduction de l'EPO a permis d'obtenir une hémoglobine à 90 g/l avec une dose de 100 U.I./kg/sem. Les causes habituelles de résistance à l'EPO ont été éliminées. Dès septembre 1995 à juin 1996, Monsieur F. avait une hypertension artérielle difficilement contrôlable avec quatre antihypertenseurs.

En juin 1996, devant une hématurie et un syndrome inflammatoire, une détransplantation rénale a été réalisée. L'analyse anatomopathologique du greffon confirme la nécrobiose aseptique du greffon.

L'évolution a été marquée par :

- une normalisation des chiffres tensionnels et l'arrêt de tout traitement anti-hypertenseur (cf. fig 1),
- une augmentation de l'EPO en post-opératoire immédiat due à une déglobulisation per-opératoire puis une baisse progressive de la posologie d'EPO et l'arrêt en octobre 1996. L'hé-

moglobine par contre a augmenté puis s'est stabilisée à 110 g/l (cf. Fig 2).

Le rejet chronique allogénique est un facteur limitant de la transplantation rénale. Les mécanismes de rejet chronique sont multiples et comprennent des facteurs immunologiques et non-immunologiques (2). Les mécanismes immunologiques peuvent être responsables de l'activation de la cellule endothéliale au cours du rejet chronique. Les lymphocytes T cytotoxiques infiltrent l'espace sous-endothélial et sont responsables d'une stimulation endothéliale permanente avec une sécrétion constante de cytokines (3;4). Les principales cytokines impliquées dans le rejet chronique sont TNF $\alpha$ , IFN  $\alpha\beta$ , IL1, IL6, IL2 (5).

Les cytokines peuvent diminuer la production d'EPO (6). Elles peuvent inhiber l'érythropoïèse de façon directe. Ainsi IL1 $\beta$  et TNF $\alpha$  peuvent induire une résistance aux effets EPO sur les différentes cibles de la moëlle érythropoïétique (7;8). Cette inhibition requiert la présence de lymphocytes T et paraît modulée par INF $\gamma$  (9;10). La suppression par ces cytokines de la formation des colonies érythroïdes in vitro n'est pas irréversible puisque des concentrations très élevées d'EPO peuvent corriger l'inhibition induite par INF $\gamma$ .

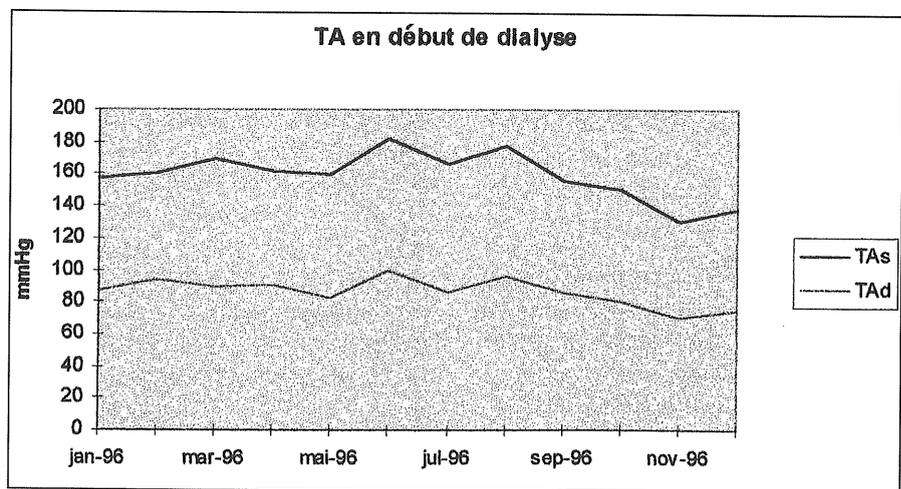


figure 1

# Erythropoïétine

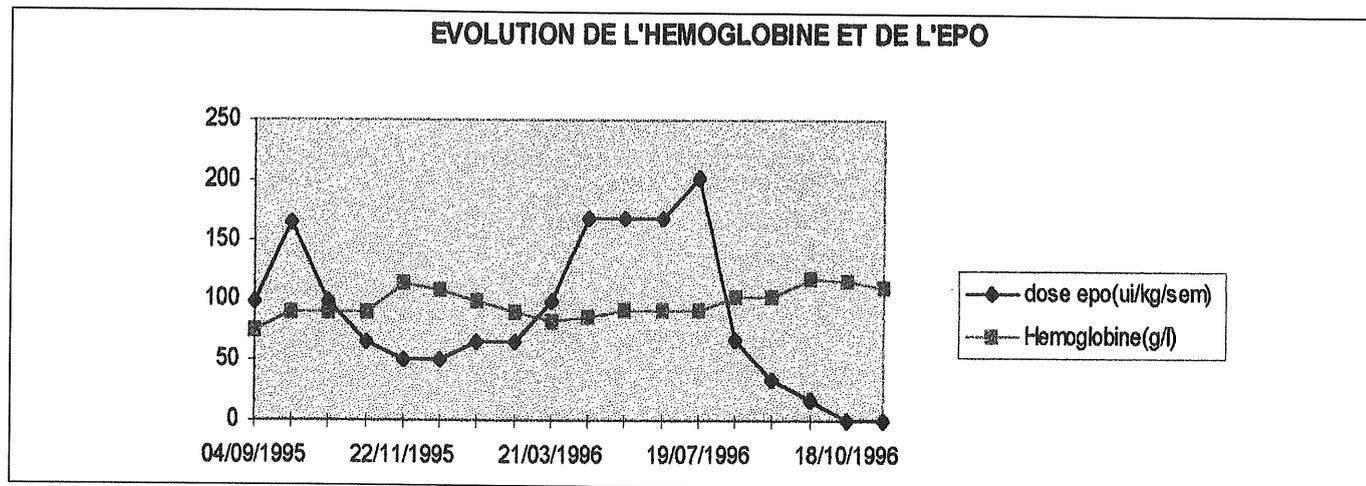


figure 2 : Evolution de l'hémoglobine et de l'EPO

Cette observation illustre le rôle du rejet chronique dans la résistance à l'EPO chez les patients hémodialysés. Cette résistance est probablement due à une sécrétion de cytokines par le greffon que le bilan biologique inflammatoire d'usage courant ne détecte pas.

## RÉFÉRENCES

- (1) Drueke T., *Les facteurs de résistance à l'érythropoïétine recombinante humaine*. 6<sup>e</sup> rencontre Janssen Cilag de Néphrologie 1995, 10 : 18-27.
- (2) Häyry P., Isoniemi H., Yilmaz S., and Coll., *Chronic allograft rejection*. Immunol Rew, 1993, 134 : 33-81.
- (3) Colonda Y.L., Markus B.H., Zeevi A. and coll., *Increased Lymphocyte adherence to human arterial endothelial cell monolayers in the context of allorecognition*. J. Immunol 1990, 144 : 2984-2987.
- (4) Colson Y.L., Markus B.H., Zeevi A. and coll., *Interaction between endothelial cells and alloreactive T cells involved in graft immunity*. Transpl. Proc. 1988, 20 : 273-274
- (5) Azuma H., Heemann V.W., Tullius S.G. et Tilney N.L., *Cytokines and adhesion molecules in chronic rejection*. Clin Transplantation, 1994 8 : 168-180.
- (6) Faquin W.C., Schneider T.J., Golberg M.A., *Effects of inflammatory cytokines on erythropoietin production in Hep 3 B*. Annual meeting of the american society of hematology 1990. Abstract book p.560.
- (7) Schooley J.C., Kullgren B., Allison A.C., *Inhibition by interleukin 1 of the action of erythropoietin of erythroid precursors and its possible role in the pathogenesis of hypoplastic anemias*. Br. J. Haematol 1987, 67 : 11-17.
- (8) Clibon U., Bonewald L., Caro J., *Erythropoietin fails to reverse the anemia in mice continuously exposed to tumor necrosis factor alpha in vivo*. Exp hematolo 1990, 18 : 438-441.
- (9) Vanucchi A.M., Gfossi A., Rafanellei D., and coll., *Inhibition on erythropoietin production in vitro by human interferon gamma*. Br. J. Haematol 1994, 87 : 18-23.
- (10) Means R.T., Dessprys E.N., Krantz S.B., *Inhibition of human erythroid colony forming units by interleukin 1 is mediated by gamma interferon*. J. Cell Physiol 1992 250 : 59-64.