

La résistance à l'érythropoïétine

B. Branger

Service de néphrologie et médecine C, Hôpital de Nîmes

L'avènement de l'érythropoïétine recombinante (EPO) en 1986¹ a été pour tous les néphrologues ayant vécu à la mise en œuvre de ce médicament, une véritable révolution dans le traitement de l'anémie des insuffisants rénaux chroniques (IRC), dialysés.

Certes la correction de l'anémie par la seule dialyse était et reste un critère de bonne dialyse, mais nous connaissions tous les anémies rebelles à cette dialyse adéquate, ainsi que l'anémie de la phase pré-terminale de l'IRC : l'amélioration physique et psychique après traitement par EPO est spectaculaire et permet d'orienter avec succès ces patients, vers des techniques de dialyse à domicile ou hors centres.²

De 30% dans les années 90 (évaluation des tutelles au grand dam des néphrologues), le pourcentage de dialysés pouvant bénéficier de traitement par EPO est actuellement évalué à plus de 50% voire 80% par les industriels de ce médicament.

C'est dire que plusieurs centaines de milliers d'IRC dialysés ou non, ont ou vont bénéficier de ce traitement.

A une telle échelle, il n'est guère étonnant que les effets indésirables, dont la résistance à l'EPO, soient publiés. Par analogie, la résistance à l'insuline par auto-anticorps pour les anciennes insulines extractives d'origine animale n'a pas totalement disparu avec l'avènement des nouvelles insulines recombinantes ou biogéniques. C'est dire la crainte que nous pouvions avoir vis-à-vis de l'EPO.

En réalité, rarissimes ont été les publications de sensibilisation à l'EPO dans les années 90³ et la cause principale de résistance à l'EPO était rapidement identifiée comme étant la carence martiale. En effet, en dehors de la réaction de Perls sur le myélogramme, les marqueurs traditionnellement fiables des réserves de fer dans l'organisme (ferritine notamment) se sont avérés totalement inadaptés aux IRC traitées par EPO. La notion de déficit fonctionnel en fer aboutissant à la production d'érythrocytes hypochromes est claire dans les esprits. C'est une des raisons pour lesquelles de nombreuses équipes ont proposé une supplémentation systématique en fer de tous leurs IRC traités par EPO. Il existe un consensus large sur le caractère néfaste des bolus de fer intraveineux et la discussion reste ouverte entre les administrations à petites doses intraveineuses 5 à 20 mg de fer à chaque séance ou l'apport oral.

Dans ces conditions d'apport optimisé de fer, la définition de la résistance à l'érythropoïétine¹ est la suivante : incapacité à atteindre un hémocrite cible (30 à 35%) à la dose de 450 unités par kg et par semaine par voie intraveineuse après quatre à six mois de traitement ou l'impossibilité de maintenir l'hémocrite stable à ces mêmes doses d'EPO.

L'article remarquable de B. Viron dans ce numéro qui fait suite à sa communication orale de la première réunion conjointe des Sociétés de néphrologie et la de la Société francophone de dialyse à Lausanne en 1999, éclaire sous un nouveau jour la résistance à l'EPO par anticorps anti-érythropoïétine. Nous avons ainsi appris à reconnaître cette cause de résistance à l'EPO et si l'objectif d'une publication est de faire savoir, de susciter les interrogations, nous pouvons affirmer qu'il est pleinement atteint !

Mais avant de commenter cet article revenons aux autres facteurs identifiés de résistance à l'EPO chez l'IRC, ce d'autant plus que le recrutement des IRC dans notre pays s'est élargi sans restriction aux personnes âgées, porteuses de pathologies associées de plus en plus lourdes, maladies inflammatoires chroniques, voire myélome qui n'est plus considéré comme une contre-indication à la prise en charge en dialyse.

Le tableau I résume les différentes causes de résistance à l'érythropoïétine recombinante.

La carence martiale : elle fait le plus souvent suite aux pertes de sang. Les causes de ces pertes sont multiples : saignement clairement identifié par hémorragie des points de ponction, hémorragie digestive, coagulation des dialyseurs, prélèvements multiples (recherche !?), hémorragie occulte notamment par angiodyplasie dont le diagnostic est beaucoup plus difficile.

Les hémolyses sont souvent sous-évaluées : hémoglobino-pathie, drépanocytose, thalassémie, mais cause plus rare telle l'hémoglobinopathie J. Meinung, hémolyse toxique par présence de résidus de formol dans les dialyseurs réutilisés (interdit en France) ou présence de chloramines dans l'eau et donc dans le dialysat,⁴ (également interdit en France). Enfin hémolyse mécanique par écrasement excessif des corps de pompe des tubulures de circulation extra-corporelle ou par débit insuffisant de la connexion vasculaire. Enfin interaction avec des médicaments hémolytiques. Le déficit en fer lors des hémolyses est de type fonctionnel, la ferritine très élevée secondairement à l'hémolyse intravasculaire.

Devant l'absence de fiabilité des marqueurs usuels, qu'il s'agisse du fer sérique, du coefficient de saturation de la sidérophilline ou de la ferritine, d'autres dosages ont été proposés : la mesure du contenu de l'hémoglobine réticulocytaire, le dosage de la protoporphyrine libre érythrocytaire et surtout le dosage des récepteurs solubles de la transferrine qui paraissent comme le marqueur le plus fiable et surtout le plus accessible aux néphrologues.⁵

Tableau I: Les causes de résistance à l'EPO.

Carence martiale	Autres causes
Carence absolue ou relative par : • pertes de sang : coagulation du dialyseur	Surcharge aluminique
Hémorragie extériorisée ou occulte	
Prélèvements multiples	Infections/inflammations chroniques (Parvovirus B19), malnutrition, etc.
Hémolyse • anémie hémolytique • hémoglobinopathie • médicamenteuse • chloramines dans le dialysat • hémolyse mécanique (CEC)	Affections malignes
Défaut d'apports	Malnutrition
	Deficit vitaminique
	Interactions médicamenteuses
	Dialyse inadéquate
	Fibrose médullaire par hyperparathyroïdisme secondaire
	Hyposensibilité à l'EPO (facteur humoral absorbable sur certaines membranes de dialyseur)
	Anticorps anti-EPO

■ Les autres causes de résistance à l'EPO

La surcharge aluminique : après la contamination de l'eau de dialyse dans les années 60-70, la source en est actuellement essentiellement médicamenteuse : sels d'alumine. Le mécanisme en est une compétition entre l'aluminium et le fer tant au niveau de l'absorption intestinale que du transport plasmatique ou lésion avec la ferritine. La carence martiale pourrait favoriser la surcharge aluminique.

Les cytokines de l'inflammation (IL-1, IL-6, TNF- α , TGF- β) sont de puissants inhibiteurs de l'érythropoïèse : elles sont sécrétées soit au cours des maladies inflammatoires chroniques ou certaines néoplasies, soit au décours d'infections aiguës, bactériennes ou virales (Parvovirus B19). Leur action est directe sur les cellules souches mais aussi indirecte par séquestration du fer dans les macrophages. C'est dans ces conditions que la ferritine devient un marqueur inadapté pour évaluer les réserves de fer car elle est également une molécule de la réaction inflammatoire aiguë. Ces cytokines sont également sécrétées dans les néoplasies. Leur effet inhibiteur nécessite le recours à de très fortes posologies d'EPO à plus de 500 unités par kg/semaine pour obtenir un effet sur la correction de l'anémie : ces posologies sont celles des indications hématologiques de l'administration d'EPO.

Les effets de la malnutrition vont souvent de pair avec un déficit vitaminique, vitamine B1, B6, B12, mais également vitamine C qui à la propriété de mobiliser le fer dans les réserves. Ceci implique souvent une supplémentation vitaminique chez le dialysé. L'effet de la supplémentation en carnitine stimule égale-

ment l'érythropoïèse et peut être administrée de la même manière pendant les séances de dialyse.

La résistance à l'EPO par fibrose médullaire et réduction de la masse des progéniteurs de l'érythropoïèse est une conséquence de l'hyperparathyroïdie tertiaire dont la gestion est difficile car elle ne répond que très peu à la parathyroïdectomie. C'est dire la nécessité d'une détection précoce et de la prévention de l'hyperparathyroïdie chez le dialysé.

Parmi les médicaments incriminés dans l'anémie, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion qui sont très largement utilisés en néphrologie, ont été fréquemment mis en cause mais il semble que leur rôle néfaste ne soit pas confirmé.

La dialyse inadéquate reste toujours une vraie question chez un patient dont l'anémie résiste à l'EPO. Les critères de bonne dialyse : le KT/V, la durée hebdomadaire des séances, la qualité de l'accès vasculaire, les autres marqueurs nutritionnels permettent d'avoir d'autres indicateurs permettant la correction d'éventuelles insuffisances.

Quant au rôle bénéfique de certaines techniques d'hémodialyse double filtration ou de certaines membranes (PMMA) il est certain, mais l'effet est d'une part limité en amplitude et probablement limité à une sous-population non encore clairement définie.

Il demeure toujours cette notion clinique évidente à savoir que chaque individu réagit à des doses variables d'EPO, ce qui nécessite l'adaptation de chaque prescription à chaque patient mais en est-il autrement en médecine ?

L'article de B. Viron a permis d'identifier des anticorps anti-érythropoïétines dont la nature est singulière puisqu'il ne s'agit probablement pas d'auto-anticorps et que c'est le déterminant protéique peptidique et non la structure glycosylée qui est à l'origine de cette immunisation.

Depuis la communication orale de B. Viron, dix-sept cas ont été colligés par l'équipe de N. Casadeval (communication personnelle), ce qui soulève l'interrogation légitime de l'origine d'une telle résistance à l'EPO, tout autre facteur ayant été formellement éliminé d'une part, et pour chacune de ces observations, les anticorps spécifiques anti-érythropoïétine ont été mis en évidence d'autre part.

La nature de l'EPO utilisée, notamment large prépondérance de l'érythropoïétine alpha, nous interroge sur d'éventuelles modifications très subtiles du processus de synthèse mais ceci reste du domaine du secret de fabrication industrielle. Quoi qu'il en soit, le délai d'apparition de ces observations, la première étant celle de B. Viron par rapport à l'introduction large de l'érythropoïétine recombinante sur le marché dans les années 90 laisse à penser qu'il y a des facteurs intercurrents.

Pour ce qui est de la thérapeutique, l'observation de B. Viron, montre l'échec de l'administration d'immunoglobulines intraveineuses, administration isolée dans la mesure où il existe une contre-indication absolue à toute corticothérapie. C'est un argument contre l'origine auto-immune de ces anticorps. Cette absence d'efficacité des immunoglobulines qui habituellement agissent par modification du réseau idiotypique, laisse à penser que le mécanisme d'apparition de ces anticorps n'a rien à voir avec les maladies auto-immunes où ces immunoglobulines ont une action remarquable.

Quoi qu'il en soit nous n'en sommes certainement pas à un phénomène majeur car quelques dizaines d'observations sur les dizaines voire centaines de milliers de patients traités avec efficacité, ne remettent pas en cause l'apport extraordinaire de ce

médicament mais doit toujours nous inciter à la vigilance que tout clinicien se doit d'avoir vis-à-vis de ses patients, ainsi qu'à une certaine humilité dans la quête des mécanismes des faits que nous observons.



Références

Adresse de correspondance :

Dr Bernard Branger
Hôpital Gaston Doumergue
Service de néphrologie et médecine C
5, rue Hoche
F-30029 Nîmes Cedex 9
E-mail : bernard.branger@chu-nimes.fr.

1. Remuzzi G, Minetti L. Hematologic consequences of renal failure in Brenner and Rectors. Eds The kidney 6th edition. Philadelphia: Wb Saunders Company, 2000.
2. Branger B, Vecina F, Zabadani B, Balducchi JP, Fourcade J. Subcutaneous erythropoietine administration in predialysis patient: A single center prospectived study. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 (Suppl. 6): 36-9.
3. Bergren H, Danielson BG, Eckardt KU, Kurtz A, Stridsberg M. A cause of antierythropoietine antibodies following recombinant human erythropoietine treatment. In: Bauer C, Koch KM, Scigalla P, Wiecezoreck L, Erythropoietine molecular physiology and clinical application. New York: Marcel Dekker, 1993; 265-73.
4. Fluck S, Mc Kane W, Cairns T, Fairchild U, Lawrence A, Lee M, Murray D, Polpitiye M, Palmer A, Taube D. Chloramine induced hemolysis presenting as erythropoietine resistance. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1687-91.
5. Daschner M, Mehls O, Schaefer F. Soluble transferrine receptor is correlated with erythropoietine sensitivity in dialysis patients. *Clin Nephrol* 1999; 52: 246-52.