

# REVOLUTION DANS LE TRAITEMENT DE L'ANÉMIE DE L'INSUFFISANT RENAL CHRONIQUE : RÔLE DE L'ÉRYTHRO- POÏÉTINE HUMAINE RECOMBINÉE

N. Panas(1), M. Turkowa(1), A. Zgheib(1), J. M. Krzesinski(2), G. Rorive(3)

## RESUME

*Le présent article n'a d'autre but que de synthétiser les données actuelles concernant l'érythropoïétine (EPO), hormone glycoprotéique synthétisée par les reins et déficiente chez l'insuffisant rénal chronique anémique. Les résultats préliminaires de son utilisation parentérale, rapportés chez 10 patients hémodialysés en chronique, montrent un succès évident quant à la correction de l'anémie chez tous. Son coût élevé et le risque d'effets secondaires thrombotiques ou hypertensifs méritent cependant son utilisation réfléchie et parcimonieuse.*

## INTRODUCTION

Jusqu'à présent, le traitement de l'anémie de l'insuffisant rénal était peu satisfaisant, vu sa pathogénie multifactorielle, résultant d'un risque de perte accrue de sang, d'un raccourcissement de la survie des érythrocytes (hémolyse) et d'une réduction de l'érythropoïèse (par carence en fer, en vitamines B, en acide folique, par intoxication aluminique ou hyperparathyroïdie). La cause la plus fréquente reste cependant sans conteste la diminution de production de l'érythropoïétine (EPO) comme l'observation, chez l'insuffisant rénal chronique (IRC), d'une anémie le plus souvent normochrome normocytaire peu régénérative, le confirme. Or, l'EPO vient d'être commercialisée (Eprex<sup>®</sup>, Cilag). Notre propos est de résumer les connaissances sur cette hormone et sa place dans le traitement de l'urémie.

## HISTORIQUE DE L'EPO

Eckardt et Bauer (1989) ont récemment passé en revue les étapes principales de sa découverte.

En 1906, Carnot et Deflandre suggèrent l'existence d'un facteur humoral contrôlant la production de globules rouges. Il faut attendre 1950 et Reismann pour qu'une description soit donnée de la stimulation de l'érythropoïèse par l'injection de plasma de rats rendus hypoxiques, à des rats normaux (d'où son nom d'érythropoïétine). Dès 1957, Jacobson et coll. découvrent que la production de ce facteur humoral est rénale.

En 1984, Eschbach et coll., utilisant du plasma de moutons anémiques, corrigent l'anémie d'autres moutons urémiques. Lin et coll., un an plus tard, identifient le gène de l'EPO ouvrant une ère nouvelle grâce à la production par génie génétique de larges quantités d'hormones (EPO humaine recombinée) disponibles enfin pour traiter l'anémie des patients insuffisants rénaux chroniques, auparavant incomplètement corrigée par les androgènes et/ou les transfusions sanguines. La première publication concernant l'application de ce traitement chez l'homme remonte à novembre 1986 (Winearls et coll.).

(1) Assistant, (2) Spécialiste-adjoint des Hôpitaux, (3) Directeur de Recherches FNRS, Université de Liège, Service de Néphrologie-Hypertension.

## DESCRIPTION DE L'EPO

L'EPO est une glycoprotéine de poids moléculaire de 34.000 daltons, composée de 165 acides aminés et de 4 grandes chaînes d'hydrates de carbone complexes, riches en acide sialique. Ces chaînes polysaccharidiques sont liées à la protéine par différents points d'ancrage azotés et sont nécessaires au maintien de l'activité *in vivo* en permettant la survie de la molécule dans la circulation sanguine.

Aux concentrations physiologiques, l'EPO stimule l'érythropoïèse en favorisant les mitoses au niveau de la partie terminale de la chaîne des précurseurs érythroïdes (CFU-E = Colony-Forming Units-Erythroid) et de leurs successeurs immédiats, les pro-érythroblastes. Aux concentrations supraphysiologiques, l'EPO agit d'une part à des stades beaucoup plus précoces de la maturation de la lignée rouge en interférant avec d'autres facteurs de croissance, particulièrement puissants et d'autre part, accélère la maturation des réticulocytes.

Pendant la vie fœtale, le foie constitue la source principale d'EPO. Chez l'adulte, ce rôle est joué par les cellules péri-tubulaires du cortex rénal. Chez le sujet anéphrique, le foie (particulièrement les cellules de Küppfer), prend à nouveau le relais bien que de façon insuffisante. Le stimulus de libération de l'EPO semble bien être l'hypoxie régnant au niveau des cellules rénales tubulaires proximales en relation avec l'absorption locale de sodium (exigeant une forte consommation d'O<sub>2</sub>) et est peu liée au flux sanguin rénal.

Dans l'insuffisance rénale, suite à la destruction des sites de production hormonale, le taux d'EPO circulant est beaucoup plus bas que dans d'autres formes d'anémie de sévérité comparable. Ce mécanisme de rétrocontrôle de sécrétion d'EPO lié à l'anémie est bien présent chez l'IRC, mais il est insuffisant. A cette carence en EPO, s'ajoute bien souvent le blocage de l'érythropoïèse par des inhibiteurs plasmatiques liés à l'urémie. Ceux-ci aggravent la sévérité de l'anémie, mais non de façon irréversible. En effet, le traitement par dialyse peut améliorer quelque peu l'érythropoïèse après soustraction de ces toxines urémiques. Par ailleurs, l'injection d'EPO comme on va le voir plus loin, contrecarre leurs effets.

L'amélioration éphémère de l'hématocrite qu'entraînent les transfusions sanguines chez l'urémique, constitue un faible avantage devant la cohorte de nombreux inconvénients engendrés par ces dernières à savoir, l'hypoactivité de la lignée rouge de la moelle par réduction du stimulus hypoxique sur les cellules médullaires, la possibilité d'hémossidérose, la facilitation de transmission des maladies infectieuses notamment virales (hépatite B, non A non B, HIV) et enfin, l'hyperimmunisation qui constituera un obstacle quant à la réalisation d'une transplantation rénale ou à la viabilité du greffon.

Fait remarquable, un petit nombre de patients dialysés conservent pourtant un taux d'hémoglobine acceptable; ceci peut s'expliquer, au moins en partie, par la production rénale d'EPO via l'existence de kystes rénaux, congénitaux (polykystose héréditaire) ou acquis (urémie avec atrophie corticale).

De même, chez les diabétiques insuffisants rénaux terminaux, une anémie sévère est plus rarement rencontrée, suite à la conservation plus prolongée de reins ayant une taille acceptable.

Par ailleurs, lors d'une poussée hépatitique ou d'une prolifération tumorale du foie, une diminution de l'anémie est observée, sans intervention médicale, suite à la résurgence des mécanismes fœtaux de production de l'EPO.

Enfin, après transplantation rénale, 10 % des sujets développent une érythrocytose due à une sécrétion exagérée d'EPO.

## L'EPO COMME TRAITEMENT DE L'ANÉMIE : RESULTATS PRELIMINAIRES

Comme rappelé dans l'introduction, l'avènement de l'EPO humaine recombinée par génie génétique depuis 1985 a révolutionné l'approche thérapeutique de l'anémie du patient urémique.

Nous rapportons ici les résultats obtenus dans notre unité d'hémodialyse chez les 10 premiers patients traités à chaque séance, dès mai 1988, par l'administration intraveineuse (bolus lents) et ce pendant une période s'échelonnant sur 40 semaines. Cette hormone nous a été fournie à l'époque généreusement, par les firmes Boehringer et Cilag, que nous remercions. Les résultats, détaillés ci-après, sont par ailleurs confirmés tout à fait par nos données actuelles et celles de la littérature (Eschbach et coll., 1987; Schaefer et coll., 1988; Casati et coll., 1989) et ont permis d'étendre ce traitement à près de la moitié des sujets hémodialysés (hémoglobine au départ inférieure à 8 g %) avec une incidence d'effets secondaires relativement faible.

Les 10 premiers patients (détaillés dans le tableau I), étaient hémodialysés en moyenne depuis 4,75 années (de 1 à 12 ans) et avaient été choisis pour leurs besoins transfusionnels fréquents (de 1 à 6 unités globulaires sur les 3 mois précédant l'étude). Les étiologies de l'insuffisance rénale terminale étaient fort variées. Quatre patients présentaient une HTA nécessitant pour son équilibration le recours à des médicaments antihypertenseurs (inhibiteurs orthosympathiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion). Tout traitement par androgènes ou déféroxamine (chélateur du fer), fut stoppé préalablement. Un bilan cardiovasculaire (électrocardiogramme, radiographie du thorax, échocardiogramme) a été réalisé au départ et à la fin des 40 semaines. Les paramètres cliniques (pression artérielle, poids, température) et biologiques (hématologiques, hépatiques et biochimiques généraux) ont été contrôlés à chaque séance pour la clinique, au début de chaque semaine pour la biologie.

Tableau I.  
Caractéristiques des malades  
traités par érythropoïétine.

Sujets n°	Age (ans)	Sexe (M/F)	Causes de l'IRC	Durée du traitement par hémodialyse (ans)
1	32	F	Glomérulonéphrite	10
2	29	F	Reflux vésico-urétéral	1,5
3	35	H	Glomérulonéphrite	12
4	37	F	Pyélonéphrite	2
5	62	F	Glomérulonéphrite	3
6	36	F	Glomérulonéphrite	10
7	22	H	Reflux vésico-urétéral	2
8	43	H	Néphrectomie bilatérale	1
9	55	H	Glomérulonéphrite	1
10	68	F	Néphrite interstitielle	5

La dose initiale d'EPO, de 30 à 90 unités/kg 3 × par semaine, était choisie en fonction de la sévérité initiale de l'anémie. Le tableau II rapporte les résultats observés après 6, 10 et 40 semaines. On note l'excellente augmentation progressive de l'hémoglobine, du nombre et de la taille des globules rouges et des réticulocytes. Le nombre de plaquettes semble s'élever au début du traitement, puis se stabilise ensuite. Le taux de ferritine (protéine traduisant la réserve de l'organisme en fer) diminue : ceci est lié à l'utilisation importante du fer dans l'érythropoïèse stimulée. Trois patients ont même dû recevoir des suppléments parentéraux de fer (fer-

dextran) pour une carence martiale progressive, d'ailleurs confirmée par la chute du coefficient de saturation de la transferrine. La posologie de l'EPO a été suivie de façon étroite, avec adaptation toutes les 3 semaines en fonction de l'évolution de l'hématocrite (augmentation ou diminution de la dose d'EPO de un tiers à la fois).

Après les injections d'EPO, le nombre de transfusions a diminué rapidement. Seuls deux patients ont reçu une unité de culot globulaire, et ce seulement, au début du traitement.

Tableau II.  
Résultats biologiques obtenus sous EPO.

	Avant traitement	Après 6 semaines	Après 10 semaines	Après 40 semaines	p
Hématocrite (%)	18,8	24,5	29,5	31,8	< 0,001
Erythrocytes (10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )	2,2	2,7	3,1	3,2	< 0,001
Hémoglobine (g %)	6,4	8,3	9,5	10,1	< 0,001
Réticulocytes (%)	1,2	4	3,1	2,9	< 0,01
Plaquettes (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	258	303	288	274	NS
Leucocytes (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	7,3	7,4	7,7	7,3	NS
Ferritine (mg/ml)	486	262	213	184	< 0,001
Coefficient de saturation de la transferrine	0,393	0,205	0,159	0,170	< 0,01
Dose (U/kg/séance)		55	54	50	

Tous les patients ont signalé, en accord avec la littérature (Mayer et coll., 1988; Eschbach et coll., 1989; Schaefer et coll., 1989; Lundin, 1989), une amélioration de la qualité de la vie (sensation de bien-être, amélioration de l'appétit et de la capacité à l'effort), avec même, pour une patiente, un état gréviste, exceptionnel en dialyse. Un besoin de plus en plus important en fer exogène s'est fait sentir. Cet apport extérieur, par voie intraveineuse, s'est cependant soldé par deux chocs anaphylactiques aussi spectaculaires que rapidement réversibles.

Cet inconvénient gêne considérablement la restauration des stocks ferreux, le fer prescrit par voie orale étant souvent mal toléré à fortes posologies.

## EFFETS SECONDAIRES DE L'ADMINISTRATION D'EPO

Dans la littérature (Schaefer et coll., 1989, revue), 30 % des patients sous EPO, connaissent une aggravation de leur HTA liée à la correction de l'anémie avec, comme principale modification hémodynamique, une augmentation des résistances vasculaires périphériques suite à l'accroissement de viscosité sanguine et la diminution de la vasodilatation induite par l'hypoxie. Cette HTA est corrélée à la hausse de l'hématocrite et peut être limitée par un schéma d'administration progressif de l'hormone.

Dans notre population, trois des malades déjà hypertendus ont dû augmenter la posologie de leurs agents antihypertenseurs. Le quatrième a présenté des signes d'encéphalopathie hypertensive ayant nécessité l'arrêt transitoire du traitement par EPO. Chez 6 autres sujets ne recevant pas d'antihypertenseurs avant le traitement par EPO, 3 ont présenté une légère augmentation de PA n'ayant pas nécessité de modification thérapeutique autre qu'une diminution de la posologie d'EPO; les trois autres ont gardé une PA inchangée tout au long de l'étude. Une enquête quant aux raisons de cette divergence d'évolution de la PA est actuellement en cours.

Dans notre série, les injections d'EPO par voie intraveineuse ont été très bien tolérées. Certains auteurs ont cependant signalé, lors d'injections trop rapides en bolus de l'EPO, l'apparition d'un syndrome grippal temporaire. Cet effet serait plus rare lors de l'administration en sous-cutané qui requiert des posologies nettement moindres d'hormones pour un même bénéfice sur la lignée rouge.

Il a par ailleurs été rapporté un risque d'épilepsie lors de la poussée hypertensive ou de la correction trop rapide de l'anémie. Des thromboses de l'accès vasculaire servant à l'hémodialyse sont décrites, liées à la correction de l'anémie, à la très légère augmentation du taux des plaquettes et à la normalisation de l'agrégation plaquettaire (Moia et coll., 1987).

Dans notre expérience, nous avons pu observer 2 thromboses de l'accès vasculaire, une phlébite au niveau de la fistule et un œdème du bras homolatéral sans thrombose décelable de l'accès vasculaire. Il a en outre été nécessaire d'augmenter (de 500 à 7.000 U) la dose d'héparine administrée pendant la dialyse chez 7 sujets.

Les contrôles cardiologiques, par électro-, échocardiogramme, radiographie thoracique, effectués après 6 mois de traitement chez nos patients n'ont permis de révéler aucune aggravation par rapport aux données de départ, malgré la tendance hypertensive. Par ailleurs, les données de la littérature permettent d'affirmer qu'il n'y a pas d'accélération de la dégradation de la fonction rénale avant la prise en charge en dialyse suite au traitement par EPO (Eschbach et coll., 1989; Frenken et coll., 1989), malgré l'augmentation de l'hématocrite. Cependant, les taux sanguins d'urée, de potassium et de phosphates évoluent vers une légère hausse dès la prise en charge en hémodialyse. Ils ne sont pas liés à la diminution de clairance des dialyseurs mais bien au meilleur appétit et au renouvellement accru des cellules de la lignée rouge (Casati et coll., 1989).

Les causes de résistance à l'EPO sont rares, excepté lors d'états inflammatoires importants, de carence en fer ou de surcharge aluminique. Bien souvent, ces états de pseudo-résistance cèdent avec l'augmentation de l'apport exogène en fer et/ou de la dose d'EPO.

## CONCLUSION

Dans notre travail préliminaire, confirmé par ailleurs par les données de la littérature et de nos observations actuelles, nous avons pu constater, chez tous les patients hémodialysés, une stimulation de l'érythropoïèse proportionnelle à la posologie d'EPO utilisée et persistante, sous réserve de l'adaptation du traitement martial. Une sensation de bien-être et une excellente tolérance ont été notées par tous, dès les premières injections. Il convient cependant de rester attentif quant à l'adaptation posologique de l'EPO, compte tenu de l'existence d'une relation parallèle entre effets secondaires et vitesse de hausse de l'hématocrite. Il ne semble pas nécessaire de dépasser une valeur d'hématocrite située entre 30 et 35 % vu la disparition des plaintes liées à l'anémie, et le risque accru d'effets délétères au-delà de cette valeur. L'évolution hémodynamique au long cours des patients dialysés sous EPO semble stable, mais reste encore imprécise avec, pour certains, une aggravation de leur HTA. Or, la cause de mortalité principale chez le patient hémodialysé est cardiovasculaire. Une attention particulière doit donc être portée sur ce point.

Une réserve doit aussi être formulée quant à l'utilisation libéralisée de cette hormone vu le coût fort élevé de ce traitement.

1. CARNOT, P., DEFLANDRE, C. — Sur l'activité hémopoïétique des différents organes au cours de la régénération du sang. *C.R. Acad. Sci., Paris*, 1906, **143**, 432-435.
2. CASATI, S., CAMPISE, M., CREPALDI, M., LOBO, J., GRAZIANI, G., PONTICELLI, C. — Haemodialysis efficiency after long-term treatment with recombinant human erythropoietin. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1989, **4**, 718-720.
3. ECKARDT, K. U., BAUER, C. — Erythropoietin in health and disease. *Europ. J. clin. Invest.*, 1989, **19**, 117-127.
4. ESCHBACH, J. W., MLADENOVIC, J., GARCIA, J. F., WAHL, P., ADAMSON, J. W. — The anemia of chronic renal failure in sheep : response to erythropoietin-rich plasma in vivo. *J. clin. Invest.*, 1984, **74**, 434-441.
5. ESCHBACH, J. W., EGRIE, J. W., DOWNING, M. R., BROWNE, J., ADAMSON, J. W. — Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. *New Engl. J. Med.*, 1987, **316**, 73-78.
6. ESCHBACH, J. W., KELLY, M. R., HALEY, N. R., ABELS, R. I., ADAMSON, J. W. — Treatment of the anemia of progressive renal failure with recombinant human erythropoietin. *New Engl. J. Med.*, 1989, **321**, 158-163.
7. FRENKEN, L. A. M., VERBERCKMOES, R., MICHELSEN, P., KOENE, R. A. — Efficacy and tolerance of treatment with recombinant human erythropoietin in chronic renal failure (pre-dialysis) patients. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1989, **4**, 782-786.
8. JACOBS, K., SHOEMAKER, C., RUDERSDORF, R., NEILL, S., KAUFMAN, R., MUFSON, A., SERA, J., JONES, S., HEWICK, R., FRITSCH, E., KAWAKITA, M., SHIMIZU, T., MIYAKE, T. — Isolation and characterization of genomic and cDNA clones of human erythropoietin. *Nature*, 1985, **313**, 806-810.
9. JACOBSON, L. O., GOLDWASSER, E., FRIED, W., PLZAK, L. — The role of the kidney in erythropoiesis. *Nature*, 1957, **179**, 633-634.
10. LIN, F. K., SUGGS, S., LIN, C. H. — Cloning and expression of the human erythropoietic gene. *Proc. nat. Acad. Sci., USA*, 1985, **82**, 7580-7584.
11. LUNDIN, A. — Quality of life : subjective and objective improvements with recombinant human erythropoiesis. *Semin. Nephrol.*, 1989, **9** (suppl. 1), 22-29.
12. MAYER, G., THUM, J., CADA, E. M., STUMMVOLI, H. K., GRAF, F. — Working capacity is increased following recombinant human erythropoietin treatment. *Kidney Int.*, 1988, **34**, 525-528.
13. MOIA, M., MANUCCI, P. M., VIZZOTTO, L., CASATI, S., CATTANEO, M., PONTICELLI, C. L. — Improvement in the haemostatic defect of uraemia after treatment with recombinant human erythropoietin. *Lancet*, 1987, **II**, 1227-1229.
14. REISMANN, K. R. — Studies on the mechanism of erythropoietic stimulation in parabiotic rats during hypoxia. *Blood*, 1950, **5**, 372-380.
15. SCHAEFER, R. M., KUERNER, B., ZECH, M., DENNINGER, G., BORNEFF, C., HEIDLAND, A. — Treatment of the anemia of hemodialysis patients with recombinant human erythropoietin. *Int. J. Artif. Organs*, 1988, **11**, 249-254.
16. SCHAEFER, R. M., HORL, W. H., MASSRY, S. G. — Treatment of renal anemia with recombinant human erythropoietin. *Amer. J. Nephrol.*, 1989, **9**, 353-362.
17. WINEARLS, C. G., OLIVER, D. O., PIPPARD, M. J., DOWNING, M. R., REID, C., COTES, P. M. — Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anaemia of patients maintained by chronic haemodialysis. *Lancet*, 1986, **II**, 1175-1178.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr J. M. Krzesinski, Service de Néphrologie, CHU Sart Tilman, B35, 4000 Liège 1.