

ORIGINAL ARTICLE**Erythrocytosis after kidney transplantation, Batna's experience**

Athmane Chinar, Housseem Ouahlent, Yazid Abdessemed, Haithem Bourenane, Saadia Berrou, Ibtissem Fellahi, Zayneb Benayoub, Bisma Megaache, Sarah Ameziane, Asma Guellouh, Sihem Sengouga, Soumia Missoum

Faculté de médecine, département de médecine et Service de Néphrologie, Dialyse, et Transplantation Rénale, CHU Batna, Algérie

ABSTRACT

Kidney transplantation reveals new developments every day regarding its technique, management, and complications. Management of these complications requires an understanding of their origins to be able to establish etiological treatment and possible prevention. Polycythemia after kidney transplantation encourages researchers to work to better elucidate its mechanism and the involved risk factors. The results of our study open the doors to other studies to seek and explain a possible immunological mechanism in the genesis of polycythemia after kidney transplantation. Polycythemia is a well-known complication in patients who have had a kidney transplant. Erythrocytosis is an early phenomenon after kidney transplantation; it is never linked to graft dysfunction.

ARTICLE HISTORY

Received 26 Nov 2023
Accepted 06 Dec 2023

KEYWORDS

Transplantation, kidney, polycythemia, thrombosis, primary prevention

CORRESPONDING AUTHOR

Athmane CHINAR
chinarathmane@yahoo.fr

1. INTRODUCTION

La prévalence chez le transplanté rénal varie de 10 à 20 % selon la littérature, elle est de 4 % dans notre série à Batna, plus élevée la première année de transplantation. La polyglobulie entraîne une augmentation du risque thromboembolique après transplantation rénale, chez des patients non transplantés il existe un risque plus élevé d'incident cardio-vasculaire, chez le transplanté rénal, le pronostic vital peut être engagé. Des traitements efficaces sont possibles. Les inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine 2 ou les IEC ont démontré leur efficacité dans la réduction du taux d'hématocrite, la théophylline semble être aussi efficace. Les saignées peuvent permettre de la corriger.

Dans certains cas, l'ablation des reins natifs peut traiter le problème, en raison du fait que la polyglobulie est facilement traitable par des IEC ou des AT1-bloqueurs (inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine 2), des dosages fréquents de l'hématocrite doivent être effectués.

2. PATIENTS ET MÉTHODES

Etude rétrospective de 23 dossiers de patients greffés à Batna, sur une période de 8 ans (entre 2014 et 2022). Patients ayant développé une polyglobulie dans les suites d'une transplantation rénale, cette morbidité hématologique qui se définit par un taux d'hématocrite > 50 % et une hémoglobininémie > 17 g/dl (1). Les considérations éthiques ont été respectées, et l'anonymat des patients assuré.

3. RESULTATS

Parmi 661 transplantés rénaux, 23 patients ont développé une polyglobulie, soit 4,83 %, et 100 % de sexe masculin. La néphropathie initiale était indéterminée chez 50 % des cas, et aucun cas de polykystose rénale familiale qui est réputé par son caractère inducteur de polyglobulie lié à une hypersécrétion d'érythropoïétine d'origine kystique. Elle survient en moyenne deux ans après la transplantation rénale.

La fonction rénale estimée au début par une créatininémie moyenne de 7 mg/l, et un débit de filtration glomérulaire moyen de 85 ml/min au moment du diagnostic de la polyglobulie. Le traitement reposait sur une prescription classique des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) dans 75 %, ARAI pour 35 %, la saignée était envisageable chez 20 % des cas.

L'âge n'est pas retenu comme un facteur de risque dans les différentes séries rapportés par la littérature (2) de même que dans la nôtre. L'âge moyen est de 40 ± 11 ans vs 36 ± 13 ans. Sur le total de notre cohorte de 661 transplantés rénaux, 24 patients ont développé une érythrocytose (4,83 %), tous de sexe masculin, cette prédominance masculine est nette (3), il en est de même pour notre série. Ceci est expliqué par l'effet inhibiteur des œstrogènes sur l'érythropoïèse (4). Sur le plan biologique il à noter l'absence de dysfonctionnement rénal attaché à l'état de polyglobulie, sans retentissement sur les autres paramètres de l'héogramme, ni sur la fonction hépatique, ni l'hémostase.

Pour la néphropathie initiale qui était indéterminée dans 50 % des cas, il faut noter l'absence de circonstances d'hypoxémie chronique ou de pathologie à caractère de donner une polyglobulie tel que Vaquez, sans aucun cas de polykystose rénale.

Le tableau clinique est dominé par les signes cliniques classique liés à l'état d'hyperviscosité sanguine, type somnolence (12 %), hypotension orthostatique (52 %), troubles neuro-sensoriaux, notamment l'hypoacousie (80 %), des yeux injectés (65 %), érythrose palmaires et plantaires (70 %), une hypertension artérielle (50 %), et une douleur abdominale rappelant l'angor mésentérique chez un patient de 30 ans au passé de néphropathie de reflux, alité confiné au fauteuil qui avait le taux d'hémoglobine le plus élevé à 20,9 g/dl (tableau 1).

Tableau 1. Caractéristiques principales de notre population.

Nombre de patients	23
Prévalence	4.83 %
Délai d'apparition de la polyglobulie	9 à 11 mois
Age moyen des patients	40 +/-11 ans
La saignée dans le TRT	8 %

Aucune morbidité thromboembolique n'était trouvée chez tous nos patients lors des explorations tel que fon d'œil, doppler des axes vasculaires des membres inférieurs, des vaisseaux des transplants rénaux, des reins natifs. La durée initiale de dialyse avant la transplantation rénale était de 28 ± 13 ans n'avaient d'influence sur la survenue de polyglobulie.

En termes d'immunosuppression, nos patients recevaient corticoïdes, des anticalcineurines (Tacrolimus /Ciclosporine), et des antimétabolites (mycophénolate mofétil / azathioprine). Les délai entre la transplantation rénale et l'apparition de la polyglobulie est souvent au cours de la première année après l'événement rénal. Dans notre cohorte le délai d'apparition varie de 9 à 11 mois, soit une durée totale, depuis son apparition jusqu'au diagnostic est de 6,55 ± 7 mois, selon une littérature de (37,3 ± 3 mois) (5). Des variations de l'hémoglobinémie lors du diagnostic de l'érythrocytose allant de 17 à 19,7 g/dl, avec une moyenne de 18,23 g/dl.

Alors que la clinique nous apprend une prédominance de signes neurologiques d'hyperviscosité, l'enquête étiologique ne trouve aucune trace de polykystose rénale familiale, mis à part des glomérulonéphrites chroniques, le reflux, de la néphro-angiosclérose, et sans diabète sucré, avec une prédominance de la néphropathie indéterminée. L'exposition chronique tabagique comme antécédent personnel avant la transplantation rénale chez 5 patients avec un qui demeure et persiste consommateur actif.

Sur le plan thérapeutique symptomatique dont l'objectif est de réduire le taux de l'hémoglobine, éviter les morbidités surajoutés thromboemboliques sur le greffon et sur le plan systémique, c'est le recours aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion qui inhibent la synthèse de l'érythropoïétine (6), il s'agit des (IEC) dans 75 %, les anti-récepteurs des AT2 chez 35 %, les antiplaquettaires 45 % comme traitement protecteur vis-à-vis de la thrombose veineuse et/ou artérielle (7).

Devant les taux élevés de l'hémoglobinémie à 18,5 g/dl, avec des signes cliniques d'intolérance, l'âge, nous avons eu recours à des saignées itératives pratiquées en hôpital de jour avec des perfusions concomitante de sérum salé physiologique comme abord veineux de sécurité d'une part et d'autre part pour la dilution plasmatique compensatrice, elles étaient envisageable chez 20 % des cas, entre un minimum de 3 saignées à 12 saignées de 300 cc pour chacune, répété en moyenne 1 fois par mois jusqu'à atteindre un taux d'hématocrite inférieur à 45 %. Le recours à la saignée était chez sept patients de notre série.

La théophylline peut être utilisée dans le traitement de l'érythrocytose, son utilisation reste limitée car elle potentialise l'action de la ciclosporine (non utilisée dans notre série) (8). La néphrectomie bilatérale a également été proposée dans le traitement de la polyglobulie puisqu'on incrimine les reins natifs dans l'hyperproduction de l'EPO, cette alternative est abandonnée au bénéfice de nouvelles molécules qui sont les IEC et les ARA 2. La rémission a été obtenue chez tous nos patients sans aucune complication thromboembolique.

On déplore un décès d'un patient de 62 ans, transplanté rénal depuis 5 ans suite à une hémorragie cataclysmique liée à un adénocarcinome gastrique documenté chez qui la polyglobulie est attribuée probablement à un syndrome paranéoplasique.

4. DISCUSSION

La polyglobulie dans les suites d'une transplantation rénale est une complication fréquente, dont la prévalence varie de 5 % à 20 % selon les séries (8). En effet, dans notre série, la prévalence est estimée à 4,83 % (9). Elle survient souvent au cours de la première année de la greffe rénale. Le délai d'apparition varie de 9 à 11 mois (10). Sa durée totale, depuis son apparition jusqu'à la rémission est de $6,55 \pm 7$ mois dans notre série, elle est courte comparativement à la littérature où cette durée est de $37,3 \pm 3$ mois (11). La prédominance masculine est nette, il en est de même pour notre série. Ceci est expliqué par l'effet inhibiteur des œstrogènes sur l'érythropoïèse. L'âge n'est pas retenu comme un facteur de risque dans les différentes séries de même que dans la nôtre où l'âge moyen est de 40 ± 11 ans vs 36 ± 13 ans (12). La durée en HD et en TR n'a pas d'influence sur la polyglobulie. Elle est de 28 ± 13 ans (13). L'absence de polykystose rénale dans notre série, ailleurs il s'agit de glomérulonéphrites chroniques ou de néphro-angioscléroses. Le traitement immunosuppresseur, notamment les corticoïdes et la ciclosporine, est impliqué dans la survenue de la polyglobulie. Ils semblent induire une importante capacité de multiplication des cellules souches hématopoïétiques.

La ciclosporine pourrait stimuler la production de l'EPO de façon directe par vasoconstriction des artères afférentes, et de façon indirecte par l'inhibition de la synthèse rénale des prostaglandines. Dans notre série, tous nos patients sont sous corticoïdes et ciclosporine. Un traitement à base d'IEC et d'une saignée a été instauré, la rémission a été obtenue 3 mois plus tard. Aucun rejet aigu ou chronique n'a été noté dans notre série. Comme le rejet n'était pas retrouvé comme facteur de risque de développement d'une polyglobulie. La sténose de l'artère du greffon rénal est un facteur prédisposant à l'ETR par le biais d'une ischémie rénale.

Aucun cas de sténose artérielle n'a été noté. Le tabagisme est rapporté comme facteur prédisposant à l'érythrocytose. Dans notre série trois patients étaient tabagiques mais sevré avant la greffe rénale. La polyglobulie ne semble pas influencer la fonction du greffon rénal. De même, dans notre série, nous n'avons pas noté de dégradation de la fonction rénale après apparition de polyglobulie. Les saignées itératives permettent de contrôler plus rapidement la PG et diminuent le risque de complication vasculaire.

Le volume sanguin à prélever par saignée varie de 100 à 300 ml, répété en moyenne trois fois par mois jusqu'à atteindre un taux d'hématocrite inférieur à 45 %. Sept patients de notre série ont nécessité des saignées, le traitement médical de la PG repose sur les IEC et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA 2). Le mécanisme d'action de ces molécules n'est pas bien connu, ils agiraient en inhibant la synthèse de l'érythropoïétine et auraient l'avantage de lutter contre l'ischémie et l'hypoxie

médullaire par vasodilatation artérielle. Ces médicaments sont contre-indiqués en cas de sténose de l'artère du greffon rénal.

Dans notre étude, l'administration d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine a permis de diminuer les taux d'hémoglobine et d'hématocrite, au bout de 7 mois en moyenne. La théophylline peut être utilisée dans le traitement de l'érythrocytose, son utilisation reste limitée car elle potentialise l'action de la ciclosporine (non utilisée dans notre série). La néphrectomie bilatérale a également été proposée dans le traitement de la polyglobulie puisqu'on incrimine les reins natifs dans l'hyperproduction de l'érythropoïétine. Cette alternative est abandonnée au bénéfice de nouvelles molécules qui sont les IEC et les ARA 2. La rémission a été obtenue chez 75 % nos patients sans aucune complication thromboembolique.

5. CONCLUSION

La transplantation rénale révèle chaque jour des nouveautés concernant sa technique, prise en charge et ses complications. La prise en charge de ces complications nécessite une compréhension de leurs origines afin de pouvoir établir un traitement étiologique et une éventuelle prévention. La polyglobulie post transplantation rénale incite les chercheurs à travailler pour mieux élucider son mécanisme et les facteurs de risque incriminés. Les résultats de notre étude ouvrent les portes devant d'autres études pour chercher et expliquer un mécanisme immunologique éventuel dans la genèse de la polyglobulie post transplantation rénale.

6. DECLARATION D'INTERETS

Les auteurs ne déclarent pas de conflits d'intérêt en rapport avec cet article.

7. REFERENCES

- 1- R. Guesmi, S. Feki, F. Houada, S. Yaïich, K. Charfeddine, M. Mondher, J. Hachicha. Polyglobulie chez les transplantés rénaux. *Néphrologie & Thérapeutique*. 2015;11(5):417-418. doi:10.1016/j.nephro.2015.07.447
- 2- Najoua Z, Hakima R, Loubna B, Fatima E, Rabia B, Naima O. L'érythrocytose après transplantation rénale: étude rétrospective à propos de 11 receveurs [The erythrocytosis after renal transplantation: a retrospective study about 11 recipients]. *Pan Afr Med J*. 2010 Apr 29;5:8. French. doi: 10.4314/pamj.v5i1.56189.
3. Vlahakos DV, Marathias KP, Agroyannis B, Madias NE. Posttransplant erythrocytosis. *Kidney Int*. 2003;63(4):1187–94.

4. Nouri-Majalan N, Ghafari A, Moghaddasi S. Effect of angiotensin II type-1 receptor blockers on stable allograft kidneys: prospective randomized study. *Transplant Proc.* 2009;41(7):2832–4.
5. Esposito R, Giammarino A, De Blasio A, Martinelli V, Cirillo F, Scopacasa F. Ramipril in post-renal transplant erythrocytosis. *J Nephrol.* 2007;20(1):57–62.
6. Flores CA, Ardiles LG, Aros CA, Muñoz CC, Schneider HO, Ramírez JA. Valsartan-induced hematocrit changes in renal transplant patients. *Transplant Proc.* 2005;37(3):1586–8.
7. Jimeno L, Rodado R, Barrios Y, Campos M, Llorente S, Nicolas F. Influence of angiotensin-converting enzyme polymorphism gene, IGF-1, and other factors in the response rate of hematocrit to enalapril treatment in patients with posttransplant erythrocytosis. *Transplant Proc.* 2005;37(2):1012–3.
8. Singh V, Sud K, Mittal BR, Kohli HS, Gupta KL, Sakhuja V. Postrenal transplant erythrocytosis: risk factors and effectiveness of angiotensin receptor antagonists. *Transplant Proc.* 2002;34(8):3191–2.
9. Grekas D, Dioudis C, Valkouma D, Papoulidou F, Tourkantonis A. Theophylline modulates erythrocytosis after renal transplantation. *Nephron.* 1995;70(1):25–7.
10. Vanrenterghem Y, Waer M, Christiaens MR, Michielsen P. Bilateral nephrectomy of the native kidneys reduces the incidence of arterial hypertension and erythrocytosis in kidney graft recipients treated with cyclosporin. *Transpl Int.* 1992;51(Suppl):35–7. S.
11. Martino R, Oliver A, Ballarín JM, Remacha AF. Postrenal transplant erythrocytosis: further evidence implicating erythropoietin production by the native kidneys. *Ann Hematol.* 1994;68(4):201–3.
12. Abdelrahman M, Rafi A, Ghacha R, Qayyum T, Karkar A. Post-transplant erythrocytosis: a review of 47 renal transplant recipients. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2004;15(4):433–9.
13. -Einollahi B, Lessan-Pezeshki M, Nafar M, Pour-Reza-Gholi F, Firouzan A, Farhangi F. Erythrocytosis after renal transplantation: review of 101 cases. *Transplant Proc.* 2005;37(7):3101–2.