

ERYTHROPOÏÉTINE

DEFINITION

L'érythropoïétine (EPO) est une hormone glycoprotéique qui stimule l'érythropoïèse : c'est le facteur spécifique de croissance de la lignée érythroblastique. Elle est produite principalement par les cellules péritubulaires rénales (90 %) et en petite quantité par le foie (10 %). La production endogène d'EPO dans l'organisme est faible, d'environ 2 UI/kg/24 heures. La synthèse d'EPO est régulée par le niveau d'oxygénation tissulaire : elle est augmentée en cas d'hypoxie (notamment après un séjour en altitude) et diminuée en cas d'hyperoxygénation ou de polyglobulie. Il n'existe pas de réserve d'érythropoïétine dans le rein et sa libération requiert une synthèse *de novo*. L'érythropoïétine est présente dans le sang et les urines. Son élimination est hépatique et urinaire et sa demi-vie d'environ 4 heures. L'hormone naturelle (166 acides aminés, 34 kDa, 3 chaînes glycosylées) a été isolée dans les urines en 1977 et produite par génie génétique en 1985. La glycosylation de l'hormone recombinante, indispensable à l'activité biologique *in vivo* a été obtenue grâce à la production par des cellules de mammifères. La rh-EPO (érythropoïétine humaine recombinante) est le traitement de choix de l'anémie normochrome normocytaire de l'insuffisance rénale chronique liée à un déficit de synthèse de l'EPO. En outre, elle est très efficace dans le traitement d'autres formes d'anémie, notamment les anémies associées au cancer, aux chimiothérapies, au sida, aux thalassémies ou l'anémie des prématurés. Enfin, elle représente une alternative aux transfusions autologues au cours de certaines chirurgies programmées. Bien que son utilisation non thérapeutique soit interdite, certains athlètes l'utilisent pour améliorer artificiellement leurs performances.

BIOPATHOLOGIE

L'EPO agit sur les cellules progénitrices érythroïdes de la moelle osseuse pour réguler la production d'érythrocytes chez les mammifères. Ses cellules cibles sont les *Burst-forming unit-erythroid* (BFU-E) matures et les *Colony-forming unit-erythroid* (CFU-E) qui sont les progéniteurs des érythroblastes. Pour agir, l'EPO se fixe à son récepteur spécifique «*oxygen sensor*» présent à la surface cellulaire sous deux formes de poids moléculaire et affinité différents. Elle n'a plus d'effet une fois atteint le stade d'érythroblaste car son récepteur n'est plus exprimé. Après liaison de l'EPO à son récepteur, les CFU-E et les BFU-E donnent naissance à des colonies d'érythroblastes en 7 et 15 jours respectivement. L'EPO

agit vraisemblablement sur ces cellules cibles en stimulant les mitoses et la différenciation terminale et en prévenant (ou retardant) la mort cellulaire programmée. En cas d'anémie ou d'hypoxie tissulaire, l'augmentation de la synthèse d'EPO permet de «sauver» de la mort programmée de nombreux progéniteurs érythroïdes, assurant ainsi le maintien d'un nombre suffisant d'érythrocytes circulants. Inversement, dans certaines conditions de polyglobulie (transfusions itératives...), la baisse de la concentration circulante d'EPO engendre une augmentation de l'apoptose des progéniteurs érythroïdes et une réduction du pool circulant des érythrocytes.

Dans le cadre du dopage, une augmentation d'EPO circulante élève l'hématocrite et développe la capacité de transport du sang en oxygène, ce qui améliore le niveau de performance sportive d'endurance en augmentant l'apport d'oxygène au niveau des tissus musculaires. Les effets obtenus sont durables, perdurant plus de 3 mois. En outre, les contrôles antidopage sont difficiles puisque les dosages immunologiques sanguins ne permettent pas de différencier l'EPO endogène de la rh-EPO. Mais la prise d'EPO n'est pas sans risque : l'augmentation du nombre de globules rouges et de l'hématocrite entraîne une augmentation de la viscosité sanguine et, secondairement, une augmentation des résistances artérielles systémiques. Les principaux effets secondaires sont une augmentation des événements cardiaques et thromboemboliques, une hypertension artérielle ainsi que des crises d'épilepsie.

INDICATIONS DU DOSAGE

Diagnostic étiologique de certains types d'anémies arégénératives susceptibles d'être traitées par rh-EPO, ou de polyglobulies de mécanisme complexe.

Dépistage du dopage à l'EPO.

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

■ PRELEVEMENT

Prélèvement de sang : sérum ou plasma hépariné. Prélever toujours à la même heure, de préférence le matin (il existe un cycle nyctéméral). Ne pas utiliser d'EDTA comme anticoagulant. Éviter les échantillons hémolysés ou hyperlipémiques.

■ QUESTIONS A POSER AU PATIENT

Prenez-vous un traitement médicamenteux ? Les traitements par EPO recombinante humaine (Eprex®, NeoRecormon®, Aranesp®) augmentent les concentrations plasmatiques d'EPO. Différentes hormones peuvent également augmenter la synthèse de l'EPO : thyroxine, androgènes, insuline et prolactine.

Avez-vous séjourné en altitude ? Un séjour en altitude augmente la concentration plasmatique d'EPO.

■ CONSERVATION ET TRANSPORT

Conservation et transport : congelé à -20°C , dans les 4 h suivant le prélèvement.

METHODES DE DOSAGE

Techniques « usuelles » : immunologiques (immunoradiométriques, ELISA, chimiluminescence).

Techniques spécialisées permettant de différencier l'EPO endogène de la rh-EPO : électrophorèse capillaire, éventuellement couplée à la spectrométrie de masse, *isoelectric focusing*.

VALEURS DE REFERENCE

A titre indicatif : 5 à 25 mUI/ml en chimiluminescence.

NB : l'interprétation des résultats des dosages d'EPO nécessite la détermination de l'hématocrite effectuée sur le même prélèvement.

VARIATIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES

■ VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES

Cycle nyctéméral : concentration plasmatique minimale à 8 heures le matin et maximale à 20 heures.

L'EPO augmente légèrement au cours de la grossesse, de la 8^e semaine jusqu'au terme.

■ VARIATIONS PATHOLOGIQUES

■ Augmentation des concentrations plasmatiques d'EPO

- Polyglobulies secondaires à une hypoxie tissulaire : insuffisance respiratoire, cardiopathies, tabagisme chronique.

- Polyglobulies secondaires à certaines tumeurs malignes : cancers du rein, du foie, de l'ovaire, du poumon. Mais l'augmentation de l'EPO est inconstante. Une concentration plasmatique très élevée garde néanmoins une valeur d'orientation vers une polyglobulie secondaire, notamment à un cancer du rein (hypersécrétion d'EPO). Dans ce contexte, l'EPO semble corrélée au stade histologique et pourrait avoir une valeur pronostique.

- Traitements par rh-EPO : après injection IV, les concentrations plasmatiques d'EPO s'élèvent rapidement et très transitoirement (1/2 vie : environ 4 heures). Après injection sous-cutanée, les concentrations plasmatiques d'EPO sont largement inférieures à celles obtenues après injection IV (rapport 1/20). Les valeurs augmentent lentement pour atteindre leur maximum en 12 à 18 heures. Le dosage d'EPO n'est pas utilisé pour la surveillance thérapeutique (demi-vie courte de la rh-EPO et variation rapide du taux d'hémoglobine permettant un suivi plus facile).

- Anémie avec fonction rénale normale : une anémie avec EPO plasmatique élevée exclut une insuffisance rénale. Il faut alors évoquer une anémie ferriprive ou mégalo-blastique, une hémolyse (thalassémie...), une hémorragie, une érythropoïèse inefficace (aplasie médullaire, au cours du sida).

NB : en cas d'anémie ferriprive, la concentration d'EPO est inversement corrélée à la valeur de l'hématocrite.

- Dopage à l'EPO (si dosage sanguin effectué dans les 48 heures suivant la prise). Toutefois, les dosages sanguins ne permettent pas de différencier l'EPO endogène de la rh-EPO. L'EPO endogène est sujette à de grandes variations interindividuelles et la demi-vie de l'EPO native ou non est très courte. C'est pourquoi, le dépistage d'une prise d'EPO chez les sportifs repose actuellement sur la variation d'autres paramètres sanguins tels que l'hématocrite ou le récepteur soluble à la transferrine et un test urinaire (immunoblot avec *isoelectric focusing* ; alternative : électrophorèse capillaire).

■ Diminution des concentrations plasmatiques d'EPO

- Anémie avec EPO plasmatique basse : anémie liée à une insuffisance rénale chronique ou à une nécrose tubulaire aiguë (diminution de l'EPO secondaire à la disparition des cellules productrices), à une insuffisance hypophysaire, une insuffisance thyroïdienne, ou une cirrhose.

- Cancers du cou et de la tête, maladie de Hodgkin.

- Au cours des polyglobulies primitives, l'EPO est abaissée ou normale (critère diagnostique mineur de polyglobulie selon l'OMS).

POUR EN SAVOIR PLUS

■ Yu B., Cong H., Liu H., Li Y., Liu F., *Separation and detection of erythropoietin by CE and CE-MS*, Trends in Anal. Chem., 2005; 24:350-7.

■ *Diagnostic, pronostic, traitement et surveillance des polyglobulies*, ANAES, conférence de consensus, 21 juin 1993. www.anaes.fr.

■ Lippi G, Guidi G., *Laboratory screening for erythropoietin abuse in sport: an emerging challenge*, Clin. Chem. Lab Med., 2000; 38: 13-9.

■ Swerdlow, S.H., Campo, E., Harris, N.L., Jaffe, E.S., Pileri, S.A., Stein, H., Thiele, J., Vardiman, J.W. Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, fourth edition (2008). IARC WHO Classification of Tumours.