

Perspectives diagnostiques et thérapeutiques de l'érythropoïétine

Méd. et Hyg.
49, 2034-2040, 1991

par Y. Beguin, B. Sautois et G. Fillet (Liège)

L'érythropoïétine est une hormone produite par le rein en réponse à une hypoxie rénale et qui stimule l'activité érythropoïétique de la moelle osseuse. Le dosage de l'érythropoïétine sérique, toujours interprété en fonction de l'hématocrite circulante, est utile dans le diagnostic différentiel des polyglobulies et dans certains cas particuliers d'anémie. L'utilisation thérapeutique de l'érythropoïétine recombinée a permis de corriger l'anémie de l'insuffisance rénale chronique et est actuellement étudiée dans d'autres indications.

Physiologie de l'érythropoïétine

L'érythropoïétine est une protéine contenant 165 acides aminés et fortement glycosylée, ce qui lui donne un poids moléculaire total de 34 000 daltons (14). L'érythropoïétine est pour 90% produite par le rein, et plus particulièrement par les cellules péritubulaires du cortex rénal et dans une moindre mesure de la médullaire externe du rein (14). La nature exacte de ces cellules, endothéliales ou macrophagiques, n'a pas encore été déterminée. Dix pour cent de la production sont également dus au foie (cellules de Küpffer ?) et à d'autres cellules macrophagiques. Chez le fœtus, la production se fait essentiellement au niveau du foie (14). Les cellules productrices d'érythropoïétine ne contiennent pas de réserve de cette hormone. Cependant, la réponse à un stimulus hypoxique se fait rapidement sous la forme d'un accroissement de la transcription du gène pour l'érythropoïétine, situé sur le chromosome 7, suivi de la production et de l'excrétion d'un excès d'érythropoïétine déjà noté après 90 minutes (14).

L'érythropoïétine exerce son action sur les cellules cibles après s'être fixée sur des récepteurs spécifiques. On a identifié deux types de récepteurs, l'un de haute affinité et l'autre de faible affinité pour l'érythropoïétine, mais le rôle physiologique de ce dernier n'est pas bien élucidé (14). L'érythropoïétine exerce son action via un deuxième messenger intracytoplasmique et la libération de calcium libre, mais la cible enzymatique exacte n'est pas encore connue. Ces récepteurs se trouvent exclusivement sur les cellules de la lignée érythropoïétique (à l'exclusion des globules rouges mûrs). La lignée érythropoïétique comprend plusieurs compartiments :

1. cellules souches pluripotentiels capables de s'auto-renouveler ;
2. progéniteurs érythropoïétiques non identifiables morphologiquement, mais ne pouvant plus se différencier que vers la lignée érythroïde : il existe des progéniteurs précoces qui, en culture, forment des burst-forming units ou bfu-e, et des progéniteurs plus tardifs qui, en milieu de culture, forment des colony-forming units ou cfu-e ;
3. des progéniteurs identifiables morphologiquement et évoluant du proérythroblaste à l'érythroblaste et au réticulocyte ;
4. les globules rouges mûrs circulants.

L'érythropoïétine a deux types d'action sur les différents précurseurs de la lignée rouge (6, 14). D'une part, elle agit comme un stimulus mitogène surtout pour les cfu-e mais également pour les bfu-e, les proérythroblastes et les érythroblastes précoces. L'érythropoïétine agit également comme agent de sélection des cfu-e en proérythroblastes. Elle n'a au-

cune action sur les globules rouges circulants et ne semble pas non plus avoir d'effet stimulant sur la production de plaquettes et de globules blancs bien que l'une ou l'autre étude ait suggéré qu'il puisse y avoir un petit effet sur la mégakaryopoïèse.

Parmi tous les facteurs de croissance hématopoïétiques, l'érythropoïétine est le seul à fonctionner comme une hormone réelle (6). Le circuit principal de régulation est le suivant : la masse globulaire circulante (représentant la capacité totale sanguine de transport d'oxygène) détermine la production d'érythropoïétine par le rein, érythropoïétine qui va stimuler la moelle érythropoïétique à produire les globules rouges. Un certain nombre d'autres facteurs interviennent dans la régulation de la production de l'érythropoïétine, qui est proportionnelle à la consommation d'oxygène par le rein et inversement proportionnelle à l'apport d'oxygène dans cet organe. La réabsorption tubulaire du sodium, influencée par le débit sanguin rénal qui lui-même dépend du débit cardiaque global et de l'intégrité de l'artère rénale, détermine la consommation d'oxygène du rein. Le débit sanguin rénal, la saturation en oxygène du sang (dépendant essentiellement de la fonction pulmonaire) et l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène influencent également la quantité d'oxygène qui est apportée au niveau du rein. Contrairement à ce qui se passe au niveau du glomus carotidien qui est sensible à la tension d'oxygène dans le sang artériel, le régulateur rénal est sensible à la tension d'oxygène du sang veineux.

Après injection *i.v.*, l'érythropoïétine présente une demi-vie d'environ 6 à 9 h (6). Les études *in vitro* ont montré que l'érythropoïétine est dégradée par les cellules cibles après avoir été fixée sur le récepteur spécifique, mais on ne sait pas si cela se passe également de la même façon *in vivo*. Il existe également une faible élimination urinaire de l'érythropoïétine et, en cas de perte des résidus d'acide sialique, destruction de l'érythropoïétine décarboxylée au niveau de l'hépatocyte.

Dosage sérique de l'érythropoïétine

La concentration sérique de l'érythropoïétine peut varier considérablement entre 0 et plus de 10 000 mU/ml. Chez les sujets normaux, l'érythropoïétine se situe généralement entre 10 et 20 mU/ml (6, 7, 11). L'adaptation physiologique de la production d'érythropoïétine dépendant essentiellement de la masse globulaire, il n'est pas étonnant de voir des variations importantes du taux sérique d'érythropoïétine se produire en fonction du taux de l'hémoglobine ou de l'hématocrite sanguine (figure 1). Lorsque celle-ci augmente, comme dans la polyglobulie primitive ou à l'occasion d'hypertransfusion, le taux d'érythropoïétine diminue sans jamais cependant disparaître totalement (6, 7). Lorsqu'une anémie se développe, le taux d'érythropoïétine s'élève d'abord lentement jusqu'à une hématocrite d'environ 38%, puis s'élève exponentiellement pour des hématocrites plus basses (11). C'est le cas quelle que soit l'origine de l'anémie et notamment pour les anémies aplasiques ou hypoplasiques, hémolytiques ou ferriprives. Indépendamment de l'hématocrite circulante, le taux d'érythropoïétine sérique s'élève également de façon appropriée en présence d'une insuffisance respiratoire chronique, de cardiopathie congénitale cyanogène, ou encore en cas d'hémoglobine anormale à haute affinité pour l'oxygène.



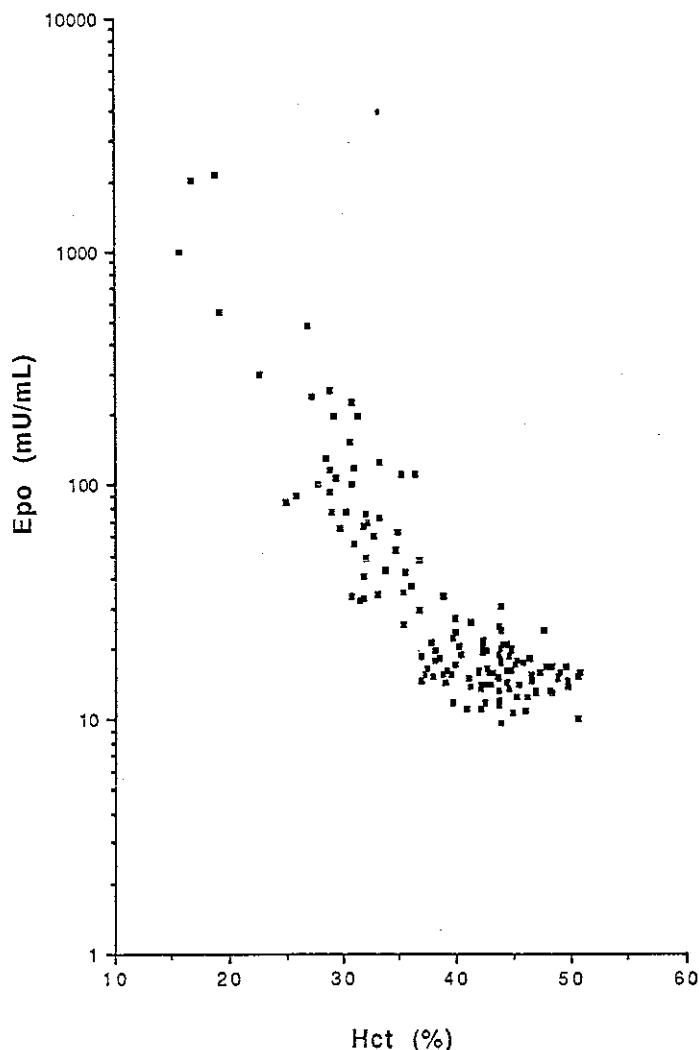


Figure 1. Relation entre le taux sérique d'érythropoïétine et l'hématocrite sanguine.

Le taux d'érythropoïétine sérique peut également être abaissé de façon inappropriée pour le degré d'anémie présent. C'est bien entendu le cas dans l'insuffisance rénale chronique puisque l'organe de production de l'érythropoïétine est en bonne partie détruit (6, 7, 11). Cela s'observe également lors de néphrectomie bilatérale mais il faut remarquer que même dans ce cas, le taux n'est jamais nul en raison de la persistance d'une petite sécrétion au niveau hépatique (6, 11, 14). L'anémie inflammatoire ou encore « anemia of chronic disorders » s'accompagne également d'une insuffisance de production d'érythropoïétine par rapport au degré d'anémie observé. Ceci a été démontré dans certaines maladies rhumatismales et notamment l'arthrite rhumatoïde (1), dans certains cancers (15), certaines infections chroniques et dans le SIDA (10). Enfin, nous avons mené une étude qui a démontré que la production d'érythropoïétine après greffe de moelle allogénique, mais pas après greffe de moelle autologue, était également insuffisante (2).

Le taux d'érythropoïétine sérique peut également augmenter de façon inappropriée, provoquant alors une polyglobulie secondaire non physiologique (5, 11). Ceci a été notamment observé dans certaines tumeurs comme l'hypernéphrome, l'hépatome, le myome utérin ou l'hémangiome du cervelet, en présence de reins polykystiques, d'une sténose de l'artère rénale, dans certains cas après greffe rénale, au cours d'une hépatite aiguë, ou encore lors de chimiothérapies intensives (3, 6).

Tableau 1. Anomalies du taux d'érythropoïétine sérique

Diminution du taux d'EPO

Physiologique

- Polyglobulie primitive
- Hypertransfusion
- Oxygénothérapie hyperbare

Inappropriée

- Insuffisance rénale chronique, néphrectomie bilatérale
- Inflammation (cancer, infection, SIDA, maladies rhumatismales)
- Greffe de moelle allogénique

Augmentation du taux d'EPO

Physiologique

- Anémies - ferriprive
 - hypoplasique - aplasique
 - hémolytique
 - dysérythropoïétique
 - mégalo-blastique
 - thalassémie
 - syndromes myéloprolifératifs
- Insuffisance respiratoire chronique
- Cardiopathies congénitales cyanogènes
- Hémoglobines anormales (haute affinité pour l'O₂)

Inappropriée

- Tumeurs - hypernéphrome
 - hépatome
 - myome utérin
 - hémangiome du cervelet
- Reins polykystiques
- Sténose d'artère rénale
- Greffe rénale (10% des cas)
- Hépatite aiguë
- Chimiothérapie intensive

Les méthodes de dosage de l'érythropoïétine sérique sont restées extrêmement laborieuses jusque récemment. Il s'agissait de méthodes biologiques consistant en l'injection d'un extrait de l'urine ou du plasma du sujet chez lequel on désire obtenir un dosage, à une souris maintenue dans une atmosphère hypoxémique. Après injection de fer radioactif par voie *i.v.*, on mesurait la proportion de la radioactivité qui se retrouvait dans les globules rouges après quelques jours. Actuellement, et surtout depuis la production de grandes quantités d'érythropoïétine par génie génétique, des mesures par méthode immunologique, notamment RIA et ELISA, sont apparues et le dosage de l'érythropoïétine peut quasi entrer en routine (11). L'intérêt principal de ce dosage réside dans le diagnostic différentiel des polyglobulies secondaires (à une sécrétion excessive d'érythropoïétine physiologique ou inappropriée) ou primitive (prolifération tumorale de la moelle érythropoïétique dans la maladie de Vaquez) (5). Un dosage supérieur à la normale indique toujours la présence d'une polyglobulie secondaire mais un dosage normal peut se retrouver aussi bien dans une polyglobulie primitive qu'une polyglobulie secondaire. Un autre intérêt du dosage réside dans le diagnostic de certaines anémies dont l'étiologie n'apparaît pas après les investigations biologiques et de ponction de moelle habituelles. Il faut cependant garder à l'esprit, comme le montre la figure 1, qu'un dosage isolé d'érythropoïétine n'a aucune valeur si l'on ne dispose pas de la valeur hématocrite le même jour : en effet, un taux d'érythropoïétine « normal » de 15 mU/ml est en fait diminué de façon tout à fait inappropriée si l'hématocrite est de 25% ;

de même une valeur d'érythropoïétine augmentée à 800 mU/ml représente une adaptation tout à fait normale à une hémato-crite de 20%.

Utilisation thérapeutique de l'érythropoïétine recombinant

1. Insuffisance rénale en hémodialyse

Depuis 1986, de grandes quantités d'érythropoïétine produites par génie génétique sont devenues disponibles pour l'utilisation en thérapeutique humaine. L'indication de choix est bien sûr l'anémie de l'insuffisance rénale où la thérapeutique par érythropoïétine représente le remplacement de l'hormone qui n'est plus produite. Les deux premières études chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique sous hémodialyse ont été publiées respectivement par *Winearls* et coll. (18) et par *Eschbach* et coll. (8), en Angleterre et aux Etats-Unis. Ces études ont montré que le traitement par érythropoïétine administrée par voie intraveineuse trois fois par semaine après dialyse permettait de corriger l'anémie, de maintenir un taux d'hématocrite supérieur à 30% sans transfusion et ainsi d'augmenter le confort et la qualité de vie des malades. Plusieurs doses ont été utilisées chez les premiers malades traités ; les doses les plus basses (15 U/kg 3 ×/semaine) se sont avérées insuffisantes tandis que les doses les plus fortes (500 U/kg 3 ×/semaine) provoquaient une correction très rapide de l'hématocrite circulant mais étaient accompagnées d'une incidence prohibitive d'hypertension artérielle pouvant s'accompagner de crises convulsives. Depuis lors, on s'est rendu compte que l'hypertension n'était pas provoquée par l'érythropoïétine elle-même mais par l'adaptation hémodynamique à l'augmentation de la masse globulaire circulante et notamment à l'augmentation des résistances vasculaires périphériques. Des doses intermédiaires (de 40 à 100 U/kg 3 ×/semaine) sont maintenant recommandées de façon à corriger l'anémie de façon plus progressive sur une période de 3 mois environ. Lorsque l'hématocrite cible, généralement 30%, est atteinte, la dose d'érythropoïétine peut souvent être diminuée à une dose d'entretien plus faible.

L'anémie de l'insuffisance rénale chronique est probablement multifactorielle (4). L'élément déterminant est l'insuffisance de production d'érythropoïétine. Cependant les pertes sanguines, notamment dans le circuit de dialyse, une petite hémolyse chronique, la présence hypothétique d'inhibiteurs de l'érythropoïèse, la myélobiose secondaire à l'hyperparathyroïdie, une intoxication par l'aluminium, les phénomènes infectieux, les déficits en fer et les autres déficits nutritionnels, par exemple en acide folique ou en protéines, peuvent contribuer à cette anémie et gêner la réponse au traitement par érythropoïétine. Il faudra donc être particulièrement attentif à donner des suppléments en fer suffisants pour maintenir un taux de ferritine supérieur à 100 ng/ml, à traiter rapidement tous les phénomènes infectieux, à maintenir un apport correct en acide folique et à traiter l'intoxication aluminique par desferrioxamine ainsi qu'à prévenir et traiter l'hyperparathyroïdie.

2. Autres indications

L'érythropoïétine recombinant a également été utilisée pour le traitement d'autres malades que les insuffisants rénaux en hémodialyse. Plusieurs études ont montré que le traitement par érythropoïétine recombinant à des doses de 50 à 100 U/kg trois fois par semaine permettait de corriger également l'anémie des insuffisants rénaux non encore dialysés sans provoquer de détérioration de leur fonction rénale (9).

L'érythropoïétine recombinant a été aussi utilisée avec succès dans le traitement de l'anémie inflammatoire ou encore «anemia of chronic disorders». L'érythropoïétine a notamment été donnée pour le traitement de certains patients atteints d'arthrite rhumatoïde (17) et des études plus larges sont actuellement en cours pour évaluer la place de l'érythropoïétine dans cette indication. D'autres études ont montré que l'érythropoïétine était également capable de corriger l'anémie secondaire à un cancer en chimiothérapie (16) ou encore l'anémie de malades atteints de SIDA, notamment ceux traités par AZT (10). Plusieurs études sont actuellement en cours dans ces différentes affections pour mieux définir la place de l'érythropoïétine dans le traitement de leur anémie.

L'érythropoïétine recombinant a été également utilisée chez des patients chez lesquels on devait prélever des sacs de sang en vue d'une autotransfusion pour une intervention chirurgicale (13). Dans cette indication, les personnes qui sont traitées par érythropoïétine sont capables de donner une plus grande quantité de leur propre sang et donc d'avoir moins de chance de devoir être transfusées en sang hétérologue.

Enfin, une observation intéressante a été faite dans l'anémie falciforme dans laquelle le traitement par érythropoïétine recombinant permet d'augmenter significativement le taux d'hémoglobine fœtale par rapport au taux d'hémoglobine S (12). Des études complémentaires sont menées pour déterminer si cette élévation d'hémoglobine F s'accompagne également d'un bénéfice clinique, c'est-à-dire d'une diminution de la fréquence et de l'importance des crises hémolytiques.

Par rapport à la voie *i.v.*, l'injection d'érythropoïétine par voie sous-cutanée présente actuellement à la fois un avantage pratique et un avantage clinique puisque une même dose injectée par voie sous-cutanée est un peu plus efficace que si elle est injectée par voie *i.v.*, en raison d'une pharmacocinétique plus favorable.

Bibliographie

1. Baer A. N., Dessypris E. N., Goldwasser E. and Krantz S. B. : Blunted erythropoietin response to anaemia in rheumatoid arthritis. *Brit. J. Haematol.* 66, 559-564, 1987.
2. Beguin Y., Clemons G. K., Oris R. and Fillet G. : Circulating erythropoietin levels after bone marrow transplantation : Inappropriate response to anemia in allogeneic transplants. *Blood* 77, 868-873, 1991.
3. Birgegard G., Wide L. and Simonsson B. : Marked erythropoietin increase before fall in Hb after treatment with cytostatic drugs suggests mechanism other than anaemia for stimulation. *Brit. J. Haematol.* 72, 462-466, 1989.
4. Chandra M., McVicar M. and Clemons G. K. : Pathogenesis of the anemia of chronic renal failure : The role of erythropoietin. *Adv. Pediatr.* 35, 361-390, 1988.
5. Coates P. M., Dore C. J., Liu Yin J. A., Lewis S. M., Messinezy M., Pearson T. C. and Reid C. : Determination of serum immunoreactive erythropoietin in the investigation of erythrocytosis. *New Engl. J. Med.* 315, 283-287, 1986.
6. Eckardt K. U. and Bauer C. : Erythropoietin in health and disease. *Eur. J. Clin. Invest.* 19, 117-127, 1989.
7. Erslev A. J., Schuster J. and Caro J. : Erythropoietin and its clinical promise. *Eur. J. Haematol.* 43, 367-373, 1989.
8. Eschbach J. W., Egrie J. C., Downing M. R., Browne J. K. and Adamson J. W. : Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. Results of a combined phase I and II clinical trial. *New Engl. J. Med.* 316, 73-78, 1987.
9. Eschbach J. W., Kelly M. R., Haley N. R., Abels R. I. and Adamson J. W. : Treatment of the anemia of progressive renal failure with recombinant human erythropoietin. *New Engl. J. Med.* 321, 158-163, 1989.
10. Fischl M., Galpin J. E., Levine J. D., Groopman J. E., Henry D. H., Kennedy P., Miles S., Robbins W., Starrett B., Zalusky R., Abels R. I., Tsai H. C. and Rudnick S. A. : Recombinant human erythro-

poietin for patients with AIDS treated with zidovudine. *New Engl. J. Med.* 322, 1488-1493, 1990.

11. Garcia J. F., Ebbe S. N., Hollander L., Cutting H. O., Miller M. E. and Cronkite E. P. : Radioimmunoassay of erythropoietin : circulating levels in normal and polycythemic human beings. *J. Lab. Clin. Med.* 99, 624-634, 1982.

12. Goldberg M. A., Brugnara C., Dover G. J., Schapira L., Charache S. and Bunn H. F. : Treatment of sickle cell anemia with hydroxyurea and erythropoietin. *New Engl. J. Med.* 323, 366-372, 1990.

13. Goodnough L. T., Rudnick S., Price T. H., Ballas S. K., Collins M. L., Crowley J. P., Kosmin M., Kruskall M. S., Lenos B. A., Menitove J. E., Silberstein L. E., Smith K. J., Wallas C. H., Abels R. and Von Tress M. : Increased preoperative collection of autologous blood with recombinant human erythropoietin therapy. *New Engl. J. Med.* 321, 1163-1168, 1989.

14. Krantz S. B. : Erythropoietin. *Blood* 77, 419-434, 1991.

15. Miller C. B., Jones R. J., Piantadosi S., Abeloff M. D. and Spivak J. L. : Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer. *New Engl. J. Med.* 322, 1689-1692, 1990.

16. Oster W., Herrmann F., Zeile G., Lindemann A., Muller G., Brunne T., Kraemer H. P. and Mertelsmann R. : Erythropoietin for the

treatment of anemia of malignancy associated with neoplastic bone marrow infiltration. *J. Clin. Oncol.* 8, 956-962, 1990.

17. Pincus T., Olsen N. J., Russell I. J., Wolfe F., Harris E. R., Schnitzer T. J., Boccagno J. A. and Krantz S. B. : Multicenter study of recombinant human erythropoietin in correction of anemia in rheumatoid arthritis. *Am. J. Med.* 89, 161-169, 1990.

18. Winearls C. G., Oliver D. O., Pippard M. J., Reid C., Downing M. and Cotes P. M. : Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anaemia of patients maintained by chronic haemodialysis. *Lancet* 2, 1175-1177, 1986.

Adresse des auteurs : Dr Y. Beguin, chercheur qualifié du Fonds national de la Recherche scientifique (FNRS), Université de Liège, Département de médecine, Service d'hématologie (Pr G. Fillet), CHU, Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.

Tiré à part N° 7007

Summary

Erythropoietin is a hormone produced by the kidney in response to hypoxia, which stimulates erythropoiesis. Serum erythropoietin measurements are useful for the diagnosis of polycythemia and of certain types of anemia, provided it is interpreted relatively to the hematocrit.

Recombinant human erythropoietin has been shown to be effective in correcting the anemia of end-stage renal disease and it is now being investigated in other types of anemia.

VIENT DE PARAÎTRE

ENJEUX ÉTHIQUES EN SANTÉ PUBLIQUE

Dr Jean Martin

Préface du professeur Jean Bernard

Loin de les résoudre, les progrès dans le domaine biomédical et médicosocial aiguissent les tensions entre le faisable et l'acceptable, entre le mieux-être de quelques-uns et l'intérêt du groupe. Ces questions doivent de manière urgente faire l'objet de réflexions, de débats et d'actions interdisciplinaires et multisectoriels. Cet ouvrage s'adresse plus particulièrement aux professeurs et aux étudiants de la santé, des sciences et de l'action sociale, ainsi qu'aux gestionnaires et aux politiques.

Editions

Médecine et Hygiène

212 pages FS 44.—

A commander chez Médecine et Hygiène, Librairie, CP 456, 1211 Genève 4



Une société du groupe
Médecine & Hygiène

GUIDE DU TOURISME DOUX

Suisse romande et Tessin de Alessandro Natali et Philippe Roch

Edité en collaboration avec le WWF

Un guide pratique pour découvrir en douceur les paysages, les beautés de la nature et celles dues à l'homme. Pour connaître les bonnes adresses, les sources d'information, les moyens de transport et les faits saillants de l'histoire.

192 pages, format 12×20 cm, 8 plans de situation. Prix de vente : FS 23.—

A commander chez Médecine et Hygiène, Librairie, CP 456, 1211 Genève 4