

Érythropoïétine : 10 ans après

L'érythropoïétine : de la physiologie aux abus

À l'occasion des recherches menées dans le cadre de la lutte antidopage, plusieurs études se sont attachées à mettre en évidence des modifications physiologiques, induites par la prise abusive d'érythropoïétine recombinante humaine (rHuEpo) [1]. Cet abus est caractérisé par la prise de produit, selon différents protocoles d'administration (doses faibles en continu ou doses élevées en intermittence) chez des sujets sains.

Si l'effet sur la performance physique et sportive est encore discutée, le risque mortel est certain, lié en particulier à une élévation trop importante de l'hématocrite, entraînant des embolies intravasculaires, en particulier pulmonaires. Ainsi, la presse spécialisée et la grande presse rapportent des décès relatifs à l'administration d'érythropoïétine chez les cyclistes [2].

Deux orientations de recherches physiologiques apparaissent intéressantes

La première concerne l'effet de l'érythropoïétine sur le statut du fer dans l'organisme. Une étude parue récemment dans *Nature* [3] montre une élévation importante du rapport des concentrations de récepteurs solubles de la transferrine dans le sang et de la ferritine sérique chez des sujets sains sportifs ayant reçu des injections de rHuEpo (200 U/kg × 5), par rapport à un groupe apparié ayant reçu un placebo.

La stimulation de l'érythropoïèse par la rHuEpo induit une redistribution du stock de fer dans l'organisme avec utilisation accrue dans la lignée

rouge. Les concentrations de récepteurs de la transferrine sont alors un index de l'augmentation de la masse des précurseurs des érythrocytes lors de l'érythropoïèse [4]; et le rapport de la concentration de récepteurs de la transferrine à la transferrine sérique est un index relatif au statut en fer de l'organisme.

Il est remarquable que l'augmentation de ce rapport montre des variations significatives dès le quatrième jour après la première injection, jusqu'au vingt-et-unième jour, dans le cadre de l'expérimentation, soit onze jours après la dernière injection, alors que les doses de rHuEpo ont été relativement faibles (200 U/kg par injection, avec cinq injections au cours de dix jours), selon les recommandations du Comité d'éthique local, et qu'elles n'ont pas entraîné de variations significatives de l'hématocrite.

La deuxième voie de recherche étudie la relation entre l'érythropoïétine et la présence dans les urines de produits de dégradation du fibrinogène et de la fibrine [5]. Elle a été montrée chez le lapin traité par érythropoïétine humaine, et chez les sujets hémodialysés, recevant de l'ÉPO en thérapie [6].

Chez le sujet sain, ces produits de dégradation ne sont présents qu'en très faible quantité, avec de faibles variations lors d'un séjour en altitude, ou l'exercice physique; en revanche, une élévation importante a été retrouvée chez des sportifs, suspects d'abus illicite [7].

En l'absence de modification de la filtration rénale, ces produits de dégradation de masse moléculaire

195 à 440 kDa ne devaient pas provenir du plasma du fait de leurs tailles. Leur présence dans l'urine est peut-être due à une augmentation de la perméabilité et de la filtration rénale en présence de rHuEpo engendrée, soit par la synthèse de molécule comme IL-1, soit par la production intrarénale de produits de dégradation lors d'un déséquilibre des systèmes de la coagulation et de la fibrinolyse. L'ÉPO (comme la rHuEpo) peut aussi avoir un effet direct ou indirect sur la synthèse des enzymes fibrinolytiques telles que l'urokinase, par les cellules épithéliales glomérulaires.

A.D.
B.Y.L.K.
R.G.

1. Adamson JW, Vapnek D. Recombinant erythropoietin to improve athletic performance. *N Engl J Med* 1991 ; 324 : 698-9.
2. Ramotar JE. Cyclist's deaths linked to erythropoietin. *Phys Sports Med* 1990 ; 18 : 48-50.
3. Gareau R, Audran M, Baynes RD, Flowers CH, Duvallet A, Senecal L, Brisson GR. Erythropoietin abuse in athlete. *Nature* 1996 ; 380 : 113.
4. Gareau R, Chénard C, Brisson GR, Ayotte C, Gagnon MG, Audran M, Thellend C, Chanal JL. Transferrin soluble receptor: A possible probe for detection of erythropoietin abuse by athletes. *Horm Metab Res* 1994 ; 26 : 311-2.
5. Gareau R, Brisson GR, Ayotte C, Dubé J, Caron C. Erythropoietin doping in athletes: possible detection through measurement of fibrinolytic products. *Thromb Haemost* 1992 ; 68 : 481-2.
6. Gareau R, Gagnon MG, Ayotte C, Chénard C, Brisson GR. rHuEpo increases urinary excretion of fibrin degradation products in haemodialyzed patients. *Thromb Haemost* 1993 ; 70 : 373-4.
7. Gareau R, Chénard C, Brisson GR, Gagnon MG, Audran M, Richalet JP. Discrimination possible entre entraînement en altitude et dopage à l'érythropoïétine. *Sci Sports* 1995 ; 10 : 81-2.