

L'ÉRYTHROPOÏÉTINE : QUEL AVENIR ?

Bruno Varet

L'histoire de l'érythropoïétine s'est brutalement accélérée il y a dix ans avec la publication du clonage de son gène. Celui-ci avait, de fait, été réalisé un an plus tôt, mais la découverte avait été tenue secrète pour des raisons industrielles. Ce clonage avait été rendu possible, d'abord par la purification à l'homogénéité de la protéine à partir d'urines de centaines de malades aplasiques par Eugène Goldwasser en 1977, puis grâce aux progrès de la biologie moléculaire ; la molécule complète, fortement glycolysée, n'avait jusque-là été séquencée que partiellement. Dès 1988, l'érythropoïétine était mise sur le marché en France, puis dans d'autres pays, pour le traitement des anémies de l'insuffisance rénale chronique chez le sujet dialysé. La même année, *médecine/sciences* publiait un premier *article de synthèse* sur le sujet [1].

L'article de Catherine Lacombe et de Patrick Mayeux [2] (*p. 947 de ce numéro*) fait le point sept ans plus tard sur les progrès des connaissances dans le domaine. Entre temps, une étape nouvelle a été franchie avec le clonage d'une chaîne du récepteur de l'érythropoïétine. C'est d'ailleurs à ce récepteur, à sa physiologie et à sa pathologie que Catherine Lacombe et Patrick Mayeux consacrent l'essentiel de leur article. Une part importante est également donnée aux nouvelles possibilités thérapeutiques. Le traitement a en effet été rapidement étendu aux anémies des insuffisants rénaux au stade de pré-dialyse, la voie sous-cutanée remplaçant avantageusement la voie intraveineuse, puis à certaines anémies du SIDA, d'autres indications restant plus discutées.

Enfin cet article fait le point sur les nombreux progrès réalisés dans le domaine de la physiologie de l'érythropoïétine et de sa régulation...

Peut-on pour autant considérer que l'histoire scientifique de l'érythropoïétine, après avoir atteint son apogée entre 1985 et 1995, va maintenant décliner ? Ce n'est probablement pas le cas, car de nombreuses questions restent, en fait, sans réponses.

Régulation de la production de l'érythropoïétine

La nature du système de mesure des variations de la pression tissulaire en oxygène et les modalités de la transmission du message entre ce système de mesure et les zones de régulation du gène de l'érythropoïétine restent à identifier. L'érythropoïétine est le seul « facteur de croissance hématopoïétique » pour lequel un *stimulus* précis est démontré : la concentration tissulaire en oxygène. Il serait donc particulièrement intéressant, non seulement pour l'érythropoïèse, mais sans doute pour la physiologie d'autres lignées myéloïdes, d'identifier les étapes de cette régulation. La localisation de la production préférentielle de l'érythropoïétine en hypoxie, au voisinage des tubules rénaux proximaux, était *a posteriori* logique, puisque c'est là que se produit la plus grande consommation d'oxygène de l'organisme (par gramme de tissu) pour la réabsorption du sodium. Néanmoins, il est à peu près certain que ce ne sont pas des cellules tubulaires elles-mêmes mais des cellules interstitielles, probablement une sous-population de fibroblastes [2], qui produisent l'érythropoïétine

ADRESSE ET TIRÉS À PART

B. Varet : *professeur d'hématologie, chef du service d'hématologie-adultes au groupe hospitalier Necker-Enfants-Malades et Ura Cnrs 1461. Hôpital Necker-Enfants-Malades, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris Cedex 15, France.*

en cas d'hypoxie. Il serait logique de penser que ce sont les cellules tubulaires proximales qui perçoivent les variations de pression partielle en oxygène, mais il faut alors envisager un messenger intercellulaire qui transmettrait l'information aux cellules péritubulaires qui produisent l'érythropoïétine. Il faudrait sans doute pouvoir obtenir des cultures, d'une part, de cellules tubulaires proximales et, d'autre part, de cellules fibroblastiques interstitielles, pour pouvoir étudier de plus près ces questions. Il faudrait aussi identifier précisément le système biochimique responsable de la perception des variations de pression partielle en oxygène (pO_2). En effet, il ne semble pas que les travaux initialement encourageants de Goldberg *et al.*, décrivant une protéine héminique comme capteur de la pO_2 , aient eu de suite (*voir* [2]). Dans le même ordre d'idées, il est surprenant de constater que ce sont bien les cellules tumorales rénales d'origine tubulaire qui sécrètent de façon inappropriée l'érythropoïétine dans les cancers du rein avec polyglobulie [2], alors que ces cellules ne sont pas le siège de la sécrétion physiologique de l'érythropoïétine en hypoxie. On ne peut cependant pas exclure que les cellules tubulaires normales assurent à l'état basal une sécrétion d'érythropoïétine minimale et difficilement décelable.

Rôle de l'érythropoïétine dans la différenciation myéloïde

Le mécanisme par lequel l'érythropoïétine intervient dans la différenciation progressive des cellules hématopoïétiques reste mystérieux, comme d'ailleurs celui de l'ensemble des facteurs de croissance hématopoïétiques. Dans la mesure où l'érythropoïétine représente le prototype de ces facteurs de croissance et où la physiologie de la lignée érythroïde est, de loin, la mieux connue de toutes les lignées myéloïdes, il s'agit certainement d'un modèle privilégié. Il est clair que l'érythropoïétine est essentiellement active sur les cellules prêtes à recevoir son message de différenciation définitive en induisant,

par l'intermédiaire du contact avec son récepteur, leur prolifération et leur différenciation (que ce soit par un mécanisme actif ou par une inhibition de la mort programmée en l'absence d'érythropoïétine [2]). Mais il est probable que l'action de l'érythropoïétine ne se limite pas à ces cellules programmées pour devenir des érythroblastes et que, comme d'autres facteurs de croissance hématopoïétiques, elle influe également sur la détermination des cellules qui ont conservé plusieurs potentialités. On ne sait toujours pas, en effet, comment une cellule encore pluripotentielle, par exemple vers les lignages érythroblastique et mégacaryocytaire, et qui présente plusieurs types de récepteurs de facteurs de croissance à sa membrane, utilise les signaux qu'elle reçoit sous forme de liaison de ces récepteurs à leur ligand, pour se différencier définitivement vers tel ou tel lignage myéloïde. Ces questions fondamentales sont très difficiles à aborder au plan expérimental, surtout dans les cellules normales. Des informations intéressantes sont apportées par les observations de compétitions entre les couples récepteurs-ligands dans une même lignée cellulaire [3]. Il n'est pas certain, cependant, que l'on puisse extrapoler de ces lignées cellulaires malignes à la physiologie. La dissection des mécanismes de la transmission des signaux induits par le contact entre le récepteur et son facteur de croissance, signaux qui finalement permettent l'activation des gènes nécessaires à la différenciation, est sans doute un des moyens d'éclairer ce problème. Ce champ est actuellement en très rapide développement.

Applications thérapeutiques

Trois voies de recherche peuvent être identifiées.

- **L'utilisation de l'érythropoïétine « physiologique »**, produite à partir du gène normal et injectée par voie parentérale, a encore de beaux jours devant elle. La principale leçon des très nombreux essais qui ont été réalisés dans diverses situations, en

dehors de l'anémie de l'insuffisance rénale, est que le traitement par l'érythropoïétine recombinante n'est généralement pas efficace lorsque la concentration d'érythropoïétine sérique du patient est déjà très élevée. Cette notion est rassurante pour le physiologiste, et représente un guide pour les utilisateurs potentiels. L'exemple le plus récent est apporté par l'extension de l'indication aux anémies observées chez des patientes traitées par le cisplatine pour des cancers du sein et de l'ovaire, car il a été montré très récemment que ce médicament entraînait, effectivement, une anémie par déficit en érythropoïétine [4]. Une autre orientation forte est prévisible : la mise en évidence d'avantages coût/efficacité, dans la mesure où l'érythropoïétine reste un médicament extrêmement cher. Ainsi, il est bien établi que les injections d'érythropoïétine permettent, chez des patient(e)s de faible surface corporelle et à la concentration d'hémoglobine à la limite inférieure de la normale, de ramener l'hématocrite à une valeur supérieure à celle que l'on obtient par le seul traitement martial. Cette pratique permet, en situation préchirurgicale, de recueillir des culots globulaires plus nombreux, en prévision d'une autotransfusion. Encore faut-il que l'indication chirurgicale justifie ce recueil, et l'expérience montre qu'un grand nombre de globules rouges d'autotransfusion ne sont pas utilisés et sont finalement jetés [5]. Un champ potentiellement prometteur est à explorer plus systématiquement : celui de l'utilisation simultanée de l'érythropoïétine et d'un autre facteur de croissance hématopoïétique recombinant. Dans ce domaine, les données physiologiques ne sont pas suffisamment bien établies pour guider le thérapeute ou pour permettre au physiologiste d'apporter des explications aux effets observés. Il est ainsi surprenant de constater que, alors que l'érythropoïétine seule est peu efficace dans les syndromes myélodysplasiques (*voir* [2]), l'association d'érythropoïétine et de G-CSF (*granulocyte-colony stimulating factor*) permet d'obtenir des résultats beaucoup plus significatifs [6].

• **L'érythropoïétine peut-elle être modifiée génétiquement pour être rendue plus efficace que l'érythropoïétine naturelle ?**

En l'absence de structure dans l'espace bien établie faute de cristallisation (voir [2]), une telle « amélioration » ne peut être recherchée qu'en testant systématiquement l'activité physiologique d'érythropoïétines obtenues à partir de gènes mutés. Dans l'hypothèse où un tel gène muté produisant une érythropoïétine plus efficace serait identifié, il faudrait également que l'érythropoïétine recombinante ainsi obtenue ne s'avère pas immunogène. Si ces deux conditions étaient remplies, il faudrait que l'utilisation du produit se traduise par un coût du traitement moins élevé pour justifier les efforts consentis.

• **La délivrance d'érythropoïétine par thérapie génique reste incertaine**

Comme le soulignent Catherine Lacombe et Patrick Mayeux (p. 947 de ce numéro) [2], il faudrait sans doute obtenir un produit dont la concentration soit réglée *in vivo* pour éviter des effets secondaires défavorables. Il faudrait aussi que la protéine soit produite par des cellules à la fois facilement infectables par des rétrovirus défectueux et à très longue durée de vie ; les myoblastes pourraient représenter un bon exemple [7]. Là aussi, seul un bénéfice économique justifierait ce mode d'administration assez complexe, alors que l'érythropoïétine recombinante est facile à administrer à fortes doses par voie sous-cutanée, et avec une posologie aisément adaptée aux résultats recherchés ■

RÉFÉRENCES

1. Varet B, Casadevall N, Lacombe C. L'érythropoïétine. *médecine/sciences* 1988 ; 4 : 366-72.
2. Lacombe C, Mayeux P. L'érythropoïétine. *médecine/sciences* 1995 ; 11 : 947-55.
3. Hermine O, Mayeux P, Titeux M, Mitjavila MJ, Casadevall N, Guichard J, Komatsu N, Suda T, Miura Y, Vainchenker W, Breton-Gorius J. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and erythropoietin act competitively to induce two different programs of differentiation in the human pluripotent line UT-7. *Blood* 1992 ; 80 : 3060-9.
4. Wood PA, Hrushesky WJM. Cisplatin associated anemia : an erythropoietin deficiency syndrome. *J Clin Invest* 1995 ; 95 : 1650-9.
5. Etchason J, Petz L, Keeler E, Callhoun I, Kleinman S, Snider C, Finik A, Brook R. The cost effectiveness of preoperative autologous blood donations. *N Engl J Med* 1995 ; 332 : 719-24.
6. Ganser A. Hematopoietic growth factors in the treatment of the myelodysplastic syndromes. *Curr Op Hematol* 1995 ; 2 : 204-9.
7. Hamamori Y, Samal B, Tian J, Kedej L. Myoblast transfer of human erythropoietin gene in a mouse model of renal failure. *J Clin Invest* 1995 ; 95 : 1808-13.