

UNIVERSITE MOHAMMED V - SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2013

THESE N°: 55

ERYTHROPOÏÉTINE :
DE LA PHYSIOLOGIE AUX APPLICATIONS

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. Wilfried Kocou AGONNOUDE

Né le 22 Avril 1981 à Kandî (Bénin)

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : EPO – r-Hu EPO – Anémie – Hypoxie – Dopage.

JURY

Mme. S. TELLAL

Professeur de Biochimie

PRESIDENTE

Mme. N. MESSAOUDI

Professeur Agrégé d'Hématologie Biologique

RAPPORTEUR

Mr. A. MASRAR

Professeur d'Hématologie Biologique

Mme. M. CHADLI

Professeur Agrégé de Microbiologie

JUGES



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

- 1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ**
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

- Doyen par intérim : Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Mars, Avril et Septembre 1980

1.

Mai et Octobre 1981

- | | |
|-----------------------------|-----------------------------|
| 2. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih | Chirurgie Cardio-Vasculaire |
| 3. Pr. TAOBANE Hamid* | Chirurgie Thoracique |

Mai et Novembre 1982

- | | |
|---------------------------------|------------------------|
| 4. Pr. ABROUQ Ali* | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 5. Pr. BENSOUHA Mohamed | Anatomie |
| 6. Pr. BENOSMAN Abdellatif | Chirurgie Thoracique |
| 7. Pr. LAHBABI Naïma ép. AMRANI | Physiologie |

Novembre 1983

- | | |
|----------------------------------|----------------|
| 8. Pr. BELLAKHDAR Fouad | Neurochirurgie |
| 9. Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI | Rhumatologie |

Décembre 1984

- | | |
|--------------------------------------|-------------------------|
| 10. Pr. BOUCETTA Mohamed* | Neurochirurgie |
| 11. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie |
| 12. Pr. MAAOUNI Abdelaziz | Médecine Interne |
| 13. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation |
| 14. Pr. SETTAF Abdellatif | Chirurgie |



Novembre et Décembre 1985

15. Pr. BENJELLOUN Halima
16. Pr. BENS Aid Younes
17. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
18. Pr. IRAQI Ghali
- 19.

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Pneumo-phtisiologie

Janvier, Février et Décembre 1987

20. Pr. AJANA Ali
21. Pr. CHAHED OUAZZANI Houria ép. TAOBANE
22. Pr. EL FASSY Fihri Mohamed Taoufiq
23. Pr. EL HAITEM Naïma
24. Pr. EL YAACOUBI Moradh
25. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
26. Pr. LACHKAR Hassan
27. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Cardiologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

28. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
29. Pr. DAFIRI Rachida
30. Pr. HERMAS Mohamed
31. Pr. TOLOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

32. Pr. ADN AOUI Mohamed
33. Pr. AOUNI Mohamed
34. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
35. Pr. CHAD Bouziane
36. Pr. CHKOFF Rachid
37. Pr. HACHIM Mohammed*
38. Pr. KHARBACH Aïcha
39. Pr. MANSOURI Fatima
40. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda
41. Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine Interne
Médecine Interne
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Anesthésie Réanimation

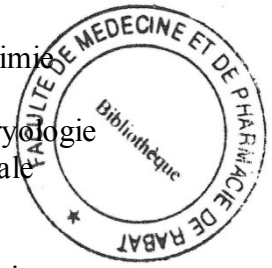
Février Avril Juillet et Décembre 1991

42. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
43. Pr. AZZOUZI Abderrahim
44. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM
45. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
46. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
47. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif
48. Pr. BENS OUDA Yahia
49. Pr. BERRAHO Amina
50. Pr. BEZZAD Rachid

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique

51. Pr. CHABRAOUI Layachi
52. Pr. CHERRAH Yahia
53. Pr. CHOKAIRI Omar
54. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
55. Pr. KHATTAB Mohamed
56. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH
57. Pr. TAOUFIK Jamal

Biochimie et Chimie
 Pharmacologie
 Histologie Embryologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Pharmacologie
 Chimie thérapeutique



Décembre 1992

58. Pr. AHALLAT Mohamed
59. Pr. BENSOUA Adil
60. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
61. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
62. Pr. CHRAIBI Chafiq
63. Pr. DAOUDI Rajae
64. Pr. DEHAYNI Mohamed*
65. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
66. Pr. FELLAT Rokaya
67. Pr. GHAFIR Driss*
68. Pr. JIDDANE Mohamed
69. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
70. Pr. TAGHY Ahmed
71. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Gastro-Entérologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Neurochirurgie
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Anatomie
 Gynécologie Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie

Mars 1994

72. Pr. AGNAOU Lahcen
73. Pr. BENCHERIFA Fatiha
74. Pr. BENJAAFAR Nouredine
75. Pr. BENJELLOUN Samir
76. Pr. BEN RAIS Nozha
77. Pr. CAOUI Malika
78. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
79. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
80. Pr. EL AOUAD Rajae
81. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
82. Pr. EL HASSANI My Rachid
83. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
84. Pr. ERROUGANI Abdelkader
85. Pr. ESSAKALI Malika
86. Pr. ETTAYEBI Fouad
87. Pr. HADRI Larbi*
88. Pr. HASSAM Badredine
89. Pr. IFRINE Lahssan
90. Pr. JELTHI Ahmed
91. Pr. MAHFOUD Mustapha

Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Radiothérapie
 Chirurgie Générale
 Biophysique
 Biophysique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Gynécologie Obstétrique
 Immunologie
 Traumato-Orthopédie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Immunologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Médecine Interne
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique
 Traumatologie – Orthopédie

92. Pr. MOUDENE Ahmed*
93. Pr. OULBACHA Said
94. Pr. RHRAB Brahim
95. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR
- 96.

Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie – Obstétrique
 Dermatologie



Mars 1994

97. Pr. ABBAR Mohamed*
98. Pr. ABDELHAK M'barek
99. Pr. BELAIDI Halima
100. Pr. BRAHMI Rida Slimane
101. Pr. BENTAHILA Abdelali
102. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
103. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
104. Pr. CHAMI Ilham
105. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
106. Pr. EL ABBADI Najia
107. Pr. HANINE Ahmed*
108. Pr. JALIL Abdelouahed
109. Pr. LAKHDAR Amina
110. Pr. MOUANE Nezha

Urologie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Neurologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Gynécologie – Obstétrique
 Traumatologie – Orthopédie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Neurochirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie

Mars 1995

111. Pr. ABOUQUAL Redouane
112. Pr. AMRAOUI Mohamed
113. Pr. BAIDADA Abdelaziz
114. Pr. BARGACH Samir
115. Pr. BEDDOUCHE Amoqrane*
116. Pr. CHAARI Jilali*
117. Pr. DIMOU M'barek*
118. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
119. Pr. EL MESNAOUI Abbas
120. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
121. Pr. FERHATI Driss
122. Pr. HASSOUNI Fadil
123. Pr. HDA Abdelhamid*
124. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
125. Pr. IBRAHIMY Wafaa
126. Pr. MANSOURI Aziz
127. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
128. Pr. SEFIANI Abdelaziz
129. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gynécologie Obstétrique
 Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
 Cardiologie
 Urologie
 Ophtalmologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Génétique
 Réanimation Médicale

Décembre 1996

- 130. Pr. AMIL Touriya*
- 131. Pr. BELKACEM Rachid
- 132. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
- 133. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
- 134. Pr. GAOUZI Ahmed
- 135. Pr. MAHFOUDI M'barek*
- 136. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
- 137. Pr. MOHAMMADI Mohamed
- 138. Pr. MOULINE Soumaya
- 139. Pr. OUADGHIRI Mohamed
- 140. Pr. OUZEDDOUN Naima
- 141. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

- 142. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
- 143. Pr. BEN AMAR Abdesselem
- 144. Pr. BEN SLIMANE Lounis
- 145. Pr. BIROUK Nazha
- 146. Pr. CHAOUIR Souad*
- 147. Pr. DERRAZ Said
- 148. Pr. ERREIMI Naima
- 149. Pr. FELLAT Nadia
- 150. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
- 151. Pr. HAIMEUR Charki*
- 152. Pr. KADDOURI Nouredine
- 153. Pr. KOUTANI Abdellatif
- 154. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
- 155. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
- 156. Pr. NAZI M'barek*
- 157. Pr. OUAHABI Hamid*
- 158. Pr. TAOUFIQ Jallal
- 159. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

- 160. Pr. AFIFI RAJAA
- 161. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
- 162. Pr. ALOUANE Mohammed*
- 163. Pr. BENOMAR ALI
- 164. Pr. BOUGTAB Abdesslam
- 165. Pr. ER RIHANI Hassan
- 166. Pr. EZZAITOUNI Fatima
- 167. Pr. LAZRAK Khalid *

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumo-phtisiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Urologie
Neurologie
Radiologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Cardiologie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-Laryngologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie



Novembre 1998

168. Pr. BENKIRANE Majid*
169. Pr. KHATOURI ALI*
170. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Janvier 2000

171. Pr. ABID Ahmed*
172. Pr. AIT OUMAR Hassan
173. Pr. BENCHERIF My Zahid
174. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
175. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
176. Pr. CHAOUI Zineb
177. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
178. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
179. Pr. EL FTOUH Mustapha
180. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
181. Pr. EL OTMANY Azzedine
182. Pr. HAMMANI Lahcen
183. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
184. Pr. ISMAILI Hassane*
185. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
186. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
187. Pr. TACHINANTE Rajae
188. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

189. Pr. AIDI Saadia
190. Pr. AIT OURHROUI Mohamed
191. Pr. AJANA Fatima Zohra
192. Pr. BENAMR Said
193. Pr. BENCHEKROUN Nabiha
194. Pr. CHERTI Mohammed
195. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
196. Pr. EL HASSANI Amine
197. Pr. EL IDGHIRI Hassan
198. Pr. EL KHADER Khalid
199. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
200. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
201. Pr. HSSAIDA Rachid*
202. Pr. LAHLOU Abdou
203. Pr. MAFTAH Mohamed*
204. Pr. MAHASSINI Najat
205. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
206. Pr. NASSIH Mohamed*
207. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique




Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2001

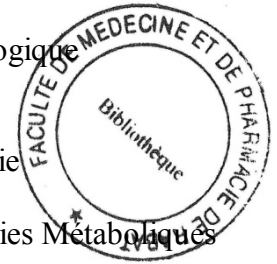
208. Pr. ABABOU Adil
209. Pr. BALKHI Hicham*
210. Pr. BELMEKKI Mohammed
211. Pr. BENABDELJILIL Maria
212. Pr. BENAMAR Loubna
213. Pr. BENAMOR Jouda
214. Pr. BENELBARHDADI Imane
215. Pr. BENNANI Rajae
216. Pr. BENOUACHANE Thami
217. Pr. BENYOUSSEF Khalil
218. Pr. BERRADA Rachid
219. Pr. BEZZA Ahmed*
220. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
221. Pr. BOUHOUCHE Rachida
222. Pr. BOUMDIN El Hassane*
223. Pr. CHAT Latifa
224. Pr. CHELLAOUI Mounia
225. Pr. DAALI Mustapha*
226. Pr. DRISSI Sidi Mourad*
227. Pr. EL HAJOUJI Ghziel Samira
228. Pr. EL HIJRI Ahmed
229. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
230. Pr. EL MADHI Tarik
231. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
232. Pr. EL OUNANI Mohamed
233. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
234. Pr. ETTAIR Said
235. Pr. GAZZAZ Miloudi*
236. Pr. GOURINDA Hassan
237. Pr. HRORA Abdelmalek
238. Pr. KABBAJ Saad
239. Pr. KABIRI EL Hassane*
240. Pr. LAMRANI Moulay Omar
241. Pr. LEKEHAL Brahim
242. Pr. MAHASSIN Fattouma*
243. Pr. MEDARHRI Jalil
244. Pr. MIKDAME Mohammed*
245. Pr. MOHSINE Raouf
246. Pr. NOUINI Yassine
247. Pr. SABBAH Farid
248. Pr. SEFIANI Yasser
249. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

- 
- Anesthésie-Réanimation
 - Anesthésie-Réanimation
 - Ophtalmologie
 - Neurologie
 - Néphrologie
 - Pneumo-phtisiologie
 - Gastro-Entérologie
 - Cardiologie
 - Pédiatrie
 - Dermatologie
 - Gynécologie Obstétrique
 - Rhumatologie
 - Anatomie
 - Cardiologie
 - Radiologie
 - Radiologie
 - Radiologie
 - Chirurgie Générale
 - Radiologie
 - Gynécologie Obstétrique
 - Anesthésie-Réanimation
 - Neuro-Chirurgie
 - Chirurgie-Pédiatrique
 - Ophtalmologie
 - Chirurgie Générale
 - Radiologie
 - Pédiatrie
 - Neuro-Chirurgie
 - Chirurgie-Pédiatrique
 - Chirurgie Générale
 - Anesthésie-Réanimation
 - Chirurgie Thoracique
 - Traumatologie Orthopédie
 - Chirurgie Vasculaire Périphérique
 - Médecine Interne
 - Chirurgie Générale
 - Hématologie Clinique
 - Chirurgie Générale
 - Urologie
 - Chirurgie Générale
 - Chirurgie Vasculaire Périphérique
 - Pédiatrie

Décembre 2002

250. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
251. Pr. AMEUR Ahmed *
252. Pr. AMRI Rachida
253. Pr. AOURARH Aziz*
254. Pr. BAMOU Youssef *
255. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
256. Pr. BENBOUAZZA Karima
257. Pr. BENZEKRI Laila
258. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
259. Pr. BERNOUSSI Zakiya
260. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya
261. Pr. CHOHO Abdelkrim *
262. Pr. CHKIRATE Bouchra
263. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
264. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
265. Pr. EL BARNOUSSI Leila
266. Pr. EL HAOURI Mohamed *
267. Pr. EL MANSARI Omar*
268. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
269. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
270. Pr. HADDOUR Leila
271. Pr. HAJJI Zakia
272. Pr. IKEN Ali
273. Pr. ISMAEL Farid
274. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
275. Pr. KRIOUILE Yamina
276. Pr. LAGHMARI Mina
277. Pr. MABROUK Hfid*
278. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
279. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
280. Pr. MOUSTAINE My Rachid
281. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
282. Pr. OUIJILAL Abdelilah
283. Pr. RACHID Khalid *
284. Pr. RAISS Mohamed
285. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
286. Pr. RHOU Hakima
287. Pr. SIAH Samir *
288. Pr. THIMOU Amal
289. Pr. ZENTAR Aziz*

- Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Rhumatologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Gynécologie Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale



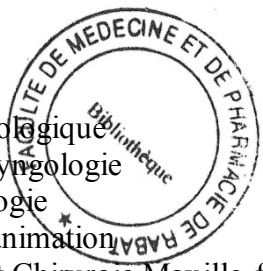
PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

290. Pr. ABDELLAH El Hassan
291. Pr. AMRANI Mariam
292. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
293. Pr. BENKIRANE Ahmed*
294. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
295. Pr. BOULAADAS Malik
296. Pr. BOURAZZA Ahmed*
297. Pr. CHAGAR Belkacem*
298. Pr. CHERRADI Nadia
299. Pr. EL FENNI Jamal*
300. Pr. EL HANCI ZAKI
301. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
302. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
303. Pr. HACHI Hafid
304. Pr. JABOUIRIK Fatima
305. Pr. KARMANE Abdelouahed
306. Pr. KHABOUZE Samira
307. Pr. KHARMAZ Mohamed
308. Pr. LEZREK Mohammed*
309. Pr. MOUGHIL Said
310. Pr. SASSENOU ISMAIL*
311. Pr. TARIB Abdelilah*
312. Pr. TIJAMI Fouad
313. Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

314. Pr. ABBASSI Abdellah
315. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
316. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
317. Pr. ALLALI Fadoua
318. Pr. AMAZOUZI Abdellah
319. Pr. AZIZ Noureddine*
320. Pr. BAHIRI Rachid
321. Pr. BARKAT Amina
322. Pr. BENHALIMA Hanane
323. Pr. BENHARBIT Mohamed
324. Pr. BENYASS Aatif
325. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
326. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
327. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
328. Pr. EL HAMZAOUI Sakina
329. Pr. HAJJI Leila
330. Pr. HESSISSEN Leila

- 
- Ophtalmologie
 - Anatomie Pathologique
 - Oto-Rhino-Laryngologie
 - Gastro-Entérologie
 - Anesthésie Réanimation
 - Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 - Neurologie
 - Traumatologie Orthopédie
 - Anatomie Pathologique
 - Radiologie
 - Gynécologie Obstétrique
 - Pédiatrie
 - Cardiologie
 - Chirurgie Générale
 - Pédiatrie
 - Ophtalmologie
 - Gynécologie Obstétrique
 - Traumatologie Orthopédie
 - Urologie
 - Chirurgie Cardio-Vasculaire
 - Gastro-Entérologie
 - Pharmacie Clinique
 - Chirurgie Générale
 - Cardiologie

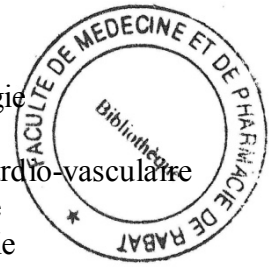
- Chirurgie Réparatrice et Plastique
- Chirurgie Générale
- Microbiologie
- Rhumatologie
- Ophtalmologie
- Radiologie
- Rhumatologie
- Pédiatrie
- Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
- Ophtalmologie
- Cardiologie
- Ophtalmologie
- Ophtalmologie
- Biophysique
- Microbiologie
- Cardiologie
- Pédiatrie

331. Pr. JIDAL Mohamed*
 332. Pr. KARIM Abdelouahed
 333. Pr. KENDOUCI Mohamed*
 334. Pr. LAAROUSSI Mohamed
 335. Pr. LYAGOUBI Mohammed
 336. Pr. NIAMANE Radouane*
 337. Pr. RAGALA Abdelhak
 338. Pr. SBIHI Souad
 339. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
 340. Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 425. Pr. AKJOUJ Said*
 427. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 428. Pr. BENCHEIKH Razika
 429. Pr. BIYI Abdelhamid*
 430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 432. Pr. CHEIKHAOUI Younes
 433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 434. Pr. DOGHMI Nawal
 435. Pr. ESSAMRI Wafaa
 436. Pr. FELLAT Ibtissam
 437. Pr. FAROUDY Mamoun
 438. Pr. GHADOUANE Mohammed*
 439. Pr. HARMOUCHE Hicham
 440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 442. Pr. JROUNDI Laila
 443. Pr. KARMOUNI Tariq
 444. Pr. KILI Amina
 445. Pr. KISRA Hassan
 446. Pr. KISRA Mounir
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 455. Pr. SEFIANI Sana
 456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. TELLAL Saida*

Radiologie
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique



Rhumatologie
 Radiologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Gastro-entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie

458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

458.

459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid

460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid

461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *

462. Pr. BAITE Abdelouahed *

463. Pr. TOUATI Zakia

464. Pr. OUZZIF Ez zohra *

465. Pr. BALOUCH Lhousaine *

466. Pr. SELKANE Chakir *

467. Pr. EL BEKKALI Youssef *

468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *

469. Pr. EL ABSI Mohamed

470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *

471. Pr. ACHOUR Abdessamad *

472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq *

473. Pr. GHARIB Noureddine

474. Pr. TABERKANET Mustafa *

475. Pr. ISMAILI Nadia

476. Pr. MASRAR Azlarab

477. Pr. RABHI Monsef *

478. Pr. MRABET Mustapha *

479. Pr. SEKHSOKH Yessine *

480. Pr. SEFFAR Myriame

481. Pr. LOUZI Lhousain *

482. Pr. MRANI Saad *

483. Pr. GANA Rachid

484. Pr. ICHOU Mohamed *

485. Pr. TACHFOUTI Samira

486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine

487. Pr. MELLAL Zakaria

488. Pr. AMMAR Haddou *

489. Pr. AOUI Sarra

490. Pr. TLIGUI Houssain

491. Pr. MOUTAJ Redouane *

492. Pr. ACHACHI Leila

493. Pr. MARC Karima

494. Pr. BENZIANE Hamid *

495. Pr. CHERKAOUI Naoual *

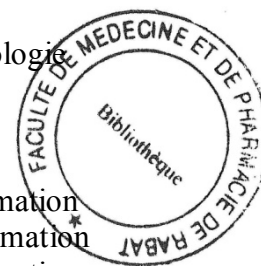
496. Pr. EL OMARI Fatima

497. Pr. MAHI Mohamed *

498. Pr. RADOUANE Bouchaib *

499. Pr. KEBDANI Tayeb

Pneumo – Phtisiologie



Anesthésie réanimation

Anesthésier réanimation *

Anesthésie réanimation

Anesthésie réanimation

Cardiologie

Biochimie

Biochimie

Chirurgie cardio vasculaire

Chirurgie cardio vasculaire

Chirurgie cardio vasculaire

Chirurgie générale

Chirurgie générale

Chirurgie générale

Chirurgie générale

Chirurgie plastique

Chirurgie vasculaire périphérique

Dermatologie

Hématologie biologique

Médecine interne

Médecine préventive santé publique et hygiène

Microbiologie

Microbiologie

Microbiologie

Virologie

Neuro chirurgie

Oncologie médicale

Ophtalmologie

Ophtalmologie

Ophtalmologie

ORL

Parasitologie

Parasitologie

Parasitologie

Pneumo phtisiologie

Pneumo phtisiologie

Pharmacie clinique

Pharmacie galénique

Psychiatrie

Radiologie

Radiologie

Radiothérapie

500. Pr. SIFAT Hassan *
501. Pr. HADADI Khalid *
502. Pr. ABIDI Khalid
503. Pr. MADANI Naoufel
504. Pr. TANANE Mansour *
505. Pr. AMHAJJI Larbi *

Décembre 2008

Pr TAHIRI My El Hassan*
Pr ZOUBIR Mohamed*

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes
Pr. AZENDOUR Hicham *
Pr. BELYAMANI Lahcen *
Pr. BOUHSAIN Sanae *
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. LAMSAOURI Jamal *
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. AMAHZOUNE Brahim *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
Pr. BOUNAIM Ahmed *
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. CHTATA Hassan Toufik *
Pr. BOUI Mohammed *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. FATHI Khalid
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. DOGHMI Kamal *
Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. ENNIBI Khalid *
Pr. EL OUENNASS Mostapha
Pr. ZOUHAIR Said*
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. AKHADDAR Ali *
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AGADR Aomar *
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. MESKINI Toufik
Pr. KABIRI Meryem
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
Pr. BASSOU Driss *
Pr. ALLALI Nazik

Radiothérapie
Radiothérapie
Réanimation médicale
Réanimation médicale
Traumatologie orthopédie
Traumatologie orthopédie



Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation

Anatomie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Biochimie
Cardiologie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Chirurgie Cardio-vasculaire
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Dermatologie
Gastro-entérologie
Gynécologie obstétrique
Hématologie biologique
Hématologie biologique
Hématologie clinique
Médecine interne
Médecine interne
Microbiologie
Microbiologie
Microbiologie
Neuro-chirurgie
Neurologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Radiologie
Radiologie

Pr. NASSAR Ittimade
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. AMINE Bouchra
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
Pr. KADI Said *


Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. CHERRADI Ghizlan
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. ALILOU Mustapha
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. BOUSSIF Mohamed*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. RAISSOUNI Zakaria*
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. LEZREK Mounir
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. LAMALMI Najat
Pr. ZOUAIDIA Fouad
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. CHADLI Mariama*

Mai 2012

Pr. Abdelouahed AMRANI
Pr. Mounir ER-RAJI
Pr. Mouna EL ALAOUI MHAMDI
Pr. Ahmed JAHID
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. RAISSOUNI Maha*
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. BENCHEBBA Drissi*

Radiologie
Rhumatologie
Rhumatologie
Traumatologie orthopédique
Traumatologie orthopédique




Médecine interne
Gastro entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie réanimation
Radiologie
Radiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Médecine aérologique
Chirurgie plastique et réparatrice
Chirurgie pédiatrique
Urologie
Chirurgie générale
Traumatologie Orthopédie
ORL
Ophtalmologie
Hématologie
Anatomie pathologique
Anatomie pathologique
Physiologie
Biochimie chimie
Microbiologie

Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Cardiologie
Médecine Interne
Psychiatrie
Psychiatrie
Pneumophtisiologie
Traumatologie Orthopédique

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES
PROFESSEURS

1. Pr. ABOUDRAR Saadia
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima
3. Pr. ALAOUI KATIM
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
5. Pr. ANSAR M'hammed
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed
9. Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
10. Pr. DAKKA Taoufiq
11. Pr. DRAOUI Mustapha
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen
13. Pr. ETTAIB Abdelkader
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine
17. Pr. KABBAJ Ouafae
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine
19. Pr. REDHA Ahlam
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE M^{ed}
21. Pr. TOUATI Driss
22. Pr. ZAHIDI Ahmed
23. Pr. ZELLOU Amina

- 
- Physiologie
Biochimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Applications Pharmaceutiques
Génétique Humaine
Microbiologie
Biochimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Chimie Organique
Biotechnologie
Biochimie
Biologie
Biochimie
Chimie Organique
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

* *Enseignants Militaires*

A decorative border with a repeating geometric pattern of diamonds and squares surrounds the text.

Dédicaces:

Je rends grâce à Dieu pour ses bienfaits dans ma vie.

A mes très chers parents,

Pierre et Béatrice

Pour toutes les souffrances endurées durant ma longue absence,

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, le respect que j'ai pour vous.

Vous vous êtes investi à me transmettre le sens de l'amour, de la responsabilité et de la droiture.

Que ce travail soit le gage de ma reconnaissance et de ma gratitude.

Que Dieu le tout puissant vous bénisse, vous accorde une longue vie, pleine de santé, de bonheur et de joie...

A mes frères et sœurs

*Ulrich, Paulin, Tatiana, Emilie, Françoise, Nadège, Thibaut, Alban,
Olive, Lucrèce.*

Un seul mot MERCI

*Vos prières et conseils ont toujours éclairé mon parcours et guidé mes
choix. Pour tous les moments de bonheur partagés ensemble et tous ceux que
l'on partagera encore.*

*Le plaisir que nous avons à être réunis est le symbole de mon amour
pour vous.*

*Puisse l'aboutissement de ce travail rendre hommage à tous les efforts
consentis.*

Je voudrais vous traduire ici, ma profonde affection.

A la famille DOSSOU-AGONNOUDE

Merci pour tout

Que Dieu vous bénisse et vous comble de toutes ses grâces.

A feu ma cousine Victoire

Tu nous as quittés trop tôt, Que ton âme repose en paix

A mes cousins Hervé, Maurice, ...

Merci pour votre soutien, vos encouragements, vos conseils

Recevez toute ma reconnaissance

A mes neveux et nièces

*Que Dieu veille sur chacun de vous, qu'il vous protège et qu'il vous
accorde une très longue vie pleine de grâce.*

A Monsieur Comlan ZOHOÛN

Merci pour ton aide si précieuse dans l'accomplissement de ce travail.

Que Dieu te bénisse.

Veillez accepter, l'expression de notre reconnaissance.

A Mr/Mme LAKHDAR (Pharmacie Al Qods de Salé) et

Mme HAJJI Selma (Pharmacie Marjane Bouregreg Rabat)

Pour m'avoir ouvert la porte de vos officines à l'apprentissage de la profession. Vos chaleureux accueils, votre constante disponibilité et le dynamisme de votre équipe m'ont bien indiqué le chemin à suivre. Ce travail vous est dédié avec toute ma reconnaissance et mon amitié.

A toutes les amitiés et connaissances liées, pour avoir participé chacun à sa manière à faire de nos rencontres des moments inoubliables.

A tous ceux qui n'ont pu être nommé par oubli, je peux vous garantir toute ma reconnaissance.

Je remercie également toutes celles et tous ceux qui ont directement ou indirectement contribué à la réalisation de ce travail

A decorative border consisting of a repeating geometric pattern of small diamonds and lines, forming a rectangular frame around the page.

Remerciements

A notre Maître et Président de thèse

Madame S. TALLAL

Professeur de Biochimie

Nous avons été touchés par votre bienveillance et votre cordialité

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de notre jury de thèse

Veillez agréer, cher maître, le témoignage de mon profond respect, de ma gratitude et de ma reconnaissance

Merci, cher Maître

A notre Maitre et rapporteur de thèse

Madame N. MESSAOUDI

Professeur agrégé d'Hématologie biologique

Votre sollicitude, vos qualités humaines et professionnelles seront pour nous un exemple dans l'exercice de notre profession.

Votre constante disponibilité, votre sympathie et la richesse de vos remarques ont énormément contribué à l'aboutissement de ce travail.

Vous nous avez consacré votre temps précieux tout au long de la préparation de cette thèse.

Qu'il nous soit permis de vous exprimer toute notre reconnaissance, notre respect et notre grande estime.

A notre maître et juge de thèse

Madame M. CHADLI

Professeur agrégé de Bactériologie

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

La richesse de votre enseignement, votre constante disponibilité tout au long de notre formation et vos qualités humaines nous laissent plein d'admiration.

C'est ici l'occasion pour nous de vous témoigner notre plus haute considération et nos sentiments les plus distingués.

A notre Maître et juge de thèse

Monsieur A. MASRAR

Professeur d'Hématologie biologique

Pour nous avoir fait l'honneur d'accepter de prendre place au sein de ce jury de thèse,

Pour le savoir que vous nous avez transmis au cours de nos études,

Pour avoir pris le temps de commenter et de corriger notre travail,

Veillez trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance cher Maître.



Liste des illustrations



LISTE DES FIGURES

N°	Titre	Page
Figure 1	Structure primaire de l'EPO	6
Figure 2	Modèle de structure tridimensionnelle de l'EPO	8
Figure 3	Schéma explicatif de la synthèse de l'EPO	10
Figure 4	Structure du gène de l'EPO humaine	12
Figure 5	Modèle de régulation par le dioxygène du gène de l'EPO	14
Figure 6	HIF-1 α en situation de normoxie et hypoxie	15
Figure 7	Régulation de l'activité de la protéine HIF-1 α par la concentration intracellulaire en oxygène	16
Figure 8	Régulation du gène de l'EPO	17
Figure 9	Domaines structurels du récepteur de l'EPO	18
Figure 10	Liaison de l'EPO à son récepteur et initiation de la transduction du signal	19
Figure 11	Cellules hématopoïétiques cibles de l'EPO	21
Figure 12	Mécanismes d'action de l'EPO	23
Figure 13	Effets non hématologiques de l'EPO	25
Figure 14	Schéma de fabrication de l'EPO recombinante	28
Figure 15	Propriétés biologiques et biochimiques de la r-Hu EPO et de ses analogues	33

LISTE DES TABLEAUX

Tableau	Titre	Page
Tableau 1	Spécialités de r-Hu EPO commercialisées au Maroc	35
Tableau 2	Spécialités de r-Hu EPO commercialisées en France	36
Tableau 3	Caractéristiques des différentes trousse de dosage d'EPO disponibles avec les valeurs seuils	44
Tableau 4	Équations des modèles utilisés pour le dépistage de l'EPO chez le sportif	60

LISTE DES ABREVIATIONS

Ac	: Anticorps
ADN	: Acide désoxyribonucléique
ADNc	: ADN complémentaire
AMA	: Agence mondiale antidopage
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
ARN	: Acide ribonucléique
ARNm	: ARN messenger
ASCO	: American Society of Clinical Oncology
ASE	: Agent stimulant l'érythropoïèse
ASH	: American Society of Hematology
AFSSAPS	: Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
BFU-E	: Burst Forming Unit- Erythroid
BHE	: Barrière hémato-encéphalique
BHK	: Baby hamster kidney
CD	: Clusters de différenciation
CERA	: Continuous Erythropoiesis receptor activator
CFU-E	: Colony Forming Unit - Erythroid
CFU-GEMM	: Colony Forming Unit Granulocyte / Erythrocyte / Mégacaryocyte /Macrophage
CFU-MK	: Colony Forming Unit Mégacaryocyte
CHO	: Chinese Hamster Ovary
CSH	: Cellule Souche Hématopoïétique

Da	: Dalton
EDTA	: Acide éthylènediaminetétracétique ou acide édétinique
ELISA	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
EMA	: European Medicines Agency
EPO	: Erythropoïétine
EPO-R	: Récepteur à l'érythropoïétine
fI	: Femtolitre
Gly	: Glycine
GM-CSF	: Granulocyte / Monocyte - colony stimulating factor
GR	: Globule Rouge
Hb	: Hémoglobine
HbA	: Hb adulte
Hb F	: Hb foetale
HBS	: HIF-binding site
HIF-1	: Hypoxia-induced factor - 1
HLA	: Human leucocyte antigen
HNF-4	: hepatocyte nuclear factor 4
HRE	: Hypoxia responsive element
HTA	: Hypertension artérielle
IEF	: Isoélectrofocalisation
IFN	: Interféron
IGF	: Insuline like growth factor
IL	: Interleukine

IRC	: Insuffisance Rénale Chronique
IRM	: Imagerie par Résonance Magnétique
JAK	: Janus tyrosine kinase
JH	: JAK-homology
KIE	: Kidney inducibility element
LIE	: Liver inducibility element
LPS	: Lipopolysaccharide
MAP-kinase	: Mitogen activated protein - kinase
NESP	: Novel erythropoiesis stimulating protein
NFS	: Numération formule sanguine
NRE	: Negative regulatory element
NYHA	: New York Heart Association
OMS	: Organisation mondiale de la santé
PI-3K	: Phosphatidylinositol-3 kinase
PHM	: Prix en Etablissement de soins
r-Hu EPO	: Erythropoïétine humaine recombinante
RIA	: Radio immunoassay
RNase	: Ribonucléase
SC	: Sous cutanée
SCF	: Stem cell factor
S.D.R.A	: Syndrome de détresse respiratoire aiguë
SMD	: Syndrome myélodysplasique
SNC	: Système nerveux central
STAT	: Signal transducers and activators of transcription

TAD	: Transfusion autologue différée
TGF- β	: Transforming growth factor- β
TH	: Transfusion homologue
TNF- α	: Tumor necrosis factor- α
UI	: Unité internationale
VHC	: Virus de l'hépatite C
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine
VHL	: Von Hippel-Lindau



Sommaire



Introduction	1
Historique	3
Partie I :Erythropoïétine (EPO) endogène	5
I. Structure de l'EPO	6
II. Les sites de synthèse de l'EPO	9
III. Le contrôle génétique	11
III.1. Le gène de l'EPO	11
III.2. Régulation de la synthèse d'EPO	11
III.2.1. Bases moléculaires de la régulation du gène par l'hypoxie	11
III.2.2. Hypoxie et voie de signalisation	14
III.2.3. Spécificité tissulaire de la production d'EPO	16
IV. Le récepteur de l'EPO (EPO-R)	18
IV.1. Structure	18
IV.2. Les cellules porteuses de l'EPO-R	20
V. Les mécanismes d'action	22
V.1. Sur l'érythropoïèse	22
V.2. Sur d'autres organes	24
Partie II : L'érythropoïétine recombinante La r-Hu EPO	26
I. Les grandes étapes de la production industrielle de l'EPO	27
II. Les différentes EPO commercialisées	29
II.1. Les molécules disponibles	29
II.1.1. Glycosylation et activité in vitro / in vivo	30
II.1.2. Epoétines alfa et bêta	30
II.1.3. Époétine-oméga (ω) et époétine-delta (δ)	31
II.2. Darbépoétine alfa	31
II.3. CERA : Continuous Erythropoiesis Receptor Activator	33
III. Récapitulatif des spécialités commercialisées	35
III.1. Au Maroc	35
III.2. En France	36

IV. Les effets secondaires du traitement par r-Hu-EPO	37
V. Les contre-indications du traitement par r-Hu-EPO	40
VI. Les causes d'inefficacité du traitement par r-Hu-EPO	40
Partie III : Techniques de dosage sanguin de l'EPO.....	41
I. Les variables pré-analytiques	42
II. Les Méthodes de dosage de l'EPO	42
II.1. Le dosage immuno-radiométrique	43
II.2. L'Immuno-dosage par chimiluminescence	43
II.3. Le dosage immuno-enzymatique : (ELISA).....	43
III. Les valeurs de référence de l'EPO	44
Partie IV : Les applications de la r-Hu EPO	45
I. Les applications légales	46
I.1. Les objectifs du traitement	46
I.2. Les précautions à prendre	46
I.3. Les applications de la r-Hu EPO	46
I.3.1. Les anémies	46
I.3.1.1. Les anémies rénales	46
I.3.1.2. Les anémies d'autres origines	49
a. L'anémie en oncologie	49
b. L'anémie des myélodysplasies	51
c. L'anémie chez le nouveau-né prématuré	52
d. Les indications rares	52
I.3.2. La pratique transfusionnelle	53
I.3.2.1. la Transfusion autologue différée	53
I.3.2.2. Les perspectives transfusionnelles	54
I.3.3. Les indications non hématologiques	55
I.3.3.1. EPO dans la schizophrénie	55
I.3.3.2. EPO et la cicatrisation	55
II. les applications illégales de EPO : LE DOPAGE	56
II.1. Définition	56

II.2. Les textes de loi	56
II.3. Le but recherché	57
II.4. Les conséquence sur la santé de l'utilisation inappropriée de l'EPO	57
II.5. Le dépistage chez les sportifs	57
II.5.1. Les méthodes directes urinaires	58
II.5.2. Les marqueurs indirects	59
Conclusion	61
Résumés	
Annexes	
Références bibliographiques	



Introduction



L'EPO est un facteur de croissance médullaire essentiel et spécifique de l'érythropoïèse. C'est une glycoprotéine principalement synthétisée par le rein et par le foie. Sa sécrétion est corrélée à la pression partielle en oxygène au niveau des cellules sécrétrices et donc indirectement à l'hématocrite.

Sa structure a été déterminée en 1985 [1] et la production d'EPO-médicaments a pu être réalisée quelques années plus tard par des méthodes biotechnologiques [2].

Utilisée au départ dans le traitement de l'anémie de l'insuffisance rénale chronique, l'EPO a vu le nombre de ses indications augmenter : anémie des cancers, des tumeurs solides mais également programme de transfusions autologues et chirurgie orthopédique majeure programmée.

Malheureusement, l'EPO est détournée de son utilisation normale à des fins de dopage, par des athlètes soucieux d'augmenter le nombre de leurs GR circulants. C'est le cas de Lance Armstrong qui a été rayé officiellement du palmarès du Tour de France [3].

Les objectifs de notre travail sont:

- de rappeler l'EPO endogène : sa structure, son contrôle génétique, ses modes d'action et la régulation de sa synthèse
- de retracer les grandes lignes de la découverte de l'EPO recombinante
- de présenter les méthodes de dosage de l'EPO
- Enfin on terminera par les principales utilisations licites ou illicites de l'EPO



Historique



C'est en **1905** que Clotilde Deflandre sous la direction de Paul Carnot [4], son directeur de thèse, découvre que l'injection de sérum de lapins anémiques chez des lapins normaux augmentait de façon importante la production de GR chez ces derniers. Le terme hémopoïétine est alors employé avant que celui d'érythropoïétine ne prévale [4].

L'existence d'une régulation hormonale de l'érythropoïèse sera confirmée en **1943** par Krumdieck reprenant l'expérience de Carnot, puis par Kurt Reissmann en **1950** en utilisant une expérience de circulation croisée entre le rat et enfin par Erslev en **1953**. Ce dernier met en évidence la survenue d'une réticulocytose franche chez le lapin sain perfusé avec de grandes quantités de sérum provenant d'un lapin rendu anémique par saignées, confirmant ainsi l'action de cette hormone sur l'érythropoïèse [5]. Sa synthèse rénale a été découverte en **1957** [4].

Le gène de la molécule a été identifié et cloné en **1985**, permettant sa fabrication industrielle. Son utilisation médicale a été approuvée aux États-Unis en **1989** [4].

L'EPO est interdite dans le sport depuis le début des années **1990** car elle était utilisée de façon illicite par certains sportifs afin d'améliorer leur performance [6,7].



Partie I : EPO endogène



Au cours des dernières décennies, des progrès majeurs ont été accomplis dans la compréhension de la structure de l'EPO, ses mécanismes d'action et ses modes de régulation. De ces avancées ont découlées des applications thérapeutiques majeures et de vastes perspectives de recherche sont encore ouvertes. Appartenant à la grande famille des cytokines, l'EPO déclenche, par sa fixation sur son récepteur cellulaire, une cascade d'événements dont l'aboutissement physiologique est le maintien de l'oxygénation tissulaire [8].

I. Structure de l'EPO :

Le gène de l'EPO code pour une séquence peptidique de 193 acides aminés. Son poids moléculaire mesuré est d'environ 30,4 kDa; sa structure comporte environ 40% de carbohydrates. Les 27 premiers acides aminés constituent le peptide signal qui autorise le passage dans le réticulum endoplasmique. Les 165 acides aminés, après la perte du peptide signal et de l'arginine en position 166, constituent la protéine active.

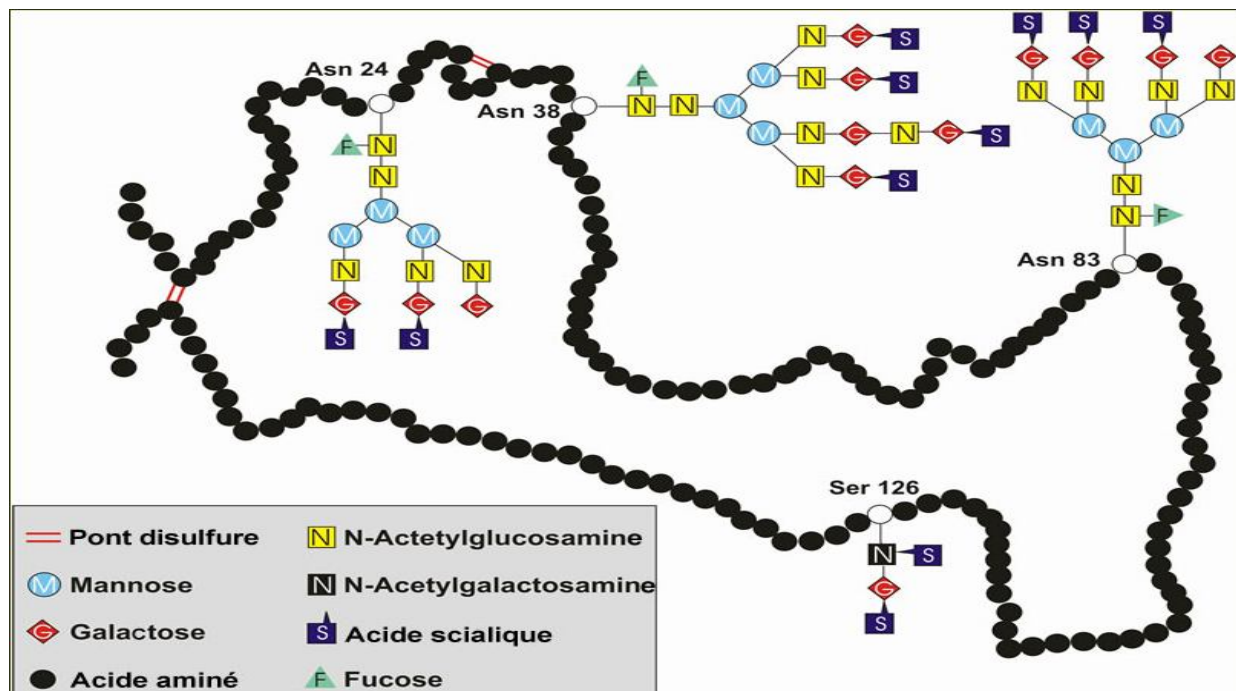


Figure 1: Structure primaire de l'EPO [9].

La molécule mature d'EPO est fortement glycosylée : trois de ces sites correspondent à de la N-glycosylation (Asn 24, 38 et 83) portant des arbres glucidiques relativement importants, et un site de O-glycosylation (Ser 126) dont le motif glucidique est plus petit (**figure1**) [10-13]. La structure des chaînes glycosylées n'est pas identique dans toutes les molécules naturelles d'EPO. En effet, les chaînes sont polyantennées, comportant entre trois et quatre antennes de glycosylation terminées le plus souvent par un acide sialique sur leur extrémité réductrice et contenant des unités N-acétylglucosamine en nombre variable ce qui entraîne l'existence dans le sang d'une population hétérogène de molécules d'EPO [13].

Un modèle de structure tertiaire a été établi par analogie avec d'autres cytokines (**Figure 2**). Ainsi, l'EPO serait formée de 2 couples d'hélices α antiparallèles reliées par deux boucles. Cette structure est stabilisée par deux ponts disulfures dont l'un relie les extrémités amino- et carboxy-terminales. Les quatre hélices et le pont disulfure Cys7-Cys161 sont indispensables pour l'activité biologique, les extrémités amino- et carboxy- terminales peuvent être modifiées sans perte de cette activité [10, 14].

L'activité biologique de la molécule *in vivo* est toujours précédée par une glycosylation. Les galactoses des antennes glycosylées sont mis à nu, en cas de perte des acides sialiques. Ils sont alors reconnus par des récepteurs hépatiques spécifiques et la molécule est très rapidement extraite de la circulation. Cependant, sous cette forme, la molécule est encore active *in vitro*. Par contre, si elle est complètement déglycosylée, elle devient inactive *in vivo* et *in vitro* [10, 12].

Un petit nombre d'acides aminés, Arg14, Arg103, Ser104, Gly151 et Gly152, apparaissent ainsi essentiels à l'activité biologique de la molécule [14].

Les domaines fonctionnels importants pour l'interaction avec le récepteur sont représentés sur **la figure 2** par les zones hachurées.

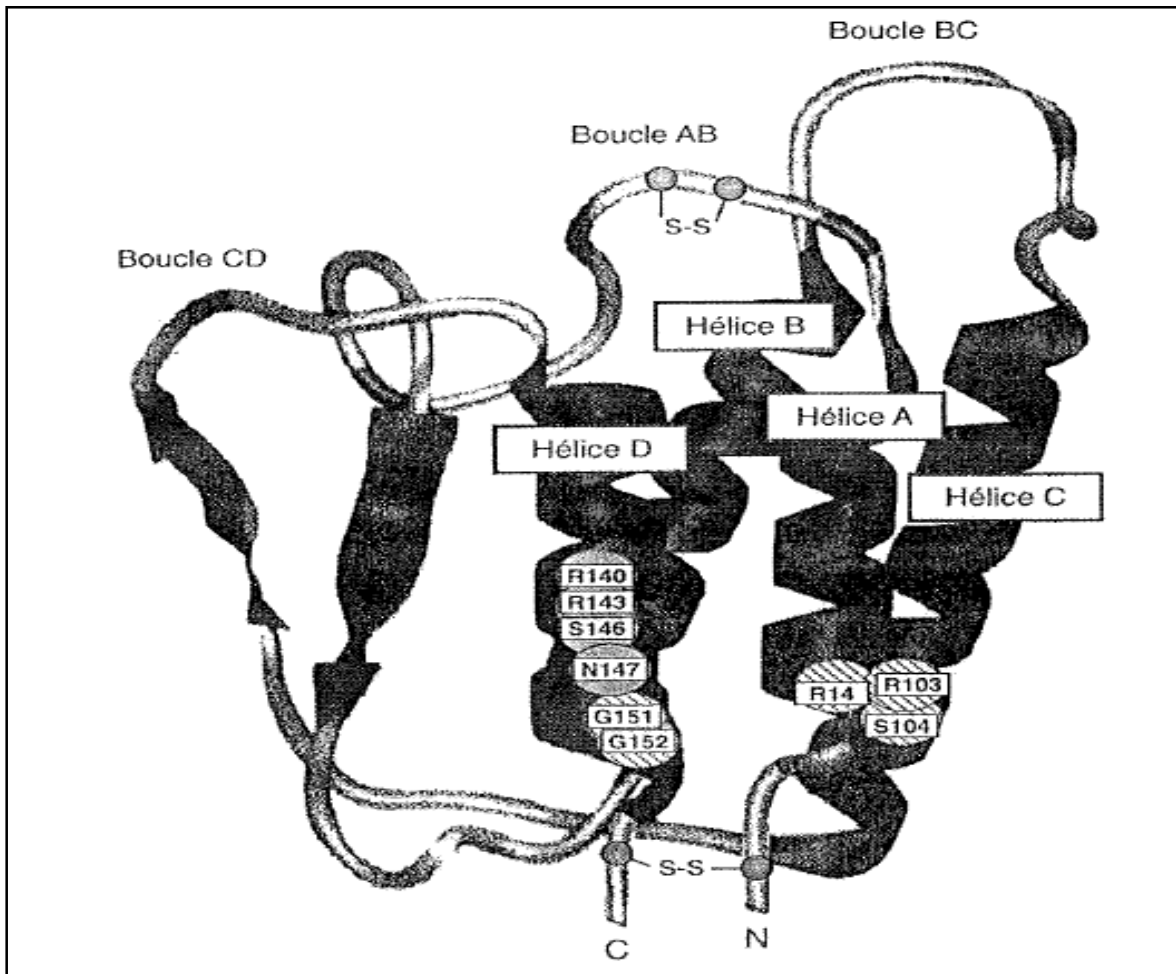


Figure 2 : Modèle de structure tridimensionnelle de l'EPO [14].

La richesse en acides sialiques de l'EPO humaine lui confère un point isoélectrique très faible (environ 3,5) caractérisant la molécule comme l'une des plus acides du sérum humain.

D'autre part, la séquence de la chaîne polypeptidique rend la molécule très hydrophobe. Ces deux propriétés, charge électrique négative et hydrophobicité, sont exploitées lors du choix des méthodes de purification de l'hormone [13].

Le site actif de la molécule est encore mal connu, mais des anticorps (Ac) monoclonaux dirigés contre les résidus 99-118 et 111-129 sont neutralisants, suggérant que cette région de la molécule est impliquée dans la liaison à son récepteur [10].

II. Les sites de synthèse de l'EPO :

L'EPO est produite chez l'adulte essentiellement par le rein (90 % de la production) et plus accessoirement par le foie (10 % de la production). Elle est ensuite relarguée dans la circulation où elle se comporte comme une véritable hormone [10]. D'autres organes peuvent synthétiser d'une façon locale l'EPO.

II.1. Le rein :

Les cellules produisant l'EPO dans le rein ont été identifiées dès **1988** comme une sous-population de cellules interstitielles fibroblastiques péri-tubulaires situées dans le cortex rénal et la médullaire externe. Toutefois certains auteurs ont décrit une production d'EPO par les cellules tubulaires proximales [11, 12, 14-16]. Cependant, la production d'EPO par ces cellules nécessite une fonction rénale normale.

La production rénale d'EPO est constitutive et selon une loi du « tout ou rien ». L'augmentation de la production d'EPO se fait par augmentation du nombre des cellules productrices. Les cellules tubulaires joueraient un rôle de sensor à l'O₂ et transmettraient aux cellules interstitielles voisines des signaux O₂ dépendants induisant la production d'EPO (Figure 3) [10, 17, 18].

II.2. Le foie :

Chez l'adulte, le foie assure 10 % de la production alors que chez le fœtus il assure, au début, la totalité de la production d'EPO. Cette plus faible quantité produite ne permet pas une identification précise des cellules hépatiques productrices d'EPO. Il semble avoir deux populations cellulaires sécrétrices de l'hormone à savoir les hépatocytes distribués autour des veines centro-lobulaires du foie et les cellules interstitielles situées en position périsinusoïdale dans les espaces de Disse [12, 14-17]. Il existe de nombreuses analogies entre ces cellules et les cellules interstitielles fibroblastiques du rein [14]. Ces cellules sont moins sensibles que les cellules rénales à l'hypoxie mais elles peuvent faire varier individuellement leur taux de production d'EPO [17].

II.3. Les autres sites de production de l'EPO :

Le test de protection à la RNase a permis de détecter de l'ARNm d'EPO chez le rat très hypoxique au niveau des testicules, de la rate et enfin du cerveau. Les quantités d'EPO produite sont négligeables en comparaison avec les productions rénale et hépatique et il est clair que l'hématocrite ne peut jamais être maintenu à son taux normal en l'absence de rein fonctionnel. Par ailleurs, l'EPO produite dans le cerveau ne passerait pas dans la circulation à cause de la Barrière hémato-encéphalique (BHE), et devrait donc avoir un rôle local. Selon une équipe japonaise, cette production locale dans le cerveau serait due à une stimulation des astrocytes par hypoxie [16].

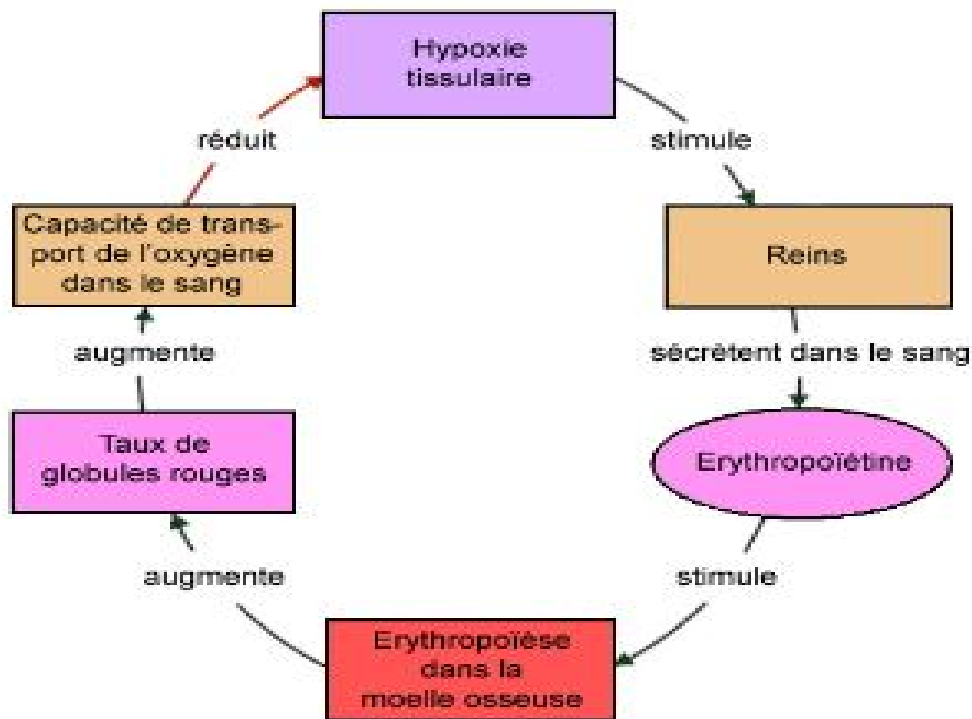


Figure 3 : Schéma explicatif de la synthèse de l'EPO [18]

III. Le contrôle génétique :

III.1. Le gène de l'EPO :

Le gène de l'EPO est situé sur le bras long q21 du **chromosome 7**. Le clonage du gène a pu être réalisé en utilisant comme sonde des oligonucléotides de synthèse déduits de la séquence en acides aminés de la protéine purifiée partiellement par Miyake et al.

L'ARNm de l'EPO contient 1600 nucléotides. La séquence codant pour l'EPO est contenue dans 582 nucléotides. Le gène de l'EPO est formé par cinq exons, séparés par quatre introns. Les exons II, III et IV dans leur totalité et une partie seulement des exons I et V codent pour la protéine. En amont du codon d'initiation de la traduction ATG, on ne retrouve aucune des séquences promotrices habituelles telles que TATA box, CCAAT box [14, 19, 20].

La structure du gène est conservée tout au long des espèces, spécialement au niveau des exons : il existe **79 % d'homologie** entre les parties codantes de la souris et de l'homme, **94%** entre l'homme et le singe. Cela explique l'absence de spécificité d'espèce dans l'activité biologique [10, 21].

III.2. Régulation de la synthèse d'EPO :

III.2.1. Bases moléculaires de la régulation du gène par l'hypoxie :

L'hypoxie est le stimulus déclencheur de la production d'EPO au niveau des organes producteurs.

L'hypoxie agit directement sur le niveau d'expression du gène. Le pic de synthèse d'ARNm codant pour l'EPO est atteint en 4 à 8 heures et son amplitude est proportionnelle au degré d'hypoxie [22, 23].

La régulation de la synthèse d'EPO s'effectue à l'étage transcriptionnel.

Les séquences non codantes du gène de l'EPO humaine conduit à identifier

3 segments hautement conservés : le promoteur situé en région 5', le premier intron et une région de 120 paires de bases située en aval du site de poly-adénylation (séquence «enhancer»). Seules la séquence promotrice et la séquence «enhancer» sont indispensables à

l'induction de l'expression du gène lors d'hypoxémie (**figure 4**). Trois protéines (HIF-1 α ; HNF-4 et p300) sont impliquées dans l'activation du promoteur. Ces trois protéines s'associent et se fixent à une séquence précise de bases situées dans la portion «enhancer» ce qui induit des modifications conformationnelles permettant l'interaction de p300 avec la séquence promoteur. Il existe des éléments régulateurs «en amont» du complexe HIF-1 α /HNF-4/p300 (Hypoxia-induced factor -1 α , hepatocyte nuclear factor 4) (**figure 4**) [22, 24].

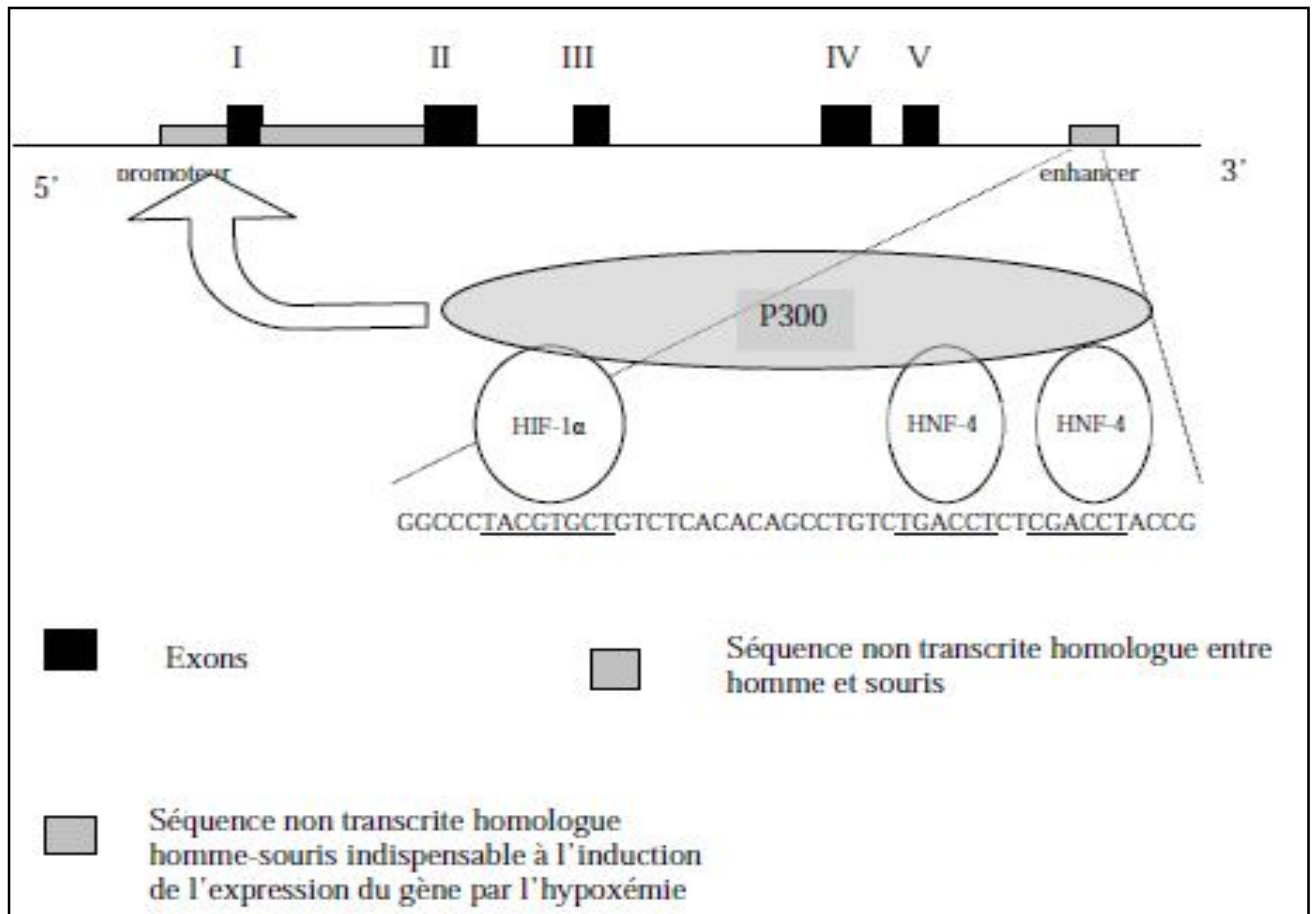


Figure 4 : Structure du gène de l'EPO humaine.

La séquence «enhancer» est agrandie pour permettre la visualisation des interactions avec le complexe HIF-1 α /HNF-4/p300 responsable de l'activation du promoteur.

En 1989, Schuster et *al.* constatent l'augmentation du taux sérique d'EPO chez des animaux non-hypoxémiques traités avec du chlorure de cobalt. Ils avancent alors l'hypothèse du rôle accepteur d'électron de l'ion cobalt au sein de protéines-hèmes (type Hb) [23, 25]. De nombreuses expériences confortent cette voie de l'hème et conduisent Ebert et Bunn à proposer le modèle présenté en figure 5 [26].

La forme oxydée de HIF-1 α est rapidement reconnue et dégradée par un complexe enzymatique appelé protéasome. Il existe dans le cytosol un complexe protéine-hème faisant intervenir les ions ferreux et ferriques dans leur réaction d'oxydo-réduction. Lorsqu'il interagit avec le dioxygène, l'hème est responsable de la libération d'ions superoxydes (O₂⁻) au puissant pouvoir oxydatif. Cet ion oxyde HIF-1 α et provoque donc sa dégradation. En présence de dioxygène, le promoteur du gène de l'EPO n'est donc pas activé. En l'absence de dioxygène, HIF-1 α n'est pas oxydé, passe dans le noyau et permet la formation du complexe HIF-1 α /HNF-4/p300 (**figure 5**) [26-29].

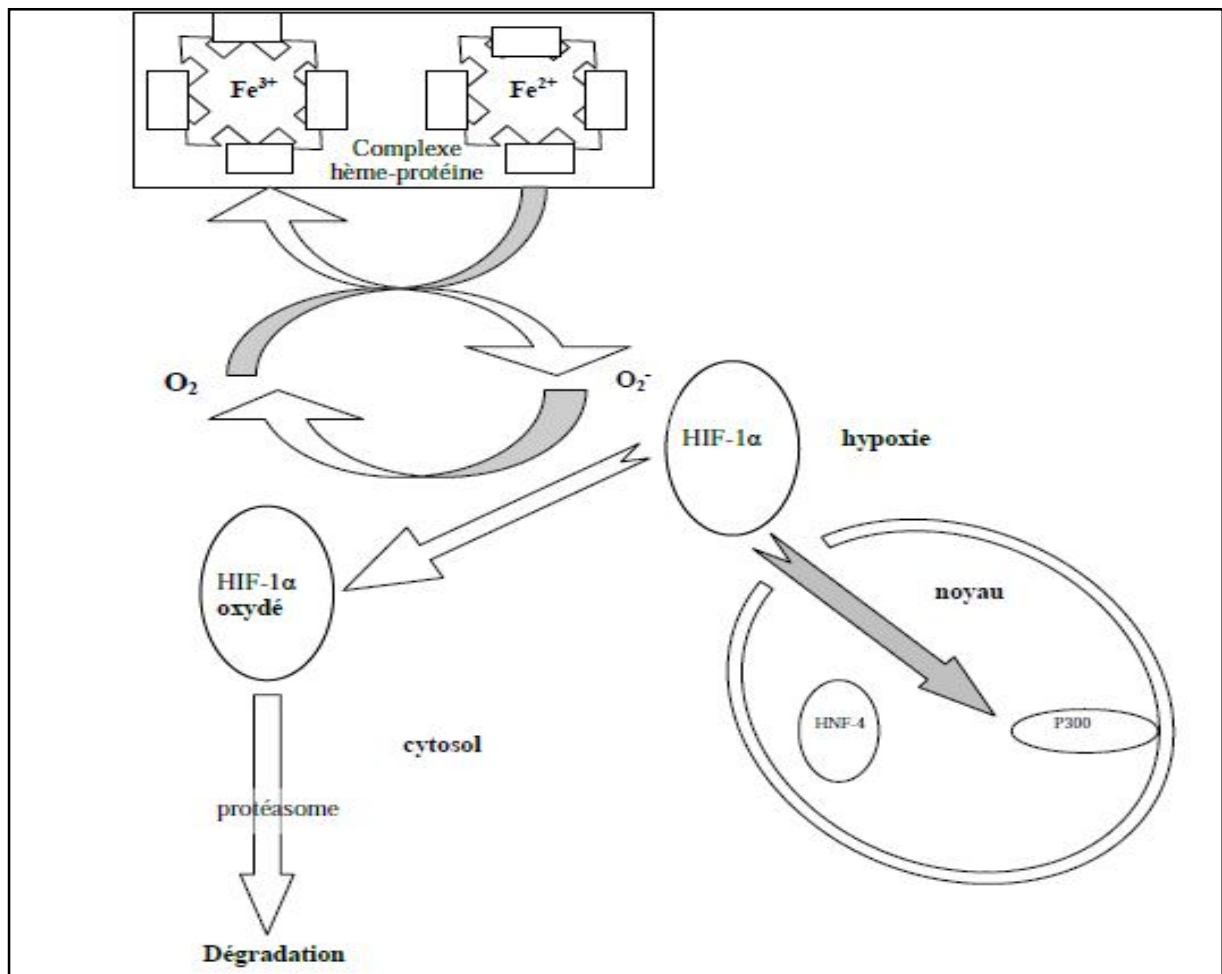


Figure 5 : Modèle de régulation par le dioxygène du gène de l'EPO

III.2.2. Hypoxie et voie de signalisation :

La principale voie par laquelle les cellules détectent et répondent à l'hypoxie est celle de HIF-1. L'HIF-1 est une protéine cytosolique synthétisée en permanence par les cellules et le facteur transcriptionnel pour l'EPO. C'est un hétérodimère composé de deux sous unités α et β .

➤ En **normoxie** : l'HIF-1 α est très instable et en permanence dégradée (demi vie est \leq 5 minutes) par le système ubiquitine-protéasome dans le cytoplasme et le noyau [30]. En effet, une prolyl-hydroxylase hydroxyle un résidu proline de la protéine HIF-1 α , ce qui permet son interaction avec la protéine pVHL et sa dégradation par le protéasome.

➤ En condition d'**hypoxie** : la prolyl-hydroxylase étant inactive, la protéine HIF-1 α est très rapidement stabilisée et migre dans le noyau où elle s'associe à son partenaire HIF-1 β (**figure 6**) [31].

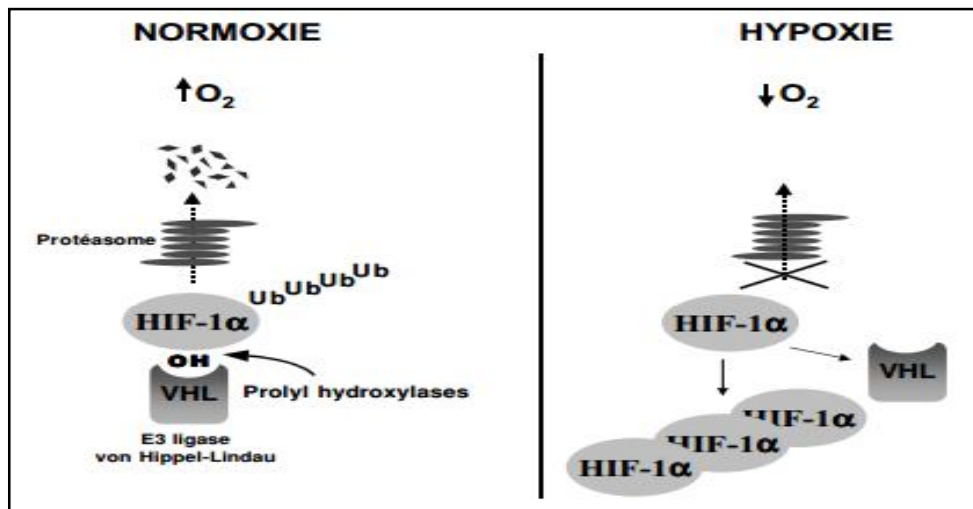


Figure 6 : HIF-1 α en situation de normoxie et hypoxie [31].

Le complexe ainsi formé recrute d'autres partenaires, en particulier CBP/p300, et se fixe sur la séquence nucléotidique spécifique de reconnaissance du facteur HIF-1 (motif HBS) située dans les régions régulatrices des gènes cibles. L'activation de la protéine HIF-1 β par l'hypoxie entraîne la synthèse de facteurs protéiques impliqués notamment dans l'érythropoïèse, l'angiogenèse et la glycolyse anaérobie. Le recrutement de CBP/p300 par HIF-1 α dans le noyau est également régulé par la tension en oxygène. De nombreuses autres modifications post-traductionnelles interviennent dans la régulation de l'activité de HIF-1 α , parmi celles-ci, les phosphorylations de HIF-1 α et de ses partenaires par les MAP-kinases et la PI3K/Akt [32].

La **Figure 7** représente les intervenants dans la régulation de l'activité de la protéine HIF-1 α par la concentration intracellulaire en oxygène [33].

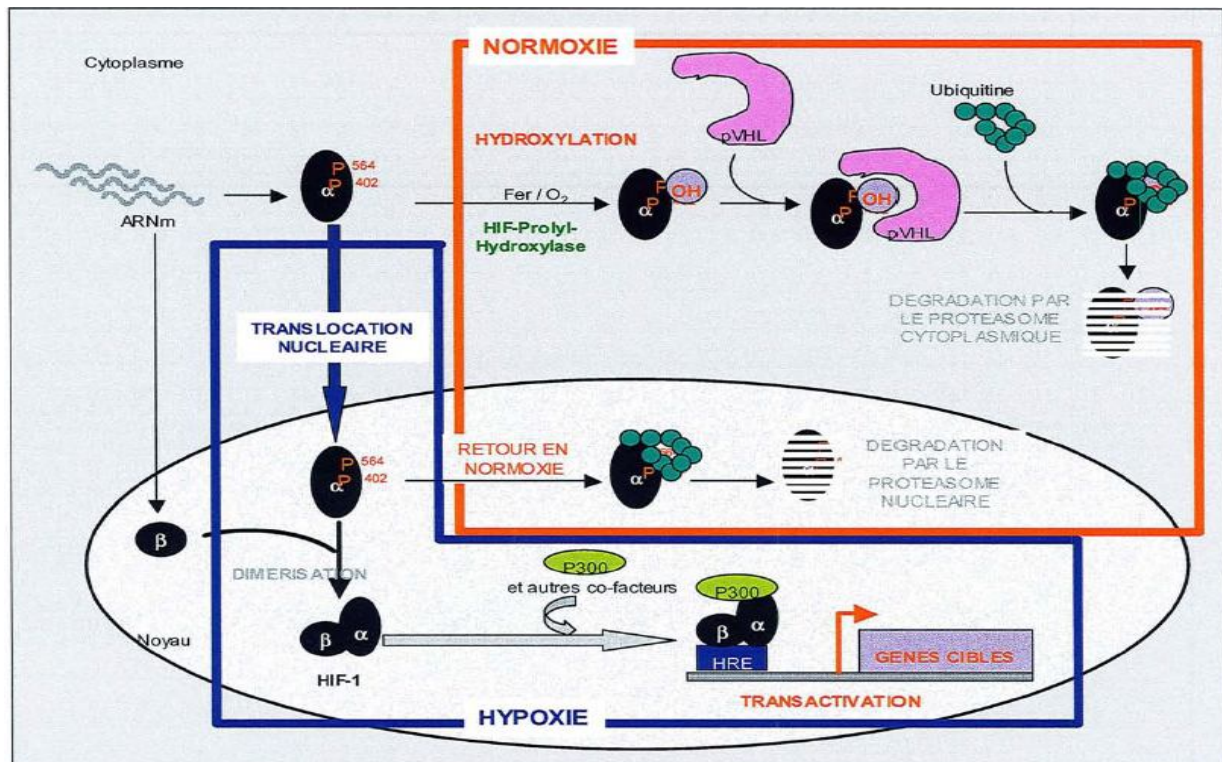


Figure 7 : Régulation de l'activité de la protéine HIF-1 α par la concentration intracellulaire en oxygène [33].

III.2.3. Spécificité tissulaire de la production d'EPO :

Trois séquences d'ADN gouvernant l'expression tissulaire du gène de l'EPO ont été déterminées (**Figure 8**):

- une région de 6 kb située en 5' du gène (NRE) inhibe l'expression ubiquitaire non spécifique du gène de l'EPO ;
- L'expression hépatique du gène nécessite une région de 0,4 kb (LIE) située en 5' du gène ;
- alors que l'expression rénale requiert une région de 8 kb située de -14 à -16 kb en 5' du gène (KIE).

De plus, une région de 0,7 kb située en 3' est nécessaire à la régulation par l'hypoxie : HRE, la séquence de fixation de HIF-1 [34-36,37].

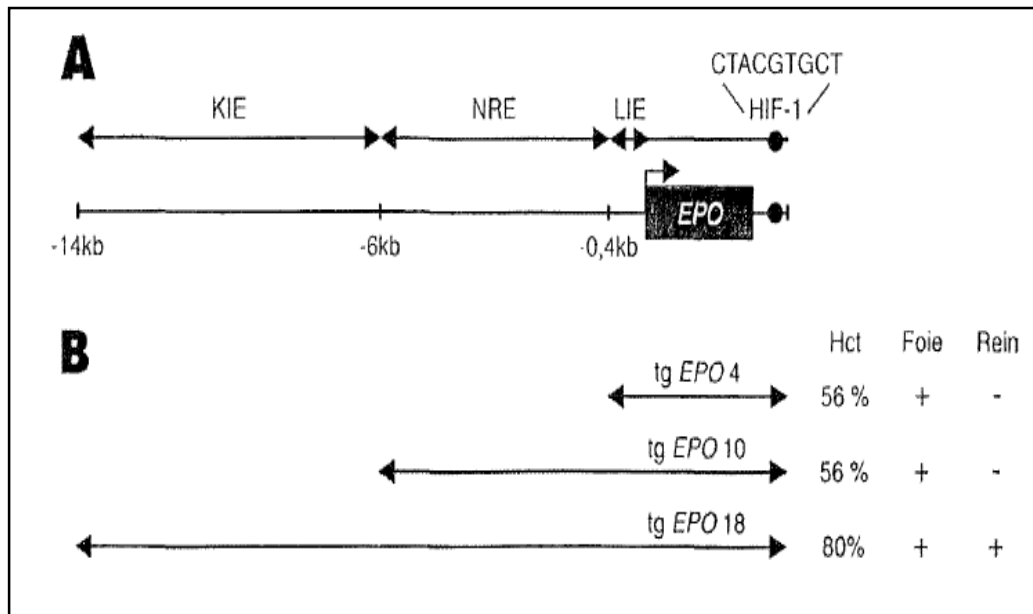


Figure 8 : Régulation du gène de l'EPO [37].

Il semble donc que la spécificité tissulaire de production de l'EPO dépende de la longueur et de l'emplacement de certaines séquences. Ainsi, une longue séquence régulatrice d'ADN située à plus de 6 kb en 5' du site d'initiation du gène est indispensable à l'expression rénale d'EPO en réponse à l'hypoxie. Mais, la région enhancer 3' contenant le site de fixation de HIF-1 conditionne la régulation par l'hypoxie [37].

IV. Le récepteur de l'EPO (EPO-R) :

IV.1. Structure :

Le EPO-R est une protéine constituée de 507 acides amines appartenant à la super-famille des récepteurs aux cytokines de type 1. Le domaine extracellulaire de l'EPO-R possède deux domaines nommés D1 et D2 [38], l'un nécessaire à la dimérisation du récepteur et l'autre jouant un rôle dans la liaison au ligand et la transduction du signal. Le domaine transmembranaire contient deux résidus leucines essentiels à la dimérisation du récepteur et la transduction du signal [39] et le domaine intracellulaire possède deux séquences conservées, nommées Box1 et Box2 (**Figure 9**).

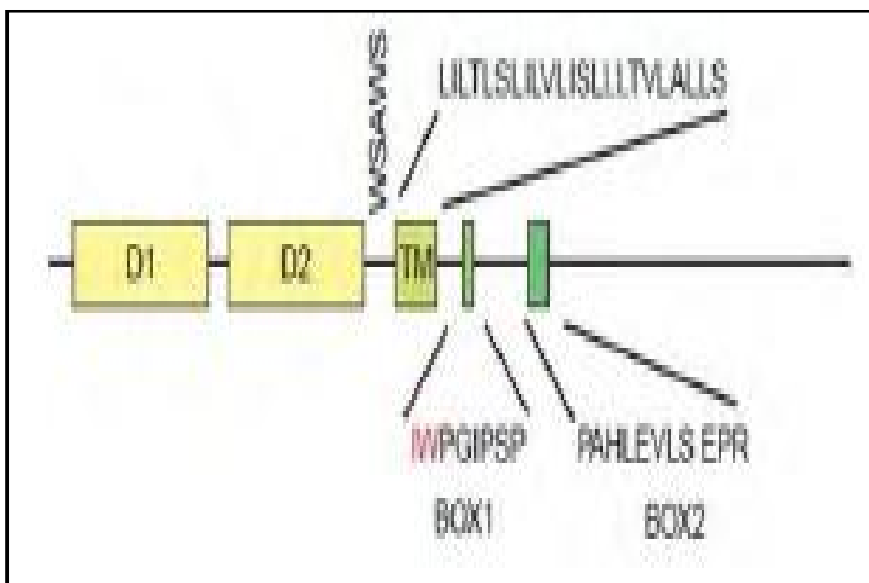


Figure 9 : Domaines structuraux du récepteur de l'EPO [40]

Le domaine extra-cellulaire est constitué de deux domaines fibronectines de 2 types D1 et D2 . Chaque sous-domaine possède deux résidus cystéines qui permettent la formation d'un pont disulfure intra-domaine. Le domaine transmembranaire contient deux leucines (position 240 et 241) qui sont essentielles à l'activation du récepteur. Le domaine juxta-membranaire est rigide et contient des motifs hydrophobiques. La partie intracytoplasmique comprend deux régions Box1 et Box 2. Plusieurs résidus entre la partie juxta-membranaire et la Box1 sont importants pour l'activation de JAK2 par le récepteur de l'EPO. Parmi ceux-ci l'isoleucine et la tryptophane.

L'EPO-R est dénué de toute activité tyrosine kinase intrinsèque. C'est pourquoi, celui-ci a besoin de l'ancrage au niveau du domaine D1 de la tyrosine kinase JAK2 qui est le pivot central de la signalisation de l'EPO. En absence de son ligand, l'EPO-R est présent à la surface cellulaire sous forme de dimère inactif. Sa liaison à l'EPO induit un changement conformationnel du récepteur au niveau des domaines D1 et D2 et permet la transphosphorylation de chaque protéine JAK2 présente au niveau de chaque monomère [40] (**Figure 10**). Ainsi, la kinase JAK2 joue un rôle majeur dans la transduction du signal consécutif à la liaison de l'EPO sur son récepteur [41, 42]. En conditions physiologiques, l'activation de JAK2 permet la phosphorylation de l'EPO-R sur ses résidus tyrosines intracellulaires. Au moins 8 résidus tyrosines semblent impliqués dans l'activation de l'EPO-R et contribuent à l'activation de divers relais intracellulaires. Cependant, de façon surprenante et contrairement à JAK2, ces résidus ne sont pas indispensables à l'activation des voies de signalisation [43,44].

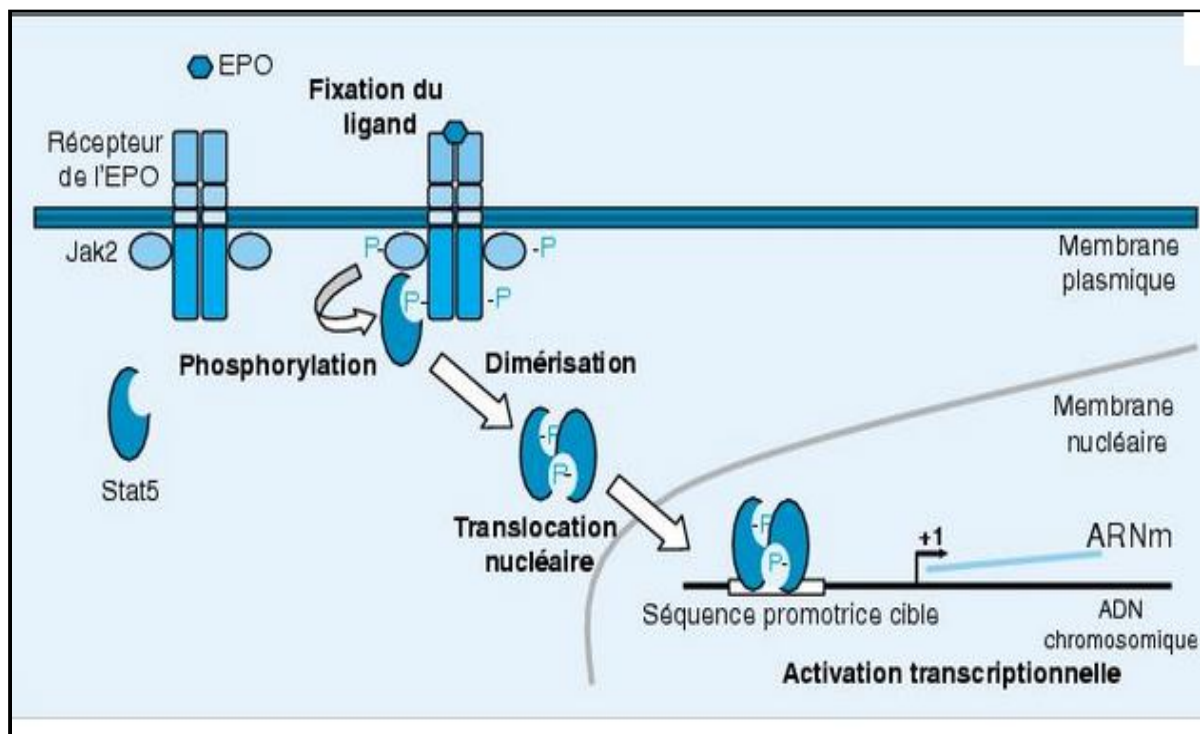


Figure 10 : Liaison de l'EPO à son récepteur et initiation de la transduction du signal [45].

IV.2. Les cellules porteuses de l'EPO-R :

L'EPO circulante stimule la production de GR, du fait de son action sur les cellules précurseurs de la lignée érythrocytaire (**figure 11**).

L'EPO ne semble pas impliquée dans l'engagement des cellules pluripotentes vers la lignée érythrocytaire. Les BFU-E et les CFU-E correspondent aux premiers stades du développement érythropoïétique identifiées en culture cellulaire comme étant sensibles à l'EPO [46,47]. L'EPO agit sur ces cellules en synergie avec le SCF, le GM-CSF, l'IL-3, l'IL-4, IL-9 et l'IGF-1 pour permettre leur prolifération et leur maturation. Les BFU-E sont les cellules les plus précoces du développement érythrocytaire que l'EPO soit capable de stimuler. Cependant, ces progéniteurs sont peu répondeurs à l'EPO du fait de leur taux faible en récepteur membranaire, et leur prolifération ne peut être stimulée *in vitro* que par de très fortes concentrations en EPO [46,47]. Les principales cellules porteuses du EPO-R sont les **CFU-E** et les **proérythroblastes**, capables de répondre à de très faibles concentrations en EPO. Il a été montré que la stimulation par l'EPO des CFU-E est indispensable pour leur survie, pour leur prolifération, et leur différenciation terminale [48, 49]. L'EPO participe aux étapes ultérieures de la différenciation des érythroblastes, et stimule la sortie des réticulocytes de la moelle.

L'EPO-R a également été localisé sur de nombreux autres types cellulaires : cellules endothéliales, entérocytes, cellules de Leydig du testicule et enfin sur les neurones aminergiques et cholinergiques et sur les astrocytes [14, 50].

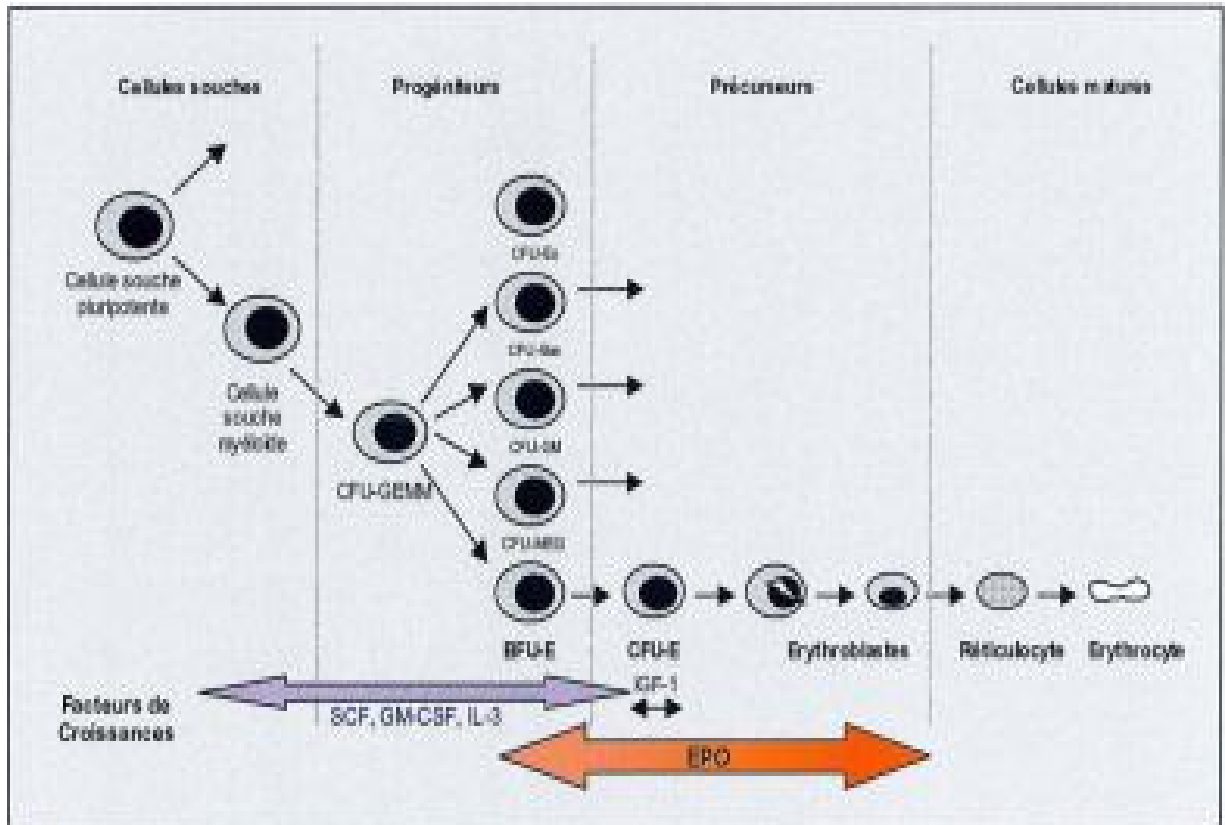


Figure 11: Cellules hématopoïétiques cibles de l'EPO [46, 47].

V. Les mécanismes d'action :

V.1. Sur l'érythropoïèse :

L'action principale et la mieux connue de l'EPO est de stimuler la lignée érythroblastique. Ces kinases sont à l'origine de la phosphorylation de 8 résidus tyrosines situés au niveau intra-cytoplasmique du récepteur, créant ainsi des sites de liaison pour de multiples protéines de signalisation possédant des domaines SH2, et de phosphorylation de nombreuses protéines responsables du déclenchement d'une cascade de signalisation intracellulaire qui implique différentes voies : STAT5, STAT1, STAT3, RAS-MAP-kinases, PI-3K [51] (**figure 12**). L'EPO est responsable d'une diminution de l'apoptose et d'une augmentation de la maturation et de la prolifération des progéniteurs de la lignée érythroblastique conduisant à une augmentation de la masse sanguine. L'EPO est le facteur de croissance hématopoïétique essentiel et spécifique à la lignée érythroblastique, mais elle agit en synergie avec de nombreux autres facteurs nécessaires à une érythropoïèse efficace : SCF, GM-CSF, IGF-1, IL-3, IL-4, IL-6, IL-9, IL-11 [51-57]. L'action de l'EPO s'étend aussi à d'autres niveaux de l'érythropoïèse : elle augmente la fréquence mitotique des CFU-E, accroît le nombre d'ARNm de l'Hb, diminue le temps de transit médullaire, accélère la sortie des réticulocytes de la moelle.

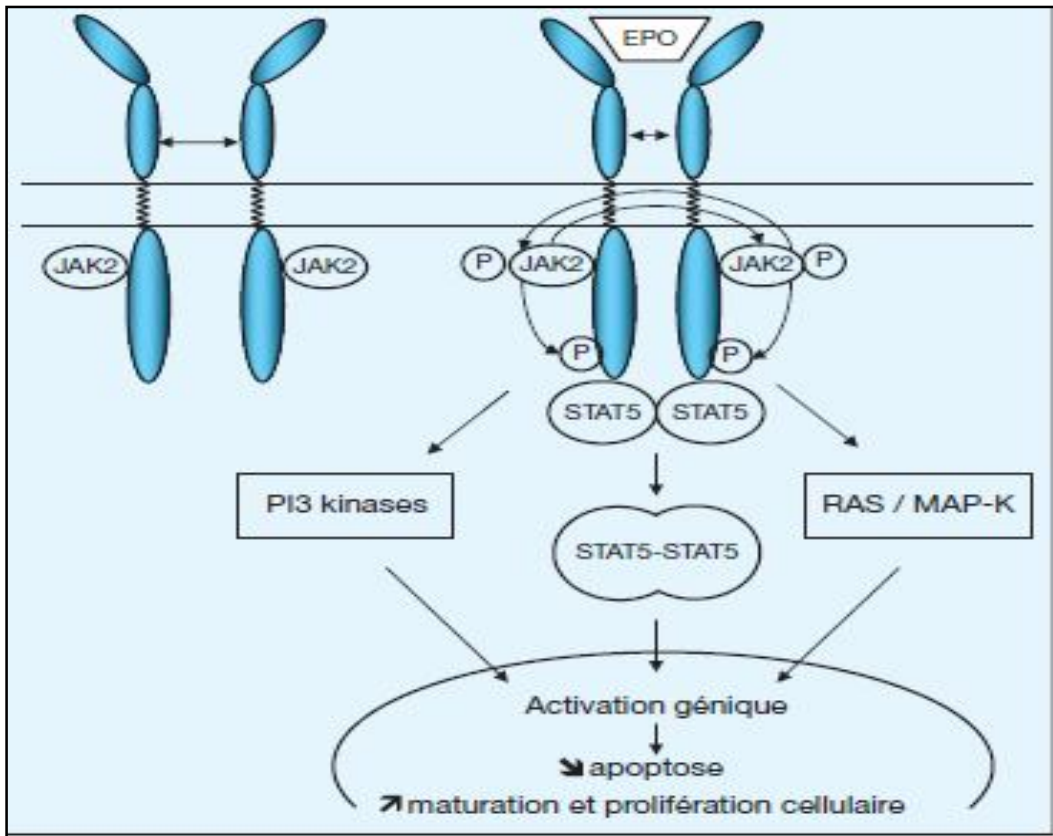


Figure 12: Mécanisme d'action de l'EPO [58].

Cependant, l'expression des récepteurs à l'EPO n'est pas réduite aux seuls précurseurs érythroïdes [57]. Ces récepteurs sont exprimés dans de nombreux tissus non hématopoïétiques : cerveau, cœur, rein, poumon, tractus gastro-intestinal, tractus génital, endothélium vasculaire [59]. Il a par ailleurs été montré qu'une production locale d'EPO pouvait avoir lieu dans certains tissus en conditions inflammatoires, d'hypoxie ou de stress métabolique. Cette augmentation locale d'EPO peut stimuler ses récepteurs et serait à l'origine des effets anti-apoptotiques et tissu-protecteurs de l'EPO, démontrés dans plusieurs études [51, 54, 57, 60].

V.2. Sur d'autres organes :

Chez l'homme, en plus du rein et du foie, l'ARNm de l'EPO et la protéine elle-même ont été identifiés dans le cerveau [61, 62], dans le placenta [63], dans les organes reproducteurs féminins (col, endomètre, ovaires) [64] et dans de nombreuses tumeurs malignes (carcinome rénal, cancer du sein, cancer gastrique, tumeurs malignes des organes reproducteurs féminins, tumeurs solides pédiatriques, ...) [65-79].

Après avoir longtemps cru que l'EPO était exclusivement une hormone agissant sur les précurseurs érythrocytaires, l'utilisation d'EPO radiomarquée à l'Iode¹²⁵ a permis de détecter la présence du EPO-R à la surface de cellules non érythrocytaires (cellules de phéochromocytome PC12 et SN6). La séquence du gène codant pour l'EPO-R était identique à celle connue pour les précurseurs érythrocytaires (**Figure 13**) [69].

Le système nerveux central possède un système EPO/EPO-R autocrine et paracrine indépendant du système endocrine impliqué dans l'érythropoïèse où l'EPO produite par les astrocytes se lie sur les récepteurs localisés à la surface des astrocytes eux-mêmes (système autocrine), des neurones, de la microglie, ainsi qu'au niveau des cellules endothéliales des capillaires cérébraux (système paracrine) [80].

Il a également été montré que r-Hu EPO influençait la stéroïdogénèse testiculaire chez les hommes en stimulant directement la production de la testostérone [81].

La r-Hu EPO augmente la prolifération des cellules endothéliales [78, 82], les protègent contre l'apoptose induite par le Lipopolysaccharide (LPS) [83] et augmente leur migration [78]. L'EPO constitue l'un des facteurs proangiogéniques impliqués dans la croissance de l'endomètre utérin.

Par ailleurs, la présence d'EPO a été identifiée dans le lait maternel et les EPO-R ont été détectés au niveau des entérocytes chez les nouveau-nés. Ces résultats suggèrent donc que l'EPO puisse jouer un rôle dans le développement des fonctions intestinales chez les nouveau-nés [84].

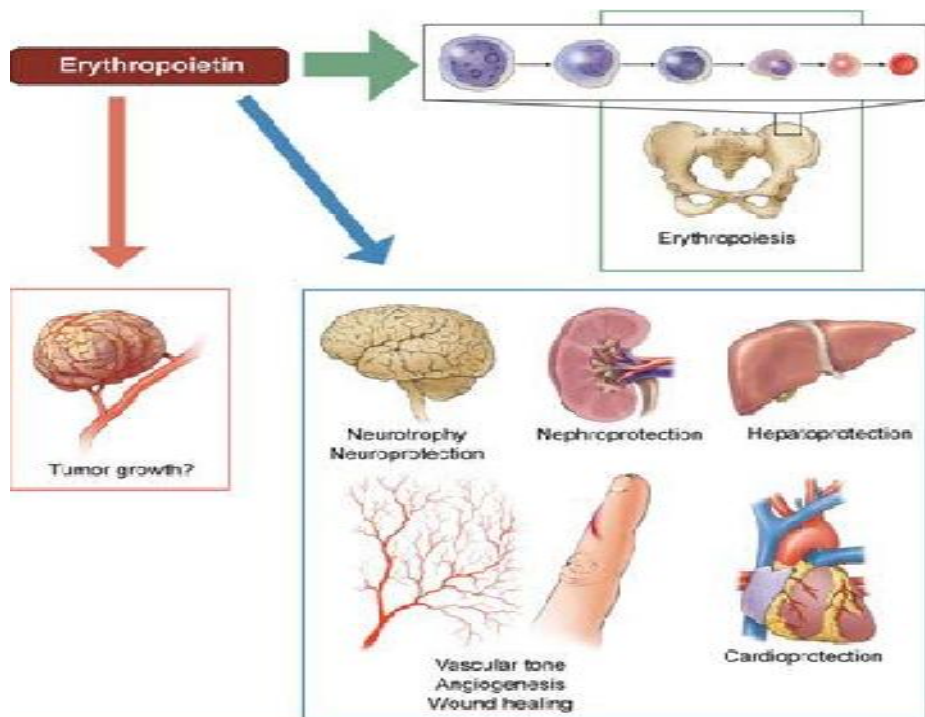


Figure 13 : Effets non hématologiques de l'EPO [85].



*Partie II : L'érythropoïétine
recombinante
La r-Hu EPO*



I. Les grandes étapes de la production industrielle de l'EPO :

En 1977, l'EPO humaine est purifiée à partir d'urines de patients anémiques par Miyake et Goldwasser et les premiers dosages radio-immunologiques sont possibles à partir de 1979.

- **La structure de la molécule :** en décembre 1983, l'équipe de génie génétique californienne d'Amgen parvient à cloner le gène de l'EPO humaine à partir de l'hormone purifiée par Goldwasser et dont il connaît la séquence d'acides aminés. Malheureusement, la concentration urinaire de l'hormone est extrêmement faible rendant toute production industrielle irréalisable.
- **Les premiers essais thérapeutiques :** dès 1985, l'équipe de Kenneth Jacobs et, simultanément celle de Fu-Kuen Lin réussissent à faire exprimer le gène par des cellules de mammifères transfectées par le gène de l'EPO humaine. Ce procédé de recombinaison génétique permet d'obtenir en quantité illimitée une glycoprotéine pure analogue à l'EPO endogène: la r-Hu EPO.

La r-Hu EPO est produite, en partie, par l'hamster chinois (**figure 14**). Le gène de l'EPO humaine est introduit dans les cellules ovariennes de l'animal, qui produit ensuite la protéine, appelé époétine [6, 20, 86-87].

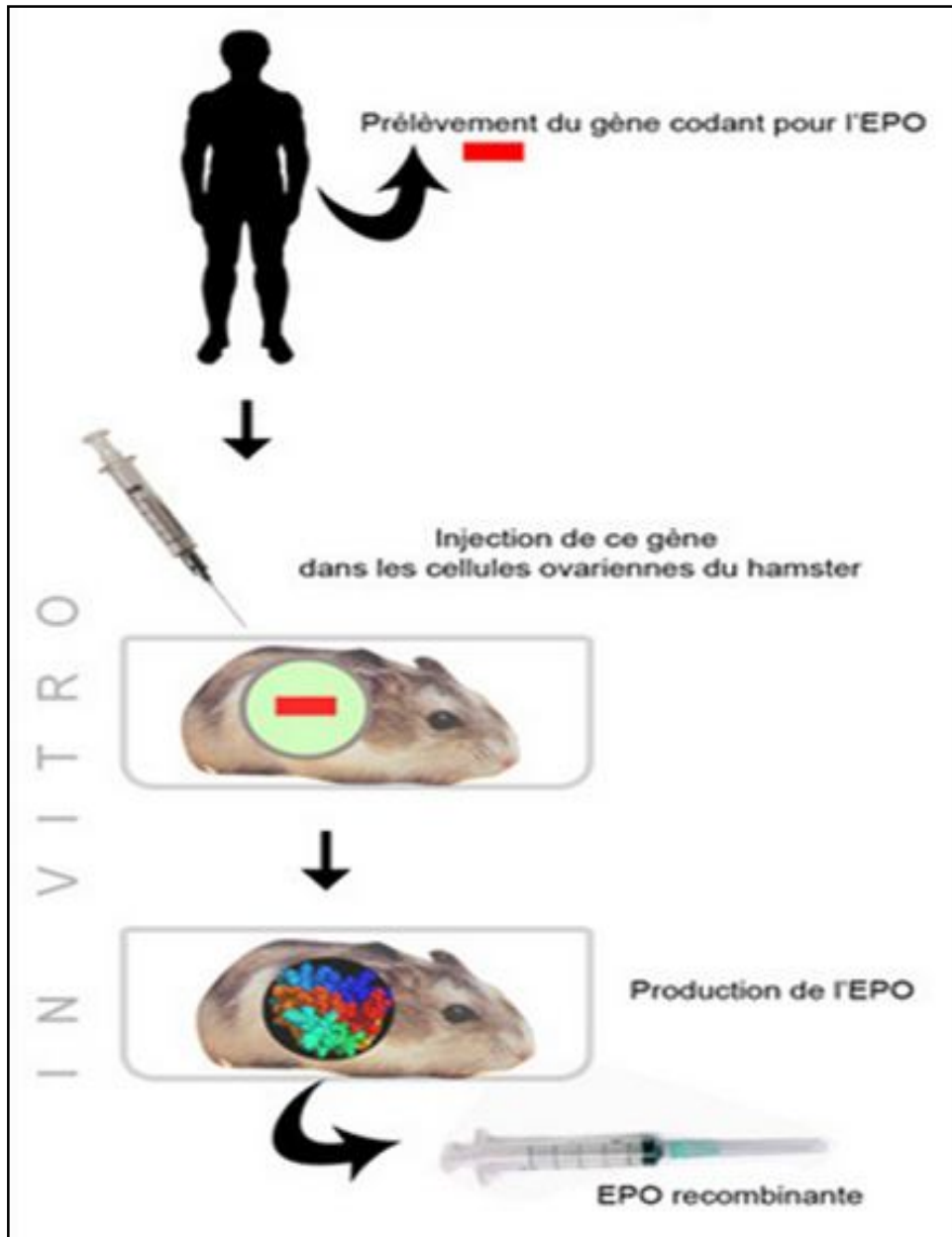


Figure 14 : Schéma de la fabrication de l'EPO recombinante [88].

II. Les différentes EPO commercialisées :

II.1. Les molécules disponibles :

Les Agents stimulants l'érythropoïèse (ASE) obtenues par génie génétique, c'est-à-dire par production sur cellules de mammifères dont le génome a été modifié par ajout du gène humain codant pour la synthèse de l'EPO. Les molécules ainsi obtenues présentent une composition en acides aminés (165 acides aminés) et en glucides (trois chaînes N-glycosylées et une chaîne O-glycosylée) identiques à celle de l'EPO naturelle, et stimulent l'érythropoïèse selon le même mécanisme que l'hormone endogène, qui régule l'érythropoïèse par son interaction spécifique avec l'EPO-R [89].

Les différents ASE diffèrent entre eux par leurs glycosylations. Ainsi les différents types d'époétine actuellement disponibles dans le commerce contiennent une plus grande proportion de résidus d'acide sialique que l'EPO endogène et diffèrent légèrement entre elles. L'**époïétine alpha** présente une plus forte teneur en acide sialique que l'**époïétine bêta** [90]. Ces différences de glycosylation n'ont pas de traduction clinique, ni en terme d'efficacité ni en terme d'effets indésirables [89, 91]. Plusieurs biosimilaires de l'EPO sont disponibles :

- les EPO : l'époïétine- α , époïétines- β , époïétine-oméga (ω), et époétine-delta (δ),
- les dérivés de l'EPO : darbépoïétine, MPG- époétine (méthoxy-polyéthylène-glycol-époétine), époïétine- β pégylée (CERA).

Ils ont des propriétés différentes, notamment en termes de pharmacocinétique. D'autres agents stimulant l'érythropoïèse sont en cours de développement, avec des mécanismes d'action différents de l'EPO [92].

La glycosylation des EPO recombinantes et de ses dérivés est nécessaire à l'activité biologique *in vivo* et conditionne sa demi-vie. En raison de leur plus importante teneur en glucides et en acide sialique, la darbépoétine alpha et la MPG-époétine bêta présentent des demi-vies d'élimination plus longue que les époétines alpha et bêta. En effet, la demi-vie étant proportionnelle au nombre d'acides sialiques et au pourcentage de glycosylation de la molécule. Ces deux substances présentent une plus longue durée d'action que les EPO recombinantes « classiques » [93].

II.1.1. Glycosylation et activité *in vitro* / *in vivo* :

L'EPO non glycosylée est active *in vitro* mais pas *in vivo* [94]. La r-Hu EPO est un mélange des isoformes de 9 à 14. *In vitro*, l'affinité relative des isoformes de l'EPO pour les EPO-R est d'autant plus grande que le nombre de molécules d'acide sialique est faible [94-96].

A l'inverse, *in vivo*, l'activité biologique des isoformes est d'autant plus grande que le nombre d'acide sialique est élevé [94, 96].

Ces différences *in vitro* / *in vivo* sont dues à l'instabilité de l'EPO non glycosylée, dont la demi-vie plasmatique n'est que de quelques minutes. En effet, l'EPO non glycosylée est captée très rapidement par le foie, où elle est dégradée. La glycosylation protège donc la molécule d'EPO et sa demi-vie plasmatique est d'autant plus longue que le nombre de molécules d'acide sialique est élevé [94, 96].

Pris ensemble, ces éléments indiquent qu'il existe une relation directe entre le contenu en acide sialique et la demi-vie plasmatique et par conséquent l'activité biologique *in vivo*, mais une relation inverse avec l'affinité pour les récepteurs [87, 95].

Ces considérations ont conduit à augmenter la glycosylation de l'EPO de façon à obtenir une «EPO» à demi-vie plasmatique plus longue permettant une administration moins fréquente [94].

II.1.2. Epoétines alfa et bêta :

Les époétines alfa et beta sont des r-Hu EPO de première génération. Elles sont composées de 165 acides aminés. Leur niveau de glycosylation diffère peu car elles sont toutes deux produites par génie génétique. Leur fraction glucidique représente 40% de leur poids moléculaire et comporte 4 sites : trois de N-glycosylation et un de O-glycosylation. Les ponts disulfures sont indispensables à leur activité biologique. Les acides sialiques qui les composent permettent de protéger l'EPO d'une clairance hépatique prématurée et allonge ainsi leur demi-vie plasmatique. Elles stimulent l'érythropoïèse selon le même mécanisme que l'hormone endogène. Après administration, la numération érythrocytaire, le taux d'Hb, le chiffre des réticulocytes augmentent de même que l'incorporation du Fe⁵⁹ [97].

II.1.3. Époétine-oméga (ω) et époétine-delta (δ) :

L'époétine- ω est produite par une autre souche de cellules, ainsi la glycosylation et les propriétés pharmacocinétiques de cette molécule sont différentes [95].

L'époétine- ω est produite dans des cellules BHK (Baby hamster kidney). Contrairement aux époétines dérivant des cellules CHO (Chinese hamster ovary), seulement 60 % de la molécule est O-glycosylée sur la sérine en position 126. La majeure partie des chaînes oligosaccharidiques est à 4 branches et une plus grande proportion des hydrates de carbone est tétrasialilée comparativement à l'EPO endogène. De plus, un des sites N-glycosylés contient un résidu phosphorylé sur une partie de la chaîne. Des études cliniques à faible échelle ont constaté que l'époétine- ω serait légèrement plus puissante que l'époétine- α . Mais ces données cliniques restent à approfondir [95].

En mars 2002, les autorités européennes ont approuvé la mise sur le marché de l'époétine- δ (époétine delta) aussi appelée activateur du gène de l'EPO, qui est produite par une lignée cellulaire humaine, génétiquement modifiées pour transcrire et traduire le gène de l'EPO sous le contrôle d'une nouvelle séquence d'ADN régulatrice. L'introduction de cette nouvelle séquence a été réalisée par recombinaison homologue des zones non-codantes de l'ADN. Le terme «gène-activation» signifie en fait le contrôle de l'expression du gène par l'introduction de nouvelles séquences promotrices permettant de coder des séquences d'ADN natif. L'utilisation des cellules humaines dans le procédé d'obtention de l'époétine- δ permet de lever des problèmes en terme de conformation de protéines et de modifications post traductionnelles [95, 98].

II.2. Darbépoétine alfa :

En 2001, une EPO "hyperglycosylée" (darbépoétine alpha) a été commercialisée [99]. La darbépoétine alfa est produite dans des lignées cellulaires ovariennes de hamster chinois [97]. Sa structure est proche de celle des époétines précédemment citées, mais la substitution de 5 acides aminés et la présence de 2 chaînes glucidiques supplémentaires ont permis d'augmenter significativement sa demi-vie plasmatique. Les chaînes glucidiques permettent notamment d'apporter 8 acides sialiques de plus, diminuant ainsi l'affinité de la glycoprotéine pour son récepteur membranaire [100].

Par rapport à l'EPO humaine ou recombinante, la NESP (Novel erythropoiesis stimulating protein) est constituée d'une séquence fixe de 165 acides aminés, voisine de celle de l'EPO, sur laquelle sont greffées en plus des 3 chaînes N-glycosydiques, 2 chaînes N-glycosydiques. Les positions de ces 2 chaînes additionnelles de glycosylation ont été choisies et définies de façon à ne pas modifier la structure, et donc les capacités de fixation à l'EPO-R [87, 95]. Ainsi une molécule à 5 chaînes N-glycosydiques a été créée: la darbépoétine- α .

Afin, de parvenir à ce résultat et pouvoir introduire de nouvelles chaînes glycosydiques, la séquence d'ADN du gène codant pour l'EPO a dû aussi être modifiée. Plusieurs douzaines d'analogues de r-Hu EPO sont produits, contenant une ou plusieurs substitutions d'acides aminés qui donnent une ou plusieurs chaînes additionnelles. Ensuite, les étapes de fabrication ressemblent beaucoup à celles de l'époétine- α et β . A partir de ces séquences d'ADN sont synthétisés des clones d'ADNc. Chaque clone est ensuite transfecté via un vecteur d'expression dans les cellules CHO où la protéine sera alors produite. Mais une partie seulement sur la douzaine d'analogues produite est convenablement glycosylée, à la bonne structure et a conservé une activité biologique [87, 101].

La séquence d'acides aminés de la darbépoétine- α étant différente de celle de l'EPO native. Compte tenu des 2 chaînes supplémentaires de glycosylation, le contenu en hydrate de carbone de la darbépoétine- α représente 51% du poids moléculaire versus 40% pour l'EPO, et son poids moléculaire moyen est plus élevé : 37100 Da versus 30400 Da. Le nombre de molécules d'acide sialique de la darbépoétine- α est de 22 versus 14 pour l'EPO [94].

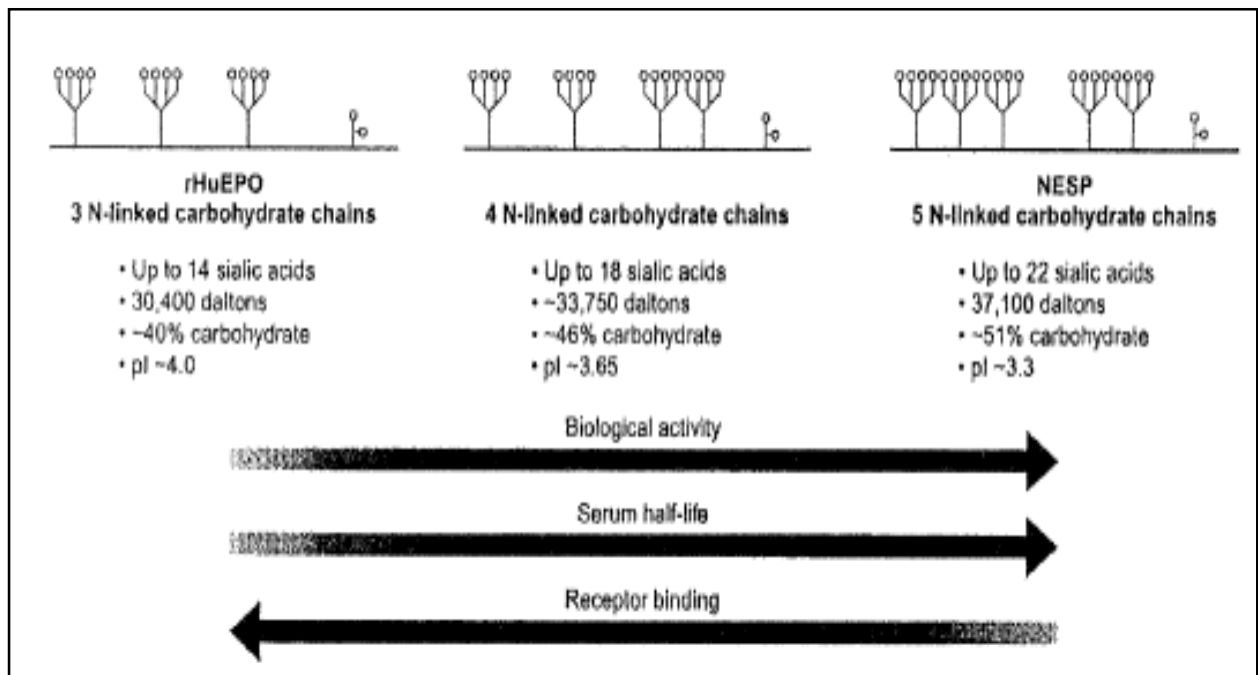


Figure 15: Propriétés biologiques et biochimiques de la r-Hu EPO et de ses analogues [87].

La darbépoétine- α a été élaborée dans l'objectif de prolonger sa durée d'action en ralentissant son élimination. Par voie intraveineuse, la demi-vie plasmatique de la darbépoétine- α apparaît 3 fois plus longue que celle de l'époétine- α (25,3 h vs 8,5 h) et sa clairance est 2,5 fois plus faible (1,6 vs 4,0 ml/h/kg). Les volumes apparents de distribution de la darbépoétine- α et de l'époétine- α sont comparables et voisins du volume plasmatique. La demi-vie plasmatique par administration sous-cutanée de la darbépoétine- α (48,8 h) est 2 fois plus longue que par administration intraveineuse [94, 95].

II.3. CERA : Continuous Erythropoiesis Receptor Activator

La pégylation consiste à lier de manière covalente des chaînes poly-éthylène glycol). C'est une technique couramment utilisée afin d'améliorer la pharmacocinétique de protéines à demi-vie courte. Elle a l'avantage de permettre une diminution de l'élimination rénale et de la protéolyse en milieu sérique [102]. En 2008, la méthoxy-polyéthylène glycolépoétine- β ou CERA a été commercialisé et son activité prolongée est due à une moindre affinité pour l'EPO-R [103]. Ceci déclenche des liaisons multiples, à plusieurs reprises, et ainsi une

stimulation plus intense de la production de GR dans la moelle osseuse. Cette nouvelle molécule est la conjugaison d'une protéine produite par la technique de l'ADN recombinant dans des cellules CHO et d'un méthoxy-polyéthylène glycol linéaire. Le poids moléculaire moyen est d'environ 60 kDa.

In vitro, CERA est un agoniste de l'EPO-R mais s'en dissocie plus rapidement que l'EPO, ne lui permettant pas d'être internalisé mais de se fixer à nouveau sur les récepteurs entraînant ainsi des stimulations répétées, ce qui est confirmé par une demi-vie plasmatique plus grande. Ces stimulations successives s'additionnent et permettent d'obtenir une activité pharmacologique soutenue et prolongée comparativement à l'EPO [98, 104]. Cette molécule est l'unique anti-anémique ayant été étudié avec des intervalles posologiques prolongés (administration toutes les quatre semaines) dans tous les sous-groupes de patients et ce, dans le cadre de son dossier d'homologation initial [95, 96, 105, 106].

III. Récapitulatif des spécialités commercialisées :

III.1. Au Maroc : Tableau 1 [107]

Médicament	DCI & dosage	Forme	PHM
EPOTIN	EPO-HUMAINE 4000 UI	SOLUTION INJECTABLE / 10 FLACON 1 ML	4030,00
EPOTIN	EPO-HUMAINE 2000 UI	SOL INJECTABLE / 10 FLACON 1 ML	2340,00
EPREX10000	EPOETINE ALFA 4000 UI	SOL INJ / 6 SERINGUE PREREMPLIE 0,4 ML	2226,60
EPREX10000	EPOETINE ALFA 3000 UI	SOL INJ / 6 SERINGUE PREREMPLIE 0,3 ML	1818,50
EPREX10000	EPOETINE ALFA 1000 UI	SOL INJ / 6 SERINGUE PREREMPLIE 1 ML	6063,30
RECORMON	EPOETINE BETA10000 UI	PREPARATION INJ / 1 BOITE 6 SERINGUE	9323,10
RECORMON	EPOETINE BETA 3000 UI	PREPARA INJ / 1 BOITE 6 SER PREREMPLIE	1991,00
RECORMON	EPOETINE BETA 2000 UI	PREPARA INJ/ 1 BOITE 6 SER PREREMPLIE	1200,00
RECORMON	EPOETINE BETA 5000 UI	PREPARA INJ / 1 BOITE 6 SER PREREMPLIE	2957,00
RECORMON	EPOETINE BETA 500 UI	SOL INJ / 6 SERINGUE 0,3 ML	516,90
RECORMON	EPOETINE BETA 30000 UI	SOL INJ / 1 BOITE 4 SER PREREMPLIE	12056,10
ARANESP 10 µG	DARBEPOETIN ALFA 10 µG	SOL INJ / 1 BOITE 4 SER PREREMPLIE	661,40
ARANESP 20 µG	DARBEPOETIN ALFA 20 µG	SOL INJ / 1 BOITE 4 SER PREREMPLIE	1322,80
ARANESP 30 µG	DARBEPOETIN ALFA 30 µG	SOL INJ / 1 BOITE 4 SER PREREMPLIE	1984,30
ARANESP 40 µG	DARBEPOETIN ALFA 40 µG	SOL INJ / 1 BOITE 4 SER PREREMPLIE	2645,70
ARANESP 50 µG	DARBEPOETIN ALFA 50 µG	SOL INJ / 1 BOITE 4 SER PREREMPLIE	3307,20
ARANESP 60 µG	DARBEPOETIN ALFA 60 µG	SOL INJ / 1 BOITE 4 SER PREREMPLIE	3968,50
ARANESP 80 µG	DARBEPOETIN ALFA 80 µG	SOL INJ / 1 BOITE 4 SER PREREMPLIE	5291,40
ARANESP 100µG	DARBEPOETIN ALFA 100µG	SOL INJ / 1 BOITE 4 SER PREREMPLIE	6614,20
ARANESP 150µG	DARBEPOETIN ALFA 150µG	SOL INJ / 1 BOITE 4 SER PREREMPLIE	9921,30

Tableau 1 : Spécialités d'EPO recombinante commercialisées au Maroc

III.2. En France : Tableau 2 [106]

Génération	DCI	Spécialité	Présentation	Demi-vie
1 ^{ère}	Époétine alpha	Binocrit®	Sol. inj. en ser. Pré-remplie 1 000, 2 000, 3 000, 4 000, 5 000, 6 000, 8 000, 10 000, 20 000, 30 000 et 40 000 UI	IV : 4 h(volontaire sain) 5 h(insuffisant rénal) 6 h(enfant) SC : 24h
		Eprex®	Sol. inj. en ser. Pré-remplie 2 000, 4 000, 10 000 et 40 000 UI/mL	
	Époétine bêta	Néorécormon®	Sol. inj. en ser. Pré-remplie 500, 1 000, 2 000, 3 000, 4 000, 6 000, 10 000, 20 000, 30 000 et 50 000 UI	IV : 4h (volontaire sain) 12h (insuffisant rénal) SC : 13 à 28h
	Époétine thêta	Époratio®	Sol. inj. en ser. Pré-remplie 20 000 et 30 000 UI/mL	IV : 4 à 6h SC : 22 à 41h
Époétine zêta	Rétacrit®	Sol. inj. en ser. Pré-remplie 1000, 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 8000, 10000, 20000, 30000 et 40000 UI		
2 ^{ème}	Darbépoïétine alpha	Aranesp®	Sol. inj. IV SC en ser. ou stylo. 10, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 130, 150, 300 et 500 µg	IV : 21h SC : 74h
3 ^{ème}	Peg-époétine Béta	Mircéra®	Sol. inj. en ser. préremplie 30, 50, 75, 100, 120, 150, 200, 250, 360 µg	IV : 134h (insuffisant rénal) SC : 139 à 142h (insuffisant rénal)

Tableau 2: Spécialités d'EPO recombinante commercialisées en France

IV : voie intraveineuse. SC : voie sous-cutanée. Sol : solution. Inj : injectable. Ser : seringue.

IV. Les effets secondaires du traitement par r-Hu EPO :

- **L'Hypertension artérielle :** L'HTA est la complication la plus fréquente [108].

L'origine de l'HTA est probablement multifactorielle. Elle fait intervenir à des degrés divers une augmentation de la viscosité sanguine [109-110], liée à l'augmentation de la masse globulaire; une mauvaise adaptation des résistances vasculaires périphériques avec vasoconstriction artériolaire (disparition d'un facteur relaxant vasculaire d'origine endothéliale ou EDRF); un effet vasoconstricteur direct propre à l'EPO ou indirect potentialisateur de l'action de l'angiotensine II [111].

- **Les complications neurologiques :** Des cas d'encéphalopathie hypertensive avec convulsions et des leuco-encéphalopathies postérieures hypertensives ont été observés chez des malades traités par ASE. Les encéphalopathies hypertensives s'observent lorsque la vitesse de correction de l'anémie est trop rapide [112].

- **L'Erythroblastopénie :** L'érythroblastopénie liée aux ASE est secondaire à la production d'Ac anti-EPO. Lorsque le diagnostic est posé, le traitement doit être interrompu et le recours à un traitement immunosuppresseur est fortement recommandé [112]. Des modifications du procédé de fabrication associées au retrait de l'albumine humaine (remplacée par du Tween 80) ont coïncidé avec l'apparition d'Ac neutralisants et le développement d'érythroblastopénie.

Le nouvel excipient aurait interagi avec les composants du piston de la seringue entraînant la formation d'agrégats fortement immunogènes à l'origine de la formation des Ac anti-EPO [113].

Il s'agit d'un phénomène complexe associant probablement d'autres facteurs comme une rupture de la chaîne du froid, une instabilité liée au retrait de l'albumine ou une sensibilisation accrue lors de l'injection SC.

La plupart des cas d'érythroblastopénie sont survenus avec l'époétine alfa contre-indiquant temporairement son utilisation par voie sous cutanée. Des cas ont été rapportés avec l'EPO bêta.

Ces observations ont donc emmené l'AFSSAPS à limiter son utilisation par voie SC chez les malades insuffisants rénaux chroniques [112]. Elle recommande cependant une évaluation du rapport bénéfice/risque pour chaque malade [112].

En novembre 2005, l'agence du médicament Canadienne a publié une mise en garde sur l'utilisation de la darbépoétine alfa suite à la survenue de 2 cas d'érythroblastopénie [114].

A l'heure actuelle les tests de recherche d'anticorps chez les malades traités par méthoxy-polyéthylène glycol-époétine bêta ont été négatifs [115].

➤ **Les thromboses** : Le risque thrombotique augmente chez les malades traités par ASE. L'incidence des thromboses est de 29 à 39% sous ASE, soit un risque majeure multiplié par 1,6 [116]. La thrombose serait due à une augmentation de la viscosité sanguine. L'augmentation de l'Hb majeure le risque de thrombose chez les hémodialysés. Ainsi, le taux cible d'Hb ne doit pas dépasser 12 g/dl chez ces malades [112].

➤ **Les accidents cardiovasculaires** : En mai 2007, suite aux résultats de plusieurs études cliniques suggérant une augmentation du risque cardiovasculaire, l'AFSSAPS et l'agence européenne ont rappelé que l'utilisation des ASE devait être conforme aux résumés des caractéristiques du produit. Une cible d'Hb supérieure à 12 g/dL chez les insuffisants rénaux anémiques est associée à une augmentation de la morbidité cardiovasculaire [112]. Avec le méthoxy-polyéthylène-glycol époétine bêta, les troubles cardiovasculaires mentionnés dans les essais cliniques étaient plus fréquents.

➤ **Les effets sur la progression tumorale** : En 2007, l'AFSSAPS et l'EMA ont rappelé que le traitement par ASE était limité aux anémies post-chimiothérapie. L'utilisation des EPO dans le traitement de l'anémie en oncologie en dehors de toute chimiothérapie est associée à une augmentation de morbidité et de mortalité [112]. Des études suggèrent un effet possible sur la progression tumorale des ASE chez les malades cancéreux.

La méta-analyse présentée à l'ASH et publiée en 2009 impose une grande prudence lors de l'utilisation des ASE en cancérologie et insiste sur l'importance d'un suivi rigoureux des recommandations de l'ASH et de l'ASCO [116].

➤ **Le Cas particulier du nouveau né** : Les effets indésirables observés chez l'adulte n'ont pas été rapportés chez le nouveau-né prématuré. L'EPO est bien tolérée chez l'enfant. Elle n'a pas d'effet néfaste sur le développement, ni sur la croissance des enfants [117]. La rétinopathie a été rapportée comme étant le principal effet indésirable [118]. Cette augmentation pourrait être liée à de fortes doses de supplémentation en fer associées à l'EPO [119].

➤ **La perte d'efficacité du programme de dialyse** : La correction de l'anémie réduit les performances du système d'épuration extrarénale. L'efficacité du programme de dialyse peut ainsi être compromise, notamment en cas de dialyse courte. Cette réduction de clairance des solutés résulte d'une augmentation de la masse érythrocytaire au détriment du volume plasmatique [109].

➤ **Le Fer** : On observe une augmentation très importante des besoins en fer au cours de la période de correction de l'anémie [109].

➤ **Les besoins nutritionnels** : La stimulation de l'érythropoïèse se traduit par une augmentation des besoins en apport protéique de 10 g par jour ainsi que des apports caloriques de 200 à 300 K-calories plus facilement acceptée par le malade grâce à l'amélioration de l'appétit [109].

➤ **Les effets secondaires mineurs** :

- les céphalées : Le plus souvent concomitantes ou prémonitoires des poussées hypertensives [111].
- le syndrome pseudo-grippal : transitoire et habituellement précoce associé à un syndrome algique (myalgies, arthralgies, douleurs osseuses), fatigue et parfois fébricule. Son incidence est voisine de 1-7% [111].
- le prurit : phénomène transitoire et fugace qui cède sous antihistaminiques [111].
- les douleurs après l'injection (surtout sous-cutanée) : dues à l'excipient et non pas à la molécule elle-même [120].

V. Les contre-indications du traitement par r-Hu EPO :

Plusieurs situations pathologiques contre-indiquent relativement ou temporairement le traitement par r-Hu-EPO. On cite : la spoliation sanguine par hémorragie, les carences martiale ou vitaminiques, la malnutrition, la fibrose médullaire, les maladies inflammatoires ou infectieuses chroniques évolutives, l'hypertension artérielle sévère ou mal contrôlée, la comitialité instable, les néoplasies ou hémopathies évolutives, l'intoxication éthylique chronique, la toxicomanie, l'insuffisance respiratoire chronique, les antécédents récents d'accidents thrombotiques ou vasculaires [111].

VI. Les causes d'inefficacité du traitement par r-Hu EPO :

Une réponse inadéquate au traitement par l'EPO est définie par une incapacité d'atteindre l'hématocrite et/ou Hb cible en présence de stocks adéquats de fer à une dose de 450 UI/kg/semaine en intra veineux ou 300 UI/kg/semaine en sous-cutané pendant 4 à 6 semaines, ou une incapacité de maintenir l'Hb et/ou l'hématocrite cible avec cette dose [121].


La cause principale d'une réponse incomplète à l'EPO est la **déficience martiale** [121]. En effet, l'efficacité de l'administration de l'EPO est conditionnée par une disponibilité suffisante en sels de fer chez les patients. Celle-ci est définie par un taux de ferritine sérique égale à 100 ng/ml, un taux de saturation de la transferrine supérieur à 20%, un pourcentage de GR hypochromiques < 10% [122]. La prévention de cette inefficacité se fait par l'administration orale de 300 mg de sulfate ferreux une à trois fois par jour. En cas d'intolérance, le fer peut être donné par voie parentérale sous forme de fer dextran intraveineux (100 mg) après chaque session de dialyse, après une dose-test initiale de 25 mg [123].

D'autres situations ou pathologies peuvent expliquer d'inefficacité du traitement par EPO, on cite : les hémolyses, les infections, les inflammations et les ostéites avec fibrose, l'érythroblastopénie, [121, 124].

Récemment, une immunisation contre l'EPO administré par voie sous-cutanée a été décrite chez un malade en dialyse péritonéale [125].



Partie III :
Techniques de dosage
sanguin de l'EPO



I. Les variables pré-analytiques :

Il est fortement recommandé de faire le prélèvement le matin en raison des variations diurnes de l'EPO [126, 127].

Le sang est recueilli sur tube sec sans anticoagulant. Il faut le laisser entre 2° et 8°C, si possible. On a relevé que les échantillons de sérum coagulés à température ambiante entre 22 °C et 28 °C avaient des taux bas d'EPO évalués par dosage radio-immunologique [128].

Il est nécessaire de séparer rapidement le sérum avec une centrifugeuse réfrigérée de préférence et de disposer de 400 µl de sérum pour pouvoir doser l'échantillon en double exemplaire. Il faut éviter les échantillons fortement hémolysés ou lipémiques [127,128].

Les échantillons de sérum peuvent être conservés jusqu'à 24 heures entre 2° et 8 °C. S'ils sont congelés à -15 °C, ils restent stables jusqu'à 12 mois. Ne pas conserver les échantillons dans des congélateurs à dégivrage automatique. Éviter la congélation/décongélation répétée des échantillons. Il est conseillé de répartir les échantillons destinés à une longue conservation en volumes égaux dans les éprouvettes ou les fioles avant de les congeler. Avant de les utiliser, amener tous les spécimens à température ambiante (entre 22 °C et 28 °C) et mélanger par retournements [128].

II. Les Méthodes de dosage de l'EPO :

Il existe de nombreuses méthodes de dosage de l'EPO sérique faisant appel à des immunodosages. Celles-ci diffèrent entre elles essentiellement par la nature des anticorps (polyclonaux, monoclonaux) et par le type de traceurs (radioactif, enzymatique, chimiluminescent) utilisés [129]. Le dosage de l'EPO (endogène et synthétique) peut être effectué sur le sérum ou le plasma (ou les deux) selon les méthodes.

Les premières méthodes développées étaient radio-immunologiques. Celles-ci sont de moins en moins utilisées depuis la mise au point de trousse de dosage immuno-enzymatiques ou immuno-chimiluminescentes qui permettent une automatisation des tests. Si la majorité des trousse commercialisées présentent de bonnes performances dans les valeurs normales et élevées d'EPO, il existe de grandes disparités dans les valeurs basses, avec des seuils de détection très variables.

II.1. Le dosage immuno-radiométrique :

Le dosage immunoradiométrique est une technique « sandwich » utilisant deux Ac monoclonaux murins qui reconnaissent deux épitopes spécifiques de l'EPO active. Le premier Ac est fixé sur la paroi des tubes (phase solide), le deuxième est marqué à l'iode 125. Après incubation, on mesure la quantité du complexe formé à l'aide d'un compteur gamma [130].

II.2. L'Immuno-dosage par chimiluminescence :

La réaction utilise un marqueur (exemple ester d'acridinium), avec émission lumineuse quand il est traité par du peroxyde d'hydrogène en solution alcaline.

Le retour à l'état stable du produit oxydé entraîne une émission lumineuse, quantifié par un luminomètre. Le test immunométrique utilise un Ac monoclonal de souris anti-EPO couplé à l'ester d'acridinium et un Ac polyclonal de mouton couplé à la biotine. L'adjonction de streptavidine lié à des particules magnétiques permet, après une deuxième phase d'incubation, la formation d'un immuncomplexe grâce à la haute affinité du couple streptavidine-biotine. Le complexe est transporté dans le luminomètre pour y subir la réaction de chimiluminescence et la lecture. Dans ce système, la quantité d'Ac marqué est directement proportionnelle à la concentration en EPO [130].

II.3. Le dosage immuno-enzymatique : (ELISA)

Le dosage immunologique de l'EPO est un test ELISA à deux sites «en sandwich », servant à mesurer la chaîne d'EPO biologiquement active. Il utilise deux différents Ac monoclonaux de souris anti-EPO humaine qui sont appliqués spécifiquement à des régions bien définies de la molécule de l'EPO. L'un des Ac monoclonaux de souris anti-EPO humaine est biotinylé et l'autre est marqué à la peroxydase pour la détection.

Dans ce dosage, les étalons, les contrôles ou les échantillons des patients sont simultanément incubés avec l'Ac marqué à l'enzyme et avec un Ac couplé à la biotine dans un puits à microplaques recouvert de streptavidine. À la fin de l'incubation, les composants libres sont retirés du puits par lavage et l'enzyme liée à la phase solide est incubée avec le substrat, le tétraméthylbenzidine. On ajoute alors une solution bloquante acide pour arrêter la réaction dont la couleur devient jaune. L'intensité de la couleur jaune est directement proportionnelle à la concentration en EPO dans l'échantillon. À l'aide des résultats fournis par les étalons, on

réalise une courbe dose-réponse indiquant l'unité d'absorbance en fonction de la concentration. Les concentrations d'EPO présentes dans les contrôles et les échantillons des patients sont directement déterminées à partir de cette courbe.

La norme de référence de l'OMS adoptée était la première norme internationale relative à l'EPO [131].

III. Les valeurs de référence de l'EPO :

Les valeurs de référence de l'EPO doivent être déterminées par chaque laboratoire sur une population de référence. Ces valeurs varient selon les techniques utilisées (**Tableau 3**). Les concentrations en EPO ne sont influencées ni par le sexe ni par l'origine ethnique.

Trousse/Distributeur	Méthode	Limite de détection (UI/L)	Gamme de calibration (UI/L)	Valeurs normales (UI/L) ou moyennes (SD)
Biomerica EPO/Cambridge Life Sciences	ELISA	1,2	7,5 à 494	4,3-32,9
Quantikine EPO/R et D Systems	ELISA	0,6	2,5 à 200	3,3-16,6
Immulite EPO/Diagnostic Products Corporation	Chimiluminescence	0,2	2 à 178	4,1-20,1
Acces EPO, DXI 800/Beckman Coulter	Chimiluminescence	< 0,6	5 à 750	2,6-18,5
Nichols Advantage/Nichols Institute Diagnostics	Chimiluminescence	5	5 à 700	5,0-25,0
EPO-Trac/Diasorin	RIA	4,4	6 à 280	9,1-30,8
EPORIA/Ramco Laboratories	RIA	3,3	6,25 à 200	16,2 (

Tableau 3: Caractéristiques des différentes trousse de dosage d'EPO disponibles avec les valeurs seuils [129, 132].



Partie IV :
Les applications
de la r-Hu EPO

I. Les applications légales :

I.1. Les objectifs du traitement :

L'EPO est le facteur de croissance spécifique de la lignée érythrocytaire nécessaire à la fabrication des GR. L'EPO a pour but d'augmenter la production des GR et de ramener le taux d'Hb au voisinage de 12 g/dl [133].

I.2. Les précautions à prendre :

Les carences martiale et vitaminique (vitamine B12, folates) doivent être corrigées [134].

L'EPO agit après au moins 10 jours de traitements, ce qui rend son utilisation impossible pour le traitement d'urgence des hémorragies.

Une ordonnance hospitalière annuelle est nécessaire et le renouvellement se fait mois par mois. Les flacons et les stylos auto-injectables se conservent au réfrigérateur.

Les taux d'Hb doivent être mesurés toutes les 1 à 2 semaines jusqu'à l'obtention d'un taux stable. La dose d'EPO doit être ajustée suivant l'évolution de l'Hb [133].

I.3. Les applications de la r-Hu EPO :

Les EPO recombinantes ont initialement été utilisées dans le traitement des anémies de l'insuffisance rénale chronique (IRC), mais leurs indications sont actuellement beaucoup plus larges [135,136].

I.3.1. Les anémies:

I.3.1.1. Les anémies rénales :

L'insuffisance rénale chronique (IRC) se caractérise par une altération irréversible du système de filtration glomérulaire, de la fonction tubulaire et endocrine des reins [137].

L'IRC est responsable d'une anémie dont l'importance augmente avec la sévérité de l'insuffisance rénale. Les deux principaux facteurs de risque d'atteinte cardiaque chez l'insuffisant rénal sont l'hypertension et l'anémie.

L'anémie est présente chez 90 % des patients traités en hémodialyse, 80 % des patients traités en dialyse péritonéale et 35 % des patients transplantés rénaux [138].

A. Physiopathologie :

L'anémie de l'insuffisance rénale est essentiellement due à une diminution de la synthèse de l'EPO par le rein responsable d'une anémie normochrome normocytaire. D'autres mécanismes peuvent expliquer la survenue de l'anémie de l'insuffisance rénale chronique on cite : la diminution de la durée de vie des hématies, l'inhibition de l'érythropoïèse par des toxines urémiques, la carence martiale et l'hypersplénisme [134,138].

Typiquement, le taux d'Hb commence à diminuer à un taux de filtration glomérulaire de 50 mL/ min.

B. Les schémas thérapeutiques :

L'EPO est considérée comme une avancée thérapeutique importante dans le domaine de la néphrologie. Elle représente un traitement substitutif et étiologique de l'anémie rénale, permettant de compenser le déficit existant et contribue, non seulement à améliorer l'état général des patients et leur qualité de vie, mais également à supprimer les besoins transfusionnels et diminuer les risques d'immunisation de ces patients essentiellement dans le système HLA [139-140].

Le niveau d'Hb visé est de 11 à 12 g/dl [138].

➤ **Pour l'époétine- α :**

- **l'EPREX[®]** : l'administration par voie IV est préférable. Le schéma thérapeutique est divisé en deux phases :
 - **la phase correctrice** : la posologie initiale est de **50 UI/kg trois fois par semaine**, suivie si nécessaire d'une augmentation des doses de **25 UI/kg trois fois par semaine** (par palier d'au moins 4 semaines) ;
 - **la phase d'entretien** : la dose totale recommandée par semaine est comprise entre **75 et 300 UI/kg**.

Chez les patients adultes non encore dialysés la posologie de la phase d'entretien est comprise entre 17 et 33 UI/kg trois fois par semaine sans dépasser 200 UI/kg.

Chez les patients adultes en dialyse péritonéale, la voie sous-cutanée. La posologie initiale de la phase correctrice est de 50 UI/kg deux fois par semaine et la posologie de la phase d'entretien est ajustée à une dose entre 25 et 50 UI/kg, deux fois par semaine [141].

- **ARANESP[®]** : chez les adultes et les enfants à partir de 11 ans la dose initiale lors de la phase correctrice est de **0,45 µg/kg**, administrée par voie sous-cutanée ou IV, en une **injection unique hebdomadaire**. Chez les patients non dialysés, une dose initiale de 0,75 µg/kg peut être administrée par voie sous-cutanée, en une injection unique une fois toutes les deux semaines. Le taux d'Hb doit être réalisé une fois par semaine ou toutes les deux semaines jusqu'à ce qu'il se soit stabilisé. Pendant la phase d'entretien, on réalise une injection unique hebdomadaire ou une injection une fois toutes les deux semaines.

Les patients dialysés traités par une injection toutes les 2 semaines devront recevoir une dose initiale équivalente au double de la dose hebdomadaire préalablement administrée.

Chez **les patients non dialysés**, une fois le taux d'Hb cible atteint par l'administration d'une dose toutes les deux semaines, ARANESP[®] peut être administré par injection sous-cutanée une fois par mois en utilisant une dose initiale équivalente au double de la dose utilisée toutes les deux semaines [143-145].

➤ **Pour l'époétine-β :**

On prend l'exemple du NEORECORMON[®] : la posologie initiale lors de la phase de correction en administration **sous-cutanée** est de **3 x 20 UI/kg/semaine**. La posologie peut être augmentée toutes les 4 semaines de 3 x 20 UI/kg/semaine, si l'augmentation de l'hématocrite n'est pas satisfaisante [139].

En administration **IV** la posologie initiale est de **40 UI/kg, 3 fois par semaine**. Après 4 semaines, la posologie peut être augmentée à 80 UI/kg, 3 fois par semaine, et, si nécessaire, par de nouvelles augmentations de doses de 20 UI/kg, 3 fois par semaine, à un mois d'intervalle [142].

Pour les deux voies d'administration, la dose maximale ne doit pas dépasser 720 UI/kg et par semaine.

Chez les enfants, les essais cliniques ont montré que les doses de NEORECORMON[®] nécessaires sont d'autant plus élevées que le sujet est jeune.

Le traitement par NEORECORMON[®] est un traitement au long cours [139, 140, 142].

I.3.1.2. Les anémies d'autres origines :

a. L'anémie en oncologie :

L'anémie chronique est une complication habituelle au cours des cancers, surtout lorsque la maladie est en phase avancée ou après des chimiothérapies agressive [146]. La diminution de la synthèse de EPO est liée, d'une part à l'inflammation, et d'autre part à l'atteinte rénale induite par les sels de platine utilisés dans les protocoles thérapeutiques.

L'administration d'EPO permet de réduire le nombre de transfusions, de diminuer la fatigue et d'améliorer la qualité de vie du patient. La réponse peut être complète avec disparition totale des besoins transfusionnels ou partielle.

Toutefois, les ASE doivent être prescrits avec précautions, car l'utilisation l'EPO est associée à une augmentation significative d'effets secondaires en particulier cardiovasculaires et thrombo-emboliques. En plus, le problème se pose actuellement de savoir si les EPO pourraient stimuler l'angiogenèse et la survie des cellules tumorales. La décision d'administrer des EPO recombinantes doit ainsi être déterminée sur une évaluation du rapport bénéfices/risques prenant en compte le type de tumeur et son stade, le degré de l'anémie, l'espérance de vie. Les ASE ne doivent pas être utilisées chez les patients non anémiques en cours de radiothérapie ou chimiothérapie et chez des patients anémiques ne recevant pas de chimiothérapie [147, 148, 149].

➤ Sous chimiothérapie :

Les EPO sont administrées si l'Hb est inférieure ou égale à 10 g/dl. L'objectif est d'augmenter très progressivement le taux d'Hb, de 1 g/dl par mois, sans dépasser 2 g/dl par mois. Les modifications hématopoïétiques n'apparaissent qu'après 2 à 3 semaines sur la NFS. Le traitement doit être arrêté si le taux d'Hb est supérieur à 13 g/dl [147-148].

➤ **Sous radiothérapie :**

Aucune attitude standard n'est définie. Si le taux d'Hb est compris entre 10 et 12 g/dl, le recours à l'EPO est possible en cas de chimiothérapie concomitante, de contre-indication à la transfusion ou d'anémie très symptomatique [147-148].

➤ **Les schémas thérapeutiques :**

- Pour **EPREX[®]** : la dose initiale est de 150 UI/kg trois fois par semaine ou 450 UI/kg une fois par semaine par voie sous-cutanée est recommandée. Après quatre semaines de traitement, si aucune réponse n'est observée, on doit augmenter les doses à 300 UI/kg trois fois par semaine. Si aucune réponse n'est observée à la fin du même délai, on doit abandonner le traitement. En revanche si l'Hb a augmenté d'au moins 1 g/dl, ou si les réticulocytes ont augmenté d'au moins 40 000/ μ l par rapport aux valeurs initiales après quatre semaines de traitement, la dose doit être maintenue [140, 150].

- **NEORECORMON[®]** : administrée par voie sous-cutanée, la dose hebdomadaire peut être administrée en une injection par semaine ou répartie en 3 à 7 injections par semaine. La dose initiale recommandée est de 30000 UI par semaine. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à 4 semaines après la fin de la chimiothérapie. La dose maximale ne doit pas dépasser 60 000 UI par semaine [151].

Le cas particulier du cancer de l'enfant : contrairement à l'adulte chez qui il a été mis en évidence une production inappropriée d'EPO en réponse à la diminution du taux d'Hb, avec une augmentation de la production moins marquée que ne le voudrait le degré de l'anémie, chez l'enfant, il existe une augmentation significative de la production d'EPO, soit une réponse adéquate du mécanisme de feedback de l'érythropoïèse [152].

Selon les recommandations de la fédération nationale de lutte contre le cancer, il n'existe pas d'attitude consensuelle en pédiatrie pour l'utilisation de l'EPO en cancérologie [153-154]. Pourtant l'EPO a fait la preuve de son efficacité et son utilisation peut être considérée au cas par cas, particulièrement lorsqu'il existe une contre-indication relative ou absolue à la transfusion sanguine. En effet, même si les études publiées ne concernent que des cohortes de patients de faible effectif, l'usage de l'EPO a montré des résultats encourageants chez l'enfant cancéreux [152, 155-157].

b. L'anémie des myélodysplasies :

La r-Hu EPO a été de façon logique le premier facteur utilisé chez les patients atteints de SMD [158, 159,160]. Dans les SMD plusieurs éléments pouvaient faire craindre une mauvaise réponse des précurseurs érythroblastiques à la stimulation par l'EPO. Le taux de l'EPO endogène sérique est dans un tiers des cas spontanément élevé [161,162]. La différenciation érythroblastique des progéniteurs *in vitro* au cours des SMD, montre, qu'à des concentrations d'EPO habituellement optimales pour la croissance des progéniteurs érythroblastiques normaux, le nombre de colonies obtenues est très faible ou nul [163]. On sait d'autre part que les patients porteurs d'une myélodysplasie ont des cellules normales qui coexistent dans la moelle avec les cellules anormales [164] et il est possible que l'EPO stimule l'érythropoïèse [165].

A dose élevée et soutenue, la r-Hu EPO aide à réduire le besoin de transfusions. Selon certains auteurs, les patients atteints d'anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne, ont montré un taux de réponse plus faible que les autres et que le niveau de l'EPO sérique endogène avant le traitement joue un rôle dans le taux de réponse au traitement [166].

Plusieurs résultats d'études effectuées *in vitro* ont montré un effet synergique de la r-Hu EPO et du G-CSF (granulocyte colony stimulating factor) sur l'activité proliférative des progéniteurs érythroïdes normaux au cours des SMD [166-168]. L'effet synergique chez les patients atteints de SMD est particulièrement net chez ceux porteurs d'une anémie sidéroblastique, ce qui est très important car les anémies sidéroblastiques constituent un sous-groupe de bon pronostic souvent très anémiques et donc très transfusées.

Selon une étude publiée par Negrin [169] dont le double but est de savoir si la réponse à r-Hu EPO se maintient à long terme et aussi savoir si l'association des deux facteurs de croissance est nécessaire à cette réponse. Les patients ont été traités par le r-Hu G-CSF puis r-Hu EPO pendant 8 semaines : 48% des patients répondent à cette association. Le traitement est poursuivi tel quel 8 semaines supplémentaires : 81% des patients répondeurs conservent une réponse. Au bout de ces 16 semaines de traitement par l'association r-Hu EPO et G-CSF, les patients répondeurs sont traités par r-Hu EPO seule. On constate alors qu'environ 50% des

patients vont rechuter sous r-Hu EPO seule. Il est donc clair qu'il existe une synergie in vivo entre r-Hu EPO et le r-Hu G-CSF chez 50% des patients. Le taux d'EPO endogène (s'il est inférieur à 500 mU/ml) est un bon élément de prédiction de réponse.

c. L'anémie chez le nouveau-né prématuré :

L'anémie des prématurés semble être secondaire par une déficience relative dans la production d'EPO. Plusieurs essais multicentriques [170-173] ont montré que la r-Hu EPO corrigeait ce déficit en EPO endogène et stimulait l'érythropoïèse, permettant une diminution significative du nombre de transfusions [174]. Les études pharmacocinétiques indiquent que les nouveau-nés ont un volume de distribution plus large et une élimination plus rapide de l'EPO, nécessitant l'usage de doses plus élevées que celles requises chez les adultes [175]. On utilise des doses allant de 100 à 400 UI/kg 3-5 fois par semaine. La supplémentation en fer, en folates et en vitamine E quotidienne est systématique [175].

d. Les indications rares :

- L'Anémie au cours des infections par le VIH (virus de l'immunodéficience humaine) :

L'anémie liée au VIH est multifactoriel et un malade sur cinq pourrait avoir besoin de transfusions sanguines. Ces dernières sont dangereuses chez ces patients. Le recours à EPO est une alternative bénéfique dans ce contexte et la dose initiale recommandée est de 100 UI/kg administrée par voie IV 3 fois/semaine pendant 8 semaines. Si après 8 semaines la réponse est considérée insatisfaisante, la dose peut être augmentée de 50 à 100 UI/kg 3 fois par semaine [176, 177].

- L'anémie du post-partum : L'approche actuelle est d'attendre la normalisation physiologique ou d'avoir recours à des transfusions sanguines. L'utilisation de l'EPO pourrait normaliser l'Hb plus rapidement [178].

- L'anémie de la polyarthrite rhumatoïde : Des données limitées chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte suggèrent que même si l'époétine alfa augmente les niveaux d'hématocrite / hémoglobine, le statut de rhumatologie clinique globale pourrait ne pas s'améliorer [179]. Cependant, le médicament a amélioré la qualité de vie dans une petite cohorte d'enfants atteints de polyarthrite rhumatoïde juvénile, en plus de corriger l'anémie [180].

I.3.2. La pratique transfusionnelle :

I.3.2.1. la Transfusion autologue différée :

L'efficacité de la Transfusion autologue différée (TAD) en particulier en chirurgie élektive orthopédique ou cardiaque est démontrée depuis longtemps [181,182]. Elle permet d'augmenter l'érythropoïèse et de réduire le risque transfusionnel

La r-Hu EPO peut être administrée dans le cadre d'un programme de T.A.D ou durant la période péri-opératoire. Avant la chirurgie, l'EPO est administrée à raison de 300 unités/kg par voie sous-cutanée, deux fois par semaine pendant trois semaines, pour un total de six doses, avec du sulfate ferreux, à raison de 300 mg par voie orale, trois fois par jour pendant trois semaines [183,184].

Le prélèvement de trois culots autologues équivaut en fait à un ou à deux culots homologues. Dans les conditions de la TAD (prélèvement si hémocrite >32%) la sécrétion d'EPO endogène reste modérée quelque soit le volume et le rythme des prélèvements [185-187].

Les doses utiles de r-Hu EPO en TAD ne font pas l'objet de recommandations précises. Des doses totales inférieures à 400 U/kg se sont avérées inefficaces et à partir de 400 U/kg un bénéfice modéré est observé [188, 189, 190].

Mercuriali [191] a montré qu'avec une supplémentation martiale adaptée, la même efficacité pouvait être obtenue avec 300/kg/injection. L'efficacité du traitement peut être surveillée par les taux de réticulocytes qui dépassent 200 Giga/l à partir du 7^e jour.

La correction de l'anémie pré-opératoire peut aussi se faire par la r-Hu EPO sans avoir recours à la TAD. En effet, plusieurs études prospectives randomisées et contrôlées [192-194] ont montré l'efficacité de la r-Hu EPO pour augmenter l'hématocrite pré-opératoire. Le bénéfice du traitement était sensible seulement chez les patients modérément anémiques (Hb entre 10-12 g/dl). L'injection de 600 U/kg à J0, à J-7, à J-14, à J-21 constitue la prescription la moins coûteuse, la plus simple, et la plus efficace [195]. L'apport du fer per-os, 300 mg/jour maximum, est nécessaire [196, 197].

L'efficacité de la r-Hu EPO pour corriger une anémie post-opératoire a été démontrée expérimentalement [198]. Elle peut être utilisée chez les patients refusant toute transfusion [199]. Cependant, l'effet délétère du syndrome inflammatoire post-opératoire explique le fait que cette utilisation n'ait pas retenu.

I.3.2.2. Les perspectives transfusionnelles :

L'équipe du Service d'hématologie biologique de l'Hôpital d'enfants Armand Trousseau de Paris, en parallèle à d'autres équipes, a développé un protocole d'amplification *in vitro* de précurseurs d'érythrocytes à partir de CSH de sang placentaire exprimant l'Ag CD34 [200]. La première étape se fait en présence de trois cytokines, *stem cell factor* (SCF), ligand de Flt3 et thrombopoïétine. La seconde étape se fait en présence d'EPO, d'IGF1 (*insulin growth factor-1*) et SCF, cytokines ciblant les progéniteurs érythroïdes. La troisième étape comporte l'EPO et d'IGF1, actives sur la différenciation des précurseurs érythroïdes. Le résultat obtenu est l'augmentation du nombre de cellules par rapport à j0 : en moyenne 200 000 fois, dont 96 % sont des précurseurs érythroblastiques et 4 % des réticulocytes. Dans de telles conditions l'Hb produite est majoritairement de type fœtale et parfaitement fonctionnelle en ce qui concerne la fixation et le relargage de l'oxygène. Cependant ces cellules sont incapables, *in vitro*, de poursuivre leur maturation jusqu'à la production de GR énucléés. Ces précurseurs nucléés sont ensuite transfusés à des souris et donneront naissance en quelques jours à une population de GR homogènes. Ceci laisse entrevoir des nouvelles sources de GR qui pourrait pallier aux insuffisances de la pratique transfusionnelle notamment pour les groupes « rares » ou chez les polyimmunisations [201,202]. En plus, cette pratique permettra d'améliorer significativement le rythme transfusionnel, de diminuer la surcharge martiale des polytransfusés, et comporte moins de risques de transmissions d'agents viraux. Néanmoins, les auteurs insistent sur le fait qu'il ne s'agit pas ici de proposer une alternative à la transfusion classique, mais une approche complémentaire dont il importe d'évaluer la faisabilité et l'intérêt transfusionnel pour des débouchés thérapeutiques ultérieurs potentiellement considérables [200,203].

I.3.3. Les indications non hématologiques :

I.3.3.1. EPO dans la schizophrénie :

Selon l'étude collaborative publiée par 7 équipes universitaires, le r-Hu EPO retarde la perte de matière grise cérébrale au cours de la schizophrénie chronique. L'administration hebdomadaire de fortes doses d'EPO pendant 3 mois interrompt le processus d'atrophie dans les zones cibles de la schizophrénie [204].

I.3.3.2. EPO et la cicatrisation :

L'EPO accélère la cicatrisation en activant la voie de signalisation du TGF- β , constate une équipe de l'Université de Rostock en Allemagne. Cette activation améliorant la fonction des fibroblastes dans les tissus lésés. À l'inverse, en bloquant la voie du TGF- β par un anticorps neutralisant, on peut freiner *in vivo* l'accélération de l'épithélialisation des plaies médiée par l'EPO. L'équipe spécialisée de Rostock (*Institute for experimental surgery*) a étudié les mécanismes moléculaires de la cicatrisation via l'EPO dans une fonction non hématopoïétique, et a constaté l'expression de récepteurs de l'EPO sur les tissus lésés et non lésés, les fibroblastes et les kératinocytes [205].

II. Les applications illégales de l'EPO : LE DOPAGE

II.1. Définition :

Selon l'Agence Mondiale Antidopage, le dopage est défini comme une ou plusieurs violations des règles antidopage énoncées aux articles 2.1 à 2.8 du Code mondial antidopage (**Annexe I**) [206].

Le dopage est une pratique qui consiste à absorber des substances ou user de méthodes visant à augmenter ses capacités physiques ou mentales. La prise de substances variées, dans le but d'accroître les performances est une pratique de plus en plus courante dans le milieu étudiant ou professionnel [207].

Le dopage à l'EPO est apparu sur la liste des produits interdits par le Comité olympique international au début des années 1990, lorsque les premiers soupçons de dopage d'athlètes par cette substance sont apparus. Le scandale de l'EPO a surtout frappé le cyclisme, éclaboussant notamment le «Tour de France » et Lance Armstrong a été rayé officiellement du palmarès après des accusations de dopage [208].

II.2. Les textes de loi :

Le Code mondial antidopage a été initialement adopté en 2003. Il est entré en vigueur en 2004. La version révisée approuvée par le Conseil de fondation de l'Agence mondiale antidopage le 17 novembre 2007 est entré en vigueur le 1er janvier 2009 [206].

Les textes de loi ont deux objectifs :

- Maintenir l'éthique du sport en poursuivant la tricherie;
- Assurer et protéger l'intégrité physique et la santé des sportifs.

Ces recommandations visent à éviter l'utilisation de substances ou de procédés destinés à augmenter artificiellement le rendement des sportifs à l'occasion d'une compétition ou d'un entraînement.

La liste des substances et des procédés interdits est actuellement fixée par l'AMA (**Annexe II**).

II.3. Le but recherché :

Bien entendu, les qualités de l'EPO ne pouvaient pas échapper au milieu sportif. En augmentant le nombre des "transporteurs d'oxygène" dans le sang cette hormone permet d'accroître la quantité d'oxygène présent dans l'organisme. Pour les disciplines sportives d'endurance comme le cyclisme, où de grands volumes d'oxygène sont nécessaires, cette perspective était plus que séduisante. Jusqu'à l'apparition de l'EPO, les sportifs pouvaient obtenir naturellement cet accroissement du nombre de leurs GR par un entraînement en altitude ou, déjà plus artificiellement, par séjour dans une chambre hypobare ou hypoxique et de manière illicite par autotransfusion sanguine. Avec l'EPO, les poumons, le cœur et les muscles reçoivent tellement d'oxygène qu'ils peuvent travailler à 200% sans que la fatigue ne se fasse sentir. De plus, l'acide lactique n'apparaît pas aussi vite. Depuis l'introduction sur le marché de l'EPO recombinante, l'EPO semble bien être devenue la méthode de choix pour stimuler les muscles de nombreux sportifs en mal de performances [209].

II.4. Les conséquence sur la santé de l'utilisation inappropriée de l'EPO :

Les effets secondaires de l'EPO ont été étudiés dans un cadre thérapeutique, c'est-à-dire chez des patients anémiques. Dans ces conditions, des doses élevées d'EPO provoquent une augmentation importante du nombre de GR circulants avec augmentation de la viscosité. En conséquence, le risque de thrombose, d'infarctus cérébral et myocardique ainsi que d'embolie pulmonaire est accru. Il faut savoir qu'actuellement l'EPO est fortement soupçonnée d'être à l'origine d'un certain nombre de morts suspectes par arrêt cardiaque survenues chez des sportifs ces dernières années [209]. A long terme, ce traitement peut également déclencher des maladies auto-immunes, l'hypertension artérielle. D'autres effets secondaires peuvent être notés : les palpitations cardiaques, les douleurs musculaires, les éruptions cutanées, les nausées et les maux de tête violents.

II.5. Le dépistage chez les sportifs :

Le dépistage de l'utilisation illicite de l'EPO se heurte à plusieurs difficultés à savoir :

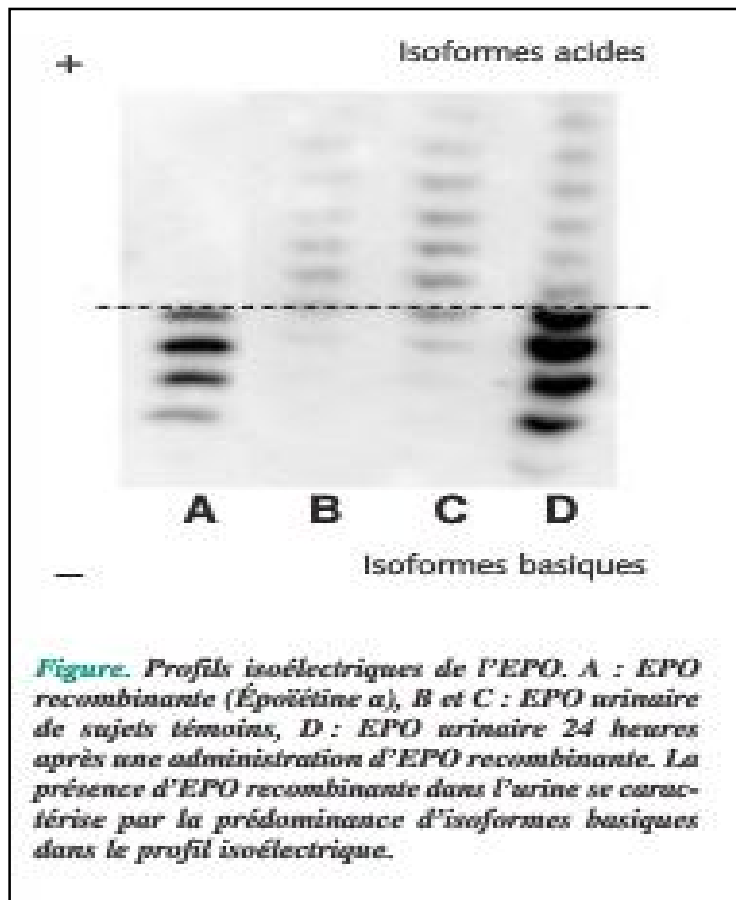
- la demi-vie très courte de la substance
- les effets durables après plusieurs semaines

- l'homologie presque parfaite entre l'EPO recombinante et EPO endogène.

Deux méthodes de dépistage sont disponibles les méthodes **indirectes** et la méthode **directe** [210, 211].

II.5.1. Les méthodes directes urinaires :

Ces méthodes présentent les avantages, d'une part, de mettre en évidence la substance incriminée et, d'autre part, de pouvoir être effectuées sur l'urine, milieu biologique traditionnellement utilisé pour le contrôle antidopage. La première méthode proposée par Wide, technique lourde à mettre en œuvre. Plus récemment, une technique a été développée par le laboratoire national Français de dépistage de dopage. Elle repose sur l'analyse des profils isoélectriques de l'EPO urinaire qui permet de différencier la forme naturelle de la forme recombinante. Elle nécessite l'ultra-filtration et la concentration des urines. Puis on procède à une focalisation isoélectrique (électrophorèse dans un gradient de pH). La révélation spécifique nécessite la mise en œuvre d'un procédé d'immuno-blotting particulier appelé double-blotting breveté. Les profils isoélectriques sont enfin visualisés grâce à une réaction de chimi-luminescence. Les profils des EPO recombinantes sont différents de ceux de l'EPO naturelle qui est constitué d'une majorité d'isoformes plus acides. L'intérêt de cette méthode urinaire directe est d'apporter la signature d'une prise d'EPO recombinante. Néanmoins, elle présente l'inconvénient d'être difficilement automatisable et de nécessiter une quantité d'urine relativement importante (10 à 20 ml) [211].



II.5.2. Les marqueurs indirects :

Ces paramètres permettent de déceler la fraude même après excrétion de la substance incriminée. Plusieurs paramètres biologiques reflètent la prise d'EPO, ce sont l'hématocrite, l'hématocrite réticulocytaire, le volume globulaire moyen, dosage sérique du récepteur soluble de la transferrine et le taux sérique d'EPO [211].

Le paramètre le plus prometteur est le taux de récepteur soluble de la transferrine (sTfR). Ce taux est directement relié à l'activité érythroïde de la moelle osseuse. Une corrélation a été mise en évidence entre le taux de sTfR et l'injection d'EPO [212]. En combinant ces différents marqueurs de l'activité érythropoïétique, il a été possible de créer deux modèles pouvant être utilisés pour le dépistage du dopage à l'EPO **Tableau 4**.

Le premier modèle, appelé «**ON-Model**», regroupe l'ensemble des **cinq** paramètres biologiques. Ceux-ci sont comparés à des valeurs normales pour une population athlétique. Une valeur calculée d'ON-model excédent 2,5 pour un homme et 2,4 pour une femme est considéré positif, démontrant l'utilisation illicite d'EPO lors du prélèvement sanguin [212].

Le second modèle, appelé «**OFF-model** » est constitué de **trois** paramètres sanguins soit: l'hématocrite (Hct), l'hématocrite réticulocytaire (RetHct) et la concentration sérique d'EPO (EPO). L'«OFF-model» est déclaré positif, si le résultat dépasse 2,75 chez l'homme et 2,5 chez la femme [212].

	Equation
« ON-model »	$= (30,45 \times \text{RetHct}) + (3,721 \times \text{Hct}) + (0,1871 \times \log : \text{EPO}) + (0,1267 \times \log : \text{sTfR}) + (0.115 \log : (\% \text{ macrocytes} + 0.1))$
« OFF-model »	$= (-92,87 \times \text{RetHct}) + (6.149 \times \text{Hct}) + (-0.1463 \times \log : \text{EPO})$

Tableau 4 : Équations des modèles [212]



Conclusion



Après un siècle de recherche et plus de 20 ans d'utilisation en thérapeutique humaine, l'EPO s'impose comme une hormone au potentiel thérapeutique majeur. Initialement utilisée pour corriger l'anémie de l'IRC, avec des résultats formidables en termes d'amélioration de qualité de vie, de diminution de morbidité et de mortalité. Pour ceux qui se souviennent de l'époque où il était nécessaire de transfuser régulièrement les insuffisants rénaux. Les indications se sont considérablement étendues et la découverte de ses effets pléiotropiques laisse penser que l'EPO n'a pas encore dévoilé toutes ses facettes et conduira probablement à une utilisation encore plus large.

Parallèlement à l'extension du nombre d'indications légales de l'EPO, une autre utilisation non reconnue se développe. Il s'agit de l'introduction de l'EPO dans le monde du sport. Le tour de France en 1998 et l'exclusion de l'équipe Festia ont révélé ce problème au grand public. L'EPO a été mise sur le marché en 1989 et durant près de 10 ans aucun test de dépistage efficace n'était capable de la déceler. Mais depuis quelques années, les instances sportives bénéficient de techniques fiables de dépistage : dépistage direct exploitant le fait que les charges électriques portées par les différentes formes d'EPO ne sont pas identiques et le dépistage indirect mettant en évidence, non pas la présence d'EPO, mais ses effets.

Pourtant dès 1997, l'Union cycliste internationale a introduit des contrôles sanguins réguliers, beaucoup moins coûteux que les tests urinaires et appliqués à grande échelle. Il est interdit aux cyclistes d'avoir un taux d'hématocrite supérieur à 50%.



Résumés



Résumé

Titre : Erythropoïétine : de la physiologie aux applications

Auteur : AGONNOUDE Wilfried Kocou

Mots clés : EPO - r-Hu EPO - Anémie - Hypoxie - Dopage.

L'EPO est le facteur de croissance principal et spécifique de l'érythropoïèse. C'est une glycoprotéine synthétisée essentiellement par le rein. Sa sécrétion est corrélée à la pression partielle en oxygène au niveau des cellules sécrétrices.

Sa structure a été déterminée en 1985 et la production d'EPO-médicaments a pu être réalisée quelques années plus tard par des méthodes biotechnologiques.

Utilisée au départ dans le traitement de l'anémie de l'insuffisance rénale chronique, l'EPO a vu le nombre de ses indications augmenter. Son utilisation normale est parfois détournée à des fins de dopage par les athlètes.

Les objectifs de notre travail sont de rappeler la structure, le contrôle génétique, les modes d'action et la régulation de la synthèse de l'EPO endogène; de retracer les grandes lignes de la découverte de l'EPO recombinante; de présenter les méthodes de dosage de l'EPO ainsi que les principales utilisations licites ou illicites de l'EPO.

Abstract

Title : Erythropoietin: physiology to applications

Author: AGONNOUDE Wilfried Kocou

Keywords: EPO – r-Hu EPO – Anemia – Hypoxia – Doping.

Erythropoietin is the main factor of growth of hematopoietic erythroid. It is a glycoprotein consisting of 165 amino acids. The protein is highly glycosylated. The molecular weight of the active protein is 34 kDa. Glycosylation is essential for biological activity in vivo. The protein is highly conserved during evolution. Erythropoietin acts only on the erythroid lineage. It acts primarily on late progenitors: the FCEE. Its major role is to stimulate the synthesis of red blood cells.

We will focus on the physiological aspects of erythropoietin emphasizing the role of recombinant erythropoietin in the therapeutic arsenal.

Synthesis, predominantly renal erythropoietin (in peritubular endothelial cells of the cortex and outer medulla of the kidney), is regulated by oxygen concentration and should allow the body to adapt to different physiological situations. A breakdown of this balance can either lead to anemia or polycythemia. Synthetic erythropoietin, settled recombinant, have revolutionized the treatments of anemia and chronic renal failure, and regularly find new indications licitly (anemia related to cancer, chronic inflammatory syndromes, myelodysplastic syndromes, neurology, cardiology, etc..) or fraudulent (doping in sport).

ملخص

العنوان: إرثروبويتين: من الفيزيولوجيا إلى التطبيقات

من طرف: أكنود ولفريد كوكو

الكلمات الأساسية: إرثروبويتين - فقر الدم - نقص الأكسجين - تناول المنشطات.

إرثروبويتين هو عامل النمو الرئيسي والخاص بتكوين كريات الدم الحمراء، يفرز أساسا من طرف الكلي، ويرتبط إفرازه بالنمو الجزئي للأوكسجين في الخلايا الإفرازية.

تم تحديد هيكله عام 1985، وقد تم تحقيق إنتاج إرثروبويتين دواء بعد بضع سنوات من قبل وسائل تكنولوجية حيوية.

استخدام الإبو في البداية في علاج فقر دم الفشل الكلوي المزمن، وقد شهد عدد مؤشرات ارتفاعا يساء استعماله العادي في بعض الأحيان لتناول المنشطات من قبل الرياضيين.

أهداف هذا العمل هو تذكير هيكل المراقبة الحديثة وطرق عمل وتنظيم تركيب إرثروبويتين الذاتية، وتتبع الخطوط العريضة لإكتشاف الإرثروبويتين المؤتلفة، وتقديم طرق تقييم إرثروبويتين بالإضافة إلى الاستعمالات الأساسية المشروعة وغير المشروعة للإرثروبويتين.



Annexes



ANNEXE I

I. Extrait du code mondial antidopage 2009

Article 1: Définition du dopage

Le dopage est défini comme une ou plusieurs violations des règles antidopage énoncées aux articles 2.1 à 2.8 du Code.

Article 2: Violations des règles antidopage

Il incombe aux sportifs ou aux autres personnes de savoir ce qui constitue une violation des règles antidopage et de connaître les substances et les méthodes incluses dans la Liste des interdictions.

Sont considérées comme des violations des règles antidopage :

2.1 Présence d'une substance interdite, de ses métabolites ou de ses marqueurs dans un échantillon fourni par un sportif

2.1.1 Il incombe à chaque sportif de s'assurer qu'aucune substance interdite ne pénètre dans son organisme.

Les sportifs sont responsables de toute substance interdite ou de ses métabolites ou marqueurs dont la présence est décelée dans leurs échantillons. Par conséquent, il n'est pas nécessaire de faire la preuve de l'intention, de la faute, de la négligence ou de l'usage conscient de la part du sportif pour établir une violation des règles antidopage en vertu de l'article 2.1.

2.1.2 La violation d'une règle antidopage en vertu de l'article 2.1 est établie dans les cas suivants : présence d'une substance interdite ou de ses métabolites ou marqueurs dans l'échantillon A du sportif lorsque le sportif renonce à l'analyse de l'échantillon B et que l'échantillon B n'est pas analysé; ou, lorsque l'échantillon B est analysé, confirmation, par l'analyse de l'échantillon B, de la présence de la substance interdite ou de ses métabolites ou marqueurs décelés dans l'échantillon A du sportif.

2.1.3 À l'exception des substances pour lesquelles un seuil quantitatif est précisé dans la Liste des interdictions, la présence de toute quantité d'une substance interdite ou de ses métabolites ou marqueurs dans l'échantillon fourni par un sportif, constitue une violation des règles antidopage.

2.1.4 À titre d'exception à la règle générale de l'article 2.1, la Liste des interdictions ou les standards internationaux pourront prévoir des critères d'appréciation particuliers dans le cas de substances interdites pouvant également être produites de façon endogène.

2.2 Usage ou tentative d'usage par un sportif d'une substance interdite ou d'une méthode interdite

2.2.1 Il incombe à chaque sportif de faire en sorte qu'aucune substance interdite ne pénètre dans son organisme. Par conséquent, il n'est pas nécessaire de démontrer l'intention, la faute, la négligence ou l'usage conscient de la part du sportif pour établir la violation des règles antidopage pour cause d'usage d'une substance interdite ou d'une méthode interdite.

2.2.2 Le succès ou l'échec de l'usage ou de la tentative d'usage d'une substance interdite ou d'une méthode interdite n'est pas déterminant. L'usage ou la tentative d'usage de la substance interdite ou de la méthode interdite suffit pour qu'il y ait violation des règles antidopage.

2.3 Refus de se soumettre à un prélèvement d'échantillon ou fait de ne pas s'y soumettre sans justification valable après notification conforme aux règles antidopage en vigueur, ou fait de se soustraire à un prélèvement d'échantillon

2.4 Violation des exigences applicables en matière de disponibilité des sportifs pour les contrôles hors compétition, y compris le manquement à l'obligation de transmission d'informations sur la localisation, ainsi que les contrôles établis comme manqués sur la base de règles conformes aux Standards internationaux de contrôle.

La combinaison de trois contrôles manqués et/ou manquements à l'obligation de transmission d'informations sur la localisation pendant une période de dix-huit mois, telle qu'établie par les organisations antidopage dont relève le sportif, constitue une violation des règles antidopage

2.5 Falsification ou tentative de falsification de tout élément du contrôle du dopage

2.6 Possession de substances ou méthodes interdites

2.6.1 La possession par un sportif en compétition d'une méthode interdite ou d'une substance interdite, ou la possession hors compétition par un sportif d'une méthode interdite ou d'une substance interdite hors compétition, à moins que le sportif n'établisse que cette possession découle d'une autorisation d'usage à des fins thérapeutiques accordée conformément à l'article 4.4 (Usage à des fins thérapeutiques) ou ne fournisse une autre justification acceptable.

2.6.2 La possession par un membre du personnel d'encadrement du sportif en compétition d'une méthode interdite ou d'une substance interdite, ou la possession hors compétition par un membre du personnel d'encadrement du sportif d'une méthode interdite ou d'une substance interdite hors compétition, en relation avec un sportif, une compétition ou l'entraînement, à moins que la personne en question ne puisse établir que cette possession découle d'une autorisation d'usage à des fins thérapeutiques accordée à un sportif conformément à l'article 4.4 (Usage à des fins thérapeutiques) ou ne fournisse une autre justification acceptable.

2.7 Trafic ou tentative de trafic de toute substance ou méthode interdite

2.8 Administration ou tentative d'administration à un sportif en compétition d'une méthode interdite ou d'une substance interdite, ou administration ou tentative d'administration à un sportif hors compétition d'une méthode interdite ou d'une substance interdite dans le cadre de contrôles hors compétition, ou assistance, incitation, contribution, dissimulation ou toute autre forme de complicité impliquant la violation, ou toute autre tentative de violation d'une règle antidopage

ANNEXE II :

II. Extrait du texte officiel de la Liste des interdictions tenu à jour par l'AMA.

S2. Hormones peptidiques, facteurs de croissance et substances apparentées

Les substances qui suivent et leurs facteurs de libération sont interdits :

1. Agents stimulants de l'érythropoïèse [par ex. **érythropoïétine (EPO), darbépoétine (dEPO), méthoxy polyéthylène glycol-époétine béta (CERA)**, péginesatide (Hématide), **stabilisateurs de facteurs inductibles par l'hypoxie (HIF)**];

2. Gonadotrophine chorionique (CG) et hormone lutéinisante (LH), interdites chez le *sportif* de sexe masculin seulement;

3. Corticotrophines;

4. Hormone de croissance (GH), facteur de croissance analogue à l'insuline-1 (IGF-1), facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF), facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF), facteur de croissance des hépatocytes (HGF), facteurs de croissance fibroblastiques (FGF), facteurs de croissance mécaniques (MGF), ainsi que tout autre facteur de croissance influençant, dans le muscle, le tendon ou le ligament, la synthèse/dégradation protéique, la vascularisation, l'utilisation de l'énergie, la capacité régénératrice ou le changement du type de fibre; et autres substances possédant une structure chimique similaire ou un (des) effet(s) biologique(s) similaire(s).



*Références
bibliographiques*



- [1] FK. Lin, S. Suggs, CH. Lin. Cloning and expression of the human erythropoietin gene. Proc Natl Acad Sci (USA). **1985**; 82 : 7580-4.
- [2] W. Jelkmann. Renal erythropoietin: properties and production. Rev Physiol Biochem Pharmacol. **1986** ; 104 : 139-215.
- [3] Dr L. Archimède. Lequotidiendumedecin.fr du 22/10/**2012**.
- [4] <http://visualiseur.bnf.fr/CadresFenetre O=NUMM-3097&I=385&M=tdm>
- [5] <http://vincentbourquin.files.wordpress.com/2011/11/anc3a9mie.pdf>
- [6] Laboratoires JANSSEN-CILAG Eprex[®] : Érythropoïétine humaine recombinante. Dossier scientifique, **1992**, - 67p.
- [7] <http://www.wada-ama.org/fr/Science-et-medecine/Sujets-scientifiques/Questions-reponses-EPO/>
- [8] P. Rieu. Érythropoïétine : du récepteur aux agents stimulateurs de l'érythropoïèse. Néphrologie & Thérapeutique 5. 2009.
- [9] http://www.snv.jussieu.fr/vie/dossiers/epo_dopage/epo_dopage.html
- [10] N. Casadevall. Physiologie de l'érythropoïétine et utilisation thérapeutique. Ann. Pharm. Fr., 1996, 54,4, 151-156.
- [11] W. Vainchenker et coll. Hématopoïèse et sa régulation. Comparaison entre l'érythropoïèse et la mégacaryocytopoïèse. Bull. Acad. Natle. Méd.,**1994**, 178, 5, 753-779.
- [12] N. Casadevall, W. Vainchenker. L'érythropoïèse et sa régulation. Rev. Prat., **1993**, 43, 11, 1335-1340.
- [13] G. A. Boffa. L'érythropoïétine humaine et ses cibles cellulaires. Rev. Fr. Transfus. Hémobiol., **1991**, 34, 1, 49-62.
- [14] C. Lacombe, P Mayeux. L'érythropoïétine. Méd. Sci., **1995**, 11, 7, 947-955.
- [15] F. Corazza. La régulation de l'érythropoïèse : acquisitions récentes et incertitudes actuelles. Rev. Méd. Brux., **1990**, 11, 4, 109-117.
- [16] Laboratoires ROCHE Neorecormon[®] : époétine beta. Dossier scientifique, **1998**.- 167p.
- [17] G. Sebahoun. Érythropoïèse. In : Hématologie clinique et biologique / ed. par Gérard SEBAHOUN. Rueil-Malmaison : Arnette, **2005**.

- [18] B. Royer, M. Arock. Utilisations thérapeutiques des facteurs de croissance. Érythropoïétine et thrombopoïétine. *Ann. Biol. Clin.*, **1998**, 56, 2, 143-152.
- [19] Inc. Ambion, Applied Biosystems GeneAssist Pathway Atlas. [En Ligne]. 26 octobre **2007** URL : [http : / www .ambion .com/ tools/ path way/pathway.php? pathway=Erythropoietin%20 Pathway](http://www.ambion.com/tools/pathway/pathway.php?pathway=Erythropoietin%20Pathway).
- [20] Laboratoires CILAG Eprex®. Dossier scientifique, **1991**.
- [21] B. Varet, N. Casadevall, C. Lacombe. L'érythropoïétine. *Méd. Sci.*, **1988**, 6, 4, 366-372.
- [22] L. E. Huang, H.F. Bunn. Regulation of erythropoietin gene expression. *Curr Opin hematomol*, **1995**, 2, 125-131.
- [23] S.J. Schuster, E.V. Badiavas, P. Costa-Giomi, R. Weinman, A.J. Erslev, J. Caro. Stimulation of erythropoietin gene transcription during hypoxia and cobalt exposure. *Blood*, **1989**, **73**, 13.
- [24] P.J. Ratcliffe, B.L. Ebert, D.J.P. Ferguson, J.D. Firth, J.M. Gleadle, J.M. Maxwell, C.W. Pugh Regulation of the erythropoietin gene. *Nephrol Dial Transpl*, **1995**, 10, 18-27.
- [25] L.E. Huang, V. Ho, Z. Arany, D. Krainc, D. Galson, D. Tendler et al. Erythropoietin gene regulation depends on heme-dependent oxygen sensing and assembly of interacting transcription factor. *Kidney Int*, **1997**, 51, 548-552.
- [26] B.L. Ebert, H.F. Bunn. Regulation of the erythropoietin gene. *Blood*. **1999**. 94, 1864-1877.
- [27] E. Goldwasser. From protein to gene to protein. The molecular biology of erythropoietin. *Am J Kidney Dis*, **1991**, 18, 10-13.
- [28] S. Imagawa, M.A. Goldberg, J. Doweiko, H.F. Bunn. Regulatory elements of erythropoietin gene. *Blood*, **1991**, 77, 278-285.
- [29] C. Lacombe, P. Mayeux. The molecular biology of erythropoietin. *Nephrol Dial Transpl*, **1999**, 14, 22-28.
- [30] Berra E., Roux D., Richard D. E. & Pouyssegur J., Hypoxia-inducible factor 1 α (HIF-1 α) escapes O₂ –driven proteasomal degradation irrespective of its subcellular localization: nucleus or cytoplasm. *Embo. Rep.*, **2001**, 7, 615-620.

- [31] M. Berta, C. Brahim-Horn, J. Pouyssegur. La régulation de HIF-1 (Hypoxia-Inducible Factor-1) : un air nouveau dans le domaine de l'hypoxie *Journal de la Société de Biologie*, **2004**, 198 (2), 113-120.
- [32] Brahim-Horn C, Mazure N, Pouyssegur J. Signalling via the hypoxia-inducible factor-1 requires multiple posttranslational modifications. *Cell Signal* **2005** ; 17 : 1-9.
- [33] Gothié E, Pouyssegur J. HIF-1 : Régulateur central de l'hypoxie. *Médecine/Sciences* **2002** ; 18 : 70-78.
- [34] A. Orsini. L'érythropoïétine. *Endocrinologie et Communication Cellulaire*. **1999** : 351-2.
- [35] R. Montagnac. Régulation de l'érythropoïèse. *Hématologie. Moniteur Internat*, Tome 3, **2000** : 33.
- [36] LE. Underwood, JJ. Van Wyk, Erythropoietin. *Normaland aberrant growth*, **1998**: 1093-4.
- [37] C. Lacombe, P. Mayeux. L'érythropoïétine. *Méd. Sci.*, **1995**, 11, 7, 947-955.
- [38] O. Livnah, , E. A. Stura, D. L. Johnson, S. A. Middleton, L. S. Mulcahy, N. C. Wrighton, W. J. Dower, L. K. Jolliffe, and I. A. Wilson. Functional mimicry of a protein hormone by a peptide agonist: the EPO receptor complex at 2.8 Å. *Science* **1996**. 273, 464-471.
- [39] K. F. Kubatzky, W. Ruan, R. Gurezka, J. Cohen, R. Ketteler, S.S. Watowich, D. Neumann, D. Langosch, and U. Klingmuller. Self assembly of the transmembrane domain promotes signal transduction through the erythropoietin receptor. *Curr Biol* **2001**. 11, 110-115.
- [40] T.D. Richmond, M. Chohan, and D. L. Barber, Turning cells red: signal transduction mediated by erythropoietin. *Trends Cell Biol* **2005**. 15, 146-155.
- [41] K. Lindauer, T. Loerting, K.R. Liedl and R. T. Kroemer. Prediction of the structure of human Janus kinase 2 (JAK2) comprising the two carboxy-terminal domains reveals a mechanism for autoregulation. *Protein Eng* **2001**. 14, 27-37.
- [42] P. Saharinen, K. Takaluoma, and O. Silvennoinen. Regulation of the Jak2 tyrosine kinase by its pseudokinase domain. *Mol Cell Biol* **2000**. 20, 3387-3395.

- [43] H. Zang, K. Sato, H. Nakajima, C. McKay, P. A. Ney, and J. N. Ihle. The distal region and receptor tyrosines of the Epo receptor are non-essential for in vivo erythropoiesis. *Embo J* **2001**. 20, 3156- 3166.
- [44] H. F. Bunn. New agents that stimulate erythropoiesis. *Blood* **2007**. 109, 868-873.
- [45] R. S. Syed, S. W. Reid, C. Li, J. C. Cheetham, K. H. Aoki, B. Liu, H. Zhan, T. D. Osslund, A. J. Chirino, J. Zhang, et al. Efficiency of erythropoietin through cytokine receptors depends critically on receptor orientation. *Nature* **1998**. 395, 511-516.
- [46] JW. Fisher. Erythropoietin: Physiology and pharmacology update. *Exp Biol Med (Maywood)* **2003**; 228: 1-14.
- [47] Klingmuller U. The role of tyrosine phosphorylation in proliferation and maturation of erythroid progenitor cells—signals emanating from the erythropoietin receptor. *Eur J Biochem* **1997**; 249:637-647.
- [48] Koury MI, Bondurant MC. Erythropoietin retards DNA breakdown and prevents programmed death in erythroid progenitor cells. *Science* **1990**; 248: 378-381.
- [49] Lin CS, Lim SK, D'Agati V, et al. Differential effects of an erythropoietin receptor gene disruption on primitive and definitive erythropoiesis. *Genes Dev* **1996** ; 10 : 154-164.
- [50] J. Messer, B. Escande. Une nouvelle jeunesse pour les facteurs de croissance hématopoïétiques ? *Arch. Pédiatr.*, **2003**, 10, 10, 857-860
- [51] W. Jelkmann Erythropoietin after a century of research: younger than ever. *Eur J Haematol* **2007**; 78: 183-205.
- [52] HF. Bunn. New agents that stimulate erythropoiesis. *Blood* **2007**; 109: 868-73.
- [53] C. Baret. Cours d'Hématologie de faculté de Tours. 2009.
- [54] T. Ng, G Marx, T. Littlewood, I. Macdougall. Recombinant erythropoietin in clinical practice. *Postgrad Med J* **2003**; 79: 367-76.
- [55] KF. Kubatzky, W. Liu, K. Goldgraben, C. Simmerling, SO. Smith, SN. Constantinescu. Structural requirements of the extracellular to transmembrane domain junction for erythropoietin receptor function. *J Biol Chem* **2005**; 280: 14844-54.

- [56] J. Sanz Ortiz. Predictors of response to erythropoiesis-stimulating agents (ESA) in cancer patients: the role of baseline serum epoetin level. *Clin Transl Oncol* **2008**; 10: 486-92.
- [57] MO. Arcasoy. The non-haematopoietic biological effects of erythropoietin. *Br J Haematol* **2008**; 141: 14-31.
- [58] E. Klein, A. Georges, J. Brossaud, K. de Bosredon, L. Bordenave, J.-B. Corcuff. Erythropoietin: indications and measurement. Service de médecine nucléaire, CHU de Bordeaux. *Ann Biol Clin* **2009** ; 67 (5) : 505-15.
- [59] ME. Hardee, MO. Arcasoy, KL. Blackwell, JP. Kirkpatrick, MW. Dewhirst. Erythropoietin biology in cancer. *Clin Cancer Res* **2006** ; 12 : 332-9.
- [60] ME. Hardee, ZN. Rabbani, MO. Arcasoy, JP. Kirkpatrick, Z. Vujaskovic, MW. Dewhirst, et al. Erythropoietin inhibits apoptosis in breast cancer cells via an Akt-dependent pathway without modulating in vivo chemosensitivity. *Mol Cancer Ther* **2006** ; 5 : 356-61.
- [61] HH. Marti, RH. Wenger, LA Rivas, et al. Erythropoietin gene expression in human, monkey and murine brain. *Eur J Neurosci* **1996** ; 8 : 666-676.
- [62] SE. Juul, DK Anderson, Y. Li, et al. Erythropoietin and erythropoietin receptor in the developing human central nervous system. *Pediatr. Res.* **1998**; 43: 40-49.
- [63] KP. Conrad, DF. Benyo, A. Westerhausen-Larsen, et al. Expression of erythropoietin by the human placenta. *Faseb J.* **1996** ; 10: 760-768.
- [64] Y. Yasuda, Y. Fujita, T. Musha, et al. Expression of erythropoietin in human female reproductive organs. *Ital J Anat Embryol* **2001** ; 106 : 215-222.
- [65] PH. Maxwell, DJ. Ferguson, LG Nicholls, et al. Sites of erythropoietin production. *Kidney Int.* **1997**; 51: 393-401.
- [66] S. Batra, N. Perelman, LR Luck, et al. Pediatric tumor cells express erythropoietin and a functional erythropoietin receptor that promotes angiogenesis and tumor cell survival. *Lab Invest* **2003** ; 83 : 1477-1487.
- [67] Y. Yasuda, Y. Fujita, S. Masuda, et al. Erythropoietin is involved in growth and angiogenesis in malignant tumours of female reproductive organs. *Carcinogenesis* **2002**; 23: 1797-1805.

- [68] Y. Yasuda, Y. Fujita, T. Matsuo, et al. Erythropoietin regulates tumour growth of human malignancies. *Carcinogenesis* **2003**; 24: 1021-1029.
- [69] S. Masuda, M. Nagao, K. Takahata, et al. Functional erythropoietin receptor of the cells with neural characteristics. Comparison with receptor properties of erythroid cells. *J Biol Chem* **1993**; 268: 11208-11216.
- [70] A. Nagai, E. Nakagawa, HB. Choi, et al. Erythropoietin and erythropoietin receptors in human CNS neurons, astrocytes, microglia, and oligodendrocytes grown in culture. *J Neuropathol Exp Neuro* **2001**; 60: 386-392.
- [71] C. Westenfelder, DL. Biddle, RL. Baranowski. Human, rat, and mouse kidney cells express functional erythropoietin receptors. *Kidney Int* **1999**; 55: 808-820.
- [72] G. Acs, P. Acs, SM Beckwith, et al. Erythropoietin and erythropoietin receptor expression in human cancer. *Cancer Res* **2001**; 61: 3561-3565.
- [73] MO. Arcasoy, K. Amin, AF. Karayal, et al. Functional significance of erythropoietin receptor expression in breast cancer. *Lab Invest* **2002**; 82: 911-918.
- [74] C. Westenfelder, RL Baranowski. Erythropoietin stimulates proliferation of human renal carcinoma cells. *Kidney Int* **2000**; 58: 647-657.
- [75] G. Acs, PJ. Zhang, TR. Rebbeck, et al. Immunohistochemical expression of erythropoietin and erythropoietin receptor in breast carcinoma. *Cancer* **2002**; 95: 969-981.
- [76] D. Ribatti, A. Marzullo, B. Nico, et al. Erythropoietin as an angiogenic factor in gastric carcinoma. *Histopathology* **2003**; 42: 246-250.
- [77] Y. Yasuda, S. Masuda, M. Chikuma, et al. Estrogen-dependent production of erythropoietin in uterus and its implication in uterine angiogenesis. *J Biol Chem* **1998**; 273: 25381-25387.
- [78] A. Anagnostou, ES. Lee, N. Kessimian, et al. Erythropoietin has a mitogenic and positive chemotactic effect on endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* **1990**; 87: 5978-5982.
- [79] R. Yamaji, T. Okada, M. Moriya, et al. Brain capillary endothelial cells express two forms of erythropoietin receptor mRNA. *Eur J Biochem* **1996**; 239: 494-500.

- [80] BL. Ebert, HF. Bunn. Regulation of the erythropoietin gene. *Blood* **1999**; 94: 1864-1877.
- [81] C. Foresta, R. Mioni, P. Bordon, et al. Erythropoietin stimulates testosterone production in man. *J Clin Endocrinol Metab* **1994** ; 78 : 753-756.
- [82] RG Carlini, AS Dusso, CI Obialo, et al. Recombinant human erythropoietin (rhuepo) increases endothelin-1 release by endothelial cells. *Kidney Int* **1993** ; 43 : 1010-1014.
- [83] RG Carlini, EJ Alonzo, J Dominguez, et al. Effect of recombinant human erythropoietin on endothelial cell apoptosis. *Kidney Int* **1999** ; 55 : 546-553.
- [84] SE Juul, AE Joyce, Y. Zhao, et al. Why is erythropoietin present in human milk? Studies of erythropoietin receptors on enterocytes of human and rat neonates. *Pediatr Res* **1999** ; 46 : 263-268.
- [85] http://franceolympique.com/files/File/actions/sante/colloques/paul_robach2.pdf
- [86] D. Poisson. Eprex[®] : historique et développement. *Nouv. Rev. Fr. Hématol.*, **1995**, 37, suppl.1, SI-S3
- [87] I. Egrie. The cloning and production of recombinant human erythropoietin. *Pharmacotherapy*, **1990**, IQ (2 Pt 2), 3S-8S
- [88] <http://dopage-epo.blogspot.com/>
- [89] Compendium Suisse des médicaments, online edition http://www.Pharmacoclin.ch/_library/pdf/COMED9.pdf
- [90] PL Storrington, RJ. Tiplady, RE. Gaines Das, BE. Stenning, A. Lamikanra, B. Rafferty, J. Lee. Epoetin alfa and beta differ in their erythropoietin isoform compositions and biological properties, *Br J Haematol.* **1998** Jan ; 100(1) :79-89.
- [91] Prescrire Rédaction « époétines quoi de neuf? », *La revue prescrire* février **2007**, **285** : 501-502.
- [92] IC. Macdougall. Novel erythropoiesis-stimulating agents: a new era in anemia management. *Clin J Am Soc Nephrol* **2008** ; 3 :200-7.
- [93] Dossier d'études cliniques de phase III du laboratoire Sandoz (COMED-INFO /Commission des médicaments HUG / N°9 / date : 06.2012)

- [94] E. Singlas. Pharmacologie clinique de la darbépoétine alfa, une nouvelle protéine stimulant l'érythropoïèse (NESP). *La lettre du Pharmacologue*, **2003**, 11, 1, 1-7
- [95] R. Deicher, W. Horl. Differentiating factors between erythropoiesis-stimulating agents. *Drugs*, **2004**, 64, 5, 499-509
- [96] M. Goto, K. Akai, A. Murakami. Production of recombinant human erythropoietin in mammalian cells: host-cell dependency of the biological activity of the cloned glycoprotein. *Biotechnology*, **1988**, 2, 67-71
- [97] H. Constant, V. Bardey, G. Leboucher. Recormon®, Eprex® : érythropoïétine humaine recombinante. *Lyon Pharmaceutique*. **1994** ; 45 : 495-8.
- [98] European Medicines Agency (EMA). **Dynepo** – Résumé des caractéristiques du produit. Adresse URL : http://www.emea.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000372/WC5000054477.pdf.
- [99] JC. Egrie, JK. Browne. Development and characterization of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP). *Nephrol Dial Transplant*. **2001**; 16 (Suppl 3): 3-13.
- [100] I. Macdougall, D. Padhi, G. Jang. Pharmacology of darbepoetin alfa. *Nephrol Dial Transplant*. **2007** ; 22 (Suppl 4) : iv2-iv4.
- [101] Laboratoires AMGEN Aranesp® (darbépoétine alfa). Discussion scientifique, EPAR, **2001**, 27p.
- [102] T. Storz, Y. Lu. PEGylated drugs: a concise overview. *PharmaChem*. **2008**; 7: 9-14.
- [103] M. Jarsch, M. Brandt, M. Lanzendoerfer et al. Comparative erythropoietin receptor binding kinetics of CERA and epoetin-beta determined by surface Plasmon resonance and competition binding assay. *Pharmacology*. **2008** ; 81 :63-9.
- [104] L.E.N. Medical en collaboration avec Roche E-Mail Direct Néphrologie – ASN 2003 [En Ligne]. Page consultée le 10 avril **2006** Adresse URL : <http://www.len-medical.fr/nephro/asn03/thera20a.htm>
- [105] PR Newswire Europe Ltd. Succès de quatre études cliniques pivots de phase III consacrées à CERA. 10 avri**2006** Adresse URL : <http://www.pnewswire.co.uk/cgi/news/release?id=160613>

- [106] Corwin HL, Gettinger A, Fabian TC et al. Efficacy and safety of epoetin Alpha in critically ill patients. *N Eng J Med*. 2007; 357(10): 965-76.
- [107] ANAM : Agence Nationale de l' Assurance Maladie
 Adresse URL :
http://www.assurancemaladie.ma/anam.php?id_espace=6&id_srub=19&ir=2
- [108] C. Mion, B. Canaud, C. Polito. Hypertension artérielle et érythropoïétine humaine recombinante : aspects cliniques, physiopathologiques et thérapeutiques. In : La pression artérielle chez l'urémique. Strasbourg : Gambro ed, **1988** : 169-76.
- [109] A. Moynot. Traitement de l'anémie des dialysés chroniques. *Néphrologie* **1998**; 19: 125-7.
- [110] T. Bohler, A. Leo, O. Linderkamp, A. Braun, K. Sharer. Haemorrhagical changes in uraemic children in response to erythropoietin treatment. *Nephrol Dial Transplant* **1993** ; 8 : 140-5.
- [111] B. Canaud, C. Mion. L'érythropoïétine recombinante humaine chez les urémiques en traitement de suppléance. *Rev . Prat (Paris)* 1992 ; 42 (4) : 432-40.
- [112] AFSSAPS. Décembre 2002 : EPREX[®] : information importante de pharmacovigilance. Lettre aux prescripteurs. Mai 2005 : Recommandations. Traitement de l'anémie au cours de l'insuffisance rénale chronique de l'adulte Mai 2007 : EPREX[®], NEORECORMON[®], ARANESP[®], DYNEPO[®] : réévaluation de la sécurité d'emploi à la suite de nouvelles données disponibles (Information des professionnels de sante) Octobre 2007 : Utilisation hors AMM des érythropoïétines chez les patients traités pour une infection à VHC.
- [113] S. Hermeling, H. Schellekens, DJ. Crommelin, W. Jiskoot. Micelle associated protein in epoetin formulations: a risk factor for immunogenicity? *Pharm Res* **2003** ; 20 : 1903-7.
- [114] J. Iglesias. Renseignements relatifs à l'innocuité d'ARANESP[®]. 2005 cited 6 janvier 2009) ; Available from : [http : //www.hcsc. gc.ca](http://www.hcsc.gc.ca)
- [115] Reigner F. C.E.R.A: pharmacodynamics, pharmacokinetics and efficacy in patients with chronic kidney disease. *Expert Opin Invest Drugs* **2007** ; 16 (10) : 12.

- [116] J. Bohlius, K. Schmidlin, C. Brillant, G. Schwarzer, S. Trelle, J. Seidenfeld, et al. Recombinant human erythropoiesisstimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of 20rythropoi trials. *Lancet* **2009**; 373: 1532-42.
- [117] P. Mainie. Is there a role for erythropoietin in neonatal medicine? *Early Hum Dev.* **2008**; 84 (8): 525-32.
- [118] JK Schneider, DK Gardner, L. Cordero. Use of recombinant human erythropoietin and risk of severe retinopathy in extremely low-birth-weight infants. *Pharmacotherapy* **2008**; 28 (11): 1335-40.
- [119] A. Ohlsson, SM Aher. Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* **2006**; 3.
- [120] LAM Frenken, HJJ van Lier, JGM Jordans et al. Identification of the component part in epoetin alfa preparation that causes pain after subcutaneous injection. *Am J Kid Dis* **1993** Oct ; 22 (4) : 553-6.
- [121] IV. NKF-K/DOQI clinical practice guidelines for anemia of chronic kidney disease: update 2000. *Am J Kidney Dis* 2001 Jan; 37 (1 Suppl 1) : S182-S238. Erratum in : *Am J Kidney Dis* **2001** Aug ; 38 (2) : 442.
- [122] C. Jacobs. Enquête sur le traitement de l'anémie des patients dialysés en France (1998-1999). *Néphrologie* 2002; 23 (2): **2002**: 85-91.
- [123] AJ. Erslev. Erythropoietin. *N Engl J Med* 1999 May 9 ; 324 (19) : 1339-44.
- [124] F. Locatelli, L. Del Vecchio. Pure red cell aplasia secondary to treatment with erythropoietin. *J Nephrology* **2003** Jul-Aug ; 16 (40) : 461-6.
- [125] Coronel F, Garcia-Mena M, Martinez R. Pure red-cell aplasia induced by anti-erythropoietin antibodies in peritoneal dialysis. *Clin Nephrol* **2004** Feb; 61 (2): 155-8
- [126] L. Wide, C. Bengtsson, G. Birgegard. Circadian Rhythm of Erythropoietin in Human Serum. *Br J Haematol* **1989**; 72: 85-90.
- [127] C. Cahan, M.J. Decker, J.L. Arnold, L.H. Washington, J.D. Veldhuis, E. Goldwasser, K.P. Strohl. Diurnal Variations in Serum Erythropoietin Levels in Healthy Subjects and Sleep Apnea Patients. *J Appl Physiol* **1992**; 72: 2112-7.

- [128] E. Goldwasser and J.B. Sherwood Annotation, Radioimmunoassay of Erythropoietin. Br J Haematol **1981** ; 48 : 359-63.
- [129] K. De Bosredon, L. Vuillemin, A. Gobinet, D. Ducassou. Erythropoïétine : comparaison de trois trousse de dosage. Rev Fr Lab **2001** ; 333 : 53-5
- [130] K. de Bosredon, L. Vuillemin, A. Gobinet, D. Ducassou. Erythropoïétine : comparaison des trousse de dosage. Revue Française des Laboratoires, mai **2001**, N°333.
- [131] Biomerica. Erythropoïétine ELISA Test quantitative spécifique de l'érythropoïétine dans le sérum. Mars **2012**. Ref 7025. www.biomerica.com
- [132] G. Lindstedt, PA. Lundberg. Are current methods of measurement of erythropoietin (EPO) in human plasma or serum adequate for the diagnosis of polycythaemia vera and the assessment of EPO deficiency? Scand J Clin Lab Invest **1998** ; 58 : 441-58.
- [133] http://books.google.co.ma/books?id=jgeE_78_v7AC&printsec=frontcover&hl=fr#v=onpage&q&f=false; pp 283-285.
- [134] D. Richard, C. Dejean. Anémie liée au Cancer et EPO. Principes généraux du traitement par ASE. Préalable à l'instauration du traitement. Hôpital Henri-Laborit, Poitiers. Le moniteur Hospitalier n°242 Janvier **2012**.
- [135] JW. Eschbach, P. DeOreol, J. Adamson et al. r-Hu EPO clinical practice guidelines for the treatment of anemia of chronic renal failure Am J kidney Dis 1997; 30 (suppl3): S192- S240.
- [136] http://www.urps-med-ra.fr/upload/urmlra/urm_bulletin/pj/Vigitox18.pdf
- [137] M. Kessler. Insuffisance rénale chronique, La revue du praticien **1998** ; 48 :1457-63.
- [138] H. Zaidi. L'anémie de l'insuffisance rénale chronique Néphrologue au CHU Hussein Dey Avril **2011**.
- [139] Laboratoires Roche Neorecormon® : époétine bêta. Dossier scientifique, **1998**.-167p.
- [140] B. Royer, M. Arock. Utilisations thérapeutiques des facteurs de croissance. 1. Érythropoïétine et thrombopoïétine. Ann. Biol. Clin., **1998**, 56, 2, 143-152.

- [141] Laboratoires Janssen-Cilag. Epoétine alpha. Haute Autorité de Santé Commission de la Transparence 6 octobre **2010** Code ATC : B03XA01.
- [142] Ministère de la santé et de la solidarité Fiche d'information thérapeutique, Époétine béta, Neorecormon®. 1. Off. Répub. Fr., **2005**, 41/239.
- [143] Laboratoires Amgen Aranesp® (darbépoétine alfa). Discussion scientifique, EPAR, **2001**, 27p.
- [144] Ministère de la santé et de la solidarité Fiche d'information thérapeutique, Darbépoétine alfa, Aranesp®. J. Off. Répub. Fr., **2006**, 12/120.
- [145] P. Urena. Traitement de l'anémie de l'insuffisance rénale chronique par un activateur longue durée de l'érythropoïèse. Presse Med., **2002**, 31, 11, 505-514.
- [146] http://www.med.univ-angers.fr/discipline/lab_hema/PATHOL2007/ERYTHR/2erythro.htm.
- [147] A. Stevens, J. Lowe. Histologie humaine Paris : DeBoeck et Larcier, **1997**. p397.
- [148] E. Cabarrot, J Lagrange, J. Zucker. Cancérologie générale Paris : Masson, **2007**. p227.
- [149] Dictionnaire Vidal 2010 Paris : Ed. 86 du Vidal, **2010**, p2831.
- [150] Ministère de la santé et de la solidarité. Fiche d'information thérapeutique, Époétine alfa, Eprex®. J. Off. Répub. Fr., **2006**,14/119.
- [151] Ministère de la santé, de la jeunesse et des sports. Décrets, arrêtés, circulaires. Textes généraux. Journal officiel de la république française. Texte 71 sur 139. 22 août **2007**.
- [152] D. Guyot, G. Margueritte. Utilisation de l'érythropoïétine recombinante humaine chez l'enfant atteint de cancer. Arch. Pédiatr., **2005**,11,9, 1376-1382.
- [153] Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer. Recommandations pour la pratique clinique : standards, options et recommandations 2003 pour l'utilisation de l'érythropoïétine recombinante (époétine alfa et béta, darbépoétine alfa, EPO) dans la prise en charge de l'anémie en cancérologie, mise à jour (rapport abrégé). Paris : **2003**.- 28p.

- [154] Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer. Recommandations pour la pratique clinique : standards, options et recommandations 2003 pour l'utilisation de l'érythropoïétine recombinante (époétine alfa et béta, darbépoétine alfa, EPO) dans la prise en charge de l'anémie en oncologie pour les patients traités par radiothérapie, mise à jour. Paris: **2003**.12p.
- [155] B. Razzouk, J. Hord, M. Hockenberry. Double-blind, placebo-controlled study of quality of life, hematologic end points, and safety of weekly epoetin alfa in children with cancer receiving myelosuppressive chemotherapy. *J. Clin. Oncol.*, **2006**, 24, 22, 3583-3589.
- [156] D. Yilmaz, N. Cetinql, M. Kantar. A single institutional experience: is epoetin alpha effective in anemia children with cancer? *Pediatr. Hematol. Oncol.*, **2004**, 21, 1, 1-8.
- [157] A. Zoubek, M. Kronberger. Early epoetin alfa treatment in children with solid tumors. *Med. Pediatr. Oncol.*, **2002**, 39, 4, 459-462.
- [158] M. Albitar, T. Manshouri, Y. Shen, D. Liu, M. Beran, HM. Kantarjian, et al. Myelodysplastic syndrome is not merely "preleukemia". *Blood*, **2002** ; 100 (3) : 791-8.
- [159] D. Roger-Achim. La myélodysplasie, une anémie causée par une moelle osseuse dysfonctionnelle. *Le Médecin du Québec*, volume 38, numéro 10, octobre **2003**.
- [160] Nicole Casadevall, François Dreyfus, Eric Lepage, P. Durieux. Traitement de l'anémie des syndromes myélodysplasiques par l'Association d'Erythropoïétine et de G-CSF. Laboratoire d'hématologie. Hôpital Cochin.
- [161] DT. Bowen, A. Jacobs, P. Mary et al. Serum erythropoietin concentrations in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Research* 15: 571-575, **1991**.
- [162] N. Casadevall. Physiology of erythropoietin and its therapeutic use: a review. *Ann Pharma Fr* 54:151-156, **1996**.
- [163] A. Aoki, A. Shibata. In vitro study of erythropoiesis in patients with aplastic anemia and myelodysplastic syndromes: a possible tool for prospective determination of the clinical effectiveness of growth factors. *Hemat Pathol* 6 : 143-153, **1992**.

- [164] H. Asano, H. Ohashi, M. Ichihara et al. Evidence for nonclonal hematopoietic progenitor cell populations in bone marrow of patients with myelodysplastic syndromes. *Blood* 84: 588-594, **1994**.
- [165] R.S. Stein, R.I. Abels, S.B. Krantz et al. Pharmacologic doses of recombinant human erythropoietin in the treatment of myelodysplastic syndromes. *Blood* 78:1658-1663, **1991**
- [166] L.M. Souza, T.C. Boone, J. Gabilove, P.H. LAI, K.M. Zsebo, et al. Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor: Effects on normal and leukemic myeloid cells. *Science* 232: 61-67, **1986**.
- [167] P. Greenberg, R. Negrin, N. Ginzton. G-CSF synergizes with erythropoietin (EPO) for enhancing erythroid colony-formation (BFU-E) in myelodysplastic syndromes (SMD). *Blood* 78: 38, (abstr) **1991**.
- [168] A.G. Leary, H.Q. ZENG, S.C. Clark LARK, M. Ogawa. Growth factor requirements for survival in G₀ and entry into the cell cycle of primitive human hematopoietic progenitors. *Proc Natl Acad Sci USA* 89: 4013-4017, **1992**.
- [169] R.S. Negrin, R. Stein, K. Doherty, et al. Maintenance of the anemia of myelodysplastic syndromes with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor and erythropoietin: evidence for in vivo synergy. *Blood* 87 :4076-4081, **1996**.
- [170] R.F. Maier, M. Obladen, P. Scigalla, O. Linderkamp, G. Duc, G. Hieronimi, et al. The effect of epoetin beta (r-Hu EPO) on the need for transfusion in VLBW infants. *N Engl J Med* **1994**; 330 : 1173-8.
- [171] K.M. Shannon, J.F. Keith, W.C. Mentzer, R.A. Ehrenkranz, M.S. Brown, J.A. Widness, et al. Recombinant human erythropoietin stimulates erythropoiesis and reduces erythrocyte transfusion in very low birth weight preterm infants. *Pediatrics* **1995**; 95: 1-8.
- [172] M.P. Meyer, J.H. Meyer, A. Commerford, F.M. Hann, A.A. Sive, G. Moller, et al. Recombinant human erythropoietin in the treatment of the anemia of prematurity: results of a double-blind placebocontrolled study. *Pediatrics* **1994** ; 93 : 918-23.

- [173] Roche Pharma. NéoRecormon® epoetin beta. Dossier scientifique. Produits Roche, Division Pharma. Neuilly: Roche, **1998**; 154.
- [174] AJ. Erslev. Erythropoietin. *N Engl J Med* **1999** May 9 ; 324 (19) : 1339-44.
- [175] RK. Ohls. R-HuEPO to prevent and treat the anemia of prematurity. *Erythropoiesis : New dimensions in the treatment of anemia*, Vol 6 : 35-45.
- [176] P. Hermans, N. Clumeck. Clinical use of erythropoietin in HIV infection. *American Journal of Hematology* **1992**; 36: 76-9.
- [177] Ortho Biotech. Epoetin alfa prescribing information. Raritan, New Jersey, USA, **1994**.
- [178] A. Huch, K. Eichhorn, J. Danko. Recombinant human erythropoietin in the treatment of postpartum anemia. *Obstetrics and Gynecology* **1992**; 80: 127-31.
- [179] A.Markham, HM. Bryson. Epoetin alfa: A review of its pharmacodynamics and pharmacokinetic properties and therapeutic use in non renal applications. *Drugs* **1995**; 49(2): 232-54.
- [180] D. Faulds, E.M. Sorkin. Adis Drug Information Services, Auckland, New Zealand. Epoetin (Recombinant Human Erythropoietin) : A review of its pharmacodynamics and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in anemia and the stimulation of erythropoiesis. *Drugs* **1999**; 38 (6): 863-99.
- [181] E. Levine, A. Rusen, L. Sehgal. Accelerated erythropoiesis: the hidden benefit of autologous donation. *Transfusion* **1990**, 30: 295-297.
- [182] P.T. Toy, R.G. Strauss, L. Stehling. Predeposit autologous blood for elective surgery. A national multicenter study. *New Engl. J. Med.* **1987**, 316, 517-520.
- [183] S.M. Kasper, W. Gerlich, W. Buzello. Préoperative red cell production in patients undergoing weekly autologous blood donation. *Transfusion* **1997**, 37: 1058-62.
- [184] F. Mercuriali, G. Inghilleri. Proposal of an 25rythropo to help the choice of the best transfusion strategy. *Curr. Med. Res. Opin.* **1996**, 13: 465-78.
- [185] T.S. Kickler, J.L. Spivak. Effect of repeated whole blood donations on serum immunoreactive 25rythropoietin levels in autologous donors. *J.A.M.A.* **1988**, 260: 65-7.

- [186] M.A. Forgie, P.S. Wells, A. Laupacis. Pre-operative A.B.D. decreases allogenic transfusion but increases exposure to all red blood cell transfusion. *Arch. Intern. Of Medicine*, **1998**, 158 : 610-616.
- [187] M.A. Popovsky. Transfusion safety: realigning efforts with risk. *Transfusion* **1999**, 38: 417.
- [188] L.T. Goodnough, G.M. Brittenham. Limitations of the erythropoietic response to serial phlebotomies: implications for A.B.D. programs. *J. Lab. Clin. Med.* **1990**, 115: 28-35.
- [189] L.T. Goodnough, S. Rudnick, T.H. Price. Increased pre-operative collection of autologous blood with r-HuEPO therapy. *New Engl. J. Med.* **1989**, 321: 1003-8.
- [190] T. Sans, C. Bofill, J. Joven. Effectiveness of very low doses of S.C. r-HuEPO in facilitating autologous blood donation before orthopedic surgery. *Transfusion* **1996**, 36: 822-826.
- [191] F. Mercuriali, A. Zanella, G. Barosi. Use of 26rythropoietin to increase the volume of autologous blood donated by orthopedic patients. *Transfusion* **1993**, 33: 55-60.
- [192] Canadian Orthopedic Perioperative Erythropoietin Study Group. Effectiveness of peri-operative r-Hu EPO in elective hip replacement. *Lancet* **1993**, 341: 1227-1232.
- [193] J. De Andrade, M. Jove, G. Landon. Baseline hemoglobin as a predictor of risk of transfusion and response to epoetin alfa in the orthopedic surgery patients. *Am. J. Orthop.* **1996**, 25: 533-542.
- [194] P.M. Faris, M.A. Ritter, R.I. Abels. The American Erythropoietin Study Group. The effects of r-Hu EPO on peri-operative requirements in patients having a major orthopaedic operation. *J.B.J.S. Am.* **1996**, 78 A, 62-72.
- [195] M.A. Goldberg, J.W. McCutchen, M.A. Jove. Safety and efficacy comparison study of two dosing regimens of epoetin alfa in patients undergoing major orthopedic surgery. *Am. Journ. Orthop.* **1996**, 25 : 544-552.
- [196] M.A. Goldberg. Erythropoiesis, Erythropoietin, and Iron metabolism in elective surgery: Pre-operative strategies for avoiding allogenic blood exposure. *Am. Journ. Surg.* **1997**, 170, suppl. 6A, 37S-42S.

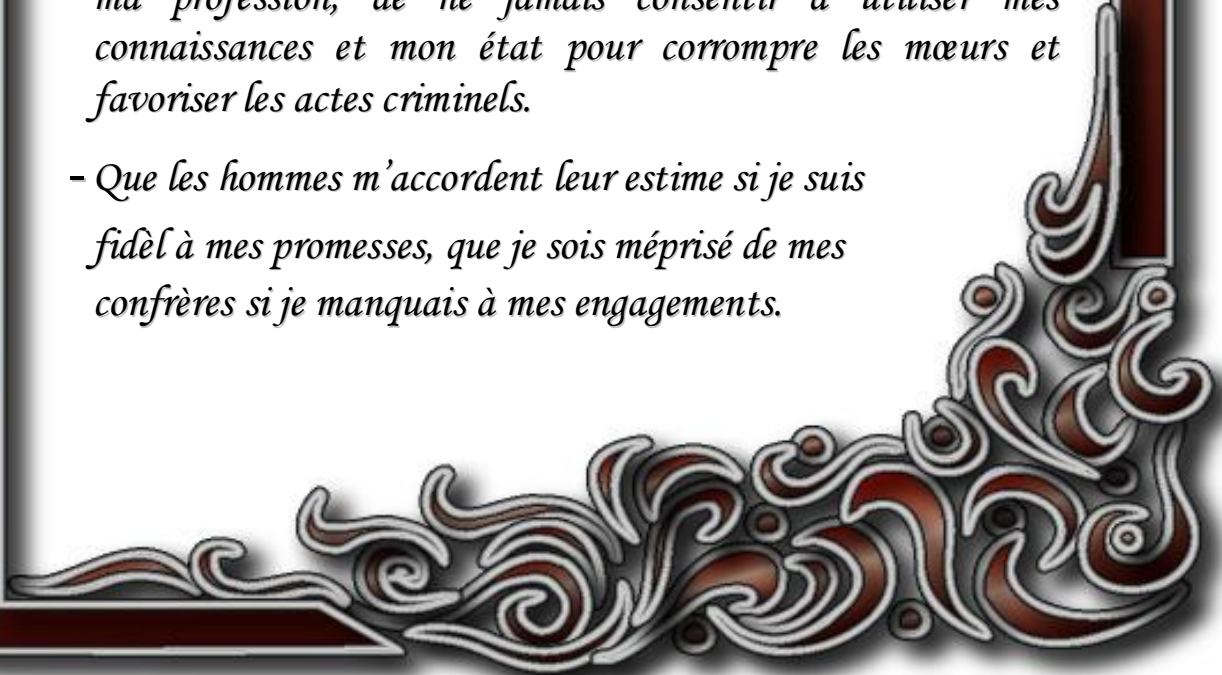
- [197] C.P. Stowell, H. Chandler, M. Jove. An open label, randomized study to compare: the safety and efficacy of peri operative epoïetin alfa with pre-operative Autologous Blood Donation in total joint arthroplasty. *Ortopedics* **1999**, 22, S105-S112.
- [198] E.A. Levine, A. L. Rosen, L.R. Sehgal. Treatment of acute post-operative anemia with Recombinant Human Erythropoïetin. *The Journal of Trauma*. **1989**, 29, 1134-9.
- [199] C. Streef, C. Charpentier, G. Audibert. Traitement d'une anémie aigüe post-traumatique par érythropoïétine humaine recombinante chez un témoin de Jéhovah. *Ann. Fr. Anesth.Réanim.* **1996**, 15 : 1199-1202.
- [200] L. Douay. Du contrôle de l'hématopoïèse à la thérapie cellulaire : les perspectives transfusionnelles. *Ann. Biol. Clin.*, **2003**, 10, 3, 259-267.
- [201] L.Douay. Perspectives transfusionnelles du contrôle ex vivo de l'hématopoïè- se. *Transfus. Clin. BioL*, **2003**, 10, 3,151-155.
- [202] L. Douay, M.-C. Giarratana. Génération in vitro de globules rouges humains et fonctionnels : un modèle d'étude aux perspectives multidisciplinaires. *Bull. Acad. Natle Med.*, **2005**, 189, 5, 903-915.
- [203] D. Labie, R. Tamouza. Maturation ex vivo des globules rouges : de la culture à la poche de transfusion. *Hématologie*, **2005**, 2, 11, 153-155.
- [204] Göttingen, Erlangen-Nuremberg, Kiel, H. Ehrenreich et coll. Utilité de l'EPO dans la schizophrénie. *Revue francophone des laboratoires*. Mars 2011. N°430. *Molecular Psychiatry* **2011**;16:26-36.
- [205] De l'EPO comme soin des plaies. *Laboratory Investigation* **2011**; 91:1753-65. brigitte.vollmar@med.uni-rostock.de
- [206] http://www.wada-ama.org/Documents/World_Anti-Doping_Program/WADP-The-Code/WADA_Anti-Doping_CODE_2009_FR.pdf
- [207] [http://fr.wikipedia.org/wiki/Dopage_\(sport\)](http://fr.wikipedia.org/wiki/Dopage_(sport))
- [208] <http://www.lequotidiendumedecin.fr/actualite/sante-publique/lance-armstrong -la-chute-finale>
- [209] web.expasy.org/prolune/
- [210] Document technique de l'AMA – TD2007EPO-FR. 5 avril **2007**.

- [211] Audran.M, Lasne.F, De Ceaurriz. Erythropoïétine et dopage. Act. Méd.Int. – Métabolismes – Hormones – Nutrition, Volume V, n°2, **2001**.
- [212] R. Parisotto, C. J. Gore, K. R. Emslie, M. J. Ashenden, C. Brugnara, C. Howe, D. T. Martin, G. J. Trout and A. G. Hahn. A novel method for the detection of recombinant human erythropoietin abuse in athletes using markers of altered erythropoiesis. *Haematologic* **2000**, 85, 564-572.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

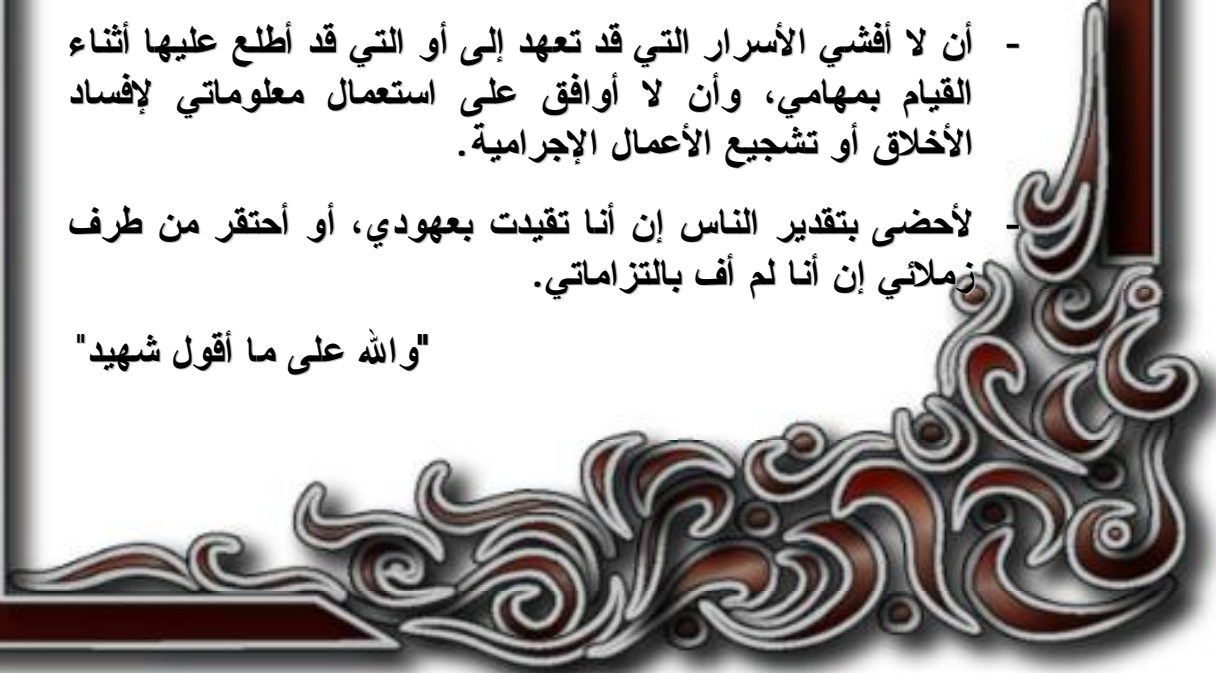
قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

وأحس بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيها لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"



إريثروبويتين : من الفيزيولوجيا إلى التطبيقات

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد: ولفريد كوكو أكنود

المزاد في: 22 أبريل 1981 بكندي (جمهورية بنين)

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: إيو - ر. هوايو - فقر الدم - نقص الأكسجين - تناول المنشطات.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيدة: سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الإحيائية

مشرف

السيدة: نزهة السعودي

أستاذة مبرزة في علم الدم البيولوجي

أعضاء

السيد: عز العرب مسرار

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيدة : مريم الشادلي

أستاذة مبرزة في الأحياء الدقيقة