

EXTRAIT

L'érythropoïétine
(EPO),
à l'épreuve
scientifique



L'érythropoïétine (EPO), à l'épreuve scientifique

Par Christopher Buet
Rédacteur-éditeur de *Réflexions Sport*
Avec la participation de

Michel Audran
directeur du laboratoire anti-dopage de Châtenay-Malabry.





Hormone clé dans la régulation de l'érythropoïèse, l'EPO s'est invité dans le paysage sportif par la voie du dopage. Décryptage d'une substance réputée miracle mais également complexe, dangereuse et interdite.

Janvier 2013. Dans une chambre d'hôtel, Lance Armstrong, costume sombre sur une chemise pastel, a l'air grave. Face à lui, Oprah Winfrey, la papesse des talk-shows outre-Atlantique égrène les questions dans une mise en scène calibrée. Devant les yeux du monde entier, celui qui est alors encore septuple vainqueur du Tour de France dévoile enfin la vérité. Acculé et après des années de suspicions, Armstrong confesse s'être dopé durant l'ensemble de sa carrière et raconte le système US Postal, l'organisation et les attitudes mafieuses adoptées pour mettre le monde du cyclisme au pas, les protocoles mis en place pour s'administrer des substances interdites tout en contournant les contrôles. Un cocktail détonnant à base d'autotransfusions, de cortisone, de testostérone, d'hormones de croissance et d'EPO, notamment.

L'EPO ou érythropoïétine est loin d'être une petite nouvelle dans la sphère sportive. Utilisée depuis le début des années 1990 et révélée en 1998 lors de l'affaire Festina, qui avait ébranlé la « Petite Reine » et mis au ban des personnalités comme Richard Virenque, cette substance s'est invitée partout dans les médias comme le nouveau produit miracle du sport mondial. Plus de 20 ans après sa découverte (le gène de l'EPO fut isolé et cloné pour la première fois en 1985, NDLR), l'EPO a évolué, s'est transformé, les athlètes s'en sont allégrement servis et les scandales se sont multipliés (affaire Balco, dopage équin...). Pour autant, il apparaît aujourd'hui difficile de démêler ce qui relève de la réalité ou du fantasme concernant ce facteur de croissance essentiel au bon fonctionnement du corps.



“ ... l'EPO demeure une protéine produite naturellement essentiellement par les reins... ”

Quand le corps produit de l'EPO

Avant d'être une substance employée dans les protocoles de dopage, l'EPO demeure une protéine produite naturellement par les reins essentiellement, stimulant la synthèse des globules rouges au niveau de la moelle osseuse afin de permettre à l'organisme de s'adapter à différentes situations physiologiques, en régulant le stock des globules rouges et de l'hémoglobine sanguine. Dans

le détail, elle se structure en une chaîne polypeptidique composée de 165 acides aminés et dispose d'une masse moléculaire pouvant varier jusqu'à 40% (Cf. Figure 1).

Cela signifie qu'il n'existe pas une seule forme d'EPO mais plusieurs (on parle d'isoformes, NDLR). La production d'EPO répond à une régulation (Cf. Figures 2 et 3) très stricte liée à la quantité d'oxygène transportée par le sang et délivrée aux tissus (notamment les reins). En cas d'hypoxie, la ►

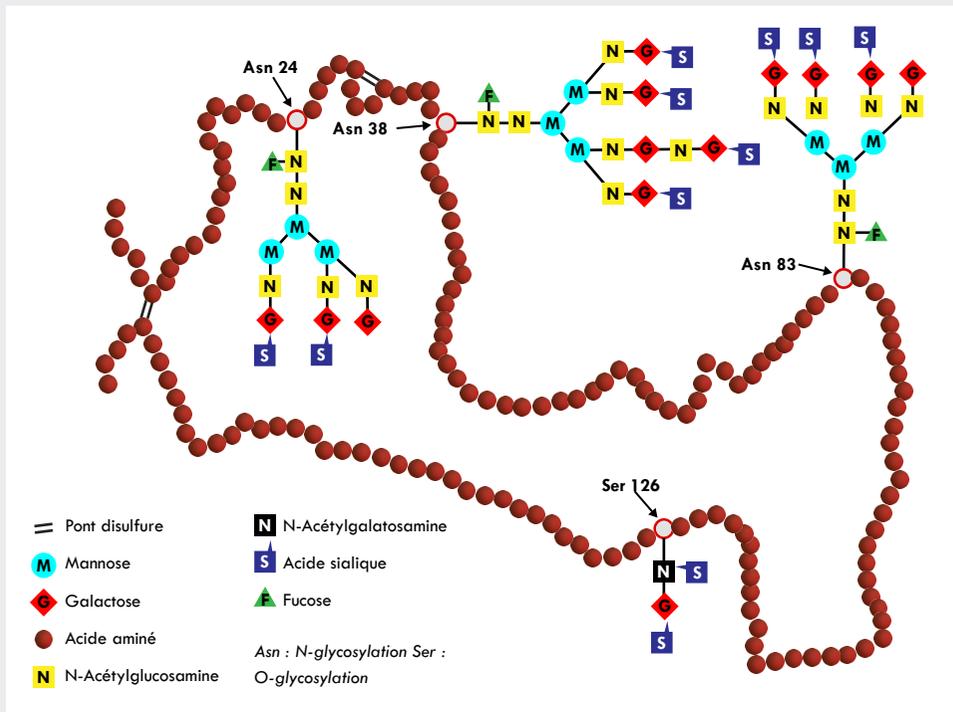


Figure 1 – Structure de l'EPO (source : Wikipedia).

synthèse d'EPO augmente ainsi que la production d'érythrocytes. Et, inversement, elle diminue ainsi que le nombre de globules rouges, en cas d'hyperoxygénation tissulaire. Une atteinte de la fonction respiratoire ou cardiaque, perturbant la perfusion normale des reins, peut augmenter la production de l'EPO et stimuler l'érythropoïèse.

Chez l'adulte, 90 % de l'EPO circulante (taux normal : 5-25 mUI*.ml-1) est produite par les fibroblastes péri-tubulaires au niveau du cortex rénal. Si le foie représente le principal site de production extrarénale d'EPO avec 10-15 % de la production endogène, l'EPO est également produite dans d'autres organes (cerveau, rate, poumons, gonades, utérus ou moelle osseuse).

* Unité Internationale (UI) : Unité de mesure pour la quantité d'une substance, basée sur l'activité biologique mesurée. Elle est établie par convention internationale (sous la responsabilité de l'OMS) et varie selon les produits.

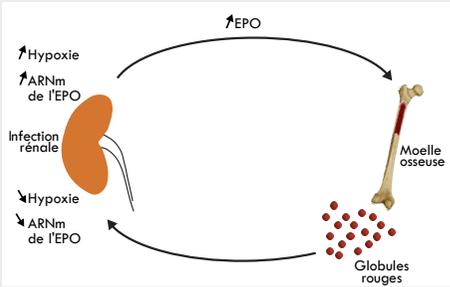


Figure 2 – Régulation de la production d'EPO (© Cold Spring Harbor Laboratory Press, d'après Bunn HF, 2013).

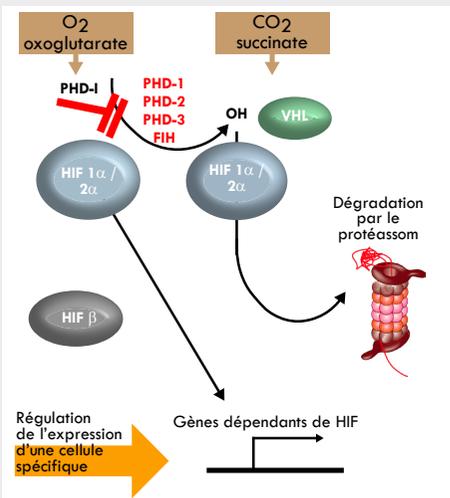


Figure 3 – Le gène humain de l'EPO (sur le chromosome 7q22) est sous le contrôle de plusieurs facteurs de transcription. Le promoteur de l'EPO est inhibé par GATA-2 et par le facteur nucléaire κB qui réduisent la production d'EPO dans les maladies inflammatoires. L'amplificateur du gène dépend d'un activateur qui possède un élément répondant à l'hypoxie et est activé par le complexe de facteurs inductibles par l'hypoxie (HIFs) HIF-2α/HIF-β. Ainsi, il existe au moins 3 isoformes de la sous-unité HIF-α, les plus répandues étant HIF-1α et HIF-2α, mais seule l'isoforme HIF-2α semble impliquée dans la production de l'EPO au niveau des fibroblastes rénaux. En condition hypoxique, les sous-unités HIF-α passent dans le noyau et forment un dimère* avec la sous-unité HIF-β. C'est ce dimère, HIF-α/HIF-β, qui va activer la production d'un certain nombre de gènes dont celui de l'EPO (Cf. Figure 3). Les sous-unités HIF-α n'existent généralement pas dans des conditions de normoxie (d'après Eckardt KU, Nephrology and Hypertension University of Erlangen-Nürnberg).

* Molécule résultant de la fusion de deux molécules identiques.

“ ... assurer le transport de l'oxygène des poumons vers les autres tissus de l'organisme. ”

L'érythropoïèse permet la formation des globules rouges (ou érythrocytes) dont la fonction principale est d'assurer le transport de l'oxygène des poumons vers les autres tissus de l'organisme. Environ 1 % des 25.10^{12} globules rouges d'un adulte sont détruits tous les jours, ce qui nécessite un renouvellement permanent doublé d'une régulation fine et précise de leur production afin de maintenir l'homéostasie¹ du système. Dans cette mécanique, l'EPO se trouve être le

Concrètement, l'EPO est transportée par le sang jusqu'à la moelle osseuse où elle va agir au niveau des étapes précoces de l'érythropoïèse, notamment sur les BFU-E (*Burst Forming Unit Erythroid*) et surtout les CFU-E (*Colony Forming Unit Erythroid*) dont elle inhibe l'apoptose³ et stimule la différenciation et la prolifération. (Cf. Figure 5).

L'action de l'EPO est terminée quand le complexe EPO/EPO-R est internalisé suite à la déphosphorylation de EPO-R par la tyrosine phosphatase SHP-1. Il s'agit du mécanisme principal du retrait de l'EPO de la circulation. Il faut savoir que seulement 10 % de l'EPO est éliminé par le rein et se retrouve dans les urines (Chateaux et

al. 2011 ; Jelkmann, 2011 ; Debeljak et Sythoswski, 2012 ; Bunn, 2013 ; Koury et Haase, 2015 ; Jelkmann, 2016 ; Salamin *et al.* 2017).

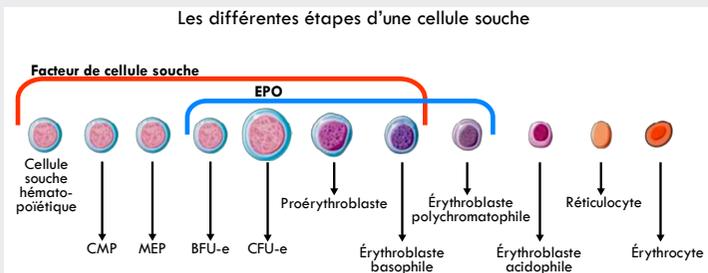


Figure 4— Les cytokines majeures de l'érythropoïèse (Courtois *et al.* 2007).

principal des nombreux facteurs moléculaires intervenant dans la régulation de l'érythropoïèse (Cf. Figure 4). Un rôle suggéré dès 1906².

1—Processus de régulation permettant à l'organisme de maintenir les différentes constantes du milieu intérieur entre les limites des valeurs normales.

2—En 1906, au cours d'une expérience sur des lapins, la Française Clothilde Deflandre sous la direction de Paul Carnot, découvrit que l'augmentation des

érythrocytes, ou globules rouges, est liée à une substance circulant dans le corps. Elle l'appela hémopoïétique (<http://visualiseur.bnf.fr/Cadres-Fenetre?O=NUMM-3097&I=385&M=tdm>).

3—Mécanisme de mort cellulaire programmée (Larousse).

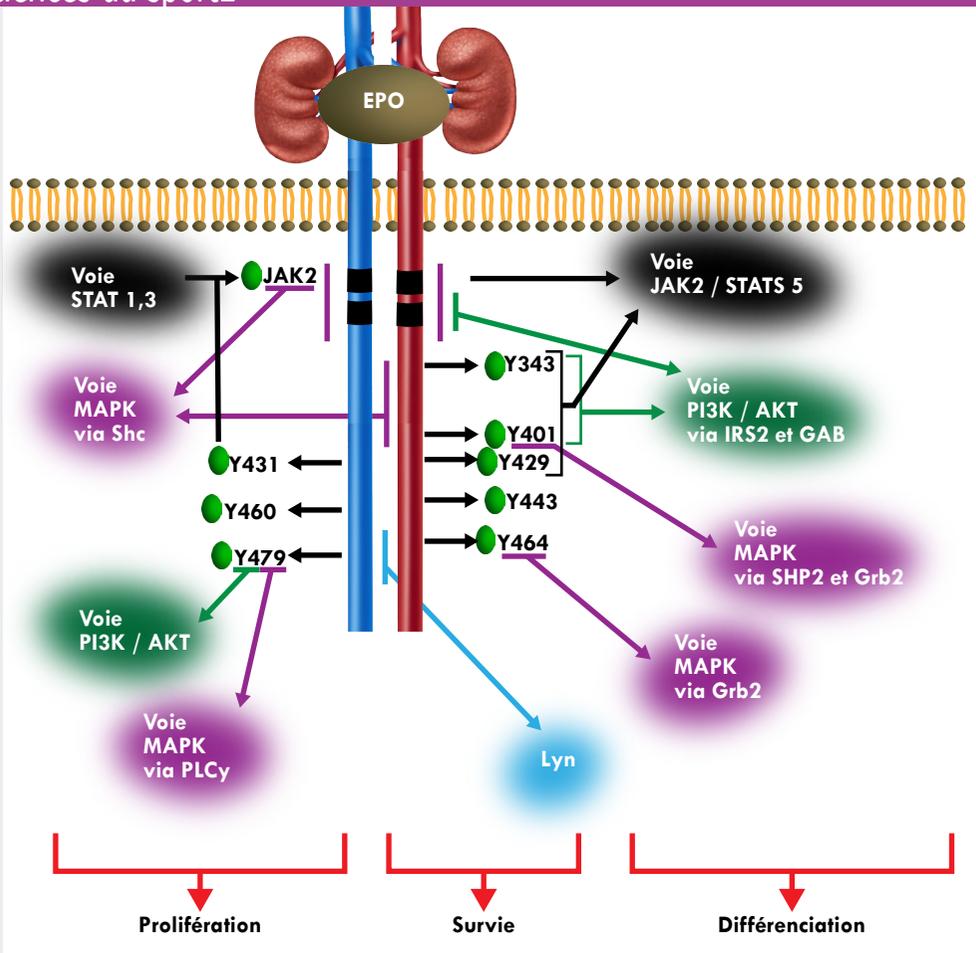


Figure 5 – Mécanismes de régulation de la balance prolifération/différenciation érythroïde par les facteurs de transcription GATA-1, FOG-1, E2F et la voie de signalisation Akt (Lefevre C, thèse Paris Sud - Paris XI, 2013).

L'EPO ne sert pas qu'à stimuler la production des globules rouges. En effet, la découverte de l'expression de l'EPO-R dans différents tissus non hématopoïétiques (muscles squelettiques, adipocytes, macrophages du tissu adipeux, neurones POMC et pancréas) laisse supposer que l'EPO

exerce ses fonctions sur la prolifération, la survie et la protection des cellules également dans ces tissus. À côté de ses effets neuroprotecteurs, cardioprotecteurs et sur l'angiogenèse⁴, elle aurait une action sur le métabolisme ▶

4–Formation de nouveaux vaisseaux sanguins.

et l'homéostasie énergétique. La distribution étendue du récepteur à EPO parmi divers organes au-delà du système érythroïde, suggère que l'EPO est non seulement une cytokine requise pour l'érythropoïèse, mais aussi un facteur important impliqué dans de nombreuses activités physiologiques (Cf. Figure 6) [Chateauvieux et al. 2011 ; Broxmeyer, 2013 ; Woo et Hawkins, 2014].

“ ... l'EPO exerce ses fonctions sur la prolifération, la survie et la protection des cellules, également dans ces tissus... ”

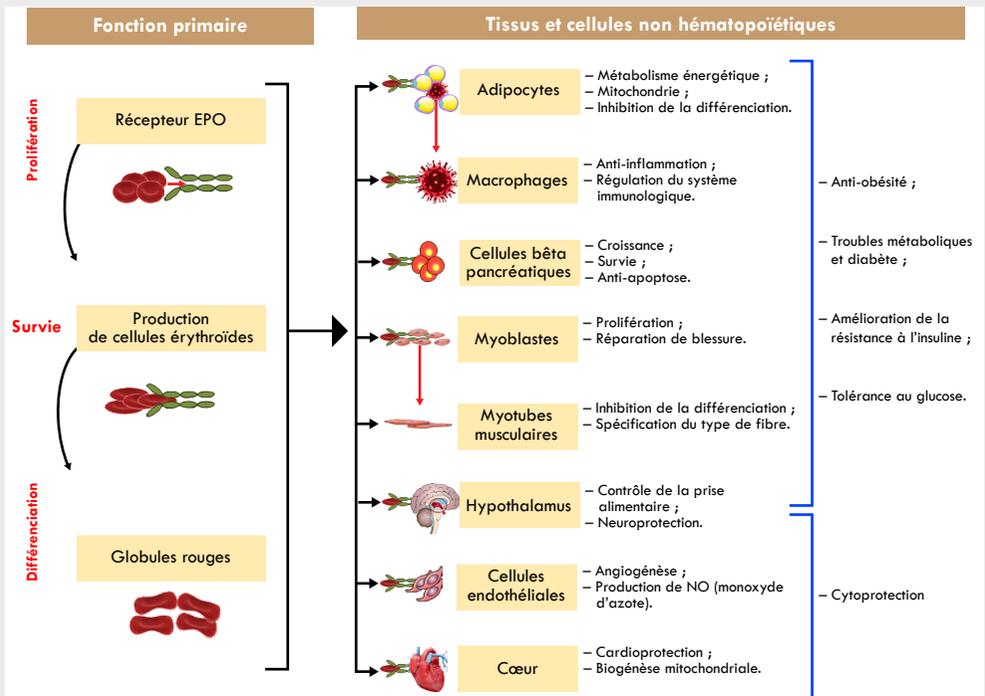


Figure 6 – Autres fonctions de l'EPO (©Ivyspring International Publisher, d'après Li Wang et al. 2014).

“ *Un recensement fait dans les années 2010-2012 avait ainsi dénombré l’existence de plus de 150 molécules.* ”

L’EPO se décline

(Jelkmann, 2016 ; Macdougall, 2008 et 2012 ; Fischer, 2010)

Grâce aux progrès de la technologie, les scientifiques ont rapidement été en mesure de créer artificiellement des molécules et autres composants du corps. L’EPO n’échappe pas à cette règle et a fait l’objet de diverses manipulations. On ne parle plus d’EPO mais d’EPO recombinante humaine (rHu-EPO). Depuis le milieu des années 1980, trois générations ont déjà vu le jour et des essais cliniques perdurent.

Première génération des rHu-EPO

Le gène de l’EPO humaine fut isolé et cloné pour la première fois en 1985, ce qui permit la transfection⁵ de lignées cellulaires de mam-mifères telles que les cellules d’ovaires

de hamsters chinois (CHO) et de reins de bébés hamsters (BHK), pour la production d’EPO recombinante humaine (rHu-EPO). La glycosylation de la protéine étant dépendante du contenu enzymatique des cellules transfectées, il existe des différences entre le rHu-EPO selon la lignée cellulaire à partir de laquelle elles ont été produites. Les rHu-EPO sont regroupées sous le terme d’époïétines et selon la nature de la glycosylation ce terme est suivi de la lettre grecque α , β , δ , ω , ζ . Ces époïétines possèdent une masse moléculaire très légèrement supérieure à celle de l’EPO endogène (36-38 kDa⁶ contre 34 kDa, NDLR).

L’époïétine α , produite à partir de CHO, fut la première rHu-EPO commercialement disponible. En 1989, elle reçut une autorisation de mise sur le marché de la part de la Food and Drug Administration (FDA) pour le traitement de l’anémie secondaire à l’insuffisance rénale chronique. Cette autorisation fut étendue au traitement de l’anémie associée à la chimiothérapie chez les patients cancéreux, au traitement de l’anémie associée au traitement antiviral chez ceux atteints du sida et pour la préparation d’une transfusion autologue programmée chez les patients adultes ▶

5—Introduction d’un fragment d’ADN étranger à l’intérieur d’une cellule au cours d’une expérience, d’un traitement par thérapie génique.

6—Dalton (Da) : Unité de mesure de la masse des atomes, nommé ainsi en l’honneur des travaux menés par le chimiste et physicien britannique John Dalton (1766-1844).

devant subir une intervention chirurgicale. Sa demi-vie est approximativement de 8 h ou 24 h selon qu'elle est administrée par voie intraveineuse ou sous-cutanée. Elle est généralement administrée 3 fois par semaine, la dose étant adaptée individuellement de manière à maintenir le taux d'hémoglobine dans les limites de 10 à 12 g.dL⁻¹ chez l'adulte.

L'époïétine β fut disponible en 1990. Bien qu'également produite à partir de CHO, sa glycosylation et son activité sont quelque peu différentes mais ne modifient guère les caractéristiques thérapeutiques. Depuis 2004, date d'expiration des brevets des époïétines α et β , des biosimilaires et des copies sont apparues sur le marché. Un recensement fait dans les années 2010-2012 avait ainsi dénombré l'existence de plus de 150 molécules.

Deuxième génération de rHu-EPO

Pour réduire la fréquence des administrations, l'industrie pharmaceutique a cherché à développer des molécules de demi-vie plus longues. Cet objectif fut atteint avec la *Nouvel Erythropoiesis Stimulating Protein* (NESP) ou darbepoétin α qui possède deux chaînes glycosylées supplémentaires (Cf. Figure 7). Cette molécule, de masse moléculaire 37,5 kDa, vit trois fois plus longtemps que les époïétines de première génération et permet de réduire le nombre d'administration à une injection par semaine ou toutes les deux semaines.

Troisième génération de rHu-EPO

Lancée en 2007, la *Continuous Erythropoietin Receptor Activator* ou CERA est constituée d'une époïétine β liée à une molécule de méthoxy

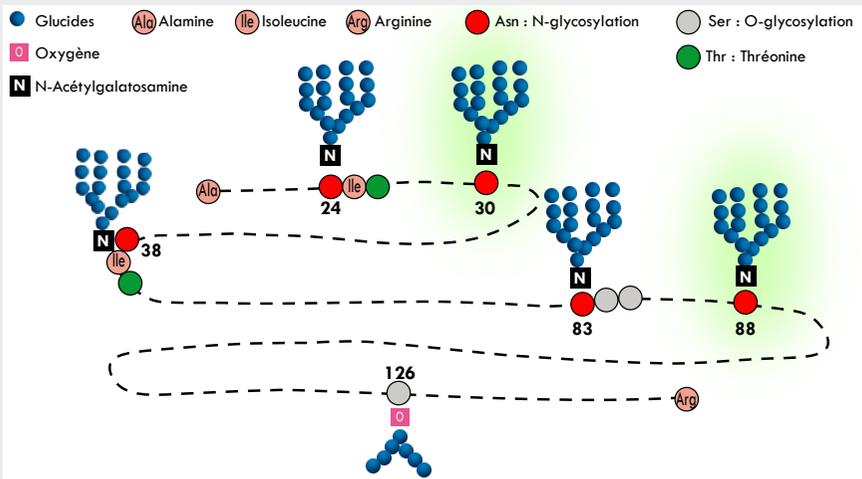


Figure 7 – Structure du NESP.

polyéthylène glycol (PEG). Sa masse moléculaire d'environ 60 kDa, qui ne permet pas, sauf conditions particulières, son élimination rénale, et sa grande stabilité dans le sang lui confèrent une demi-vie de l'ordre de 70 à 122 h, réduisant le traitement à une administration mensuelle ou moins. Elle devint tristement « célèbre » dans le monde du sport quand à la fin des années 2000, l'Italien Riccardo Riccio fut épinglé lors d'une étape du Tour de France 2008. À 25 ans, celui que l'on surnommait « le Cobra » avait été suspendu 20 mois avant d'être à nouveau contrôlé positif à son retour à la compétition en 2011. L'Italien est à présent interdit de compétition jusqu'en 2023, année de ses 40 ans.

EPO-FC

Il s'agit d'une protéine hybride recombinée comprenant une partie peptide d'érythropoïétine humaine (deux molécules de rHu-EPO) liée à une partie peptide d'immunoglobuline. La protéine hybride présente une demi-vie *in vivo* prolongée par rapport à l'érythropoïétine humaine native naturelle ou recombinée. Cette molécule n'a pas d'autorisation de mise sur le marché mais est commercialisée sur internet.

EPO et thérapie génique

Une technique de thérapie génique *ex vivo* autologue a été étudiée dans un essai clinique. Elle consistait à

prélever de petits cylindres de derme (biopompes), de les transfecter⁷ *in vivo* avec l'EPOcDNA inséré à l'aide d'un vecteur viral et à les implanter dans l'abdomen de patients en fin de stage d'insuffisance rénale chronique. Cependant, après de nombreuses années d'étude, cette méthode n'a pas dépassé le stade des essais cliniques.

Une « efficacité » remise en question ?

Dans les disciplines d'endurance, deux facteurs semblent prépondérants quant à l'accomplissement d'une performance : le transport d'O₂ aux muscles et la consommation d'O₂ par les muscles. Ces paramètres peuvent être évalués par la mesure du débit maximal d'oxygène que peut consommer l'organisme durant un effort (ou VO₂max), qui est une des caractéristiques majeures déterminant la performance dans ces disciplines. Le VO₂max est lié à la masse totale d'hémoglobine (tmHb). Une augmentation de cette masse se traduira par une augmentation du VO₂max (+ 1 g de tmHb = + 4 ml.mn⁻¹ de VO₂max). Il n'est donc pas surprenant que toutes les études concernant l'effet de l'administration d'époétines sur le VO₂max aient conclu qu'une administration de ▶

7—Introduction d'un fragment d'ADN étranger à l'intérieur d'une cellule au cours d'une expérience, d'un traitement par thérapie génique.

doses thérapeutiques d'EPO, pendant environ 4 semaines, conduit à une augmentation de 6 à 12 % du VO_2max et une augmentation du temps d'épuisement pouvant aller jusqu'à 50 % (Sgrò *et al.* 2017) [Cf. Tableau 1]. Après arrêt de l'administration, l'effet sur le VO_2max reste élevé au moins pendant trois semaines.

Néanmoins le VO_2max n'est pas une mesure de la performance, et des études ont mis en évidence que l'administration d'époïétine augmentait davantage la performance en endurance qu'elle n'augmentait le VO_2max , laissant supposer que ses effets ergogéniques ne seraient pas exclusivement liés à l'augmentation du transport de l' O_2 par le sang. D'autres effets tels que l'augmentation de la diffusion de l' O_2 au niveau des poumons et des tissus, l'augmentation du nombre de jeunes globules rouges, l'augmentation du pouvoir tampon du sang ou des effets sur le muscle (angiogénèse, stimulation de la biogénèse des mitochondries, réparation), le cerveau (augmentation des capacités cognitives), et le métabolisme (augmentation de l'oxydation des lipides pendant l'exercice, propriétés antioxydantes) ont été évoqués (Chateauvieux *et al.* 2011 ; Sgrò *et al.* 2017 ; Lundby *et al.* 2008 ; Annaheim *et al.* 2016 ; Katavetin *et al.* 2007 ; Rasmussen *et al.* 2010).

S'il est courant de penser que le dopage à l'EPO et/ou à ses analogues

ne présente de l'intérêt que dans les sports d'endurance, il s'avère que la rhu-EPO était utilisée par certains sprinteurs – l'Américaine Marion Jones et le Britannique Dwayne Chambers entre autres – pour accroître les charges d'entraînement (Cf. l'affaire Balco).

Néanmoins, certaines études mettent en doute ces effets ergogéniques, particulièrement dans le cyclisme (Heuberger *et al.* 2013 et 2017 ; Hademan *et al.* 2014 ; Lodewijkx, 2014). La plus récente d'entre elles présente toutefois un écueil puisqu'elle n'a prouvé un manque d'efficacité que sur des cyclistes... amateurs.

Un dopage non sans risque

Par ces propriétés, l'EPO se veut donc comme un allié du corps mais se pose aussi comme une excellente candidate à l'amélioration des performances, malgré certaines voix dissonantes. En s'injectant des doses de cette substance, le sportif malintentionné va augmenter ses capacités à produire des globules rouges et mécaniquement augmenter l'apport en oxygène vers ses muscles. Ainsi, il disposera de plus d'énergie et d'une meilleure capacité à produire et récupérer de ses efforts. Toutefois, cette hausse bénéfique peut-elle avoir son revers. ▶

Période 1	Période 2	Période 3	+ Fer	Pre Hct et Hb valeurs	Post Hct et Hb valeurs	↑ VO ₂ max
■ Réf. Berglung (1991)						
20-40 UI.kg ⁻¹ (3 fois/sem. pdt 6 sem.)			Non	44,5 % 152 g.L ⁻¹	49,7 % 169 g.L ⁻¹	6,4 %
■ Réf. Audran (1999)						
50 UI.kg ⁻¹ (1 fois/jour pdt 3 sem.)			Oral	44,5 % 151 g.L ⁻¹	49,5 % 165 g.L ⁻¹	7,9 %
■ Réf. Bierkland (2000)						
60-77 UI.kg ⁻¹ (3 fois/sem. pdt 4 sem.)			Non	42,7 %	50,8 %	7 %
■ Réf. Parisotto (2000)						
50 UI.kg ⁻¹ (3 fois/sem. pdt 4 sem.)			Oral	150 g.L ⁻¹	166 g.L ⁻¹	6-7 %
50 UI.kg ⁻¹ (3 fois/sem. pdt 4 sem.)			IV	148 g.L ⁻¹	159 g.L ⁻¹	6-7 %
■ Réf. Russel (2002)						
50 UI.kg ⁻¹ (3 fois/sem. pdt 3 sem.)	20 UI.kg ⁻¹ (3 fois/sem. pdt 3 sem.)		Oral	41,9 % 142 g.L ⁻¹	48,6 % 168 g.L ⁻¹	4,7 %
50 UI.kg ⁻¹ (3 fois/sem. pdt 3 sem.)	20 UI.kg ⁻¹ (3 fois/sem. pdt 3 sem.)		IV	43,6 % 142 g.L ⁻¹	49,1 % 168 g.L ⁻¹	9,7 %
■ Réf. Connes (2002)						
50 UI.kg ⁻¹ (3 fois/sem. pdt 3 sem.)	20 UI.kg ⁻¹ (3 fois/sem. pdt 2 sem.)		Oral	44,4 % 146 g.L ⁻¹	48,1 % 160 g.L ⁻¹	7 %
■ Réf. Lundby (2007)						
5 000 UI (3 fois/sem. pdt 2 sem.)	5 000 UI (3 jours consécutifs)	5 000 UI (1 fois/sem. pdt 11 sem.)	Oral	42 % 142 g.L ⁻¹	49 % 171 g.L ⁻¹	
5 000 UI (3 fois/sem. pdt 2 sem.)	5 000 UI (1 fois/sem. pdt 2 sem.)		Non	43,9 % 922 g	46,8 % 1 016 g	6,7 %
■ Réf. Durszel (2013)						
50 UI.kg ⁻¹ (Tous les 2 jours pdt 4 sem.)				41,9 % 144 g.L ⁻¹	49,2 % 167 g.L ⁻¹	8,4 %
■ Réf. Christensen (2015)						
40 µg.kg ⁻¹ Darbe (1 fois/sem. pdt 3 sem.)	20 µg.kg ⁻¹ (1 fois/sem. pdt 7 sem.)		Oral	144 g.L ⁻¹	164 g.L ⁻¹	10,5 % 34 %

Tableau 1 – Résultats d'études d'administration d'époïétines sur des sujets volontaires sains (Sgrò *et al.* 2017).

En effet, l'EPO est indiquée dans le traitement des anémies, en particulier celles des insuffisants rénaux, dialysés ou non, mais aussi celles des prématurés, dans la prise en charge des anémies symptomatiques chez les patients cancéreux adultes traités par chimiothérapie pour des tumeurs solides (un lymphome malin ou un myélome multiple) et à risque de transfusion en raison de leur état général (ex : état cardiovasculaire, anémie préexistante au début de la chimiothérapie). Elle est utilisée chez les adultes, sans carence martiale, participant à un programme de transfusions autologues différées, chez les patients devant subir une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée, ainsi que chez les patients atteints du sida. La drépanocytose homozygote peut également constituer une indication. En revanche, l'EPO n'entre pas dans le régime d'une personne en bonne santé. La raison en est assez simple.

L'administration d'EPO entraîne une augmentation de la masse globulaire et une diminution du volume plasmatique causant une augmentation de la viscosité sanguine. Cette augmentation est susceptible de provoquer une hypertension, voire la formation de caillots. Chez le sujet sain, on observe aussi d'autres problèmes, bien que rares : maux de tête, syndrome grippal, nausées, diarrhées, douleurs au point d'injection. Le recours à des doses plus

élevées, de même qu'un usage régulier, peut être la cause de phénomènes plus graves et même mortels tels que risques d'évènements vasculaires thrombotiques (thrombose veineuse, embolie pulmonaire, thrombose rétinienne et infarctus du myocarde), réactions cutanées sévères, aplasie globulaire. Son rôle dans le développement de certains cancers est aussi bien établi (Del Vecchio et Locatelli, 2016). Une douce ironie quand on sait que Lance Armstrong, avant de devenir le « parrain » du peloton et de mettre en place l'un des plus importants et puissants systèmes de dopage du sport, avait vaincu un cancer des testicules. ▶

“ L'administration d'EPO entraîne une augmentation de la masse globulaire et une diminution du volume plasmatique... ”



Conclusion

La disponibilité de l'érythropoïétine, dès la fin des années 1980, a révolutionné le traitement de l'anémie en particulier chez l'insuffisant rénal chronique. Du fait de ses caractéristiques et en raison de nombreux enjeux notamment économiques, ce produit, augmentant la masse totale en hémoglobine et mécaniquement la performance sportive notamment dans les sports d'endurance, fut très rapidement détourné de ses applications médicales à des fins de dopage. Bien que la possibilité de détecter son usage, aussi bien par des méthodes directes qu'indirectes, ait, chez les tricheurs, grandement réduit l'emploi de doses thérapeutiques ou supra-thérapeutiques, son usage n'a pas disparu. En effet, l'utilisation de microdoses, difficiles à détecter, fait perdurer la pratique. Et la lutte est loin d'être terminée. D'autres stimulants de l'érythropoïèse vont apparaître sur le marché :

- les stabilisateurs d'HIF qui vont entraîner une production d'EPO endogène même en normoxie ;
- les piègeurs d'activine qui agissent sur la phase tardive de la lignée erythroblastique (Del Vecchio et Locatelli, 2014 ; Jelkmann, 2015 ; Kurth et Wojchowski, 2015 ; Maxwell et Eckhardt, 2016 ; Bonomini *et al.* 2016 ; Gupta et Wish, 2017).

Toutefois l'origine exogène de ces substances fait que leur détection par les méthodes directes est aisée. Des cas de dopage aux stabilisateurs d'HIF ont d'ailleurs déjà été déclarés alors que ces substances n'ont pas encore obtenu d'autorisation de mise sur le marché (Buisson *et al.* 2016). ■

Bibliographie

ANNAHEIM S, JACOB M, KRAFFT A, BREYMANN C, TEHM M et BOUTELLIER U, « RhEPO improves time to exhaustion by non-hematopoietic factors in humans », *Eur J Appl Physiol*, 2016, 116(3), p. 623-633, doi:10.1007/s00421-015-3322-6.

BONOMINI M, DEL VECCHIO L, SIROLI V et LOCATELLI F, « New Treatment Approaches for the Anemia of CDK », *Am J Kidney Dis*, 2016, 67(1), p. 133-142, doi:10.1053/j.ajkd.2015.06.030.

BROXMEYER HE, « Erythropoietin: multiple targets, actions and modifying influences for biological and clinical considerations », *J Exp Med*, 2013, 210(2), p. 205-208, doi:10.1084/jem.20122760.

BUISSON C, MARCHAND A, BAILLOUX I, LAHAUSOIS A, MARTIN L et MOLINA A, « Detection by LC-MS/MS of HIF stabilizer FG-4592 used as a new doping agent: Investigation on a positive case », *J Pharm Biomed Anal*, 2016, 121, p. 181-187, doi:10.1016/j.jpba.2016.01.029.

BUNN HF, « Erythropoietin », *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2013, 3(3), doi:10.1101/cshperspect.a011619.

CHATEAUVIEUX S, GRIGORAKAKI C, MORCEAU F, DICATO M et DIEDERICH M, « Erythropoietin, erythropoiesis and beyond », *Biochemical Pharmacology*, 2011, 82(10), p. 1291-1303, doi:10.1016/j.bcp.2011.06.045.

COURTOIS G, VANDEKERCKHOVE J, DUSSIOT M, KERSUAL J, COULON S, BELAID Z, ZERMATI Y, RIBEIL JA et HERMINE O, « L'érythropoïèse tardive : une mort avortée ? », *Hématologie*, 2007, 13(6), p. 400-408, doi:10.1684/hma.2007.0190.

DEBELJAK N et SYTKOSWSKI AJ, « Erythropoietin and erythropoiesis stimulating agents », *Drug Testing*

Analysis, 2012, 4(11), p. 805-812, doi:10.1002/dta.1341.

DEL VECCHIO L et LOCATELLI F, « An overview of safety issues related to erythropoiesis-stimulating agents for the treatment of anemia in patients with chronic kidney disease », *Expert Opin Drug Saf*, 2016, 15(8), p. 1021-1030, doi:10.1080/14740338.2016.1182494.

DEL VECCHIO L et LOCATELLI F, « New Treatment Approaches in Chronic Kidney Disease-associated Anaemia », *European Oncology & Haematology*, 2014, 14(5), p. 687-696, doi:10.1517/14712598.2014.892577.

FISHER JW, « Landmark advances in the development of erythropoietin », *Experimental Biology and Medicine*, 2010, 235(12), p. 1398-1411, doi:10.1258/ebm.2010.010137.

GUPTA N et WISH JB, « Hypoxia-Inducible Factor Propyl Hydroxylase Inhibitors: A Potential New Treatment for Anemia in Patients With CKD », *Am J Kidney Dis*, 2017, 69(6), p. 815-826, doi:10.1053/j.ajkd.2016.12.011.

HADEMAN M, ALEXY T, BROUWER B, CONNES P, JUNG F, KUIPERS H et BASKURT OK, « EPO or PlacEPO? Science versus Practical Experience », *Biorheology*, 2014, 51(2-3), p. 83-90, doi:10.3233/BIR-140655.

HEUBERGER JA, ROTMANS JI, GALP, STUURMAN FE, VAN'T WESTENDE J, POST TE, DANIELS JMA, MOERLAND M, VAN VELDHOVEN PLJ, DE KAM ML, RAM H, DE HON O, POSTHUMA JJ, BURGGRAAF J et COHEN AF, « Effects of erythropoietin on cycling performance of well trained cyclists : a double-blind, randomised, placebo-controlled trial », *Lancet Haematol*, 2017, 4(8), p. e374-e386, doi:10.1016/S2352-3026(17)30105-9.

HEUBERGER JA, COHEN TERVAERT JM, SCHEPERS FM, Vliegenthart AD, ROTMANS JI, DANIELS JM, BURGGRAAF J et COHEN AF, « Erythropoietin doping in cycling : lack of evidence for efficacy and negative risk-benefit », *Br J Clin Pharmacol*, 2013, 75(6), p. 1406-1421, doi:10.1111/bcp.12034.

JELKMANN W, « Erythropoietin », *Front Horm Res*, 2016, 47, p. 115-127, doi:10.1159/00045174.

JELKMANN W, « The ESA scenario gets complex: from biosimilar epoetins to activin traps », *Nephro Dial Transplant*, 2015, 30(4), p. 553-559, doi:10.1093/ndt/gfu089.

JELKMANN W, « Regulation of erythropoietin production », *J Physiol*, 2011, 589(6), p. 1251-1258, doi:10.1113/jphysiol.2010.195057.

KATAVETIN P, TUNGSANGA K, EIAM-ONG S et NANGAKU M, « Antioxydative effects of erythropoietin », *Kidney international*, 2007.

KOURY MJ, HAASE VH, « Anaemia in kidney disease: harnessing hypoxia responses for therapy », *Nat Rev Nephrol*, 2015, 11(7), p. 394-410, doi:10.1038/nrneph.2015.82.

KURTH D et WOJCHOWSKI M, « Emerging EPO and EPO receptor regulators and signal transducers », *Blood*, 2015, 125(3), p. 3536-3541, doi:10.1182/blood-2014-11-575357.

LODEWIJKX H, « The Epo Fable in Professional Cycling: Facts », *Fallacies and Fabrications », J Sports Med Doping Stud*, 2014, 4(141), doi:10.4172/2161-0673.1000141.

LUNDBY C, ROBACH P, BOUSHEL R, THOMSEN JJ, RASMUSSEN P, KOSKOLOU M et CALBET JA, « Does recombinant human Epo increase exercise capacity by means other than augmenting oxygen transport? », *J Appl Physiol*, 2008, 105(2), p. 581-587, doi:10.1152/jappphysiol.90484.2008.

MACDOUGALL IC, « Novel Erythropoiesis-Stimulating Agents: A new Era in Anemia Management », *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008, 3(1), p. 200-207.

MAXWELL PH et ECKARDT K, « HIF propyl hydroxylase inhibitors for the treatment of renal anaemia and beyond », *Nature Reviews Nephrology*, 2016, 12(3), p. 157-168, doi:10.1038/nrneph.2015.193.

RASMUSSEN P, FOGED EM, KROGH-MADSEN R, NIELSEN J, NIELSEN TR, OLSEN NV, PETERSEN NC, SØRENSEN TA, SECHER NH et LUNDBY C, « Effects of erythropoietin administration on cerebral metabolism and exercise capacity in men », *J Appl Physiol*, 2010, 109(2), p. 476-483, doi:10.1152/jappphysiol.00234.2010.

SALAMIN O, KUURANNE T, SAUGY M et LEUENBERGER N, « Erythropoietin as a performance-enhancing drug/Its mechanistic basis, detection and potential adverse effects », *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2017, 464, p. 75-87, doi:10.1016/j.mce.2017.01.033.

SGRÒ P, SANSONE M, SANSONE A, ROMANELLI F et DI LUIGI L, « Effects of erythropoietin abuse on exercise performance », *The Physician and Sportmedicine*, 2017, 46(1), p. 105-115, doi:10.1080/00913847.1402663.

WOO M et HAWKINS M, « Beyond Erythropoiesis: Emerging Metabolic Roles of Erythropoietin », *Diabetes*, 2014, 63(7), p. 2229-2231, doi:10.2337/db14-0566.



INSEP

INSTITUT NATIONAL DU SPORT, DE L'EXPERTISE ET DE LA PERFORMANCE
11, AVENUE DU TREMBLAY - 75 012 PARIS -TÉL. 01 41 74 41 00

WWW.INSEP.FR    

