



HAL
open science

Dopage par le sang et l'érythropoïétine

Nadia Morand Mette

► **To cite this version:**

Nadia Morand Mette. Dopage par le sang et l'érythropoïétine. Sciences pharmaceutiques. 1993.
dumas-02932460

HAL Id: dumas-02932460

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02932460>

Submitted on 7 Sep 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

1er exemplaire

UNIVERSITE Joseph FOURIER GRENOBLE I - Sciences Technologie Médecine

U.F.R. DE PHARMACIE
Domaine de la Merci-La Tronche

ANNEE 1993

N° D'ORDRE *7033*

**DOPAGE PAR LE SANG
ET
L'ERYTHROPOIETINE**

THESE

Présentée à l'Université Joseph Fourier GRENOBLE I
Pour obtenir le grade de : DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Mme MORAND Nadia Epouse METTE

[Données à caractère personnel]

Cette thèse sera soutenue publiquement le 29 juin 1993
Devant M. le Professeur Jean-Louis BENOIT-GUYOD, Président du Jury
et Mme le Professeur Jacqueline ETERRADOSSI
ainsi que le Docteur Michel MALLARET, Praticien hospitalier



UNIVERSITE Joseph FOURIER GRENOBLE I - Sciences Technologie Médecine

U.F.R. DE PHARMACIE
Domaine de la Merci-La Tronche

ANNEE 1993

DOPAGE PAR LE SANG
ET
L'ERYTHROPOIETINE

THESE

Présentée à l'Université Joseph Fourier GRENOBLE I
Pour obtenir le grade de : DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

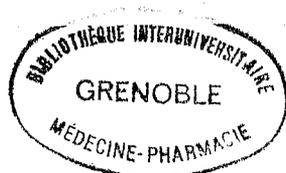
Mme MORAND Nadia Epouse METTE

[Données à caractère personnel]

Cette thèse sera soutenue publiquement le 29 juin 1993
Devant M. le Professeur Jean-Louis BENOIT-GUYOD, Président du Jury
et Mme le Professeur Jacqueline ETERRADOSSI
ainsi que le Docteur Michel MALLARET, Praticien hospitalier



115 012007 4



Je remercie Le Professeur M. J. L. BENOIT-GUYOD pour son enseignement au cours de mes études et pour tous ses précieux conseils, ainsi que pour sa gentillesse au cours de la rédaction de cette thèse.

Je remercie le Professeur Mme J. ETERRADOSSI pour sa disponibilité, pour son aide et pour l'intérêt qu'elle a porté à mon travail.

Je remercie M. M. MALLARET qui m'a initié à la pharmacovigilance et qui me fait l'honneur d'être membre du jury.

Mes remerciements vont aussi à mon mari et à ma famille pour leur soutien et pour leur aide tout au long de mes études. Qu'ils soient assurés de toute ma tendresse et mon amour.

S O M M A I R E

A) <u>INTRODUCTION</u>	5
B) <u>ENERGIE ET EXERCICE PHYSIQUE</u>	6
I) <u>LES SYSTEMES ENERGETIQUES</u>	6
a) La voie aérobie.....	6
b) La voie anaérobie.....	6
c) Part respective des différents moyens de transfert d'énergie.....	9
d) Zone transitionnelle aérobie-anaérobie.....	11
II) <u>LES FACTEURS DETERMINANTS DE $\dot{V}O_2$ max</u>	11
III) <u>LE CHEMINEMENT DE L'OXYGENE</u>	13
IV) <u>LES FACTEURS LIMITANT L'EXERCICE AEROBIE</u>	14
a) Le système de transport de l' O_2 en tant que facteur limitant la performance aérobie.....	15
a.1) L'étape de ventilation pulmonaire.....	15
a.2) La diffusion alvéolo capillaire.....	15
a.3) L'étape cardiovasculaire.....	17
- l'oxyhémoglobine	
- saturation de l'hémoglobine et courbe de dissociation	
b) Le métabolisme musculaire ou l'utilisation de l' O_2 par la cellule musculaire.....	20
C) <u>LE DOPAGE SANGUIN</u>	22
I) <u>DEFINITION</u>	22
II) <u>HISTORIQUE</u>	22
III) <u>EFFETS ET LIMITES DU DOPAGE PAR LE SANG</u>	24
Résultats de la littérature	
1) <u>Les méthodes</u>	24

a)	Le nombre de sujets et leur niveau d'entraînement.....	24
b)	les modalités de prélèvement.....	24
c)	Les modalités de conservation du sang prélevé :	25
	- conservation dans une solution ACD à + 4° C	
	- conservation dans du glycérol à - 85° C	
d)	Le délai entre le prélèvement et la réinjection.....	25
e)	Les modalités de réinjection.....	26
2)	<u>Les résultats</u>	26
a)	Ce qui se passe après prélèvement.....	27
b)	La transfusion améliore la performance d'endurance.....	29
c)	Discussion.....	33
d)	La transfusion n'améliore pas la performance d'endurance.....	37
IV)	LES DANGERS DU DOPAGE PAR LE SANG	44
1)	<u>Les contaminations bactériennes, virales, mycosiques et parasitaires</u>	44
2)	<u>Les accidents immunitaires</u>	44
3)	<u>Les accidents non infectieux et non immunologiques</u>	44
a)	Les phénomènes de surcharge.....	44
b)	Les accidents dûs au citrate.....	44
c)	Les modifications au niveau de l'ion calcium.....	44
d)	Les autres ions du plasma.....	45
e)	Les troubles hémorragiques.....	45
f)	L'hypothermie.....	45
g)	la surcharge en fer.....	46
h)	L'erreur d'étiquetage.....	46
4)	<u>Détection du dopage sanguin</u>	46

D) <u>LE DOPAGE PAR ERYTHROPOIETINE</u>	48
I) INTRODUCTION.....	48
II) HISTORIQUE DU DOPAGE PAR r-Hu EPO.....	48
III) SPECIALITES PHARMACEUTIQUES ET.....	49
ASPECTS PHARMACOLOGIQUES	
IV) LES DANGERS DU DOPAGE PAR ERYTHROPOIETINE.....	49
1) <u>La variabilité individuelle</u>	49
2) <u>L'action durable de l'érythropoïétine</u>	49
3) <u>Différents incidents</u>	50
V) <u>LA DETECTION DU DOPAGE PAR ERYTHROPOIETINE</u>	52
1) <u>Le métabolisme de l'érythropoïétine</u>	52
2) <u>La détection du dopage par érythropoïétine</u>	53
a) La technique de dosage urinaire	
de l'érythropoïétine.....	53
b) Méthode de détection du dopage	
par érythropoïétine.....	53
E) <u>CONCLUSION</u>	53
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	55

A) I N T R O D U C T I O N

Le dopage ne date pas d'aujourd'hui, il est le fait de tous ceux qui veulent dépasser leurs limites, que ce soit pour la gloire, le triomphe ou la survie.

Le messenger Incas pour parvenir à remplir sa mission, mâchait des feuilles de coca, le soldat des tranchées de la Première Guerre Mondiale se donnait du courage grâce à l'alcool.

Dans le milieu sportif, les athlètes de la Grèce Antique utilisaient les vertus de certains champignons et de diverses herbes (64, 74).

Dès la fin du XIXème siècle, les cyclistes ont cherché à diminuer leur fatigue grâce à la caféine, la cocaïne et plus tard, grâce aux amphétamines (74) ; puis, c'est au tour des soldats d'utiliser stéroïdes anabolisants et amphétamines (64). Dans les années 1960, ce sont les sportifs soviétiques et américains qui expérimentent les stéroïdes anabolisants.

La transfusion sanguine fait son apparition dans le milieu sportif dès 1970, c'est le **dopage sanguin**.

Des méthodes permettant de dissimuler un dopage sont également apparues, comme les diurétiques.

Pour terminer, dès 1987, on soupçonne l'utilisation de l'**érythropoïétine**, hormone humaine qui augmente le nombre de globules rouges.

Le sujet étant très vaste, seuls seront envisagés le dopage sanguin et le dopage par érythropoïétine visant tous deux à augmenter le nombre de globules rouges. Ceci après avoir fait un rappel concernant la physiologie du sport.

B) ENERGIE ET EXERCICE PHYSIQUE

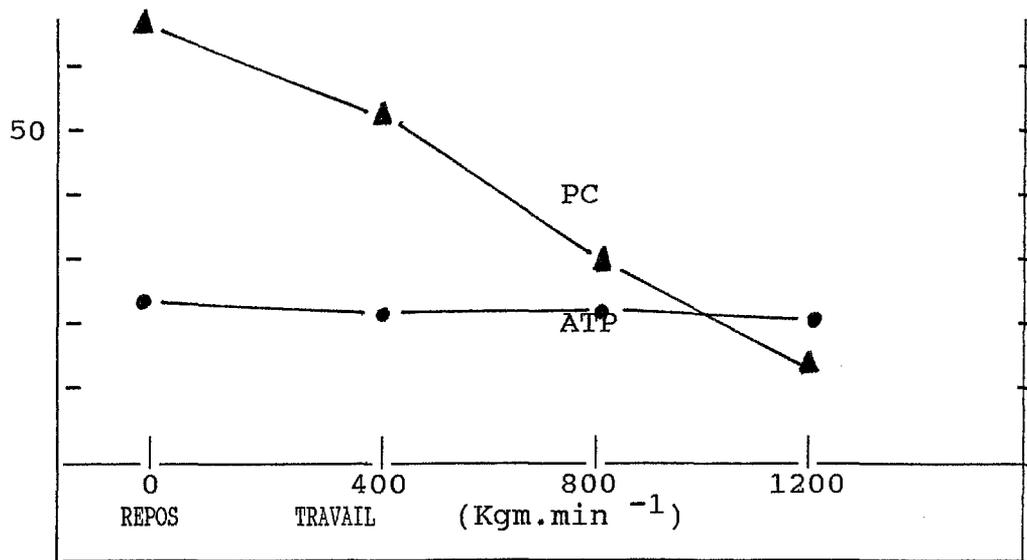
I) LES SYSTEMES ENERGETIQUES

La source d'énergie est l'ATP, c'est l'hydrolyse de l'ATP en ADP qui libère l'énergie nécessaire à la contraction musculaire (11).

La réserve en ATP est faible, environ 5 mmol/kg de muscle frais (47). Cette concentration en ATP varie peu à l'effort (Figure 1), une reconstitution du stock d'ATP s'effectue donc au cours de l'exercice (47).

Cette synthèse d'ATP nécessite elle aussi de l'énergie qui est fournie par les voies anaérobie et/ou aérobie selon la durée et l'intensité de l'exercice.

Muscle sec (mol Kg⁻¹)



Concentrations du muscle en Phosphocréatine et en ATP

Par H. MONOD et R. FLANDROIS (47)
(Figure 1)

a) la voie aérobie

C'est le glycogène principalement, mais aussi les lipides et à un moindre degré, les protéines qui s'oxydent en CO₂, H₂O, et ATP (11). Cette resynthèse d'ATP se déroule en trois phases :

- l'étape initiale, qui se déroule dans le cytoplasme et au cours de laquelle il y a production d'acide pyruvique.

- le cycle de KREBS, dans le mitochondrie où le pyruvate est transformé en CO₂, et où il y a libération de H⁺ et d'e⁻.

- la phase d'oxydation respiratoire (ou chaîne de transport des électrons) où des molécules d' H_2O et d'ATP en grand nombre sont formées, ceci grâce aux H^+ , e^- et à l' O_2 (Figure 2) (47).

Le bilan énergétique de cette oxydation du glycogène est de 39 molécules d'ATP par molécule de glycogène, donc très supérieur à celui du système anaérobie (47).

Cette voie aérobie n'aboutit pas à l'accumulation de métabolites, seuls du CO_2 et de l' H_2O sont produits, le CO_2 étant éliminé par les poumons (47).

Cette voie entre en activité dès le début de l'exercice, mais elle est complétée par la voie anaérobie en début d'effort.

b) La voie anaérobie

Elle met en jeu deux produits dont l'hydrolyse est source d'énergie permettant une resynthèse d'ATP.

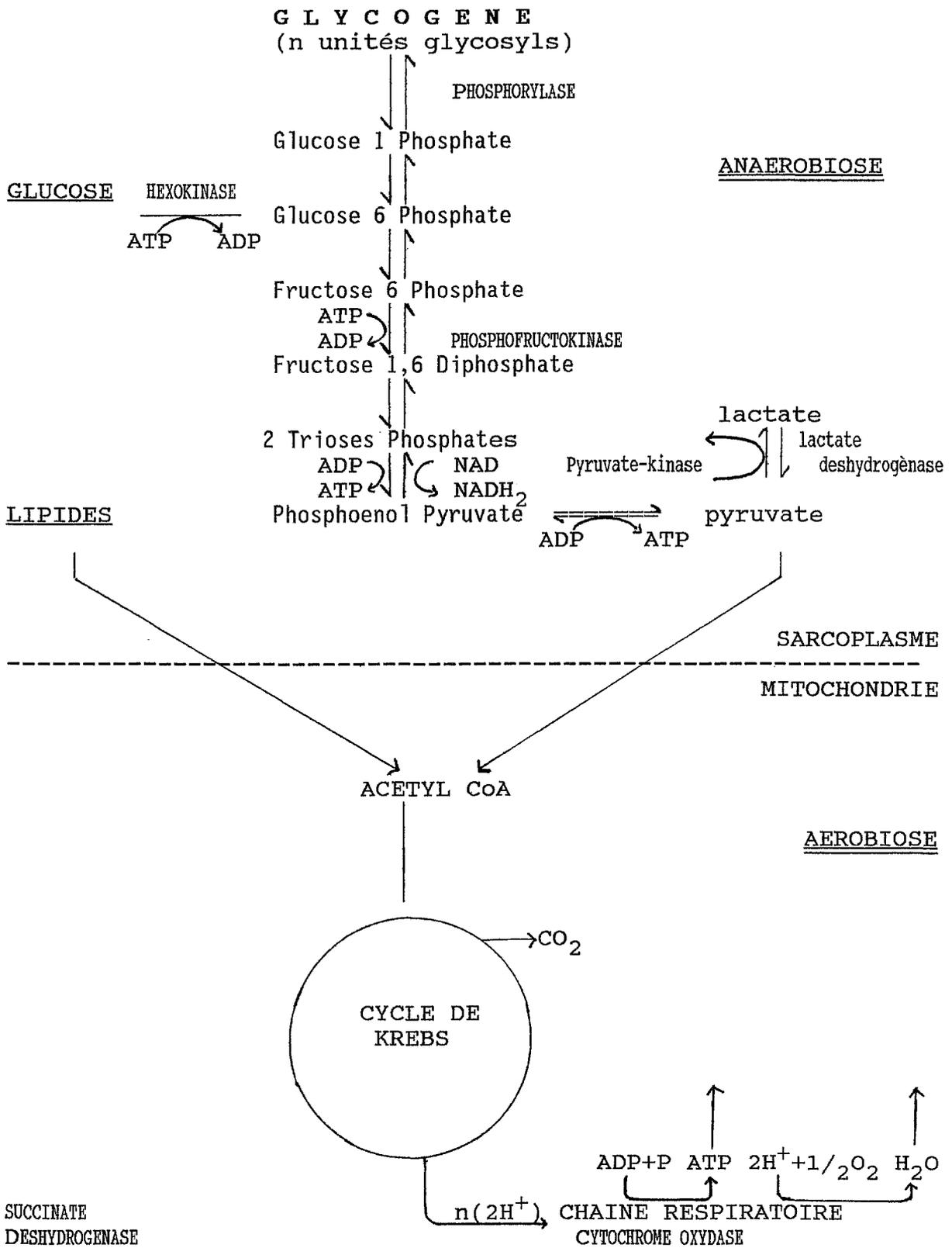
Ce sont :

- la phosphocréatine qui est stockée dans les muscles. Les réserves en phosphocréatine sont faibles mais utilisables immédiatement dans les efforts brefs et brutaux de quelques secondes. Ces réserves sont très rapidement consommées (11, 45) (Figure 1).

- le glycogène ou le glucose : l'hydrolyse de ces derniers aboutit à la formation d'acide lactique, qui, en s'accumulant, est responsable d'une diminution des pH musculaire et sanguin (47). Cette glycolyse anaérobie se déroule dans le cytoplasme des cellules (Figure 2).

Le bilan énergétique de la glycolyse anaérobie est de 3 molécules d'ATP par molécule de glycogène (47).

Si le point de départ est le glucose, 2 molécules seulement d'ATP seront formées, une molécule étant consommée pour permettre la formation du glucose 6 phosphate .



Dégradation anaérobie et aérobie des substrats

Par H. MONOD, R. FLANDROIS (47)

(Figure 2)

c) Part respective des différents moyens de transfert d'énergie

Elle est fonction de la durée, de l'intensité de l'exercice et du niveau d'entraînement du sujet considéré. On peut schématiser la contribution de chaque source d'énergie de la façon suivante :

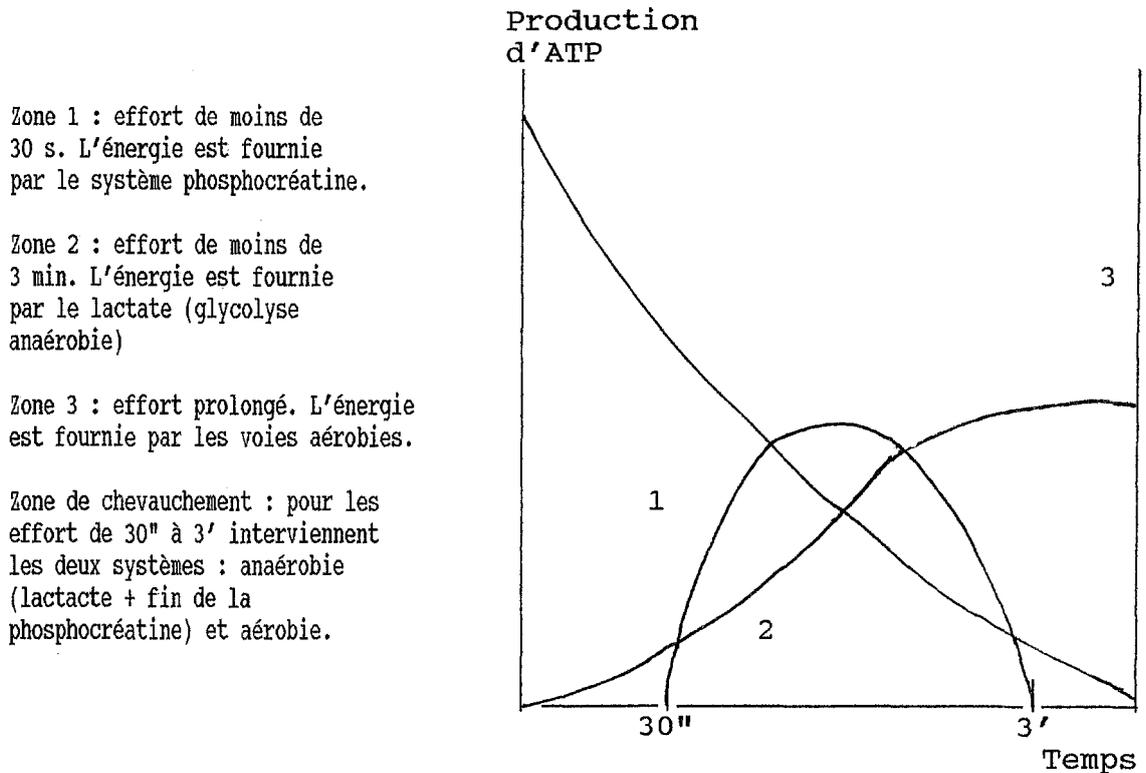


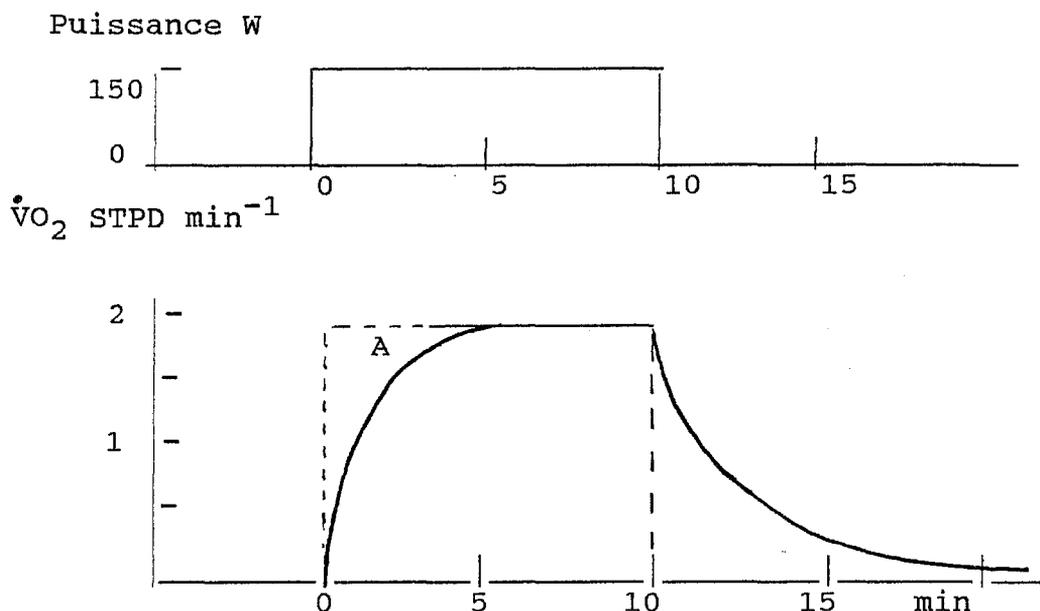
Figure 3 : Les 3 systèmes énergétiques de l'effort
Par COUSTEAU J. P. (11)

Pour des efforts de moins de trois minutes, l'énergie est fournie principalement par le métabolisme anaérobie.

Pour des efforts de longue durée, à faible vitesse, dès le début de l'exercice, la consommation d' O_2 (VO_2) augmente rapidement, puis lentement jusqu'à une valeur d'équilibre appelée "régime stable", représentant l'équilibre entre l'énergie nécessaire aux muscles en activité et la production d'ATP par le métabolisme aérobie.

Le régime stable est atteint après un délai de 3 à 5 minutes. Ce délai est celui nécessaire à l'adaptation du système d'échanges gazeux chargé du prélèvement et du transport de l'oxygène aux besoins (47) (Figure 4).





Evolution de la consommation d'oxygène en fonction du temps

- En haut : Puissance imposée en watts
- En Bas : L'équilibre n'est atteint qu'après quelques minutes

Par MONOD H. et FLANDROIS R. (47)
(Figure 4)

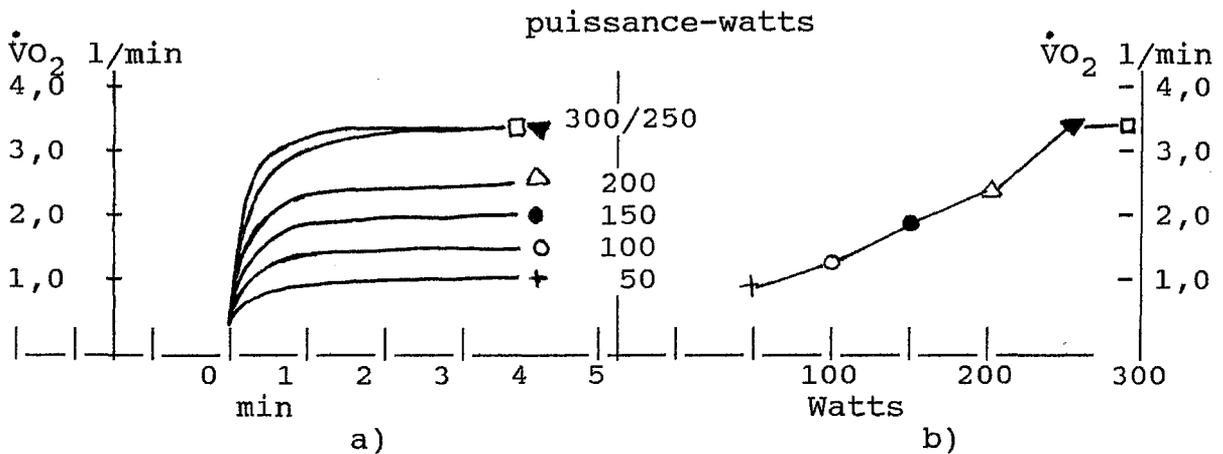
Pendant cette période représentée par la surface A, le muscle dépense une quantité d'énergie supérieure à celle fournie par le métabolisme aérobie. L'énergie nécessaire provient alors :

- de la myoglobine qui est l'hémoglobine du muscle, dont le rôle principal est de permettre la diffusion de l' O_2 de la membrane cellulaire aux mitochondries. Elle est également un réservoir d' O_2 , permettant ainsi de retarder l'hypoxie musculaire (11).

- de la voie anaérobie (phosphocréatine et glycolyse anaérobie).

Le temps mis pour atteindre l'équilibre est variable en fonction de l'âge et de l'entraînement : il est de 1 à 2 minutes chez l'enfant, de 4 à 5 minutes chez l'adulte sédentaire, et de 2 à 3 minutes chez le sujet entraîné (47), ceci étant le résultat d'adaptations cellulaires et cardiaques à l'entraînement dont plusieurs augmenteraient la capacité du muscle à synthétiser de l'ATP en aérobose.

Pour des efforts d'intensité croissante, la consommation d'oxygène augmente jusqu'à atteindre un plateau représentant le $\dot{V}O_2$ max, à partir duquel, tout surplus de travail n'est permis que grâce au métabolisme anaérobie, avec production d'acide lactique. Le sujet s'épuise alors rapidement et ne peut poursuivre l'effort (Figure 5) (3).



(Figure 5)

a) Mise en évidence schématique de l'augmentation de la consommation d'oxygène en fonction de la puissance fournie, lors d'une série d'exercices de 5 à 6 minutes de durée.

b) Evolution de la consommation d'oxygène mesurée à la 5ème minute des exercices qui viennent d'être mentionnés en fonction de la puissance.

Par ASTRAND P. O. et RODAHL K. (3)

d) Zone transitionnelle aérobie - anaérobie

Lors d'exercices prolongés de puissance croissante, l'acide lactique produit est facilement métabolisé au départ et la lactatémie n'augmente que très faiblement. Mais au-delà d'une certaine puissance, la lactatémie atteint 2 mmol/l puis augmente très rapidement, c'est le début de l'accumulation de l'acide lactique.

L'entraînement permet aux athlètes d'atteindre des puissances aérobies supérieures, tout en restant au dessous de ce "seuil" (47).

II) LES FACTEURS DETERMINANTS DE $\dot{V}O_2$

$\dot{V}O_2$ représente la quantité d'oxygène consommée par le muscle par unité de temps. C'est le reflet de la différence artérioveineuse en O_2 ($da - \bar{V}O_2$) et du débit cardiaque (\dot{Q}):

$$\dot{V}O_2 \text{ (l/min)} = \dot{Q} \text{ (l/min)} \times da - \bar{V}O_2$$

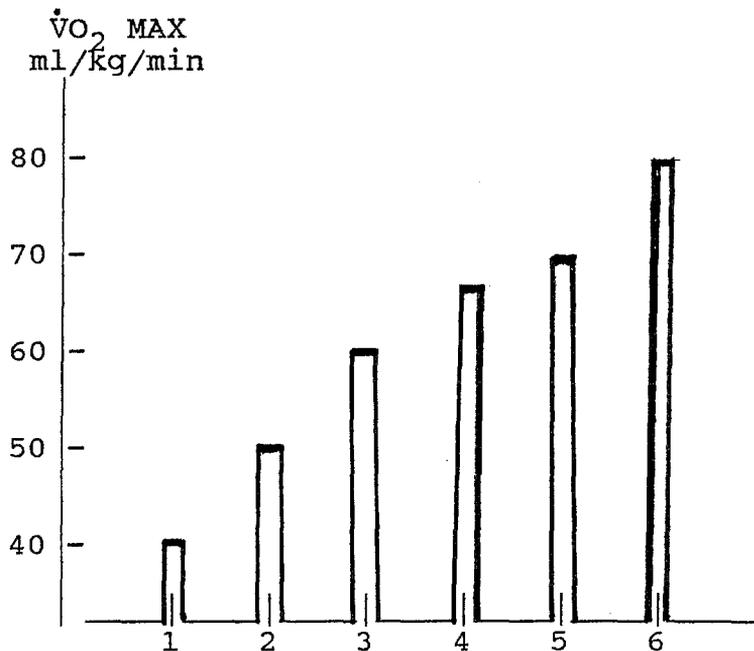
Le $\dot{V}O_2$ max ou consommation maximale d' O_2 exprimé en l/min, représente la quantité maximale d' O_2 susceptible d'être à la disposition du muscle, ceci étant fonction du transport, du prélèvement et de l'utilisation cellulaire de l' O_2 .

Le $\dot{V}O_2$ max exprimé en ml/kg/min représente la capacité d'un individu à soutenir un effort très intense pendant plus de 4 à 5 minutes.

C'est le critère utilisé pour estimer le potentiel d'endurance (64). Un $\dot{V}O_2$ max en ml/kg/min très élevé est donc de la plus grande importance pour la pratique au plus haut niveau des sports d'endurance comme le ski de fond, l'aviron, le cyclisme.

Ce qui n'est pas le cas pour les sports de courte durée comme l'haltérophilie.

La figure suivante (Figure 6) montre les variations de $\dot{V}O_2$ max dans les différentes disciplines sportives.



Chiffres "moyens" du $\dot{V}O_2$ max
(Figure 6)

- 1 - Sédentaires
- 2 - Sports de résistance pure (haltérophilie...)
- 3 - Sports mixtes à prédominance de résistance (sprint...)
- 4 - Tennis (série personnelle : sélectionnés français en coupe Davis, 1976-1987)
- 5 - Sports mixtes à prédominance d'endurance (aviron...)
- 6 - Sports d'endurance (cyclisme, ski de fond...)

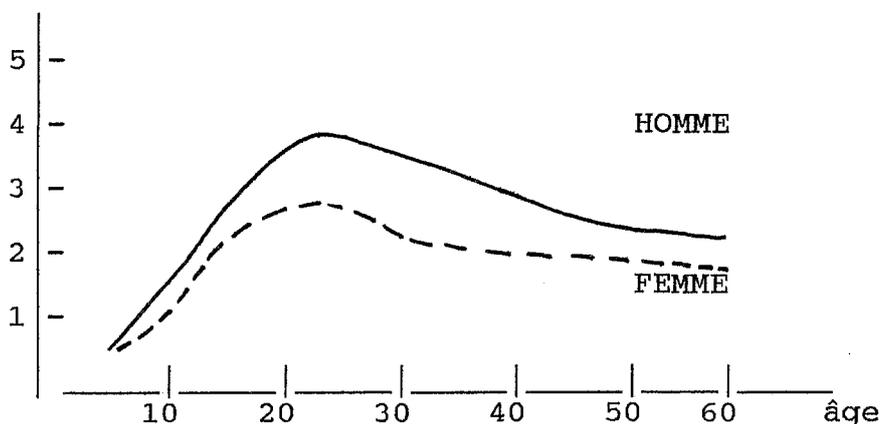
Par J. P. COUSTEAU (11)

Un facteur génétique (11) est très important dans la détermination du $\dot{V}O_2$ max, mais une amélioration est possible grâce à l'entraînement. Ce dernier peut améliorer en général le $\dot{V}O_2$ max de 10 à 20 % et parfois jusqu'à 40 %, les valeurs les plus élevées (80 à 95 ml/kg/min) sont observées chez les skieurs de fond (47).

$\dot{V}O_2$ max varie avec l'âge et le sexe : sa valeur augmente progressivement pendant l'enfance pour atteindre un maximum vers 20 ans, entre 20 et 30 ans, $\dot{V}O_2$ max reste pratiquement stable si on est actif, puis décroît progressivement (47).

Les femmes ont un $\dot{V}O_2$ max inférieur à celui des hommes mais cette différence a tendance à s'amenuiser avec l'augmentation de l'âge (Figure 7).

$\dot{V}O_2$ max (l/min)



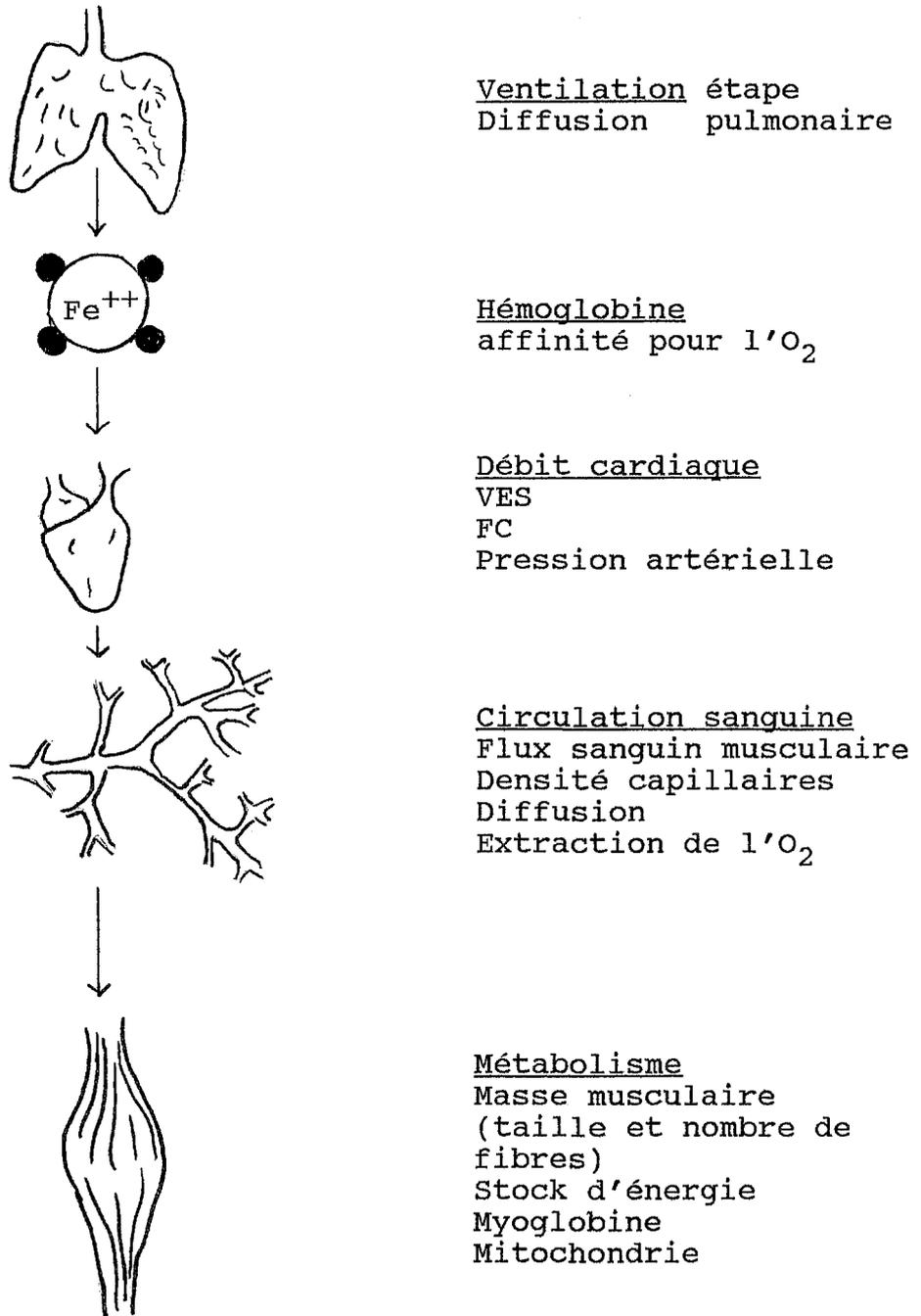
Effet de l'âge et du sexe sur le $\dot{V}O_2$ MAX
Par : John R. SUTTON (64)
(Figure 7)

III) LE CHEMINEMENT DE L'OXYGENE

L'oxygène puisé dans l'air ambiant chemine jusqu'à la cellule musculaire par différentes étapes qui sont les suivantes :

- la ventilation pulmonaire
- la diffusion alvéolo-capillaire de l' O_2
- la convection de cet O_2 au tissu musculaire grâce au système cardiovasculaire et à la perfusion sanguine du tissu musculaire
- la diffusion de l' O_2 entre le capillaire et la cellule musculaire (35)

Nous pouvons résumer ces étapes par le schéma suivant, emprunté à John R. Sutton (64) (Figure 8).



Etapes du cheminement de l'O₂ (64)
(Figure 8)

IV) LES FACTEURS LIMITANT L'EXERCICE AEROBIE

L'exercice aérobic maximal sollicite un $\dot{V}O_2$ le plus important possible.

Etant donné le cheminement de l'O₂, il apparaît que deux systèmes peuvent limiter le $\dot{V}O_2$ max (consommation maximale d'oxygène) :

- le système de transport de l'O₂ ; en effet, le débit de l'oxygène mis à la disposition des tissus (débit cardiaque (\dot{Q}))

multiplié par la concentration artérielle en O_2 (CaO_2) joue un rôle important : $\dot{V}O_2$ max diminue lorsque CaO_2 est réduit et inversement

- le système d'utilisation de l' O_2 . En effet, $\dot{V}O_2$ max dépend aussi de l'aptitude locale à utiliser l'oxygène, et donc de l'activité des enzymes oxydatives (47, 74)

a) Le système de transport de l' O_2 en tant que facteur limitant la performance aérobie

Plusieurs études dont les conclusions sont parfois contradictoires, ont été réalisées dans le but de connaître la responsabilité du système de transport de l' O_2 , en tant que facteur limitant le $\dot{V}O_2$ max. La responsabilité de chacune des étapes du cheminement de l' O_2 a été étudiée :

a.1) L'étape de ventilation pulmonaire

Pour un effort correspondant au $\dot{V}O_2$ max, un individu sollicite moins des 2/3 de sa ventilation maximale volontaire, et en conséquence, les poumons ne limitent pas normalement la performance (35, 45).

Cependant, avec l'augmentation de l'intensité de l'exercice, Dempsey & Col. (64) ont été confrontés à un groupe d'athlètes présentant une désaturation artérielle en O_2 .

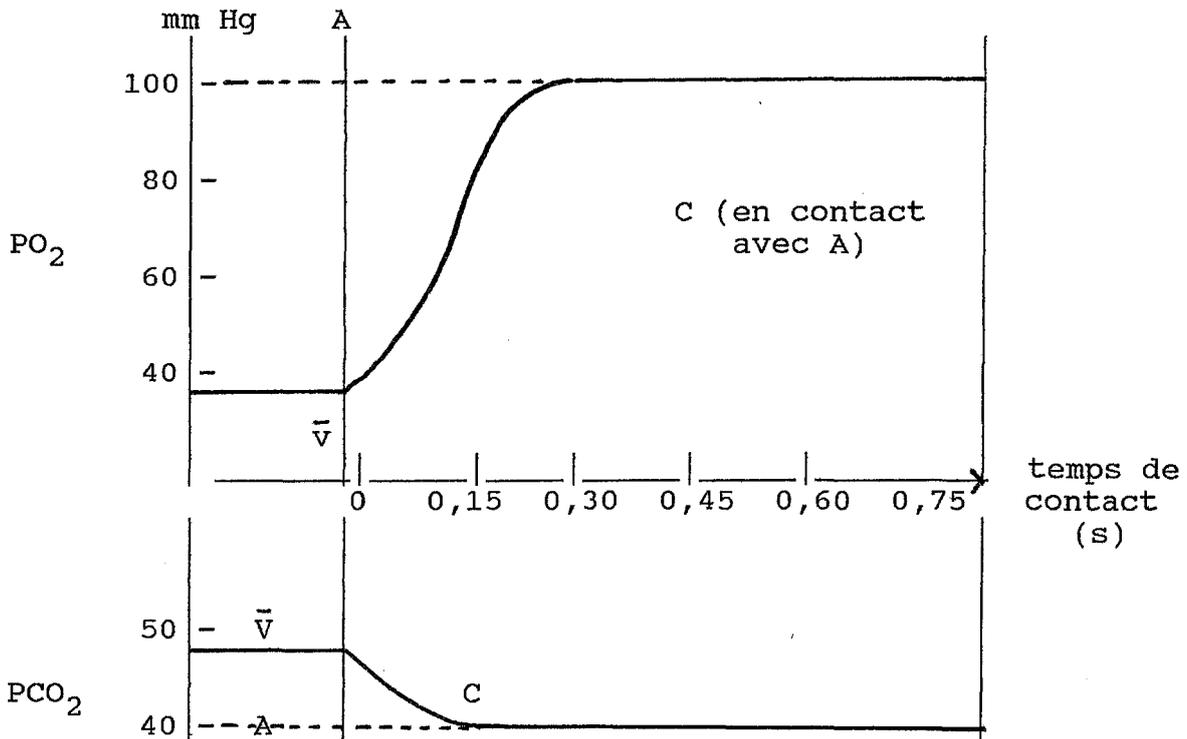
C'est une limite mécanique de la ventilation avec diminution de l'élasticité pulmonaire, notamment chez les athlètes les plus âgés (64). Les poumons doivent donc être considérés comme facteur limitant dans certains cas.

a.2) La diffusion alvéolo-capillaire

Elle s'effectue grâce à la différence existant entre les pressions partielles des gaz alvéolaires et du sang veineux.

Cette différence favorise la diffusion passive de l'oxygène vers le sang veineux, et du gaz carbonique vers les alvéoles (23) (Figure 9).

L'équilibre entre gaz alvéolaire et plasma est atteint en environ 0,25 s, correspondant à peu près au temps de passage du sang dans les capillaires pulmonaires (30) (Figure 9).



Pressions artérielles d'O₂ et de CO₂ dans le sang veineux mêlé (\bar{V}), le gaz alvéolaire (A), le sang capillaire pulmonaire (C)
Selon GUENARD (30)
(Figure 9)

La diffusion alvéolo-capillaire est également fonction de la surface à travers laquelle s'effectuent les échanges, c'est-à-dire du nombre de capillaires au contact des alvéoles ventilées (23), l'entraînement aérobie permet une augmentation de cette surface pulmonaire.

La capacité de diffusion de 20 ml/min/mm de Hg de gradient au repos, augmente avec l'intensité du travail jusqu'à une valeur maximale de 60 ml/min/mm de Hg à l'effort et même de 80 ml/min/mm de Hg chez les athlètes.

Cependant, selon certaines études, la saturation artérielle en O₂ ne diminue pas significativement, même durant un travail maximal ; Kaijser (35) conclut donc que la capacité de diffusion alvéolo-capillaire n'est pas un facteur limitant le $\dot{V}O_2$ max, dans des conditions de pression barométrique du niveau de la mer.

Ce facteur devient important en altitude, du fait de la diminution de la pression barométrique, donc des pressions partielles de l'O₂.

D'autre part, des études (36, 40) montrent que les grands athlètes, du fait d'un temps de passage dans les capillaires pulmonaires court, voient leur $\dot{V}O_2$ max limité par la diffusion alvéolo-capillaire (41).

a.3) L'étape cardiovasculaire

L'oxygène est transporté par l'hémoglobine (Hb) des globules rouges, c'est l'oxyhémoglobine et par le plasma, l'oxygène dans ce dernier cas, se dissout simplement et est transporté en solution.

La quantité d'oxygène "dissoute" est normalement très faible pour la pression artérielle en O_2 de 100 mm Hg, elle représente lors d'un exercice maximal, moins de 2 % de la consommation totale en O_2 , cet O_2 dissout ne joue donc qu'un rôle mineur dans l'apport en oxygène aux tissus (23).

L'oxyhémoglobine :

L'hémoglobine est constituée de 4 molécules de globine, représentant la partie protéique, chaque molécule de globine est liée à un groupement hème contenant du Fe^{++} (fer ferreux). Chacun des 4 groupements hèmes peut se lier chimiquement avec une molécule d' O_2 .

Une molécule d'hémoglobine transporte donc au maximum 4 molécules d' O_2 , soit 1,34 ml d' O_2 par gramme d'Hb (23), c'est le pouvoir oxyphorique de l'Hb.

Saturation de l'hémoglobine et courbe de dissociation.

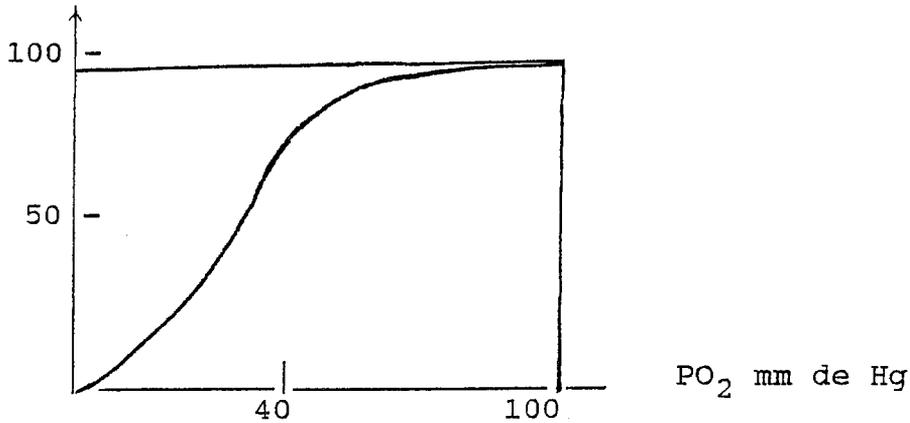
La saturation de l'Hb (% SaO_2) d'un échantillon représente le rapport de la quantité d'oxygène effectivement liée à l'Hb et de la capacité maximale de transport de l' O_2 par l'Hb de cet échantillon.

La courbe de dissociation de l'Hb (Figure 10) indique la relation entre la pression partielle en O_2 (pO_2) et la quantité d'oxygène associée à l'Hb.

Cette courbe montre que plus la pO_2 est élevée, plus la saturation de l'Hb en O_2 est élevée.

L'Hb est saturée à 100 % pour une pO_2 de 150 mm de Hg, et à 97,5 % pour une pO_2 de 100 mm de Hg, pO_2 normale du sang artériel (23).

Saturation de l'Hb (%)



Courbe de dissociation de l'Hb

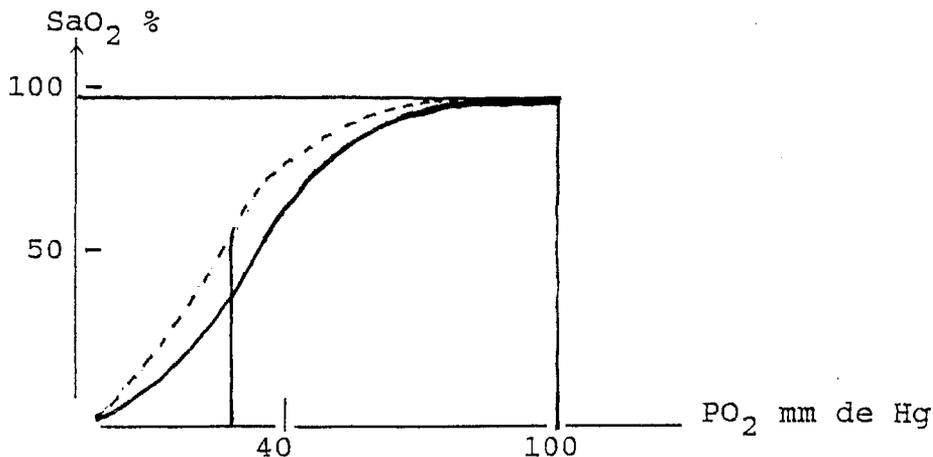
(Figure 10)

Selon FOX E. L. et MATHEWS D. K. (23)

Plusieurs facteurs influencent la saturation en O_2 de l'Hb. Ce sont :

- la pO_2 du sang qui est le facteur principal, elle est de 100 mm de Hg au repos, et peut atteindre 120 à 130 mm de Hg à l'effort
- la température du sang
- le pH du sang
- la pression partielle en CO_2 du sang (pCO_2) (30)

C'est ainsi que lors d'un exercice, la température du corps et surtout du muscle s'élève, la pCO_2 augmente, l'acide lactique produit abaisse le pH sanguin, tout ceci aboutit à une déviation de la courbe de dissociation de l'Hb vers la droite (23) (Figure 11).



----- Courbe de dissociation de l'Hb au repos

_____ Courbe de dissociation de l'Hb à l'effort

(Figure 11)

Selon FOX E. L. et MATHEWS D. K (23)

Pour une même pO_2 , cette baisse d'affinité de l'Hb pour l' O_2 permet de mieux répondre aux besoins en O_2 du muscle en activité. La différence artério-véineuse en oxygène sera donc beaucoup plus élevée à pO_2 égale, lors d'un exercice qu'au repos (8, 29, 38).

- Un dernier facteur influence la saturation en O_2 de l'Hb : la concentration en 2,3 diphosphoglycérate dans les globules rouges.

L'affinité de l'Hb pour l' O_2 diminue lorsque cette concentration augmente et inversement (30).

L'hémoglobine joue le rôle majeur dans l'apport d'oxygène aux tissus, la quantité d'Hb paraît donc être un facteur limitant en partie l'apport périphérique en O_2 (19, 45).

Cette affirmation est fondée sur des expériences faisant varier la concentration en Hb, c'est ainsi que dans le cadre d'anémie, le $\dot{V}O_2$ max diminue proportionnellement à la concentration en Hb.

Le $\dot{V}O_2$ max diminue aussi dans des conditions d'hypoxie, ou lorsque l'hémoglobine fonctionnelle diminue en présence d'Hb CO (intoxication tabagique).

D'autre part, des expériences de transfusion de sang total ou de globules rouges ont modifié de façon proportionnelle le $\dot{V}O_2$ max et ont apporté la certitude de l'importance du rôle de l'Hb en tant que facteur limitant le $\dot{V}O_2$ max (8, 18, 19, 37, 41).

Cette étape sanguine du transport de l' O_2 fait aussi intervenir la fonction cardiovasculaire.

Lors d'un effort, le débit cardiaque (\dot{Q}) qui est le produit de la fréquence cardiaque par le volume d'éjection systolique, augmente jusqu'à un maximum pouvant atteindre 40 l/min chez un athlète de très haut niveau (11), le rythme cardiaque maximal n'est que très peu affecté par l'entraînement, c'est donc le volume d'éjection systolique (VES) qui détermine les différences de débit cardiaque entre les individus (64).

En ce qui concerne le flux sanguin, on observe une redistribution de ce flux au profit des muscles en activité, une vasodilatation importante au niveau musculaire grâce à l'hyperadrénergie contemporaine de tout effort (11).

La pression artérielle et le volume total ont été mesurés durant des exercices maximaux de grands groupes musculaires, elles n'ont pas mis en évidence une défaillance quelconque de la circulation centrale (35).

La relation entre \dot{Q} max et $\dot{V}O_2$ max étant pratiquement linéaire (11), il semblerait donc que la circulation centrale s'adapte à l'effort, mais ne voit pas ses capacités dépassées (35).

L'étape suivante du transport de l'O₂ par le sang est représentée par la circulation périphérique, c'est-à-dire le volume de sang capillaire par rapport au volume tissulaire et par la diffusion de l'O₂ du sang vers les tissus.

Lors d'un entraînement de type aérobie à un niveau supérieur ou égal à 70 ou 80 % du $\dot{V}O_2$ max, le nombre de capillaires par fibre musculaire augmente de 20 à 40 % (11).

Il semble donc qu'une corrélation étroite existe entre le $\dot{V}O_2$ max et le nombre de capillaires ; en effet, la désaturation du sang veineux par le muscle en exercice étant extrême, le $\dot{V}O_2$ max ne pourra pas être augmenté par une augmentation de l'extraction de l'O₂ (29, 45, 67).

Mais il le pourra, par une amélioration de la perfusion du muscle en exercice, soit une augmentation du nombre de capillaires. La circulation périphérique peut donc limiter le travail aérobie.

b) Le métabolisme musculaire ou l'utilisation de l'O₂ par la cellule musculaire

L'hypothèse admettant que c'est le métabolisme cellulaire qui est le facteur limitant de la capacité de travail aérobie, sous-entend que toute augmentation du contenu artériel en O₂, n'apporte pas une amélioration de la performance aérobie (35).

Un entraînement à un niveau supérieur ou égal à 70 ou 80 % du $\dot{V}O_2$ max, résulte en une augmentation du nombre et de la taille des mitochondries (11).

D'ailleurs, Wagner (73) affirme qu'il existe une relation étroite entre le $\dot{V}O_2$ max et le volume mitochondrial, et donc, entre $\dot{V}O_2$ max et le pourcentage de fibres musculaires rouge (I) (caractéristiques des fibres) (47).

Mais lors d'un exercice sousmaximal, il y a production d'acide lactique, qui contribue à diminuer le pH, et élévation de la température du corps, or, les enzymes de la phosphorylation oxydative, sont pH dépendantes et fonctionnent de manière optimale à la température physiologique.

C'est ainsi que lors d'une étude (34), Norman & Col. ont montré qu'une acidose résulte en une réduction du temps d'endurance et ont conclu que le pH joue un rôle majeur dans la limite du travail aérobie.

A l'inverse, Gollnick & Col. (29), ont comparé la capacité oxydative des muscles des jambes des cyclistes à celle de sujets non-entraînés : elle était 2,5 fois plus grande chez les athlètes que chez les sédentaires, mais le $\dot{V}O_2$ max de chaque groupe ne respectait pas ces proportions,

le $\dot{V}O_2$ max des athlètes n'était pas 2,5 fois plus grand que celui des sujets non-entraînés.

Ils ont donc conclu que le système cardiovasculaire était très certainement le facteur limitant.

Ce ne sont pas les seules études contradictoires. En effet, Chance, Jöbsis et Stainbsy en 1959 et 1968 ont conclu que la circulation sanguine était le facteur limitant (35).

De même, les études ayant contribué à montrer une augmentation de l'activité des enzymes respiratoires après entraînement physique (11, 29, 35), et à montrer l'importance du pH physiologique sur la phosphorylation oxydative (8, 11, 34, 35), suggèrent que l'utilisation de l' O_2 par la cellule musculaire est le facteur limitant.

Mais les études prouvant la relation incontestable entre le $\dot{V}O_2$ max et l'apport en O_2 , comme celle de Ekblom & Col. (19) et d'autres (7, 8, 74), semblent très crédibles, et sont en majorité.

C'est ainsi que Wagner (74) conclut que le $\dot{V}O_2$ max serait lié à l'apport en O_2 , tout en soulevant l'utilité de la réalisation d'études complémentaires de manière à ne pas négliger à tort, par le manque de connaissances, l'importance des facteurs biochimiques.

C'est également la proposition qu'émet Kaijser (35) lorsqu'il différencie l'importance du système circulatoire en tant que facteur limitant la puissance aérobie selon qu'ils s'agissent d'exercices mettant en jeu de grands groupes musculaires ou de petits groupes musculaires.

Selon un grand nombre d'auteurs, la puissance maximale aérobie reste étroitement liée à la concentration en Hb, les sportifs dans le but d'améliorer leur performance et de battre des records, essaient donc d'augmenter cette concentration en Hb.

Pour cela, différentes techniques sont utilisées, telles l'entraînement en altitude, la transfusion de globules rouges, et plus récemment, l'érythropoïétine.

C) DOPAGE PAR LE SANG

I) DEFINITION

Toute substance physiologique ou procédé visant à améliorer artificiellement les performances est considéré comme dopant et est interdit(14).

La transfusion de globules rouge est normalement réservée aux traitements symptomatiques de l'anémie ou de l'hypovolémie, comme soluté de remplissage. Chez l'athlète, cette transfusion de sang pratiquée dans la seule intention d'améliorer les performances est considérée comme un procédé artificiel prohibé (14).

Cette technique de dopage utilisait au départ la transfusion de sang compatible avec celui de l'athlète, ou "transfusion homologue", mais actuellement c'est l'autotransfusion ou "transfusion autologue" qui est pratiquée. L'autotransfusion est une méthode qui consiste à transfuser à un sujet malade son propre sang, ou seulement, dans un très grand nombre de cas, ses propres hématies, diluées ou non dans un soluté (25).

II) HISTORIQUE

Le premier rapport dans la littérature médicale date de 1947 et relate l'injection de 2 litres de sang fraîchement prélevés de donneurs compatibles, à des militaires.

Dans le milieu sportif, cette technique de dopage serait utilisée depuis les années 1970. Plusieurs exemples où ce procédé a été employé pour profiter aux athlètes ont été relatés. Le Sunday-times of London (Feb. 5, 1984 p. 30) raconte que FRANCESCO MOSER en 1984 à MEXICO a pulvérisé deux fois le record du monde de l'heure de cyclisme, mais que pour cette épreuve il était accompagné de deux cardiologues et de huit hommes âgés de 18 à 20 ans, dont le sang était compatible avec celui de MOSER.

De même, KAARLO MAAININKA a avoué avoir reçu du sang juste avant de remporter les médailles d'argent et de bronze aux épreuves de 10 km et 5 km aux Jeux Olympiques de MOSCOU.

Actuellement, il semblerait que 7 % des athlètes italiens utilisent encore le dopage sanguin (56).

Résumé des études évaluant l'efficacité du dopage sanguin sur l'exercice

AUTEURS	DATE	TECH. DE CONSERVATION	VOLUME INJECTE (1) en ml	DELAI ENTRE PRELEVEMENT ET REINJECTION	Hb ou Ht CONTROL 0%	VO2 max CONTROL	CAPACITE D'ENDURANCE 0%
ROBINSON & Col.	1966	REFRIGERATION	1000	2 semaines	4.8	1.4	N. P (4)
EKBLOM & Col.	1972	REFRIGERATION	800	4 semaines	2.1	5,5 *	15,6 *
WILLIAMS & Col.	1973	REFRIGERATION	500	3 semaines	N. P	N. P	~0
EKBLOM & Col.	1976	REFRIGERATION	800	5 semaines	4,5 *	8,0 (3)	N. P
WILLIAMS & Col.	1978	CONGELATION	460	3 semaines	3.3	N. P	4, 1
PATE & Col.	1979	REFRIGERATION	450	3 semaines	N. S	N.S (5)	N. S
BUICK & col.	1980	CONGELATION	900	7 semaines	11 (3)	5 (3)	35 (3)
SPRIET & Col.	1980	CONGELATION	800/1200	11 semaines/12 semaines	7,9 (3)/10,7 (3)	3,9/6,6 (3)	N. P/N. P
WILLIAMS & Col.	1981	CONGELATION	920	7 semaines	7 (3)	N. P	2, 5
ROBERSTON & Col.	1982	CONGELATION	1800	8 semaines	21,72 *	11,35 *	13, 62
THOMSON & col.	1982	CONGELATION	1000	12 semaines	10,37 (3)	10,05 (3)	N. P
ROBERSTON & Col.	1984	CONGELATION	900	valeurs de base récupérées	13,61 (3)	9,06 (3)	N. P
SPRIET & Col.	1986	CONGELATION	1350	9/11 semaines	8,7 (3)	3.4	N. P
BERGLUND & Col.	1987	REFRIGERATION	1350	4 semaines	7,9 *	N. P	N. P
BERGLUND & Col.	1987	REFRIGERATION	1350	4 semaines	5,07 *	N. P	5

- (1) Sang total ou équivalent
- (2) Contrôle : mesure avant prélèvement
- (3) Pas d'analyse statistique publiée
- (4) N. P : valeur non publiée
- * Différence significative

III) EFFETS ET LIMITES DU DOPAGE PAR LE SANG - RESULTATS DE LA LITTERATURE

1) Les méthodes

De nombreuses études pour connaître les effets du prélèvement de sang et de l'autotransfusion sur les performances aérobies ont été réalisées. Mais, les méthodes utilisées sont variables, ces différences se situent à plusieurs niveaux :

- Le nombre de sujets étudiés et leur niveau d'entraînement
- Les modalités du prélèvement
- Les modalités de conservation du sang prélevé
- Le délai entre le prélèvement et la réinjection
- Les modalités de réinjection

a) Le nombre de sujets et leur niveau d'entraînement

Le nombre de sujets est important à considérer. En effet, plus il sera important, plus les résultats obtenus seront significatifs, c'est d'ailleurs la critique que Ekblom & Col. (20) font à propos d'une de leurs études.

Le niveau d'entraînement a également toute son importance, car, comme le disent Brien & Col. (7), Williams & Col. (78), les résultats obtenus, avec des sujets même très entraînés, seront applicables ou non aux coureurs d'élite.

b) Les modalités du prélèvement

Certaines études ne font qu'un seul prélèvement (8, 18, 20), d'autres en font deux (1, 7, 52, 78) plus ou moins espacés l'un de l'autre. Buick & Col. (8) réinjectent le plasma immédiatement, les autres études ne compensent pas la diminution du volume sanguin.

c) Les modalités de conservation du sang prélevé

Deux méthodes de conservation sont utilisées :

- Conservation dans une solution ACD additionnée d'adénine dans un réfrigérateur à +4° C (6, 18, 20). La solution ACD dont le principe actif est l'ion citrate joue le rôle d'anticoagulant de manière à maintenir la fluidité du sang.

- Conservation des globules rouges par congélation dans du glycérol à - 85° C (7, 8).

Comme l'explique Gledhill (26), la transfusion autologue présente des inconvénients relatifs au prélèvement, à la conservation et à la réinjection. En ce qui concerne la conservation par réfrigération, nous savons que la durée de

vie d'un globule rouge est de 120 jours, on estime alors à 1% la perte journalière des globules rouges d'un prélèvement. De plus, des globules rouges adhèrent à la paroi du contenant; à ces deux facteurs s'ajoutent les pertes lors de la manipulation, et enfin, cette méthode de conservation fragilise certains erythrocytes qui seront alors rapidement détruits après la réinjection.

Le temps maximum de conservation par cette technique est fixé à trois semaines, assurant ainsi une réinjection de 60% de globules rouges viables (25). Mais la viabilité n'est pas le seul critère à considérer ; en effet, la conservation à +4° C aboutit à des lésions dites de "stockage", traduisant la détérioration de certains composants du sang, la perte de qualité fonctionnelle et l'apparition de produits indésirables (25).

C'est ainsi, par exemple, que 21 jours de conservation à + 4° C résultent en une baisse de pH 7,20 à 6,84, une diminution de l'ATP intracellulaire de 75 % et en une augmentation de potassium plasmatique qui passe de 3,9 à 21 mEq/l (25).

A l'inverse, par la méthode de congélation, ce processus de dégradation est interrompu et les globules rouges ne sont pas fragilisés, la conservation est alors possible pour une période indéfinie. Persistent cependant les pertes liées à la manipulation, évaluées à 15 % (26).

La conservation par cette dernière technique nécessite une centrifugation et la congélation du culôt globulaire dans du glycérol à un taux d'hématocrite voisin de 90 % ; avant réinjection, un soluté salin sera additionné de manière à obtenir un taux d'hématocrite proche de 50 %.

La conservation, quelle que soit la méthode (26, 78) utilisée, est responsable d'une chute de la concentration en 2,3 diphosphoglycérate (2,3 DGP), mais moins de 24 heures après transfusion, cette concentration retourne à la normale. Les études 8, 20, 78 ne constatent d'ailleurs pas de variation de la concentration en 2,3 DPG.

Il semble cependant que le fait d'ajouter avant réinjection le mélange suivant : pyruvate, inosine, glucose, phosphate, adénine augmente la concentration en 2,3 DPG, ceci représentant donc une diminution de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène lors de la transfusion, l'oxygène sera donc libéré plus facilement pour le muscle en exercice.

d) Le délai entre le prélèvement et la réinjection

On distingue deux cas : - le délai est suffisant pour que le sujet récupère ses valeurs initiales de globules rouges et de concentration en hémoglobine (7, 8, 52, 53, 60, 61, 67, 78).

- le délai est insuffisant et la concentration en hémoglobine n'a pas récupéré sa valeur initiale (5, 6, 18, 20, 24, 49, 54, 76, 77).

Durant cette période, l'entraînement habituel des sujets est poursuivi.

e) Les modalités de réinjection

Le sang total est réinjecté (6), les globules rouges décongelés et additionnés d'un soluté physiologique sont réinjectés (7, 8, 52, 78) ou encore dans les études 18, 20, c'est le culôt globulaire qui est réinjecté.

Dans les études utilisant des groupes témoins, du soluté physiologique est utilisé pour simuler les transfusions.

Avant toute étude, une période pendant laquelle les sujets se familiarisent avec les tests qui seront à effectuer au cours de l'expérience, est préservée. Cette formation étant acquise, les premières mesures sont effectuées : chaque paramètre pris en compte dans l'étude est mesuré, et ceci avant le début des investigations. Ce sont les valeurs de base.

Les prélèvements sont ensuite effectués, les mêmes paramètres sont alors à nouveau mesurés, sauf dans certaines études (8), où les mesures ne seront effectuées qu'après réinjection. En général, pour toutes les autres études, les paramètres sont mesurés juste avant la réinjection puis après, et cela sur une période pouvant aller jusqu'à 16 semaines.

La plupart du temps, les pourcentages, les comparaisons des valeurs obtenues après réinjection seront effectuées par rapport aux valeurs obtenues juste avant réinjection et non par rapport aux valeurs de base. En effet, dans la majorité des cas, du fait du délai insuffisant entre le prélèvement et la réinjection, certains paramètres n'ont pas encore retrouvé leur valeur de base.

2) Les résultats

Ils sont opposés, certaines études concluent que l'autotransfusion permet une amélioration de la performance d'endurance (5, 6, 7, 8, 18, 20, 24, 52, 78) ; à l'inverse, d'autres ne trouvent aucun changement après autotransfusion (24, 49, 54, 76, 77). Ces données étant très diverses, j'essaierai, lors de leur présentation, de les classer par effets physiologiques.

Ces différences observées d'une étude à l'autre sont peut être le résultat

- de protocoles différents, notamment :

- Le temps entre le prélèvement et la réinjection

- Le volume réinjecté, déterminant selon Williams & Col. (78) et Gledhill (26). Le volume nécessaire pour obtenir une augmentation significative de la concentration en hémoglobine est de 2 000 ml de sang homologue frais ou de 900 à 1350 ml de sang autologue conservé par congélation. Les études utilisant des quantités de sang inférieures à 500 ml n'ont pas mis en évidence d'augmentation significative des différents paramètres mesurés.

L'importance du protocole est soulevée par Buick & Col. (8) lorsqu'ils précisent que les études ne mettant en évidence aucune variation ne présentent pas non plus une augmentation significative de la concentration en hémoglobine après la réinjection.

- d'un effet d'entraînement. Au cours de chaque étude, les sujets poursuivent leur entraînement, or, l'étude se déroule sur plusieurs mois et le bénéfice éventuel de cet entraînement, confondu avec les manipulations pourrait fausser les données en faveur du dopage sanguin (18, 76). Pour limiter ce problème, il faut sélectionner des athlètes appartenant à l'élite et utiliser un groupe contrôle.

- L'utilisation de mauvaises techniques statistiques, la prise en compte des valeurs anémiques avant réinjection mettant en doute la validité des variations annoncées. Des résultats significatifs peuvent l'être à tort et inversement.

- L'absence de groupe contrôle et de groupe placebo. Un groupe contrôle suit le même programme d'entraînement que le groupe qui subit les manipulations hématologiques, ceci dans le but d'éliminer le problème d'effet d'entraînement posé ci-dessus (77).

Le groupe placebo subira les mêmes manipulations que le groupe étudié, mais de manière fictive : on simule prélèvement et réinjection à l'insu des sujets. La présence d'un tel groupe dans une étude, permet d'évaluer l'effet placebo du dopage et de soustraire cet éventuel effet à celui du dopage sanguin.

L'absence de protocole en double aveugle peut également amener à confondre un effet psychologique du dopage avec un réel effet bénéfique sur la performance.

a) Ce qui se passe après prélèvement

Après prélèvement, toutes les études enregistrent une diminution de la concentration en hémoglobine, et pour celles qui la mesurent, une diminution de l'hémoglobine totale. Cette faible valeur de la concentration en

hémoglobine persiste 1 à 2 semaines, puis augmente rapidement et retourne à sa valeur initiale en 3 à 4 semaines pour un prélèvement de 400 ml, en 4 à 6 semaines pour 900 ml (27) et en 10 semaines pour 1 000 ml (8, 26).

L'amplitude de la diminution de la concentration en hémoglobine comme le disent Ekblom & Col. (20), est variable d'un sujet à l'autre ; ces variations sont le résultat des variations du volume sanguin en réponse au prélèvement.

C'est ainsi qu'une faible diminution du volume sanguin chez certains sujets aboutira à une grande diminution de la concentration en hémoglobine et inversement. A l'exercice, il semble que cette diminution de volume sanguin ne soit plus notable (20).

On peut également penser que la réinjection immédiate du plasma ou que la compensation de l'hypovolémie par l'injection d'un soluté isotonique peuvent contribuer à accentuer cette baisse de la concentration en hémoglobine.

Cette diminution de la concentration Hb s'accompagne d'une diminution du contenu artériel en Oxygène (CaO_2), du $\dot{V}O_2$ max et d'une réduction du temps de travail maximal. Ainsi, dans l'étude 18, un prélèvement unique de 800 ml entraîne une réduction de 13 % de la concentration en Hb, de 15,8 % du $\dot{V}O_2$ max et de 30 % du temps de travail maximal. Des résultats semblables, mais de moindre amplitude sont retrouvés dans les études 6 et 20.

Tous les auteurs s'accordent à dire et Ekblom & Col. (19) le confirment, que la réduction du temps de travail pour arriver à épuisement est liée à la diminution du $\dot{V}O_2$ max, mais l'étude 18 émet l'hypothèse de l'influence d'une modification de la capacité maximale anaérobie qui contribuerait à réduire ce temps de travail.

Cette étude a également mesuré que le $\dot{V}O_2$ max après prélèvement retrouve sa valeur initiale en 14 jours, bien que la performance physique reste altérée, et n'ait pas retrouvé sa valeur de base lors de la réinjection, soit 4 semaines après prélèvement. Ce résultat est en contradiction avec ce qui a été dit précédemment, mais aucune explication n'a été donnée.

La concentration en lactate sanguin augmente après prélèvement pendant un travail sous-maximal à 70 % du $\dot{V}O_2$ max, mais ne varie pas pendant un travail maximal (20). Cependant, l'étude 18 ne trouve de variation de la concentration de lactate, après prélèvement pour un travail sous-maximal, que dans un des groupes étudiés. Il semble pourtant que, malgré ces variations, le pH ne varie pas.

De même, aucune étude ne met en évidence une variation de la concentration en 2,3 DPG, ceci montrant que suite à un prélèvement, l'affinité de l'Hb pour l'O₂ n'est pas modifiée.

La perception de l'effort par les sujets ne présente pas non plus de modification.

b) La transfusion améliore la performance d'endurance

Après réinjection, les différents paramètres ne sont pas mesurés le jour même mais le lendemain, ou même après un délai plus important, ceci de manière à ce que la période d'hypervolémie combinée à la polyglobulie soit dépassée. Le but étant d'évaluer l'effet de la concentration en hémoglobine dans un volume sanguin normal (8).

L'hypervolémie est rapidement corrigée grâce à une fuite de liquide du compartiment intravasculaire en direction du compartiment interstitiel (76).

Les différents paramètres mesurés sont :

- Le temps de course pour arriver à épuisement
- La consommation maximale d'oxygène ($\dot{V}O_2$ max)
- La concentration en hémoglobine
- L'hématocrite
- Le débit cardiaque
- La fréquence cardiaque
- Le volume d'éjection systolique
- Le contenu artériel en oxygène (CaO_2). Le contenu veineux en oxygène ($C\bar{V}O_2$). La différence artérioveineuse ($da - \bar{v}O_2$)
- La concentration en acide lactique
- La ventilation pulmonaire
- La concentration plasmatique en 2,3 DPG

La performance d'endurance est représentée par le temps de course pour arriver à épuisement ; cependant, certaines études ne mesurent pas ce temps de course, elles estiment alors le potentiel d'endurance à partir de la mesure du $\dot{V}O_2$ max.

Avant de voir les chiffres, il faut soulever le problème du délai insuffisant entre le prélèvement et la réinjection, qui est souvent à l'origine de résultats faussés. En effet, les valeurs mesurées après réinjection sont comparées, non pas aux valeurs de base de chaque groupe de sujets, mais aux valeurs juste avant réinjection, ces dernières n'étant pas retournées à leur valeur initiale dans un certain nombre d'études (8, 18, 20).

Les résultats obtenus peuvent donc montrer, de manière erronée, une amélioration de la performance par la transfusion sanguine, l'athlète n'ayant pas retrouvé ses capacités réelles. Par exemple, l'étude 18 annonce une augmentation de la concentration en Hb de 13 % 24 heures après la réinjection, mais si cette dernière est comparée à la valeur de base, la différence devient non significative.

La quantité de sang est également un facteur de la plus grande importance, comme le souligne l'étude 2 et le tableau récapitulatif des différentes études. Ainsi, des améliorations du pouvoir maximal aérobie ont été observées grâce à l'injection de 2 litres de sang frais ou de 900 à 1800 ml de sang autologue conservé congelé (8, 26, 53, 60, 78), soit au moins 2 unités de sang conservé congelé. A l'inverse, l'injection de volumes de sang inférieurs n'ont pas été suffisants pour élever significativement la concentration en Hb, le $\dot{V}O_2$ max et/ou la capacité d'endurance (26, 53).

Ce délai et la quantité de sang réinjecté sont donc des éléments décisifs de l'efficacité de la réinjection (7).

Les résultats :

b.1) Le temps de course pour arriver à l'épuisement

Le lendemain de la réinjection, une augmentation du temps de course pour arriver à épuisement de l'ordre de 25 à 30 % (8, 18, 52) est mise en évidence, il reste élevé le 7ème jour et retourne à la normale à la 16ème semaine (8). Une amélioration de la performance est aussi notée dans les études 5, 6, 18 et semble persister pendant 2 semaines.

b.2) Le $\dot{V}O_2$ max

Une augmentation significative de plus de 5 % est notée (8, 18, 20, 52, 60, 67).

Cette amélioration est constatée pendant une durée variable : dans l'étude 8, cette augmentation persiste 16 semaines, alors que dans l'étude 18, elle ne persiste que 2 semaines.

b.3) La concentration en Hb

Après réinjection, de nombreuses études montrent une augmentation significative de la concentration en Hb. Pour l'étude 8, l'augmentation est de 8 %, pour l'étude 18 de 13 et 18 % à 24 heures et 7 jours respectivement, et pour l'étude 6, de 13,4 %. Mais, du fait du délai insuffisant entre prélèvement et réinjection, les résultats des études 7, 27, 60, 67 sont plus représentatifs d'un réel dopage.

Les variations de la concentration en Hb après prélèvement et réinjection peuvent être schématisées de la façon suivante (figure 12) :

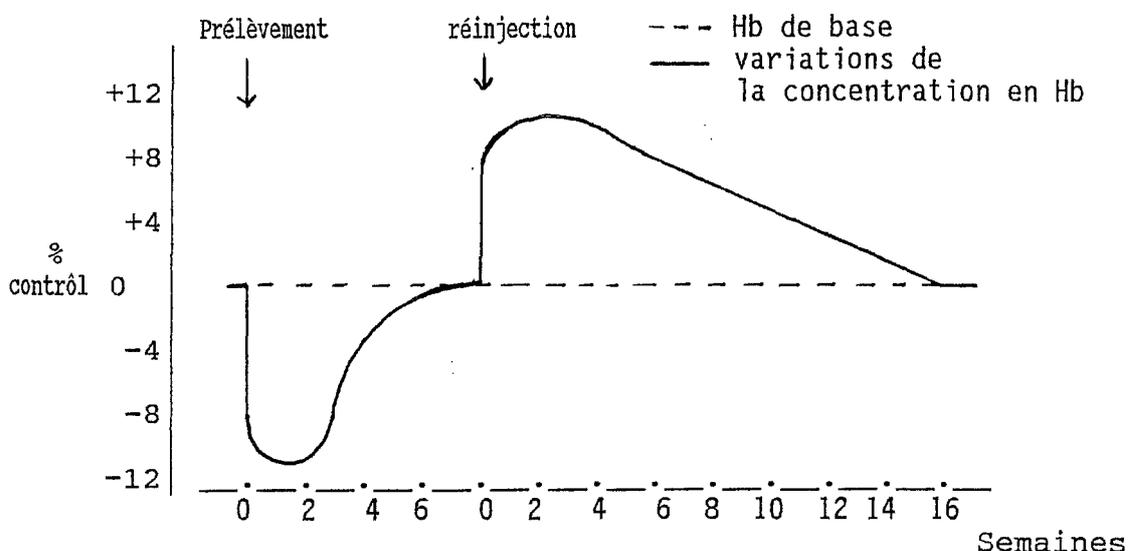


Figure 12 : Evolution de la concentration en Hb après prélèvement et réinjection de 900 ml de sang autologue conservé congelé, selon Gledhill, 1982 (26)

Cette courbe montre plusieurs choses :

- Après prélèvement, un taux bas d' Hb persiste 1 à 2 semaines, puis croît rapidement, le retour à la normale pour un prélèvement de 900 ml s'observera en 6 semaines (26), pour 400 ml en 3 à 4 semaines, et pour 900 ml en 10 semaines (8).

- La réinjection, elle, sera responsable d'une augmentation de la concentration en Hb de 8 % à 24 heures, et de 11 % après 1 semaine (26), ceci étant le résultat d'une hémococoncentration continue. Le retour à la concentration en Hb de base s'effectue en 16 semaines.

- A l'aide de cette courbe, Gledhill (26) critique vivement la méthode de conservation du sang par réfrigération. En effet, le temps maximum de conservation du sang par cette méthode étant, comme on l'a déjà vu, de 3 semaines, à cette même date, la concentration en Hb ne sera qu'à la moitié de sa récupération, la réinjection de sang autologue conservé de cette manière sera donc inutilisable pour induire une polyglobulie.

- Une dernière remarque découle de cette courbe : la transfusion dans de telles conditions n'est pas un phénomène ponctuel, mais elle apporte une augmentation de la capacité de transport de l'O₂ sur plusieurs semaines (26), c'est un dopage à longue durée d'action.

b.4) L'Hématocrite

Cette augmentation de l'hémoglobine est corrélée à une augmentation de l'hématocrite. L'hémococoncentration ne sera pas observée immédiatement après injection, mais quand l'hypervolémie sera corrigée, soit environ 24 heures plus tard (20, 26).

L'hématocrite augmente de plus de 5 %. Les valeurs maximales enregistrées sont de 47,9 % au repos et 48,6 % à l'exercice 7 jours après transfusion (8).

b.5) Le débit cardiaque

Les études 18, 20, 61, 62 ne mettent pas en évidence de modification significative du débit cardiaque que ce soit au repos, pendant un exercice sousmaximal ou maximal. Cependant, Robertson & Col. (52) remarquent une diminution du débit cardiaque (\dot{Q}) lors d'un travail sousmaximal ; de même, Ekblom & Col. (20) mettent en évidence une diminution du débit cardiaque en considérant, non pas les moyennes, mais individu par individu. A l'inverse, Spriet & Col. (61) montrent une augmentation non significative du \dot{Q} pour un exercice à 91 % du $\dot{V}O_2$ max.

b.6) La fréquence cardiaque

Une grande partie des études, telles 7, 8, 20, 26, 53 montrent une diminution de la fréquence cardiaque après réinjection durant un travail sousmaximal, mais cette diminution n'est pas significative dans la plupart des cas. Weiss & Col. (75) expliquent alors que la polyglobulie permet grâce à une augmentation du contenu artériel en O_2 (CaO_2) au métabolisme aérobie d'être effectué à une fréquence cardiaque plus basse.

Cette diminution semble persister après 16 semaines dans l'étude 8, Ekblom conclut alors que le volume d'éjection systolique (VES) a augmenté, puisque $\dot{Q} = VES \times FC$.

Lors d'un travail maximal, il semble que la polyglobulie ne modifie pas la fréquence cardiaque (20).

Cependant, l'étude 18 ne met en évidence aucune modification de la fréquence cardiaque après réinjection, mais l'étude 20 souligne le fait que le petit nombre de sujets est peut être responsable de ce résultat.

b.7) Le volume d'éjection systolique (VES)

Le volume d'éjection systolique maximal n'est pas modifié par la polyglobulie (20, 26), de même Robertson & Col. (52) montrent que pour des exercices d'intensité supérieure ou égale à 40 % du $\dot{V}O_2$ max, le VES n'est pas modifié par la polyglobulie. A l'inverse, dans l'étude de Spriet & Col. (60), une unité étant réinjectée tous les 2 à 7 jours, la réinjection de la 3ème unité a été responsable d'une augmentation significative du VES pour un exercice à 91 % du $\dot{V}O_2$ max.

b.8) Le contenu artériel en O_2 (CaO_2) - le contenu veineux en O_2 ($C\bar{V}O_2$). La différence artérioveineuse en O_2 ($da - \bar{v}O_2$)

Comme le montre l'étude 19, une augmentation de l'hémoglobine et donc du contenu artériel en O_2

s'accompagne d'une diminution du contenu veineux en O_2 . L'étude 20 arrive à la même conclusion. Inversement, une diminution du CaO_2 entraîne une légère augmentation du $C\bar{V}O_2$ (20). Ces phénomènes restent incompris, mais sont confirmés par les études 20, 52, 60, 67 qui mettent en évidence une augmentation de la différence artério-veineuse en O_2 , soit une amélioration de l'extraction de l' O_2 par les muscles en exercice.

b.9) La concentration en lactate sanguin

Il existerait une relation entre la concentration du lactate et la concentration en Hb (20, 26) ; ainsi, l'augmentation de cette dernière s'accompagne d'une diminution de la concentration en lactate. Cette diminution est significative pour un travail sousmaximal (8, 20, 26, 28, 52, 60), mais elle devient non significative pour un travail maximal (8, 28).

Pour un travail correspondant au $\dot{V}O_2$ max après réinjection, l'étude 78 met même en évidence, non plus une diminution, mais au contraire, une augmentation de cette concentration, mais cette augmentation reste non significative.

b.10) La ventilation pulmonaire

Seules les études 18, 52, 67 mesurent la ventilation pulmonaire. L'étude 52 pour un travail sousmaximal après réinjection, constate une diminution de la ventilation pulmonaire. De même, dans l'étude 67 lors d'un travail maximal.

A l'inverse, l'étude 18 conclut que la polyglobulie n'a aucune influence sur la ventilation maximale.

La ventilation pulmonaire est, selon Gledhill & Col. (28), proportionnelle à l'acidose. Ainsi, si l'acidose est peu importante, ce qui semble être le cas après dopage sanguin, l'hyperventilation compensatrice sera, elle aussi, moindre.

b.11) La concentration sanguine en 2,3 DPG

Cette concentration n'est pas affectée par la polyglobulie (8, 20, 26, 52, 78). Ceci indique donc que l'affinité du globule rouge pour l'oxygène n'est pas modifiée quand la concentration en Hb est augmentée.

c) Discussion

L'augmentation de la capacité maximale de travail aérobie est étroitement liée à l'amélioration du $\dot{V}O_2$ max. Cette amélioration est le résultat à la fois :

- d'un apport en O_2 accru grâce à l'augmentation de la concentration en Hb et donc du contenu artériel en O_2 . Ekblom & Col. (18) confirment cela, le

coefficient de corrélation entre le $\dot{V}O_2$ max et la concentration en Hb est de 0,97.

- d'une augmentation de la respiration tissulaire utilisant ainsi l' O_2 apporté en plus.

Mais la théorie selon laquelle le dopage sanguin améliore la performance doit répondre à plusieurs conditions (26) ; en effet :

- Le débit cardiaque maximal ne doit pas être affecté par l'augmentation de la viscosité sanguine consécutive à la transfusion.
- La distribution du sang aux muscles en activité ne doit pas être altérée.
- La capacité oxydative du muscle est suffisante pour utiliser l' O_2 apporté en plus.

En ce qui concerne le \dot{Q} max, au vu des résultats, il n'est pas affecté par la polyglobulie, tant que l'hématocrite reste inférieur à 50 %, ce qui est le cas dans toutes les études précédemment citées. Le problème de la capacité oxydative du muscle a déjà été soulevé dans le chapitre "facteurs limitant le travail aérobie", et il semble que cette dernière condition soit suffisante pour faire face à un apport accru en O_2 .

Enfin, le problème de la distribution du sang porte à discussion. En effet, Spriet & Col. (60) ont trouvé une amélioration du $\dot{V}O_2$ max de 200 ml/min, alors que le transport d' O_2 calculé augmentait de 600 ml/min. Cette discordance est expliquée par le fait que de l' O_2 apporté en plus, une proportion moins importante est délivrée aux muscles en exercice (61, 67). Selon 8 et 20, moins de 50 % de l' O_2 supplémentaire transportés sont délivrés aux muscles en activité, le reste étant dirigé vers les tissus ne travaillant pas (60).

A côté de l'augmentation du contenu artériel en O_2 , et de l'augmentation de la respiration tissulaire, les auteurs ont émis d'autres propositions pour expliquer "le mécanisme d'action" du dopage sanguin :

- Buick & Col. (8) ayant trouvé à 16 semaines une Hb normale, malgré un $\dot{V}O_2$ max élevé, ont soulevé l'hypothèse suivante : lors de la phase de polyglobulie, la capacité d'entraînement aérobie est supérieure à la normale. Ceci permet alors une augmentation du débit cardiaque maximal, qui, par une simple amélioration de 1,5 l/min, suffit à expliquer une augmentation du $\dot{V}O_2$ max de 5 % après 16 semaines.

Ceci est en opposition avec les résultats de la majorité des études qui ne montrent pas de modifications significatives du \dot{Q} max. Mais, une augmentation de 1,5 l/min est-elle considérée comme significative ? Si ce n'est

pas le cas, l'hypothèse de Buick & Col. (8) semble plausible.

D'autre part, cette même étude, 16 semaines après transfusion montrant une fréquence cardiaque diminuée lors d'un exercice sousmaximal, conclut que c'est vraisemblablement le volume d'éjection systolique qui a augmenté.

- Les effets bénéfiques de l'hypervolémie

La transfusion sanguine semble présenter deux avantages : l'augmentation de la concentration en Hb et l'hypervolémie (78). L'hypervolémie pourrait être responsable d'une augmentation du débit cardiaque et du volume d'éjection systolique, d'où une amélioration du transport de l'O₂.

Robinson & Col. (54) ont étudié les effets d'une augmentation aiguë du volume sanguin sur le \dot{Q} max : l'autotransfusion de 1000 à 1200 ml de sang ne modifie pas le \dot{Q} max, en dépit d'une pression veineuse centrale considérablement élevée.

Ceci est confirmé par l'absence d'augmentation significative de la consommation maximale d'O₂, la faible amélioration du $\dot{V}O_2$ max observée étant attribuée à la petite augmentation de l'hématocrite.

De plus, l'hypervolémie n'est que transitoire, d'ailleurs Ekblom & Col. (20) trouvent un volume sanguin normal 24 heures après réinjection de 800 à 900 ml de sang total. D'autre part, Buick & Col. (8) mettent en évidence une augmentation restant non significative du volume sanguin 24 heures et 7 jours après réinjection de 900 ml de sang conservé congelé. L'hypervolémie responsable des effets bénéfiques de l'autotransfusion sur la performance, n'est donc pas une hypothèse à retenir (26, 54).

- La moindre variation de pH

Lors de l'exercice, la libération d'acide lactique contribue à diminuer le pH sanguin (Figure 13). En effet, l'hémoglobine participe au pouvoir tampon du sang, l'augmentation de sa concentration modère alors la variation du pH du sang, et permet le maintien d'un environnement optimal pour les enzymes pH dépendantes (2, 8, 34).

Cette moindre diminution de pH semble être aussi le résultat selon Buick & Col.(8), Ekblom & Col.(20) et Spriet & Col. (60) d'une diminution de l'importance de la contribution du métabolisme anaérobie durant le début du travail, grâce à une quantité d'O₂ par litre de sang plus grande (Figure 14).

Ainsi, pour un travail donné, le pourcentage du $\dot{V}O_2$ max nécessaire est donc moindre après réinjection, la quantité d'acide lactique formée est donc plus faible (26, 28).

Cette hypothèse est en accord avec les résultats de différentes études ; en effet, toutes montrent pour un travail sousmaximal, une diminution de la concentration en acide lactique après réinjection.

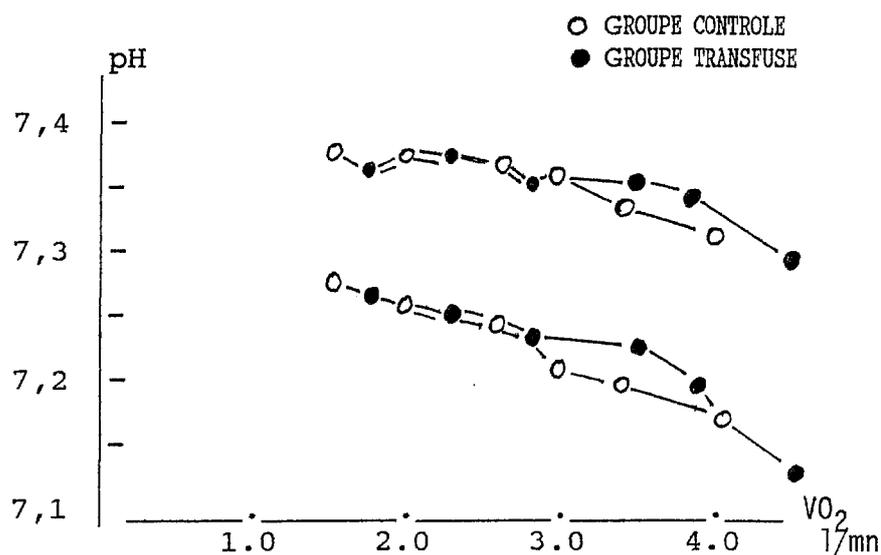


Figure 13 : Variations du pH sanguin artériel et veineux en fonction de la consommation d'O₂ Selon THOMSON & Col. (67)

Energie (Kcal)

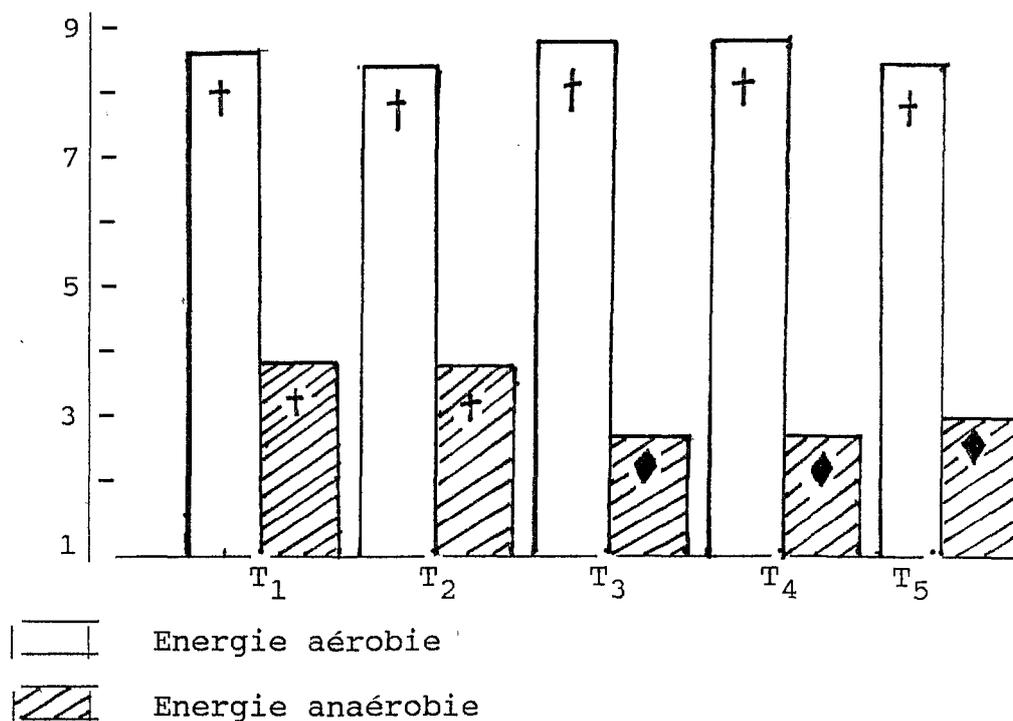


Figure 14 : contribution des systèmes aérobie et anaérobie pour un travail sousmaximal avant et après induction d'une polyglobulie. Des symboles différents pour une même variable représentent une variation

significative. T_1 = avant réinjection, T_2 = injection placebo, T_3 = 2 jours après réinjection, T_4 = 8 jours après réinjection, T_5 = 14 jours après réinjection. Selon Robertson & Col. (52).

Selon les études 67 et 78, grâce à l'augmentation du pouvoir tampon du sang par la polyglobulie induite, une augmentation de l'énergie produite par la glycolyse anaérobie en fin de course serait alors possible et serait responsable d'une amélioration de la performance. Ceci semble être confirmé par les résultats des études 8 et 28, dans lesquelles on trouve pour le travail maximal après réinjection, une augmentation de la concentration du lactate.

- L'augmentation de la différence artérioveineuse en O_2 ($da - \dot{V}O_2$)

Cette augmentation correspond à une diminution du contenu veineux en O_2 lorsque le contenu artériel en O_2 augmente, c'est donc une amélioration de l'extraction. Ceci reste un phénomène inexpliqué, mais est un facteur intervenant dans l'amélioration de la performance aérobie (19, 20).

d) La transfusion n'améliore pas la performance d'endurance

Plusieurs études (24, 49, 76, 77) ne mettent pas en évidence une augmentation significative du $\dot{V}O_2$ max ou de l'endurance chez l'athlète après transfusion. Plusieurs mécanismes ont été invoqués pour expliquer la non amélioration de la performance par la transfusion, notamment:

- la polyglobulie
- les pertes sanguines nécessaires pour mesurer les paramètres
- l'hémolyse et la déplétion en Fer se produisant chez les coureurs lors de l'exercice

- La polyglobulie :

La polyglobulie est une réponse normale de l'organisme à une hypoxie, une exposition prolongée en altitude, une insuffisance pulmonaire chronique ; elle peut également être la manifestation d'une maladie congénitale ou acquise (50). Elle est au contraire volontairement induite lors du dopage sanguin. L'hématocrite augmente alors, et tous les auteurs s'accordent à dire qu'il existe un hématocrite optimal pour le transport de $l'O_2$.

Stone & Col. (62) montrent que l'hématocrite optimal pour la délivrance de $l'O_2$ est de 45 % au repos, mais pendant l'exercice, il y a des variations du diamètre des vaisseaux, de la circulation sanguine, de la température interne, et de la distribution du volume sanguin. Buick & Col. (8), ainsi que Robertson & Col. (53), affirment alors que, lors de l'exercice, l'hématocrite optimal est une valeur supérieure à 45 %. Brien & Col. (7) confirment cela

lorsqu'ils parlent d'une recherche qui a conclu que l'Ht idéal pour la délivrance de l'O₂ aux muscles contractés se situe entre 50 et 60 %.

Cependant, le taux d'Ht est un facteur déterminant important de la viscosité. En effet, la viscosité est fonction de la concentration en protéines, et de l'hématocrite, ce sont les interactions entre globules rouges et globules rouges, et entre globules rouges et protéines qui déterminent la viscosité sanguine (46). La viscosité sanguine augmente de manière exponentielle avec l'augmentation de l'hématocrite (46). Ceci est représenté dans le schéma suivant (Figure 15) :

Viscosité
relative
(eau = 1, 00)

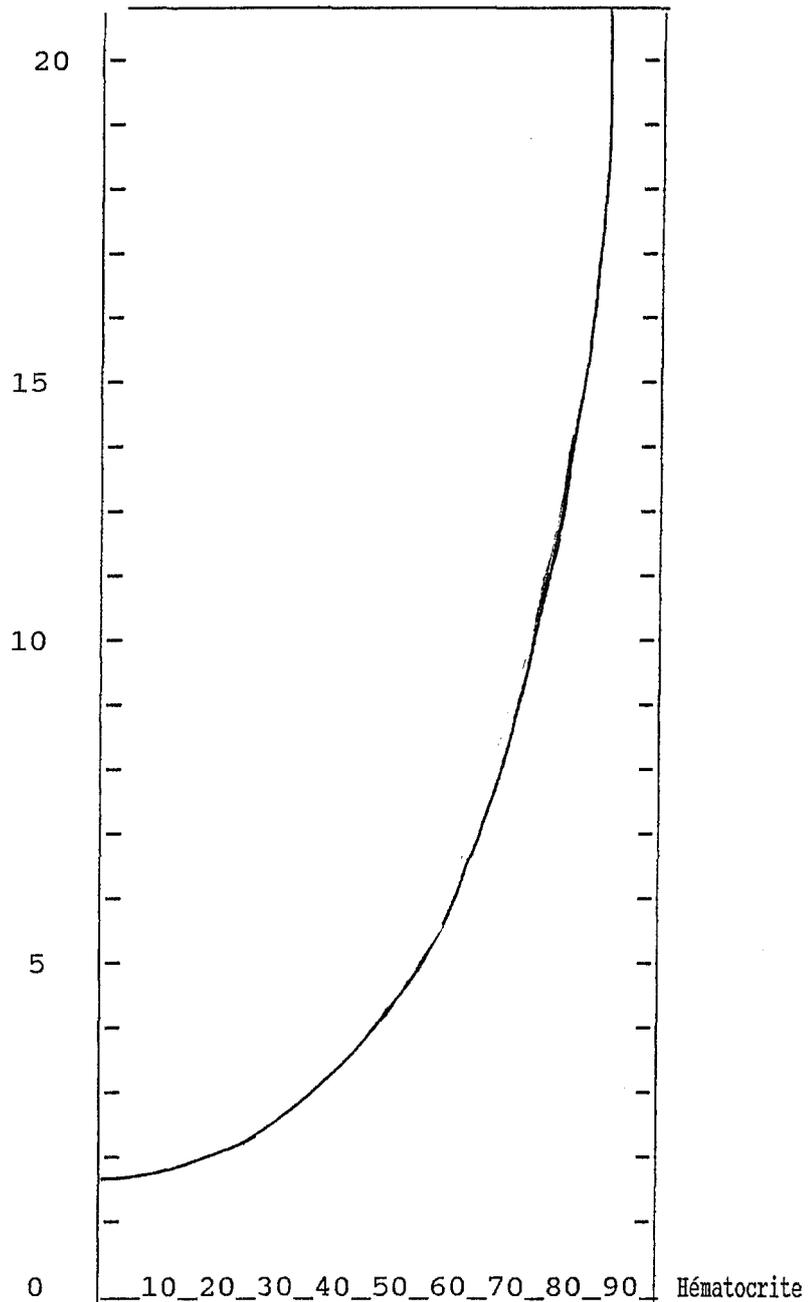


Figure 15 : Effets de l'Ht sur la viscosité de suspensions d'érythrocytes dans une solution d'albumine. Schéma emprunté à Stone & Col. (62).

Williams & Col. (77) soulignent le fait que les études montrant que l'injection de globules rouges est une entrave à l'augmentation de la performance physique, présentent un Ht supérieur à 50 % (53), alors que dans la majorité des cas, l'Ht après transfusion n'excède pas 50 %.

D'après la figure précédente, il semble donc que l'augmentation de la viscosité sanguine provoquée par la

transfusion n'affecte pas la délivrance de l'O₂ aux muscles.

Cependant, d'autres études (8, 50, 75) se sont intéressées aux conséquences d'une polyglobulie normovolémique sur le système cardiovasculaire. Ainsi, Replogle & Col. à la suite de l'injection de 500 ml de sang homologue, chez les animaux, avec un hématoците à 85 et 90 % (50), ont constaté une diminution du débit cardiaque, de la consommation en O₂, une augmentation de la concentration en lactate et pyruvate, de la viscosité sanguine et de la différence artério-veineuse en O₂.

Ces résultats sont expliqués de la manière suivante : la diminution du débit cardiaque associée à la polyglobulie est responsable d'une diminution de la perfusion tissulaire, et donc, de la consommation en O₂ périphérique, le métabolisme cellulaire est alors dirigé vers la glycolyse anaérobie, ce qui explique l'augmentation de la concentration en lactate et pyruvate.

Secondairement à la polyglobulie, on observe une augmentation de l'extraction de l'O₂, mais celle-ci reste insuffisante pour compenser la diminution du flux sanguin (50).

Buick & Col. (8) le rappellent, et l'étude de Weiss & Col. (75) le montrent : la polyglobulie normovolémique chez le chien diminue le débit cardiaque, le retour veineux et augmente les résistances vasculaires périphériques, la viscosité étant un facteur déterminant important des résistances vasculaires (50).

De même, dans l'étude de Guyton et Richardson (31), qui conclut d'ailleurs que la diminution du retour veineux est responsable de la diminution du flux sanguin dans les tissus.

La question concernant ce problème de viscosité sanguine reste sans réponse totalement convaincante : plusieurs auteurs ne contestent pas l'augmentation de la capacité de transport de l'O₂ grâce à la polyglobulie, mais celle-ci semble être insuffisante pour compenser la diminution du débit cardiaque (9, 50).

Il semble également que la quantité de sang transfusée prenne toute son importance. En effet, Williams & Col. (77) montrent que la transfusion de 500 à 1000 ml de sang n'est pas capable d'augmenter la viscosité sanguine à un taux où le transport de l'O₂ est altéré. Peut-être pouvons-nous dire "tout est poison, rien n'est poison, c'est la dose qui fait la différence". Mais comme nous l'avons déjà vu, l'augmentation de la performance est étroitement liée à la quantité...

La polyglobulie restant "le mécanisme d'action" du dopage sanguin, il est important de souligner les effets

indésirables qu'elle peut engendrer à court ou à long terme:

- par expérience sur les animaux, la polyglobulie est responsable d'une hypertrophie ventriculaire droite ou des deux ventricules (50).

- l'augmentation de l'Ht est associée à une augmentation du risque d'infarctus du myocarde (50).

- l'augmentation de la concentration en Hb est étroitement liée au développement de l'hypertension, ainsi qu'à l'incidence des thromboses (50).

- l'hyperviscosité sanguine est responsable de complications vasculaires surtout sur la micro-circulation, notamment sur la circulation rétinienne et sur la circulation cérébrale. L'ensemble des complications vasculaires augmente de manière progressive avec la viscosité sanguine (46).

- l'Ht le plus bas est trouvé chez les patients ayant la concentration en protéines la plus importante, ce qui peut être apparenté à une anémie par dilution. Comme nous le verrons plus tard, l'anémie par dilution est caractéristique des athlètes de haut-niveau. Dans ce cas, un traitement par transfusion peut être à l'origine d'une très grande augmentation de la viscosité sanguine (46). Il est donc important de connaître les valeurs hématologiques d'un athlète avant toutes manipulations.

- Les pertes sanguines :

L'étude 20 avoue que les concentrations en Hb obtenues après réinjection sont inférieures à ce qui était espéré. Sont alors incriminées les pertes sanguines nécessaires pour mesurer les paramètres et l'hémolyse intravasculaire qui suit la réinjection.

- L'hémolyse et l'anémie par carence martiale :

Pour terminer, plusieurs études suggèrent que la transfusion sanguine chez l'athlète pourrait être considérée comme une thérapeutique et non comme un dopage (7, 15, 26).

En effet, selon l'étude 15, chez les coureurs, une hémolyse et une déplétion en fer surviennent lors de l'exercice, l'hématocrite est alors à un taux plus bas que si ces mêmes sujets étaient sédentaires, la transfusion serait alors le moyen de ramener les valeurs hématologiques à la normale.

Cependant, plusieurs études (15, 16) ne sont pas d'accord avec cette affirmation ; il est vrai que les athlètes d'endurance présentent une anémie, mais c'est une fausse anémie : c'est une anémie par dilution dans la plupart des cas. En effet, l'organisme compense les pertes hydriques liées à l'exercice d'endurance en sécrétant de la rénine, de l'angiotensine et de la vasopressine responsables d'une rétention hydrosodée ; de l'albumine est également additionnée, le volume plasmatique augmente alors (15, 16).

Cette augmentation est corrélée avec l'intensité de l'exercice habituel, les athlètes s'entraînant le plus, tendent alors à avoir le taux d'hémoglobine le plus bas (16).

Les coureurs de distance voient aussi leur volume de globules rouges augmenter, mais ce dernier augmente moins que le volume plasmatique, il en résulte alors une diminution de la viscosité sanguine. Cette diminution apparaît comme un bénéfice pour la réalisation d'un exercice aérobic ; en effet, l'apport en O_2 aux muscles est amélioré (15, 16), le volume d'éjection systolique augmente du fait de l'augmentation du volume sanguin et le fibrinogène, de même que l'hémoglobine est dilué, le flux sanguin est alors plus aisé, le thrombus se forme moins facilement, ceci réduisant le risque d'accidents cardiaques, pulmonaires, cérébraux ou rétinien (16).

Cependant, il peut exister chez les athlètes d'endurance une anémie vraie, due au développement d'une hémolyse au niveau du pied pouvant elle-même être associée à une anémie par carence martiale. L'hémolyse, au niveau du pied, est le résultat de la destruction de globules rouges par le choc du pied sur le sol, cette hémolyse est fonction de l'âge, du poids, de la démarche, des chaussures et du terrain (15, 16). Mais les quelques globules rouges détruits semblent être rapidement remplacés par les réticulocytes moyens (15, 16).

Cette hémolyse a pourtant été soupçonnée comme pouvant être responsable d'une réduction du stock de fer, d'une anémie par carence martiale.

Lors de la destruction des globules rouges, l'Hb libérée est prise en charge par la protéine porteuse : l'haptoglobine, celle-ci libère l'Hb dans le foie où le fer est récupéré et stocké (16).

Lorsque 20 ml de globules rouges sont hémolysés, le contenu sanguin en haptoglobine peut devenir nul, l'hémoglobine et son fer sont alors perdus dans les urines. Ceci ne survient que durant les marathons et les triathlons. De plus, l'haptoglobine se régénère dans un délai allant des heures aux jours, seules des traces de fer seront alors perdues (16).

Cette hémolyse n'est donc pas, comme il a été dit, responsable d'une anémie par carence martiale. Malgré cela, les athlètes de haut niveau veulent l'éviter car elle peut masquer l'augmentation de la masse des globules rouges pouvant être nécessaire pour gagner la médaille d'or.

D'autre part, les athlètes peuvent présenter une réelle anémie par carence martiale. Selon certaines études, 80 % des femmes athlètes d'endurance appartenant à l'élite seraient dans ce cas ; mais ces affirmations sont injustifiées selon Eichner (16). Cette soit-disante déficience en fer est basée sur la découverte d'une ferritine sérique inférieure à 25 ng par ml (la valeur normale étant de 30 à 300 ng/ml chez les hommes et de 20 à 150 ng/ml chez les femmes). Eichner (16) explique alors que chez un marathonien, l'augmentation du volume plasmatique peut diluer une ferritine sérique de 30 ng/ml à 25 ng/ml, cette dernière valeur n'est donc pas forcément le témoin d'un déficit en fer.

Il reste difficile de distinguer une petite anémie par carence martiale d'une anémie par dilution. En cas de doute, il est préconisé de prescrire du sulfate de fer : 325 mg 3 fois par jour pendant 2 mois. Si l'hémoglobine augmente de 1 g/100 ml, l'anémie était dûe en partie à une déficience en fer (16).

A côté des pertes dûes à l'hémolyse, ce manque de fer peut avoir différentes origines :

- la perte liée à la sueur, mais il a été montré qu'un athlète devait suer entre 5 et 50 litres par jour pour perdre 1 mg de fer (16)
- un saignement gastro-intestinal
- la quantité insuffisante de fer dans l'alimentation des athlètes. En effet, la plupart sont végétariennes, suivent des régimes. La solution sera préventive grâce à une meilleure alimentation : manger de la viande rouge, ne pas boire de thé ou de café en mangeant, car cela diminue l'absorption du fer contenu dans le pain et les céréales, manger des légumes secs avec la viande, l'absorption du fer des végétaux est alors augmentée (15, 16). Si cela reste insuffisant, on peut donner 325 mg de sulfate de fer trois fois par semaine (16). Une quantité suffisante de fer résultera en une augmentation de la concentration en Hb, une diminution de la concentration du lactate et une légère augmentation de la performance (15).

Mais la solution ne sera en aucun cas la transfusion sanguine !

En l'absence d'anémie, une faible quantité de fer n'est pas responsable d'une diminution de la performance (44). A l'inverse, l'adjonction de fer améliore-t-elle la performance ? Lorsqu'un athlète est supplémenté en fer, le taux de ferritine augmente, mais la quantité d'Hb n'est pas modifiée, ainsi que la capacité d'exercice (44). Il n'est donc pas justifié de donner du fer aux athlètes qui n'en

manquent pas, et cela, en dehors de toute pathologie est facilement évité par une alimentation équilibrée.

IV) LES DANGERS DU DOPAGE PAR LE SANG

La transfusion sanguine peut être responsable de nombreux incidents et accidents. Pour la transfusion autologue, des accidents non infectieux peuvent se produire, mais, en ce qui concerne la transfusion homologue, se surajoutent des complications immunologiques et infectieuses pouvant être graves et même mortelles.

- 1) Les contaminations bactériennes, virales, mycosiques et parasitaires
- 2) Les accidents immunitaires lors de la transfusion de sang incompatible
- 3) Les accidents non-infectieux et non-immunologiques

a) Les phénomènes de surcharge au cours de la transfusion sanguine

Ceci n'est pas exceptionnel, surtout en présence de cardiopathies ou néphropathies. Dans la majorité des cas, des femmes jeunes sont concernées et souvent au cours d'une intervention chez la femme enceinte. Mais, dans les facteurs favorisant, sont également notées les transfusions sanguines abondantes, peu ou pas surveillées (71), ce qui semble être le cas dans le milieu sportif si l'on en juge par ce qui a été écrit dans la presse (38).

La surcharge se traduit au niveau clinique par une détresse respiratoire aiguë avec polypnée, cyanose, expectoration mousseuse et une tachycardie constante. L'administration d'O₂ et de diurétique suffit souvent pour obtenir une évolution favorable. Mais une évolution plus grave reste une éventualité non exceptionnelle, il faudra alors effectuer une intubation, une ventilation artificielle et administrer des doses importantes de diurétiques et de substances vaso-actives : Isuprel, Dopamine, Dobutamine.

Pour clore ce paragraphe, la question que l'on peut se poser est de savoir si un sportif pourrait, au cours d'une autotransfusion, bénéficier de ces traitements d'urgence s'il était victime de ce problème de surcharge ?

b) Les accident dûs au citrate

Ces accidents dûs aux solutions citratées pour des quantités inférieures à 1 litre sont rares chez l'individu avec un foie sain. En effet, ce dernier est capable de détoxifier le citrate en un seul passage. Cependant, si la transfusion est massive, si la concentration en citrate est supérieure ou égale à 90 mg/l, des troubles graves se

manifestent : troubles du rythme cardiaque, apparition d'extra-systoles et diminution du débit cardiaque.

Des accidents plus graves sont rencontrés sur un coeur pathologique. La fréquence de ces accidents augmente avec l'hypothermie, il est donc conseillé, pour essayer de prévenir ces accidents, d'éviter l'apport de sang froid, et de préférer les culôts globulaires au sang total (71).

c) Les modifications au niveau de l'ion calcium

Une hypocalcémie peut apparaître dans le cadre de transfusion massive. Plusieurs auteurs montrent que la diminution du calcium ionisé est faible et transitoire au cours de transfusions importantes et rapides. Malgré tout, plusieurs facteurs comme le citrate, le pH, interviennent dans l'apparition d'une hypocalcémie. Au niveau clinique, on observera alors une hypotension, une augmentation de la pression veineuse centrale, et une diminution de l'index cardiaque (71).

d) Les autres ions du plasma

Une transfusion massive aboutit à une augmentation du Na^+ et du K^+ , celui-ci revenant rapidement à la normale après arrêt de la transfusion (71). Cette augmentation de K^+ semble être d'autant plus importante lorsque le sang total injecté a été conservé dans une solution ACD à $+4^\circ \text{C}$, ceci car le K^+ plasmatique augmente au cours de la conservation et du fait de l'hémolyse non négligeable se produisant après la réinjection (71). Sur ce point, les concentrés globulaires présentent l'avantage de réduire l'apport éventuel de K^+ (71). Suite à l'augmentation de K^+ , des troubles cardiaques peuvent apparaître.

e) Les troubles hémorragiques

Les plaquette après 24 heures de conservation, perdent leur fonction. Les facteurs V et VIII voient également leur taux diminuer (71).

Des phénomènes de dilution en cas de transfusions massives se surajoutent, expliquant la diminution globale des facteurs de la coagulation (71), d'où un risque hémorragique. On peut imaginer que ces variations de volume sanguin soient également responsables de modifications hormonales.

f) L'hypothermie

L'injection de sang froid diminuant la température centrale est responsable d'une dépense calorifique importante et d'une diminution du métabolisme des citrates. L'hypothermie déplace également la courbe de dissociation de l'Hb vers la gauche, ceci altérant la libération d' O_2 au niveau cellulaire (71).

g) La surcharge en fer

Cette complication concerne les transfusions répétées. Un litre de sang apporte environ 500 mg de fer. La sidéremie normale se situe entre 100 et 120 $\mu\text{g/ml}$, un homme adulte possède 2 à 3 g de fer dans les hématies. L'élimination du fer est lente et faible dans les urines, la bile, les sécrétions diverses, les phanères, l'homme élimine 50 à 60 mg de fer par mois et la femme 100 mg.

Malgré les adaptations possibles, telles l'augmentation des réserves en fer, la diminution de l'absorption intestinale, le fer peut s'accumuler, ceci pouvant être grave. Ce risque est présent dès que la quantité totale de fer dépasse chez l'adulte 10 à 15 g. On observe alors :

- soit une sidérose simple se traduisant par une pigmentation unguéale jaune clair à brun et une splénomégalie

- soit une sidérose compliquée, avec en plus des signes précédents, une pigmentation cutanée, des douleurs hépatiques, avec une augmentation du volume du foie. Ceci peut évoluer vers la cirrhose pigmentaire, le diabète bronzé, et la mort (71).

h) L'erreur d'étiquetage

Bien que rare, cela reste une réalité et représente un risque supplémentaire (68).

V) DETECTION DU DOPAGE SANGUIN

L'étude de Berglund & Col. (6) montre que la transfusion de 1350 ml de sang autologue stocké au réfrigérateur pendant 4 semaines, entraîne une augmentation du taux d'Hb, de fer sérique, et de bilirubine sérique, une réduction du taux d'erythropoïétine sérique.

Pour détecter le dopage sanguin, plusieurs facteurs doivent être pris en compte ; en effet :

- un taux d'Hb élevé isolé peut résulter d'un dopage sanguin, mais peut être le témoin d'une pathologie comme la polyglobulie primaire ou secondaire (6). D'autre part, il est difficile de déterminer ce qu'est un taux d'Hb trop élevé, d'autant plus que dans l'étude 6, l'Hb et l'Ht des skieurs dopés n'exèdent pas les valeurs supérieures acceptées.

- des taux élevés de fer sérique et de bilirubine peuvent exister chez des athlètes non dopés : dans l'étude de Berglund & Col. (6), 11 % des skieurs appartenant à l'élite avaient un fer sérique supérieur à 33 $\mu\text{mol/litre}$, ou une bilirubine sérique au-delà de 30 $\mu\text{mol/litre}$. Ceci est le témoin de l'hémolyse observée chez l'athlète, ce peut être aussi la manifestation de plusieurs maladies, dont certaines sont compatibles avec le sport de

haut niveau (4, 6). Ces taux, seuls, ne constituent pas la preuve d'un dopage sanguin.

De plus, des taux élevés de fer sérique et de bilirubine sérique ne sont attendus que lorsque la transfusion utilise du sang conservé par réfrigération. En effet, de tels chiffres sont le résultat de la diminution du nombre de globules rouges au cours de stockage, ainsi que de leur fragilisation, aboutissant à la destruction de certains d'entre eux, juste après réinjection (4, 6, 43). Comme on l'a déjà vu, ces inconvénients sont nettement diminués grâce à la conservation par congélation. Dans le cas d'un dopage sanguin par sang conservé par réfrigération, le fer sérique et la bilirubine sérique sont à leur maximum 6 heures après transfusion, et retournent à la normale en 24 heures (4).

- un taux bas ou normal d'érythropoïétine seul ne peut révéler un dopage sanguin. L'étude 4 a cependant mis en évidence une diminution de l'érythropoïétine de 62 % dès le lendemain de la transfusion.

Une combinaison des résultats doit donc être utilisée : une Hb normale, des signes d'hémolyse et une baisse de l'érythropoïétine sérique, détectent environ 50 % des individus dopés, ceci avec un seul prélèvement dans la semaine suivant l'injection et sans faux positif (6).

Si deux prélèvements sont possibles, une augmentation de l'Hb de plus de 5 % entre deux prélèvements pourrait détecter 50 à 67 % des sujets dopés, ceci dans les deux semaines suivant l'injection et sans faux positif (4, 6).

Grâce à ces méthodes, les pathologies pouvant être responsables des variations sont écartées avec certitude (6).

Le problème de la détection du dopage sanguin reste donc un point épineux pour le Comité International Olympique, et les autres Comités Directeurs, car le dopage sanguin reste prohibé sans aucun moyen de le détecter, ceci laissant donc libre cours à tous les abus.

D) DOPAGE PAR ERYTHROPOIETINE

I) INTRODUCTION

Bien que le dopage sanguin présente l'avantage d'être pour le moment indécélable par un simple contrôle urinaire, il reste, du fait des multiples manipulations, peu pratique. Pour remplacer cette méthode, un nouveau produit miracle est apparu depuis quelques années : l'érythropoïétine humaine recombinante ou r-Hu EPO.

L'érythropoïétine ou EPO est une hormone glycoprotéique, sécrétée en majorité par le rein (32) et qui régule la vitesse de formation des érythrocytes par la moëlle osseuse (39). L'érythropoïétine humaine recombinante conduit alors aux mêmes effets que la transfusion sanguine.

Ekblom et Berglund (17) ont réalisé une étude montrant l'activité de r-Hu EPO sur l'endurance chez des athlètes de haut niveau. Avec 3 prises de r-Hu EPO par semaine, l'hématocrite moyen passe de 45 % à 50 %, le $\dot{V}O_2$ max augmente de 8 %, et le temps pour arriver à épuisement est amélioré de 17 %. Cette étude n'a semble-t-il pas été confirmée.

II) HISTORIQUE DU DOPAGE PAR r-Hu EPO

Dès 1987, on soupçonne l'utilisation de ce produit dopant dans le milieu sportif (14). On en parle pour la première fois de manière officielle aux Jeux Olympiques de Calgary en 1988, date à partir de laquelle le Comité international Olympique va enquêter sur cette hormone (14). Mais il faudra attendre Avril 1990, suite à des décès suspects chez des cyclistes (55), pour que le C.I.O. proscrive l'utilisation de l'érythropoïétine (14).

Les spécialités sportives les plus concernées sont l'alpinisme, l'athlétisme, le cyclisme sur route, le football, la natation et le ski de fond (14).

III) SPECIALITES PHARMACEUTIQUES ET ASPECTS PHARMACOLOGIQUES

L'érythropoïétine humaine recombinante est commercialisée par différents laboratoires : Eprex^R par CILAG, et Recormon^R par BOEHRINGER sous forme de solutés injectables. Ces différentes spécialités sont inscrites sur la liste I.

r-Hu EPO est produite par des cellules de mammifères dans lesquelles on a introduit un gène codant pour l'érythropoïétine humaine (70).

Cette hormone est indiquée dans le traitement de l'anémie des insuffisants rénaux chroniques dialysés. C'est actuellement la seule indication reconnue. Ces spécialités ne sont donc disponibles que dans les centres d'hémodialysés agréés.

L'autorisation de mise sur le marché a été obtenue en 1988 pour les premières spécialités commercialisées en France dès 1989.

L'érythropoïétine est un facteur de croissance spécifique de la lignée érythroïde, intervenant apparemment tardivement au cours de la différenciation. Cependant, le stade où les cellules de la lignée rouge commencent à répondre à l'érythropoïétine reste mal connu (69). La figure suivante (Figure 16) situe l'intervention de l'EPO au cours de la maturation des érythrocytes :

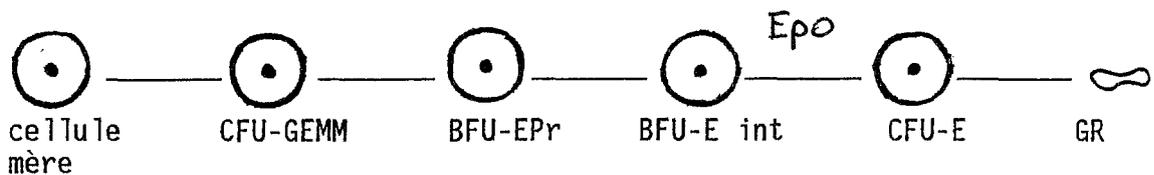


Figure 16 : Maturation des érythrocytes (69)

IV) DANGERS DU DOPAGE PAR ERYTHROPOIETINE HUMAINE RECOMBINANTE

L'érythropoïétine, à l'inverse de la transfusion homologue ne présente pas de danger du point de vue transmissions infectieuses ou incompatibilités ; les complications ioniques et de surcharge en Fe^{++} pouvant survenir lors de toutes transfusions sont également écartées.

L'érythropoïétine humaine recombinante permet aussi d'éviter les étapes de donation, de stockage et de réinjection effectuées très probablement dans des conditions médicalement inacceptables.

De Mondenard (14) souligne le fait que les essais cliniques n'ont débuté qu'en 1985 et qu'il est donc prématuré de prétendre connaître l'ensemble des effets indésirables. Malgré cela, différents problèmes ont déjà été soulevés :

- la variabilité individuelle
- l'action durable de l'érythropoïétine
- différents incidents

1) La variabilité individuelle

Les individus réagissent de manière très différente à une même dose d'érythropoïétine, la dose "efficace" est donc variable d'une personne à l'autre (21) ; la première injection constituera donc toujours un risque inconnu.

2) L'action durable de l'érythropoïétine

L'action de l'érythropoïétine persiste pendant plusieurs jours, l'hématocrite peut continuer à augmenter pendant 5 à

10 jours après la dernière injection (1, 12) et atteindre des taux intolérables pour les systèmes cardiovasculaire et pulmonaire.

Certains athlètes pourront alors être victimes d'arrêt cardiaque et d'oedème pulmonaire (12). C'est une des raisons pour laquelle plusieurs auteurs dont Cowart (12) considèrent le dopage par r-Hu EPO plus dangereux que le dopage sanguin.

3) Différents incidents

Ils sont nombreux et courants, puisqu'ils semblent toucher 15 % des patients dialysés traités par r-Hu EPO (33). Ce sont :

- Des accidents hypertensifs. Une augmentation marquée de la pression artérielle a été constatée dans plusieurs études (13), notamment chez des personnes présentant déjà une hypertension artérielle et lorsque l'hématocrite dépasse 55 % (48). Il s'agit parfois d'hypertension maligne avec encéphalopathie hypertensive et convulsion (14, 70).
- Des thromboses des sites d'accès vasculaires (14, 70).
- Des accidents convulsifs, des crises de grand mal, liés le plus souvent à une poussée hypertensive (14, 70).
- Des symptômes grippaux, des douleurs osseuses et des frissons après injection (14, 70).
- Des réactions cutanées, un oedème palpébral de nature allergique possible (14, 70).
- Une augmentation du nombre de plaquettes. Dans l'étude 33, un patient traité a vu son nombre de plaquettes augmenter progressivement de 93.10^9 plaquettes/l à 223.10^9 /l et redescendre à 140.10^9 /l à l'arrêt du traitement. La même constatation a été faite chez un patient splénectomisé possédant initialement 420.10^9 plaquettes/l; en fin de traitement, ce nombre avait atteint 759.10^9 /l ; chez ce patient, une aggrégation plaquettaire spontanée s'est produite lors de 4 déterminations sur 8.

Les accidents les plus fréquemment observés sont les accidents hypertensifs et les thromboses (33).

Johnson & Col. (33) ont voulu déterminer si les problèmes d'hypertension, de thromboses parfois observés sont dûs à l'augmentation de l'hématocrite ou à une action directe de r-Hu EPO. Deux groupes sont formés, l'un mettant en évidence les effets indirects de r-Hu EPO, l'autre, les effets directs.

Ils ont étudié les variations de flux sanguin, notamment le flux cérébral qui diminue de 17 % lorsque la concentration en Hb augmente de 30 % (Figure 17).

variation par rapport
à la valeur initiale en %

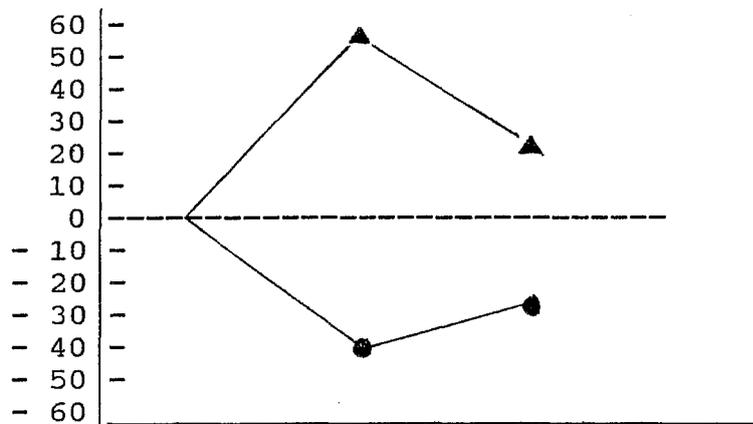


Figure 17 : Variations du flux sanguin cérébral (cercles pleins) et de la concentration en Hb (triangles pleins). Schéma emprunté à Johnson & Col. (33)

Malgré cette diminution de flux sanguin cérébral, aucun potentiel épileptogène n'a été mis en évidence. Il semble aussi, pour Johnson & Col. (33) que le flux sanguin cutané reste inchangé. A l'inverse, London & Col. (42) mettent en évidence une diminution des flux musculaires et cutanés des membres.

D'autre part, une augmentation du Volume Globulaire Moyen (VGM) a été constaté, ceci étant certainement le résultat d'une augmentation du nombre d'érythrocytes immatures dans la circulation périphérique (33).

Nous pouvons penser que l'immaturité et l'augmentation du VGM sont deux facteurs opposés à l'augmentation du VO_2 max et de la performance aérobie.

Johnson & Col. (33) concluent alors que les effets de l'érythropoïétine sur la circulation sanguine sont le résultat non pas des propriétés pharmacologiques de r-Hu EPO, mais de l'augmentation de l'hématocrite. Cependant, des effets directs de r-Hu EPO ont été suggérés (65) avec notamment, l'aggrégation et l'activation plaquettaire, point de départ de la formation du thrombus.

Il est recommandé lors du traitement des insuffisants rénaux par r-Hu EPO d'atteindre l'objectif soit un taux d'Hb compris entre 10 et 12 g/dl, de manière très progressive, une augmentation mensuelle de 1 g/dl est recommandée (70). Toute augmentation rapide du taux d'Hb majore les risques d'hypertension artérielle et de crise convulsive (70).

Tous les effets indésirables et accidents précédemment cités ont été mis en évidence chez des patients souffrant d'insuffisance rénale et présentant une anémie.

En ce qui concerne le sportif, il semble plausible qu'un athlète d'endurance dopé par r-Hu EPO commence une course avec un Ht à 55-60 %, mais lors de l'effort, sueur et déshydratation surviennent, l'Ht peut alors atteindre 60 à 65 %, le risque des thromboses des veines des jambes et du bassin est alors plus important et peut aboutir à une embolie pulmonaire fatale (12, 16, 57).

Ces mêmes éléments conjugués à une augmentation de la pression sanguine durant l'exercice accroissent les risques de crise cardiaque (16) (thromboses coronaires notamment).

Le dopage par r-Hu EPO exposerait l'athlète à des risques plus importants que lors du dopage sanguin. En effet, l'utilisation abusive d'EPO peut conduire à une augmentation de l'Ht plus grande que celle qu'il est possible d'obtenir avec le dopage sanguin, ce dernier étant limité par les quantités de sang à prélever ou à injecter (57).

Enfin, l'existence d'un marché noir de l'EPO peut être à l'origine de l'auto-médication et cela donc, sans aucune assistance médicale (12, 57).

C'est ainsi que l'érythropoïétine humaine recombinante a été portée responsable de la mort mystérieuse de 19 cyclistes allemands et belges entre 1987 et 1990 (16).

V) LA DETECTION DU DOPAGE PAR r-Hu EPO

r-Hu EPO est inscrite sur la liste des substances dopantes depuis Avril 1990, mais elle n'est toujours pas recherchée lors des contrôles anti-dopage. Ceci est lié à la connaissance limitée de son métabolisme et à l'absence de méthodes spécifiques de dosage de l'EPO dans les urines.

1) Le métabolisme de l'érythropoïétine

La sécrétion endogène d'EPO est estimée à 2 UI/kg/24 h, le taux sanguin se situe entre 5 et 15 mUI/ml. Une telle variation s'explique par l'existence d'un rythme circadien de sécrétion de l'EPO avec un minimum à 8 h et un maximum à

20 h (10). De plus, ce taux sanguin d'EPO pourrait varier avec l'origine ethnique (10).

Un autre problème posé par le métabolisme de l'EPO est la faible élimination rénale : seuls 5 à 10 % de l'EPO circulante semblent être éliminés par le rein sous forme inchangée (22), représentant selon le Pr Boffa du Centre National de Transfusion Sanguine, chez un adulte sain ayant une diurèse normale, 800 à 1500 mUI/24 h, soit 1 mUI/ml (10).

Pour compliquer encore ce métabolisme, l'effort physique et l'entraînement en altitude, responsable d'hypoxie tissulaire secondaire, entraînent une augmentation de la production d'EPO endogène (59).

2) La détection du dopage par r-Hu EPO

La mise au point d'un tel dosage a débuté par la mise au point d'une technique de dosage urinaire de l'EPO, qu'il a fallu ensuite adapter à la détection du dopage.

a) La technique de dosage urinaire de l'EPO

C'est le kit de dosage "125-I-EPO COATRIA", méthode radioimmunologique développée par Biomérieux et prévue pour la détermination des taux sériques d'EPO, qui a été choisie (10, 59). Un protocole en vue du dosage urinaire par cette méthode est alors défini (59).

b) Méthode de détection du dopage par EPO

r-Hu EPO et EPO endogène n'étant différentes que par un seul acide aminé (r-Hu EPO a perdu un arginine en position 6) (69), il est impossible de détecter un tel dopage en essayant de rechercher r-Hu EPO seule.

La méthode utilisée nécessite alors une mise au point passant par plusieurs stades :

- L'évaluation du taux urinaire d'EPO dans une population saine non sportive.
- La détermination de l'influence de l'activité physique et de l'entraînement en altitude (59).

Le but de ces travaux étant de définir une concentration seuil d'EPO urinaire au-delà de laquelle, l'athlète est obligatoirement dopé par r-Hu EPO (59).

Souillard A. (59) conclut alors que dans des conditions normales d'entraînement et avant une compétition, la concentration urinaire en EPO chez le sportif est en général inférieure à 50 mUI/ml. Des concentrations supérieures pourraient être la conséquence d'injections répétées et à forte dose de r-Hu EPO.

Cependant, la concentration urinaire en EPO étant liée à l'heure du prélèvement, aux variations circadiennes et à la

diurèse, il est impossible d'interpréter correctement les valeurs lors d'un contrôle anti-dopage.

De plus, après une injection sous-cutanée, l'hormone est rapidement éliminée par les urines (59), toute l'importance des contrôles lors des entraînements est à nouveau soulevée.

C O N C L U S I O N

Les conséquences biologiques de ces deux types de dopage sur les performances sportives restent difficiles à évaluer et très controversées, les effets indésirables ne sont pas négligeables ; malheureusement, ils appartiennent encore aux familles de produits dopants que l'on ne peut détecter par un simple prélèvement urinaire.

Une fois de plus, nous sommes en présence de ce qu'on appelle "la course au dopage", opposant les fraudeurs aux méthodes de détection devant être de plus en plus performantes et coûteuses.

Peut être est-ce une course sans fin, puisqu'il semble qu'au-delà des athlètes, entraîneurs, sponsors et même pays (58) trouvent un intérêt en cette tricherie. En effet, qu'est-ce que se doper, si ce n'est tricher, et obliger les autres à tricher pour garder leurs chances ?

"Tricher" implique aussi mentir, empoisonner les relations entre concurrents, perdre la confiance ; autant de termes que n'avait pas envisagé le fondateur des Jeux Olympiques, Monsieur le Baron Pierre de Coubertin lorsqu'il disait :

"L'important n'est pas de gagner, mais de participer ; l'important dans la vie n'est pas le triomphe, mais la lutte. L'important n'est pas d'avoir conquis, mais de s'être bien battu".

B I B L I O G R A P H I E

- 1) ADAMSON J. W.
Recombinant erythropoietin to improve athletic performance
N. Engl. J. Med. 1991 ; 324 (10) : p. 698-699.
- 2) American College of Sports Medicine
Blood Doping as an Ergogenic Aid.
Med. Sci. Sports Exerc. 1987 ; 19 (5) : p. 540-543.
- 3) ASTRAND P. O. , RODAHL K.
Manuel de physiologie de l'exercice musculaire.
2ème éd. Paris : Masson , 1977. 606 p.
- 4) BERGLUND B.
Development of Techniques for the Detection of Blood Doping in Sport
Sports Med. 1988 ; 5 (2) : p. 127-135.
- 5) BERGLUND B. and HEMMINGSON P.
Effect of Reinfusion of Autologous Blood on Exercise Performance in Cross-Country Skiers
Int. J. Sports Med. 1987 ; 8 : p. 231-233.
- 6) BERGLUND B, HEMMINGSON P, and BIRGEGARD G.
Detection of Autologous Blood Transfusions in Cross-Country Skiers
Int. J. Sports Med. 1987 ; 8 : p. 66-70.
- 7) BRIEN A. J. and SIMON T. L.
The Effects of Red Blood Cell Infusion on 10-km Race Time
JAMA 1987 ; 257 : p. 2761-2765.
- 8) BUICK F. J, GLEDHILL N, FROESE A. B, SPRIET L, and MEYERS E. C.
Effect of induced erythrocythemia on aerobic work capacity
J. Appl. Physiol. : respirat. Environ. Exercice Physiol. 1980 ; 48 (4) : p. 636-642.
- 9) CATLIN D. H. and HATTON C. K.
Use and Abuse of Anabolic and Other Drugs for Athletic Enhancement
Adv. Intern. Med. 1991 ; 36 : p. 399-424.
- 10) CHANAL J. L. et AUDRAN M.
Mise au point d'une méthode de dosage urinaire de l'érythropoïétine et évaluation des taux moyens chez le sportif.
In : XIVème journées nationales de biologie. 22 au 25 janvier 1992. Alpe d'Huez.

- 11) COUSTEAU J. P.
Cardiologie sportive.
Paris : Masson, 1987. 184 p.
- 12) COWART V. S.
Erythropoietin : A dangerous New Form of Blood Doping ?
Phys. Sportsmed. 1989 ; 17 (8) : p. 115-118.
- 13) DAVIES D. M.
Disorders of the heart and peripheral vascular system. Part 1. Drug induced hypertension.
In : Textbook of adverse drug reactions. 3ème ed.
Oxford : Université Presse. 1985. p. 128-177.
- 14) DE MONDENARD J. P.
Dictionnaire des substances et procédés dopants en pratique sportive.
Paris : Masson, 1991, 280 p.
- 15) EICHNER E. R.
Runner's Macrocytosis : A clue to Footstrike Hemolysis.
Am. J. Med. 1985 ; 78 : p. 321-325.
- 16) EICHNER E. R.
Sports anemia, iron supplements and blood doping.
Med. Sci. Sports Exerc. 1992 ; 24 (supplement du n° 9) : p. 315-318.
- 17) EKBLÖM B. and BERGLUND B.
Effect of erythropoietin administration on maximal aerobic power.
Scand. J. Med. Sci. Sport. 1991 ; 1 : p. 88-93.
- 18) EKBLÖM B, GOLDBARG N, and GULLBRING B.
Response to exercise after blood loss and reinfusion.
J. Appl. Physiol. 1973; 39 (2) : p. 175-180.
- 19) EKBLÖM B, HUOT R, STEIN E. M. and THORSTENSSON A. T.
Effect of changes in arterial oxygen content on circulation and physical performance.
J. Appl. Physiol. 1975 ; 39 (1) : p. 71-75.
- 20) EKBLÖM B, WILSON G, and ASTRAND P. O.
Central circulation during exercise after venesection and reinfusion of red blood cells.
J. Appl. Physiol. 1976 ; 40 (3) : p. 379-383.
- 21) ESCHBACH J. W, ABDULHADI M. H, BROWNE J. K, DELANO B. G. & al.
Recombinant Human Erythropoietin in Anemic Patients with End-Stage Renal Disease.
Ann. Int. Med. 1989 ; 111 : p. 992-1000.

- 22) FLAHARTY K. K, CARO J, ERSLEV A, WHALEN J. J. & al.
Pharmacokinetics and erythropoietic response to human recombinant erythropoietin in healthy men.
Clin. Pharmacol. Ther. 1990 ; 47 : p. 557-564.
- 23) FOX E. L, MATHEWS D. K.
Bases physiologiques de l'activité physique.
Paris : Vigot, 1984. 404 p.
- 24) FRYE A. J. and RUHLING R. O.
RBC reinfusion, exercise, hemoconcentration VO₂.
Med. Sci. Sports. 1977 ; 9 : p. 69
- 25) GENETET B, ANDREU G et BIDEJ J. C.
Aide-mémoire de transfusion.
2ème éd. Paris : Flammarion, 1991. 385 p.
- 26) GLEDHILL N.
Blood doping and related issues : a brief review.
Med. Sci. Sports. 1982 ; 14 (3) : p. 183-189.
- 27) GLEDHILL N, BUICK F. J, FROESE A. B, SPRIET L, and MEYERS E. C.
An optimal method of storing blood for blood-boosting.
Med. Sci. Sport. 1978 ; 10 : p. 40.
- 28) GLEDHILL N, SPRIET L. L, FROESE A. B, WILKES D. L, and MEYERS E. C.
Acid-base status with induced erythrocythemia and its influence on arterial oxygenation during heavy exercise.
Med. Sci. Sports Exerc. 1980; 12: p. 122.
- 29) GOLLNICK P. D, ARMSTRONG R. B, SAUBERT C. W, PIEHL K, and SALTIN B.
Enzyme activity and fiber composition in skeletal muscle of untrained men.
J. Appl. Physiol. 1972 ; 33 (3) : p. 312-319.
- 30) GUENARD H.
Physiologie humaine.
Paris : Pradel. 1990. 490 p.
- 31) GUYTON C. et RICHARSDON G.
Effect of hematocrit on venous return.
Cir. Res. 1961 ; 9 : p. 157-164.
- 32) JELKMANN W.
Renal Erythropoietin : properties and production.
Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol. 1986 ; 104 : p. 139-215.
- 33) JOHNSON W. J, MCCARTHY J. T, YANAGIHARA T, OSMUNDSON P. J, ILSTRUP D. M, JENSON B. M, and BOWIE E. J. W.
Effects of recombinant human erythropoietin on cerebral and cutaneous blood flow and on blood coagulability.

Kidney Int. 1990 ; 38 : p. 919-924.

- 34) JONES N. L, SUTTON J. R, TAYLOR R. and TOEWS C. J.
Effect of pH on cardiorespiratory and metabolic responses to exercise.
J. Appl. Physiol. ; Respirat. Environ. Exercise Physiol. 1977 ; 43 (6) : p. 959-964.
- 35) KAIJSER L.
Limiting factors for aerobic muscle performance. The influence of varying oxygen pressure and temperature.
Acta physiol. Scand. Suppl. 1970 : p. 346.
- 36) KARAS R. H, TAYLOR C. R, JONES J. H, LINDSTESDT S. L, REEVES R. B. and WEIHAL E. R.
Adaptive variation in the mammalian respiratory system in relation to energetic demand. Flow of oxygen across the pulmonary gas exchanger.
Respir Physiol. 1987 ; 69 : p. 101-116.
- 37) KANSTRUP I. L. and EKBLUM B.
Blood volume and hemoglobin concentration as determinants of maximal aerobic power.
Med. Sci. Sports Exerc. 1984 ; 16 : p. 256-263.
- 38) KLEIN H. G.
Blood transfusion and athletics. Games People Play.
N. Engl. J. Med. 1985 ; 312 : p. 854-856.
- 39) KOURG M. J. and BONDURANT M. C.
The mechanism of erythropoietin action.
Am. J. Kidney Dis. 1991 ; 4 : p. 20-23.
- 40) LINDSTEDT S. L.
Pulmonary transit time and diffusing capacity in mammals.
Am. Physiol. 1988 ; 246 : p. 384-388.
- 41) LINDSTEDT S. L, WELLS D. J, JONES J. H, HOPPELER H. and THRONSON J. R.
Limitations to aerobic performance in mammals : interaction of structure and demand.
Int. J. Sports. Med. 1988 ; 9 : p. 210-217
- 42) LONDON G. M, ZINS B, PANNIER B, NARET C, BERTHELOT J. and al.
Vascular changes in hemodialysis patients in response to recombinant human erythropoietin.
Kidney Int. 1989 ; 36 : p. 878-882.
- 43) MANNONI P. et GENETET B.
La thérapeutique transfusionnelle.
Encycl. Méd. Chir, Paris, Thérapeutique, 25952 A 10 à F 10, 5. 1980.

- 44) MATTER M, STITTFALL T, GRAVES J, MYBURGH K, ADAMS B, JACOBS P, and NOAKES T. D.
The effect of iron and folate therapy on maximal exercise performance in femal marathon runners with iron and folate deficiency.
Clin. Sci. 1987 ; 72 : p. 415-422.
- 45) McARDLE W. D, KATCH F. and KATCHV.
Physiologie de l'activité physique : énergie, nutrition et performance.
2ème éd. Paris : Vigot, 1987. 536 p.
- 46) McGRATH M. A. and PENNY R.
Paraproteinemia. Blood hyperviscosity and clinical manifestations.
J. Clin. Invest. 1976 ; 58 (5) : p. 1155-1152.
- 47) MONOD H. et FLANDROIS R.
Physiologie du sport.
Paris : Masson. 1985, 216 p.
- 48) ONO K and HISASUE Y.
The rate of increase in hematocrit humoral vaso and blood pressure changes in hemodialysis patient treated with the recombinant human erythropoietin or blood transfusion.
Clin. Nephrol. 1992; 37 (1) : p.23-27.
- 49) PATE R. R, McFARLAND J, VAN WYK J. and OKOCHA A.
Effects of blood reinfusion on endurance exercise performance in female distance runners.
Med. Sci. Sports. 1979 ; 11 : p. 97.
- 50) REPLOGLE R. L. and MERRILL E. W.
Experimental polycythemia and hemodilution.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1970 ; 60 (4) : p.582-588.
- 51) REUTER T.
Les tristes victoires du dopage.
Sciences et avenir. Hors série, 1992 n° 88 : p. 90-97.
- 52) ROBERTSON R. J, GILCHER R, METZ K. F, CASPERSEN C. J. and al.
Hemoglobin concentration and aerobic work capacity in women following induced erythrocythemia.
J. Appl. Physiol. ; Respirat. Environ. Exercise Physiol. 1984 ; 57 (2) : p. 568-575.

- 53) ROBERTSON R. J, GILCHER R, METZ K. F, SKRINAR G. S,
and al.
Effect of induced erythrocythemia on hypoxia
tolerance during physical exercise.
J. Appl. Physiol. 1982 ; 53 (2) : p. 490-495.
- 54) ROBINSON B. F, EPSTEIN S. E, KAHLER R. L. and
BRAUNWALD E.
Circulatory Effects of Acute Expansion of Blood
Volume.
Cir. Res. 1966 ; 19 : p. 26-32.
- 55) ROMIJN J. A.
Erythropoietin.
N. Engl. J. Med. 1991 ; 325 (16) : p. 1176-1177.
- 56) SCARPINO V, ARRIGO A, BENZI G, GARATTINI S, LA
VECCHIA C. and al.
Evaluation of prevalence of "doping" among Italian
athletes.
Lancet. 1990, oct 27 ; 336 : p. 1048-1050.
- 57) SCOTT W. C.
The Abuse of Erythropoietin to Enhance Athletic
Performance
JAMA. 1990 ; 264 (13) : p. 1660.
- 58) SIMSON V. et JENNINGS A.
Main basse sur les J. O.
Paris : Flammarion, 1992. 372 p.
- 59) SOUILLARD A.
Mise au point d'une méthode immunologique de
l'érythropoïétine urinaire. Applications en vue du
contrôle antidopage.
Mémoire de pharmacie. Montpellier 1, 1992.
- 60) SPRIET L. L, GLEDHILL N, FROESE A. B. and WILKES D.
Effect of graded erythrocythemia on cardiovascular
and metabolic responses to exercise.
J. Appl. Physiol. 1986 ; 61 (5) : p. 1942-1948.
- 61) SPRIET L. L, GLEDHILL N, FROESE A. B, WILKES D. L.
and MEYERS E. C.
The effect of induced erythrocythemia on central
circulation and oxygen transport during maximal
exercise.
Med. Sci. Sports exerc. 1980 ; 12 : p. 122-123.
- 62) STONE H. O, THOMPSON H. K. and SCHIMDT-NIELSEN K.
Influence of erythrocytes on blood viscosity.
Am. J. Physiol. 1968 ; 214 (4) : p. 913-918.
- 63) STRAUSS R. H.
Médicaments et performances sportives.
Paris : MASSON, 1990. 212 p.

- 64) SUTTON J. R.
Limitation to maximal oxygen uptake.
Sports Medicine. 1992 ; 13 (2) : p.127-133.
- 65) TAYLOR J. E, HENDERSON L. S, STEWART W. K. and BELCH J. J. F.
Erythropoietin and spontaneous platelet aggregation in haemodialysis patients.
Lancet. 1991 ; 338 : p. 1361-1362.
- 66) THOMSON J. M, DEMPSEY J. A, CHOSY L. W, SHAHIDI N. T. and REDDAN W. G.
Oxygen transport and oxyhemoglobin dissociation during prolonged muscular work.
J. Appl. Physiol. 1974 ; 37 : p. 658-664.
- 67) THOMSON J. M, STONE J. A, GINSBURG A. D. and HAMILTON P.
O₂ transport during exercise following blood reinfusion.
J. Appl. Physiol. 1982 ; 53 (5) : p. 1213-1219.
- 68) TROPHILME C, OPPENHEIMER M et JAULIN P.
Une cause rare d'ictère post-transfusionnel précoce.
Revue française de transfusion et d'hémodiologie. 1991 ; 34 : p.415-417.
- 69) VAINCHENKER W.
Hématopoïèse et facteurs de croissance.
Editions Techniques. Encycl. Méd. Chir. (Paris-France), hématologie, 1300 M⁸⁵, 1991, 16 p.
- 70) VIDAL. 1991.
Paris : Editions du Vidal, 1991
- 71) VIGNON H.
Accidents et incidents de la transfusion sanguine.
Encycl. Méd. Chir, Paris, Anesthésie, 36732A¹⁰, 10-1980.
- 72) WAGNER J. C.
Enhancement of Athletic Performance with Drugs.
Sports Med. 1991 ; 12 (4): p. 250-265
- 73) WAGNER P. D.
The determinants of VO₂ max.
Annals of Sport Medicine. 1988 ; 4 (4): p. 196-212.
- 74) WAGNER P. D.
Central and Peripheral Aspects of Oxygen Transport and Adaptations with Exercise.
Sports Med. 1991 ; 11(3) :p. 133-142
- 75) WEISS A. B, CALTON F. M, KUIDA H. and HEICHT H. H.
Hemodynamic effect of normovolemic polycythemia in dogs at rest and during exercise.

Am. J. Physiol. 1964 ; 207: p. 1361-1366.

- 76) WILLIAMS M. H, GOODWIN A. R, PERKINS R. and BOCRIE J.
Effect of blood reinjection upon endurance capacity
and heart rate.
Med. Sci. Sports. 1973 ; 5 (3) : p. 181-186.
- 77) WILLIAMS M. H, LINDHJEM M. and SCHUSTER R.
The effect of blood infusion upon endurance
capacity and rating of perceived exertion.
Med. Sci. Sports. 1978 ; 10 (2) : p. 113-118.
- 78) WILLIAMS M. H, WESSELDINE S, SOMMA T. and SCHUSTER R.
The effect of induced erythrocythemia upon 5-mile
treadmill run time.
Med. Sci. Sports Exerc. 1981 ; 13 (3) : p.169-175.



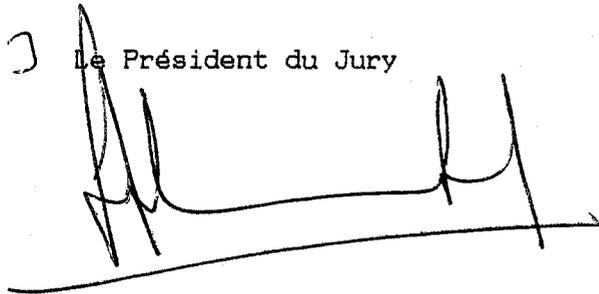
AUTORISATION D'IMPRESSION ET DE SOUTENANCE

De la Thèse dont l'intitulé est : DOPAGE PAR LE SANG ET L'ÉRYTHROPOÏÉTINE

CANDIDAT : M me MORAND Nadia épouse METTE

VU

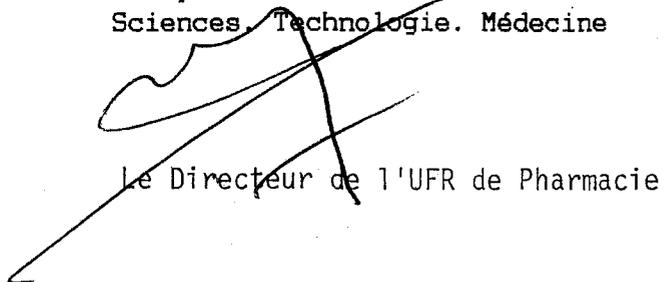
GRENOBLE, le 8 Juin 1993 Le Président du Jury



VU

GRENOBLE, le 8 juin 1993

P/Le Président de l'Université
Joseph FOURIER GRENOBLE I
Sciences, Technologie, Médecine



J. ROCHAT

RESUME

Le dopage fait partie intégrante du sport depuis toujours. Après un rappel de la Physiologie du sport (consommation maximale en O_2 , Cheminement de l' O_2 , limites de l'exercice aérobie), seront envisagés le dopage par le sang et le dopage par erythropoïétine humaine recombinante : deux méthodes tendant à augmenter le nombre de globules rouges et utilisées pour améliorer les performances d'endurance.

De nombreux auteurs se sont intéressés au bénéfice du dopage par le sang, mais celui-ci reste très controversé.

En revanche, les dangers de ces deux moyens d'améliorer la performance sont beaucoup mieux connus, le principal risque étant l'augmentation de la viscosité sanguine avec toutes ses conséquences.

Ces deux dopages se caractérisent aussi par le fait qu'ils restent encore indécélables.