

**Lancement de l'étude HFE –**  
**Hepcidine chez les skieurs de fond**  
**Performance aérobie, passeport biologique,**  
**érythropoïèse, hypoxie, fer**

**Professeur Gérard DINE**  
**IBT Troyes**  
**Ecole Centrale de Paris**

Ce travail pluridisciplinaire a débuté lors des Jeux Olympiques de 1998 à Nagano au Japon, après que la médecine du sport ait pris conscience de l'existence d'une relation entre la performance aérobie, la biologie, la fabrication des globules rouges, l'hypoxie et le fer parmi la population sportive de haut niveau.

**I. La performance aérobie et les effets négatifs de l'exercice aérobie intense et répété**

Je rappelle tout d'abord que la performance aérobie est multifactorielle. Quel que soit le sport pratiqué par l'athlète de haut niveau, on retrouve un facteur incontournable : le transport, la disponibilité et l'utilisation de l'oxygène.

La performance aérobie peut être améliorée par un entraînement rationnel après une évaluation physiologique préalable, les stages en altitude, les chambres hypobares ou les tentes hypoxiques. Tout cela relève de l'entraînement ou de la préparation licite, et n'a pas de lien direct avec le dopage.

Dans les années 70, la transfusion sanguine a bouleversé le monde du sport. Elle est apparue très efficace sur le transport et la disponibilité de l'oxygène. A partir des années 90, la biotechnologie a modifié la donne avec l'apparition des EPO, du sang artificiel et de la possibilité de modifier la composition de l'hémoglobine. Cela a singulièrement changé la façon dont les sportifs utilisaient l'oxygène.

Il faut savoir qu'un effort aérobie intense et répété n'est pas du tout satisfaisant du point de vue physiologique par rapport au taux d'hémoglobine.

Ceci est donc contraire à la performance. Les situations liées à l'effort aérobie intense telles que la myélodysplasie fonctionnelle font état d'un conflit entre les facteurs de croissance et les facteurs d'inhibition au niveau de la moelle osseuse. L'érythropoïèse est en effet une véritable ingénierie de production, avec deux cents milliards de globules rouges par vingt-quatre heures.

Ainsi, l'entraînement aérobie intensif provoque inévitablement un surentraînement chez le sportif qui s'accompagne d'une chute des performances avec des fluctuations selon les disciplines sportives. Dans ce contexte, on comprend très bien pourquoi le dopage sanguin rencontre un tel succès.

## **II. Le passeport sanguin biologique et la mise en évidence d'hyperferritinémies chez les sportifs**

A la fin des années 90, j'ai découvert que 80 % des cyclistes étaient intoxiqués par le fer : ils présentaient un taux de ferritine supérieur à 1000 ng/ml sans aucune prédisposition génétique. En réalité, les dopeurs ont rapidement compris qu'il fallait saturer les cyclistes en fer pour que l'EPO fonctionne et augmente significativement le nombre de globules rouges. La publication référente sur ce sujet au Congrès américain d'hématologie en 1999 a eu un impact retentissant tant dans le monde scientifique que médiatique.

En 1999, lors d'un programme financé par le Ministère de la Jeunesse et des Sports, nous avons pu examiner pendant deux ans l'ensemble des sportifs dans vingt-cinq disciplines différentes qui se dopaient. Nous n'avons pas eu besoin de réaliser des expérimentations sur des sportifs sains pour mesurer les paramètres biologiques sous l'effet de l'EPO puisque nous avions à disposition des sportifs dopés qui parlaient librement des traitements dopants qu'ils prenaient, aucune sanction ne leur étant allouée à l'époque. Nous ne nous occupions pas seulement de l'hématocrite, et de l'hémoglobine. Nous avons commencé à travailler sur un ensemble de paramètres très complexes dont certains étaient expérimentaux.

Le but de ce programme était d'élaborer un passeport sanguin biologique. Au cours de ce programme, nous avons codifié l'ensemble des paramètres globulaires, réticulocytaires, ainsi que la ferritine, l'EPO et le récepteur soluble de la transferrine (sTfR). Des industriels ont également participé à cette étude.

En décembre 2000, l'UCI a émis un ensemble de recommandations sur les procédures à suivre en matière de passeport biologique. En revanche si l'UCI a validé l'idée d'un passeport biologique, cette recommandation n'a jamais été mise en œuvre. Si ce passeport avait existé en 2000, Lance Armstrong n'aurait jamais remporté sept fois le Tour de France. Comme certaines équipes sportives ont toujours refusé l'utilisation du passeport biologique, l'UCI a dû s'adapter à cette situation en modifiant la réglementation officielle. Pour pouvoir affirmer que tel sportif se dopait, il fallait trouver le produit interdit.



## **PROCEDURES TO FOLLOW IN THE EVENT OF AN ABNORMAL RESULT**

### **FERRITIN**

- The level of ferritin must always be correlated with the level of C-Reactive Protein.
- If **ferritin > 300 ng/ml**, it is not permitted to take iron even orally. Repeat the examination at the next control.
- **Genetic test** (once in a lifetime) for gene abnormality HFE if:
  - **ferritin > 1000 ng/ml**
  - **ferritin > 500 ng/ml** in two consecutive tests
    - If **test +** for homozygosity/heterozygosity: ask for specialised opinion (gastro-enterologist or hepatologist or haematologist)
    - If **test -**: specialised opinion (gastro-enterologist or hepatologist or haematologist) if still high at the next test

### **CORTISOL**

- In the event of a plasmatic cortisol level **< 50 ng/ml (<140 nmol/l)**, repeat the examination at 08.00 am, and the measure of **osteocalcin**. If the anomaly persists ask **urgently** for a specialised opinion (endocrinologist)

### **TOTAL TESTOSTERONE**

- In the event of a total plasmatic testosterone level of **< 2 ng/ml or > 12 ng/ml (< 7 nmol/l or > 42 nmol/l)**: repeat the examination as well as LH determination. If both values are abnormal, consult an endocrinologist.

### **HAEMATOPOIESIS**

- Abnormal levels:
  - **Haematocrit:** > 50 %
  - **Haemoglobin:** > 17 g/dl
  - **Reticulocytes :** < 0.4 % or > 2.4 %  
< 20000/ $\mu$ l or > 120000/ $\mu$ l
  - **Erythropoietin : not between the laboratory's reference values**
- In the event of an abnormal result: redo all the haematological tests within a **deadline of 10 days**, as well as measuring of **soluble receptors for transferrin**.
- The procedure to follow subsequently should be discussed with the supervising doctor.
- A level of Hct > 50 % (and Hb > 17g/dl), of a rider who does not have a certificate issued by the UCI, shall be declared temporarily unfit for at least fifteen days (according to UCI regulations 13.2.012). This implies the immediate notification to the supervising doctor and the establishment of a declaration of incapability which has to be joint to the medical record.

### **REMINDER**

In accordance with the UCI regulations, the supervising doctor must be informed of any abnormal or significantly pathological level within 10 days after receiving the result.

December 2000

Par conséquent, le cyclisme a représenté un véritable laboratoire d'essai. Je tiens à insister sur ce fait car, malgré tous les scandales de dopage observés ces dernières années, le cyclisme a fourni d'importants efforts dans ce domaine, ce qui n'est pas le cas d'autres fédérations sportives.

La situation était catastrophique dans d'autres disciplines, notamment dans les pays nordiques. Je rappelle que l'équipe de ski de fond finlandaise a été exclue en 2001 des championnats du monde en Finlande. De même, en 2002, les Jeux Olympiques ont été violemment secoués par le scandale des transfusions sanguines de l'équipe autrichienne de ski dans le village olympique de Salt Lake City. Sur ce sujet, une étude danoise réalisée en 2003 a établi que 50 % des médaillés olympiques et champions du monde scandinaves dans les disciplines de ski et 33 % des skieurs classés de la quatrième à la dixième place présentaient 70 % d'anomalies hématologiques suspectes de dopage.

Dans ce contexte, la FIS a demandé un soutien afin de développer un passeport biologique permettant d'établir la traçabilité. Un passeport sanguin biologique longitudinal a donc été instauré, en partenariat avec la Fédération française de ski, destiné à identifier les situations physiologiques et fonctionnelles suspectes.

Toutes les études que je viens de vous citer avaient vocation à lutter contre le dopage sanguin. En réalité, elles ont mis aussi en évidence des situations constitutionnelles chez certains athlètes qui étaient en dehors des normes biologiques.

### **III. Identification de situations supra-physiologiques mais constitutionnelles**

A partir de 2000, j'ai découvert chez les meilleurs skieurs de fond français qui figurent aujourd'hui parmi les quinze meilleurs skieurs mondiaux des anomalies génétiques prédisposantes sur le métabolisme du fer.

Eero Mantyranta, double champion olympique de ski de fond en 1964, avait une anomalie génétique familiale sur le récepteur de l'EPO. Rutger Beke, l'un des meilleurs triathlètes de ces dernières années, présentait, lui, une autre anomalie avec un taux d'EPO naturellement élevé sans dopage. Toutes ces anomalies concernent différentes mutations. Ces normes sont impliquées dans l'hémochromatose. Il était difficile à l'époque de parler publiquement de cette découverte, en raison du faible nombre de sportifs présentant ce type d'anomalie.

Grâce à la sérénité nécessaire à la compréhension scientifique procurée par l'IRMES, j'espère que nous parviendrons à montrer que ces prédispositions génétiques du métabolisme du fer peuvent être des avantages -ou pas- dans les sports aérobies se pratiquant en hypoxie, en raison de la relation étroite existant entre la performance aérobie, l'hypoxie et le fer.