

# Le dopage sanguin et ses conséquences cardiovasculaires

Jean Gauthier

## Summary

### Blood doping and its cardiovascular consequences

**The reasons for blood doping** The aim of doping the hematological functions is to increase the quantity of oxygen supplied to the muscles in activity.

**The doping methods** Self blood transfusion was one of the first methods used. The incriminated substances are blood substitutes, non-specific and specific hematopoietic growth factors such as erythropoietin and granulocyte macrophage colony stimulating factor, and other substances such as perfluorocarbon and RSR13.

**Deleterious consequences** The major risk is that of a hyperviscosity syndrome, responsible for thrombosis and decreased cardiac output.

**In practice** All physicians are concerned, since they may be confronted with the complications of doping in their daily practice. They should also know the list of prohibited substances, in order to avoid any errors in prescription.

Expert de la Fédération Internationale de Football (FIFA)  
Club des Cardiologues du Sport, Arles (13)

Correspondance :  
Jean Gauthier,  
Mas Petit St Jean, Chemin de la Croix de Cajeneuve,  
Gimeux, 13200 Arles

Reçu le 28 septembre 2001  
Accepté le 23 janvier 2002

J. Gauthier

Presse Med 2002 ; 31 : 1904-8 © 2002, Masson, Paris

## Résumé

**Les raisons du dopage sanguin** Le but du dopage des fonctions hématologiques est d'augmenter la quantité d'oxygène apportée aux muscles en activité.

**Les méthodes dopantes** L'autotransfusion sanguine a été une des premières méthodes utilisées. Les produits en cause sont les substituts du sang, les facteurs de croissance hématopoïétiques non spécifiques ou spécifiques comme l'érythropoïétine et le granulocyte macrophage colony stimulating factor, et d'autres substances comme les perfluorocarbones et le RSR13.

**Conséquences néfastes** Le risque principal est le syndrome d'hyperviscosité, responsable de thromboses et d'insuffisance cardiaque.

**En pratique** Tous les médecins sont concernés car ils peuvent être confrontés aux complications du dopage dans leur pratique quotidienne. Ils doivent aussi connaître la liste des produits interdits pour éviter toute erreur de prescription.

## Glossaire

DPG : diphosphoglycérate

EPO : érythropoïétine

FCH : facteurs de croissance hématopoïétiques

FDA : Food and drug administration

GM-CSF : Granulocyte macrophage colony stimulating factor

IL3 : interleukine 3

PFC : perfluorocarbones

SCF : stem cell factor

Dès 1920, le panhemol, un produit proposé pour enrichir le sang en hémoglobine, a été utilisé par quelques sportifs ; les premières auto-transfusions chez l'athlète ont été pratiquées en 1970.

Le dopage sanguin paraît donc exister de façon continue dans le milieu sportif depuis plus de 80 ans ; il a pris un essor considérable au cours des dernières années grâce à l'apparition de produits de synthèse hormonaux et des premiers substituts du sang expérimentaux.

Seules seront citées les substances dont l'utilisation par les sportifs a été prouvée (aveux spontanés ou au cours de procédures judiciaires, saisies au cours de perquisitions).

## Rappel sur le sang

Les différentes lignées cellulaires sanguines dérivent toutes d'une même cellule souche médullaire. Ces cellules médullaires sont stimulées en fonction des besoins

de l'organisme ; en situation normale, 10 à 15% seulement sont utilisées. Leur activation est déclenchée par des facteurs de croissance hématopoïétiques (FCH) :

- les cytokines non spécifiques, actives sur toutes les lignées, à savoir l'interleukine 3 (IL 3) et le *stem cell factor* (SCF) ;
- les cytokines spécifiques, actives sur une seule lignée, comme l'érythropoïétine (EPO) pour les globules rouges.

L'utilisation à fortes doses de ces produits met en jeu un plus grand nombre de cellules médullaires souches.

## Les méthodes dopantes

### LA TRANSFUSION SANGUINE

L'objectif est d'augmenter le taux de globules rouges, donc la quantité d'oxygène disponible dans le sang. La méthode consiste à prélever un litre de sang environ du sportif un mois avant la compétition et à conserver ce sang par refroidissement, puis à le réinjecter sous forme de concentration globulaire peu avant sa performance. On peut s'interroger sur son efficacité en l'absence d'augmentation des enzymes extracteurs de l'oxygène hémoglobinaire.

Dans certains cas, heureusement plus rares compte tenu du risque infectieux, c'est le sang d'un donneur qui a été injecté.

Le danger est de surcharger le système circulatoire et de provoquer une thrombose.

Avec l'arrivée de l'érythropoïétine à la fin des années 1980, l'autotransfusion a été presque complètement abandonnée.

Tout récemment, le procédé a été repris sur des sportifs s'entraînant en altitude dont le sang enrichi en 2-3 diphosphoglycérate (2-3 DPG), enzyme extracteur d'oxygène, est prélevé, conservé, puis réinjecté au moment de la compétition.

### LES SUBSTITUTS DU SANG

Les nombreux inconvénients de la transfusion sanguine ont suscité l'élaboration de substituts du sang. L'hémoglobine naturelle, d'abord obtenue par lyse des érythrocytes, s'est montrée dangereuse pour les reins et a une trop forte affinité pour l'oxygène.

Plusieurs types d'hémoglobine modifiée ont donc été préparés, en utilisant l'hémoglobine bovine ou humaine, ou par génie génétique à partir d'une souche d'*Escherichia coli* (hémoglobine recombinée).

Ces hémoglobines n'ont pas de fonction érythrocytaire, mais sont de simples transporteurs d'oxygène, de courte durée de vie et de faible affinité.

De tels produits sont utilisés par certains sportifs pour augmenter leur potentiel oxygéné.

À l'injection, on constate, chez l'homme comme chez l'animal, une poussée hypertensive rapide, réversible<sup>1</sup>.

L'hémoglobine a montré une importante activité pro-oxydante, avec nombreuses réactions oxydatives et peroxydatives, augmentant les radicaux libres ; cet effet est renforcé par l'action sur les radicaux hydroxyles des produits du catabolisme de l'hémoglobine, comme le fer<sup>2</sup>.

On a aussi mis en évidence une action pro-coagulante, responsable de thromboses, par augmentation de l'activité des mononucléaires et des macrophages sanguins<sup>3</sup>.

### LES FACTEURS DE CROISSANCE HÉMATOPOÏÉTIQUES

Ce sont des cytokines, spécifiques ou non, activant les cellules souches médullaires. Les utilisateurs dans le domaine sportif en attendent une augmentation des globules rouges et de l'hémoglobine, permettant de libérer une grande quantité d'oxygène au niveau des cellules musculaires, favorisant principalement l'activité en endurance.

### Les cytokines non spécifiques

Elles stimulent les trois lignées de cellules sanguines (globules rouges et blancs, plaquettes). Ce sont essentiellement l'interleukine 3 et le *stem cell factor*.

#### • L'interleukine 3 (r-IL 3 recombinante)

C'est une glycoprotéine composée de 133 acides aminés, dont le gène est localisé sur le chromosome 5 ; sa concentration plasmatique est basse, et sa détection difficile. Elle a été purifiée en 1982 et fabriquée ensuite par génie génétique. Elle est habituellement utilisée en injection sous-cutanée. L'élévation induite des globules rouges et de l'hémoglobine est très modérée ; celle des globules blancs et des plaquettes un peu plus nette<sup>4</sup>.

*A priori*, son utilisation comme substance dopante n'aurait donc que peu d'intérêt. On a toutefois constaté qu'elle était employée en association avec d'autres substances dont elle potentialise les effets ; le but de l'association serait aussi de protéger à long terme la moelle osseuse, en évitant son épuisement. Outre le syndrome pseudo-grippal, la principale complication est l'hyperviscosité sanguine et son risque de thromboses vasculaires et d'accidents thromboemboliques (infarctus du myocarde, phlébite, embolie pulmonaire).

Occasionnellement ont été rapportés quelques effets cardiaques à type d'arythmie bénigne et quelques effets vasculaires à type d'hypertension. Plus rarement, et de façon paradoxale, on a signalé une thrombopénie pouvant être sévère, avec risque hémorragique.

#### • Le *stem-cell factor*

Il est lui aussi actif sur les trois lignées ; toutefois, son usage comme substance dopante n'a pas été formellement prouvé.

### Les facteurs de croissance hématopoïétiques spécifiques

L'érythropoïétine est le plus connu

des facteurs spécifiques; il en existe maintenant une forme retard. On utilise aussi le *granulocyte macrophage colony stimulating factor*.

#### • L'érythropoïétine

C'est une glycoprotéine stimulant la formation d'hématies à partir du précurseur du compartiment des cellules souches de la moelle osseuse; synthétisée sur des cellules péritubulaires du cortex rénal, cette hormone différencie et favorise les mitoses; elle est constituée de 165 acides aminés.

Sa production est diversifiée:

• **RHuEPO**: érythropoïétine humaine recombinante

• **Epoïétin-bêta**: érythropoïétine de cellules de mammifères dans lesquelles on a introduit le gène codant de l'EPO.

Sa production est régulée par la concentration cellulaire en oxygène et stimulée par d'autres facteurs comme l'hormone de croissance.

En pathologie, elle est mise en jeu en cas de perte rapide de globules rouges et d'hypoxie.

Elle est disponible sous forme intraveineuse, sous-cutanée et en solution buvable homéopathique. Elle est en vente libre dans de nombreux pays<sup>5</sup>.

Dans le milieu sportif, elle est connue depuis 1988 et interdite depuis 1990.

Elle augmente la consommation en oxygène (VO<sub>2</sub> Max) et recule le seuil ventilatoire (anaérobie). À l'effort, elle épargne le stock de glycogène et favorise l'utilisation des réserves de graisse; la production de lactates diminue. Ce sont les buts habituels de l'entraînement.

Les complications cardiovasculaires sont secondaires à une augmentation de la viscosité sanguine de 25 à 30%; cette augmentation est encore favorisée chez le sportif par la déshydratation de l'effort et la bradycardie du sommeil. Des accidents thromboemboliques graves - embolies pulmonaires, accidents vasculaires céré-

braux - ont été rapportés; plusieurs décès suspects ont été signalés. Le risque de thrombose impose souvent quelques mesures anticoagulantes: mobilisation et massages des membres inférieurs, médicaments associés comme l'aspirine, les coumarineux et l'héparine sous différentes formes. Avec ces produits, le risque d'hémorragie et d'hématome augmente en cas de traumatisme sportif.

L'hypertension artérielle est la complication la plus communément décrite<sup>6</sup>; le mécanisme en est poly-factoriel. Ainsi, l'élévation de l'hématocrite s'accompagne d'une baisse de la fraction d'éjection ventriculaire et d'une augmentation des résistances artérielles périphériques. De plus, l'EPO a un effet vasoconstricteur direct, en modifiant le métabolisme calcique des plaquettes et des cellules musculaires lisses vasculaires; le calcium libre est augmenté et majore le tonus vasculaire<sup>7</sup>.

On a constaté que l'EPO augmente la taille du globule rouge. Les utilisateurs cherchent à lui redonner une taille normale en prenant en association magnésium, vitamine B1, acide folique et fer. Une surcharge en fer peut provoquer des états de choc.

#### • La darbépoïétine alpha

C'est une EPO recombinante de deuxième génération, à effet retard; une injection par semaine (1,5 à 5 mg/kg) ou toutes les deux semaines (3 à 10 mg/kg) assure une stimulation de la production des globules rouges. Elle sera prochainement commercialisée par le Laboratoire Amgen, après autorisation de la *Food and drug administration* (FDA). Elle a la même activité que l'érythropoïétine et les mêmes effets secondaires.

Elle est déjà présente dans le milieu sportif, intéressé par le petit nombre d'injections permettant de diminuer les risques en cas de perquisition.

Par ailleurs, elle semble plus difficile à détecter, en particulier dans les urines.

#### • Le *granulocyte macrophage colony stimulating factor* (GM-CSF)

C'est le deuxième facteur de croissance hématopoïétique connu du milieu sportif. Il est commercialisé depuis 1993. C'est une protéine hydrosoluble non glycosylée, comportant 127 acides aminés. Le GM-CSF recombinant humain (rHu GM-CSF) est produit par génie génétique à partir d'une souche d'*Escherichia coli* codant pour le GM-CSF humain. Il stimule la production des hématies, des plaquettes, des macrophages et des polynucléaires neutrophiles. Il est utilisé sous forme injectable.

En pathologie, il est indiqué en cas de neutropénie sévère.

Chez l'athlète, il est utilisé en association avec l'EPO.

Les effets cardiovasculaires associent troubles du rythme cardiaque mineurs, syndrome de fuite capillaire avec hypotension, insuffisance cardiaque; il n'a pas été signalé de syndrome d'hyperviscosité sanguine en cas d'utilisation isolée.

Pour tous les facteurs de croissance hématopoïétiques, les risques à long terme d'une utilisation excessive à usage dopant sont encore mal connus; on redoute toutefois une dysfonction ou un épuisement médullaire, altérant de façon irréversible la production des cellules sanguines. Ce risque pousse les utilisateurs à multiplier les associations pour réduire les doses des produits les plus agressifs comme l'EPO.

#### AUTRES SUBSTANCES

##### ■ Les perfluorocarbones (PFC)

Connues comme molécules industrielles synthétiques à partir d'hydrocarbures sur lesquels les atomes d'hydrogène ont été remplacés par du fluor, elles sont utilisées comme agents tensioactifs dans l'électro-

nique et les matières plastiques. En pharmacie, on cherche à créer des émulsions par dispersion dans du sérum physiologique ; la forme stable est difficile à obtenir. Elles augmentent la solubilité de l'oxygène dans le plasma. Leur taille est très inférieure à celle des globules rouges et elles peuvent aller là où ils resteraient bloqués.

Sous forme injectable, elles constituent un substitut potentiel du sang, indiqué en cas d'hémorragie ; un autre objectif est l'hémodilution péri-opératoire qui permettrait de retarder ou d'éviter la transfusion sanguine. Leur intérêt est évident dans les ischémies aiguës, coronariennes et périphériques, dans l'oxygénation cérébrale et dans la conservation des organes à transplanter.

La consommation sous forme pure, en très petite quantité, par aérosols broncho-pulmonaires, permettrait d'augmenter la surface des échanges gazeux ("respiration liquide") en cas de collapsus alvéolaire ou de détresse respiratoire aiguë<sup>8</sup>.

Ces produits sont encore expérimentaux ; le premier mis sur le marché a été retiré de la vente pour son instabilité. Il semble toutefois que le milieu sportif ait réussi à s'en procurer ; la possibilité de dissoudre d'importantes quantités d'oxygène dans le sang et de les transporter passivement aux tissus musculaires constituerait une aide réelle à la performance ; toutefois, leur efficacité dépend de la teneur en oxygène du gaz inspiré, qui est faible à l'air ambiant (20 % environ). Les effets latéraux sont sévères sur le foie et les reins. Les complications cardiovasculaires sont encore mal connues. Expérimentalement, on constate une augmentation légère de la pression artérielle pulmonaire, une augmentation des résistances artérielles périphériques et une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire. Même sans production accrue de globules rouges, l'irrup-

tion des molécules de PFC augmente la viscosité sanguine<sup>9</sup>.

Les principales complications cardiovasculaires rapportées sont l'hypertrophie myocardique, l'embolie cérébrale, les thromboses périphériques, les micro-embolies pulmonaires, la mort subite.

### ■ Le RSR 13

C'est un produit de synthèse du laboratoire américain Allos Therapeutics, en attente d'une autorisation de mise sur le marché. Expérimentalement, il diminue fortement l'affinité de l'oxygène pour l'hémoglobine, facilitant sa libération dans le sang. Il est disponible par voie sanguine et orale<sup>10</sup>.

En pathologie, l'objectif sera l'amélioration de l'oxygénation de tissus en difficulté, comme le myocarde du coronarien et les muscles de l'insuffisant cardiaque ; en cancérologie, l'oxygénation des tumeurs potentialisera les traitements radio-chimiothérapeutiques.

L'expérimentation animale (chien) a montré une augmentation de 25 % de la VO<sub>2</sub> Max et de 15 % de la captation d'oxygène par la cellule musculaire<sup>11</sup>.

Le produit est déjà présent dans le milieu sportif, où il paraît intéresser les participants aux courses de demi-fond et de fond, et aux épreuves cyclistes de courte durée. On ne connaît, pour l'instant, aucune complication cardio-vasculaire significative, l'antériorité d'utilisation étant trop courte.

## Principales conséquences

### THROMBOSES VASCULAIRES ET CARDIAQUES

Dues à l'augmentation de la viscosité sanguine, les thromboses constituent le risque de l'autotransfusion, des substituts du sang et des facteurs de croissance hématopoïétiques ; il est moins important avec les perfluorocarbones. Ont été rapportés des

infarctus du myocarde, des thromboses artérielles périphériques, des phlébites, quelques thromboses ventriculaires. Les complications thromboemboliques sont toujours graves : accidents vasculaires cérébraux, embolies pulmonaires.

Ce risque est bien connu des sportifs utilisateurs puisqu'ils prennent régulièrement des produits anticoagulants associés.

### HYPERTENSION ARTÉRIELLE

La diminution du débit sanguin entraîne une réaction hypertensive. Certains produits ont un effet vasoconstricteur périphérique direct, comme l'érythropoïétine.

Il faut rappeler le pic hypertensif réversible à l'injection des hémoglobines recombinées.

### INSUFFISANCE CARDIAQUE

L'augmentation de la viscosité sanguine entraîne une réduction du débit cardiaque ; cet effet pourrait être aggravé par une atteinte myocardique directe due à l'action prooxydante de quelques produits comme l'hémoglobine.

### TROUBLES DU RYTHME

Ils sont décrits comme bénins : troubles du rythme supraventriculaires, extrasystoles ventriculaires. Ils sont favorisés par la production accrue de radicaux libres.

### HYPOTENSION ARTÉRIELLE

Elle a été signalée avec les produits responsables d'une fuite capillaire, comme avec le GM-CSE.

## Diagnostic

Il doit être évoqué devant des signes cliniques inhabituels chez des sujets jusque là en bonne santé : survenue brutale d'une thrombose artérielle ou veineuse, apparition d'une hypertension artérielle. La présence d'un taux d'hématocrite supérieur à 50% au cours d'un bilan biologique sys-

tématique doit être considérée comme suspecte.

Une amélioration considérable et rapide des performances habituelles doit aussi attirer l'attention.

### Incidence-détection

C'est l'érythropoïétine qui est le produit le plus largement utilisé ; elle est facilement accessible et certains sportifs reconnaissent la prise moyenne de 100 doses par an.

L'utilisation des autres produits, moins commercialisés, est plus occasionnelle.

La détection urinaire de ces substances est très difficile, voire impossible ; pour certaines, elle n'a pas encore été envisagée. La détection sanguine devient possible pour l'érythropoïétine grâce au test français validé du Laboratoire de Châtenay-Malabry ; un test australien est en cours de validation.

Toutefois, la réglementation internationale reste encore trop peu directive dans ce domaine, puisque de nombreuses fédérations sportives n'imposent toujours pas la détection des substances du dopage sanguin.

### Veille biologique

C'est dans le domaine du dopage sanguin qu'elle pourrait être la plus efficace.

La surveillance de l'hématocrite, acceptée par certains sports professionnels, a permis quelques mesures de sauvegarde, en particulier avec les mises au repos médicales. Même s'il existe une polémique sur la signification de l'élévation de l'hématocrite, qui est parfois le résultat d'un choix d'entraînement, cette expérience mérite d'être poursuivie et étendue. Son intérêt est d'autant plus grand qu'il est certainement possible de préciser la cause de l'élévation de l'hématocrite : altitude ou substance dopante.

Le suivi longitudinal dont bénéficient plusieurs centaines de sportifs français est lui aussi d'une grande utilité, même s'il ne permet qu'une information de l'athlète sans mesure incitative.

### Sanctions

Elles sont encore trop aléatoires selon les pays et les sportifs concernés ; des décisions surprenantes ont parfois discrédité certaines institutions. Dans ce contexte, il est indispensable que les médecins contrôleurs s'acquittent scrupuleusement du protocole de prélèvement proposé, afin d'éviter toute contestation.

Il convient de rappeler que la juridiction française est très répressive pour un médecin reconnu comme

pourvoyeur de produit dopant, même par ignorance. En cas de suspicion de dopage, il est maintenant obligatoire de prévenir un médecin du Conseil de prévention et de lutte.

### Justification thérapeutique

Aucun des produits cités n'étant d'un usage courant en pathologie quotidienne, on ne devrait avoir, pour les produits du dopage sanguin, aucun justificatif thérapeutique permettant leur utilisation à titre pathologique.

### Conclusion

L'hypertension artérielle et les accidents thromboemboliques sont actuellement les accidents les plus fréquents chez les sportifs, confirmant la prépondérance des manipulations hématologiques dans le milieu des dopés. Chaque médecin est concerné, même s'il n'exerce pas habituellement dans le domaine médico-sportif, car il peut être confronté aux complications du dopage dans sa consultation quotidienne. Il doit aussi être sensibilisé à la liste des produits interdits, pour éviter une erreur de prescription lourde de conséquence, et participer à l'information préventive auprès des jeunes qui débutent une activité physique. ■

### Références

- 1 Remy B, Deby-Dupont G. Apports et perspectives des dérivés de l'hémoglobine. *J Suisse Med* 1997; 127: 1088-96.
- 2 Everse J, Hsia N. The toxicities of native and modified hemoglobins. *Free Radical Biol Med* 1997; 22: 1075-99.
- 3 Kim SA, Villa VO, Hess JR. Denatured hemoglobin increases human blood mononuclear cell procoagulant effect. *Artificial Cells, Blood substitutes and Immobilization Biotechnology*. 1994; 22: 625-31.
- 4 Bleeker WK, de Groot EM. Measurement of interleukin production by monocytes for in vitro safety testing of hemoglobin solutions. *Artificial Cells, Blood substitutes, and Immobilization Biotechnology*. 1994; 22: 835-40.
- 5 Carlini RG, Dusso AS. Recombinant human erythropoietin increases endothelin-1 release by endothelial cells. *Kidney Int* 1993; 43:1010-14
- 6 Ismael N, Ikizler TA. Erythropoietin-induced hypertension. *Lebanese Med J* 1997; 45: 25-30.
- 7 Schiffl H, Lang SM. Hypertension induced by Recombinant Human Erythropoietin (rHU EPO) can be prevented by Indomethacin. *Eur J Med Res* 1997; 2:97-100.
- 8 Houmes RJ, Verbrugghe SJ. Hemodynamic effects of partial liquid ventilation with perfluorocarbon in acute lung injury. *Intensive Care Med* 1995; 2 : 966-72.
- 9 Patel S, Mehra A. Modeling of oxygen transport in perfluorocarbon emulsion mixtures. Part II: tissue oxygenation. *ASIAO J*. 1998; 44 : 157-65.
- 10 Allos Therapeutics Reports Positive Results from Phase II Study of RSR 13 for non-small cell lung cancer at ASCO. *PR Newswire*; San Francisco: May 2001
- 11 Allos Therapeutics Initiates Clinical Study of RSR 13 combined with chemotherapy for recurrent brain cancer. *PR Newswire*; Denver: Jan 2001