

LE SUIVI BIOLOGIQUE LONGITUDINAL DES SPORTIFS DE HAUT NIVEAU

*Eric Raynaud, Jean Frédéric Brun,
Stéphane Tirel, Jacques Mercier*

Service Central de Physiologie Clinique, Unité
d'Exploration Métabolique (CERAMM).

Hôpital Lapeyronie, CHU de Montpellier,
34295 Montpellier cedex 5.

Tél. : 04 67 33 82 84 Fax : 04 67 33 89 86

E-mail : e-raynaud@chu-montpellier.fr

Objectif :

Le suivi longitudinal des sportifs comprend un bilan clinique et biologique dont le but essentiel est le dépistage et le diagnostic des états de surentraînement et la prévention du dopage. Le but de cet article est de sensibiliser les biologistes à la notion d'influence de l'exercice et de l'entraînement sur les paramètres biologiques sanguins.

Mots Clés : exercice musculaire - entraînement - surentraînement - dopage

Objective :

Longitudinal followship of athletes includes clinical examination and biological parameters which are mainly useful for detection and diagnosis of overtraining and prevention of doping. The purpose of this review is to focus on the influence of exercise and training on blood chemistry.

Key Words : muscular exercise - training - overtraining - doping

Introduction

Le suivi biologique longitudinal des sportifs de haut niveau a été institutionnalisé par la loi n° 99-223 du 23 mars 1999, relative à la « protection de la santé des sportifs et à la lutte contre le dopage ». Précisons d'emblée qu'il n'est pas un dispositif supplémentaire de contrôle anti-dopage, susceptible d'être suivi de procédures disciplinaires et de sanctions. Il s'agit d'un outil de prévention sanitaire et d'éducation, destiné à évaluer régulièrement l'état de santé des sportifs et en particulier la tolérance des charges d'entraînement, et à prévenir

les conduites dopantes. La réalisation des bilans prescrits est confiée à des laboratoires agréés, publics ou privés, indépendants des différentes instances sportives. Le biologiste est donc confronté au schéma classique du traitement d'examens biologiques standards, sans *a priori* de contexte d'urgence, avec toutefois quelques particularités que nous soulignerons dans cette revue.

I. Considérations pratiques

Le suivi biologique longitudinal concerne les sportifs inscrits sur les listes de la Commission Nationale des Sportifs de Haut Niveau. Ces listes sont remises à jour tous les ans par le Ministère de la Jeunesse et des Sports, et les sportifs sont informés individuellement qu'ils auront à se soumettre aux exigences du suivi. Celui-ci est réalisé avec leur consentement éclairé et consiste en 3 bilans sanguins par an au moins, éventuellement complétés d'un recueil urinaire [1].

Les sportifs sont à jeun et le bilan est réalisé de préférence le matin vers 8 heures. On recommande en général d'éviter un entraînement très intense le jour précédent. Les prélèvements sont effectués au laboratoire, après avoir contrôlé l'identité des sportifs, au moyen des dispositifs usuels sous vide de type Vacutainer®. L'étiquetage des tubes est réalisé au moment du prélèvement. En cas de prélèvement extérieur au laboratoire, la présence du biologiste agréé est requise.

La fédération française de cyclisme dispose d'une organisation qui lui est propre, le réseau SOMABIO, comprenant pour la biologie médicale une trentaine de laboratoires privés agréés, répartis de façon homogène sur tout le territoire.

La nature des paramètres prescrits reste bien sûr à la libre appréciation du médecin fédéral régional, qui suit régulièrement les sportifs et se trouve à ce titre l'interlocuteur privilégié du biologiste. Toutefois, la plupart des fédérations ont établi un canevas de prise en charge définissant une prescription biologique type, adaptée à la spécificité de chaque discipline. A titre d'exemple, on pourra consulter les modalités définies par la fédération française de cyclisme sur son site Internet (www.ffc-sante.com).

Les bilans sanguins peuvent comprendre les paramètres suivants :

- **hématologie** : numération globulaire, formule sanguine, numération plaquettaire, réticulocytes
- **biochimie** : glucose, urée, créatinine, acide urique, ionogramme, protéines, calcium, magnésium (plasmatique, érythrocytaire), bilirubine totale, ASAT, ALAT, CPK, LDH, lipase, amylase, cholestérol (total, HDL), triglycérides, bilan martial (fer, transferrine et coefficient de saturation, récepteur soluble de la transferrine, ferritine), CRP
- **hormonologie** : testostérone, LH, FSH, cortisol, TSH, ostéocalcine, IGF-1, éventuellement érythropoïétine.

Les bilans urinaires se limitent le plus souvent à un simple dépistage par bandelettes réactives.

II. Le problème de l'interprétation des résultats

La première difficulté à laquelle le biologiste est confronté est celle de l'interprétation des résultats par rapport aux intervalles de référence utilisés dans sa pratique quotidienne. Il n'est évidemment pas question de définir des valeurs de référence propres au sportif entraîné : la notion d'exercice physique reste un élément de la variabilité biologique mais différents types d'effort sprint ou marathon par exemple, n'auront pas la même incidence sur le bilan sanguin. Il en est de même pour l'influence de l'entraînement. Toute la question est donc de savoir différencier ce qui relève d'une adaptation physiologique à l'exercice de ce qui traduit un état de surentraînement, c'est à dire une inadaptation aux charges d'entraînement. Quant au dépistage des conduites dopantes, il s'agit aussi d'une question complexe et débattue pour laquelle on n'a généralement, au vu d'un simple bilan sanguin et/ou urinaire, qu'un faisceau de présomptions et en aucun cas des preuves irréfutables. La prudence est donc toujours de mise dans l'interprétation d'un bilan biologique chez un sportif entraîné : la biologie du sport est une sémiologie particulière, dont l'analyse suppose une formation théorique et une expérience pratique. Celle-ci est dispensée sur le plan universitaire dans le cadre des Capacités de Médecine et Biologie du Sport et, à compter de la rentrée 2003/2004, dans le cadre du Diplôme d'Etudes Spécialisées Complémentaires (« DESC ») de Médecine du Sport accessible après l'Internat.

III. Effets de l'exercice physique sur les bilans hématologique et biochimique

Il n'existe pas d'étude exhaustive portant sur les effets de l'exercice physique sur les paramètres bio-

logiques en général, principalement du fait des réserves et particularités évoquées dans le paragraphe précédent. Il est donc nécessaire de glaner ce type de renseignements dans toute la littérature consacrée à la médecine du sport. Le biologiste pourra néanmoins se reporter en priorité à un ouvrage de référence sur les notions de variabilité analytique et biologique [2] et, en complément, à un ouvrage récent plus spécialisé [3]. Quelques exemples de variabilité sont indiqués dans le **tableau I**. La notion d'exercice « intense » correspond à un niveau maximal ou presque (en moyenne, 80 à 100% de la VO_2 max ou consommation maximale d'oxygène), celle d'exercice « modéré » à un niveau sous-maximal (en moyenne, 60 à 70% de la VO_2 max). Le lecteur remarquera certainement le nombre important de commentaires du type « variable », « généralement non significatif », « dépend de... », qui lui montrent bien le caractère souvent discordants des résultats de la littérature et les difficultés d'interprétation d'un bilan de médecine du sport. Concernant par exemple la valeur sémiologique de l'hématocrite, il existe un paradoxe que notre équipe a illustré dans une étude chez 77 footballeurs professionnels. Chez ces sportifs, les valeurs d'hématocrite étaient comprises entre 36 et 48%, ceux présentant les valeurs les plus basses ayant aussi une viscosité sanguine de repos abaissée et une meilleure capacité aérobie. Ces résultats sont en contraste avec les pratiques dopantes par autotransfusion ou injections d'érythropoïétine qui, tout en cherchant à améliorer la performance, déterminent une augmentation de l'hématocrite [4].

IV. Effets de l'entraînement sur le bilan hormonal

L'exercice physique a un impact significatif sur les fonctions endocrines et l'entraînement peut modifier l'adaptation hormonale à l'effort : ces notions sont donc particulièrement importantes chez un sportif de haut niveau [5].

Concernant l'axe somatotrope, il faut rappeler que l'exercice est le stimulus physiologique le plus puissant de la sécrétion d'hormone de croissance (GH) : c'est l'intensité de l'effort qui détermine l'importance de la réponse de GH. D'autres éléments interviennent : l'âge, qui entraîne une diminution de la sécrétion, le sexe (sécrétion basale plus importante chez la femme mais profil à l'exercice identique dans les deux sexes), la composition corporelle (sécrétion basale et réponse à l'effort moindres chez les obèses), l'alimentation (pic de sécrétion induit par l'exercice diminué après un repas riche en lipides). L'influence de l'entraînement est controversée : il amplifierait surtout la pulsativité de la sécrétion de

GH en conditions basales [6]. D'autre part, on considère qu'un entraînement en endurance n'a pas d'incidence sur les concentrations plasmatiques de somatomédines (IGF-1) ou du moins ne les augmente pas au-delà de l'intervalle de référence établi en fonction de l'âge et du sexe [5].

L'exercice physique et l'entraînement ont un impact important sur l'axe gonadotrope. Un entraînement en résistance, intensif et prolongé, conduit à une augmentation des valeurs de testostéronémie, qui restent toutefois dans les limites physiologiques [7]. L'entraînement en endurance détermine au contraire une diminution modérée mais significative de la testostéronémie, peut-être en relation avec une diminution de la fréquence et de l'amplitude de la sécrétion de LH. Ces notions sont toutefois controversées et il ne semble pas qu'il y ait un retentissement important pour le sportif, une fois éliminées toutes les causes pathologiques d'hypogonadisme. On ne relève en particulier aucun cas d'impuissance ou d'infertilité [8]. Chez la femme, la participation à un programme d'entraînement intense peut générer des troubles de la fonction ovarienne, allant de l'insuffisance lutéale à l'aménorrhée. L'incidence de celle-ci varie en fonction de la discipline sportive et selon les études : entre 30 et 80% pour les ballerines, entre 25 et 30% pour les marathoniennes et autour de 10% pour les nageuses ou les cyclistes [9]. Une étude récente a montré que ces anomalies étaient liées à des modifications de la pulsativité du GnRH hypothalamique, conduisant à une diminution ou même parfois une abolition de la pulsativité de LH. Ce travail a également mis en évidence des anomalies de la sécrétion de FSH [10]. Il est intéressant de noter qu'il existe dans la plupart des cas une relation entre les troubles de la fonction ovarienne et l'inadéquation, qualitative et quantitative, des apports énergétiques par rapport à la dépense engendrée par la pratique physique intense.

Quant à l'axe corticotrope, son activation en réponse à l'exercice représente une adaptation physiologique. L'intensité et la durée de l'effort en sont les éléments indissociables. Une heure d'exercice à 60 % de la VO_2 max est nécessaire pour obtenir une stimulation corticotrope significative, tandis que 10 minutes à 90% sont suffisantes pour obtenir le même effet. Si l'on considère la notion d'intensité relative, c'est à dire l'intensité exprimée en pourcentage de VO_2 max, la réponse de l'axe corticotrope à l'effort est identique chez les sujets entraînés et non entraînés [11]. L'adaptation correcte de l'axe corticotrope au cours d'un programme d'entraînement est donc un bon index de tolérance des charges imposées.

V. Le surentraînement

L'entraînement vise à l'amélioration des performances et repose sur les capacités d'adaptation de l'organisme lors des séquences successives exercice/récupération. Le surentraînement survient lorsque la fatigue induite par la charge d'entraînement n'est plus compensée par les facultés de récupération. Différents facteurs peuvent favoriser le surentraînement : pression psychologique, troubles nutritionnels, blessure, infection etc. Les manifestations cliniques sont polymorphes et l'étiologie encore discutée. Parmi les hypothèses envisagées, on évoque l'altération chronique de la perméabilité membranaire des cellules musculaires, déterminant une élévation significative de la concentration plasmatique de myoglobine ou de l'activité créatine kinase, le rôle du stress oxydant avec une balance négative entre l'action des radicaux libres et les capacités anti-oxydantes des cellules musculaires et enfin des perturbations du métabolisme des acides aminés, glutamine et acides aminés ramifiés [12]. Les principaux critères diagnostiques du surentraînement sont cliniques et non spécifiques : troubles du sommeil, de l'humeur, de l'appétit, diminution du désir sexuel, baisse de l'estime de soi... et font l'objet d'un questionnaire d'évaluation validé par la Société Française de Médecine du Sport [13]. Celle-ci devrait proposer prochainement un texte de consensus portant sur la valeur sémiologique de différents paramètres sanguins dans le dépistage et le diagnostic du surentraînement : il s'agit d'un travail complexe du fait de la diversité et de la variabilité des signes biologiques observés. Les pôles d'exploration envisagés, en relation avec les hypothèses étiologiques déjà citées, sont les suivants : transport de l'oxygène, fonction immunitaire, homéostasie glucidique et métabolisme lactique, régulation neuroendocrinienne des fonctions hormonales hypophysaires.

VI. La prévention des conduites dopantes

Le suivi longitudinal est un maillon important dans la prévention des conduites dopantes. Certains profils biologiques peuvent en effet orienter vers la prise de substances particulières. L'administration d'érythropoïétine recombinante détermine ainsi un tableau de stimulation anormale de l'érythropoïèse, avec augmentation du nombre des globules rouges, des réticulocytes, de l'hémoglobininémie, de l'hématocrite, des récepteurs solubles de la transferrine, de la ferritine [14]. La prise d'hormone de croissance diminue la tolérance glucidique, diminue la cholestérolémie totale, augmente le taux d'ostéocalcine, de somatomédines IGF-1 et de protéine porteuse des

Tableau - Exemples de variabilité de quelques paramètres biologiques sous l'influence d'un exercice intense ou modéré ou de l'entraînement.

PARAMÈTRES BIOLOGIQUES	EXERCICE INTENSE	EXERCICE MODÉRÉ	ENTRAÎNEMENT
Leucocytes totaux	↑↑↑↑ (x 2 à 4) démargination des polynucléaires et/ou hémococoncentration	généralement non significatif	variable: en fonction du degré d'hydratation du sportif et de la répétition des exercices
Plaquettes	↑↑ (triathlon, ultra-endurance)	↑	variable : facteur « intensité » plus important que la durée
Glucose	↓ (endurance) ↑ (marathon, ultra-endurance, par augmentation de la néo-glucogénèse)	non significatif	variable : selon le type d'entraînement, le moment du prélèvement
Urée	↑↑ (marathon, endurance : jusqu'à + 30 à 40%, persiste plusieurs jours)	non significatif ou ↑	variable : selon le type d'entraînement, la supplémentation en acides aminés
Créatinine	↑↑ (exercice intense et bref, marathon : + 20 à 30%)	généralement non significatif	dépend des variations de la masse musculaire et du volume d'entraînement
Acide urique	↑↑ (exercice intense et bref, marathon : + 20 à 40%, persiste plusieurs jours)	non significatif ou ↓ (-2 à 4%)	variable : ↑ ou ↓ (marathoniens très entraînés)
Sodium	↑ (marathon, endurance, ultra- endurance : jusqu'à + 12%, maximum après 24h)	↑ (ne dépasse pas + 5%)	dépend du degré d'hydratation et de la prise éventuelle de diurétiques
Potassium	↑↑↑ (exercice intense et bref, marathon : + 20 à 110%)	↑ (ne dépasse pas + 5%)	globalement non significatif ou ↑

Protéines totales	↑ (marathon, endurance, ultra-endurance : jusqu'à + 10 %, retour en un jour ou deux)	↑ (ne dépasse pas + 5%)	variable : selon le type d'entraînement, le degré d'hydratation
Calcium total	généralement non significatif ou ↓ dans les jours suivant un marathon (- 2 à 4%)	non significatif	généralement non significatif ou ↓ modérée
Bilirubine totale	↑↑ (marathon, endurance ultra-endurance : + 15 à 110%)	non significatif	↑ (ne dépasse pas + 5 à 7%)
Aspartate aminotransférase (ASAT)	↑↑↑ (marathon, endurance, ultra-endurance, exercice excentrique : jusqu'à + 350%, persiste 2 à 5 jours)	↑↑ (+ 15 à 60%)	généralement non significatif ou ↑ modérée
Alanine aminotransférase (ALAI)	↑ (ne dépasse pas + 10%, baisse au bout d'une heure)	↑ (ne dépasse pas + 5%)	non significatif
Créatine kinase (CK)	↑↑↑ CK totale et MM (marathon, endurance, ultra-endurance, exercice isométrique, exercice excentrique : valeurs de repos x 5 à 30, persiste 2 à 3 jours)	↑	↑ (dépend du niveau de l'entraînement)
Lactate déshydrogénase (LDH)	↑↑ (marathon, endurance, ultra-endurance, exercice isométrique, exercice excentrique : + 5 à 30%)	non significatif	↑ (dépend du niveau de l'entraînement)
Fer	↓ (fond, ultra-endurance)	non significatif	↓ (fond, ultra-endurance, natation, ski)

somatomédines IGF-BP3 [15]. La prise de stéroïdes anabolisants se traduit par des effets variables en fonction des sites d'action : on relève surtout dans le contexte de l'interprétation d'un bilan biologique de première intention l'augmentation du cholestérol total et des triglycérides plasmatiques, la diminution du cholestérol HDL, la diminution des taux de LH et de FSH. D'une façon générale, la prise de substances dopantes détermine des tableaux biologiques d'autant plus complexes que les sportifs reçoivent la plupart du temps des cocktails de plusieurs produits, accompagnés éventuellement de substances masquantes. A ce sujet voici un exemple de situation vécue il y a quelques années dans notre

service. Un cycliste de 23 ans, de sexe masculin se soumet à un bilan de suivi biologique dont les résultats sont donnés ci-après. Au même moment, une de nos techniciennes désire vérifier la calibration d'un viscosimètre avec un prélèvement de sang « frais » : nous demandons au sportif l'autorisation de lui prélever un tube supplémentaire à cet effet et il accepte. Quelques instants plus tard, la technicienne nous informe qu'il y a un problème avec le viscosimètre, puisque la valeur de viscosité plasmatique du sportif est pathologique, sans raison apparente (1,6 mPa.s, pour un intervalle de référence entre 1,1 et 1,4). Par ailleurs, nous relevons le lendemain les résultats suivants :

• Hémoglobine :	18 g/dl	(Intervalle de référence = 13-18)
• Hématocrite :	48,5%	(Intervalle de référence = 39-54)
• Triglycérides :	7,00 mmol/L	(Intervalle de référence = 0,6-1,7)
• Erythropoïétine :	38,5 mU/ml	(Intervalle de référence = 10-25)
• RST :	950 U/ml	(Intervalle de référence = 350-800)
(RST: récepteurs solubles de la transferrine)		

L'élévation des taux d'érythropoïétine et de RST orientent bien sûr vers une administration d'érythropoïétine recombinante. Toutefois, l'hématocrite reste inférieur à 50%, limite généralement reconnue comme discriminante dans ce contexte et aucun autre élément clinique ou biologique n'explique l'hypertriglycéridémie ou l'hyperviscosité plasmatique. Nous demandons alors au laboratoire de biochimie de réaliser un dosage des triglycérides « vrais », dont la valeur est rendue à 1,2 mmol/L. L'hypertriglycéridémie observée en premier lieu correspond donc en fait à une hyperglycémie libre plasmatique : celle-ci perturbe le dosage enzymatique des triglycérides, basé sur le dosage du glycérol libéré après action d'une lipase, et explique dans le même temps l'augmentation de la viscosité. Il s'agit donc vraisemblablement d'un dopage par érythropoïétine, que l'on a voulu cacher par administration de glycérol, suffisante pour diminuer artificiellement l'hématocrite mais entraînant de troublantes interférences analytiques...

Conclusion

Tout biologiste, public ou privé, confronté à la réalisation d'un bilan de suivi longitudinal doit avoir en tête la notion fondamentale de variabilité liée à l'exercice physique. Le sportif qui vient réaliser ce type d'examen suit un programme d'entraînement particulier, entrecoupé de compétitions et il peut aussi, malheureusement, être envoûté par les sirènes du dopage : son bilan biologique est le reflet de toutes ces influences, ce qui n'en simplifie pas l'interprétation. Pour que le suivi soit vraiment efficace, il faut aussi insister sur la nécessité de le réaliser dans le même laboratoire, avec les mêmes techniques, et privilégier l'utilisation des méthodes de référence. C'est à ces conditions qu'il devient véritablement un outil de prévention efficace, un instrument de santé publique.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 Arrêté du 28 avril 2000 fixant la nature et la périodicité des examens médicaux assurés dans le cadre de la surveillance médicale des sportifs de haut niveau. Journal Officiel de la République française, 30 avril 2000, pp 6574-6575.
- 2 Siest G, Henny J, Schiele F. Références en Biologie Clinique. Elsevier, Paris, 1990.
- 3 Laure P, Dine G. Exploration et suivi biologique du sportif. Masson, Paris, 2001.
- 4 Brun JF, Bouchahda C, Chaze D, Aïssa Benhaddad A, Micallef JP, Mercier J. The paradox of hematocrit in exercise physiology : which is the normal range from an hemorheologist's viewpoint ? *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 2000 ; 22 : 287-303.
- 5 Duclos M. Effets de l'entraînement physique sur les fonctions endocrines. *Ann. Endocrinol. (Paris)*, 2001 ; 62(1) : 19-32.
- 6 Weltman A., Weltman J.Y., Schurrer R., Evans WS, Veldhuis JD, Rogol AD. Endurance training amplifies the pulsatile release of growth hormone : effects of training intensity. *J. Appl. Physiol.*, 1992 ; 72 : 2188-2196.
- 7 Hakkinen K, Pakarinen A. Acute hormonal responses to two different fatiguing heavy-resistance protocols in male athletes. *J. Appl. Physiol.*, 1993 ; 74 : 882-887.
- 8 Ayers JW, Komesu Y, Romani T, Ansbacher R. Anthropometric, hormonal and physiological correlates of semen quality in endurance-trained male athletes. *Fertility Sterility*, 1985 ; 43 : 917-921.
- 9 Warren MP. Health issues for women athletes : exercise-induced amenorrhea. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999 ; 84 : 1892-1896.
- 10 De Souza MJ, Miller BE, Loucks AB, Luciano AA, Pescatello LS, Campbell CG, Lasley BL. High frequency of luteal phase deficiency and anovulation in recreational women runners : blunted elevation in follicle-stimulation hormone observed during luteal-follicular transition. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1998 ; 83 : 4220-4232.
- 11 Luger A, Deuster PA, Kyle SB, Gaffucci WT, Montgomery LC, Gold PW, Lynn Loriaux D, Chrousos GP. Acute hypothalamic-pituitary-adrenal responses to the stress of treadmill exercise. *New Engl. J. Med.*, 1987 ; 316 : 1309-1315.
- 12 Petibois C, Cazorla G, Déléris G, Gin H. L'étiologie clinique du surentraînement au travers de l'examen sanguin : état des connaissances. *Rev. Med. Interne*, 2001 ; 22 : 723-736.
- 13 Rieu M. Récupération et aptitude physique. J.B. Baillière, Paris, 2001.
- 14 Dine G, Van Lierde F, Rehn Y. Biological profile to detect erythropoietin use in healthy sport performers. *Haematologica*, 1999 ; 84 : 199.
- 15 Deyssig R, Frisch H, Blum WF, Waldhör T. Effect of growth hormone treatment on hormonal parameters, body composition and strength in athletes. *Acta Endocrinol.*, 1993 ; 128 : 313-318.