

Génétique de l'érythropoïèse des équipes de France

Professeur Gérard DINE
IBT Troyes

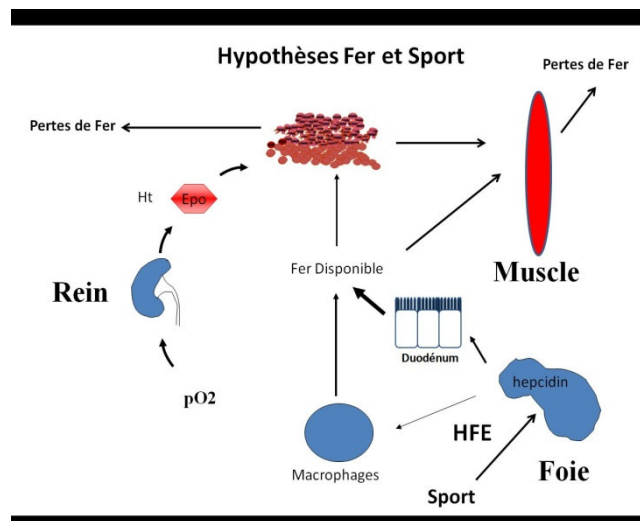
Professeur Olivier HERMINE
Service d'hématologie et CNRS UMR 8147 Necker

Olivier HERMINE

Permettez-moi ce petit rappel sur le métabolisme du fer : nous absorbons le fer par le tube digestif. 10 % de ce fer absorbé est ensuite disponible pour l'érythropoïèse. Il est stocké dans les macrophages. Ce fer est également disponible pour le muscle, en particulier pour la myoglobine. Il est très important d'avoir des stocks de fer suffisants pour faire une bonne érythropoïèse et une bonne activité musculaire. Si nous n'absorbons que 10 % du fer, c'est parce qu'une hormone, l'hepcidine, en régule l'entrée et le stockage dans les macrophages.

Ce métabolisme est un peu perturbé chez le sportif. Dans certains sports, la perte de fer est plus importante. L'hormone hepcidine est augmentée par l'activité sportive, avec pour conséquence une diminution de l'absorption de fer et une augmentation de son stockage dans les macrophages. *In fine*, il y a moins de fer disponible pour la fabrication des globules rouges et pour l'activité musculaire.

Nous sommes partis de l'hypothèse que les personnes capables d'absorber davantage le fer malgré leur activité sportive étaient avantagées par l'activité sportive, notamment d'endurance, puisqu'elles peuvent absorber davantage de fer, lequel est ensuite disponible pour l'érythropoïèse et pour le muscle. Voilà pourquoi nous avons débuté une étude sur la fréquence de la mutation HFE dans les équipes nationales.

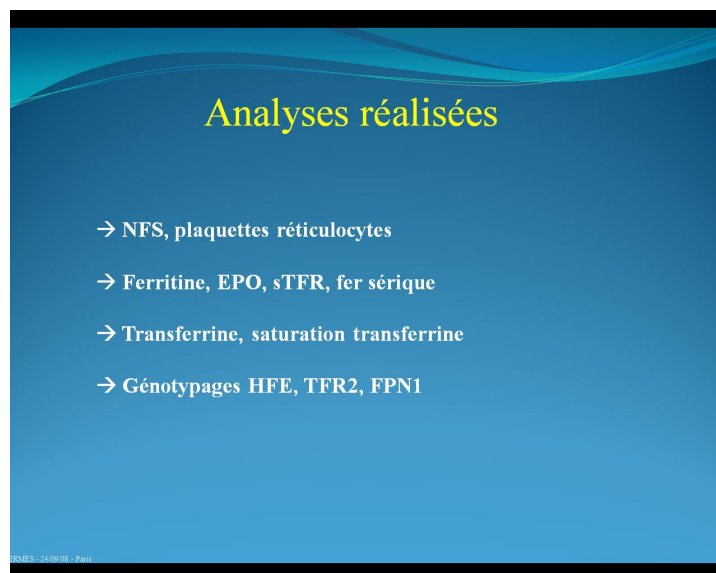


Gérard DINE

L'année dernière, nous avons présenté cette hypothèse à partir d'une réflexion lancée depuis 2000 autour du passeport biologique dans le ski de fond. Nous étions intervenus auprès de sportifs prétendument dopés qui en fait ne l'étaient pas. Ils étaient simplement prédestinés. Nous avons effectué ce travail pluridisciplinaire au cours de l'année écoulée. Il a nécessité une importante logistique, de la technologie avancée et une grande capacité d'interprétation. Le choix des populations à prélever est très important.

Nous avons étudié l'ensemble des disciplines nordiques du ski, l'aviron, le judo, le pôle de la Fédération Française de Ski à Albertville - composé de jeunes sportifs - et les habitants du haut plateau du Jura.

Nous avons réalisé des examens biologiques classiques et spécialisés sur l'érythropoïèse et le mécanisme du fer.



Nous avons fait des génotypes en un seul temps, avec une technique qui se rapproche des puces à ADN, de trois systèmes qui jouent un rôle significatif dans le contrôle de la régulation du fer, en particulier le génotype HFE. Le gène HFE est l'un des principaux gènes concernés par la principale hémochromatose génétique. Il existe plusieurs gènes HFE avec des prévalences différentes en termes de pathologie, donc des impacts différents dans le comportement sur le fer.

Je ne vous présenterai que les résultats des génotypages. La surprise est arrivée du judo, un sport pourtant davantage anaérobie qu'aérobie. Au sein de la population du Jura, le différentiel est plus net chez les femmes.

Résultats Ski Nordique

Total :	77
Femme / homme :	28 / 49
Total mutations :	32 (41,5 %)
Femme / homme :	14 (50 %) / 18 (37 %)
H63D (h) :	19 (25 %)
H63D (H) :	3 (4 %)
H63D-C282Y (h) :	5 (6,5 %)
C282Y (h) :	4 (5,2 %)
S65C-C282Y :	1 (1,3 %)

Résultats Aviron

Total :	18
Femme / homme :	5 / 13
Total mutations :	8 (44 %)
Femme / homme :	3 (60 %) / 5 (38 %)
H63D (h) :	5 (28 %)
H63D-C282Y :	2 (11 %)
S65C (h) :	1 (5,5 %)

Résultats Judo

Total :	34
Femme / homme :	9 / 25
Total mutations :	18 (53 %)
Femme / homme :	5 (55 %) / 13 (52 %)
H63D (h) :	14 (41 %)
H63D (H) :	1 (3 %)
C282Y (h) :	3 (9 %)

Résultats pôle FFS (Alpes)

Total :	48
Femme / homme :	28 / 20
Total mutations :	21 (44,7 %)
Femme / homme :	10 (35 %) / 11 (55 %)
H63D (h) :	14 (29 %)
H63D (H) :	2 (4 %)
H63D-C282Y :	2 (4 %)
C282Y (h) :	3 (6 %)

Résultats population Jura

Total :	65
Femme / homme :	33 / 32
Total mutations :	17 (26,2 %)
Femme / homme :	7 (21 %) / 10 (31 %)
H63D (h) :	12 (18,5 %)
H63D-S65C (H) :	1 (1,5 %)
C282Y (h) :	1 (1,5 %)
C282Y (H) :	1 (1,5 %)
S65C (h) :	1 (1,5 %)
S65C-C282Y (h) :	1 (1,5 %)

Nous n'aurions pas pu mener ce travail sans l'aide des équipes médicales de toutes les fédérations concernées. La distribution des résultats à travers les organisations médicales est

progressive. Certains résultats amènent à conduire des études familiales pour des personnes qui peuvent avoir un jour une hémochromatose génétique. Il faut en tenir compte. Nous ne nous faisons pas qu'une étude sur des cobayes.

Olivier HERMINE

Un petit mot sur le contexte historique : nous devons cette étude à une question posée par le médecin fédéral des équipes de ski de fond. Nous avons trouvé cette mutation chez les skieurs de fond, qui forment une population particulière. Ils s'entraînent en altitude, donc ils ont besoin de faire davantage de globules rouges. Ils ont donc besoin de davantage de fer. Voilà pourquoi nous avons étendu l'étude à toute l'élite des skieurs de fond. Le résultat initial s'en est trouvé confirmé, puisque la fréquence des gènes de l'hémochromatose a quasiment doublé par rapport à la population témoin. La surprise provient du fait que nous avons trouvé une augmentation similaire des gènes de l'hémochromatose dans d'autres sports, notamment le judo. Certes, les combats n'y durent pas très longtemps, mais l'entraînement est dur à supporter. Les capacités physiques sont importantes en judo. Notre hypothèse de départ est sans doute fautive. Tous les sports, et pas seulement les sports en altitude, ont besoin de fer. Toutefois, peut-être que le sport en altitude permet d'augmenter l'avantage en permettant une meilleure production d'hémoglobine.

Nous pensons qu'il serait intéressant d'étendre cette étude à des sports où la performance physique propre est moins importante, par exemple le tir à l'arc ou le tir au pistolet. Nous pensons être en mesure de démontrer que ces mutations des gènes de l'hémochromatose favorisent la performance des sportifs de manière normale. Elles permettent de compenser les pertes de fer et d'augmenter la disponibilité du fer au niveau de l'érythroïèse, en particulier en condition d'hypoxie, mais également pour la myoglobine dans le muscle.

Bien évidemment, cela pose de réelles questions éthiques et réglementaires. Les sportifs jeunes qui présentent la mutation ne risquent-ils pas d'être sélectionnés plus facilement que les autres ? Les sportifs qui absorbent bien le fer, surtout en altitude, auront-ils un taux d'hémoglobine plus élevé que les autres sans qu'il n'y ait de manipulation par du dopage ?

Enfin, si cette mutation a persisté dans le temps, peut-être est-ce parce qu'une personne qui peut absorber davantage de fer en période de carence ou d'activité sportive intensive est avantagée par rapport aux personnes qui ne le peuvent pas. Cela tendrait également à démontrer que le sport de haut niveau protège ses sportifs de la maladie.

Questions-réponses avec l'amphithéâtre

De la salle

Les résultats sont-ils les mêmes pour la population afro-antillaise ?

Gérard DINE

La grande surprise est venue des résultats du judo, où il n'y avait pas que des sportifs de type caucasien. Nous ne nous y attendions pas. Ce type de mutation n'a jamais été identifié dans les populations africaines, mais peut-être est-ce simplement dû au fait qu'elle n'y est pas recherchée. En revanche, nos populations de sportifs afro-européens et afro-antillais sont dans la même situation que les skieurs de fond. J'ajoute que la mutation du gène HFE n'est *a priori* pas fréquente en Afrique.

Jean-François TOUSSAINT

Pensez-vous que la partie régionale Jura de votre échantillon témoin doit être complétée par d'autres groupes en population générale ?

Gérard DINE

Nous devons identifier une population générale des Alpes pas du tout sportive, mais en prenant garde de ne pas sélectionner des donneurs de sang réguliers, car ceux-ci ont probablement davantage de mutation que les donneurs de sang non-réguliers. Probablement faudra-t-il également distinguer une population générale hors zone de montagne.

Jean-François TOUSSAINT

Parmi les quatre sports que vous avez testés, le judo apporte un éclairage différent. Toutefois, il faut noter que les sportifs de haut niveau s'entraînent de 1 200 à 1 500 heures par an. Cette charge de travail a été multipliée par dix en deux générations. Les Chinois mettent la barre encore plus haut, avec parfois jusqu'à 3 000 heures de sport de haut niveau par an en tennis de table. Quel est l'impact potentiel de cet accroissement du volume d'entraînement ?

Olivier HERMINE

Une étude réalisée parmi les femmes marathoniennes démontre que les taux d'hepcidine augmentent pendant l'effort et juste après. Il est logique de penser que la pratique intensive de sport sur la durée augmente la production d'hepcidine, donc diminue l'absorption de fer. Il pourrait en résulter un défaut de fer disponible pour l'activité musculaire. Les sportifs qui ont ces mutations pourront supporter la hausse des taux d'hepcidine car ils pourront absorber le fer de manière normale. Ces différences significatives ont l'air plus fortes encore dans la population féminine, qui a tendance à perdre du fer du fait des pertes menstruelles.

De la salle

La population du pôle France Albertville retenue pour l'étude était composée de skieurs alpins et de snowboarders. Les résultats nous confortent dans l'importance de l'entraînement aérobie chez cette population. Par ailleurs, le fait d'être porteur de l'anomalie génétique que vous présentez pourra-t-il servir de preuve dans les dossiers d'hémoglobine présentés aux fédérations internationales ?

Gérard DINE

Nous sommes obligés de nous y référer. Nous avons vraiment l'impression que ces personnes, lorsqu'elles sont soumises à des efforts intenses aérobie en hypoxie, ont une réactivité spectaculaire sur l'érythropoïèse. Nous avons plusieurs dossiers de sportifs qui explosent tous les compteurs lorsqu'ils s'entraînent sur le plateau de Tignes alors que nous savons, pour les tracer depuis des années, qu'ils ne prennent pas d'EPO. Cela pose un réel problème au passeport biologique. Il va falloir faire très attention. Il n'est pas impossible qu'il y ait d'autres mutations sur les globules rouges spécifiquement. Nous allons probablement assister à une escalade dans l'utilisation de la génétique en raison de la suspicion dopante.

Olivier HERMINE

Certaines études ont démontré que le sport en hypoxie entraînait une augmentation des taux d'érythropoïétine.

Les sportifs qui ont des mutations du gène de l'hémochromatose peuvent augmenter leur érythropoïèse et passer à des taux d'hémoglobine de 18 grammes sans qu'il n'y ait de prise de produits. Faut-il pour autant en déduire que la mutation HFE explique que l'hémoglobine atteigne un tel niveau ? Je ne peux pas l'affirmer de manière définitive aujourd'hui. Il nous faudra encore le démontrer. La mutation du gène HFE n'est qu'une ébauche d'explication.

Jean-François TOUSSAINT

Certains se sont saisis de cette question dès cet été, lors du Tour de France cycliste.

De la salle

Au-delà de la hausse de la quantité d'entraînement des sportifs de haut niveau, nous devons également réfléchir à l'intensité de l'exercice. Dans le judo, les exercices de type excentrique ont peut-être des effets inflammatoires sur le muscle. Nous devons encore affiner notre réflexion. Plusieurs paramètres peuvent entrer en ligne de compte.

Olivier HERMINE

Vous avez raison. Nous savons aujourd'hui que les cytokines inflammatoires sont les déterminants de l'augmentation du taux d'hepcidine.