



*Athletes For Transparency*

Rhône-Alpes Region

Pierre SALLET – PhD – Directeur

- L A  
D R O  
M E -

# "Est-il possible de concilier sport et maladie respiratoire?"

## DOPAGE ET LUTTE ANTIDOPAGE

Activité de l'Association Athletes For Transparency

mucoviscidose

Physiologie

KINESITHERAPEUTES

"Et si le sport nous avait encore gardé des secrets..."

SPORT DE COMPETITION




Chercheurs

Etudiants

**Objet:** "Cette association a pour but d'aider au développement de la pratique sportive dans le respect des règles et de l'éthique, et en particulier de participer à la lutte anti-dopage..."



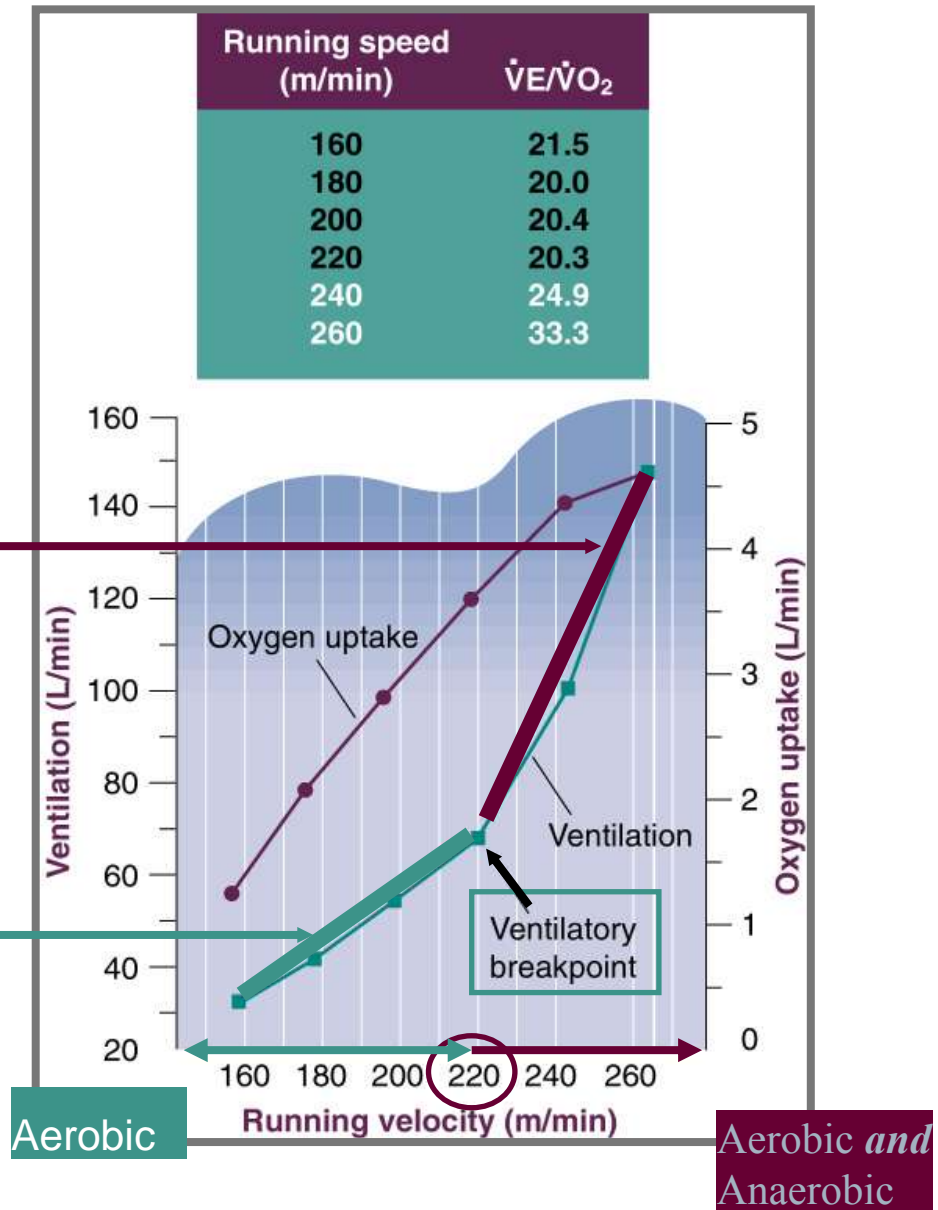
**L'activité de l'Association AFT consiste essentiellement au développement de programmes de recherche.**

Période	Titre du programme de recherche	"Sponsor(s)"	Principaux résultats
2004-2006	"Study of a new procedure to detect haemoglobin-enhancing substances or methods that improve oxygen transfer"		<p>Sallet P., Mornex R., Brunet-Guedj E., Baverel G. Study of a new indirect method based on absolute norms of variation to detect autologous blood transfusion.</p> <p><b>Accepté en Septembre 2008 dans International Journal of Hematology</b></p>
2006-2009	"Study of the <u>technical feasibility</u> of registering biological parameters in an individual database to indirectly detect doping"		<p>Développement du module informatique SAMM (Sampling and Analysis Management Module)</p> <p><b>Utilisé officiellement par l'Agence Française de Lutte contre le Dopage (AFLD) depuis janvier 2009</b></p>
2010-2012			En cours

- **Respiration pulmonaire**
  - **Ventilation**
  - Echanges d'O<sub>2</sub> et de CO<sub>2</sub> dans les poumons
  
- **Respiration cellulaire**
  - Utilisation d'O<sub>2</sub> et production de CO<sub>2</sub> dans les tissus
  
- **Les fonctions du système respiratoire à l'exercice ?**
  - Echange de gaz entre l'environnement et l'organisme
  - Régulation du pH

CO<sub>2</sub> from Krebs cycle and buffering lactic acid stimulate ventilation even faster

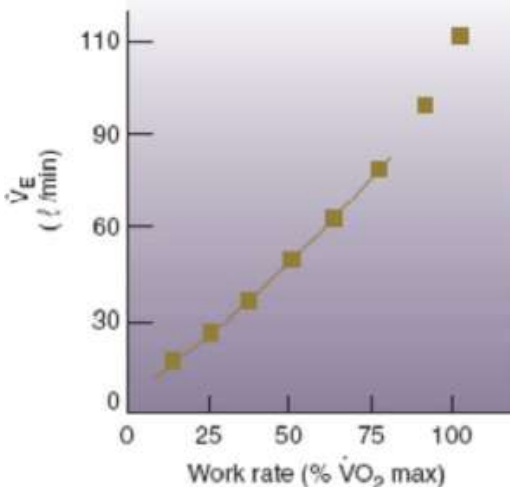
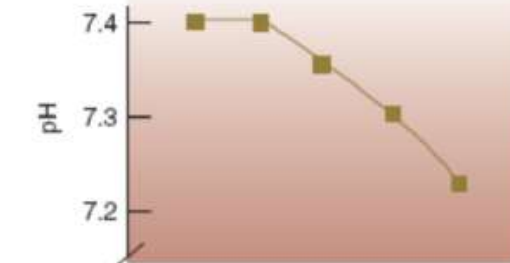
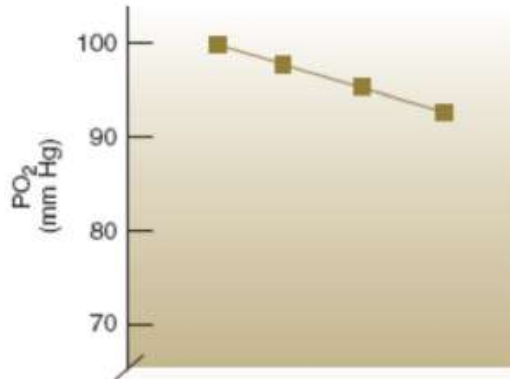
CO<sub>2</sub> from Krebs cycle stimulates ventilation



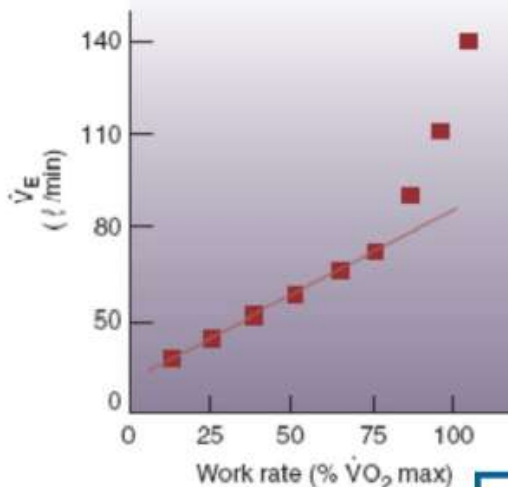
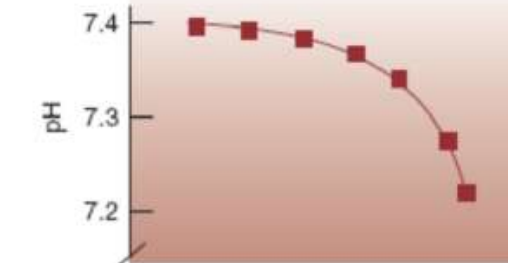
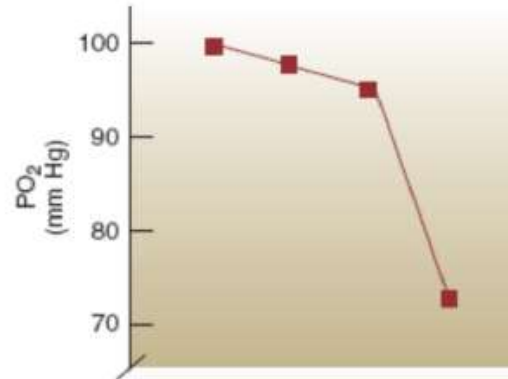


# UNE MEME REPONSE VENTILATOIRE A L'EXERCICE ENTRE DEUX POPULATIONS?

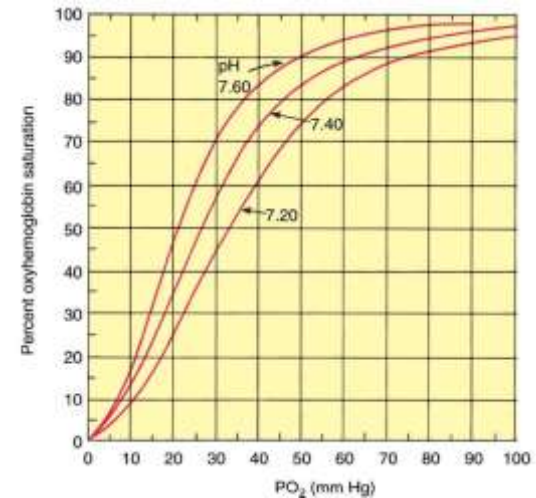
"Untrained Student"



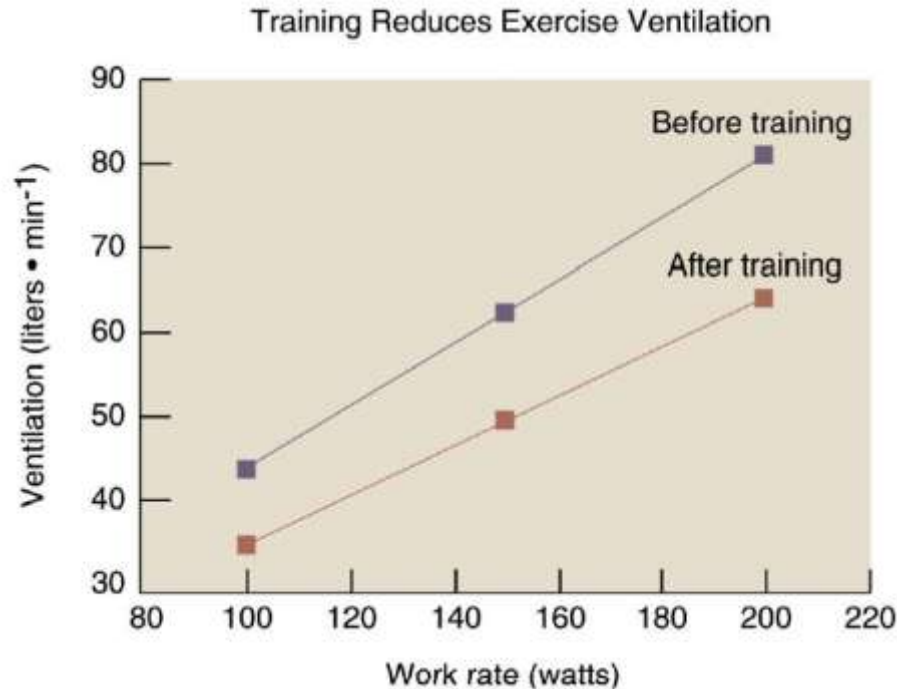
"Elite, Trained Runner"



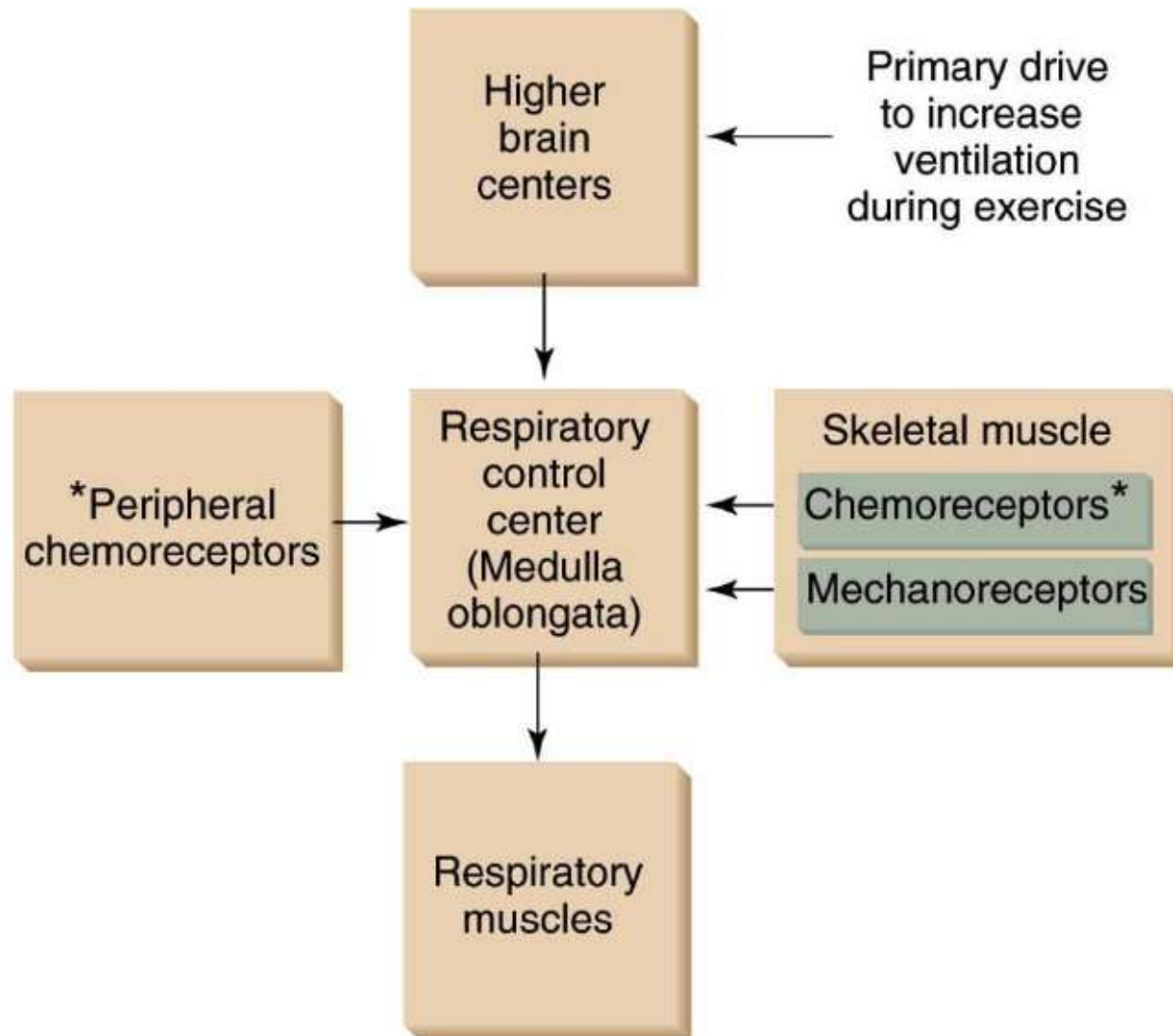
- Baisse de 30 à 40 mmHg à proximité de l'intensité maximale = hypoxémie
  - Rapport ventilation/perfusion
  - Réduction de la phase d'échange au niveau des capillaires pulmonaires en raison d'un débit cardiaque élevé
- Baisse du pH sanguin plus tardive



- Seuil ventilatoire à un % de  $\dot{V}O_2$  max plus élevé



- Pas d'effet sur la structure du poumon
- La ventilation est plus faible pour un même exercice sous maximal après entraînement. Par quels mécanismes?
  - Evolution des volumes et capacités pulmonaires ( $\uparrow V_t$ )
  - Diminution acide lactique ( $2 \text{ acides lactiques} \rightleftharpoons 2\text{H}^+ + 2 \text{ Lactates}$ )
  - Moindre feedback musculaire



\*Act to fine-tune ventilation during exercise

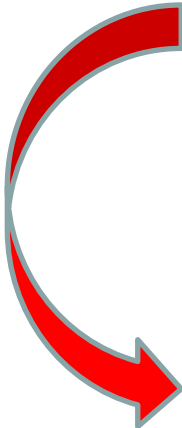




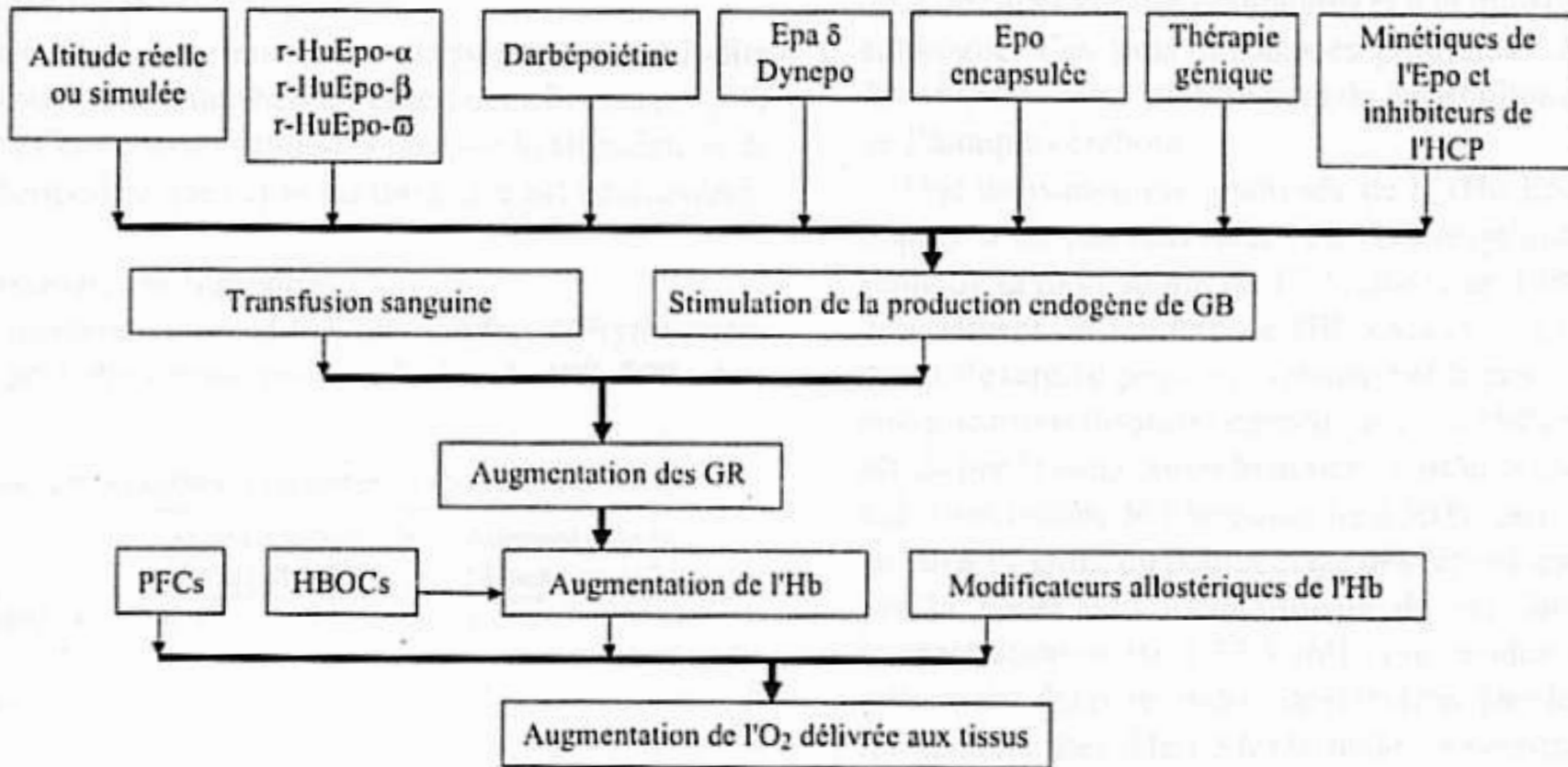
Pour tirer partie de l'oxygène, l'organisme doit le capter dans l'air, l'apporter jusqu'aux muscles (entre autres) et l'utiliser au sein des mitochondries.

Cette utilisation peut être limitée au niveau:

- 1) du couloir aérien qui mène de l'atmosphère jusqu'aux alvéoles pulmonaires
- 2) du passage entre l'air pulmonaire et le sang
- 3) du transport par le sang, des poumons aux capillaires proches des muscles**
- 4) du passage des capillaires sanguins aux mitochondries
- 5) de l'utilisation de l'oxygène au niveau des mitochondries



99% de l'O<sub>2</sub> transporté l'est en association avec une protéine contenue dans les érythrocytes (globules rouges): l'hémoglobine.





Distinction entre EPO (3 chaînes glycosylées/165 Acides Aminés (AA)/30,4 kDa) et rHu-EPO (Recombinant Human Erythropoïetin)

- **1983**: découverte du gène encodant la fabrication par le laboratoire Californien AMGEN (aujourd'hui sponsor du Tour de Californie)
- **1989**: Autorisation de mise sur le marché (AMM) de la NESP (Novel Erythropoïetin Stimulating protein). Principe de 3 cures par semaine pendant 3 semaines

Développement de nombreux autres types d'EPO de synthèse

1<sup>ere</sup> génération: epoïetin alpha=EPREX (UE) / EPOGEN (US) / PROCRIT / EPOGIN

epoïetin beta=RECORMON (FR) / NEORECORMON (UE)

epoïetin delta=DYNEPO / GA-EPO (« EPO biosimilaire »)

epoïetin omega=EPOMAX / HEMAX (arrêt production)

2<sup>ème</sup> génération: darbepoïetin alpha=NESP (ou ARANESP)

3<sup>ème</sup> génération: CERA (Continuous Erythropoietin Receptor Activator)=CERA

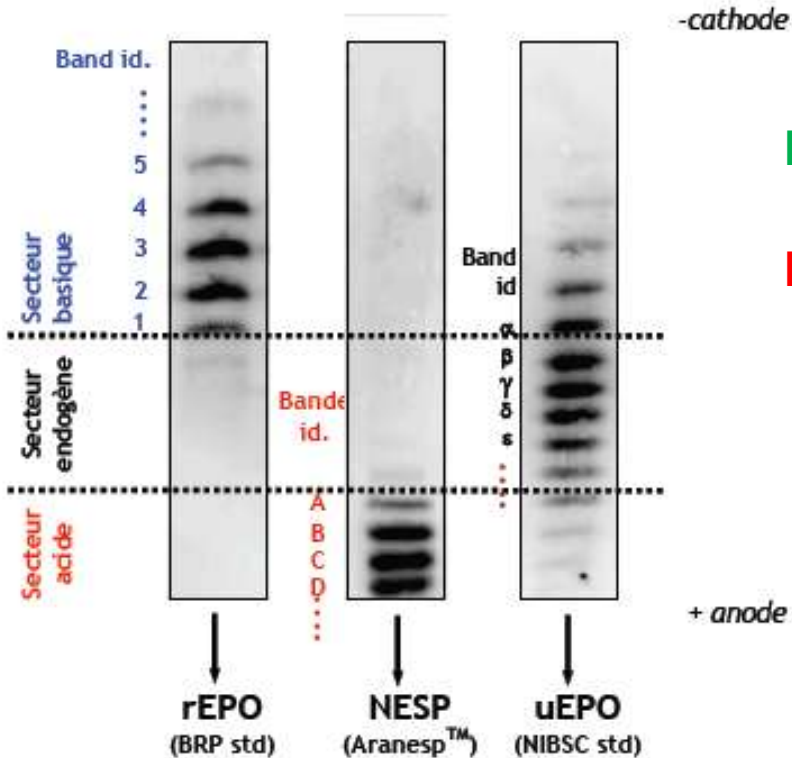
(une cure pour une période de 3 semaines)

4<sup>ème</sup> génération: EMP (Erythropoïetin Mimetic Peptide)= HEMATIDE (« EPO synthétique »)

5<sup>ème</sup> génération?:



- **2000**: première utilisation du test urinaire de dépistage de la rHu-EPO aux JO de Sydney 2000 (isoélectrofocalisation double blot associée à une détection chimiluminescente)



Fenêtre de détection comprise entre 24 et 96h

Effets possibles jusqu'à 21j

L'évaluation de l'image obtenue est basée sur l'application consécutive des :

- critères d'acceptation
- critères d'identification
- critères de stabilité

Effet retroactif code mondial / LA?



- **2009:** soit 20 ans après la première AMM (marché « santé » 3,27 Milliards pour Aranesp en 2005 versus « sport » 60 Millions)

- 1) The effects of microdose recombinant human erythropoietin regimens in athletes.  
[Ashenden M](#), [Varlet-Marie E](#), [Lasne F](#), [Audran M](#).

This study appraised the veracity of claims that athletes can evade doping controls by injecting microdoses of recombinant human erythropoietin (rHuEPO), which rapidly disappear from the circulation. **We confirmed that microdosing can reduce the window of detection to as little as 12-18 hours post-injection**, suggesting that authorities must adopt appropriate counter measures.

- 2) **Pas de sanction possible liées à la prise de Dynepo** (r-Hu-Epo "2ème génération") avant la modifications des standards internationaux de janvier 2007 (« bandes basiques à 80% »)

- 3) Détection des EPO type CERA (r-Hu-Epo "3ème génération")

- 4) Détection des EPO génériques (fin du brevet l'epoïetin alpha en 2004 et en 2006 pour l'epoïetin beta)

## Méthodes directes

**Principe:** mise en évidence de la présence dans l'organisme de substances exogènes ou d'un taux anormal de substances endogènes

**Intérêt:** potentialité à détecter facilement les substances xénobiotiques

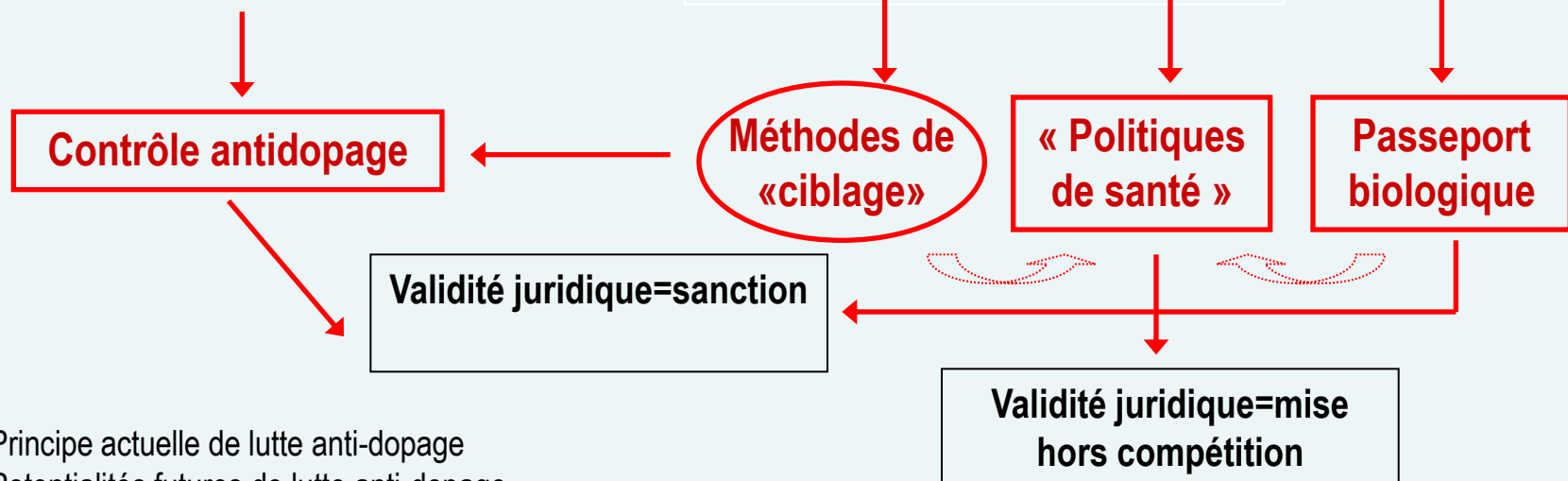
**Limites:** rapport entre demi-vie des substances et persistance des effets dopants / difficulté en cas d'homologie parfaite entre les substances utilisées et la présence endogène au niveau de l'organisme

## Méthodes indirectes

**Principe:** recherche des substances endogènes ou marqueurs biologiques/physiologiques qui varieraient au-delà du domaine de leurs valeurs physiologiques normales

**Intérêt:** potentialité d'application sur l'ensemble des méthodes et substances dopantes, actuelles et en devenir (dopage génétique)

**Limites:** choix des marqueurs / établissement des normes de variation statistique





- **Low-to-moderate intensity exercise**
  - Pulmonary system not seen as a limitation
- **Maximal exercise**
  - Historically not thought to be a limitation in healthy individuals at sea level
    - New evidence that respiratory muscle fatigue does occur during high intensity exercise ( $>90\%$   $\text{VO}_2$  max)
  - May be limiting in elite endurance athletes
    - 40–50% experience hypoxemia



- **No effect on lung structure and function at rest**
- **Normal lung exceeds demand for gas exchange**
  - Adaptation is not required for the lung to maintain blood-gas homeostasis
- **One exception: Elite endurance athletes**
  - Failure of lung to adapt to training results in hypoxemia





- **Do respiratory muscles fatigue during exercise?**
  - Historically believed that respiratory muscles do not fatigue during exercise
  - Current evidence suggests that respiratory muscles do fatigue during exercise
    - Prolonged (>120 minutes)
    - High-intensity (90–100%  $\dot{V}O_2$  max)
- **Do respiratory muscle adapt to training?**
  - Yes!
    - Increased oxidative capacity improves respiratory muscle endurance
    - Reduced work of breathing



- **Chronic obstructive lung disease (COPD)**
  - Increased airway resistance
    - Due to constant airway narrowing
  - Decreased expiratory airflow
- **Includes two lung diseases:**
  - Chronic bronchitis
    - Excessive mucus blocks airways
  - Emphysema
    - Airway collapse and increased resistance
- **Increased work of breathing**
  - Leads to shortness of breath
  - May interfere with exercise and activities of daily living



- **Dans tous les cas (en fonction notamment du stade de la maladie) le maintien d'un minimum d'activité physique est à favoriser.**
- **La pratique d'une activité physique régulière influence bénéfiquement l'état des patients.**
- **Comme pour un athlète de haut-niveau, la pratique et sa programmation doivent suivre trois règles simples:**
  - **Progressivité**
  - **Régularité**
  - **Diversité**



*Athletes For Transparency*

# ENTRAINEMENT DE LA VENTILATION A U REPOS: POWER BREATHE®





[www.ameliorersperformance.com](http://www.ameliorersperformance.com)