

Bulletin d'Informations de l'Antenne Médicale Midi-Pyrénées de Prévention du Dopage

Centre Pierre-Dumas

2008, 3, (3), 7-10

Antenne Médicale Midi-Pyrénées de Prévention du Dopage (AMPD)
du Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Centre Pierre-Dumas
Professeur Jean-Louis Montastruc, Faculté de Médecine,
37, allées Jules Guesde, 31000 Toulouse
Tel : 05 61 77 79 83 ♦ Fax : 05 61 77 79 84 ♦ Courriel : dopage.toulouse@cict.fr
Site Internet : <http://www.chu-toulouse.fr/spip.php?rubrique597>

REFLEXIONS SUR LA DEFINITION DU DOPAGE

Professeur Jean-Louis Montastruc
Pharmacologue

Il est intéressant de comparer les définitions successives du dopage depuis celle d'Uriage en 1963 jusqu'à la version actuelle (datant de 2005).

Selon la définition d'Uriage, on considère comme dopage « l'utilisation de substances destinées à augmenter artificiellement le rendement en vue ou à l'occasion de la compétition, ce qui peut porter préjudice à l'éthique sportive et à l'intégrité physique et psychique de l'athlète ».

La définition actuelle indique que « le dopage sportif est défini par l'utilisation au cours des compétitions, des manifestations sportives, ou en vue d'y participer, de substances ou de procédés de nature à modifier artificiellement la performance et inscrits sur une liste déterminée par arrêté ».

Entre ces deux versions, on retrouve plus que des simples évolutions de forme rédactionnelle. La première insiste sur la notion de triche (« préjudice à l'éthique sportive ») et de danger (« préjudice à l'intégrité physique et psychique ») en incluant toute substance (ou procédé) sans autre détail. Au contraire, la seconde rédaction s'avère plus pragmatique, se retranchant derrière la notion de « liste » définie à l'avance.

Alors, comment doit-on considérer un athlète passant plusieurs heures dans des caissons « hypoxiques » ? Non dopé* selon la définition actuelle (puisque les caissons ne figurent pas sur la fameuse liste) ou tricheur selon Uriage ?

Cette ambiguïté persistante illustre la différence entre conduite dopante et notion stricte d'utilisation de substances interdites (d'après thèse Paul Berthe, Faculté de Médecine de Toulouse, 6 octobre 2008, N° 1048).

*Pour nous, évidemment, le recours aux caissons hypoxiques par les sportifs sans justification médicale constitue un dopage.



RELATION ENTRE SUDAFED®, CATHINE ET DOPAGE

Docteur Ana Senard
Médecin de l'Antenne

Lors d'un contrôle antidopage, un sportif "enrhumé" qui prend du Sudafed° présente un taux de cathine de 15 ug/ml et à son grand étonnement le contrôle est positif !!!



Le Sudafed ° est un médicament indiqué dans le traitement symptomatique de la congestion nasale au cours des affections rhinopharyngées aiguës de l'adulte (à partir de 15 ans). Dans sa composition, on retrouve de la pseudo-éphédrine, 60mg par comprimé. La pseudo-éphédrine est un des métabolites de l'éphédrine, les autres métabolites étant la phénylpropanolamine et la norpseudo-éphédrine. Toutes ces catécholamines (sympathomimétiques), souvent présents dans les préparations contre le rhume des foins et les refroidissements, peuvent s'utiliser sans prescription médicale. Prises aux posologies indiquées dans le codex, elles ne sont pas des dopants mais peuvent induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage. La pseudo-éphédrine est partiellement métabolisée dans le foie par N-déméthylation en norpseudo-éphédrine (métabolite actif). La cathine est la D-norpseudo-éphédrine, isomère de la norpseudo-éphédrine.

La demi-vie d'élimination plasmatique de la pseudo-éphédrine est de 5,5 h. Les concentrations d'éphédrine et des alcaloïdes apparentés présents dans l'urine à prendre en compte par les laboratoires lors d'un contrôle antidopage sont :

- cathine (D-norpseudo-éphédrine) < 5 µg/ml ; éphédrine < 10µg/ml ; méthyléphédrine < 10µg/ml ; phénylpropanolamine (noréphédrine) < 25µg/ml ; pseudo-éphédrine < 25µg/ml. Au-delà de ces seuils, le contrôle est positif.

Un taux dans les urines de cathine > à 5µg/ml, chez un sportif lors d'une compétition peut faire penser :

-soit à un apport de cathine par la prise des feuilles de Kath (catha eludis), plante de la famille des célastracées originaire de l'Afrique orientale et la péninsule arabique, connue par ses effets stimulants et euphorisants et contenant les principes actifs alcaloïdes, cathinone et cathine.

-soit à la prise des médicaments comme l'Actifed° ou Sudafed° etc. qui contiennent la pseudo-éphédrine.

Les effets recherchés par les sportifs avec la prise de ces médicaments stimulants du système nerveux central et du système sympathique sont une diminution de la sensation de fatigue et une action psychostimulante.

LE VILAROID®, UN COMPLEMENT ALIMENTAIRE SANS DANGER ?

Docteur Ana Senard

Médecin de l'Antenne

L'AMPD a reçu un appel concernant un jeune homme de 39 ans hospitalisé présentant principalement une insuffisance rénale et une altération du bilan hépatique. Il dit avoir pris des fortes doses du Vilaroid® dans le contexte de son activité sportive, le culturisme. Ce produit peut-il être à l'origine des effets indésirables et d'une situation de dopage ?



Le Vilaroid ® est proposé en tant que « complément nutritif naturel plus efficace que les stéroïdes et sans effets secondaires ». Il a été développé par l'Institut Australien des Sciences Physiologiques. Dans sa composition, on trouve piqûre de vigne, dioscorea villosa et des excipients, tels que du Mg, de la cellulose et du stéarate.

La piqûre de vigne est la dénomination française du nom anglais : puncture vine, bulhead, caltrop, goathead et correspond au nom latin de Tribulus Terrestris (famille des zygophyllacées). Il s'agit d'une plante vivace tropicale trouvée surtout en Inde mais aussi en Chine et en Afrique, en médecine chinoise et ayurvédique pour « améliorer la fertilité et traiter les dysfonctions sexuelles... ». Elle est riche en éléments actifs tels saponines, alcaloïdes, flavonoïdes, etc. Ce sont les saponines (surtout la protodioscine) qui seraient au cœur des effets bénéfiques. Il n'y a pas de travaux scientifiques montrant que le tribulus terrestris déterminerait une libération accrue de LH de façon naturelle et ainsi augmenterait la production de divers stéroïdes hormonaux (dont la DHEA, la testostérone et les œstrogènes) améliorant ainsi les performances.

La Dioscorea Machostachya Villosa est le nom botanique de la plante connue en français comme igname sauvage et en anglais comme Wild Yam. Plante de la famille des dioscoracées, elle se trouve dans le centre de l'Amérique du Nord et au Mexique. Utilisée dans le traitement de l'hyperlipidémie et pour soulager les symptômes de la ménopause, on lui attribue aussi un effet stimulateur biliaire. Surtout, son intérêt tourne au tour du fait qu'elle serait riche en diosgénine et en dioscine pouvant se transformer en DHEA (déhydroépiandrostérone), en progestérone et en œstrogènes. Encore une fois, aucun travail scientifique n'appuie ces théories fumeuses. A fortes doses, cette plante peut provoquer des vomissements et des troubles digestifs.

Le Vilaroid ® bénéficie d'une publicité comme un produit « sans risque ». Différents travaux suggèrent le contraire. Aslani et al. (Vet Res Commun 2003) montrent que des fortes doses de Tribulus Terrestris, données dans l'alimentation des moutons, déterminent l'apparition de cristaux dans les conduits biliaires et rénaux provoquant une dégénérescence hépatocellulaire, une nécrose tubulaire rénale et une nécrose cardiaque. Les travaux de Wojcikowski et al (Nephrology 2008) montrent "in vitro" que la dioscorea villosa entraîne une toxicité sur la lignée épithéliale tubulaire (NRK52E) et induit la différenciation des cellules épithéliales en cellules mésenchymateuses et donc une fibrose rénale. Cette plante aurait aussi, chez le rat et à long terme (plus de 28 jours), des effets pro-inflammatoires hépatiques. Si à toutes ces données on ajoute le fait que certaines publicités sur Internet vendent le Vilaroid® comme "Vilaroid® Ignane Sauvage", avec une indication supplémentaire : "contient de l'extrait identique à un stéroïde de synthèse, le méthandriol dipropionate", (laissant supposer que le flacon contiendrait des androgènes anabolisants), la boucle est bouclée !!!

En conclusion, le Vilaroid® n'offre pas des caractéristiques alléguées de stimulant « naturel » de la testostérone ou de l'amélioration des performances sportives. Il faut avertir les consommateurs des potentiels effets hépato- et néphrotoxiques et les mettre en garde sur les effets d'autres produits (type anabolisant) qui pourraient être ajoutés.

LA FAMILLE DES ERYTHROPOÏÉTINES DANS TOUS SES ETATS !

Docteur Ana Senard

Médecin de l'Antenne

L'érythropoïétine (EPO) humaine est une hormone sécrétée par des cellules fibroblastiques péri-tubulaires rénales et à un degré moindre par le foie, chez tous les êtres humains en bonne santé. Sa



production est régulée par la quantité d'oxygène endogène, une diminution de l'oxygénation tissulaire (hypoxie) déterminant une production supplémentaire d'EPO par le rein. L'EPO stimule l'érythropoïèse (production dans la moelle osseuse des globules rouges ou érythrocytes) et augmente ainsi le taux de globules rouges sanguin améliorant le transport d'oxygène vers les tissus.

La biotechnologie a permis, dans les années 80, l'expression et l'identification du gène de l'EPO. A partir de cet instant, apparaissent les EPO fabriquées de façon synthétique ou EPO recombinantes : rHuEPO, destinées à traiter l'anémie chez les insuffisants rénaux.

Dès 1988, deux formes de rHuEPO sont disponibles comme agents pharmacologiques : les époétines alpha et bêta, dites de 1ère génération (Eprex® : époétine alpha ; Neorecormon®, époétine bêta). Ces EPO sont fabriquées à partir de cellules animales (ovaires de hamster chinois). Plus tard, une époétine delta (Dynepo®) sera commercialisée : c'est une rHuEPO issue des techniques recombinantes fabriquée à partir de cellules humaines tumorales (donc proche de l'EPO endogène).

En 2001, apparaissent les rHuEPO de 2ème génération, les NESP (Novell Erythropoiesis Stimulating Protein) ou EPO retard : il s'agit de la darbépoétine alpha (Aranesp®). NESP est le premier activateur à longue durée d'action de l'érythropoïèse avec une activité biologique accrue "in vivo".

Quelles sont les différences entre ces deux générations d'EPO ?

L'EPO humaine est une glycoprotéine de 30 kDa contenant 165 acides aminés à laquelle sont liées quatre chaînes d'hydrate de carbone contenant chacune entre 2 et 4 molécules d'acide sialique. Il existe plusieurs isomorfes d'EPO définies par le nombre de molécules d'acide sialique (entre 4 et 14), leur comportement biologique, l'affinité pour leur récepteur et leur demi-vie.

Les rHuEPO de 1ère génération, alpha et bêta, en raison de leur teneur plus élevée en acide sialique (9 à 14 molécules) et les isomorfes recombinantes synthétiques possèdent une plus longue demi-vie que l'EPO humaine.

Les rHuEPO de 2ème génération, NESP, darbépoétine alpha, se distinguent par la présence de 22 molécules d'acide sialique pour un poids moléculaire supérieur aux rHuEPO de 1ère génération, ce qui leur confère une meilleure stabilité et une plus longue demi-vie. Ainsi, la demi-vie après une injection sous-cutanée de darbépoétine alpha est de 50 heures, donc le double de la demi-vie des rHuEPO de 1ère génération.

Nom	Génération	Chaînes d'hydrates de carbone	Molécules d'acide sialique	Poids (kDaltons)	Hydrates de carbone
HuEPO alpha et bêta	1ère	3	14	30	40 %
NESP, darbépoétine alpha	2ème	5	22	37	51 %

Lors du Tour de France 2008, on a évoqué une *troisième génération des EPO*, les C.E.R.A (Continuous Erythropoïétin Recepteur Activator). Celles-ci ont été détectées dans le sang de sept coureurs grâce à un nouveau test mis au point par le laboratoire de Châtenay-Malabry. Commercialisée en France sous le nom de Mircera®, il s'agit du Méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta, c'est à dire la conjugaison d'une protéine produite par la technique de l'ADN recombinant dans l'ovaire de hamster chinois et d'un Méthoxy polyéthylène glycol (PEG), avec un poids moléculaire de 60 kDa. Cette EPO de 3ème génération se caractérise par son activation en continu des récepteurs de l'érythropoïétine et sa grosse taille moléculaire lui permettant d'être active plus longtemps dans le sang qu'une rHuEPO de 1ère ou 2ème génération. Cette durée de vie prolongée permet de limiter le nombre d'injections à une fois tous les 15 jours ou une fois par mois (alors que les autres EPO nécessitent une injection plusieurs fois par semaine). Ces EPO de 3ème génération peuvent représenter une tentation dans le monde du dopage surtout qu'elles semblent plus efficaces à long terme, plus silencieuses lors des contrôles et présentent moins d'inconvénients de transport (moins d'injections...).

Les effets indésirables des rHuEPO sont rarement mentionnés quand on parle du dopage. Pourtant, les études CHOIR (Correction on Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency) et CREATE (Cardiovascular Risk reduction by Early Anemia Treatment with Epoetin beta) suggèrent que "l'érythropoïétine humaine recombinante (rHuEPO), administrée aux patients en insuffisance rénale, accroît le risque de complications cardiovasculaires (décès, infarctus, AVC) lorsque les valeurs de hémoglobine atteintes dépassent 120g/L". Les mêmes risques cardiovasculaires sont signalés dans le cas de l'utilisation des rHuEPO en Oncologie mais, en plus, il y aurait un risque de stimuler la croissance tumorale et donc une majoration du risque cancérogène.

On parle déjà des érythropoïétines de 4ème génération, capables de stimuler la production naturelle de l'EPO endogène...

La première Formation Universitaire sur la Prévention du Dopage, organisée par notre Antenne le 9 novembre 2007, a été très suivie. La qualité scientifique et pédagogique ainsi que les choix des sujets abordés nous incitent à renouveler cette expérience le vendredi 12 décembre 2008.

**Inscrivez-vous en nous contactant !
Courriel : dopage.toulouse@cict.fr**

CENTRE PIERRE-DUMAS
ANTENNE MEDICALE MIDI-PYRENEES
DE PREVENTION DU DOPAGE
(AMPD)

EQUIPE

Professeur J.L. Montastruc : Pharmacologue, Responsable
Professeur L. Schmitt : Psychiatre, Conseiller
Professeur D. Rivière : Médecin du Sport, Conseiller
Docteur A. Senard : Médecin de l'Antenne
Docteur O. Humenry-Crampes : Médecin du Sport
Docteur G. Mesplé : Pharmacologue, Intervenant extérieur
Docteur F. Durif : Psychiatre, Intervenant extérieur
Monsieur J-R. Dalle : Psychologue, Intervenant extérieur

MISSIONS

Informer sur les médicaments autorisés pour les sportifs et sur la santé

Prévenir des effets indésirables des produits dopants

Accueillir les sportifs nécessitant aides et soins

TEL : 05 61 77 79 83

FAX : 05 61 77 79 84

COURRIEL : dopage.toulouse@cict.fr

**POUR RECEVOIR CETTE
LETTRE, ECRIVEZ-NOUS A :
dopage.toulouse@cict.fr**

D'autres informations ?

- www.bip31.fr : Bulletin d'Information de Pharmacologie du Service de Pharmacologie Clinique du CHU de Toulouse et du Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance (CRPV)
- www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/bulletinnoyembre_1998.pdf : Bulletin d'Information du Centre Midi-Pyrénées d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP)