

Centre Pierre-Dumas

Bulletin d'Informations de l'Antenne Médicale Midi-Pyrénées de Prévention du Dopage et des Conduites Dopantes

2012, 8, (2), 11-18

Antenne Médicale Midi-Pyrénées de Prévention du Dopage (AMPD) et de Conduites Dopantes
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 52 69 15 ou 05 61 14 56 46 ♦ Fax : 05 61 77 79 84 ♦ Courriel : dopage.toulouse@cict.fr
Site Internet : <http://www.chu-toulouse.fr/spip.php?rubrique597>

« La plus grande sottise de l'homme, c'est d'échanger sa santé contre n'importe quel avantage... ».
Arthur Schopenhauer, philosophe allemand (1788-1860)

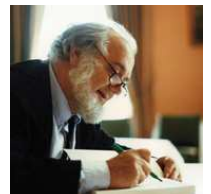
UNE CLASSIFICATION DES PRODUITS DOPANTS

Professeur Jean-Louis Montastruc

Directeur de l'Antenne Médicale Midi-Pyrénées de Prévention du Dopage



L'Académie Nationale de Médecine a publié en 2012 sous la plume des Professeurs Michel Rieu et Patrice Queneau un rapport intitulé « La Lutte contre le Dopage : un enjeu de Santé Publique ». Dans ce document fort riche, les auteurs présentent une classification originale des produits et médicaments dopants en 3 catégories <http://www.academie-medecine.fr/Upload/SportDopage1.pdf> :



1. *Ceux qui augmentent la charge de travail* supportable en masquant les signaux physiologiques d'alerte (fatigue, douleurs, ...) : amphétamines et dérivés, « narcotiques » (morphiniques, cocaïne, cannabis), glucocorticoïdes.
2. *Ceux qui stimulent les capacités aérobies* : érythropoïétine (EPO) ou transfusions sanguines, utilisés notamment dans les sports d'endurance.
3. *Ceux qui majorent la masse musculaire* : hormone de croissance, androgènes, agonistes beta 2-adrénergiques retrouvés dans les sports où la force explosive est primordiale (sprint, haltérophilie, ...).

Les associations sont très et trop fréquentes, conduisant notamment à une addiction voire à une potentialisation des risques.

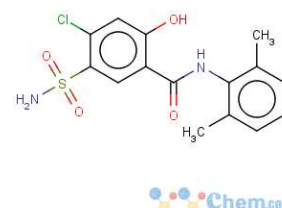
FRANK SCHLECK, LES DIURETIQUES ET LE PHARMACOLOGUE

Professeur Jean-Louis Montastruc

Directeur de l'Antenne Médicale Midi-Pyrénées de Prévention du Dopage

On explique habituellement l'utilisation des diurétiques comme produit dopant de plusieurs façons. Tout d'abord la contamination accidentelle, certains compléments alimentaires contenant des diurétiques, ce qui leur vaut d'être appréciés des culturistes en phase de « séchage » ou simplement des personnes voulant perdre du poids. La deuxième possibilité concerne le dopage pondéral dans les sports (boxe, judo, aviron) où le poids est important. Le troisième cas de figure est plus classique : il correspond à l'effet masquant des diurétiques. Ces médicaments en augmentant le volume des urines vont diluer les autres produits dopants qui ainsi peuvent passer inaperçus (ou moins aperçus !) au contrôle.

La dernière possibilité nous est apprise par la lecture d'un texte de Sports et Vie (2012, 134, 56). Le xipamide (diurétique hypokaliémant benzothiadiazine, inhibiteur du co-transporteur sodium chlore, plus commercialisé en France en 2012) consommé par le cycliste Frank Schleck au cours du tour de France 2012, en plus de ses propriétés diurétiques, favoriserait indirectement la production de globules rouges [par inhibition de la dégradation de l'HIF-1 (Hypoxia Induced Factor-1)] et améliorerait également l'oxydation des graisses (il serait un agoniste du récepteur A3 de l'adénosine et peut-être même de l'AMP kinase comme l'AICAR ou le GW 1516 bien connus dans les milieux du dopage).



Voilà comment le champion cycliste a appris certains éléments au pharmacologue signataire de ces lignes. Il n'est pas sûr que ce pharmacologue puisse en apprendre autant sur le cyclisme au champion luxembourgeois ! Les cyclistes et leur entourage connaissent bien la pharmacologie !

PHARMACOGENETIQUE-CODEINE ET DOPAGE

Docteur Ana Senard

Médecin de l'Antenne



Lents, rapides, ultrarapides... nous pourrions penser à des sportifs participant à un marathon ! En réalité il s'agit des « circuits » de transformation de la codéine dans le corps humain. Comme nous le verrons, ces différentes vitesses de transformation vont conditionner le résultat de la « course de la codéine » !

Les sportifs, sont confrontés à des situations de douleur physique. La dépasser fait partie de leur entraînement pour repousser les limites. Dans certains cas, ils ont recours aux antalgiques centraux faibles (Palier II) comme la codéine avec, parfois, une forte consommation de cette substance surtout sous forme associée à du paracétamol (1,2).

Cependant, les sportifs peuvent aussi détourner l'usage de la codéine (et donc de la morphine) à des fins de dopage. Les sports les plus touchés seraient la boxe et la lutte afin de mieux encaisser les coups et le cyclisme, notamment pour soulager les douleurs lombaires ou pour diminuer la souffrance due à l'effort musculaire très intense avant l'arrivée. Les autres sports sont également touchés : il faut faciliter les performances ou continuer une épreuve malgré une blessure. Les morphiniques peuvent également être utilisés pour pallier aux effets secondaires des excitants comme les amphétamines. (3, 4). Utilisés à des doses supra thérapeutiques, il existe un risque de dépendance et de sevrage lors d'un arrêt brutal.

Dans l'histoire du dopage, le premier homme décédé a été le Gallois Arthur Linton en 1896, 15 jours après sa participation à Bordeaux-Paris. La thèse officielle évoqua une fièvre typhoïde. Il semble, en fait, que le coureur ait été victime d'un mélange à base de morphine administré par son soigneur.

Actuellement, le choix des médicaments contenant de la codéine est assez large. En France plus de 60 spécialités pharmaceutiques sont commercialisées sous différentes formes galéniques (comprimés, sirop, gouttes) et utilisées dans deux indications principales : la toux non productive gênante et la douleur. Dans cette dernière indication, la codéine est souvent associée au paracétamol ou à l'aspirine. Les formes pharmaceutiques contenant une quantité de codéine supérieure à 25 mg par comprimé se trouvent sur la liste I : (« Liste des substances vénéneuses auxquelles sont inscrits un grand nombre de principes actifs médicamenteux en fonction des risques directs pour la santé lors d'une utilisation incorrecte ; La liste I se caractérise par un cadre rouge sur le

conditionnement du médicament : produit dit « toxique » comprend les substances aux risques les plus élevés ») et leur délivrance nécessite une ordonnance renouvelable, sauf mention contraire du prescripteur. Si la concentration de codéine est égale ou inférieure à 25 mg par dose, le médicament est accessible sans ordonnance.

Dans le cas d'un sportif, une prescription médicale pourrait s'avérer importante lors d'un contrôle antidopage. En effet, la codéine, comme nous verrons plus tard, est métabolisée en morphine. La codéine ne fait pas partie de la liste des substances et méthodes interdites à la différence de la morphine. Cette dernière se trouve dans le groupe des substances « narcotiques, S7 », interdites seulement en compétition et elle fait partie, selon l'Agence Mondiale Antidopage (AMA) (5), des substances à seuil. Lors d'un contrôle antidopage, sa présence dans les urines du sportif, à une concentration supérieure à 1,2 µg/ml est considérée comme un résultat anormal. Dans le cas où ce résultat est en rapport avec une éventuelle prise de codéine, il sera nécessaire de justifier sa prise ainsi que de quantifier l'élimination de la codéine et ses métabolites comme la morphine, dans les urines. Dans ce cas de figure, le ratio morphine/codéine devra être inférieur à 1.

Aux yeux de la loi, si la responsabilité ultime de toute substance incombe au sportif, le médecin a aussi un rôle très important dans la connaissance des implications des caractéristiques pharmacocinétiques voire pharmacogénétiques de la codéine chez un patient sportif.

La codéine est un opiacé, une substance issue de l'opium. Les opiacés regroupent l'ensemble des dérivés de l'opium extraits du pavot (*Papaver somniferum*), soit une quarantaine d'alcaloïdes repartis en deux groupes principaux :

- les phénanthrènes : morphine (10-20 %), codéine (0,5%), thébaïne (0,2 %)
- les isoquinoléines : papavérine (0,4-1 %), noscapine (0,2-0,5%), narcéine (< 0,2 %), landanodine (< 0,2 %).

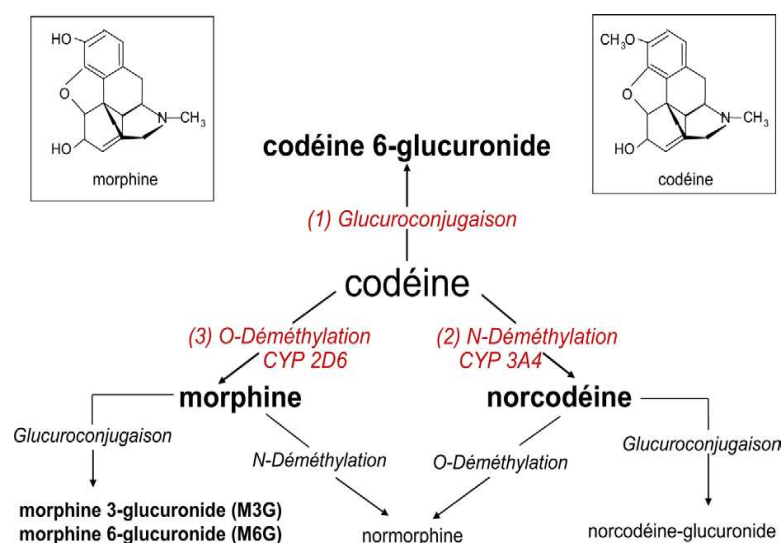
Les structures de la codéine et de la morphine sont très proches et ne se différencient par un groupe méthyle sur l'hydroxyle en C3.

Cependant, l'affinité de la codéine pour les récepteurs opioïdes est inférieure à la morphine et en conséquence son action pharmacodynamique est plus faible.

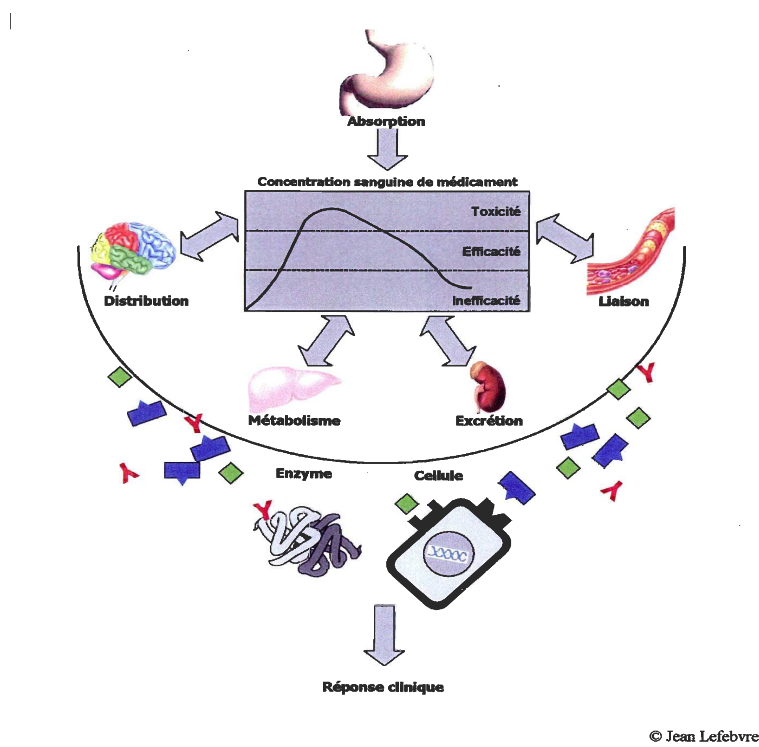
Quels sont les « circuits » de métabolisation de la codéine ?

Une fois administrée par voie orale, la codéine est bien absorbée au niveau intestinal et la concentration plasmatique maximale est atteinte en 60 min avec une demi-vie de 3 heures.

Son métabolisme s'effectue surtout au niveau hépatique selon plusieurs voies : 60 % par glucuroconjugaison pour obtenir la codéine-6-glucuronide ; 20 % par N-Déméthylation pour obtenir normorphine, norcodéine et seulement 10 % par O-Déméthylation ayant comme résultat la formation de **morphine** (6).



Même si des études récentes parlent du rôle analgésique du métabolite principal de la codéine, la codéine-6-glucuronide (7), les propriétés pharmacodynamiques de la codéine seraient surtout dues à sa transformation en morphine. Or, ce métabolisme est déterminé par des facteurs génétiques. La pharmacogénétique étudie l'influence du génotype sur la variabilité de la réponse de chaque individu à un médicament. Donc, certains individus recevant une dose standard de médicament ne vont pas présenter la réponse attendue au médicament, mais soit une moindre efficacité, soit des effets indésirables ou nocifs.



Le métabolisme de la codéine en morphine se fait presque exclusivement par l'enzyme du cytochrome P450 2D6 (CYP2D6.). Le CYP2D6 est un polypeptide de 487 acides aminés soumis à un important polymorphisme génétique. Il existe une grande variation interindividuelle de l'activité enzymatique du CYP2D6 ce qui a de l'importance quand on sait que 25 % des médicaments actuels sont métabolisés par cette enzyme (antipsychotiques, certains antidépresseurs, anti-arythmiques, antiémétiques, bêtabloquants et opioïdes) (8, 9).

Selon l'activité du CYP2D6, on distingue : des métaboliseurs ultrarapides, des métaboliseurs rapides, des métaboliseurs intermédiaires et les métaboliseurs lents. Au moins 74 variant alléliques du gène CYP2D6 ont été signalés (10). De façon générale, le phénotype « métaboliseur lent » se retrouve chez 1 % des asiatiques, 5–10 % des caucasiens et jusqu'à 20 % des africains et afro-américains. Les métaboliseurs « ultrarapides » sont 2 % en Europe du Nord, 10 % autour du bassin méditerranéen et 30 % en Éthiopie. Chez les individus « lents », l'action analgésique de la codéine sera pauvre et chez les individus ultrarapides pourraient apparaître des effets indésirables (euphorie, sédation, rétention urinaire, constipation, nausées, vomissements, somnolence, vertiges, bronchospasme, syndrome douloureux abdominal aigu, dépression respiratoire...). L'étude de Kirchleiner (11) avec administration d'une dose unique de 30 mg de codéine, à des individus « métaboliseurs rapides » et à des « métaboliseurs ultrarapides » montre que il n'y aura pas les mêmes conséquences ni sur les effets thérapeutiques ni dans les concentrations de morphine dans le plasma ou dans les urines des deux groupes. Dans le groupe des « métaboliseurs ultrarapides » on retrouve une concentration plasmatique d'environ 50 % plus élevée de morphine et de ses dérivés glucuronides que chez les « métaboliseurs rapides ».

De surcroît, d'autres facteurs non génétiques interviennent également dans la variabilité du métabolisme de la codéine. Ainsi, la voie métabolique dépendant du cytochrome P450-3A4 peut être également influencée par l'association à d'autres médicaments (macrolides, antifongiques imidazoles) (12)

Lents, rapides, ultrarapides..., le bagage génétique de chaque sportif détermine la vitesse de métabolisation de la codéine en morphine, et donc la concentration de ces substances dans le sang et les urines. Même dans le sport, il s'avère nécessaire de tenir compte de cette variabilité interindividuelle. La pharmacogénétique permettrait de compléter l'interprétation des résultats des analyses des sportifs lors de concentrations anormales de morphine et l'étude de sa relation avec une prise préalable de codéine.

Bibliographie :

1. Elodie Delpuch « Corticoïdes en pratique sportive en Midi-Pyrénées ; enquête auprès d'éducateurs sportifs en formation ». Thèse pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie. Faculté de Pharmacie (N°2010-TOU3-2035). Université Toulouse III Paul Sabatier. Toulouse, le 27 septembre 2010
2. Philippe Tscholl, Juan M. Alonso, Gabriel Dollé, Astrid Junge and Jiri Dvorak. « The Use of Drugs and Nutritional Supplements in Top-Level Track and Field Athletes ». Am J Sports Med 2010 38: 1.
3. Mondenard Jean-Pierre. « Dictionnaire du dopage ». 2004, Masson
4. Gilbert Pepin, Nathalie Dubourvieux, Marjorie Chèze. « Opiacés et Opioïdes : usages, effets, dépistage, dosage ». Revue Française des Laboratoires, avril/mai 2000, No322 .
5. Agence Mondiale Antidopage. Liste de surveillance 2012. www.wada-ama.org
6. K.-H. Le Quan Sang, M. Levacher , J.-C. Thalabard. « Liens métaboliques entre la codéine et la morphine ». Science & Sports 20 (2005) 218–22.
7. Vree TB, Van Dongren RT, Koopman-Kimenai PM: « Codeine an- algesia is due to codeine-6-glucuronide, not morphine ». Int J Clin Pract 2000; 54:395–398),
8. Griese EU, Zanger UM, Brudermanns U, Gaedigk A, Mikus G, Morike K, Stuvén T, Eichelbaum M. « Assessment of the predictive power of genotypes for the in-vivo catalytic function of CYP2D6 in a German population. Pharmacogenetics ». 1998 Feb;8(1):15-26
9. Jean Lefebvre « Polymorphismes génétiques et variations interindividuelles de la réponse aux agents antihypertenseurs ». Thèse Doctorat en Pharmacie. Faculté des études supérieures de l'Université Laval.
10. Zhou SF. « Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: Part I ». Clin Pharmacokinet. 2009;48(11):689-723.
11. Kirchheiner J, Schmidt H, Tzvetkov M, Keulen JT, Lötsch J, Roots I, Brockmüller J. « Pharmacokinetics of codeine and its metabolite morphine in ultra-rapid metabolizers due to CYP2D6 duplication ». Pharmacogenomics J. 2007 Aug;7(4):257-65. Epub 2006 Jul 4. Department of Pharmacology of Natural Products and Clinical Pharmacology, University Ulm, Ulm, Germany. julia.kirchheiner@uni-ulm.de).
12. Gasche Y, et al. « Codeine intoxication associated with ultrarapid CYP2D6 metabolism ». N Engl J Med 2004;351(27):2827–30.)

UNE AUTRE MANIERE DE SE DOPER : LE « BOOSTING »

Nicolas BOUSCAREN, *Interne en Médecine*

Hôpitaux de Toulouse

Après la lecture d'un article du Monde du 24 Août 2012 j'ai été effrayé de voir jusqu'où le sport et la quête de la victoire pouvaient mener.

Nous allons parler de sportifs beaucoup moins célèbres et médiatisés que ceux que l'on a l'habitude de supporter et d'aduler. Et pourtant... Ils n'ont surement pas moins de mérite.

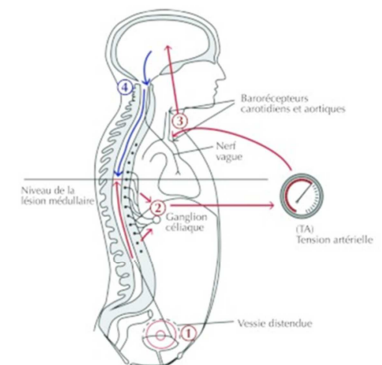
Ainsi les athlètes handicapés sont également confrontés au dopage. Il peut être chimique, génétique ou « technologique » comme chez les sportifs valides. Il existe cependant une autre forme de dopage spécifique à cette classe de sportifs et plus particulièrement aux traumatisés médullaires : « le boosting » ou « pourquoi se briser un orteil pour aller plus vite ? ».



Les paraplégiques, en plus d'une perte de sensibilité et de motricité, souffrent d'atteinte du Système Nerveux Autonome. Cela se traduit par des perturbations de la pression sanguine artérielle, de la fréquence cardiaque et du contrôle de la continence vésicale et rectale. Ainsi durant un effort physique, il y aura inadéquation entre les demandes de l'organisme et l'adaptation du Système Nerveux Autonome : absence d'accélération de la fréquence cardiaque, ou d'élévation de la pression sanguine artérielle avec finalement une baisse d'endurance et de la performance.

Une lésion médullaire de l'organisme au-dessus de la vertèbre T6 peut se compliquer dans certains cas d'une manifestation particulière : la dysréflexie autonome. Une induction volontaire de ce phénomène pathologique permet de lutter contre la baisse des capacités adaptatives de l'organisme à l'effort.

La dysréflexie autonome est déclenchée par un stimulus nuisible inférieur à la lésion médullaire (distension vésicale, constipation, points de pression, bas trop serrés...) qui active ensuite le système orthosympathique sans opposition. Le stimulus nuisible est transmis à la moelle épinière par des nerfs sensoriels intacts situés au-dessous de la lésion médullaire et active les nerfs orthosympathiques, ce qui cause une vasoconstriction massive et une pression sanguine artérielle (PSA) accrue. La PSA accrue est captée par des barorécepteurs dans l'arc carotidien et aortique et active les nerfs parasympathiques au-dessus de la lésion pour contrer



- ① Un fort stimulus sensoriel provenant d'un niveau inférieur à la lésion (p. ex. vessie distendue) est transmis à la moelle épinière.
- ② Les signaux transmis par la moelle épinière provoquent une activation massive des réflexes sympathiques, causant une vasoconstriction généralisée (impliquant les vaisseaux sanguins sympathiques) et se traduisant par une hypertension sévère.
- ③ Le cerveau détecte une hausse soudaine de la tension artérielle (par l'intermédiaire des signaux des barorécepteurs dans les vaisseaux aortiques et carotidiens acheminés dans les NC III et IX).
- ④ Le cerveau réagit et tente de contrôler la TA en envoyant des impulsions inhibitrices primaires descendantes du tronc cérébral par la moelle épinière (qui sont bloquées). Les impulsions qui passent par le nerf vague causent une bradycardie secondaire.

la réaction sympathique. Malheureusement, ceci ne règle pas la vasoconstriction, car la lésion médullaire empêche cette adaptation(1). Mais ceci permet aux handisports d'augmenter leur pression sanguine artérielle et leur consommation d'oxygène, d'améliorer l'apport sanguin aux muscles qui travaillent, et par conséquent d'améliorer leur performance.

Pour déclencher cette hyperréflexivité, les athlètes ont recouru à diverses pratiques auto mutilantes : blocage de sonde urinaire, compression testiculaire, fracture volontaire d'un ou plusieurs orteils, serrage excessif des bas de contention, administration de chocs électriques...

Ceci n'est pas dénué de risque : sueurs abondantes au-dessus du niveau de la lésion, maux de tête, congestion nasale, hypertension artérielle maligne, bradycardie importante, hémorragie intracrânienne...

Il s'agit bien d'une méthode de dopage, puisqu'on aboutit à une amélioration de la performance sportive. Cette méthode présente un risque pour la santé du sportif et s'avère contraire à l'esprit sportif. Elle est d'ailleurs interdite depuis 1994.

Une enquête réalisée par le Comité International Paralympique (IPC) de Mars 2007 à Février 2009 révélait que près de 17 % des athlètes interrogés avaient utilisé cette pratique au cours de l'entraînement et/ou de la compétition et que plus de 90% d'entre eux sont conscients d'un risque(2).

L'ironie du sort fait qu'un français a été disqualifié pour dopage avant les jeux paralympiques de Londres. Hayri Simsek n'a pas tenté de se « booster » en s'empêchant d'uriner, au contraire il a été contrôlé positif aux diurétiques (hydrochlorothiazide).

1. Milligan J, Lee J, McMillan C, Klassen H. Dysr flexie autonome. Can Fam Physician. 2012 août;58(8):e427-e432.
2. 120131183408508_Thompson_Autonomic_Dysreflexia_and_Boosting.pdf (Objet application/pdf) [Internet]. Consulté le 02 Octobre 2012
http://www.paralympic.org/sites/default/files/document/120131183408508_Thompson_Autonomic_Dysreflexia_and_Boosting.pdf

CENTRE PIERRE-DUMAS
ANTENNE MEDICALE MIDI-PYRENEES
DE PREVENTION DU DOPAGE
ET DES CONDUITES DOPANTES
(AMPD)

EQUIPE

Professeur Jean-Louis Montastruc : Pharmacologue, Responsable
Professeur Laurent Schmitt : Psychiatre, Conseiller
Professeur Daniel Rivière : Médecin du Sport, Conseiller
Docteur Ana Senard : Médecin de l'Antenne

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 52 69 15 OU 05 61 14 56 46

FAX : 05 61 77 79 84

COURRIEL : dopage.toulouse@cict.fr



Nous adhérons aux [principes de la charte HONcode](#).
[Vérifiez ici.](#)

**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/bulletinnovembre_1998.pdf : Bulletin d'Information du Centre Midi-Pyrénées d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP)