



Club des
cardiologues
du sport

LE DOPAGE AUJOURD'HUI

Avec la revue

CARDIO&SPORT

LA REVUE PRATIQUE DE LA CARDIOLOGIE DE L'EFFORT

N°41 - Novembre 2014

COMPRENDRE

Échocardiographie d'effort

Intérêt chez le sportif

IDÉES REÇUES

La fréquence cardiaque maximale

Mythe ou réalité ?

LE POINT SUR

Le dopage aujourd'hui

Quelles sont les formes
de dopage ?

ANALYSE D'ARTICLE

Pratique sportive chez le coronarien

Une activité trop intense
peut être délétère

ÉVÈNEMENT

Cœur et natation

Entretien avec le
Dr Jean-Claude Chatard



Camille Lacourt,
lors d'un
100 m papillon
(championnat de
France Élite 2014)

DOSSIER

Exercice et circulation sanguine (1^{re} partie)



Rhéologie du sang et exercice

- Aspects basiques de la rhéologie du sang
 - Exercice et viscosité sanguine
 - Exercice et rhéologie du globule rouge

Le dopage aujourd'hui

Quelles sont les formes de dopage ?

Le dopage ne se limite pas aux substances ergogéniques, il revêt de nombreux aspects. Le point sur la pharmacologie et la lutte antidopage.

Pr Michel Audran*

QU'EST-CE QUE LE DOPAGE ?

“Doper” signifie stimuler, augmenter les performances ou améliorer les performances d'un système en y ajoutant quelque chose. Dans le sport, la notion de dopage n'est pas obligatoirement liée à l'usage d'une substance ergogénique et, réciproquement, la prise d'une substance potentiellement ergogénique, la créatine par exemple, n'est pas considérée comme étant du dopage. Le terme “dopage”, dans le sport, a toujours fait référence à l'usage de substances et/ou de méthodes interdites par des organisations sportives internationales ou nationales et figurant sur des listes “officiellement approuvées”. Ces listes pouvaient être différentes selon les fédérations sportives et c'est seulement depuis 2003, suite à la mise en place de l'Agence mondiale antidopage (AMA), après le scandale “Festina” du Tour de France 1998, que la définition du dopage et les listes de méthodes et substances interdites sont devenues les mêmes pour la presque totalité des fédérations sportives et des états signataires de la Convention internationale contre le dopage dans le sport, adoptée à l'UNESCO le 19 octobre 2005 et entrée en vigueur le 1^{er} février 2007

(173 états signataires en 2012).

Il existe aujourd'hui trois listes :

- celle des substances et méthodes interdites en permanence ;
- celle des substances et méthodes interdites en compétition seulement ;
- celle des substances et méthodes interdites dans “certains sports” uniquement (**Tab. 1**).

Prendre, par exemple, un stimulant à l'entraînement n'est pas du dopage, mais le prendre en compétition l'est. Ces listes sont mises à jour au moins une fois par an.

Pour qu'une substance soit inscrite sur la liste des substances interdites, elle doit satisfaire à deux des trois critères suivants :

- elle augmente ou a le potentiel d'augmenter la performance ;
- elle présente ou a le potentiel de présenter un danger pour la santé du sportif ;
- son usage est contraire à l'esprit sportif.

Cependant, la définition actuelle du dopage ne se limite pas à l'usage de substances ou de méthodes inscrites sur ces listes. Le dopage est défini par une ou plusieurs violations des règles antidopage énoncées aux articles 2.1 à 2.8 du Code mondial antidopage (1). Ainsi, par exemple, la possession de substances inscrites sur la liste, la falsification d'un contrôle antidopage ou le refus de s'y présenter sont des actes de dopage.

PHARMACOLOGIE DU DOPAGE

Le dopage suit de très près les progrès réalisés dans les domaines pharmaceutiques et médicaux : en moins d'un siècle, on est passé des boissons alcoolisées et extraits végétaux aux composés de synthèse, stimulants d'abord puis anabolisants, premières substances à permettre un dopage programmé, et enfin aux composés issus des biotechnologies (hormones recombinantes humaines). Thérapie génique et thérapie cellulaire pourraient constituer l'étape suivante.

La **figure 1** donne un aperçu des différentes méthodes de dopage.

Dans la suite de cet article, nous nous intéresserons plus spécialement à deux catégories de substances – les composés agissant sur les muscles squelettiques et les composés et méthodes permettant d'augmenter le transport de l'oxygène par le sang ou la délivrance aux muscles – et à une méthode, la thérapie génique.

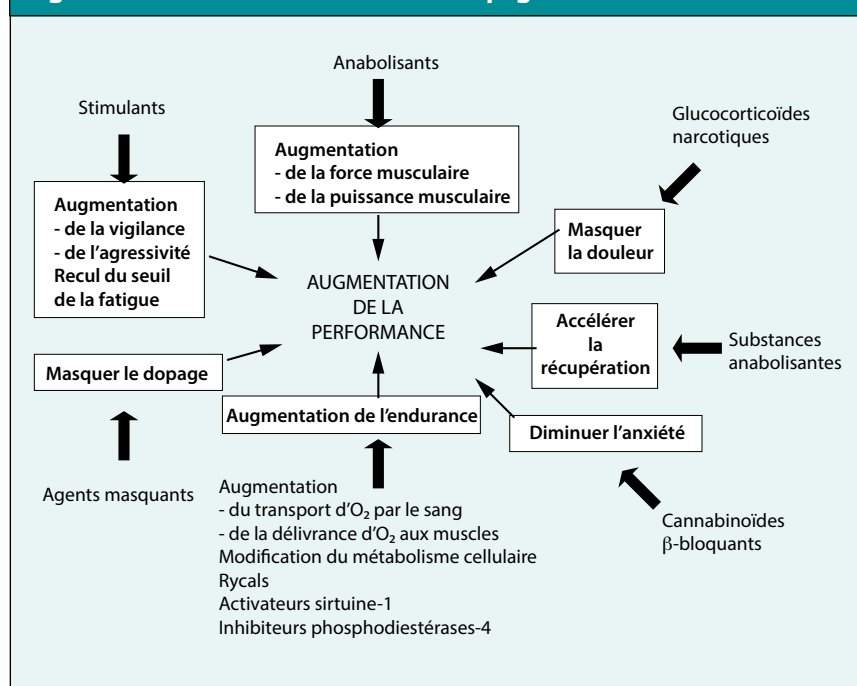
La raison n'est pas que stimulants, diurétiques et autres corticoïdes aient été délaissés par les tricheurs, ils arrivent respectivement en deuxième (10 %), troisième (7,5 %) et quatrième (6,3 %) position des cas positifs en 2013, mais ce n'est pas dans ces classes de médicaments que la recherche biomédicale est la plus active.

*Laboratoire de Biophysique & Bioanalyses, faculté de pharmacie de Montpellier

Tableau 1 - Substances et méthodes interdites.

Classe	Sous-groupe	Interdit en permanence	Interdit en compétition seulement
S0 Substances non-approuvées		X	
S1 Agents anabolisants	1- stéroïdes androgènes anabolisants a) endogènes b) exogènes 2- autres substances anabolisantes	X	
S2 Hormones peptidiques, facteurs de croissance et substances apparentées	1- agents stimulant l'érythropoïèse 2- gonadotrophine chorionique et hormone lutéinisante 3- corticotrophines 4- hormone de croissance et ses facteurs de libération et facteur de croissance analogue à l'insuline	X	
S3 Bêta-2 agonistes		X	
S4 Modulateurs hormonaux et métaboliques	1- inhibiteurs d'aromatase 2- modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes 3- autres substances anti-œstrogéniques 4- agents modificateurs de la fonction de la myostatine 5- modulateurs métaboliques	X	
S5 Diurétiques et autres agents masquants		X	
S6 Stimulants	1- stimulants non-spécifiés 2- stimulants spécifiés		X
S7 Narcotiques			X
S8 Cannabinoïdes			X
S9 Glucocorticostéroïdes			X
M1 Manipulation de sang ou de composant sanguin	1- transfusion sanguine 2- amélioration artificielle de la consommation, du transport ou de la délivrance de l'O ₂ 3- toute manipulation intravasculaire de sang ou de composant sanguin	X	
M2 Manipulation physique et chimique	1- falsification ou tentative de falsification des échantillons 2- perfusions intraveineuses de plus de 50 ml par période de 6 h		
M5 Dopage génétique	1- transfert de polymères d'acides nucléiques ou d'analogues d'acides nucléiques 2- utilisation de cellules normales ou génétiquement modifiées		
P1 Alcool		Xc	Xc
Pé Bêtabloquants		Xc	Xc

Xc : selon les règlements de la Fédération sportive internationale

Figure 1 - Différentes méthodes de dopage.

COMPOSÉS AGISSANT SUR LES MUSCLES SQUELETTIQUES

► Stéroïdes androgènes anabolisants (SAA)

Les SAA firent leur apparition dans le sport dans les années 1950. Depuis, leur usage est toujours d'actualité. Leurs effets sur l'augmentation de la masse, de la force et de la puissance musculaire mais aussi sur l'agressivité et la récupération sont les raisons de leur large utilisation, et ce malgré les dangers liés à leur usage tels que l'acné fulminante, les troubles cardiovasculaires, l'augmentation du risque de cancer du sein, de cancer des cellules de Leydig, les troubles psychiques et une possible dépendance (2).

Les SAA demeurent les substances les plus retrouvées lors des contrôles antidopage : 63 % des contrôles positifs en 2013, dont plus de la moitié des cas (59,6 %) concernent l'usage de testostérone.

► Hormone de croissance recombinante humaine (rhGH), IGF-1, sécrétagogues de l'hormone de croissance

Les effets de la rhGH sur l'adulte déficient sont bien connus : augmentation de la lipolyse et de la masse maigre, diminution de la masse grasse, augmentation du VO₂max et de la puissance maximale, donc de la performance. Chez le volontaire sain, des modifications métaboliques telles que l'augmentation de la production hépatique de glucose et de sa rétention, l'augmentation de la lipolyse, de la protéolyse, de la synthèse des protéines et la diminution de l'oxydation des protéines ont été mises en évidence mais, hormis dans une étude, aucun effet ergogénique de la GH seule n'a été montré (3-6). Néanmoins, l'usage de la rhGH dans le sport semble être assez répandu. Bien qu'initialement utilisée dans les disciplines nécessitant de la puissance – Ben Johnson avait avoué en avoir fait usage –, il semble qu'elle

soit également utilisée par des athlètes d'endurance.

La GH exerce la plupart de ses actions anaboliques au travers de l'IGF-1, essentiellement produit par le foie. L'IGF-1 a un certain nombre d'effets sur le métabolisme des sucres, des lipides et des protéines, susceptibles d'améliorer la performance. Mais, à ce jour, aucune étude n'a prouvé que l'administration d'IGF-1 augmentait la performance.

Différents variants de l'IGF-1 sont disponibles : R³-IGF-1, long-R³-IGF-1, des(1-3)-IGF-1, MGF, *full lenght* MGF. Les effets recherchés par les sportifs sont identiques à ceux de la GH : épargne des réserves en glycogène par utilisation préférentielle des acides gras libres et augmentation de la synthèse des protéines musculaires (7).

La possibilité de l'usage de peptides relâchant l'hormone de croissance GHRP ou sécrétagogues de la GH, tels que les GHRP-1, -2, -3, -4, -5 et -6, aussi bien que l'hexaréline, l'alexamoréline, l'ipamoréline, la GHRH, la sermoréline, CJG-1288, CJG-1293, CJG-1295 ainsi que celui de variants de la GH tels qu'AOD-9604, substance testée pour traiter l'obésité, a été évoquée (8). Encore jamais détectées lors des contrôles antidopage, plusieurs de ces substances ont été saisies dans les salles de sport (9).

► Insulines

L'administration d'insulines permet l'entrée du glucose dans les cellules en quantité bien plus importante que celle nécessaire pour la respiration et permet ainsi le stockage du glycogène. Certains athlètes ont avoué avoir pris des insulines rapides accompagnées de boissons sucrées pour augmenter leurs réserves musculaires en glycogène.

Mais l'insuline peut avoir un effet anabolisant indirect en inhibant le catabolisme des protéines du muscle. Ainsi, son association à la prise de GH et/ou d'IGF-1 et éventuellement de SAA constituerait un excellent cocktail anabolisant (10).

► **Modulateurs sélectifs du récepteur aux androgènes (SARMs)**

Depuis la découverte de leurs propriétés en 1998, les SARMs ont fait l'objet de nombreuses études précliniques et cliniques visant principalement le traitement et la prévention de la sarcopénie, l'ostéoporose, et des maladies liées à la perte de masse musculaire. Sitôt entrés en essais cliniques, ils ont retenu l'attention des *bodybuilders* mais aussi de certains athlètes. Ces substances ont comme les SAA la capacité de stimuler la croissance de la masse musculaire et osseuse mais avec bien moins d'effets secondaires, et notamment pas de gynécomastie, pas d'effet sur la prostate, le cholestérol HDL et le foie (11). Les substances les plus avancées sont LGD-4033, MK-0773, MK-3984 et Enobosarm. Bien qu'à ce jour aucun SARM n'ait reçu d'autorisation de mise sur le marché, certaines substances appartenant à cette classe ont été détectées lors de contrôles antidopage (13 en 2013).

► **Inhibiteurs de la myostatine**

La myostatine, découverte en 1997, est un facteur de croissance qui limite la croissance des tissus musculaires. La médecine s'est très vite intéressée à cette molécule, voyant là une cible possible pour le traitement des dystrophies musculaires (12). Les photos de souris ne produisant pas cette substance, les "Schwarzenegger mice" ainsi que celles d'un gamin, le "Berlin Superbaby" présentant un trouble

de production de ce facteur ont rendu la myostatine très populaire. Différentes stratégies ont été utilisées pour inhiber les effets de la myostatine : anticorps antimyostatine (MYO-029), propeptide de la myostatine, myostatine tronquée (Mstn-ant1), follistatine ou encore petits ARN interférents (RNAi) (13). MYO-29 – dont les essais cliniques ont été arrêtés – et follistatine sont disponibles sur Internet.

► **Modification du métabolisme cellulaire : les agonistes de la protéine kinase activée par l'adénosine monophosphate (AMPK) et du récepteur activé par les proliférateurs des peroxyssomes δ (PPAR δ)**

Dans son numéro d'août 2008, quelques jours avant les J.O. de Pékin, la revue américaine *Cell* publiait les résultats d'une étude montrant les effets spectaculaires sur l'endurance de deux molécules : l'AICAR (5-aminoimidazole-4-carboxamide 1-D-ribofuranoside) et le GW-1516 (14). Ces molécules étaient étudiées par les laboratoires Glaxo-SmithKline pour leur action dans le traitement de l'obésité. L'administration d'AICAR à des souris non-entraînées permettait d'augmenter leur temps de course de 23 % et la distance parcourue de 44 % alors que l'administration de GW-1516 n'était efficace que chez les souris entraînées, leur permettant de courir sur une distance double de celle parcourue lors de l'entraînement (15).

Dès la publication de ces résultats et bien qu'aucune étude concernant la performance n'ait été réalisée sur l'Homme, elles étaient disponibles sur le marché noir.

Plusieurs cas positifs au GW-1516 ont été détectés malgré la mise en garde de l'AMA sur la dangerosité de cette substance dont les essais cliniques ont été arrêtés, les études

de toxicité à long terme chez les rongeurs ayant révélé des effets cancérogènes.

► **Stabilisateurs du complexe calstabin-récepteur de la ryanodine (Rycals)**

Des recherches sur l'arythmie cardiaque mais également sur la sarcopénie et sur la dystrophie musculaire ont mis en évidence le fonctionnement du récepteur à la ryanodine (RyR) dans la contraction musculaire (16). Les RyR sont des canaux ioniques qui libèrent les ions Ca^{2+} du réticulum sarcoplasmique. L'action des RyR est régulée par la calstabin. Un appauvrissement en calstabin conduit à une fuite des ions Ca^{2+} hors du réticulum sarcoplasmique avec pour conséquence une diminution de l'efficacité et une fatigue musculaire. Il a récemment été démontré que des petites molécules, des dérivés benzothiazépines, JTV-519 et S107, ARM036, avaient la faculté de stabiliser le complexe calstabin-RyR. Un traitement de 3 semaines avec du S107 chez la souris permet d'augmenter l'endurance, de réduire la fatigue musculaire et d'améliorer la récupération (17).

► **Activateurs de la sirtuine-1**

La sirtuine-1 est une protéine enzymatique qui intervient dans différents processus tels que l'inflammation, la restriction énergétique, la biogenèse des mitochondries, la résistance au stress, la sénescence cellulaire. La découverte des effets du resvératrol sur l'activation de la sirtuine-1 chez la souris – augmentation du contenu musculaire en mitochondries, augmentation de la durée de vie, et propriétés anti-vieillesse et antidiabète – a généré beaucoup de recherches sur les activateurs de la sirtuine-1 (18, 19). Plusieurs molécules sont



>>> Les transfusions sanguines ne furent interdites qu'après les J.O. de 1984.

aujourd'hui en cours d'étude clinique : SRT1720, SRT1460, SRT2104. Les résultats de l'administration de telles substances en termes d'augmentation de l'endurance, sans doute comparables à ceux des modulateurs métaboliques précédemment cités, ont déclenché des inquiétudes quant à leur possible utilisation dans le sport mais il n'y a, à ce jour, aucune preuve de leur utilisation.

► Inhibiteurs des phosphodiesterases-4

Les phosphodiesterases (PDE) sont des enzymes qui appartiennent à une grande famille de protéines qui régulent les taux intracellulaires des nucléotides cycliques. Les PDE de type 4 forment un groupe distinct, ayant une spécificité pour l'AMPc. L'inhibition de l'activité des PDE-4 augmente le contenu cellulaire de l'AMPc, ce qui provoque la suppression d'une grande partie des fonctions des cellules impliquées dans

l'inflammation et l'immunité (basophiles, lymphocytes, éosinophiles, mastocytes, neutrophiles). Elles sont une cible majeure dans le traitement de l'asthme et des broncho-pneumopathies chroniques obstructives (BPCO). L'administration de rolipram aux souris a généré des effets semblables à ceux de l'administration du resvératrol : augmentation de la biogenèse des mitochondries se traduisant entre autres par une augmentation de la consommation des graisses et de leurs performances physiques (20). Actuellement, une seule substance a reçu une autorisation de mise sur le marché, le roflumilast et une autre, le cilomilast, est en cours d'essai clinique de phase III, mais plusieurs nouvelles substances entrent en essais préclinique ou clinique.

COMPOSÉS AFFECTANT LE TRANSPORT DE L'OXYGÈNE DANS LE SANG ET/OU SA DÉLIVRANCE AUX MUSCLES SQUELETTIQUES

Le dopage sanguin est le terme utilisé pour décrire l'usage de substances et/ou de méthodes qui permettent d'augmenter le transport de l'oxygène par le sang et sa délivrance aux muscles squelettiques. Il existe trois façons d'augmenter le transport d'O₂ dans le sang : les transfusions sanguines, les stimulants de l'érythropoïèse et les transporteurs d'oxygène artificiels. La conséquence de cette augmentation de transport d'O₂ est une augmentation de la délivrance d'O₂ aux muscles squelettiques. Cette délivrance peut également être améliorée par l'usage de modificateurs allostériques de l'hémoglobine.

► Transfusions sanguines

Vraisemblablement utilisées dès les années 1960, les transfusions sanguines ne furent interdites qu'après les J.O. de 1984. Tombées en désuétude lors de la mise sur le marché

de l'érythropoïétine recombinante humaine (rHuEPO) dans les années 1990, elles sont revenues après la validation d'un test de dépistage de l'EPO en 2001. Ces transfusions peuvent être soit homologues (sang d'un donneur de même groupe AOB et rhésus), soit autologues (usage de son propre sang). La transfusion autologue, toujours indétectable, est préférentiellement utilisée. Leur effet sur la performance n'a jamais été mis en doute. Cet effet est proportionnel à l'augmentation de la masse d'hémoglobine, et ce quelle que soit la valeur de départ de la masse d'hémoglobine du sujet (21).

► Stimulants de l'érythropoïèse (ESA)

Le composé phare est évidemment la rHuEPO, disponible depuis 1988 en Amérique du Nord et 1989 en Europe, et dont la première utilisation en matière de dopage semble avoir eu lieu dès les J.O. d'hiver de 1988 à Calgary (Canada).

Différentes rHuEPO (époétines), de première, deuxième et troisième génération, ont été utilisées dès leur mise sur le marché (22). Aujourd'hui, de nombreux pays partout dans le monde produisent de l'EPO recombinante. On trouve sur le marché environ 150 rHuEPO, soit des "biosimilaires" internationalement ou localement approuvées, soit des copies illicites, ainsi qu'une substance "mimétique" de l'EPO qui est actuellement retirée du marché : l'hématide ou peginesatide (Omontys®). La possibilité d'usage de chlorure de cobalt a également été évoquée.

Ces différentes molécules sont théoriquement détectables mais les tricheurs ont mis au point des protocoles d'administration leur permettant de minimiser les risques d'être contrôlés positifs en utilisant

par exemple des microdoses en administration intraveineuse et dont l'effet peut être potentialisé par la prise concomitante de GAS6 (*Growth arrest-specific gene 6 protein*) (23).

La mise prochaine sur le marché d'une nouvelle EPO, la Fc-EPO, administrable par voie pulmonaire pourrait faciliter l'usage de cette substance.

► Stabilisateurs du facteur induit par l'hypoxie et inhibiteurs GATA

Récemment, deux nouvelles classes de substances actuellement en essai clinique ont attiré l'attention des autorités de lutte antidopage : les stabilisateurs du facteur induit par l'hypoxie (l'HIF-2 α) et les inhibiteurs GATA (24).

La stabilisation de l'HIF-2 α , par des prolyl-hydroxylases permet sa dimérisation avec l'HIF- β en condition de normoxie et l'activation, entre autres gènes, du gène codant pour l'EPO (25). Ces molécules, dont les leaders ont pour noms FG-2216, F-4592, AKB-6548, GSK360A, GSK1278853, BAY85-3934 et bien d'autres encore, peuvent être administrées par voie orale. Certaines sont accessibles sur Internet. Leur nombre et leurs structures différentes pourraient constituer un véritable défi pour leur détection. Les inhibiteurs GATA, K-11706 ou K-7174, molécules qui empêchent la désactivation du gène de l'EPO, sont encore en étude préclinique.

► Inhalation de CO, xénon, argon ou hexafluorure de soufre (SF₆)

D'autres méthodes telles que l'inhalation de faibles quantités de CO plusieurs fois par jour ou d'un cocktail oxygène-xénon peuvent être utilisées pour stimuler l'érythropoïèse. Suite aux rumeurs d'utilisation de ce cocktail par les athlètes russes lors des derniers J.O. d'hiver, le xénon et l'argon ont tout

récemment été inscrits sur la liste des méthodes interdites (26).

D'autres molécules dont le mode d'action est basé sur l'inhibition de transduction de signaux régulant l'érythropoïèse sont également en étude clinique. La plus avancée est le sotatercept (ACE-011), développé par Acceleron Pharma et Celgene Corporation (27).

► Transporteurs synthétiques d'oxygène

Il s'agit d'émulsion de perfluorocarbures ou de solutions d'hémoglobine, souvent dénommés à tort "sang artificiel". Ces produits utilisés au début des années 2000 après la mise au point du test de dépistage de l'EPO ont vite été abandonnés à cause de leur toxicité et de leur manque d'efficacité. Néanmoins, la recherche sur les transporteurs d'oxygène se poursuit (28).

► Modificateurs allostériques de l'hémoglobine

La première substance interdite dans cette catégorie fut le RSR-13 ou efaproxiral. Cette molécule, qui permettait à l'hémoglobine de délivrer plus d'oxygène qu'elle ne le fait sous l'action du 2-3 DPG, était supposée améliorer les traitements par radiothérapie ou par chimiothérapie des tumeurs hypoxiques (29). Menée jusqu'en étude clinique de phase III, elle n'a jamais reçu d'autorisation de mise sur le marché.

Dans cette catégorie, le myo-inositol tris pyrophosphate (ITPP) semble être d'une plus grande efficacité : administré aux souris via l'eau de boisson, il diminue l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène, il augmente la délivrance de l'oxygène aux tissus ainsi que le $\dot{V}O_{2\max}$ (30). Des rumeurs laissent penser que cette molécule serait utilisée au moins dans les courses hippiques.

LA THÉRAPIE GÉNÉTIQUE

La possibilité de dopage génétique, définie comme le transfert de séquences d'acides nucléiques et/ou l'utilisation de cellules normales ou génétiquement modifiées pour améliorer la performance sportive est une préoccupation réelle. L'augmentation de la production d'hormones peptidiques, EPO et GH, ou de facteurs de croissance IGF-1 et VEGF par thérapie génique semble être un bon procédé pour augmenter la performance mais, pour l'instant, il n'y a pas de preuve concluante que ce dopage génétique ait été pratiqué dans le sport. Le transfert de la thérapie génique de l'animal à l'Homme semble moins facile que prévu. Cependant, grâce à un système de "biopompes" (thérapie génique ex vivo), la société MedGenics a mis au point une thérapie génique permettant la production d'EPO (EPDURE). Cette méthode, actuellement en essai clinique de phase II, permet la production d'EPO pendant plusieurs mois chez l'Homme suite à une administration unique du transgène (31).

LA LUTTE ANTIDOPAGE

Il est commun de dire que la lutte antidopage est le jeu du chat et de la souris entre les athlètes tricheurs et les organismes de lutte antidopage et qu'à ce jeu les tricheurs ont toujours une longueur d'avance. Ce n'est pas tout à fait faux : à cause des progrès réalisés constamment dans le développement pharmaceutique, le nombre de substances potentiellement ergogéniques augmente chaque année, de même que le nombre de producteurs et de fournisseurs sur le marché noir. Sitôt la structure d'une molécule potentiellement ergogénique dévoilée, elle va être copiée et proposée sur Internet.

Pour faire face à la fois à l'arrivée de nouveaux produits et à l'extension du marché noir, l'AMA et un certain nombre d'agences nationales antidopage ont établi de nouveaux partenariats, avec l'industrie pharmaceutique d'une part, avec les organisations anticriminelles et les douanes d'autre part. Depuis 2001, l'AMA a consacré plus de 56 millions de dollars au financement de projets de recherche. En novembre 2012, les représentants de l'industrie pharmaceutique et de la communauté antidopage se sont réunis lors d'une conférence novatrice à Paris afin d'explorer les moyens de renforcer la lutte contre le dopage dans le sport et de restreindre le mésusage de médicaments homologués et non-homologués.

Concernant la détection, la lutte antidopage progresse sur deux fronts : d'une part, celui du dépistage direct basé sur la recherche de la substance elle-même ou de ses métabolites, avec la validation de méthodes de détection pour les nouvelles substances et augmentation des fenêtres de détection ; d'autre part, celui du dépistage indirect, basé sur les effets de la substance sur l'organisme avec la mise en place des modules hématologiques et stéroïdiens du passeport biologique de l'athlète.

Ainsi, des méthodes de détection existent pour les Rycals, les SARMS, les activateurs de la sirtuine-1, les stabilisateurs d'HIF, les sécrétagogues de l'hormone de croissance, actuellement en cours d'essais cliniques ou abandonnés mais disponibles sur le marché noir. De même, AICAR, GW-1516, rolipram, roflumilast, cilomilast sont également détectables (8).

Des progrès significatifs ont été réalisés dans l'augmentation des fenêtres de détection, en particulier de certains SAA grâce à la mise en évidence

de métabolites de longue demi-vie. Ainsi, dans le laboratoire antidopage de Cologne, les cas positifs d'usage de métandiénone sont passés subitement de 15 par an à environ 60, ceux d'usage de déhydrochlorométhyltestostérone de 1 par an avant 2013 à 82 en 2013 et ceux d'usage de stanozolol d'une vingtaine par an avant 2012 à 184 en 2013 (32).

Cependant, l'usage de certaines substances reste difficile à détecter ou indétectable, notamment celui des substances endogènes de courte demi-vie telles que la testostérone, la GH, l'IGF-1, le cortisol, la transfusion sanguine autologue, l'EPO et les *designers drugs*, substances créées pour échapper aux contrôles antidopage.

Fort heureusement, il est écrit dans le Code mondial antidopage que l'usage d'une substance (ou méthode) interdite peut être établi par tout moyen fiable tel que témoignages ou évaluation de profils longitudinaux. Ainsi, l'AMA a proposé la mise en place d'un "passeport biologique de l'athlète" qui déduit l'usage d'une substance (ou méthode) interdite à partir du suivi de biomarqueurs discriminants qui peuvent subsister même après disparition de la molécule incriminée et/ou de ses métabolites (33).

Ce passeport est aujourd'hui constitué de deux modules : le module hématologique et le module stéroïdien. Le premier, en place depuis 2009, a pour objectif de détecter les manipulations sanguines : usage d'agents stimulants l'érythropoïèse et transfusions sanguines ; le second, en place depuis le 1^{er} janvier 2014, celui de l'utilisation de SAA endogènes. Hémoglobine, hématocrite, nombre de globules rouges, nombre de réticulocytes, pourcentage de réti-

culocytes, volume globulaire moyen, concentration moyenne en hémoglobine, concentration cellulaire moyenne en hémoglobine sont les biomarqueurs du module hématologique ; testostérone, épitestostérone, androstérone, étiocanolone, 5- α et 5- β androstane-3 β ,17 β diols ceux du module stéroïdien.

Ce passeport permet :

- d'identifier et cibler les sportifs devant se soumettre à des contrôles du dopage particuliers par une interprétation intelligente et opportune des données du passeport ;
- d'intervenir en cas de violation des règles antidopage révélées par des résultats d'analyse atypiques du passeport.

Dans les mois à venir, un troisième module, le module endocrinien, devrait permettre la détection de la prise des GH, IGF-1 et autres sécrétagogues de la GH. Dans un avenir plus lointain, d'autres modules tels qu'un module basé sur l'évolution des performances devraient venir compléter le passeport.

L'application du passeport hématologique a permis la condamnation directe de plus de 40 athlètes et, grâce à un meilleur ciblage, de multiplier par

deux le nombre de cas positifs à l'EPO. Cependant, le passeport n'est pas une arme absolue et peut faire de faux négatifs (34).

Le nombre de contrôles antidopage a augmenté de 50 % entre 2005 et 2012, mais le nombre de cas positifs est resté à peu près le même : à peine plus de 1 % bien que le nombre de cas positifs aux SAA exogènes soit passé de 715 en 2007 à 1 461 en 2013. Ces contrôles ont un coût : en moyenne 1 000 \$ si on prend tout en compte, de l'organisation jusqu'à l'analyse et compte tenu du peu de

L'USAGE DE CERTAINES SUBSTANCES RESTE DIFFICILE À DÉTECTER OU INDÉTECTABLE

résultats, certains scientifiques proposent une attitude plus pragmatique dans laquelle le dopage serait autorisé sous la surveillance de médecins (35).



CONCLUSION

Le dopage est d'abord une tricherie. Cette tricherie peut avoir des conséquences sur la santé des sportifs. Tout médicament actif a des effets secondaires qui dépendent de la nature de la substance mais aussi des doses absorbées, et de la durée des administrations. Tous les systèmes peuvent être touchés : système cardiaque, système sanguin et vasculaire, appareil locomoteur, système

nerveux central, système immunitaire, système endocrinien, système hépatique et vraisemblablement les gènes. Fait aggravant, bien souvent ces substances sont prises à des doses supérieures aux doses thérapeutiques recommandées et rarement prises seules, le tricheur cherchant à profiter simultanément de plusieurs effets, et le risque d'interactions médicamenteuses est loin d'être négligeable. La prise de ces substances peut modifier l'aspect extérieur du corps du sportif mais aussi son fonctionnement.

Pendant des années, le dopage a consisté à utiliser des médicaments quelque fois à usage vétérinaire,

détournés de leur usage thérapeutique, grâce à des complicités, des vols ou de fausses ordonnances. Aujourd'hui, le recours aux produits disponibles sur le marché noir et Internet, dont on ne connaît ni le dosage ni la pureté du principe actif et dont certains n'ont jamais été testés chez l'Homme, fait que le dopage pourrait devenir un réel phénomène de santé publique (36).

MOTS-CLÉS

Dopage, Performance, Substance ergogénique, Agence mondiale antidopage

BIBLIOGRAPHIE

1. www.wada-ama.org
2. Hartgens F, Kuipers H. Effects of androgenic-anabolic steroids in athletes. *Sports Med* 2004 ; 34 : 513-54.
3. Widdowson WM, Healy ML, Sönksen PH, Gibney J. The physiology of growth hormone and sport. *Growth Horm IGF Res* 2009 ; 19 : 308-19.
4. Graham MR, Baker JS, Evans P et al. Potential benefits of recombinant human growth hormone (rhGH) to athletes. *Growth Horm IGF Res* 2009 ; 19 : 300-7.
5. Green GA. State of the art and science, drug testing in sports: hGH. *Virtual Mentor* 2014 ; 16 : 547-51.
6. Meinhardt U, Nelson AE, Hansen JL et al. The effects of growth hormone on body composition and physical performance in recreational athletes. *Annals of Internal Medicine* 2010 ; 152 : 568-77.
7. Guha N, Dashwood A, Thomas NJ et al. IGF-I abuse in sport. *Curr Drug Abuse Rev* 2009 ; 2 : 263-72.
8. Thevis M, Schänzer W. Analytical approaches for the detection of emerging therapeutics and non-approved drugs in human doping controls. *J Pharm Biomed Anal* 2014.
9. www.sbs.com.au
10. Holt R, Sönksen PH. Growth hormone, IGF-1 and insulin and their abuse in sport. *BJP* 2008 ; 154 : 542-56.
11. Chen J, Kim J, Dalton JT. Discovery and therapeutic promise of selective androgen receptor modulators. *Mol Interv* 2005 ; 5 : 173-88.
12. McPherron AC, Lawler AM, Lee SJ. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF-beta superfamily member. *Nature* 1997 ; 387 : 83-90.
13. Fedoruk MN, Rupert JL. Myostatin inhibition: a potential performance enhancement strategy? *Scand J Med Sci Sports* 2008 ; 18 : 123-31.
14. Narkar VA, Downes M, Yu RT et al. AMPK and PPARdelta agonists are exercise mimetics. *Cell* 2008 ; 134 : 405-15.
15. Baar K, Hardie G. Small molecules can have big effect on endurance. *Nature Chemical Biology* 2008 ; 4 : 583-4.
16. Bellinger AM, Reiken S, Carlson C et al. Hypernitrosylated ryanodine receptor calcium release channels are leaky in dystrophic muscle. *Nat Med* 2009 ; 15 : 3 25-30.
17. Mei Y, Xu L, Kramer HF et al. Stabilization of the skeletal muscle ryanodine receptor ion channel-FKBP12 complex by the 1,4-benzothiazepine derivative S107. *Plos One* 2013 ; 8 : e54208.
18. Sanders BD, Jackson B, Marmorstein R. Structural basis for sirtuin function: what we know and what we don't. *Biochim Biophys Acta* 2010 ; 1804 : 1604-16.
19. Dai H, Kustigian L, Carney D et al. SIRT1 activation by small molecules: kinetic and biophysical evidence for direct interaction of enzyme and activator GP. *J Biol Chem* 2010 ; 285 : 695-703.
20. Thevis M, Krug O, Schänzer W. Monitoring phosphodiesterase-4 inhibitors using liquid chromatography/tandem mass spectrometry in sports drug testing. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2013 ; 27 : 993-1004.
21. Ekblom BJ. Blood boosting and sport. *Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000 ; 14 : 89-98.
22. Jelkman W, Lundby C. Blood doping and its detection. *Blood* 2011 ; 118 : 2395-404.
23. Angelillo-Scherrer A, Burnier L, Lambrechts D et al. Role of Gas6 in erythropoiesis and anemia in mice. *J Clin Invest* 2008 ; 118 : 583-96.
24. Beuck S, Schänzer W, Thevis M. Hypoxia-inducible factor stabilizers and other small molecule erythropoiesis-stimulating agents in current and preventive doping analysis. *Drug Test Anal* 2012 ; 4 : 830-45.
25. Haase VH. Regulation of erythropoiesis by hypoxia-inducible factors. *Blood Reviews* 2013 ; 27 : 41-53.
26. www.telegraph.co.uk
27. Carrancio S, Markovics J, Wong P et al. An activin receptor IIA ligand trap promotes erythropoiesis resulting in a rapid induction of red blood cells and haemoglobin. *Br J Haematol* 2014 ; 165 : 870-82.
28. Bäuml H, Xiong Y, Liu ZZ et al. Novel hemoglobin particles-promising new-generation hemoglobin-based oxygen carriers. *Artif Organs* 2014 ; 38 : 708-14.
29. Scott C, Suh J, Stea B et al. Improved survival, quality of life, and quality-adjusted survival in breast cancer patients treated with efaproxiral (Efaproxyn) plus whole-brain radiation therapy for brain metastases. *Am J Clin Oncol* 2007 ; 30 : 580-7.
30. Biolo A, Greferath R, Siwik DA et al. Enhanced exercise capacity in mice with severe heart failure treated with an allosteric effector of hemoglobin, myo-inositol trispyrophosphate. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009 ; 106 : 1926-9.
31. www.medgenics.com
32. Geyer H, Schänzer W, Thevis M. Anabolics agents: recent strategies for their detection and protection from inadvertent doping. *Br J Sports Med* 2014.
33. Vernec AR. The Athlete Biological Passport: an integral element of innovative strategies in antidoping. *Br J Sports Med* 2014.
34. Ashenden M, Gough CE, Garnham A et al. Current markers of the Athlete Blood Passport do not flag microdose EPO doping. *Eur J Appl Physiol* 2011 ; 111 : 2307-14.
35. Kayser B, Mauron A, Miah A. Current anti-doping policy: a critical appraisal. *BMC Med Ethics* 2007 ; 8 : 2.
36. Brennan BP, Kanayama G, Pope HG. Performance-enhancing drugs on the web: a growing public-health issue. *Am J Addict* 2013 ; 22 : 158-61.