



Centre Pierre-Dumas

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

2014, 12, (2), 9-16

**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 ♦ Fax : 05 61 77 79 84 ♦ Courriel : dopage@chu-toulouse.fr
Site Internet : <http://www.chu-toulouse.fr/-antenne-medicale-midi-pyrenees-de->**

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

MESURER LES WATTS POUR APPRECIER LE DOPAGE ? OU QUAND LA PHYSIOLOGIE AIDE LA PHARMACOLOGIE

Professeur Jean-Louis Montastruc

Responsable de l'Antenne Médicale de Prévention du Dopage et des Conduites Dopantes



Depuis des décennies, les mondes sportifs et médicaux cherchent à détecter les pratiques dopantes. Il faut bien constater, déplorer, regretter les difficultés, insuffisances et échecs de l'approche stricte à partir des seuls prélèvements sanguins et leurs analyses biologiques.

Voici une approche originale proposée par Antoine Vayer, ancien entraîneur de l'équipe de cyclisme Festina, à partir des données de la physiologie. Dans Le Monde du 27 juillet 2014, Vayer explique qu'en enregistrant la puissance développée par les coureurs dans les ascensions des cols, il peut suspecter le recours aux produits dopants. Il assure que la limite de puissance se situe à 410 watts. Au-dessous, on est dans l'ordre de l'« humain ». Au-dessus, la performance devient « suspecte ». Au-delà de 430 watts, il parle de « performance miraculeuse ». Mais attention, développer moins de 410 watts, comme le tristement célèbre Floyd Landis sur le Tour de France 2006 avec 395 watts, ne signifie pas une absence de dopage. Il s'agit d'un guide, d'une méthode, d'un moyen de plus.

Antoine Vayer rapporte donc pour Lance Armstrong des chiffres de plus de 430 watts. Nos valeureux cyclistes français de cet été Jean-Christophe Peraud et Thibaut Pinot (2^{ème} et 3^{ème} du Tour), n'ont pas atteint la valeur limite. Quant à certains coureurs habitués à pousser des 420 watts dans les cols (comme Frank Schleck ou Rui Costa), ils sont descendus, selon cette étude, cette année sous les 380 watts. Antoine Vayer indique que cela n'a pas été le cas de Nibali que l'article désigne comme le dernier « surhumain » avec ses 417 watts.

Intéressant, nouveau... A suivre, à vérifier et à confirmer.

HORMONES DE CROISSANCE ET RISQUES CARDIOVASCULAIRES

Dr Geneviève DURRIEU

Médecin du Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance, de Pharmacoépidémiologie et d'Informations sur le Médicament

Une étude récente (*Neurology*, 2014, 83, 780) a évalué l'incidence des accidents vasculaires cérébraux (AVC) chez des sujets nés avant 1990 et traités par hormone de croissance, entre 1985 et 1996 en France, pour une petite taille ou un déficit idiopathique en hormone de croissance (cohorte française SAGhE). La durée moyenne de suivi des sujets dépassait 17 ans.

Onze cas d'AVC, survenus à un âge moyen de 24 ans (extrêmes 16-32 ans), ont été observés, dont quatre ont été mortels. Comparés au taux de référence obtenu à partir de registres d'AVC en population générale en France (Dijon) et au Royaume Uni (Oxford), une augmentation significative du risque d'AVC a été observée avec une multiplication du risque comprise entre 1,5 et 5,3.

Le mécanisme à l'origine de cette augmentation du risque d'AVC observée n'est pas clairement élucidé : caractéristiques des personnes traitées ou rôle de l'hormone de croissance?

Chez les sujets de petite taille, il existerait une augmentation modérée du risque d'AVC. Par ailleurs, il a été montré chez l'animal que la production excessive d'hormone de croissance augmentait la fréquence des anévrismes cérébraux et la mortalité cérébro-vasculaire.

Cette étude soulève bien sûr la question des risques encourus à long terme par les enfants traités par hormone de croissance mais qu'en est-il des sportifs exposés à de fortes doses de ce médicament ?



En pratique, même si l'on ne peut conclure à ce jour avec certitude à un rôle causal de l'hormone de croissance sur le risque d'AVC, il est important d'en informer les professionnels de santé et les usagers.

LES BOISSONS DITES ENERGISANTES : LE CRI DU CŒUR !

Docteur Ana Senard

Médecin de l'Antenne Médicale de Prévention du Dopage et des Conduites Dopantes

Lors du dernier congrès de la Société Européenne de Cardiologie (ESC) qui s'est tenu à Barcelone, l'ANSES (Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) a présenté une étude sur les effets cardiovasculaires des boissons dites énergisantes (BDE). Ces boissons ont colonisé le marché français depuis que leur commercialisation a été autorisée en 2008, malgré les avis défavorables émis à plusieurs reprises par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA).

Un dispositif de nutrivigilance fut mis en place à partir de 2009. Ce dispositif permet la notification des effets indésirables observés chez les consommateurs des boissons enrichies en substances à but nutritionnel ou physiologique.

L'équipe, menée par le Pr Drici, pharmacologue au CHU de Nice, a repris les données recueillies par l'ANSES entre le 1^{er} janvier 2009 et le 30 novembre 2012, soit pendant près de 4 ans. Au total, 257 cas d'effets indésirables ont été notifiés sur cette période et 45 ont été exclus de l'analyse car insuffisamment renseignés.

Les résultats montrent des effets indésirables surtout cardiovasculaires (95) : élévation de la pression artérielle, troubles du rythme cardiaque, angine de poitrine, arrêts cardiaques et décès mais aussi psychiatriques (74) et neurologiques (40) : anxiété, crises de panique, hallucinations, irritabilité, nervosité, crises comitiales.

Dans 60 observations apparaît le "*syndrome de la caféine*" : tachycardie, tremblements, anxiété et maux de tête. Les effets indésirables ont été « graves » dans 8 cas : mort subite, arythmie, infarctus de myocarde. La relation causale avec les différentes marques de boissons a été évaluée au moyen d'une échelle spécifique. D'après l'analyse des auteurs, le lien de causalité entre les effets rapportés et la consommation de boissons énergisantes est considéré comme "possible" pour un quart des cas (25,5 %), « probable » et « très probable » pour respectivement 8,5 et 3,3 % des cas.



Les auteurs mettent l'accent sur le besoin d'alerter la population sur les risques pour la santé du consommateur d'une forte dose de caféine, principal composant des BDE, surtout dans les cas où il serait atteint de troubles cardiaques comme arythmies, syndrome du QT long ou angine de poitrine ou encore porteur des prédispositions génétiques non diagnostiquées.

La caféine est le dénominateur commun des BDE à 96 %. Dans la liste des autres composants nous trouvons la taurine dans 52%, la glucuronolactone dans 33%. Deux tiers contiennent des vitamines et on peut trouver des extraits de plantes comme le ginseng et le guarana. Lorsque ces BDE sont prises en grande quantité, elles sont soupçonnées d'induire une sensation d'excitation et de faciliter, entre autres, les événements indésirables graves chez les sujets prédisposés. Une cannette de 250 ml d'une BDE contient une concentration de caféine équivalente à celle de deux expressos ou deux cannettes de « soda ou cola » de 330 ml. Les consommateurs européens de caféine sont de plus en plus jeunes et rappelons que 3 % des enfants et 8 % des adolescents consommeraient ces breuvages hypercaféinés plus de 4 à 5 fois par semaine. La présence de la caféine dans de nombreux produits consommés en parallèle augmente le risque de surdosage (colas, thé, cacao, noix de kola, guarana, yerba maté, friandises, préparations pharmaceutiques). Il est conseillé de ne pas dépasser 400 mg/jour de caféine chez l'adulte, 200mg/jour chez la femme enceinte. La dose ingérée par des enfants et adolescents, rapportée au poids corporel, est plus élevée que pour des adultes. Ainsi, la consommation d'une canette de BDE contenant 80 mg de caféine entraîne un apport de 2,7 mg/kg chez un enfant de 10 ans pesant 30 kg et de 3,2 mg/kg pour un enfant de 8 ans pesant 25 kg et conduit à un dépassement de la dose de 2,5 mg/kg pc /jour de caféine considérée par de nombreuses agences comme la valeur seuil maximale de consommation quotidienne chez l'enfant.

Le monde sportif apparaît aussi comme un fort consommateur, 29 % dans cette étude. La banalisation de la prise de ces BDE avant, pendant et/ou après le sport a contribué à entretenir la confusion entre « boissons énergétiques » et « boissons énergisantes ». Souvent les sportifs ne font pas la différence.

Les « boissons énergétiques » sont des boissons de l'effort spécifiquement formulées pour répondre aux besoins nutritionnels dans le cadre d'une activité sportive intense. Elles sont soumises à la législation des compléments alimentaires (directive 2002/46/CE du Parlement européen, décret du 20 mars 2006). Leur composition ne doit être ni acide, ni gazeuse, ni trop sucrée, avec une osmolarité aux alentours de 390 mmol/l, pour une meilleure assimilation. Les apports glucidiques (en général dextrose, fructose, maltodextrines) sont de 6 % à 8 %/l, avec apport de potassium, calcium, sodium, phosphore, magnésium à des taux très faibles. Les

vitamines sont celles du groupe B essentiellement. Les boissons de récupération assurent, après l'exercice, la restauration des pertes liées à l'effort : eaux bicarbonatées riches en sels minéraux pour compenser les pertes et lutter contre l'acidose par accumulation d'acide lactique. Elles peuvent permettre aussi de lutter contre les crampes.

Par contre, les « boissons dites énergisantes », sont des sodas enrichis en substances déjà présentes dans l'alimentation qui se présentent comme possédant des propriétés stimulantes tant au niveau physique qu'intellectuel, dans un but de marketing sans aucune définition sur le plan réglementaire.

Certains sportifs sont attirés par ces boissons dans un but d'amélioration des performances. Mais lors d'exercices physiques, la consommation de caféine constitue un facteur de risque cardiaque chez les personnes prédisposées et entraîne une augmentation de la température corporelle, et par conséquent un risque accru de coup de chaleur.

Depuis 2008, la SFNS (Société Française Nutrition du Sport) alerte les sportifs des dangers de l'association sport-boissons dites énergisantes : le risque de déshydratation accentuée, consécutif à l'hyper osmolarité et à la présence de certaines molécules, peut augmenter le risque de blessures sportives ; La fuite minérale potentiellement augmentée de calcium, magnésium, et potassium, représente un facteur de risque de trouble du rythme cardiaque. De même, la présence de caféine augmente le risque de tachycardie, de troubles du rythme cardiaque à l'effort. L'apport glucidique est inadapté à l'effort. La concentration en sucres est trop élevée et fait courir le risque de troubles digestifs. L'acidité de ces boissons du fait de leur pH nettement acide représente un facteur prédisposant aux blessures sportives. Compte tenu des effets connus de la caféine qui bloque les récepteurs de l'adénosine dans le système nerveux central, et de l'action de l'adénosine sur la libération de dopamine, le stockage thermique observé à l'exercice à la chaleur sous caféine est probablement lié à une augmentation de la dopamine cérébrale et à une activation de la signalisation dopaminergique. Il est très probable que la dopamine soit susceptible d'augmenter la température corporelle, et par conséquent d'augmenter le risque d'accident à la chaleur.

Pour toutes ces raisons les BDE sont, au moins, déconseillées aux sportifs.

Les composants de ces BDE ne se trouvent pas sur la Liste des substances et méthodes interdites par l'Agence Mondiale Antidopage (AMA).

En 2004, l'AMA a retiré la caféine de la liste à la suite d'études qui montraient que, au-delà du seuil urinaire de 12µg/ml traditionnellement accepté dans le sport, la caféine n'améliorait pas la performance. Etant donné que la caféine est métabolisée à des rythmes très différents selon les individus et qu'elle est omniprésente dans les boissons et la nourriture, les experts ont déterminé que la réduction du seuil dans le but de déceler les tricheurs pourrait constituer un risque de sanctionner des sportifs qui consomment de la caféine dans le cadre de leur régime normal. Depuis 2004, la caféine fait cependant partie du Programme de surveillance de l'AMA, ce qui permettra de déceler des signes d'abus dans le sport. Depuis janvier 2009, aucun usage « excessif » de caféine n'aurait toutefois été décelé par l'AMA.

En conclusion : le recueil des notifications envoyées au service de nutrivigilance de l'ANSES et présenté au dernier congrès de la Société Européenne de Cardiologie montre qu'il est urgent d'alerter la population sur les risques associés à la consommation des BDE. Les problèmes cardiovasculaires représentent le principal risque de santé pour une population de plus en plus jeune qui les consomme, de façon insouciante, dans des contextes de fête et/ou sportif. Les effets indésirables peuvent s'avérer mortels ! En amont, nous ne pouvons pas ne pas évoquer les 800 morts subites par an en France sur les terrains de sport signalées dans le Rapport de l'Académie nationale de médecine de 2013 et nous interroger sur la contribution à

ces décès d'une éventuelle d'une consommation excessive de substances stimulantes comme la caféine.

Une nouvelle réflexion sur la préservation de la santé des sportifs et de la population en général semble nécessaire face à l'amplitude de la consommation de ces BDE qui doivent être différenciées des boissons énergétiques conseillées dans le sport.

Pour l'instant un seul pays de l'Union Européenne vient d'interdire la consommation de ces BDE aux mineurs. Le Parlement de la Lituanie a décidé par une très large majorité (88 pour et 8 abstentions sur 96 votants), d'interdire la vente de boissons énergisantes aux personnes âgées de moins de 18 ans. C'est le premier pays de l'UE à voter une telle loi qui inclut toute boisson non alcoolisée contenant plus de 150 mg par litre de caféine et qui s'applique également aux produits contenant des stimulants comme le guarana, le ginseng, le glucuronolactone et la taurine.

LISTE DES SUBSTANCES ET METHODES INTERDITES 2015 : QUELLES MODIFICATIONS ?

Docteur Ana Senard

Médecin de l'Antenne Médicale de Prévention du Dopage et des Conduites Dopantes

La nouvelle liste des substances et méthodes interdites 2015 répond au souci de l'Agence Mondiale Antidopage (AMA) d'apporter des précisions sur les spécificités des « familles » pharmacologiques et les substances qu'on peut y trouver. Sur cette liste apparaissent donc certaines modifications dans l'énoncé des paragraphes et des exemples de substances et de méthodes.

- ✚ Le paragraphe ayant le plus évolué est la section (S2) : **HORMONES PEPTIDIQUES, FACTEURS DE CROISSANCE, SUBSTANCES APPARENTÉES**. Le terme « **MIMÉTIQUES** » a été ajouté pour bien signaler que tous les analogues synthétiques ou les substances possédant des effets biologiques similaires sont également interdits.
 - Les agonistes du récepteur de l'EPO non-érythropoétiques comme par exemple ARA-290, asialo-EPO et EPO carbamylée, ont été ajoutés.
 - Les facteurs inductibles par l'hypoxie (HIF) comme le cobalt et les activateurs du HIF comme le xénon et l'argon, bénéficient d'un paragraphe distinct dans le groupe S2.
 - Les facteurs de libération des hormones sont plus précisément signalés avec des exemples pour l'hormone gonadotrophine chorionique (GH), l'hormone lutéinisante (LH), et la corticotrophine. Une attention particulière est portée à l'hormone de croissance :
 - les sécrétagogues peptidiques et non-peptidiques de synthèse comme l'hexaréline, l'alexamoréline,
 - le GHRP-1, le GHRP-2 (pralmoréline), le GHRP-4, le GHRP-5, le GHRP-6,
 - la ghréline et les mimétiques de la ghréline comme l'ipamoréline, l'anamoréline et la macimoréline
 - ainsi que hormone de libération de l'hormone de croissance (GHRH) et les mimétiques de la GHRH comme la sermoréline, le CJC1295 et la tésamoréline.



- Les facteurs de croissance individuels sont interdits lorsqu'ils sont administrés séparément sous forme de substances purifiées.
- En dépit de la présence de certains facteurs de croissance, les préparations dérivées des plaquettes (PRP) ont été retirées de la Liste puisque les études actuelles ne démontrent pas de potentiel d'amélioration de la performance au-delà d'un effet thérapeutique.
- La vitamine B12, cyanocobalamine, n'est pas interdite.

✚ Dans le groupe **S4-MODULATEURS HORMONAUX ET METABOLIQUES**

- Les agonistes de l'axe PPAR δ -protéine kinase activée par l'AMP (AMPK) ont été redéfinis afin de refléter la nomenclature actuelle.
- En raison de ses caractéristiques pharmacologiques, la **trimétazidine**, a été déplacée de la section stimulant (S6.b) à cette section. En effet, la trimétazidine (Vastarel^o) est un modulateur du métabolisme cardiaque (1).

(1). La trimétazidine était autorisée en France depuis 1978 dans trois indications (traitement d'appoint des baisses d'acuité et de troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire, traitement symptomatique d'appoint des vertiges et des acouphènes et traitement prophylactique de la crise d'angine de poitrine). A la suite de la notification d'effets indésirables neurologiques, l'ANSM a réévalué le rapport bénéfice/risque de la trimétazidine dans chacune de ces indications et a recommandé lors d'une commission d'AMM en Avril 2011 de suspendre l'utilisation de la trimétazidine dans ces trois indications compte-tenu de l'absence de bénéfice avéré et de la présence d'effets indésirables notamment neurologiques. L'EMA a ensuite été saisie pour un arbitrage européen. L'EMA, après évaluation de l'ensemble des données d'efficacité et de sécurité disponibles, a ainsi statué et recommandé en juin 2012 de ne conserver que la possibilité d'utiliser cette molécule en association dans le traitement symptomatique des patients adultes atteints d'angine de poitrine (angor) stable, et insuffisamment contrôlés par les traitements antiangineux de première intention ou présentant une intolérance à ces traitements. Dans les deux autres indications, elle a conclu que le rapport bénéfice/risque était insuffisant pour les patients et a recommandé le retrait de ces indications de l'AMM.

Le mécanisme d'action de la trimétazidine serait d'empêcher l'abaissement du taux intracellulaire de l'ATP. en préservant le métabolisme énergétique de la cellule exposée à l'hypoxie ou à l'ischémie. En France, Vastarel^o (Laboratoires Servier) et ses génériques ne sont plus remboursés par la Sécurité Sociale depuis le 1er mars 2012, la Commission de la transparence ayant attribué au médicament un service médical rendu insuffisant dans toutes ses indications.

✚ Dans le groupe des substances **S6. STIMULANTS** seuls les dérivés de l'imidazole EN APPLICATION TOPIQUE / OPHTALMIQUE ne sont pas interdits.

- ✚ La liste des sports où l'alcool n'est pas interdit s'allonge, avec l'inscription du karaté tandis que les bêtabloquants sont interdits dans les sports subaquatiques.

- ✦ **Dans la partie « méthodes » paragraphe M2, MANIPULATION CHIMIQUE ET PHYSIQUE**, le terme « procédures chirurgicales » a été ajouté décrivant les situations où les perfusions intraveineuses et/ou injections de plus de 50 ml par période de 6 heures sont permises si nécessaires médicalement.

A PROPOS DES CERTAINES SUBSTANCES ET METHODES

Pour compléter l'information donnée par l'AMA, voici quelques précisions sur certaines questions posées à propos des substances et/ou méthodes :

- **Le colostrum** n'est pas interdit en soi. Cependant il renferme IGF-1 et autres facteurs de croissance interdits qui peuvent influencer les résultats des tests de dopage. Par conséquent, l'AMA ne recommande pas la prise de ce produit.
- **Le glycérol** est interdit en tant que succédané de plasma. Pour qu'un contrôle soit positif, il faut ingérer des quantités largement supérieures à celles que l'on retrouve habituellement dans les produits alimentaires et les articles cosmétiques. L'interdiction ne vise pas à empêcher l'ingestion de cette substance dans des quantités normales retrouvées par exemple dans les aliments, boissons, produits d'hygiène personnelle, médicaments en comprimés, sirop contre la toux. De récentes études ont clairement démontré que l'essence de géranium naturelle ne contient pas de **méthylhexaneamine (MHA)** et que son utilisation ne peut être considérée comme étant la source de MHA, ou de ses métabolites apparentés, si ceux-ci sont retrouvés dans un échantillon d'urine prélevée à des fins de contrôle antidopage. La méthylhexaneamine (MHA) est une substance classée comme stimulant qui a été commercialisée jusqu'au début des années 70. Elle est réapparue il y a quelques années en vente libre sur certains marchés et en ligne comme composant de suppléments alimentaires. La MHA est interdite en tant que stimulant dans la section S6.b de la Liste des substances et méthodes interdites 2013. Les sportifs doivent être conscients que la MHA a été mise en vente sous plusieurs appellations, notamment essence de géranium.
- **L'hémodialyse** est une méthode interdite en vertu de la section M1.1, puisque le sang est prélevé d'un patient (en circuit fermé) et ensuite réintroduit dans le système circulatoire. Un sportif devant subir un tel traitement doit obtenir une autorisation d'usage à fin thérapeutique (AUT).
- Dans le cas de **la plasmaphérèse**, il faut tenir compte de deux aspects :
 - a) Pour le donneur, la plasmaphérèse est interdite en vertu de la section M1.1, car les érythrocytes (et autres composants sanguins) sont réintroduits dans le système circulatoire après la séparation du plasma.
 - b) Pour le receveur, la plasmaphérèse n'est pas interdite en vertu des sections M1.1 et M1.3, parce que cette méthode n'implique pas la ré-administration de sang total ou d'érythrocytes, mais uniquement celle du plasma. Néanmoins, la plasmaphérèse est interdite en vertu de la section M2.2 si le receveur n'a pas reçu légitimement de transfusion dans le cadre d'une hospitalisation et si le volume excède 50 ml par période de six (6) heures.
- **La thérapie laser intravasculaire** est interdite en vertu de la section M1.3 en tant que «manipulation intravasculaire de sang ou de composant(s) sanguin(s) par des méthodes physiques ou chimiques. »

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

Professeur Jean-Louis Montastruc : Médecin Pharmacologue, Responsable

Professeur Laurent Schmitt : Médecin 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

FAX : 05 61 77 79 84

COURRIEL : dopage@chu-toulouse.fr



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

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

D'autres informations ?

- www.bip31.fr : Bulletin d'Information de Pharmacologie du Service de Pharmacologie Médicale et Clinique du CHU de Toulouse et du Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance (CRPV)
- <http://www.chu-toulouse.fr/-bulletins-du-centre-d-evaluation-> : Bulletin d'Information du Centre Midi-Pyrénées d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP-A)