

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

2016, 12, (2), 1-6

Antenne Médicale Midi-Pyrénées de Prévention du Dopage (AMPD) et de Conduites Dopantes

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->

DU DOPAGE SUR LA VOIE NORMALE DU MONT-BLANC ?

Docteur Nicolas Delcourt

Maître de Conférences en Biochimie, Faculté des Sciences Pharmaceutiques, Université de Toulouse et Pharmacien Attaché au Centre Antipoison et de Toxicovigilance, CHU de Toulouse.



Atteindre le sommet du Mont-Blanc (4810 m) est un rêve que beaucoup de sportifs tentent de réaliser au moins une fois dans leur vie. Chaque été, ils ne sont pas moins de 30.000 à se lancer à l'assaut du toit de l'Europe occidentale. Mais dans quelle mesure ces alpinistes amateurs, peu habitués à la haute montagne ou mal acclimatés, ont-ils recours aux médicaments pour améliorer leurs performances physiques et psychologiques, et pour lutter contre les effets secondaires de la haute altitude ?

C'est pour répondre à cette question que Paul Robach, chercheur en physiologie à l'École nationale de ski et d'alpinisme (ENSA) de Chamonix et guide de haute montagne, a eu l'idée de recueillir des échantillons biologiques des prétendants au sommet afin de déterminer la présence de substances dopantes (*Robach et al.*,

2016). Pour cela, des dispositifs d'échantillonneurs automatiques fixés aux siphons des urinoirs ont été placés entre juin et septembre 2013 aux refuges du Goûter (3845 m) et des Cosmiques (3615 m) où la majorité des

alpinistes passent la nuit avant de tenter le sommet. Les échantillons urinaires individuels et anonymes ont ensuite été analysés dans des laboratoires de l'AMA (Agence Mondiale Antidopage).

Le résultat est sans appel : sur les 430 échantillons analysés, plus d'un tiers (35,8%) témoigne de l'absorption d'au moins un médicament. Les deux classes pharmacologiques les plus utilisées étaient les diurétiques (22,7%), fréquemment prescrits pour lutter contre le mal aigu des montagnes, et les hypnotiques (12,9%), prescrits afin de faciliter un sommeil parfois difficile à trouver dans les dortoirs surchargés des refuges. En revanche, très peu d'échantillons ont été positifs pour des substances connues pour augmenter les capacités physiques comme les glucocorticoïdes (3,5%), et aucune trace d'anabolisant n'a été détectée. Cependant, seules les molécules inscrites sur la liste des substances dopantes ayant été recherchées, ce travail n'apporte pas d'information sur la consommation de certains médicaments fréquemment utilisés comme le paracétamol ou les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Cette étude révèle donc que si les conduites assimilées à du dopage sont tout à fait minoritaires dans le monde de l'alpinisme amateur, l'automédication est quant à elle beaucoup plus répandue. Ces pratiques ne sont pour autant pas sans danger, puisque les diurétiques peuvent majorer des déshydratations déjà favorisées par l'exercice physique ou l'altitude, avec pour conséquence possible une forte diminution des capacités physiques, ainsi que l'apparition de troubles neurologiques et rénaux. Quant à la prise d'hypnotiques, elle peut entraîner une baisse de la vigilance dans un contexte où l'attention doit être maximale chez des individus déjà fatigués par les efforts physiques et le manque de sommeil.

C'est dans ce contexte, afin de sensibiliser les alpinistes aux dangers du mésusage médicamenteux et d'aider les prescripteurs dans leur pratique professionnelle, que la commission médicale de l'UIAA (Union International des Associations d'Alpinisme) a récemment publié des recommandations d'utilisation des médicaments lors des activités de montagne, en discutant les bénéfices apportés, les risques encourus, sans oublier les considérations éthiques (Donegani *et al.*, 2016).

Références :

Robach P, et al., Drug Use on Mont Blanc: A Study Using Automated Urine Collection. PLoS One. 2016 2;11:e0156786.

Donegani E, et al., Drug Use and Misuse in the Mountains: A UIAA MedCom Consensus Guide for Medical Professionals. High Alt Med Biol. 2016 ;17:157-184.

QUELLES SONT LES CONSEQUENCES DE L'UTILISATION D'ANTI-INFLAMMATOIRES NON-STEROÏDIENS (AINS) AVANT OU PENDANT L'ACTIVITE SPORTIVE ?

Docteur Emilie Jouanjus, Pharmacienne. Praticien attachée au Centre Midi-Pyrénées d'Addictovigilance CEIP



De nombreux athlètes utilisent des anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) juste avant ou pendant les compétitions (*Da Silva et al. Non-steroidal antiinflammatory use in the XV Pan-American Games. Br J Sports Med. 2011;45:91-94*). Les raisons avancées pour justifier cette utilisation sont la prévention de la douleur et l'amélioration de la récupération après un exercice sportif.

En effet, des lésions musculaires associées à une inflammation sont observées après l'exercice sportif. Or, les AINS réduisent l'inflammation en inhibant les

cyclooxygénases (COX-1 et COX-2) et sont donc sensés

améliorer la récupération en s'opposant à ces processus inflammatoires physiologiques. Mais les conséquences de l'utilisation d'AINS juste avant ou pendant l'activité sportive ne sont pas connues. Plusieurs travaux scientifiques se sont intéressés aux conséquences de l'utilisation d'AINS pour prévenir la douleur induite par l'activité sportive ou améliorer la récupération physique.

Dans l'un de ces travaux, l'administration orale d'ibuprofène chez des sportifs volontaires sains a entraîné l'apparition de micro-lésions intestinales ainsi qu'une altération de l'intégrité de la barrière intestinale (*Van Wijck et al. Aggravation of Exercise-Induced Intestinal Injury by Ibuprofen in Athletes. Med Sci Sports Exerc. 2012;44:2257-62.*). Dans un autre travail, aucune différence significative n'a été mise en évidence en termes de performances physiques entre deux groupes de coureurs longue distance exposés pour les uns à de l'ibuprofène et pour les autres à un placebo (*Da Silva et al. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Use and Endurance During Running in Male Long-Distance Runners. J Athl Train. 2015;50:295-302.*). En d'autres termes, l'ibuprofène utilisé de façon prophylactique n'a pas amélioré la performance physique.

Les résultats de ces deux études sont limités par le faible nombre de participants. Cependant, elles posent de nombreuses questions, et notamment celle des conséquences à long terme pour la santé de l'utilisation prophylactique d'AINS lors de l'activité physique.

L'HIGENAMINE EN 2017

Docteur Ana Senard. Médecin AMPD Midi-Pyrénées



Si en 1994, Diego Maradona, avait été lourdement sanctionné avec 15 mois ferme, 15400 euros d'amende et une exclusion de la Coupe de monde après un contrôle antidopage positif à un brûleur de graisses, ce ne serait plus le cas en 2016 !

La higenamine a été la substance vedette dans les cas de positivité des contrôles antidopage de Mamadou Sakho et Liu Hong. Tous les deux ont bénéficié d'une sanction de courte durée, un mois ! Pour Liu Hong, le contrôle antidopage est réalisé lors de la Coupe du Monde de marche de Rome début mai 2016 mais cela ne l'empêchera pas de se présenter et emporter le titre olympique de 20 km de marche à Rio. Pour Mamadou Sakho, vice-capitaine des Bleus, les faits se concrétisent le 17 Mars 2016 après la rencontre Liverpool-Manchester United avec une suspension provisoire de 30 jours.

L'higenamine ou norcoclaurine HIC faite partie des composants des plantes comme la *Tinospora crispa* qui pousse dans les forêts tropicales ou les forêts mixtes à feuilles caduques en Asie et en Afrique. Donc elle peut se trouver dans certains compléments alimentaires développés comme « brûleur des graisses ».

Cette molécule par son action sur des récepteurs bêta adrénergiques, stimule le système cardio-respiratoire, le SNC et augmente la masse musculaire. Mais, si elle est convoitée par le monde sportif c'est pour son action d'augmentation de la lipolyse et de la thermogénèse (1). Pour que cet effet soit mis en relation avec une amélioration des performances du sportif il est nécessaire une forte dose de higenamine qui entrainera donc une forte concentration dans les urines lors d'un contrôle antidopage. Pour Mamadou le contrôle avait montré la présence de l'higenamine mais le dosage, réalisé plus tard, était faible lui permettant de réintégrer son équipe rapidement (2).



En 2017, cette substance apparaît nommée dans le groupe des beta2-agonistes, interdits en compétition et à l'entraînement.

S3 BETA-2 AGONISTS

All selective and non-selective beta-2 agonists, including all optical isomers, are prohibited.

Including, but not limited to:

Fenoterol;
Formoterol;
Higenamine;
Indacaterol;
Oiodaterol;
Procaterol;
Reproterol;
Salbutamol;
Salmeterol;
Terbutaline;
Vilanterol.

La higenamine stimule selon Mondenard : «*le temps de réaction, la vitesse de démarrage, la vista, la lecture du jeu et même la détente verticale. En clair, toutes les prises d'informations le sont en accéléré*». Comme tous les beta 2-agonistes elle peut provoquer des effets indésirables comme tremblements, hypokaliémie, tachycardie, troubles du rythme cardiaque, ruptures tendineuses et musculaires.

(1) Lee SR et al. Acute oral intake of a higenamine-based dietary supplement increases circulating free fatty acids and energy

expenditure in human subjects . *Lipids Health Dis* 2013; 12:1–8.

(2) P. Kintz. *Dopage sportif : appliquer les principes de la toxicologie judiciaire. À propos de 3 cas dans le tennis, l'athlétisme et le football. Rev Méd Légale* 2016, 7, 81–83. [file://localhost/\(http://www.em-consulte.com:article:1078021:pdf:dopagesportif%25C2%25A0-appliquer-les-principes-de-la-toxi\)](http://localhost/(http://www.em-consulte.com:article:1078021:pdf:dopagesportif%25C2%25A0-appliquer-les-principes-de-la-toxi))

DE L'HYPOXIE A LA PERFORMANCE

Docteur Ana Senard. Médecin AMPD Midi-Pyrénées

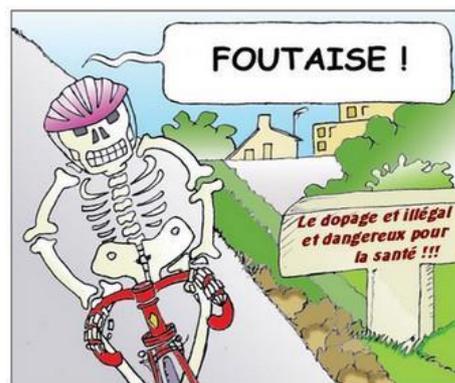


Liste 2017, section S2 : *Hormones peptidiques, facteurs de croissance, substances apparentées et mimétiques*. La liste des molécules de ce groupe de substances interdites dans le sport, aussi bien en compétition qu'à l'entraînement, s'allonge d'année en année. En 2015, « grâce » au scandale du dopage russe, le xénon et l'argon ont été ajoutés à cette liste en tant qu'activateurs des facteurs inductibles par l'hypoxie (HIF). Dans la famille des stabilisateurs des HIF sont également nommés le molidustat et le roxadustat (FG-4592). Nous avons déjà parlé du FG-

4592 dans notre bulletin de 2015 ([voir http://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/bulletin_d_information_no2_2015.pdf](http://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/bulletin_d_information_no2_2015.pdf)).

Le molidustat, BAY 85-3934 et son métabolite glucuronidé, le BAY-348, ont fait l'objet d'une étude par spectrométrie de masse à l'institut allemand du sport de Cologne. Deux méthodes d'essai ont permis la détection de BAY-348 dans les urines humaines et ont été validées (1).

D'autres stabilisateurs des HIF font actuellement l'objet d'un développement clinique pour le traitement de certaines anémies et pourraient être convoitées par les sportifs sans esprit de fair-play. Cela pourrait être le cas du Vadadustat (AKB-6548 ; PG-1016548), un inhibiteur actif par voie orale de la prolyl-hydroxylase stabilisant principalement le HIF-2 α , et qui dans des essais cliniques phase 2 récent semble efficace dans le traitement de l'anémie de l'insuffisance rénale chronique non dialysée. Il y aurait amélioration de la production d'hémoglobine et des globules rouges tout en maintenant des niveaux



normaux d'érythropoïétine (EPO) chez les patients. Cependant, toutes ces molécules ne sont pas sélectives des HIF et interviennent également dans

nombreuses autres voies de signalisation cellulaire et on ignore encore les effets à long terme sur la santé de l'athlète en cas de dopage (2).

Les risques pour le devenir de la santé des sportifs et les efforts de l'Agence Mondiale Antidopage (AMA) dans le développement de moyens de détection performants de ces molécules pourraient-ils avoir un effet dissuasif quant à leur utilisation à des fins de dopage ?

A suivre ...

(1). Dib J, *Mass spectrometric characterization of the hypoxia-inducible factor (HIF) stabilizer drug candidate BAY 85-3934 (molidustat) and its glucuronidated metabolite BAY-348, and their implementation into routine doping controls*. *Drug Test Anal.* 2016. doi: 10.1002/dta.2011.

(2). Beuck S, *Hypoxia-inducible factor stabilizers and other small-molecule erythropoiesis-stimulating agents in current and preventive doping analysis*. *Drug Test Anal.* 2012 : 830-45.

La liste des substances et méthodes interdites dans le sport 2017 est arrivée, pour la consulter :

https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/wada_prohibited_list_2017_fr.pdf

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

EQUIPE

Professeur Jean-Louis Montastruc : Médecin Pharmacologue, Responsable

Docteur Ana Senard : Médecin de l'Antenne

Professeur Laurent Schmitt : Médecin Psychiatre, Conseiller

Professeur Daniel Rivière : Médecin du Sport, Conseiller

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)