

Bulletin d'Informations
ANTENNE MEDICALE DE PREVENTION
DU DOPAGE ET DES CONDUITES DOPANTES
DE LA RÉGION OCCITANIE
Centre Pierre-Dumas



2017, 07, (1), 1-8

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->

FUMER SANS FUMÉE, EST-IL DU DOPAGE ?

Professeur Jean-Louis Montastruc.

Docteur Ana Senard. Médecin AMPD Occitanie

Nous avons déjà alerté sur cette question dans notre Bulletin de 2012 (1) mais elle revient à l'actualité face à une forte consommation dans le monde sportif. Nous retrouvons la nicotine au centre des commentaires sur le site « cyclisme-dopage.com » qui nous rappelle les concentrations élevées trouvées dans un grand nombre de contrôles antidopage en 2011 effectués par le Laboratoire suisse d'analyse du dopage (LAD). Ainsi sur 2185 échantillons d'urine des athlètes, correspondant à 43 disciplines sportives différentes, 23% étaient positifs à la nicotine.



Le produit de prédilection utilisé est le snus («chique norvégienne»), présenté soit en vrac sous forme de poudre humide, soit en petits sachets à placer entre la gencive et la lèvre supérieure. Ce produit semble avoir été utilisé par plus de la moitié (53%) des joueurs de hockey sur glace en Suisse lors des Championnats du monde 2009. Malgré l'interdiction à la vente de cette préparation de tabac en 2004 par la Cour européenne, les importations des snus en Suisse ont fortement augmenté passant de 484 kg en 2004 à 23,8 tonnes en 2012. Une brochure a été mise à disposition des sportifs, destinée à informer sur les effets néfastes des snus, par Swiss Olympic (2). Dans sa composition on retrouve de la nicotine et des nitrosamines. Le snus est composé de tabac finement broyé après séchage à l'air ou au soleil, de chlorure de sodium (NaCl), d'eau, d'agents hydratants, de carbonate de sodium (régulateur du pH) et d'arômes. L'absorption du produit directement par voie sanguine serait facilitée par le sel qui rendrait rugueuse la muqueuse orale. Par sa composition son pH est élevé à 7,8-8,5.



En France, l'enquête réalisée en 2004-2005 par les services de la Direction Régionale de la Jeunesse et des Sports (DRJS) en Rhône-Alpes et Midi-Pyrénées en partenariat avec l'Institut Rhône-Alpes de tabacologie, auprès des pôles sportifs de haut niveau en sports alpins (ski dans toutes ses déclinaisons, alpinisme, hockey sur glace, natation, VTT) confirme l'apparition de la consommation de tabac non fumé. Ainsi, un jeune compétiteur sur cinq déclare utiliser l'une des formes connues d'absorption de la nicotine : la chiche, le snuff-dipping («chique américaine»), cette consommation entre dans un contexte de polyconsommation des substances (3). Rappelons que le snuff-dipping, mélange du tabac en poudre humide avec du verre pilé, est surtout

utilisé aux EU, Canada et en Scandinavie.

Mais pourquoi « fumer sans fumée » serait-il tant convoité par les sportifs? S'agit-il de dopage ?

Tout d'abord, sur le plan légal et réglementaire, la réponse est négative car la nicotine ne figure pas sur la liste des produits interdits par l'AMA, l'Agence Mondiale Antidopage. Elle fait partie des produits surveillés depuis 2012.

Et pourtant ! Sur le plan pharmacologique, les effets de la nicotine sont bien caractérisés. En se fixant sur des récepteurs spécifiques situés au niveau des ganglions du système nerveux autonome, les récepteurs nicotiques, l'alcaloïde active à la périphérie la transmission adrénergique, augmentant la libération de noradrénaline par les terminaisons nerveuses orthosympathiques et d'adrénaline par la médullosurrénale. Ainsi, la prise de nicotine augmente la pression sanguine artérielle, accélère le cœur et majore les performances du myocarde (effet inotrope positif). La nicotine, par stimulation du récepteur bêta-adrénergique bronchique, dilate également l'arbre pulmonaire et facilite la respiration (effet analytique respiratoire). Au niveau central, la présence également de récepteurs nicotiques explique les puissants effets stimulants centraux de la nicotine : la nicotine favorise l'éveil, majore la vigilance, améliore l'humeur... mais aussi une réduction du stress et un effet coupe-faim.

Cependant, l'administration de nicotine n'a pas que des effets favorables. Comme avec tout stimulant, il faut prendre en compte les effets indésirables par exemple cardiaques. La nicotine peut ainsi, en activant le récepteur bêta-adrénergique cardiaque, déterminer des troubles du rythme, voire comme ceci a été rapporté, des morts subites (4). La consommation orale de tabac a été associée aussi au développement du diabète type 2 (5). Chez les consommateurs réguliers des snus on a constaté une augmentation de la mesure de la pression artérielle et du taux de cholestérol HDL. Par ailleurs, une des tumeurs malignes la plus fréquemment diagnostiquée chez ces consommateurs des snus est le cancer du pancréas en relation avec la présence de nitrosamines à l'origine de pancréatites chroniques.

Mais l'alerte sur les conséquences des snus concerne aussi la santé bucco-dentaire. En rapport avec l'application des sachets, des gingivites et un risque de récession gingivale ont été retrouvées. A long terme, ils peuvent entraîner l'apparition de maladies stomatologiques tel que la leucoplasie orale (lésion de la muqueuse buccale à dominante blanche, qui ne s'inscrit dans le cadre d'aucune autre entité pathologique définissable et dont certaines peuvent se transformer en cancer) (6). Une étude prospective chez les femmes enceintes consommatrices de snus a montré un risque de pré-éclampsie plus élevé que chez les fumeuses (7).



Le problème de la dépendance est bien connu car c'est la nicotine, substance psychoactive, qui est à l'origine de la dépendance du fumeur. Le tabac non-fumé entraînerait la même dépendance que le tabac fumé (8). L'usage de la cigarette électronique sera à risque dans la mesure où la concentration de nicotine atteint le même niveau que les autres moyens de consommation.

Finalement, si la nicotine qui s'avère clairement comme une aide à la performance n'est pas encore sur la liste des produits dopants elle devrait en faire partie puisque ses propriétés pharmacodynamiques sont sans équivoque et qu'elle présente des risques réels et potentiels pour la santé de l'athlète. De plus, des questions se posent à ce propos ! Serait-elle classée selon ses propriétés pharmacologiques dans le groupe des stimulants ? Ou, selon les déclarations des usagers du tabac non fumé par leur ressenti, en tant que relaxant ? Quelle place aurait les substituts nicotiques dans la liste des substances interdites dans le sport?

Mais encore, dans un contexte politico-social-santé favorisant l'arrêt du tabagisme, l'usage de la nicotine dans les formes non-fumées jouit-il d'une certaine tolérance sociale ? Un comportement dopant discret qui peut passer inaperçu par l'entourage familial et sportif.

(1)http://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/bulletin_d_informations_no2-2011.pdf

(2)http://www.coolandclean.ch/fr/Portaldata/44/Resources/assets/information/praevention/wissen/fr/snus_zahn-flyer_f_120927.pdf

(3)<http://services.poissonbouge.net/clients/fd83d351-ae4e-0616-115a01e928a6681e/docs/8dcbca29-0bcb-0e78-025b379271fd56bf.pdf>

(4). P Boffetta, K Straif, « Use of smokeless tobacco and risk of myocardial infarction and stroke: systematic review with meta-analysis » BMJ: British Medical Journal, 2009 - ncbi.nlm.nih.gov

(5). Eliasson M, Asplund K, Nasic S, Rodu M : « Influence of smoking and snus on the prevalence and incidence of type 2 diabetes amongst men: the northern Sweden MONICA study ». J Intern Med. 2004;256:101–110.

(6).https://www.sso.ch/fileadmin/upload_sso/2_Zahnaerzte/2_SDJ/SDJ_2016/SDJ_10_2016/SDJ_2016-10_research.pdf

(7).England LJ, Levine RJ, Mills JL, Klebanoff MA, Yu KF, Cnattingius S. « Adverse pregnancy outcomes in snuff users ». Am J Obstet Gynecol. 2003 Oct;189(4):939-43.)

(8). NL Benowitz – « Nicotine and smokeless tobacco CA: a cancer journal for clinicians », 2008 - Wiley Online Library).

SUBSTANCES ET E-SPORT, DOPAGE OU CONDUITE DOPANTE ?

Docteur Ana Senard. Médecin AMPD Occitanie

Le sport électronique (e-sport) désigne « la pratique sur Internet ou en LAN-party d'un jeu vidéo seul ou en équipe, par le biais d'un ordinateur ou d'une console de jeux vidéo ». Il se développe de plus en plus à partir des années 1990 surtout dans les catégories : jeux vidéo de sports (football avec *Fifa* et *PES*) ; jeux de tirs (*Counter Strike*) ; jeux en ligne multi-joueurs de duel en arène (« Moba » pour les initiés, avec des titres phares aujourd'hui comme *League of Legends* ou *Dota*). Il est très pratiqué aux Etats-Unis, en Corée du Sud, en Europe, et actuellement les joueurs se professionnalisent.



Le pouvoir de l'image permet de réunir des dizaines de millions des spectateurs sur les sites de diffusion en ligne des finales de compétition, des jeunes entre 18-34 ans pour plus de la moitié. Si le marché mondial de l'e-sport a généré en 2016 un chiffre d'affaires de 493 millions de dollars, il pourrait dépasser le milliard de dollars dès 2019.

Depuis 2016, en France le e-sport est reconnu comme une pratique compétitive de jeux vidéo pour bien la différencier des jeux de hasard et avoir un cadre légal à l'organisation de compétitions. Pour l'instant, le e-sport n'a pas encore, une représentation spécialisée au sein du Comité National Olympique et Sportif Français (CNOSF) et n'a pas encore convaincu les autorités sportives de le considérer comme une discipline sportive. Pourtant en Asie, le mouvement d'intégration avance et demande l'inscription des sports électroniques au programme des Jeux Olympiques de 2022 à Hangzhou (Chine).

Par ailleurs, la plus importante organisation de sport électronique, l'Electronic Sports League (ESL), basée en Allemagne, a déjà fait la demande d'instaurer des contrôles antidopage (par des test de peau) chez les joueurs ! En effet, selon les déclarations des certains joueurs, des substances seraient prises pour stimuler les neurotransmetteurs cérébraux lors des compétitions. Il s'agirait surtout d'Adderal°, combinaison d'amphétamine et de dextro-étamétine, stimulants du système nerveux central, et utilisé pour traiter la narcolepsie et le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH).

Ce médicament ne doit pas être pris en cas de glaucome, de thyroïde hyperactive, d'agitation sévère, d'hypertension artérielle modérée à sévère, de maladie cardiaque ou coronarienne ou d'antécédents de toxicomanie ou d'alcoolisme. Il est à risque d'effets indésirables cardiovasculaires graves et même de mort subite mais aussi d'hypertension artérielle, de tachycardie. Des effets indésirables neuropsychiatriques (hallucinations, convulsions, tics, nervosité, céphalées, vertiges, insomnie) et de syndrome sérotoninergique sont connus. Enfin, ont été rapportés perte d'appétit et de poids, bouche sèche. L'usage des amphétamines peut entraîner l'apparition d'une dépendance. Sans oublier que d'autres substances (vitamine C, caféine, millepertuis, ...) et/ou d'autres médicaments (modafinil, tramadol, pseudoéphédrine, triptans, formoterol, antihistaminiques H1, antiacides.....) peuvent interagir avec les amphétamines.



Rappelons qu'actuellement, les amphétamines font partie de la Liste des substances et méthodes interdites dans le sport, rubrique S6-Stimulants et sont interdites en compétition, mais pas à l'entraînement.

Si le e-sport est pratiqué surtout par des amateurs, les meilleurs joueurs du monde décident de devenir professionnels et pour cela ils seront obligés de s'entraîner quotidiennement pendant de longues heures devant les écrans, de diffuser les matchs en direct sur internet, et de participer aux tournois en espérant aller le plus loin possible pour remporter une somme intéressante. Dans le sport électronique « l'activité physique » concerne les exigences de concentration, de rapidité (entre 300 et 400 actions/minute), c'est à dire de clics de souris ou frappes sur le clavier) ainsi que la capacité à gérer les situations avec une grande finesse tactique. Le reste du corps est assis dans une attitude sédentaire. Lors des finales de compétition de ces jeux vidéo, les spectateurs ont tendance à considérer les joueurs dans une dynamique comparable à celle des grands joueurs de tennis dans la finale d'un grand tournoi. Pour l'instant, les joueurs qui prendraient des substances sont dans une conduite dopante pour faire face aux obstacles des jeux vidéo. Cependant la frontière avec le dopage est mince puisque la démarche est déjà là ! C'est une question de temps et de réglementation !

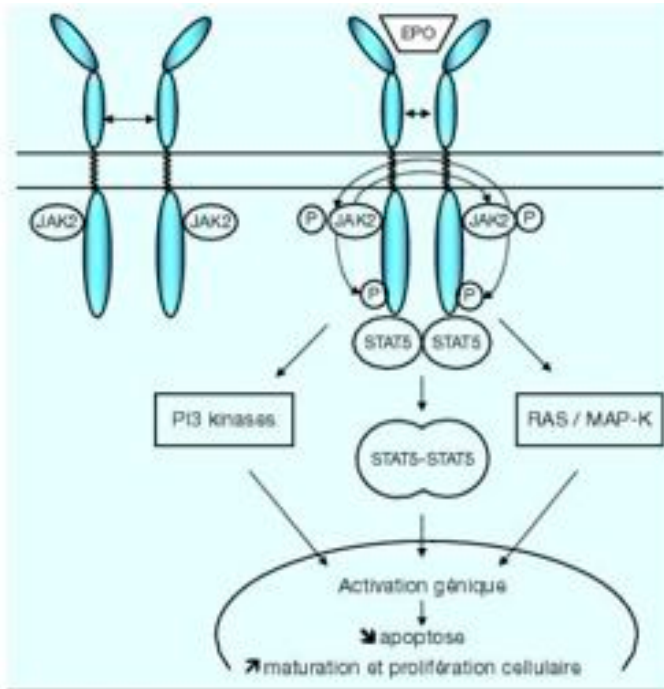
Beaucoup des questions se posent face à cette nouvelle tendance d'un sport sédentaire, surtout dans un contexte où à l'échelle mondiale, l'inactivité physique et les maladies chroniques non transmissibles, comme le diabète, explosent et atteindront plus de 3,3 milliards de personnes en 2030.

UNE EPO MUTANTE : EPO R150Q

Docteur Ana Senard. Médecin AMPD Occitanie

En Mai dernier un nouvel article est publié à propos d'une érythropoïétine (EPO) mutante (*Cell.* 2017 9 mars; 168 (6): 1053-1064.e15. Doi: 10.1016 / j.cell.2017.02.026). Dans cet article les chercheurs du service d'hématologie/oncologie de Harvard Medical School, mettent l'accent sur la description d'une anémie sévère résultante d'une mutation homozygote (R150Q) dans la séquence de l'érythropoïétine (EPO). Normalement l'EPO (naturelle ou synthétique) stimule la production des globules rouges dans la moelle osseuse des os longs, processus appelé érythropoïèse. Cette cytokine est un polypeptide glycosylé de 193 acides aminés, dont la production est régulée par l'hypoxie tissulaire.

Les récepteurs de l'EPO sont ubiquitaires et ils ont été identifiés dans le cerveau (neurones, astrocytes et cellules micro- gliales), le tissu nerveux périphérique, la rétine, le cœur, le muscle strié, le rein, le foie, les cellules myéloïdes, les lymphocytes, les mégacaryocytes et un grand nombre de cellules endothéliales et musculaires lisses vasculaires.



(Ann Biol Clin, vol. 67, no 5, septembre-octobre 2009)

La liaison de l'EPO induit une homodimérisation de ses récepteurs spécifiques (EPOR) puis une activation et une phosphorylation de JAK2 (Janus Kinase). A son tour JAK2 phosphoryle l'EPOR et fournit des sites d'amarrage pour des molécules telles STAT5 et P13-K. Les STAT5 (Signal Transducteurs et Activateurs de Transcription) forment un dimère qui pénètre dans le noyau de la cellule et induit la surexpression des gènes impliqués dans la maturation des érythrocytes.

L'apparition d'une mutation de l'EPO donne lieu au mutant EPO R150Q qui maintient une affinité pour le récepteur (EPOR) mais qui provoque des modifications des mécanismes de liaison extracellulaire, avec une altération de la dynamique de dimérisation du récepteur et de sa phosphorylation dépendante de JAK2. Ainsi, même à des concentrations très élevées, le mutant EPO R150Q est moins efficace dans le processus de stimulation de la prolifération et différenciation des cellules érythroïdes et donc dans la production finale des globules rouges.

Ces travaux démontrent comment une faible variation de l'EPO peut déterminer une altération des mécanismes en cascade et provoquer une anémie grave et en même temps comment traiter cette pathologie identifiée.



(CNRS, Le Journal, 20.06.2016)

Mais aussi, nous savons que les progrès de la science sont scrutés à la loupe par ceux qui veulent que le dopage soit la pièce maîtresse des compétitions. Une simple faible variation de l'EPO (ou toute autre molécule qui aurait les mêmes effets) et le tour serait joué pour la rendre indécélable, en étant plus efficace, et échapper aux contrôles antidopage.

L'actualité confirme l'intérêt porté à l'EPO : un des cyclistes sélectionnés pour le Tour de France 2017 (André Cardoso (<http://www.dhnet.be/sports/cyclisme/dopage-un-equipier-de-contador-positif-a-l-epo-59529a77cd70d65d246cb000>)) dans l'équipe d'Alberto Contador, a été trouvé positif à l'EPO dans un contrôle inopiné réalisé le 18 juin dernier. D'un autre côté et pour la première fois un pur-sang a été testé positif à l'EPO sur le champ de courses mauricien (<https://www.lexpress.mu/article/292904/hippisme-premier-cas-dopage-lepo-maurice>).

Mais encore, dans le même temps une étude néerlandaise vient de paraître dans la revue médicale *The Lancet Haematology* et relance la controverse sur les effets de l'EPO sur la performance ([http://www.thelancet.com/journals/lanhae/article/PIIS2352-3026\(17\)30105-9/ppt](http://www.thelancet.com/journals/lanhae/article/PIIS2352-3026(17)30105-9/ppt)). L'étude porte sur un nombre réduit d'athlètes, 48 cyclistes amateurs (entre 18-50 ans) randomisés en deux groupes. Pendant 8 semaines et en double insu, 24 ont reçu des injections hebdomadaires d'EPO (des piqûres sous la peau de l'abdomen) et l'autre moitié un placebo. Les résultats montrent un léger gain de puissance (+3%) et de capacité respiratoire (+4,7%) pour les 24 cyclistes qui avaient reçu de l'EPO, lors de courts tests d'efforts intensifs en laboratoire. Mais elle n'aurait pas d'effets lors d'une course d'endurance sur la route « en conditions réelles ». Ainsi, les chercheurs n'ont trouvé aucune différence significative entre le groupe placebo et celui avec injection d'EPO.



UNE « PILULE MAGIQUE » SUR FACEBOOK

Docteur Ana Senard. Médecin AMPD Occitanie



En mai, a circulé sur les réseaux sociaux une nouvelle concernant les effets merveilleux d'une pilule magique avec ce commentaire « *molécule expérimentale qui joue le même rôle que le sport, c'est-à-dire brûler la graisse et doper l'endurance. Mettez donc votre carte de salle de sport à la poubelle et ouvrez la bouche* »

(<https://www.lebonbon.fr/paris/news/un-pilule-magique-fait-les-meme-effets-que-le-sport/>)

En fait, cette « pilule magique » fait référence au GW 501415, molécule encore en expérimentation animale. Les derniers travaux de l'équipe de W. Fan, (PPAR δ Promotes Running Endurance by Preserving Glucose. Fan, Weiwei et al. Cell Metabolism, Volume 25, Issue 5, 1186 - 1193.e4) apportent plus des résultats sur les effets sur l'endurance par la stimulation des PPAR δ . Déjà en 2013, le GW 501415, ainsi qu'un autre produit, l'AICAR, étaient connus comme les substances permettant « s'entraîner dans son lit », en faisant abstraction qu'ils s'agissait des essais chez le rat !

(http://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/bulletin_d_informations_no2-2013.pdf).

Le GW 501415 est un agoniste du récepteur activé par les proliférateurs des peroxyosomes δ (PPAR δ). Les réactions en cascade donneront comme résultat une augmentation de la captation du glucose par le muscle et une plus grande mobilisation des graisses de réserve, soutenant ainsi l'effort en endurance. Les essais sur le rat ont été arrêtés du fait d'effets oncogènes (tumeurs malignes du foie, de la thyroïde, de la langue, de l'estomac, des testicules...) et d'une surmortalité. Depuis 2013, l'AMA alerte les sportifs sur la toxicité du GW et les risques pour leur santé et bannit des produits comme Endurobol^o, Maximpep's^o. Le GW 501415 se trouve depuis 2009 sur la liste des substances et méthodes interdites en compétition et à l'entraînement, rubrique S4-Modulateurs Hormonaux et Métaboliques.

En Mai dernier, la revue scientifique *Cell Metabolism* a publié les derniers travaux des chercheurs de l'institut Salk sur les effets de la stimulation des PPAR δ . Les résultats montrent une action sur l'endurance mais aussi sur la glycémie de souris BXD sédentaires traitées. ([http://www.cell.com/cell-metabolism/abstract/S1550-4131\(17\)30211-5](http://www.cell.com/cell-metabolism/abstract/S1550-4131(17)30211-5)). En plus de stimuler le métabolisme des acides gras chez les souris sédentaires, l'activation de PPAR δ supprimerait potentiellement le catabolisme du glucose, sans affecter ni le type de fibre musculaire ni le contenu mitochondrial. En conséquence, le taux de glucose serait préservé. En préservant les taux de glucose systémique, l'activation des PPAR δ agirait en retardant l'apparition de l'hypoglycémie et prolongerait le temps d'activité d'environ 100 min chez la souris traitée.

Sur les réseaux sociaux, le pouvoir des mimétiques PPAR δ est présenté plus en faveur de l'exploit sportif possible que sur les bénéfices pour le traitement des maladies métaboliques. Comme dans l'article précédent, sur l'e-sport, on assiste à une mise en valeur de l'association de la performance, l'endurance et le sédentarisme ! A réfléchir !!!

Y AURAIT-IL UN «INTRUS» DANS LA BARBE À PAPA?

Docteur Ana Senard. Médecin AMPD Occitanie

Place de l'Europe à Toulouse, la fête foraine, à coté du manège pour enfants et en face de la pêche aux canards, un poste de barbe à papa

Des goûts associés à des images (certaines plus attirantes que d'autres) pour petits et grands...



Y aurait-il un « intrus » dans la barbe à papa ?

Vous pouvez m'envoyer vos réponses : senard.a@chu-toulouse.fr

La suite dans le bulletin n°2 de l'AMPD Occitanie .

Centre Pierre

Bulletin d'Informations
ANTENNE MEDICALE DE PREVENTION DU DOPAGE
RÉGION OCCITANIE
Centre Pierre-Dumas



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)