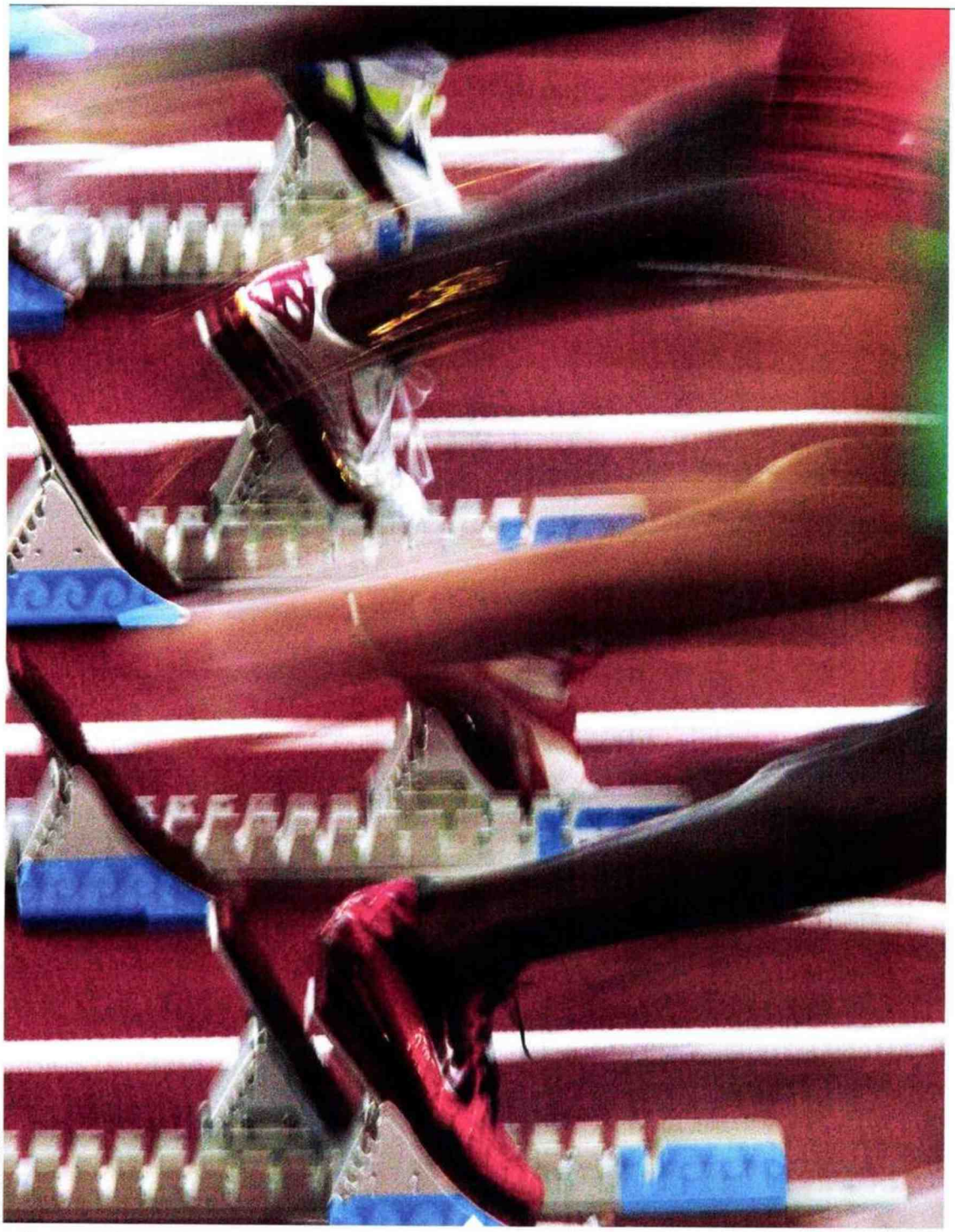
Sciences et Avenir

► 1 juin 2022 - N°904

PAYS : France
PAGE(S) :62-66
SURFACE :423 %
PERIODICITE : Mensuel

DIFFUSION :263282
JOURNALISTE : Nicolas Gutierrez C



ROBERTO SCHMIDT / AFP

Tirant parti des progrès rapides des techniques de thérapie génique, le dopage génétique pourrait toucher des disciplines sportives telles que l'athlétisme, le cyclisme ou l'haltérophilie. Une course contre la montre est lancée pour détecter des fraudes jusqu'ici invisibles.

Tous droits de reproduction réservés

Sciences et Avenir

► 1 juin 2022 - N°904

PAYS :France
PAGE(S) :62-66
SURFACE :423 %
PERIODICITE :Mensuel

DIFFUSION :263282
JOURNALISTE :Nicolas Gutierrez C

Dopage génétique

La menace invisible

Modifier des séquences d'ADN ou d'ARN pour augmenter le flux sanguin ou la masse musculaire permet d'améliorer les performances sportives. Ce détournement frauduleux de la thérapie génique est suspecté par les autorités mondiales antidopage. Mais les tests de dépistage sont encore à venir. Explications.

Par Nicolas Gutierrez C. @n6g6c

La triche dans le sport va-t-elle devenir complètement indétectable ? Si l'objectif de cette activité physique est de se surpasser et de vaincre ses concurrents, il peut aussi entraîner des sportifs à vouloir optimiser leurs performances grâce au dopage. Certes, les méthodes de détection mises en place par les autorités antidopage s'améliorent sans cesse, rendant de plus en plus difficile de tricher sans être pris. Cependant, une nouvelle stratégie de fraude potentiellement indétectable pourrait changer la donne : le dopage génétique. Une menace qui approche à grands pas grâce à l'évolution très rapide des techniques de thérapie génique et autres façons de modifier l'expression des gènes, telle l'injection d'ARNm utilisée par les vaccins à ARN contre le Covid-19. Ce risque croissant a poussé l'Agence mondiale antidopage (AMA) à remettre à jour ses protocoles de détection en 2021, mais des experts craignent que cette fraude persiste à rester indécelable.

« *Le dopage génétique est une utilisation non thérapeutique de la thérapie génique par des athlètes en bonne santé afin d'améliorer leurs performances sportives : des séquences d'ADN ou d'ARN sont introduites dans des tissus spécifiques pour altérer l'activité de certains gènes et l'expression des protéines* », résume Valentina Gineviciene, spécialiste en génomique du sport à l'université de Vilnius (Lituanie). Ce matériel génétique constituerait des ▶

Tous droits de reproduction réservés

Sciences et Avenir

PAYS :France
PAGE(S) :62-66
SURFACE :423 %
PERIODICITE :Mensuel

DIFFUSION :263282
JOURNALISTE :Nicolas Gutierrez C

► 1 juin 2022 - N°904

Les gènes candidats et leur action sur l'organisme

	EPO	HIF-1	VEGF	PPARD	PCK1	GH	MSTN
Protéine codée	Érythropoïétine	Facteur induit par l'hypoxie	Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire	Récepteur activé par les proliférateurs de peroxysomes D	Phospho-énolpyruvate carboxykinase 1	Hormone de croissance	Myostatine
Rôle	Augmente le nombre de globules rouges dans le sang	Facteur de transcription qui active l'EPO	Déclenche la formation de nouveaux vaisseaux sanguins	Facteur de transcription des gènes impliqués dans le métabolisme	Active la néoglucogenèse (production de glucose)	Stimule la croissance cellulaire	Régule la croissance musculaire
	Améliore le transport d'oxygène dans le sang		**Améliore l'oxygénation des tissus**	**Augmente la capacité à brûler des graisses**	**Accroît la production d'énergie dans les muscles**	**Augmente la masse musculaire**	

Injectées dans le sang ou directement dans les muscles des athlètes, les séquences génétiques entraîneraient la production de protéines ciblées associées à la performance physique.

séquences codantes pour des protéines associées à la performance physique, telles que l'érythropoïétine (EPO) qui augmente le nombre de globules rouges et donc la teneur en oxygène du sang. La respiration devient alors plus aisée et la récupération est plus rapide. Ces séquences seraient injectées dans le sang ou directement dans les muscles ciblés, où elles entraîneraient la production de la protéine voulue, avant d'être rapidement dégradées dans les cellules et devenir ainsi indétectables. Cette stratégie de dopage pourrait augmenter considérablement les capacités physiques des sportifs à court terme, mais en même temps entraîner des risques de santé considérables : *« La thérapie génique mal maîtrisée peut augmenter le risque de cancer et causer un grand nombre de problèmes tels que des thromboses ou des dysfonctionnements immunitaires,* rappelle Valentina Gineviciene. *En multipliant le nombre de globules rouges, le gène de l'érythropoïétine augmente le risque de thrombose, d'AVC et d'infarctus du myocarde. De son côté, la surexpression du gène de l'hormone de croissance est associée à l'hypertension et à un grossissement anormal du cœur, la cardiomégalie. »*

Une dizaine de gènes candidats *(voir le tableau ci-dessus)* ont déjà été mis au jour pour leurs capacités à « booster » la force, l'endurance ou la résistance à la douleur des athlètes. *« Une telle menace a été prise très au sérieux dès la création de l'AMA : la première réunion d'experts autour de la question du dopage génétique a eu lieu en juin 2002 et celui-ci a été inclus dans la liste des substances et méthodes interdites en 2003,* retrace Olivier Rabin, directeur scientifique de l'AMA. *Depuis, la menace est devenue de moins en moins diffuse, car les méthodes se sont sérieusement complexifiées, par exemple avec l'édition génique grâce à CRISPR-Cas9, un outil qui permet de modifier une partie très précise d'un gène ; ou l'utilisation détournée des ARNm qui ont montré leur efficacité quand ils sont bien maîtrisés avec les vaccins contre le Covid-19. »*

Ce risque de dopage génétique concerne principalement les sports où les capacités d'endurance ou de force sont essentielles, tels que l'athlétisme, le cyclisme ou l'haltérophilie. *« Il y a des sports plus en danger que d'autres,* confirme Olivier Rabin. *Il suffit par exemple de regarder ceux dans lesquels on a vu l'utilisation d'érythropoïétine ou de stéroïdes anabolisants* [des hormones qui renforcent les muscles] *dans le passé. Ce sont des*

VALENTINA GINEVICIENE

« La thérapie génique mal maîtrisée peut augmenter le risque de cancer et causer un grand nombre de problèmes »

Valentina Gineviciene, spécialiste en génomique du sport à l'université de Vilnius (Lituanie)

Tous droits de reproduction réservés

Sciences et Avenir

PAYS :France
PAGE(S) :62-66
SURFACE :423 %
PERIODICITE :Mensuel

DIFFUSION :263282
JOURNALISTE :Nicolas Gutierrez C

► 1 juin 2022 - N°904

sports où l'on est potentiellement plus tenté d'utiliser le dopage génétique. » Pour le moment, aucun cas n'a été mis en lumière, même si des alarmes ont été déclenchées à plusieurs reprises durant ces vingt dernières années. En 2002, l'entreprise britannique Oxford BioMedica a conçu un médicament contre l'anémie, nommé Repoxygen. Il s'agit d'un vecteur viral contenant le gène EPO qui active l'expression de l'érythropoïétine lorsque le niveau d'oxygène dans le sang est bas. En 2006, un coach allemand, Thomas Springstein, a été soupçonné d'avoir dopé ses athlètes à leur insu avec du Repoxygen. La justice a bien retrouvé des courriels indiquant que le coach tentait de s'en procurer, mais son utilisation n'a pas pu être prouvée. Ce médicament a finalement été interdit par les autorités antidopage en 2009. D'autres thérapies géniques pouvant être détournées à des fins de dopage se sont ajoutées à la liste, tel le Neovasculgen, un traitement russe portant le gène codant pour le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire, lequel pourrait améliorer l'irrigation sanguine des muscles.

GETTY IMAGES

Le risque de dopage génétique concerne essentiellement les sports pour lesquels les capacités d'endurance ou de force sont primordiales, comme le cyclisme.

Des méthodes de détection pas encore systématiques

« *Nous savons que ces menaces existent et peuvent se produire dans le sport, mais nous n'avons jamais eu la preuve d'application concrète,* affirme Olivier Rabin. *Nous restons cependant extrêmement vigilants ; nous avons développé et adapté nos stratégies et nos modes de détection au fur et à mesure du développement de la thérapie génique.* » Ces méthodes de détection consistent pour le moment à chercher des séquences d'ADN spécifiques dans les échantillons d'urine et de sang des athlètes en utilisant des tests PCR. Mais elles ne sont pas encore systématiques : « *On ne considère pas qu'elles doivent être appliquées en première ligne parce que la menace de cette technologie est, aujourd'hui encore, moins importante que celle liée à des substances plus classiques. Développer ces méthodologies de détection à très grande échelle aurait un coût très élevé sans forcément beaucoup d'impact,* se justifie Oliver Rabin. *Nous avons opté pour une approche plus clinique : lorsqu'on voit des variations anormales dans les performances ou les variables biologiques d'un athlète* [chacun d'entre eux est doté d'un carnet de suivi de santé], *nous faisons des analyses pour essayer de comprendre l'origine de ces variations. Si nous ne trouvons pas d'explication avec les méthodes classiques, une application en deuxième ligne de méthodes de détection du dopage génétique peut être envisagée.* »

Tous droits de reproduction réservés

Sciences et Avenir

► 1 juin 2022 - N°904

PAYS :France
PAGE(S) :62-66
SURFACE :423 %
PERIODICITE :Mensuel

DIFFUSION :263282
JOURNALISTE :Nicolas Gutierrez C

[redacted]

SANTÉ
Physiologie

GUILLAUME MARTIN

CYCLISTE PROFESSIONNEL ET PHILOSOPHE, AUTEUR DE LA « SOCIÉTÉ DU PELOTON » (GRASSET)

« La victoire au moyen du dopage perd tout sens »

AGENCE ON

“Toutes nos activités sont ancrées dans une grande quête de sens. Tel le sport, qui est un moyen de donner du sens à quelque chose qui n'en a pas : notre existence. Et l'important n'est pas de participer, mais de gagner, c'est l'essence même de cette discipline en général. Je pense qu'on est égoïste dans la vie comme dans le sport, car on est ancré dans une matérialité individuelle et on n'y peut pas grand-chose. Mais cet égoïsme n'équivaut pas à un égocentrisme qui permettrait de penser que tous les moyens sont bons pour gagner. Au contraire, cette définition de l'égoïsme n'autorise pas le dopage. Car même si l'humain a toujours voulu se dépasser, cela doit se faire dans un cadre établi avec ses règles. Si on explose ce cadre, on tombe dans un néant métaphysique absolu. La victoire au moyen du dopage perd tout sens, car gagner ne veut rien dire si l'on ne reste pas dans le cadre qui permet une réelle compétition. Les dopés repentis témoignent d'ailleurs qu'ils ne ressentaient aucune joie après avoir gagné. C'est bien le signe que gagner en se dopant n'est pas la même chose que de gagner en respectant les règles du jeu. On n'est pas tous égaux sur la ligne de départ, car on ne dispose pas des mêmes capacités physiques ni des mêmes équipements, mais il faut accepter cette injustice fondamentale, ce cadre. Ce qui compte, c'est l'effort entrepris pour gagner depuis sa position. Après, il est évident que l'humain arrive à ses limites physiologiques, et il faut aller chercher d'autres façons de progresser, notamment des outils tels que la nutrition de précision ou le suivi en temps réel de la physiologie. Ces outils vont être de plus en plus importants, permettant d'améliorer la maîtrise de la performance. Mais le cœur du sport restera toujours le même, profondément humain.”

Propos recueillis par N. G. C.

► Cependant, il est à craindre qu'un tel délai soit trop long et que la preuve du dopage disparaisse entre-temps. À titre d'exemple, l'ARN injecté dans les vaccins contre le Covid-19 est dégradé en quelques jours seulement. *« Il est vrai que cet ARN reste dans le compartiment sanguin (plasma) pendant une période relativement courte,* reconnaît Olivier Rabin. *Mais la fenêtre de détection est en réalité beaucoup plus longue que cela. Car certaines cellules peuvent garder cet ARN plus longtemps, notamment certains globules blancs qui conservent ces traces pendant des mois. »*

Nonobstant, l'experte en génomique du sport Valentina Gineviciene est moins optimiste. *« Pour le moment, les tentatives pour standardiser un test idéal contre le dopage génétique ont échoué, même si plusieurs stratégies en cours de développement peuvent changer la donne. Le problème est que la protéine produite par ces gènes ajoutés est structurellement très similaire à celle fabriquées naturellement par le corps des athlètes, donc il sera difficile de les différencier. Ces protéines pourraient aussi être produites localement, uniquement dans le muscle où a eu lieu l'injection, par exemple. Elles seraient donc indétectables dans le sang ou l'urine et ne seraient décelables que par une biopsie de ce muscle, ce qui est virtuellement impossible dans le sport. De plus, l'expression des gènes ajoutés pourrait être modulée avec des produits pharmaceutiques, rendant encore plus difficile la détection. »*

Le dopage génétique semble pour le moment demeurer à l'abri des radars. Mais la réglementation antidopage permettant de conserver les échantillons prélevés pendant dix ans, l'utilisation de nouvelles méthodes de détection, lorsqu'elles seront disponibles, pourrait changer la donne. ■

Tous droits de reproduction réservés