



10^{ème} Colloque National de Lutte et de Prévention du Dopage
Comité National Olympique et Sportif Français (CNOSF)
Maison du sport - Samedi 13 mars 2010 - Paris
Le dopage : approche pharmacologique
Découverte du logiciel

« *Le dopage, mettre sa santé en péril* » Avril 2010

Jean-Yves Petit, Alain Ortega, François Fraissinet, Alain Pineau
Faculté de Pharmacie de Nantes.



Le CD Rom traite une grande partie des substances interdites figurant sur la liste de l'Agence Mondiale Antidopage (AMA), notamment : les stimulants (*amphétamines*, *cocaïne*), les narcotiques (*morphiniques*), les cannabinoïdes (*cannabis*) , les glucocorticoïdes, les agents anabolisants, les hormones et substances apparentées (*EPO*, *hGH*), les antagonistes et modulateurs hormonaux (*anti-oestrogènes*, *tamoxifène*), les diurétiques (*furosémide*) et agents masquants (*probenécide*), les β -stimulants (*salbutamol*), les β -bloquants (*propranolol*) , les manipulations physiques et chimiques, les anesthésiques locaux (*lidocaïne*).



Fig.1 - Menu choix substances dopantes

Cet outil est développé pour chaque classe pharmacologique ci-dessus autour de 7 thèmes : les structures et propriétés, les mécanismes d'action, les effets thérapeutiques, les effets indésirables, les risques graves, les effets recherchés par le sportif et en savoir plus sur la substance.



Fig.2 - Menu principal des bêta-bloquants.

La présentation utilise des textes avec des liens qui ciblent sur des informations et explications complémentaires, des graphiques, des images. La présence d'un grand nombre d'animations présentant le ou les mécanismes d'action des molécules, parfois aussi, pour illustrer des risques ou des effets indésirables, constitue l'originalité et la puissance de cet outil de formation multimédia. Les aspects cinétiques des différentes molécules sont également traités.

Le logiciel intègre la présentation de procédés analytiques permettant la détection des substances dopantes dans les milieux biologiques sans oublier, les contrôles systématiques ou inopinés qui constituent aujourd'hui, une procédure de base pour la prévention contre le dopage.



Fig.3 - Menu Savoir plus des bêta-2-stimulants.

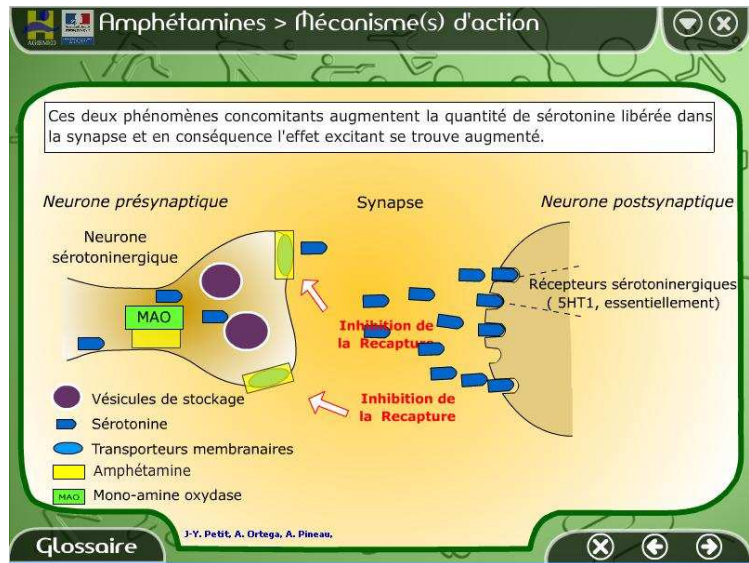
Tous ces contenus scientifiques orientés vers la prévention, insistent sur les risques associés à la prise de substances dopantes. Ils seront évidemment très utiles pour les praticiens et les professionnels de santé (*médecins du sport et généralistes, cardiologues, hématologues, néphrologues, pharmaciens, kinésithérapeutes, infirmières...*) dans leur démarche de formation personnelle, mais surtout pour répondre aux interrogations d'une clientèle de plus en plus informée.



Fig.4 - Amphétamines, diurétiques : introduction mécanismes d'action.

Animation

Fig.5 - Amphétamines : effets de certaines amphétamines sur la transmission sérotoninergique.



Animation

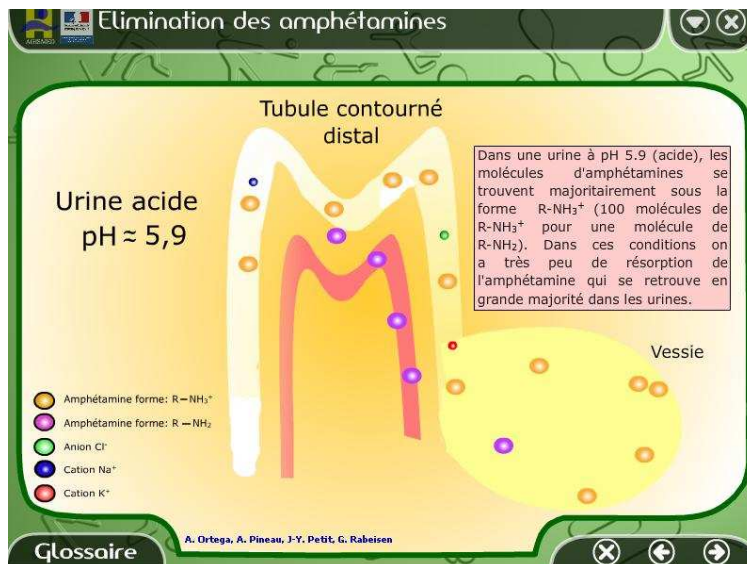
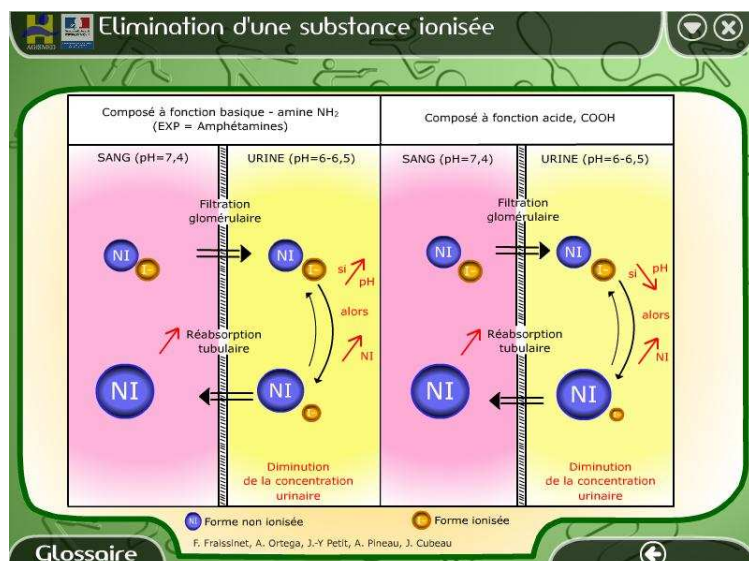


Fig. 6 - Amphétamines : importance du pH urinaire sur l'élimination des substances basiques

Animation

Fig. 7 - Cinétique générale : influence des pH sanguin et urinaire sur l'élimination des substances ionisées.



Dépistage du dopage par érythropoïétine

Lasne F, de Ceaurriz J. Recombinant erythropoietin in urine, an artificial hormone taken to boost athletic performance can now be detected. *Nature* 2000;405:635.

Lasne F, Martin L, Crepin N, de Ceaurriz J. Detection of isoelectric profiles of erythropoietin in urine: differentiation of natural and administered recombinant hormones. *Anal Biochem* 2002;311:119-26.

Lasne F. Double blotting: a solution to the problem of non-specific binding of secondary antibodies in immunoblotting procedures. *J Immunol Methods* 2001;253:125-31.

DEPISTAGE DU DOPAGE PAR L'ERYTHROPOIETINE RECOMBINANTE

Le test de détection de la présence de l'EPO recombinante a été développé par le Laboratoire de Biologie du Dopage en France (1) et utilisé pour la première fois en 2000. Il se pratique essentiellement sur l'urine et dans de nombreux cas (notamment lors des contrôles de CERA) sur le plasma (ou sérum).

Glossaire **Retour**

Animation

Fig.8 - Erythropoïétine : dépistage des différentes molécules d'EPO

Animation

Dépistage du dopage par érythropoïétine

Images des profils isoélectriques de l'EPO

Chaque profil est composé de plusieurs bandes (isoformes) caractérisées par leurs positions dans le gradient de pH (reflétant leurs charges électrique) et leurs intensités relatives. La partie gauche de la figure montre les profils de différentes EPO recombinantes susceptibles d'être utilisées pour le dopage. La partie droite donne quelques exemples de résultats analytiques obtenus à partir d'échantillons d'urine (A à E) ou de plasma (F).

A et B : EPO naturelle urinaire de sujets non dopés ; C et D : présence d'EPO recombinante de type Epoétine α (sujets dopés) associée (C) ou non (D) à de l'EPO naturelle (la stimulation de l'érythropoïèse par l'EPO recombinante entraînant une freinage de la production d'EPO endogène) ; (E) présence d'EPO recombinante de type NESP ; (F) présence d'EPO recombinante de type CERA.

Glossaire **Retour**

Erythropoïétine et érythropoïèse

1. PRODUCTION DE L'E.P.O.

L'EPO est une hormone peptidique qui est le principal facteur régulant l'érythropoïèse dans la moelle osseuse.

L'EPO, chez l'adulte, est principalement produite par la cellule péritubulaire rénale, en quantité moindre par le foie, l'utérus, les cellules endothéliales et musculaires lisses. Les régulations du gène de l'EPO et du gène de son récepteur (EPO-R) sont oxygène-dépendantes : elles sont contrôlées par (HIF-1), facteur de transcription, inducible par l'hypoxie, notamment. L'EPO est transportée ensuite par voie sanguine vers ses différentes cibles spécifiques.

Rein, Foie, Moelle osseuse, CFU-E, BFU-E, Macrophage, Pro-Erythroblaste, Erythroblaste basophile, Réticulocyte, Erythroblaste polychromatophile, Erythroblaste acidophile, Erythrocytes.

A. Ortega, W. Abrantes, A. Pineau, J.Y. Petit (F. Rosiere, AIM, 2005)

Glossaire

Fig.9 - Erythropoïétine : Effet de l'EPO sur la maturation des cellules souches dans la moelle.

Fig.8bis

Animation

Fig.10 - Hormone de croissance : effets endocriniens directs et indirects.

Hormone de croissance > Mécanisme(s) d'action

GH, IGF1, Foie, Hypophyse, Os, Muscle strié.

STIMULATION DE LA CROISSANCE =

- Visières
- Gonades

Effets métaboliques :

- anabolisme protéique
- lipolyse
- insulino-résistance

Légende : la GH agit sur l'organisme soit par effets directs, soit par effets indirects en induisant la synthèse d'un facteur appelé IGF-1 au niveau hépatique.

a) Effets directs : La GH agit notamment au niveau des métabolismes ; sous l'effet de l'hormone, il y a :

- anabolisme protéique avec augmentation de la synthèse protéique
- lipolyse, conduisant à une réduction de la masse du tissu adipeux
- apparition d'une insulino-résistance.

La GH agit directement aussi en stimulant la synthèse protéique au niveau des os et des muscles striés.

b) Effets indirects : La GH provoque la synthèse de facteurs appelés IGF-1 et IGF-II (Insulin-like Growth Factors), l'IGF-1 étant le plus important. Après sa synthèse hépatique, l'IGF-1 passe dans la circulation, associé à une protéine de transport, l'IGFBP, et souvent à une autre protéine appelée ALS (acid labile subunit). La formation de ces complexes permet de prolonger la durée d'action de ce facteur.

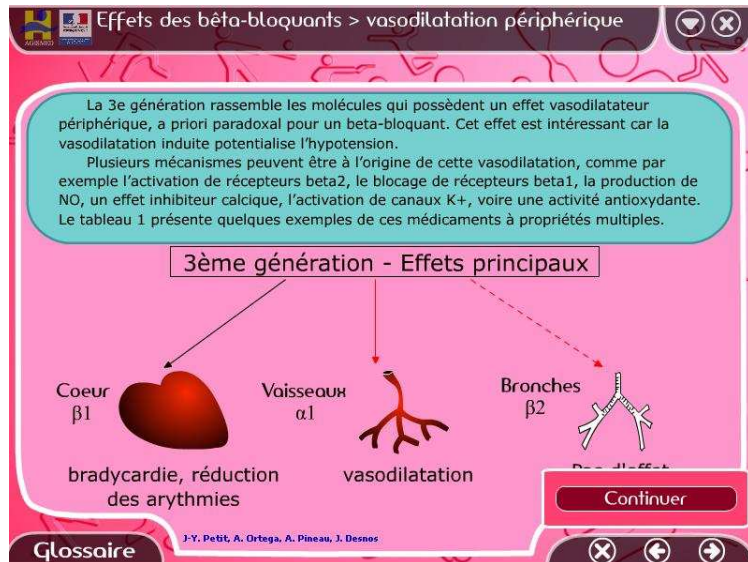
L'IGF-1 va agir alors sur la croissance des os, des muscles striés et de nombreux organes (visières, gonades).

À côté de l'action hormonale de la GH, il peut y avoir dans certains cas une action paracrine, c'est-à-dire production dans le tissu lui-même d'IGF-1, agissant localement.

Glossaire **Retour**

Animation

Fig.11 - Bêta-bloquants : effets des bêta-bloquants de 3^{ème} génération.



Animation

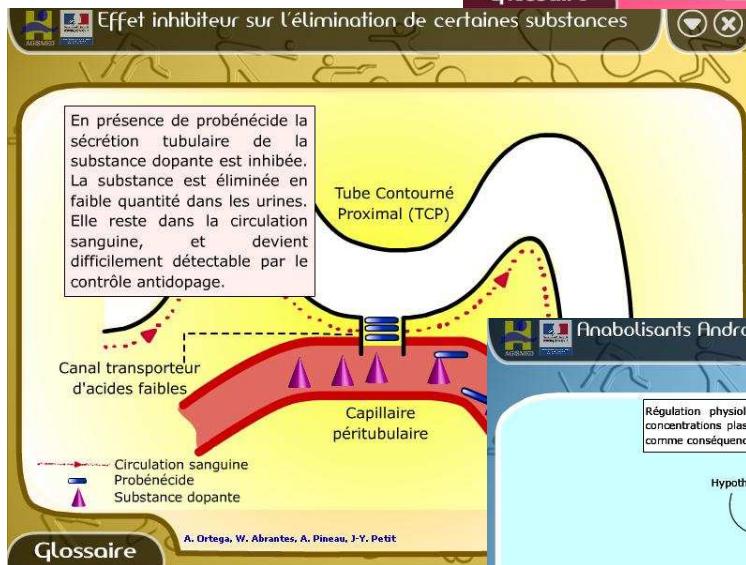


Fig.12 - Agents masquants : effet inhibiteur du probénécide

Animation

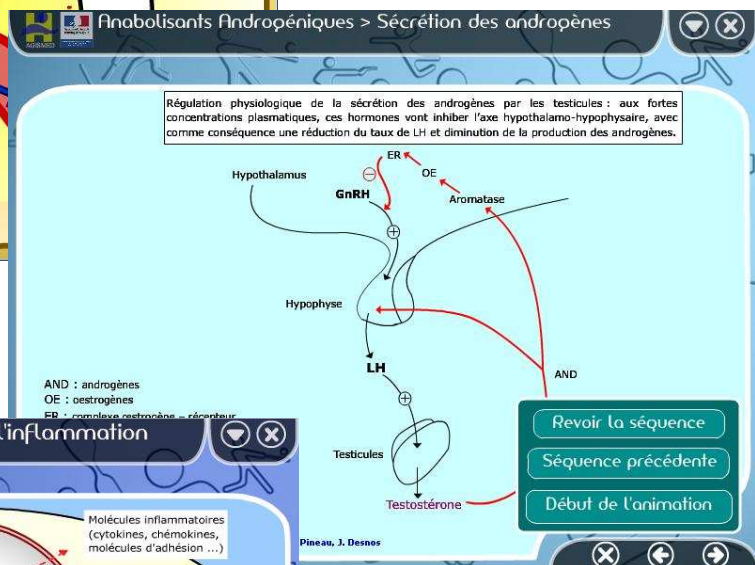


Fig.13 - Anabolisants : modulation de la sécrétion des androgènes.

Animation

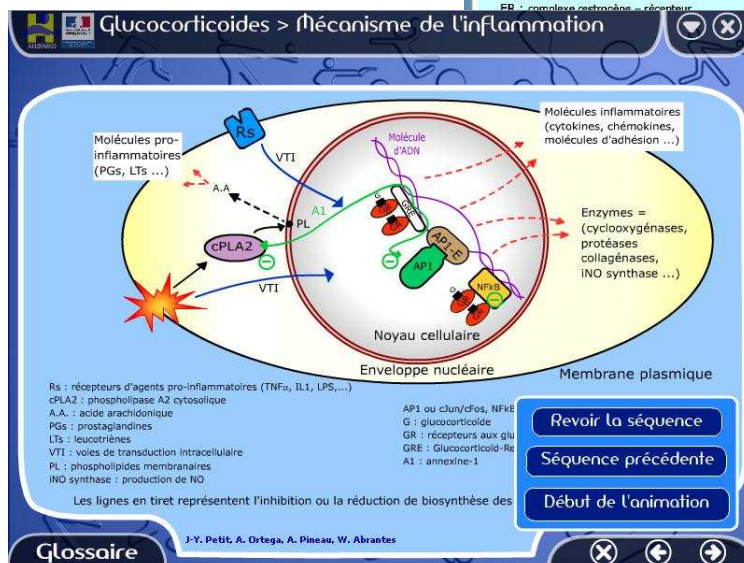


Fig.14 - Glucocorticoïdes : mécanismes à la base de l'effet anti-inflammatoire des corticoïdes

Animation

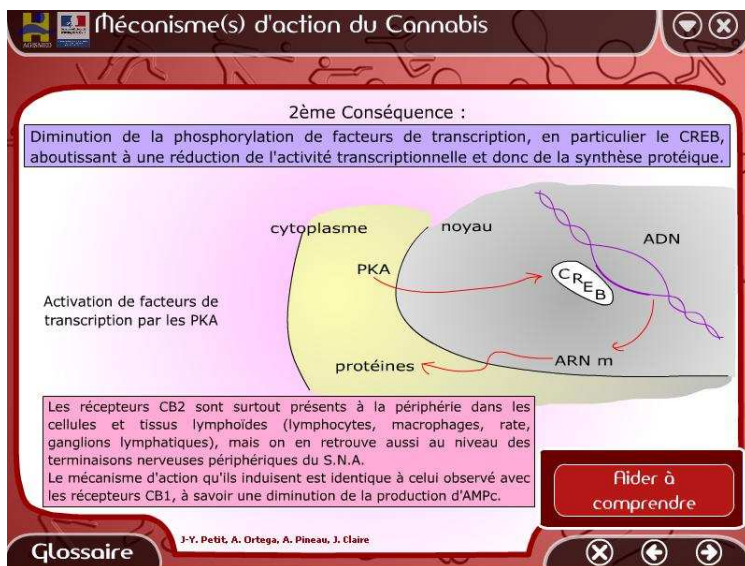


Fig.15 - Cannabis : effet réducteur de la synthèse protéique.

Animation

Glossaire

Législation

Évolution du cadre normatif de la lutte contre le dopage, dans le sport, historique de l'antidopage

Stupéfiants

Code de J.O. du 2 Livre 5 :

<http://www.wada-ama.org>

<http://www.491E1C4>

<http://rec.dgs/reche>

200&par

Sitographie

Agence Mondiale Antidopage (AMA)

<http://www.wada-ama.org>

Comité International d'Arbitrage (C.I.A.)

Comité International de l'Antidopage (C.I.A.)

Fédération Internationale de Football Association (FIFA)

Ministère de la Santé (M.S.)

Ministère de l'Éducation Nationale (M.E.N.)

Ministère de la Justice (M.J.)

Ministère de l'Intérieur (M.I.)

Ministère de la Défense (M.D.)

Ministère de la Culture (M.C.)

Ministère de la Santé (M.S.)

Ministère de l'Éducation Nationale (M.E.N.)

Ministère de la Justice (M.J.)

Ministère de l'Intérieur (M.I.)

Ministère de la Défense (M.D.)

Ministère de la Culture (M.C.)

Bibliographie

- La Mallette pédiopédique de la Mission Sport Santé du C.N.O.S.F.

- L'opiciel "Animations de mécanismes d'action des principales substances dopantes (A.M.A.S.U.D.)" (Alain Ortega, Jean-Yves Petit, Alain Pineau)

- A.M.A.S.U.D. et formation anti dopage - Pr. Claude Courac - CREPS de Toulouse - Midi-Pyrénées

Tox-Didact - L'opiciel d'enseignement de la Toxicologie (A. Ortega, A. Pineau, J. Boniffay, J. Benoist-Pineau)

Référencement poeple Site de Tox-Didact

CANNABINOÏDES

-The Pharmacological Basis of Therapeutics. Goodman and Gilman - Mc Graw Hill, 11e Ed., 2006

-Pharmacologie : des cibles vers l'indication thérapeutique. Y. Landry et J.P. Gies - Dunod, 2003

-Pharmacologie fondamentale et clinique. B.G. Katzung - 7e Ed. Piccin, 2000.

-Rang and Dale's Pharmacology. H.P. Rang, M.M. Dale; J.M. Ritter, R.J. Flower - 6e Ed. Churchill Livingstone Elsevier, 2007.

Savoir Plus

Historique

Structures

Cinétique spécifique

Détection et méthodes

Cinétique générale

Illustrations spécifiques

Législation

Sitographie

Glossaire

Fig.16 - Glossaire. Législation. Sitographie. Bibliographie.

Alain Ortega Nantes, avril 2010
Georgeault Benjamin