

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.

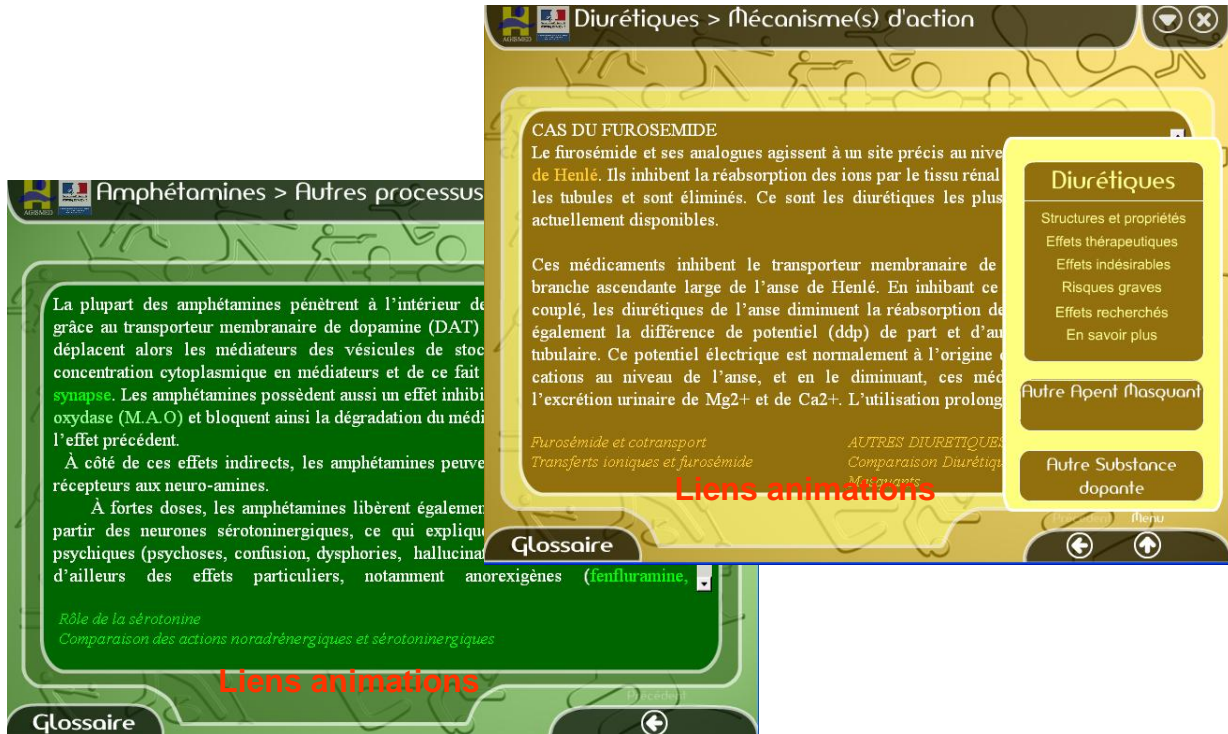


Fig. 4 - Amphétamines, diurétiques : introduction mécanismes d'action

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'ÉRYTHROPOÏÉTINE RECOMBINANTE

Le test de détection de la présence de l'EPO recombinante a été utilisé pour le premier fois lors du **Dépistage du Dopage en France (1)** et utilisé pour la première fois lors des Jeux Olympiques d'été de 2000. Il se pratique essentiellement sur l'urine et dans de nombreux autres cas sur le plasma (ou sérum).

Retour

Glossaire

Animation

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

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.

Retour

Glossaire

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 péri-tubulaire 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.

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

Glossaire

Animation

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

STIMULATION DE LA CROISSANCE =

- Viscères
- Gonades

Effets métaboliques :

- anabolisme protéique
- lipolyse, conduisant à une réduction de la masse du tissu adipeux
- apparition d'une 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 (viscères, gonades).

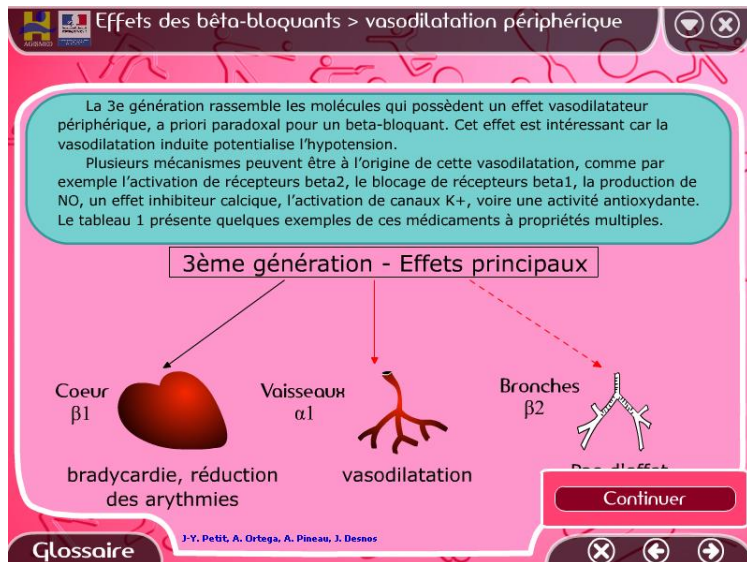
À côté de l'action hormonale de la GH, il peut y avoir dans certains cas une action paracrine, c'est-à-dire production dans le tissu lui-même d'IGF-1, agissant localement.

J.-Y. Petit, A. Ortega, A. Pineau, W. Abrantes

Glossaire

Animation

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



Animation

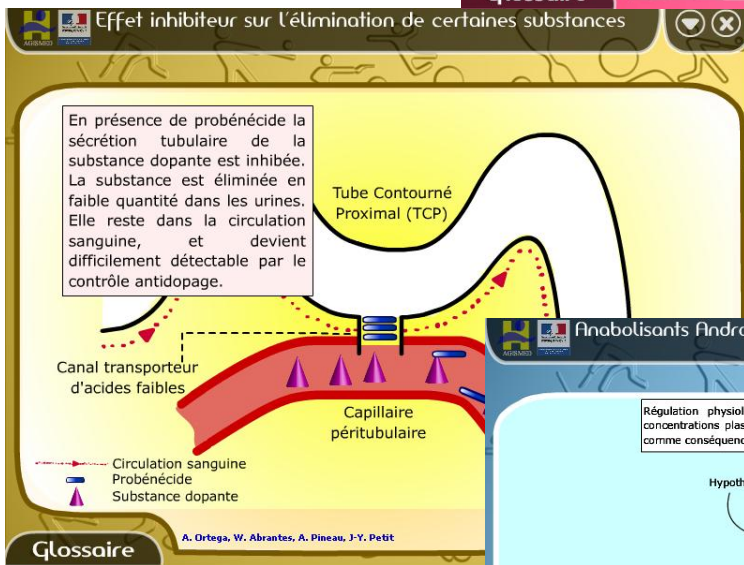


Fig. 12 - Agents masquants : effet inhibiteur du probénécide

Animation

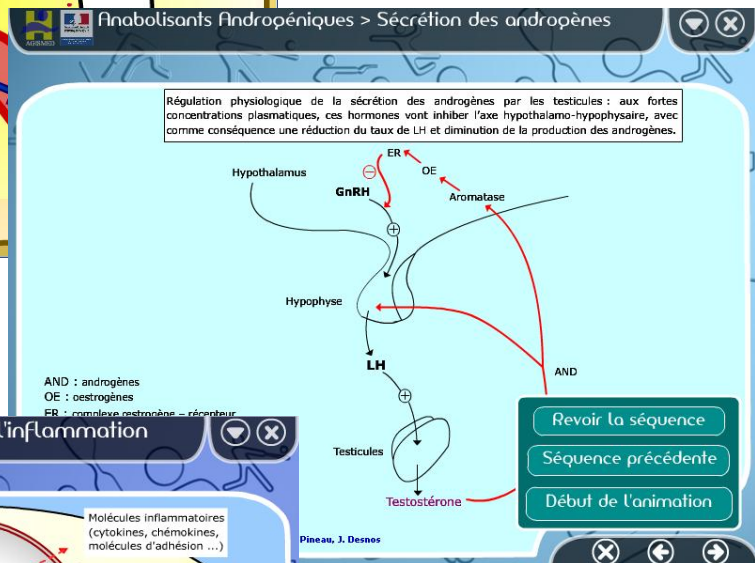


Fig. 13 - Anabolisants : modulation de la sécrétion des androgènes

Animation

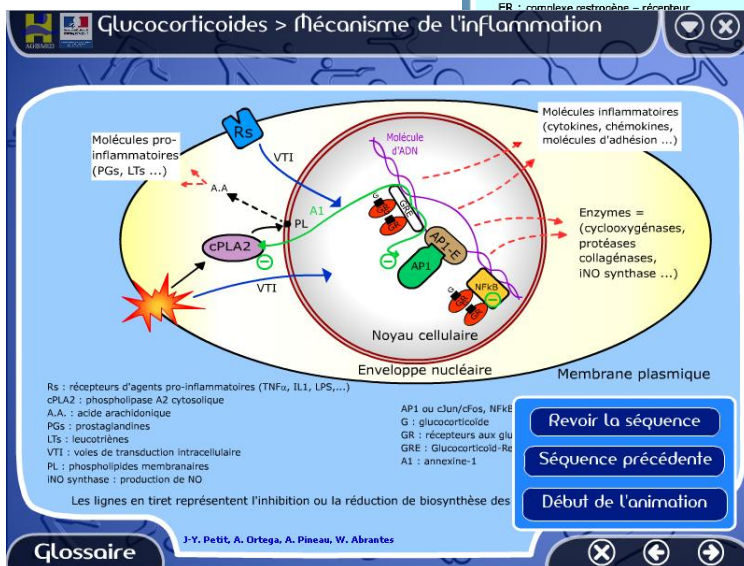


Fig. 14 - Glucocorticoïdes : mécanismes à la base de l'effet anti-inflammatoire des corticoïdes

