

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
par
MAROT Mikaël

Présentée et soutenue publiquement le 11 octobre 2005

ANTI-TNF α :
NOUVELLE THERAPEUTIQUE.
NOUVEAU DOPANT ?
UTILISATION DE L'EAO

Président du jury : - M. Jean Yves PETIT, Professeur de Pharmacologie

Membre du jury : - M. Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie
- Mme Michèle POTIRON-JOSSE, Maître de Conférences

SOMMAIRE

INTRODUCTION	4
Partie 1 : LE DOPAGE	5
I. LE DOPAGE	6
II. LUTTE CONTRE LE DOPAGE	21
1. Pourquoi lutter contre le dopage ?	21
2. Législation	22
3. Les acteurs et leurs rôles	23
4. Les contrôles anti-dopage	32
Partie 2 : Le Tumor Necrosis Factor α	39
I. PRESENTATION DU TNF α	40
1. RAPPELS : IMMUNITE ET INFLAMMATION	40
1.1 SYSTEME IMMUNITAIRE	40
1.2 L'INFLAMMATION	42
2. LES CYTOKINES	43
II. UN EXEMPLE D'APPLICATION DES ANTI-TNF α : LE TRAITEMENT DE LA POLYARTHRITE RHUMATOIDE.	57
1. Définition de la polyarthrite rhumatoïde.	57
2. Physiopathologie	58
3. Diagnostic	60
4. Traitement	61
5. AUTRES INDICATIONS.	74
III. LES ANTI-TNF : NOUVEAU DOPANT ?	78
1. EXERCICE ET IMMUNITE	78
2. FATIGUE ET SURENTRAINEMENT	80
3. LESION MUSCULAIRE ET SURENTRAINEMENT	81
PARTIE 3 : UTILISATION DE L'EAO	85
LISTE DES ABREVIATIONS	3
BIBLIOGRAPHIE	97
ANNEXES	103

LISTE DES ABREVIATIONS

AMA	Agence Mondiale Antidopage
ACR	American College of Rheumatology
ACTH	AdrenoCorticoTrophic Hormone
AMLD	Antenne Médicale de Lutte contre le Dopage
APR	Acute Phase Response
CIO	Comité Internationale Olympique
CMH	Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CNOSF	Comité National Olympique et Sportif Français
CPLD	Comité de Prévention et de Lutte contre le Dopage
CRP	Protéine C Réactive
EPO	Erythropoïétine
EAO	Enseignement Assisté par Ordinateur
HLA	Human Leucocyte Antigen
ICAM	Intercellular Adhesion Molecule
IL-1	Interleukine 1
IL-1ra	Interleukine 1 Receptor Antagonist
IL-6	Interleukine 6
JORF	Journal Officiel de la République Française
LNDD	Laboratoire National de Dépistage du Dopage
MILDT	Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues et la Toxicomanie
MMP	Métalloprotéinases matricielles
NFkB	Nuclear Factor kappa B
PFC	Perfluorocarbones
TACE	TNF Alpha Converting Enzyme
TNFα	Tumor Necrosis Factor Alpha
TNFR	Tumor Necrosis Factor Alpha Receptor
TRAF	TNF Receptor Associated Factor
VCAM	Vascular Adhesion Molecule

INTRODUCTION

Le dopage est en constante évolution : le combat contre ce fléau doit aller en s'intensifiant. Pour cela il faut sans cesse renouveler les connaissances sur les médicaments ou méthodes médicales pour mettre en évidence d'éventuelles applications comme substances dopantes.

Depuis quelques années, les progrès de la recherche médicale sur les cytokines ont permis de mettre au point de nouveau traitement dans des pathologies inflammatoires telles que la polyarthrite rhumatoïde. En effet, les cytokines inflammatoires jouent un rôle prépondérant dans la physiopathologie de cette maladie. Ainsi une nouvelle classe de médicaments, les anti-TNF α , permettent de faire évoluer le pronostic de cette maladie.

Au vu de l'efficacité dans ces traitements et de l'implication des cytokines inflammatoires lors d'un exercice physique, on est en droit de se demander si ceux-ci ne pourraient pas être utilisés comme dopant.

Ainsi, après avoir développé quelques généralités sur le dopage, nous découvrirons le TNF alpha et les pathologies dans lesquelles il est impliqué. Nous aborderons alors les aspects thérapeutiques des anti-TNF, puis nous discuterons de l'implication du TNF dans l'effort physique pour tenter de démontrer l'utilisation déviante de ces anti-TNF.

Pour finir, nous présenterons le projet d'EAO lié à cette thèse, destiné à l'information des professionnels de santé (médecins, pharmaciens, rhumatologues)

Partie 1 : LE DOPAGE

I. LE DOPAGE

1. Introduction

Il est très difficile de donner une définition simple et concise du dopage. Celle-ci a évolué au fil du temps et des connaissances scientifiques.

Nous nous intéressons ici à la définition du dopage en milieu sportif. Mais il faut préciser que le dopage peut être aussi social. On parle alors de **conduite dopante** au sens large.

Ainsi une conduite dopante est définie lorsqu'une personne consomme certains produits, **pour affronter un obstacle réel ou ressenti, pour améliorer ses performances** (compétition sportive, examen, entretien d'embauche, prise de parole en public, situations professionnelles ou sociales difficiles).

Dans le monde sportif, cette pratique prend le nom de **dopage**. (12)

2. Un bref historique

2.1 Etymologie (25,41)

On peut donner plusieurs origines au mot dopage :

- « dop » ou « dope » : terme du dialecte cafre bantou (ethnie d'Afrique du Sud – Cap – Oriental). Date du XVIIe et désigne une boisson consommée dans les cérémonies d'initiation et qui contient des extraits de noix de cola, d'alcool, et de xanthine.
- « doping » viendrait du néerlandais « doop » ou « doopen » qui signifie en flamand : mélange, mixture ou liquide épais employé comme lubrifiant ou excitant. On trouve trace de ce terme en 1666. Des bâtisseurs utilisaient ce bouillon qui était paré de propriétés stimulantes permettant une grande continuité dans l'effort.
- En anglais, en 1889, on trouve dans le dictionnaire « doping » (mixture utilisée pour les chevaux de course). Il s'agit d'un mélange d'opiacés et d'analgésiques.

Quelle que soit la version retenue, il est intéressant d'observer que le monde du sport n'est pas impliqué dans l'origine du mot alors qu'il a aujourd'hui une consonance résolument sportive.

2.2 Le dopage à travers les ages

On peut lire et entendre ici et là que le dopage est un nouveau phénomène de notre société et qu'il ne serait l'apanage que les sportifs de haut niveau.

Or, l'Homme a toujours cherché à dépasser ses limites dans tous les domaines (techniques, artistiques, spirituels...), et par tous les moyens. (honorables ou non) ; et le dépassement de soi dans le domaine sportif n'échappe pas à cette règle. Si l'on considère que se doper c'est tricher, on peut dire que le dopage est aussi vieux que l'Humanité, car les tricheurs, les menteurs ont toujours existé.

Partant du principe qu'il a toujours existé, il faut préciser que ses caractéristiques et ses proportions ont évolué au fil du temps et des connaissances scientifiques et médicales.

2.2.1 Période antique

Au VI^e siècle avant J-C, Milon de Croton rapporte que des athlètes grecs ingéraient des viandes variées selon la discipline qu'ils exerçaient : les sauteurs mangeaient de la viande de chèvre, les boxeurs et les lanceurs de la viande de taureau, les lutteurs quant à eux préféraient la viande grasse de porc. Par homologie, ils pensaient acquérir les caractéristiques des modèles animaux. (6)

Au I^{er} siècle avant J-C., Pline Le Jeune indique que les coureurs de fond de la Grèce Antique utilisaient des décoctions de Presle pour se contracter la rate et prévenir les abandons lors des courses de longue durée.

2.2.2 L'ère industrielle

Le début du XX^e siècle, voit apparaître de nouvelles techniques d'extractions voire de synthèse de substances dérivés du monde animal ou végétal. Ces produits destinés à la médecine trouvent rapidement de l'intérêt aux yeux des sportifs. Les progrès de la pharmacologie ont permis notamment de voir l'apparition des **stéroïdes anabolisants** (en 1935, Laqueur et son équipe isolent la testostérone à partir de testicule de taureau ; et 1950, la nandrolone est pour la première fois synthétisée)(45). On se souvient tous du décès de Tom Simpson sur les pentes du Mont Ventoux par prise d'**amphétamines** en juillet 1967.

Plus proche de nous, l'affaire Festina et l'**EPO**, marque une nouvelle page dans la recherche incessante du produit « miracle » par le sportif pour améliorer ces performances.

2.3 Evolution de la définition du dopage (22,23,50)

Si l'on voit apparaître le mot dopage dans la presse sportive dès le début du siècle, la définition par les instances sportives et politiques reste très variable selon les pays et les fédérations. Il semble nécessaire de donner une unité à cette définition. La première **réflexion internationale** date du colloque européen d'**Uriage-les-Bains** les **26 et 27 janvier 1963**, où l'on propose la première définition du dopage :

" Est considéré comme doping, l'utilisation de substances ou de tous moyens destinés à augmenter artificiellement le rendement, en vue ou à l'occasion de la compétition, et qui peut porter préjudice à l'éthique sportive et à l'intégrité physique et psychique de l'athlète ".

Dans cette définition, on parle d'éthique et par conséquent de notion de tricherie.

De plus, la même année, le Conseil de l'Europe en séance à Strasbourg et à Madrid (7-9 novembre 1963) propose une définition du dopage :

" Le doping est l'administration à un sujet sain, ou l'utilisation par lui-même, ou par quelque moyen que ce soit, d'une substance étrangère à l'organisme, de substances physiologiques en quantité ou par voie anormales et ce, dans le seul but d'augmenter artificiellement et de façon déloyale la performance du sujet à l'occasion de sa participation à une compétition ".

Elle reprend de manière analogue la définition précédente.

Le journal officiel de la République Française publie le 2 juin 1965 la loi n°65412 tendant à la répression de l'usage des stimulants à l'occasion de compétitions sportives :

Article 1^{er} : « Sera puni d'une amende de 500 à 5000 francs quiconque aura, en vue ou au cours d'une compétition sportive utilisé sciemment l'une des substances déterminées par le règlement d'administration publique, qui sont destinées à accroître artificiellement et passagèrement ses possibilités physiques et sont susceptibles de nuire à sa santé. »

Article 2 : « quiconque aura, par quelque moyen que ce soit, facilité sciemment l'accomplissement des actes visées à l'article 1^{er} ci-dessus ou aura incité à les accomplir »

Dans cette définition, on y introduit la notion de **prévenir la santé de l'athlète**, et la mise en place d'une **sanction financière**, ce qui est une avancée dans la prise en charge du dopage. On se rend compte que la répression fait partie intégrante de la lutte antidopage (qu'elle disciplinaire ou financière). De plus, en cas de faute, l'athlète ne sera pas le seul incriminé, son entourage direct pourra l'être aussi.

En juin 1989 , la loi française donne des précisions sur le dopage :

« Substances et procédés qui, de nature à modifier artificiellement les capacités ou à masquer l'emploi des substances ayant cette propriété, sont déterminés par arrêté conjoint des ministres chargés des sports et de la santé. Le fait d'utiliser des substances ou ces procédés au cours ou en vue de participer à des compétitions, de les administrer, d'inciter à leurs usages ou de faciliter leur utilisation. »

Ici, l'extension concerne l'inclusion des **procédés dopants**.

Il faut constater que toutes ces définitions ont au moins deux caractéristiques en commun :

- Elles s'appliquent **aux seuls sportifs** (à l'occasion d'une compétition ou en vue d'y participer.
- Elles se concrétisent par l'établissement d'une **liste de produits et de méthodes prohibés**.

2.4 La définition actuelle

Désormais, le dopage possède une définition bien précise qui répond au maximum à tous les aspects et circonstances du dopage. Depuis mars 2003, il existe un code mondial antidopage défini par l'AMA (Agence Mondiale Antidopage)

Article 1 : Définition du dopage

"Le dopage est défini comme une ou plusieurs violations des règles antidopage telles qu'énoncées de l'article 2.1 à l'article 2.8 du Code."

Article 2 : Violation des règles antidopage.

" Sont considérées comme violations des règles antidopage :

2.1 La présence d'une substance interdite, de ses métabolites ou de ses marqueurs.

2.1.1 Il incombe à chaque sportif de s'assurer qu'aucune substance interdite ne pénètre dans son organisme. Les sportifs sont **responsables** de toute substance interdite, de ses métabolites ou de ses marqueurs, dont la présence est décelée dans leurs prélèvements corporels. Par conséquent, il n'est pas nécessaire de faire preuve de l'intention, de la faute, de la négligence ou de l'usage conscient de la part du sportif pour établir une violation des règles antidopage en vertu de l'article 2.1.

2.1.2 Excepté les substances pour lesquelles un seuil de déclaration est précisé dans la liste des interdictions, la présence de la moindre quantité d'une substance interdite, de ses métabolites ou marqueurs, décelée dans l'échantillon d'un sportif, constitue une violation des règles antidopage.

2.1.3 A titre d'exception à la règle générale de l'article 2.1, la liste des interdictions pourra prévoir des critères d'appréciation spécifiques dans le cas de substances interdites pouvant également être produite de façon endogène.

2.2 L'usage ou la tentative d'usage d'une substance ou méthode interdite.

2.2.1 Le succès ou l'échec de l'usage d'une substance ou d'une méthode interdite n'est pas déterminant. L'usage ou la tentative d'usage de la substance interdite ou de la méthode interdite suffisent pour qu'il y ait violation des règles antidopage.

2.3 Le refus ou le fait de se soustraire sans justification valable à un prélèvement d'échantillons après notification, en conformité avec les règlements antidopage en vigueur, ou encore le fait d'éviter un prélèvement d'échantillons.

2.4 La violation des exigences de disponibilité des sportifs pour les contrôles hors compétition, y compris le non respect par les sportifs de l'obligation de fournir des renseignements sur leur localisation, ainsi que les contrôles établis comme manqués sur la base de règles acceptables.

2.5 La falsification ou la tentative de falsification de tout élément du processus de prélèvement ou d'analyse des échantillons.

2.6 Possession de substances ou méthodes interdites

2.6.1 La possession **par un sportif**, en tout temps ou en tout lieu, d'une substance ou d'une méthode interdite dans le cadre de contrôles hors compétition, à moins que le sportif établisse que cette possession découle d'une autorisation d'usage à des fins thérapeutiques accordées conformément à l'article 4.4 (Usages à des fins thérapeutiques) ou à une autre justification acceptable.

2.6.2 La possession d'une substance ou d'une méthode interdite dans le cadre de contrôles hors compétition, **par un membre du personnel d'encadrement**, en relation avec un sportif en compétition ou à l'entraînement, à moins que la personne en question puisse établir que cette possession découle d'une autorisation d'usage à des fins thérapeutiques accordée conformément à l'article 4.4 (Usages à des fins thérapeutiques) ou à une autre justification acceptable.

2.7 Le trafic de toute substance ou méthode interdite.

2.8 L'administration ou la tentative d'administration d'une substance ou d'une méthode interdite à un sportif, ou l'assistance, l'incitation, la contribution, l'instigation, la dissimulation ou toute autre forme de complicité entraînant la violation d'un règlement antidopage, ou toute autre tentative de violation."

On peut ainsi se rendre compte de la précision actuelle de la notion de dopage, ceci afin d'éviter au maximum les éventuelles interprétations frauduleuses. On se rend compte qu'une répression disciplinaire exemplaire doit accompagner cette définition de dopage pour que les tricheurs ne soient pas tentés de recommencer (l'AMA décide de mettre en place des suspensions de deux ans pour les athlètes convaincus de dopage).

3. Pourquoi les sportifs se dopent ?

3.1 Introduction (6)

Les sportifs se dopent pour aller « plus vite, plus haut, plus fort ».

Malgré l'entraînement quotidien et les sacrifices consentis, un sportif se retrouve un jour ou l'autre devant ses limites physiologiques et psychologiques plus ou moins difficiles à accepter. Pour améliorer la récupération, pour « se sentir mieux », il commence par prendre des compléments nutritionnels, antioxydants... Puis, lorsqu'il se retrouve de nouveau face à un palier de performances, il va devoir faire le choix de passer à des substances interdites ou non. Là est le danger...

Ainsi, les substances dopantes utilisées sont propres à telle ou telle discipline sportive et seront administrées à différentes périodes selon leurs effets :

- **Dopage pré-compétitif** consistant à acquérir des ressources musculaires et morales dans des périodes beaucoup plus courtes, en vue d'un objectif.
- **Dopage compétitif** où la personne est confrontée à des difficultés physiologiques (fatigue accumulées, douleurs, ...) et psychologiques (stress, peur, ...). Dans ce cas les effets recherchés pourront être :
 - calmants pour combattre les émotions, le stress, l'anxiété.
 - stimulants pour accroître la réponse à l'effort, « exciter » l'organisme.
 - antalgiques pour masquer la douleur musculaire liée au surentraînement.
- **Dopage post-compétitif** afin de rester dans un état de fraîcheur physique et morale le plus longtemps possible (amélioration du repos, du sommeil)

Il est bien évident que tout sportif dans l'impasse de performances ne se tourne pas vers le dopage. Il existe des facteurs intervenant dans la motivation de l'athlète à entrer dans la spirale infernale.

3.2 Le manque de récupération

Les calendriers sportifs sont de plus en plus denses. Les compétitions et les entraînements sont de plus en plus nombreux au détriment des phases de récupération. Les athlètes ne pouvant plus se reposer ont recours au dopage pour pouvoir pallier cette insuffisance de temps pour rester au meilleur de leur forme.

3.3 L'argent et la gloire

Depuis les années 60-70, l'avènement du sport professionnel et de sa mutation en sport spectacle, les enjeux ne sont plus les mêmes. Désormais, les athlètes doivent aller de plus en plus vite et de plus en plus loin. La consécration dans un sport peut permettre à un athlète de prendre une place sociale importante aux yeux de la population. Certains sont même érigés au rang de star ou de héros national. L'idée d'être un jour une star peut influencer bon nombre de sportifs qui attendent une reconnaissance sociale.

De plus, la pression mise par les encadrants, les sponsors et les médias contribue certainement au dopage. D'ailleurs les médias ont un rôle ambivalent dans ce contexte : un jour, ils font leur une avec la réussite de champions qu'ils encensent, et le lendemain, ils dénoncent sur ces mêmes unes les affaires de dopages. (21)

3.4 L'entourage

L'entourage direct de l'athlète joue un rôle essentiel. La pression ou le désintérêt qu'il porte vis-à-vis des résultats peut inciter le sportif à avoir recours aux substances prohibées. Dans cet entourage, on peut distinguer la famille et l'encadrement du sportif (entraîneur, accompagnant, équipe médicale)

Au plan familial, le modèle de l'aîné joue un rôle non négligeable. Erwann Mentheour voulait égaler son frère aîné lui aussi cycliste. Élevé dans cet environnement de performance à tout prix, il a mis le doigt dans l'engrenage des produits dopants.(30)

L'encadrement des sportifs joue lui aussi un rôle important. Dans un contexte d'éloignement de leur environnement habituel, les athlètes mettent toute leur confiance dans leur entraîneur ou dans leur soigneur. Or, les pourvoyeurs de substances dopantes se trouvent souvent parmi ces personnes, comme on a pu le voir dans l'affaire Festina avec Willy Voet.

3.5 L'âge et le sexe (39,40)

Par des études sur des adolescents effectués dans le Sud de la France, on peut se rendre compte que les jeunes sont les plus vulnérables et les plus influençables. Il est d'ailleurs important de mener des campagnes de prévention pour les sensibiliser au problème.

Selon l'étude menée en Midi Pyrénées chez des lycéens (population générale non spécifique), les populations se répartissent comme suit :

7,14 % considèrent s'être déjà dopés ou peut-être déjà dopés.

2% ont pris une substance authentifiée dopante.

8,7 % ont une tentation pour le dopage.

De plus, il montre une prévalence plus importante chez les garçons que chez les filles.

La prévalence est plus importante vers 18-20 ans qu'à 13-15 ans.

Une autre étude a été menée chez des jeunes sportifs de haut niveau dans la région PACA ; il en ressort que, dans cette population, les jeunes sont normalement plus informés sur le dopage.

4. Relation dopage-toxicomanie

« Aujourd'hui le dopage n'est plus une atteinte à la règle élémentaire : aujourd'hui il est en train d'être redéfini comme un problème de drogue. » En effet, il amène les sportifs à des conduites addictives. Cela peut s'exprimer par des dépendances physiques (sensation de manque avec les dérivés d'amphétamines, cocaïne, narcotiques, etc....) et des dépendances psychologiques (besoin de retrouver les performances acquises grâce à la prise antérieure du (des) produit(s) dopant(s)). (13)

La toxicomanie peut intervenir pendant ou après la pratique sportive. Pendant la carrière, les produits ingérés créent une sensation de bien être, de surpuissance, que l'athlète veut ressentir de nouveau. Il lui faut renouveler les doses pour pouvoir gagner.

Ce comportement d'addictions aux substances dopantes peut amener d'anciens sportifs à sombrer dans une toxicomanie après leur carrière. Dans certains cas, c'est une manière de compenser les manques physiques et psychologiques liés à la pratique sportive intensive, dans d'autres cas, c'est un moyen de se réfugier dans un autre univers après le changement de statut social pouvant amener des athlètes à ne plus « exister » une fois leur retraite prise (la descente aux enfers).

5. Substances et méthodes interdites (11, 16, 17, 61)

La liste des substances dopantes et méthodes de dopage interdites reprend celle élaborée et proposée par l'Agence mondiale antidopage (AMA), adoptée par le Comité international olympique (CIO) et par les fédérations sportives internationales.

En France, un arrêté des ministres chargés de la santé et des sports fixant la liste des substances dopantes et méthodes de dopage interdites (article L.3631-1 du code de la santé publique), reprenant la liste internationale précitée est, par la suite, publié au Journal Officiel de la République Française (JORF).

Le fait d'avoir une liste internationale permet une meilleure coordination des différents acteurs de prévention du dopage. (Annexe n°1 p.101)

Les substances interdites

- les stimulants.
- les narcotiques.
- les agents anabolisants.
- les diurétiques (produits qui favorisent la sécrétion urinaire).
- les cannabinoïdes (substances apparentées au THC, principe actif du cannabis)
- les hormones peptidiques, les hormones de croissance, l'EPO.

Les méthodes interdites

- le dopage sanguin :
- la manipulation pharmacologique, chimique et physique.
- le dopage génétique.

Les substances soumises à certaines restrictions

- l'alcool.
- les anesthésiques locaux.
- les corticostéroïdes.
- les bêtabloquants.

5.1 Substances interdites : effets recherchés et dangers pour la santé

5.1.1 Les stimulants

Les amphétamines, la cocaïne, la caféine, l'éphédrine et leurs dérivés sont les plus utilisés. Les stimulants sont consommés pour accroître la concentration et l'attention, réduire la sensation de fatigue. Ils augmentent l'agressivité et font perdre du poids.

Ces produits provoquent des troubles au niveau cardio-vasculaire (**hypertension artérielle**, troubles du rythme cardiaque) et neurologique (excitation, euphorie, désordres psychiatriques, **accoutumance et dépendance**). Le dépassement du seuil physiologique de la fatigue induit par l'usage de ces substances peut provoquer des états de faiblesse pouvant aller jusqu'à l'épuisement, voire jusqu'à la mort. Ces listes évoluent, ainsi en 2004, la caféine a été enlevée de la liste des substances interdites.

5.1.2 Les agents anabolisants

Pour la plupart, ils sont dérivés de la testostérone, l'hormone sexuelle mâle.

Ces produits (nandrolone, stanozolol, ...) développent les tissus de l'organisme : les muscles, le sang... Ils permettent d'augmenter la force, la puissance, l'endurance, l'agressivité, la vitesse de récupération après une blessure. Certains agents anabolisants diminuent les douleurs, en particulier articulaires.

Selon la dose consommée, ces produits provoquent notamment des **tendinites**, de l'acné majeure, des maux de tête, des saignements de nez, des déchirures musculaires, des troubles hépatiques, des troubles cardio-vasculaires pouvant entraîner le décès, voire des **cancers**, notamment de la prostate chez l'homme. Ils entraînent une virilisation chez les femmes.

5.1.3 Les corticostéroïdes

Ces substances antifatigue ont une action psycho-stimulante et anti-inflammatoire.

Elles augmentent la tolérance à la douleur et permettent de poursuivre un effort qui serait insupportable dans des conditions normales.

La consommation de corticostéroïdes entraîne en particulier une hypertension, un diabète, une fragilité des tendons, des déchirures musculaires, une ostéoporose, des infections locales et générales (**immunodépression**). Les symptômes vont de la simple fatigue chronique avec une chute des performances, à une défaillance cardio-vasculaire pouvant conduire au décès.

5.1.4 Les narcotiques

Ces substances assoupissent et engourdissent la sensibilité. Ils sont utilisés pour supprimer ou atténuer la sensibilité à la douleur, et provoquer une impression de bien-être. Ils entraînent des effets nocifs : risques de **dépression respiratoire**, de **forte accoutumance** et de dépendance physique, diminution de la concentration et de la capacité de coordination, nausées, vomissement, constipation.

5.1.5 Les bêtabloquants

Ces médicaments régulent et ralentissent le rythme de la fréquence cardiaque. Ils permettent une diminution des tremblements et ont également un effet anti-stress. Parmi leurs effets nocifs, on note une impression de fatigue permanente, des chutes de tension artérielle, des crampes musculaires, un risque de dépression psychique et une impuissance sexuelle en cas d'utilisation habituelle et répétée.

5.1.6 Les β 2-stimulants

Cette classe thérapeutique est employée comme **bronchodilatateur**. Ils permettent une meilleure ventilation pulmonaire. Ils entraînent des arythmies, excitation, tremblement, anxiété. Leur utilisation requiert une autorisation à des fins thérapeutiques.

5.1.7 Les cannabinoïdes

Les effets recherchés par les utilisateurs sont la diminution du stress, l'euphorie. Une utilisation répétée et habituelle entraîne un désintérêt, une **démotivation**, une diminution de l'attention, de la concentration, un repli sur soi-même. (Il faut noter qu'en France, il n'existe aucune indication thérapeutique pour des produits et qu'ils sont considérés comme des stupéfiants). Ce sont les substances les plus souvent détectées lors de contrôles antidopage.

5.1.8 Les diurétiques et agents masquants

Leurs utilisations thérapeutiques principales sont l'hypertension artérielle, les oedèmes, l'insuffisance cardiaque congestive. Ce groupe de substances est utilisé de façon détournée pour la perte de poids, et surtout pour diminuer la concentration plasmatique d'autres substances interdites dans les urines. Ils induisent une **déshydratation**, une **insuffisance rénale**, des arythmies, ...

5.1.9 Hormones et substances apparentées

- Erythropoïétine (EPO)

Cette hormone est produite de manière endogène au niveau du rein. Elle stimule la production et la maturation des érythrocytes au niveau de la moelle osseuse. Son indication thérapeutique est la correction des anémies sévères chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique. Pour les sportifs, elle améliore le transport et la captation de l'oxygène au niveau musculaire, permettant l'augmentation de la durée d'entraînement en repoussant la sensation de fatigue. Elle peut provoquer des **thromboses** par hyperviscosité du sang.

- Les perfluorocarbones (PFC)

Les perfluorocarbones sont des transporteurs d'oxygènes, et permettent donc d'augmenter l'endurance du sportif par une meilleure oxygénation tissulaire.

- Insuline

Cette hormone hypoglycémiante est utilisée dans un but thérapeutique pour soigner le diabète. Elle est utilisée par les athlètes pour leur permettre de faire pénétrer le glucose au niveau musculaire après un effort prolongé, et ainsi réaliser une meilleure récupération. Elle serait utilisée aussi pour son impact « anabolisant » : elle stimule la production de tous les facteurs de croissance (GH, IGF-1...) (42).

- Hormone de croissance (GH) et l'Insuline Growth Factor (IGF-1)

Ces deux hormones sont généralement utilisées en même temps. Elles possèdent un effet anabolisant sur le développement musculaire, et stimulent la lipolyse. Elles accroissent la force musculaire, l'endurance, la réparation musculaire.

- Corticotrophine ou Adrenocorticotrophic hormone (ACTH)

L'« adrenocorticotrophic hormone », d'origine antéhypophysaire, stimule les glandes surrénales pour augmenter la sécrétion naturelle de cortisol par cet organe.

Elle est donc utilisée pour les effets similaires des corticoïdes : euphorisant, stimulant.

5.2 Procédés interdits

5.2.1 Dopage sanguin.

Le dopage sanguin est l'administration à un athlète de sang, de globules rouges ou de transporteurs artificiels d'oxygène ou de produits sanguins apparentés.

Cette pratique était très utilisée avant l'avènement de l'EPO, et tend à revenir depuis la détection de l'EPO dans les contrôles. On rapporte des pratiques de transfusion homologue (l'athlète s'injecte son propre sang qui lui a été prélevé en période hivernal) et hétérologue (l'athlète s'injecte le sang d'une tierce personne).

De **graves infections** peuvent survenir lors d'injection en intraveineuse.

Le cycliste Tyler Hamilton a été convaincu de dopage par cette méthode de transfusion hétérologue. Il a été condamné à deux ans de suspension par l'USADA (l'agence antidopage américaine).

5.2.2 Manipulation pharmacologique, chimique et physique.

Ces manipulations regroupent l'utilisation de substances et de procédés modifiant ou tentant de modifier l'intégrité et la validité des échantillons d'urines utilisés lors de contrôle antidopage.

Parmi ces méthodes, on peut trouver :

- la cathétérisation urétrale ou siphonage de la vessie : injection d'urine pure dans la vessie à travers l'abdomen ou à l'aide d'une sonde souple par voie urétrale.
- la substitution ou l'altération des échantillons (urines) : une poche souple contenant des urines « propres » est dissimulée sur ou dans l'athlète (au niveau des aisselles, du vagin...). L'altération d'échantillon de sang est plus difficile ;
- la modification de l'excrétion rénale de produits dopants par prise d'agents masquants.(le probénécide est notamment utilisé pour retarder l'élimination urinaire des anabolisants ; les diurétiques sont quant eux utilisés pour favoriser l'excrétion d'un produit illicite afin de diluer les urines ou pour lutter contre la rétention hydrosaline des corticoïdes.)

5.2.3 Dopage génétique.

Il est défini comme étant l'usage non thérapeutique de gènes, d'éléments génétiques et/ou de cellules qui ont la capacité d'augmenter la performance sportive.

Actuellement les techniques consistent, au sein de cellules humaines en culture, à activer le gène codant pour la protéine que l'on souhaite récolter, protéine que normalement les cellules concernées n'expriment pas. L'EPO et autres facteurs de croissance sont dans ce cas de figure. Dans ces conditions, la distinction entre la substance naturelle d'origine endogène et le produit d'origine exogène, issu de ces techniques serait sans doute difficile à réaliser.

Ainsi le dopage génétique avait de beaux jours devant lui...

Cependant, des travaux menés par le laboratoire de Cathenay-Malabry et l'Inserm de Nantes, montre que l'EPO fabriquée par ce biais serait moléculairement différente de l'EPO naturelle et serait donc détectable. (24)

5.3 Approvisionnements des substances dopantes.

Les produits dopants proviennent :

- du circuit pharmaceutique légal :

Les médicaments sont détournés de leur usage, souvent prescrits sur ordonnance médicale ; en Loire atlantique, un coureur de fond se fournissait en EPO à l'Hôpital grâce à des ordonnances falsifiées pour une tierce personne.

Au niveau européen, les législations ne sont pas identiques et dans certains pays, la délivrance d'EPO se fait par simple ordonnance dans les officines de ville. Villy Voet précisait qu'il se fournissait en Belgique, ou en Suisse et revenait avec le coffre rempli de substances dopantes.

- du marché clandestin

Les substances sont fabriquées dans des laboratoires clandestins (dont beaucoup sont en Europe de l'Est).

- du détournement par les laboratoires pharmaceutiques : (43)

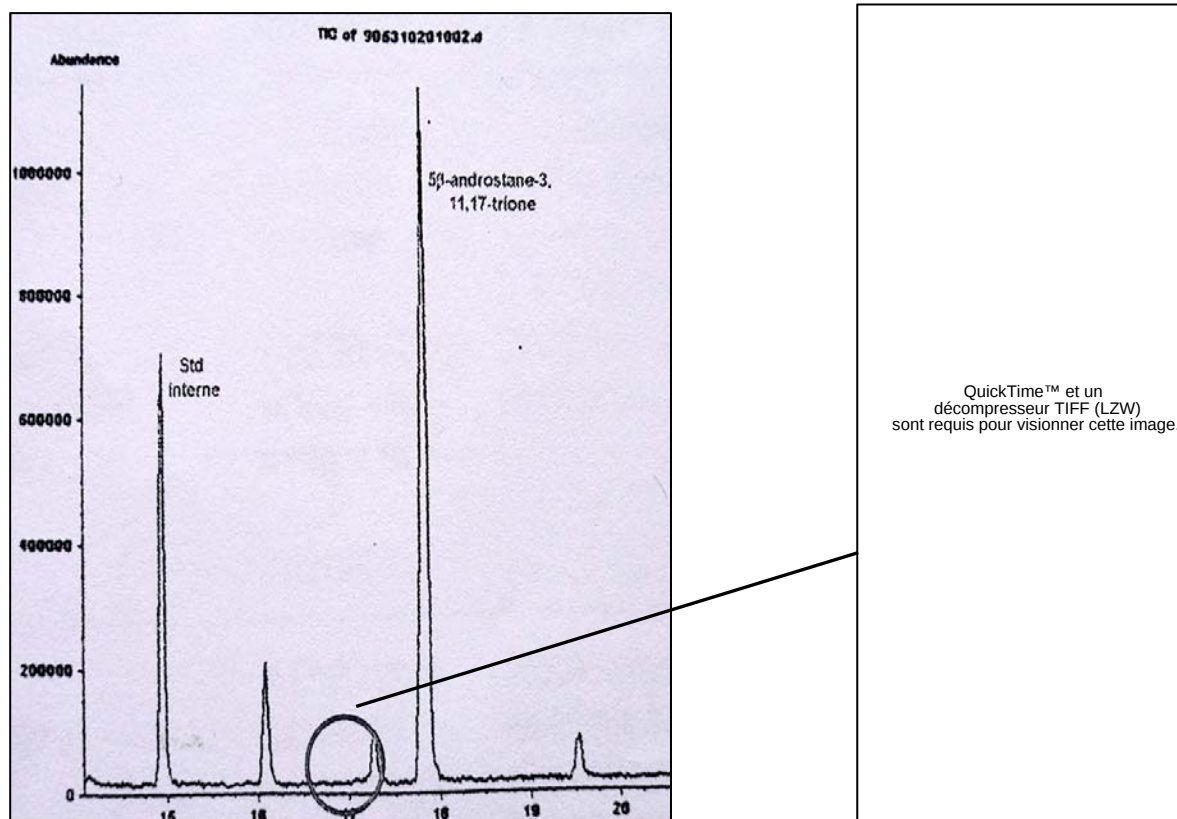


Figure 1 : Profil d'analyse d'un nouveau corticoïde (43)

Certains laboratoires détournent des molécules en phase de recherche pour les expérimenter sur les sportifs. Lors de certaines analyses poussées, par la recherche de profils anormaux, il a pu être mis en évidence dans les urines d'un sportif la prise d'un corticoïde encore non commercialisé. Ce détournement n'a pu être possible qu'avec la complicité d'un laboratoire pharmaceutique, lors des phases d'essai clinique. Ce fait a été avéré car la même molécule a été retrouvée dans les urines d'un autre athlète le même jour. (figure 1)

II. LUTTE CONTRE LE DOPAGE

1. Pourquoi lutter contre le dopage ?

1.1 L'éthique sportive

Lutter contre le dopage signifie préserver une certaine **éthique sportive**. Le sport véhicule en effet, des valeurs éthiques, culturelles et sociales. C'est un outil d'éducation, de socialisation et d'intégration. Mais des intérêts économiques liés à une forte médiatisation envahissent de plus en plus sa pratique et exercent par conséquent, des pressions non négligeables sur les athlètes. (57)

Toutes les raisons qui poussent le sportif à se doper vont à l'encontre des valeurs éthiques véhiculées par le sport qui doit garantir une **chance de réussite égale pour tous**.

1.2 La protection de la santé des sportifs

Il faut considérer cette lutte comme un **enjeu de santé publique**. La lutte contre le dopage vise à protéger la santé des sportifs. Il s'agit de prévenir les athlètes des dangers qu'ils encourent, à court, moyen et long terme, quant à la prise de produits dopants.

En effet, l'utilisation de telles substances peut entraîner certaines perturbations de l'organisme telles que des maladies cardio-vasculaires, des dérèglements hormonaux, des troubles graves du comportement, des tumeurs, ...

Il faut se rendre compte que les sportifs se dopant aujourd'hui seront les malades pharmacodépendants de demain.

1.3 Prévention des adolescents

Par manque d'informations, par influence, et par goût de l'interdit, cette tranche d'âge est la plus exposée au problème des conduites dopantes, comme nous avons pu le voir précédemment. Les adolescents doivent être la cible des campagnes d'information et de prévention contre le dopage.

2. Législation (17, 32, 57)

Ces dernières années marquent un pas décisif dans la lutte contre le dopage surtout avec la création de l'AMA qui marque une réelle volonté internationale de coordonner les actions de la lutte contre le dopage.

2.1 Loi du 23 mars 1999

En France, la loi du 23 mars 1999, maintenant codifiée dans le code de la santé publique (articles L.3612-1 et suivants) comporte trois nouveautés dans la lutte contre le dopage :

2.1.1 Création du Comité de Prévention et de Lutte contre le Dopage

Ce CPLD est une **autorité administrative indépendante**, aussi bien du pouvoir politique que du mouvement sportif, chargée de veiller à l'efficacité et à l'effectivité de la lutte contre le dopage. Nous verrons plus loin ses actions en détail.

2.1.2 Création des AMLD : Antennes Médicales de Lutte contre le Dopage.

La liste de ces Antennes figure en annexe. (Annexe N°2 page 105)

La création de ces nouvelles structures de soin et de prise en charge des sportifs ayant eu recours aux pratiques dopantes est la deuxième innovation la plus remarquable de la loi du 23 mars 1999.

Il se crée ainsi en France un réseau cohérent de prise en charge de ces sportifs qui, dans un premier temps, peuvent avoir accès à **un numéro vert gratuit et anonyme (080015200)** composé de psychologues qui dans un second temps peuvent renvoyer vers les AMLD s'il apparaît que l'état physique ou moral du sportif nécessite **une prise en charge médicale**.

2.1.3 Renforcement de la répression.

Elle concerne les **sanctions pénales** à l'encontre des trafiquants et pourvoyeurs. L'infraction est commise aussi bien en cas de prescription, cession, offre, administration, application aux sportifs d'une ou plusieurs substances ou produits dopants. Les infractions pénales sont aggravées lorsque les faits sont commis en bandes organisées ou à l'encontre de mineurs. En effet, c'est sur ce point que la lutte antidopage doit être appuyée, afin de pouvoir exercer un **effet dissuasif** pour les encadrants voulant frauder.

3. Les acteurs et leurs rôles

Pour lutter efficacement contre le dopage, il est nécessaire que les instances soient présentes sur tous les fronts. Pour cela, plusieurs agences et comités ont été créés au niveau national et international. En effet, la prévention du dopage dans le sport doit être élaborée à partir d'une compréhension claire du problème et en fonction de l'ensemble des diverses stratégies nécessaires pour y parvenir. Ainsi, avec une bonne coordination et une bonne homogénéité de leurs actions, la lutte antidopage ne peut qu'aller de l'avant.

3.1 Agence Mondiale Antidopage (AMA) (17, 71)

3.1.1 Historique

La Conférence Mondiale sur le Dopage dans le sport qui s'est tenue à Lausanne du 2 au 4 Février 1999 a donné lieu à la déclaration de Lausanne sur le Dopage dans le Sport. Ce document a arrêté la création d'**une agence internationale antidopage indépendante** se devant d'être totalement opérationnelle pour les Jeux de la XXVII^{ème} Olympiade de Sydney. En vertu des termes de la déclaration de Lausanne, l'Agence Mondiale Antidopage a été **fondée le 10 novembre 1999** à Lausanne pour promouvoir et coordonner la lutte contre le dopage dans le sport sur le plan international.

3.1.2 Statut

Actuellement fondation de droit privé suisse, le statut de l'Agence Mondiale Antidopage devrait évoluer vers un **organisme de droit public** fondé sur une convention internationale ou sur un traité.

L'Agence est représentée par un **conseil de fondation** de 34 membres, un **comité exécutif** de 11 membres, cinq comités de travail (éthique et éducation - finances et administration - santé, médecine et recherche – législation - standard et harmonisation) et une **administration** qui comprend 11 personnes.

Le **siège de l'AMA** a été fixé à **Montréal** où il est opérationnel depuis mai 2002.

3.1.3 Missions.

Le Plan stratégique 2004-2009 de l'AMA a été développé après consultation et commentaires du Mouvement olympique, des autorités publiques et des autres partenaires.

Ce Plan oriente les activités de l'AMA et doit permettre à l'Agence de réaliser au mieux sa vision d'un monde qui encourage et met en valeur un sport sans dopage.

L'AMA reconnaît que le dopage dans le sport résulte d'une combinaison de facteurs individuels, culturels, sociétaux et physiologiques.

À travers ses valeurs d'**indépendance**, d'approche **éthique**, de **responsabilité**, de **professionnalisme**, de bonnes pratiques et d'**innovation**, l'AMA vise à remplir sa mission de promotion, de coordination et de surveillance au plan international de la lutte contre le dopage dans le sport sous toutes ses formes.

L'Agence se concentre sur quatre activités essentielles :

- 1) **Code mondial antidopage** : Surveiller, soutenir, mettre en œuvre et contrôler l'observance du Code mondial antidopage. Celui-ci comprend trois niveaux :
 - Niveau 1 : le code mondial antidopage. Il sera le document fondamental. Court et universel, il sera applicable et acceptable par tous.
 - Niveau 2 : concernera les critères internationaux. A côté de la liste des substances et méthodes interdites, on trouve les différents critères sur les procédures de contrôles, l'accréditation des laboratoires, les échantillons d'analyses, les différents thèmes éducatifs ou de recherche.
 - Niveau 3 : vise à introniser des règles et des réglementations modèles permettant d'imposer un code de conduite et un document modèle des meilleures pratiques.
- 2) **Éducation** : Éduquer et informer les signataires du Code, les gouvernements et les sportifs/le personnel d'encadrement des sportifs des dangers et des conséquences du dopage.
- 3) **Recherche** : Mener, coordonner et soutenir des programmes de recherche antidopage efficaces de classe mondiale. Ces projets de recherche étaient évalués à 5 millions de \$ en 2001. Cette activité englobe aussi l'accréditation des laboratoires
- 4) **Accroissement des capacités** : Accroître la capacité des organisations antidopage de mettre en place des règlements et des programmes antidopage afin d'assurer l'observance du Code.

3.1.4 Financement :

La viabilité financière de l'AMA est essentielle si elle veut perdurer et maintenir les objectifs de son plan stratégique.

En 1999, un groupe consultatif international interministériel de lutte contre le dopage a été créé pour discuter de la répartition et des modalités de paiement des contributions entre les continents (Afrique 0.5%, Amériques 29%, Asie 20.46%, Europe 47.5%, Océanie 2.54%).

Le financement des deux premières années de l'AMA (en 2000 : 8 millions de \$, et en 2001 : 14 millions de \$) a été assuré exclusivement par le Mouvement Olympique.

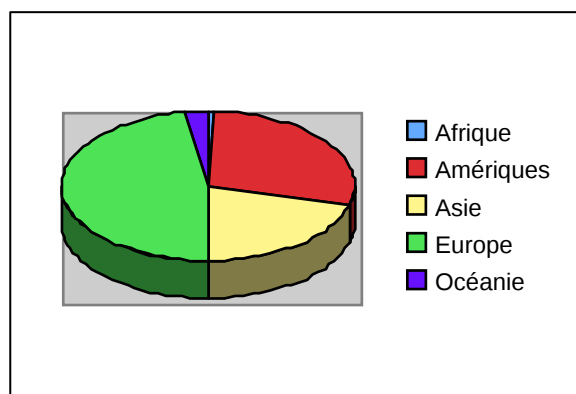


Figure 2 : Financement de l'AMA (72)

Conformément à ses statuts, le financement de l'AMA est assuré à compter du 1er janvier 2002 à parts égales par le Mouvement olympique et les gouvernements des pays du monde entier.

Le Comité consultatif intergouvernemental international sur la lutte contre le dopage dans le sport (CCIILDS), qui réunit les gouvernements des pays du monde et des organisations non-gouvernementales (ONG) actives dans la lutte contre le dopage, a réitéré son engagement (énoncé dans les statuts de l'AMA) de financer la moitié du budget de fonctionnement de l'AMA. Les gouvernements impliqués dans le CCIILDS ont également mis au point et approuvé la formule qui leur permettra de financer la moitié du budget de l'AMA jusqu'en 2005, au moins. Au sein de chaque région, les gouvernements s'accordent entre eux sur la part incombant à chacun.

3.2 Ministère de la Jeunesse et des Sports (18, 64)

En France, le ministère des sports est engagé à plusieurs niveaux dans la lutte contre le dopage aussi bien au niveau international avec le soutien apporté à la création de l'AMA qu'au niveau national.

3.2.1 Les moyens de prévention

3.2.1.1 *Les actions des Directions locales de la jeunesse et des sports*

Les médecins conseillers ont mis en œuvre des mesures de prévention dans le domaine de la santé des sportifs ou de la lutte contre le dopage : réalisation d'affiches pour les cabinets de généralistes et les officines pharmaceutiques afin que les sportifs signalent leur qualité de sportifs, projet d'exposition itinérante dans les établissements scolaires; ils participent également à diverses actions conduites par la Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues et la Toxicomanie.

3.2.1.2 *Fondation Sport Santé*

Le ministère des Sports apporte son soutien et son expertise aux actions de prévention engagées par la Fondation Sport Santé du Comité National Olympique et Sportif Français.

3.2.1.3 *Bus itinérant*

Destiné à tout public, il s'adresse surtout aux adolescents et préadolescents.

Il sensibilise à la complexité des conduites à risque (dopage, toxicomanie, consommation de substances psychoactives, violence, tentative de suicide,...) et permet un travail sur des actions éducatives (en partenariat avec les structures locales mobilisées autour de la prévention et de l'exposition). Il crée également un lien entre la diversité des structures, des approches et des personnes pour amener une certaine unité.

3.2.1.4 *Numéro vert Ecoute-dopage (0800152000)*

Ce numéro vert est mis à la disposition des sportifs ou de leur entourage et des professionnels de santé depuis le 24 novembre 1998. Il est gratuit, anonyme et confidentiel. « Ecoute-dopage » permet d'aider et d'orienter efficacement les personnes en difficulté face au dopage. Cet espace d'écoute privilégié fonctionne avec une équipe de psychologues du sport et un médecin du sport, du lundi au vendredi.

3.2.2 Les moyens d'actions : les AMLD

Les Antennes Médicales de Lutte contre le Dopage (AMLD) ont été créées par l'article 2 de la loi n° 99-223 du 23 mars 1999 relative à la protection de la santé des sportifs et à la lutte contre le dopage, aujourd'hui article L.3613-1 du code de la santé publique.

Celles-ci sont implantées dans des **établissements publics de santé**.

Elles permettent d'offrir le soin et le conseil au sportif, ainsi qu'une prise en charge gratuite, ceci en garantissant l'anonymat. En outre, elles s'inscrivent dans un cadre de pharmacovigilance et de pharmacodépendance, permettant ainsi une meilleure connaissance sur le mésusage ou l'abus de produits par des sportifs.

Elles sont, sous la coordination du Comité de Prévention et de Lutte contre le Dopage (CPLD) un lieu de proposition pour inscrire ou retirer des produits ou procédés dopants de la liste des substances dopantes.

3.2.3 Les contrôles antidopage

Le Ministère des Sports diligente, en concertation avec les fédérations sportives nationales et internationales, les contrôles antidopage hors et en compétition. Ces contrôles sont réalisés par des médecins préleveurs (environ 530 en France) agréés, assermentés et formés à ce sujet. Il assure la programmation et le suivi de ces contrôles avec le Laboratoire National de Dépistage du Dopage (LNDD).

3.2.4 La recherche.

Il peut financer directement les projets de recherche (étude sur l'hyperferristisme des cyclistes, étude sur la nandrolone) ou indirectement via le LNDD.

Ainsi dans le domaine de l'analyse chimique, le LNDD travaille, entre autre sur la généralisation et la validation de méthodes d'analyse isotopique du carbone pour différencier les stéroïdes en fonction de leur origine naturelle ou synthétique.

Dans le domaine de l'analyse biologique, la recherche est axée sur le développement et la validation de méthodes directes d'analyse visant à différencier l'EPO (origine recombinante ou naturelle) ainsi que sur la détection des hémoglobines réticulées.

3.3 Comité International Olympique (CIO) (18, 67)

3.3.1 Présentation du CIO.

Le mouvement olympique comprend le Comité International Olympique (CIO), les 35 Fédérations Internationales de sports olympiques (FI), les 199 Comités Nationaux Olympiques (CNO), les Comités d'Organisation des Jeux Olympiques (COJO), les associations sportives nationales, les clubs et les personnes qui en font partis et bien entendu, les athlètes.

Le CIO a été fondé le 23 juin 1894 par l'éducateur français, le Baron Pierre de Coubertin, qui eut l'idée de faire revivre les Jeux Olympiques de l'Antiquité grecque. Le Comité Internationale Olympique (CIO) est une **organisation non gouvernementale à but non lucratif**.

Le Comité Internationale Olympique (CIO) est entièrement financé par les fonds privés et redistribue, au sein du mouvement olympique, 93 % des fonds qu'il génère. Le CIO ne reçoit pas de fonds publics. Ses recettes proviennent de programmes de marketing et de la vente des droits de retransmission à la télévision des JO.

3.3.2 Rôles et missions.

Son rôle est de promouvoir le sport de haut niveau aussi bien que le sport pour tous, en accord avec la Charte Olympique. Il assure la célébration régulière des Jeux Olympiques, et veille par tous les moyens appropriés à la promotion des femmes dans le sport, à celle de l'éthique sportive et à la protection de l'athlète.

Le CIO se compose d'un maximum de 115 membres. Au sein de ce comité il existe plusieurs commissions spécialisées. Il existe donc une commission médicale qui s'occupe plus particulièrement des questions de dopage. Cette commission fut créée en 1967 afin que le dopage, qui prenait de l'ampleur dans le monde du sport, puisse être traité avec toute l'attention nécessaire. Rapidement, la structure initialement mise en place allait s'élargir afin que les trois buts fondamentaux suivants puissent être atteints :

- Protection de la santé des athlètes.
- Respect de l'éthique médicale et de l'éthique sportive.
- Égalité de traitement pour tous les athlètes lors des compétitions.

Les activités de la commission médicale sont :

- Création du Code antidopage du Mouvement olympique, lequel s'applique à toutes les composantes du Mouvement olympique.
- Organisation, tous les deux ans, du Congrès mondial du CIO sur les sciences du sport, le principal lieu de rencontre de tous les scientifiques travaillant avec les athlètes.
- Remise du Prix olympique du CIO pour les sciences du sport aux chercheurs ayant excellé dans le domaine des sciences appliquées au mouvement, à l'exercice physique et au sport.

3.4 Le Comité National Olympique et Sportif Français (CNOSF).

Le CNOSF représente les 90 fédérations sportives affiliées, regroupées en quatre collèges : les 29 fédérations olympiques, les 42 fédérations nationales sportives, les 14 fédérations multisports et les 5 fédérations scolaires ou universitaires.

Il joue à ce titre le rôle d'une confédération du sport français et contribue activement à tout ce qui trait à la pratique sportive en France : son développement, la promotion des sportifs et des valeurs liées au sport, la réalisation des infrastructures et des équipements sportifs. Son rôle et ses missions, définis par la Charte olympique et par la loi française, sont les suivants :

- Développer et protéger le mouvement olympique.
- Représenter la France.
- Représenter le mouvement sportif auprès des pouvoirs publics.
- Contribuer à la promotion et au développement du sport français.

Le CNOSF est représenté dans chaque région et département d'outre-mer par un Comité régional olympique et sportif (CROS), dans les départements par un Comité départemental olympique et sportif (CDOS) et par un comité territorial (CTOS) dans les territoires d'outre-mer. (18, 63)

3.5 Le Comité de Prévention et de Lutte contre le Dopage (CPLD)

Le Comité de Prévention et de Lutte contre le Dopage a été créé par la loi du 23 mars 1999 relative à la protection de la santé des sportifs et à la lutte contre le dopage. Il est une **autorité administrative indépendante**. Son indépendance est garantie tant par les conditions de nomination de ses membres que par son autonomie de fonctionnement. (18, 58)

Les membres du Conseil ont été nommés par décret du Président de la République.

Le Conseil est présidé par Marc Sanson, conseiller d'Etat.

Le Conseil de Prévention et de Lutte contre le Dopage est composé de neuf membres répartis de la manière suivante :

Trois membres des juridictions administrative et judiciaire :	
Un conseiller d'Etat, désigné par le vice-président du Conseil d'Etat :	<u>M. Marc Sanson</u>
Un conseiller à la Cour de cassation désigné par le premier président de cette cour	<u>M. Daniel Farge ;</u>
Un avocat général à la Cour de cassation désigné par le procureur général.	<u>M. Laurent Davenas</u>
Trois personnalités ayant compétence dans les domaines de la pharmacologie, de la toxicologie et de la médecine du sport désignées respectivement par :	
Le président de l'Académie nationale de pharmacie :	<u>Roger Boulu</u> (professeur émérite des universités, docteur en pharmacie, membre de l'Académie nationale de pharmacie et de l'Académie nationale de Médecine) ;
Le président de l'Académie des sciences ;	<u>Bernard Pierre Roques</u> (professeur des universités, docteur en pharmacie, membre correspondant de l'Académie des sciences)
Le président de l'Académie nationale de médecine :	<u>Claude Boudène</u> (professeur honoraire des universités, docteur en pharmacie et ès Sciences, membre de l'Académie nationale de médecine).
Trois personnalités qualifiées dans le domaine du sport :	
Un sportif de haut niveau désigné par le président du Comité national olympique et sportif français :	<u>Jean Galfione</u> (Champion olympique de saut à la perche en 1996)
Un membre du conseil d'administration du Comité national olympique et sportif français désigné par son président :	<u>Claude-Louis Gallien</u> (professeur des universités, président de la Fédération nationale du sport universitaire, vice-président du conseil d'administration du Comité national olympique et sportif français)
Une personnalité désignée par le président du Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé :	<u>André Boué</u> (professeur émérite des universités, docteur en médecine, désigné par le président du Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé).

Tableau 1 : Composition du Comité de Prévention de Lutte contre le Dopage au 23 sept 2004 (58)

Il exerce ses responsabilités dans trois domaines :

3.5.1 Le pouvoir disciplinaire

Le Conseil exerce ses responsabilités disciplinaires dans quatre cas :

1/ Il est saisi d'office lorsque les organes disciplinaires d'une fédération sportive (première instance et appel) n'ont pas statué dans les délais prévus par la loi.

2/ Il peut, de sa propre initiative, réformer toute décision de sanction ou de relaxe prise par l'organe disciplinaire d'une fédération.

3/ Il est compétent pour sanctionner les personnes non-licenciées ayant participé à des compétitions ou manifestations sportives.

4/ Il peut, de sa propre initiative ou à la demande de la fédération, décider l'extension d'une sanction disciplinaire prononcée par une fédération aux activités de l'intéressé relevant des autres fédérations.

Les articles L. 3634-3 à 3634-13 du code de la santé publique fixent la procédure applicable aux sportifs ayant fait l'objet d'un contrôle positif. Ce décret donne au Conseil les instruments nécessaires pour exercer efficacement son pouvoir disciplinaire, tout en garantissant le respect des droits de la défense des sportifs.

Après sa saisie, le Conseil peut rendre ses décisions dans un délai de dix semaines afin d'assurer à toutes les étapes de la procédure le respect des droits de la défense. Toutes les informations relatives aux contrôles antidopage sont saisies sur une base de données strictement confidentielle, qui a fait l'objet d'une déclaration auprès de la Commission nationale de l'informatique et des libertés.

Les informations collectées permettent d'assurer le suivi des sportifs qui ont fait l'objet d'un contrôle, positif ou négatif, et d'établir les statistiques officielles relatives au dopage.

3.5.2 La recherche scientifique

Le rôle du conseil en matière scientifique est triple :

1/ La collecte et le traitement de toutes les informations relatives au dopage (notamment celles dont la transmission au conseil est exigée par la loi).

2/ Les études et les avis dans le domaine de la prévention comme pour l'exercice des compétences disciplinaires du conseil.

3/- La **coordination de la recherche** fondamentale et appliquée dans la médecine du sport : le Conseil a décidé d'élaborer des projets en liaison avec les grands centres de recherche publics et privés.

4. Les contrôles anti-dopage (10)

La lutte contre le dopage passe principalement et en premier lieu par des contrôles anti-dopage les plus précis et les plus fiables possibles. Les fonds alloués à la recherche dans ce domaine permettront de proposer sans cesse des contrôles en rapport avec les nouvelles substances ou procédés dopants. Ces contrôles sont sous l'égide de l'AMA, du CPLD, et des Fédérations.

4.1 Les chiffres

4.1.1 Quantitatifs (Tableau 2 – Figure 3)

	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
Nombre de prélèvements	5228	7113	7726	7968	7235	7262	8104	8915
Cas positifs	2,9%	1,9%	3,6%	4,0%	5,2%	6,8%	6,3%	4,7%

Tableau 2 : Evolution des contrôles antidopage en France (10)

On note ainsi depuis 1998 une augmentation des contrôles et du nombre cas positifs en France : cette augmentation est dû à l'intensification des contrôles. On note d'ailleurs un fléchissement pour l'année 2004. Sera-t-il suivi pour l'année 2005 ? On l'espère.

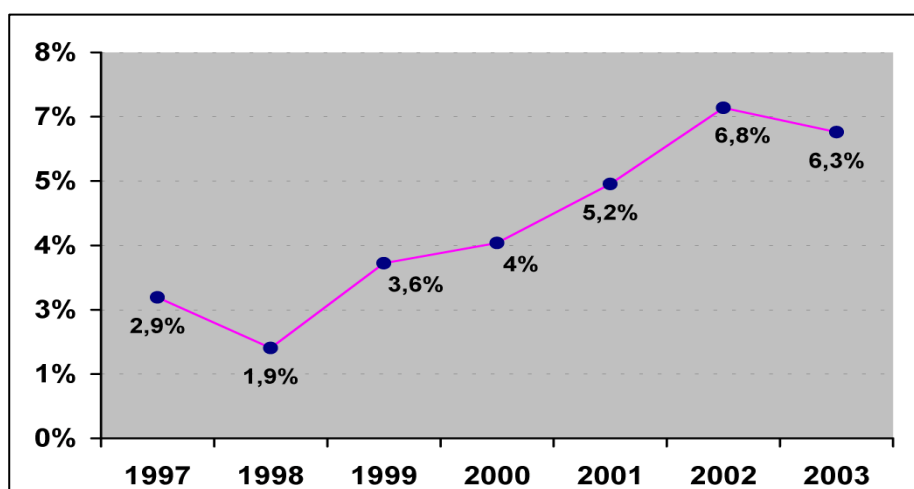


Figure 3 : Evolution du nombre de cas positifs par année (10)

4.1.2 Qualitatifs

Les contrôles antidopage peuvent être effectués de manière inopinée ou non.

En 2004, il a été réalisés 5437 contrôles inopinés contre 3478 contrôles non inopinés (en compétition ou en stage). On constate un nombre de cas positifs plus importants sur les contrôles planifiés, ce qui peut être logique car les sportifs ont tendance à se doper le jour d'une compétition pour améliorer leurs performances.

On constate que les substances les plus fréquemment détectées sont les glucocorticoïdes (171 cas positifs), les cannabinoïdes (112 cas) et les β 2-stimulants (93 cas).

Parmi la répartition des cas positifs, il faut noter que le cyclisme détient encore la première place (158 cas positifs) devant l'athlétisme (60 cas) et le football (30 cas)

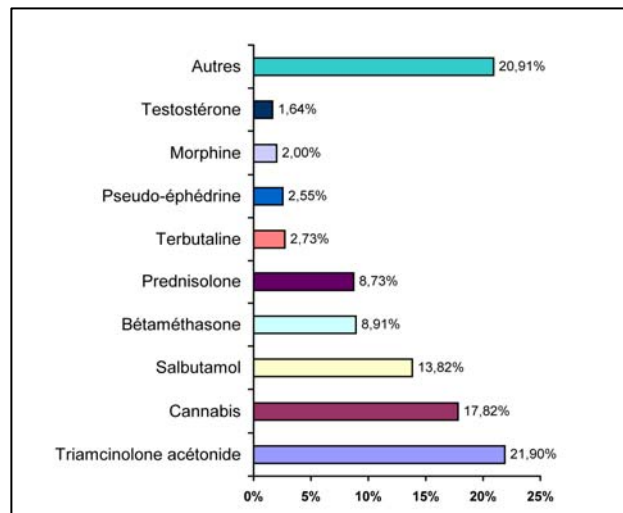


Figure 4 : Substances les plus détectées lors des contrôles antidopage (10)

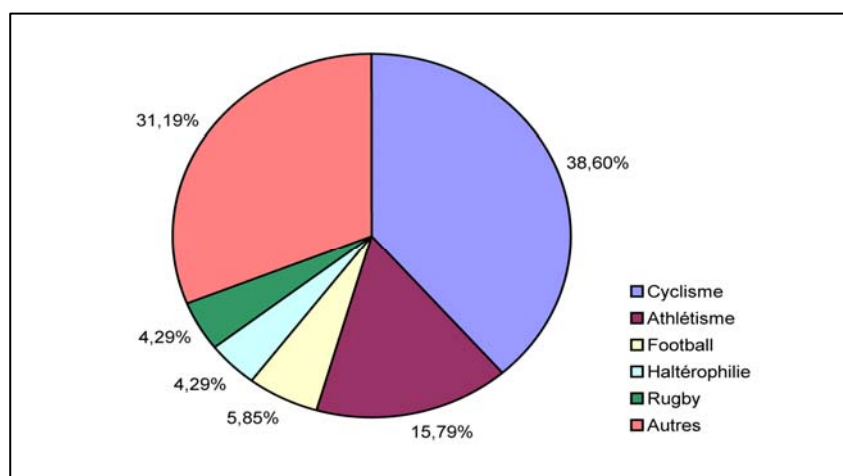


Figure 5 : Répartition des cas positifs suivant les sports (10)

4.2 Déroulement d'un contrôle antidopage

Tout sportif (qu'il soit licencié ou non) participant à une compétition agréée par une fédération ou à un entraînement peut être contrôlé. Ce sont des médecins spécialement formés et officiellement agréés qui procèdent aux prélèvements. Le médecin responsable du contrôle est muni d'un ordre de mission émanant du Ministère de la Jeunesse, des Sports et de la Vie associative. Il s'assure la collaboration d'un délégué fédéral.

4.2.1 Mise en place du contrôle

Un contrôle peut être effectué pendant ou hors d'une compétition.

Pour les contrôles durant les compétitions, la désignation peut se faire soit par tirage au sort, soit en fonction du classement de l'épreuve, soit à la demande d'un médecin contrôleur.

Pour les contrôles hors compétition, le contrôle peut s'effectuer soit par convocation de l'athlète (dans un délai de 36 heures) soit de manière inopinée.

L'athlète est informé par la notification de convocation au contrôle antidopage.(Annexe n°3)

L'identité de l'athlète doit être vérifiée par le médecin officiel.

4.2.2 Le prélèvement

Il est le plus souvent urinaire car :

- ce prélèvement est non invasif.
- le volume de recueil est important.
- l'urine est le liquide d'élimination de nombreux métabolites. (45)

De plus en plus, on a recours au prélèvement sanguin bien que celui-ci soit plus invasif. En effet, de nombreux produits ont des durées de demi-vie courte et certains ne sont pas détectables dans les urines.

Lors du prélèvement, l'athlète doit être accompagné par un délégué officiel qui le suivra tout au long du prélèvement pour éviter toute manipulation frauduleuse. S'il le souhaite, il peut être accompagné en plus par une personne de son choix.

Pour le prélèvement urinaire, l'athlète doit être suffisamment dévêtu (de la taille jusqu'aux genoux). Le médecin contrôleur (du même sexe que le sportif) surveille l'athlète pendant le recueil des urines.

L'athlète choisit un récipient neuf et conditionné sous plastique, et un lot d'envelopack scellés et étiquetés A et B. Le volume recueilli doit être suffisant (au moins 75 mL), que l'athlète lui-même repartit dans les deux récipients A et B de la manière suivante : 40 mL dans A et 35 mL dans le B (celui-ci servira pour l'éventuelle contre-expertise demandé par l'athlète en cas de positivité du flacon A). Enfin, l'athlète lui-même ferme les flacons, qui seront scellés par le médecin.

Le contrôleur reporte les numéros de flacons, assurant l'anonymat des échantillons, et rempli un procès-verbal, dont un exemplaire est donné à l'athlète. S'il y a une quelconque contestation, elle doit être indiquée sur le procès-verbal.

4.2.3 Devenir des échantillons et transmission des résultats.

Les échantillons d'urine sont stockés dans des conditions optimales et sont transmis au plus tard le jour ouvrable le plus proche au Laboratoire National de Dépistage du Dopage (LNDD) situé à Châtenay-Malabry. La recherche des substances interdites se fait sur le flacon A, le flacon B étant stocké en vue d'une éventuelle contre-expertise. Les résultats sont envoyés confidentiellement au président de la fédération concernée, qui doit en informer le sportif licencié, et au Conseil de Prévention et de Lutte contre le Dopage, qui en informe le sportif non-licencié. (Annexe n°4 p.106)

Si une demande de contre-expertise est demandée, elle doit être faite dans un délai de 5 jours à compter de la réception de la lettre de résultats.

4.2.4 Mesure en cas de contrôle positif

En cas de dopage avéré, les mesures disciplinaires sont prononcées par la fédération sportive concernée. Les peines encourues peuvent aller jusqu'à une suspension de deux ans. Il faut noter que le CPLD peut réviser les sanctions décidées par les fédérations dans les 3 mois et sanctionner les sportifs non-licenciés.

Lors d'affaires de dopage où les prescripteurs, pourvoyeurs et incitateurs sont impliqués, les mesures prises relèvent de procédures pénales.

Les sanctions sont donc prononcées à l'égard de l'athlète et de son entourage, comme le stipule les articles 26 et 27 de la loi du 23 mars 1999 :

➤ Sanctions administratives (art 26)

Elles sont prononcées :

- à l'encontre des sportifs : interdiction temporaire ou définitive de participer aux compétitions et manifestations (3 ans maximum pour la première infraction, 5 ans maximum pour une deuxième et radiation possible en cas de troisième).
- à l'encontre des licenciés participant à l'organisation et au déroulement de ces compétitions et manifestations ou aux entraînements y préparant : interdiction temporaire ou définitive d'y participer, directement ou indirectement, à l'organisation et au déroulement des compétitions et manifestations sportives aux entraînements y préparant (10 ans maximum pour une première infraction, radiation possible si deuxième).

➤ Sanctions pénales (art 27)

En cas d'opposition à l'exercice des fonctions des agents et médecins agréés : amende de 7700 € et emprisonnement de 6 mois.

Pour les pourvoyeurs : amende de 77000 € et emprisonnement de 5 ans, ainsi que diverses sanctions supplémentaires (interdiction d'exercer son activité professionnelle ou une formation publique).

4.3 Suivi médical

Tout sportif désirant participer à une compétition sportive doit obtenir un certificat de non contre-indication à la pratique sportive. Celui-ci sera accompagné d'une licence sportive fédérale pour les sportifs voulant faire de la compétition. (Ces dispositions sont régies par l'article L-3622-2 du Code de la Santé Publique)

Ces dispositions sont renforcées pour les **sportifs de haut niveau**. En effet, afin de dépister puis de limiter les risques sanitaires liées à la pratique sportive de haut niveau l'article L.3621-2 du Code de la santé publique prévoit l'organisation par les fédérations sportives, d'une **surveillance médicale** particulière de cette population.

Les fédérations précurseurs dans ce domaine sont la F.F.Cyclisme et la F.F. Football.

Pour les sportifs de haut niveau et les sportifs inscrits dans la filière d'accès au haut niveau, l'arrêté conjoint des Ministres des sports et de la santé du 11 février 2004, définit la nature et la périodicité des examens médicaux qui sont assurés dans le cadre de cette surveillance.

Ils se composent chaque année de **deux examens médicaux** comprenant à chaque fois un entretien avec le médecin du sport, un examen physique, des mesures anthropométriques, un bilan diététique, des conseils nutritionnels, un bilan psychologique, de deux recherches par bandelette urinaire, une fois par an ces examens sont complétés par un examen dentaire, une électrocardiographie de repos, un bilan sanguin pour les plus de 15 ans.

Tous les 4 ans, une **épreuve d'effort maximale** doit aussi être réalisée. D'autres examens complémentaires spécifiques à certaines disciplines sont exigés.

Enfin certaines fédérations peuvent décider d'inscrire des **examens complémentaires** autres que ceux décrits réglementairement qui doivent figurer au règlement médical fédéral préparé par la commission médicale de chaque fédération sportive concernée, adopté par le Comité Directeur de la fédération et approuvé par le ministère de la jeunesse, des sports et de la vie associative.

S'agissant des **examens biologiques** (tels que l'hématocrite), ils ne doivent surtout pas être considérés comme des examens de dépistage indirect de substances dopantes pouvant aboutir à des procédures disciplinaires. Leur objectif est avant tout préventif afin de rechercher d'éventuelles anomalies biologiques qui pourraient être à l'origine ou les conséquences de véritables pathologies liées à la pratique sportive. Cependant, certaines fédérations sportives ont pris l'initiative d'introduire dans leur règlement la possibilité de suspendre la participation à des compétitions au vu de résultats anormaux du suivi médical afin de préserver la santé des sportifs. Ce dispositif devrait être étendu à l'ensemble des fédérations sportives courant 2005.

4.4 Nouvelles mesures : l'AFT : Athletes for Transparency (20)

Ce projet fait suite au suivi médical mis en place par les fédérations sportives.

Ce projet, imaginé par trois triathlètes, vise à **rendre public sur Internet** des données médicales des athlètes. Avec le consentement des athlètes qui voudront, par ce biais, afficher leur propreté. En effet, le projet propose aux athlètes de devancer les contrôles, en publiant de leur propre chef leurs données médicales.

Les athlètes adhérents au projet doivent subir des analyses dans des laboratoires agréés et des tests dans les plateaux techniques des Directions Régionales de la Jeunesse et des Sports. De plus ils doivent saisir leurs données.

Une société spécialisée (Audirep) validera les informations saisies par les athlètes, puis les mettra en ligne sans commentaire. Il faut noter qu'accepter que ces données médicales soient portées publiques est une **démarche forte contre le dopage**.

Pour déceler d'éventuelles tricheries, les athlètes devront pouvoir être joignables en permanence, donner leur emploi du temps et subir des examens dans les 72 heures après une demande de l'AFT. Certes pour les athlètes volontaires, AFT sera une contrainte, mais cela est le prix à payer pour la **transparence**. D'autant que ces athlètes agissent pour l'ensemble des sportifs. Ainsi cela devra mettre à mal les tricheurs et si possible, les obliger à se dévoiler.

4.5 Conclusion

On peut donc se rendre compte des moyens mis en place pour lutter contre le dopage. La prévention semble le moyen à long terme le plus efficace pour persuader les plus jeunes de ne pas mettre le pied à l'étrier. Mais l'effet dissuasif ne passera que par des sanctions exemplaires grâce à des contrôles de plus en plus précis. Ainsi la recherche doit sans cesse faire des avancées pour mettre en évidence de nouvelles substances et de nouveaux procédés. C'est pourquoi nous allons nous intéresser dans la partie suivante à une nouvelle classe thérapeutique que sont les anti-TNF α et tenter de démontrer leur utilisation comme dopant.

Partie 2 : LE TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA

Dans cette deuxième partie, nous allons présenter le Tumor Necrosis Factor Alpha et ses implications dans le phénomène de l'inflammation et dans la réponse immunitaire. Cette cytokine joue un rôle central dans de nombreuses pathologies. Ainsi, des médicaments inhibant son action ont été développés depuis quelques années. Nous développerons tout d'abord leur application thérapeutique puis leur potentielle application dopante.

I. PRESENTATION DU TNF α

1. RAPPELS : IMMUNITE ET INFLAMMATION

1.1 SYSTEME IMMUNITAIRE

1.1.1 Généralités (18, 31, 43, 46)

Le système immunitaire a pour fonction de protéger l'organisme des lésions causées par l'invasion de micro-organismes (bactéries, virus, champignons et parasites). Cette fonction défensive est réalisée par les leucocytes (globules blancs) et par un certain nombre de cellules accessoires et de facteurs solubles. Elle comporte deux types de défense : l'immunité innée et l'immunité acquise ou adaptative.

Type	Composants innés	Composants acquis
Solubles	Compléments Composants de phase aigue (APR) Lysozyme INF α et β IL-1, TNFα , IL-6	Immunoglobulines IgG, IgA, IgM, IgD, IgE
Cellulaires	Phagocytes Polynucléaires Monocytes/Macrophages Système réticuloendothélial Cellules Tueuses NK (CD16+ CD56+ Leu 7+)	Lymphocytes T (CD3+ CD4+) Helper (CD3+ CD8+) Cytotoxique Suppresseur Lymphocytes B (CD19+ CD20+ CD22+)

Tableau 3 : Acteurs de la réponse immunitaire (32)

L'**immunité innée** intervient en première ligne et s'oppose aux agents infectieux en faisant appel à des médiateurs cellulaires (polynucléaires neutrophiles, monocytes/macrophages, système réticulo-endothélial, mastocyte, cellules NK) et des médiateurs humoraux (opsonines, système du complément, cytokines,...). Les cellules impliquées sont porteuses de certains motifs moléculaires communs à différents micro-organismes.

L'**immunité adaptative** intervient secondairement après une **phase de reconnaissance de l'antigène**, de prolifération lymphoïde et de différenciation en cellules productrices d'anticorps (lymphocytes B/plasmocytes) et de cytotoxicité (lymphocyte T CD3+). Cette immunité est douée de **mémoire** et un deuxième contact avec l'antigène permet une réponse **rapide** et **puissante** de type secondaire.

Les **lymphocytes B** ou plasmocytes sont responsables de l'immunité dite **humorale** alors que les **lymphocytes T** sont chargés de l'**immunité cellulaire**.

1.1.2 Présentation de l'antigène.

Elle se fait différemment selon le type de cellules :

Les cellules B utilisent leur anticorps de surface pour lier et internaliser l'antigène spécifique. Il est alors partiellement dégradé (apprêté) et réexprimé à la surface de la cellule en association avec les molécules de classe II du CMH, afin d'y être reconnu par les cellules Th2.

Les phagocytes mononucléés utilisent leurs récepteurs spécifiques Fc pour endocyter les particules opsonisées qui sont partiellement dégradées avant d'être présentées au cellules Th1.

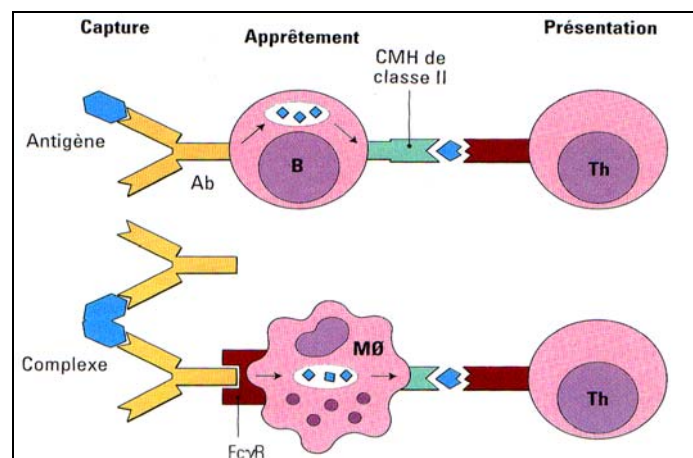


Figure 6 : Présentation et apprêtement de l'antigène. (26)

1.2 L'INFLAMMATION (18, 26)

L'inflammation est la réponse des tissus à la blessure et elle a pour objet de diriger les molécules sériques et les cellules du système immunitaire vers le site de la lésion tissulaire. La réaction peut se décomposer en trois éléments :

- Augmentation flux sanguin.
- Augmentation perméabilité vasculaire.
- Migration de cellules des vaisseaux vers les tissus.

L'inflammation est un **processus ordonné**, dépendant de l'expression de molécules d'adhésion intercellulaires sur les cellules endothéliales et de la libération de médiateurs par les tissus et les leucocytes.

Les sources les plus importantes de ces médiateurs sont les systèmes enzymatiques plasmatiques du **complément**, de la coagulation, de la **fibrinolyse** (plasmine) et des **kinines**. Les médiateurs libérés par les mastocytes, les basophiles et les plaquettes, ainsi que les eicosanoïdes produits par de nombreux types cellulaires ont aussi une activité inflammatoire. En général, les neutrophiles sont les premières cellules sur le site de l'inflammation aiguë, elles sont suivies par les macrophages et les lymphocytes en cas de stimulation immunologique.

La **vasodilatation** est la dilatation des vaisseaux sanguins due à l'activité de médiateurs tel que l'histamine sur les muscles lisses de la paroi des vaisseaux, induisant une augmentation du flux sanguin.

Normalement, seules les petites molécules peuvent passer librement à travers la paroi de vaisseaux. C'est le phénomène de **transsudation**. En cas d'inflammation, les cellules endothéliales se rétractent, permettant aux grosses molécules de passer la paroi.

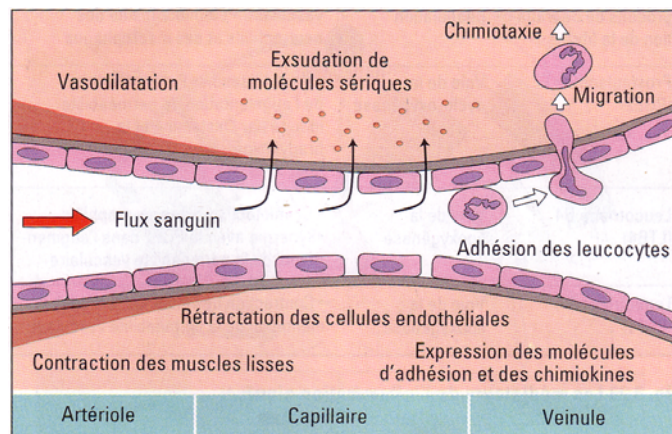


Figure 7 : Les éléments du phénomène inflammatoire (26)

2. LES CYTOKINES

2.1 GÉNÉRALITÉS (7, 18, 43)

Les **communications intercellulaires** qui interviennent dans les réactions immunitaires spécifiques et non spécifiques et dans l'inflammation mettent en jeu deux mécanismes principaux :

Le premier fait appel à l'**interaction stéréospécifique** entre molécules complémentaires (structure et contre structure) des membranes des deux cellules en présence.

Le deuxième mode de communication utilise des molécules messages solubles ou **médiateurs** qui comprennent les **hormones stéroïdes** ou peptidiques, les **neurotransmetteurs**, les neuropeptides, les **médiateurs lipidiques** (leucotriènes, PAF-acéther, prostaglandines), les anaphylatoxines du système du **complément** (C5a, C3a, C4a) mais surtout un ensemble de médiateurs de protéines le plus souvent glycosylées, dont la masse varie de 8 à 50 kDa appelés **cytokines**.

Elles regroupent un ensemble hétérogène de molécules dont certaines sont appelées interleukines, lymphokines, interférons, facteurs stimulant les colonies (CSF), facteurs de nécrose de tumeurs (TNF α et β), facteurs transformant de croissance ...

Chaque cytokine peut être produite par de nombreux types de cellules. Elles sont produites principalement en réponse à un **signal activateur**.

La plupart des cytokines entraînent des réactions en cascade en induisant la production d'une autre cytokine par leurs cellules-cibles. Leurs effets sont parfois **redondants** (l'induction d'une même réponse cellulaire peut être obtenue avec différentes cytokines.)

Leurs actions se font par l'intermédiaire de **récepteurs membranaires spécifiques de haute affinité**. Selon la localisation de la cellule cible par rapport à la cellule sécrétrice, les cytokines peuvent avoir une action **autocrine** (sur la cellule sécrétrice elle-même), **paracrine** (sur les cellules voisines) ou **endocrine** (cellules situées à distance)

Les cytokines sont classées selon leur type de récepteurs membranaires, mais il est plus simple de les classer selon leur fonction principale sachant qu'une même cytokine a souvent de multiples fonctions, parfois antagonistes (fonction **pleïomorphe**), et que plusieurs cytokines peuvent avoir la même fonction (fonction **pleïotrope**).

Ainsi on peut distinguer :

- o les cytokines effectrices de l'immunité et de la réaction inflammatoire
 - pro-inflammatoires : **TNF**, **IL-1**, **IL-6**, IL-11 , IL-16, IL-17
 - anti-inflammatoires : IL-4, IL-10, IL-1Ra,
 - les interférons : IFN α , IFN β , IFN γ
 - les facteurs de croissance : PDGF, PD-ECGF, NGF, TGF, EGF.
- o Les cytokines hématopoïétiques : GM-CSF, C-CSF, M-CSF.
- o Les chimiokines : IL-8, NAP-2, CGP-2...

2.2 CYTOKINES ET INFLAMMATION.

Les trois cytokines les plus importantes dans le phénomène inflammatoire sont le TNF α , l'IL-1 et l'IL-6. Nous nous intéresserons plus particulièrement au TNF α , en étudiant les relations qu'il entretient, avec les deux autres. Elles sont **interconnectées**.

Ces trois cytokines possèdent des actions **systémiques** et **locales**.

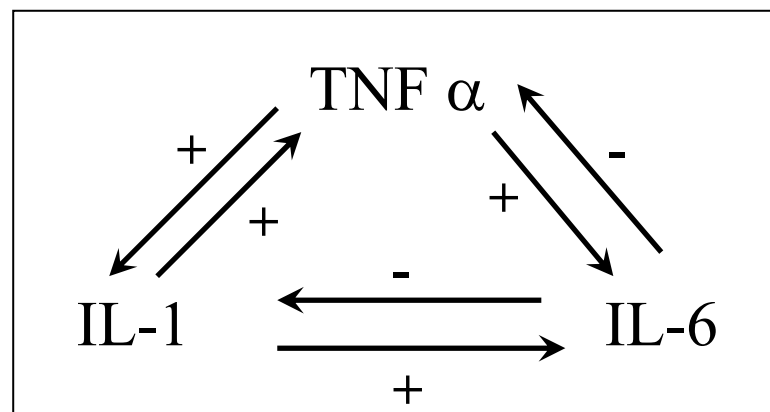


Figure 8 : Relation entre cytokines inflammatoires : IL-1, IL-6 et TNF α (43)

2.3 L'INTERLEUKINE 6 (7, 56)

2.3.1 Structure primaire

L'IL-6 humaine est une glycoprotéine de 184 acides aminés. L'IL-6 présente une certaine homologie avec quelques cytokines avec lesquelles elle forme une superfamille. Il

s'agit du Leukemia Inhibitory Factor (LIF), de l'IL-11, du Ciliary neurotrophic factor (CNTF).

2.3.2 Biosynthèse

Lors d'une activation, de nombreuses cellules peuvent produire de l'IL-6 : les monocytes/macrophages, les lymphocytes T, les lymphocytes B, cellules NK, fibroblastes, neutrophiles, mastocytes, astrocytes, chondrocytes, progéniteurs hématopoïétiques, éosinophiles, cellules endothéliales, épidermiques, ...

L'IL-6 est souvent produite sous l'effet d'autres cytokines. Ainsi, l'IL-1 et le TNF α induisent la production d'IL-6 par les monocytes/macrophages, les cellules endothéliales et les fibroblastes. Le LPS est également un puissant inducteur d'IL-6 pour les monocytes/macrophages, les fibroblastes et les lymphocytes B.

La **concentration plasmatique** de l'IL-6 est de l'ordre de quelques **picogrammes** chez l'homme. La concentration peut varier selon certains rythmes circadiens. Nous verrons plus loin que l'exercice accroît le taux d'IL-6 plasmatique.

2.3.3 Propriétés biologiques

L'IL-6 agit sur de nombreuses cibles, partageant ainsi certaines activités avec l'IL-1 et le TNF, alors que d'autres lui sont spécifiques. Ses actions sont surtout **systémiques**.

Elle n'induit pas la sécrétion d'autres cytokines.

➤ *Activation des lymphocytes B.*

L'IL-6 n'agit que sur les lymphocytes B activés puisque les lymphocytes B au repos sont dépourvus de récepteurs de l'IL-6. Par contre, après stimulation par un mitogène (Pokeweed), l'IL-6, en tant qu'agent de maturation terminale, va accroître la production d'immunoglobulines, aussi bien d'IgM, d'IgG ou d'IgA.

Produite par les cellules présentant l'antigène et les lymphocytes T, l'IL-6 agit de concert avec les autres cytokines dans la différenciation des lymphocytes B et la production d'anticorps.

➤ *Activation des lymphocytes T.*

L'IL-6 s'est révélée être le principal facteur impliqué dans la génération des lymphocytes T cytotoxiques. (8)

➤ *Activation des cellules NK.*

➤ *Activités au niveau du système nerveux central.*

L'IL-6 agissant au niveau du système nerveux central est à l'origine de la **fièvre**.
L'IL-6 stimule la production d'hormone adrénocorticotrope (**ACTH**) par l'hypophyse via l'induction de corticotropin-releasing hormone (**CRH**) par l'hypothalamus.

➤ *Activation des hépatocytes.*

L'IL-6 induit la production des **protéines de la phase aiguë** par les hépatocytes.

➤ *Hématopoïèse.*

L'IL-6 a un rôle de co-facteur lors de l'hématopoïèse en agissant en synergie avec chacune des cytokines directement impliquées dans les différents stades de différenciation des cellules de la moelle osseuse et agit directement sur la différenciation des mégacaryocytes.

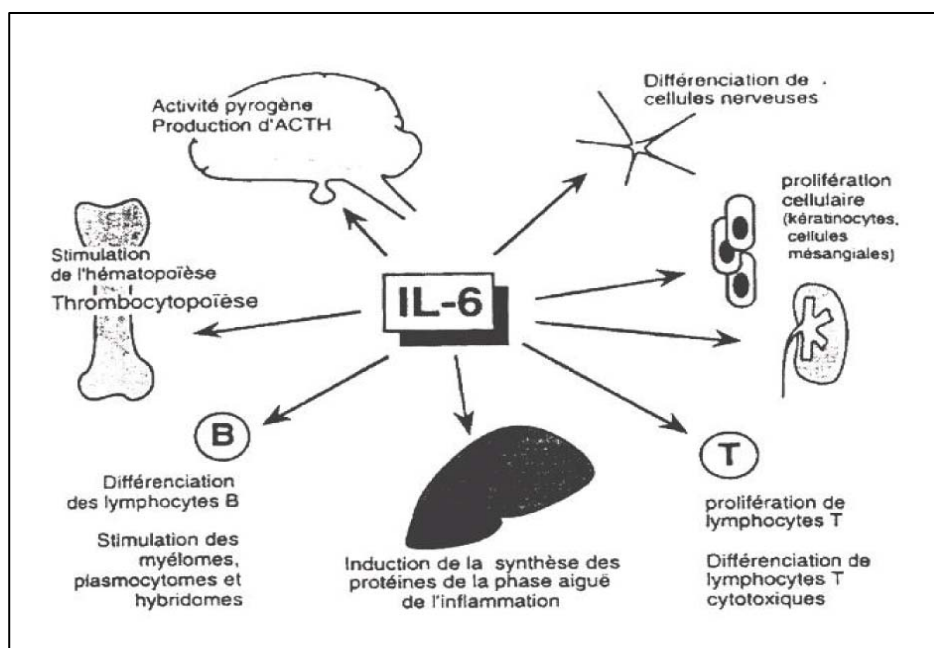


Figure 9 : Activités de l'IL-6 (56)

2.4 L'INTERLEUKINE 1 (7, 47, 52, 63)

2.4.1 Structure

L'interleukine 1 a été également appelée LAF (Leucocyte Activating Factor). Cette cytokine existe sous **deux formes IL-1 α et β** , toutes deux biologiquement actives. Le poids moléculaire est de **17,5 kDa**. La forme extracellulaire prédominante est l'IL-1 β . Ces deux molécules ayant 26 % d'homologie, possèdent des activités semblables et agissent via le même récepteur.

Elle possède deux récepteurs **IL-RI** (ou CD 121a) et **IL-RII** (ou CD 121b). Seul le récepteur de type I (de distribution ubiquitaire) est capable d'induire un signal activateur, le type II étant un récepteur leurre (surtout présent à la surface des polynucléaires neutrophiles, des macrophages et des lymphocytes B).

2.4.2 Biosynthèse

Elle est produite sous forme d'un **précurseur**, s'accumule donc dans le cytoplasme. Lorsque la cellule productrice est stimulée, l'IL-1 β est véhiculée dans un endosome où elle est coupée par l'**enzyme de conversion ICE** (Interleukine 1 converting enzyme) ou **caspase 1** (*cystein containing proteinases cleaving behind aspartate*).

L'IL-1 est produite par les **monocytes/macrophages activés** mais également par les cellules endothéliales, les fibroblastes, les lymphocytes B, les cellules de Langerhans des muqueuses malpighiennes, les kératinocytes et les astrocytes du système nerveux central. De nombreux microorganismes, diverses substances, et cytokines (IL-2, IL-3 et interféron γ) provoquent la sécrétion d'IL-1. Les glucocorticoïdes et l'interféron α la diminuent.

L'IL-1 possède un **inhibiteur spécifique, l'IL-1 ra**, qui se fixe sur le récepteur sans activation de celui-ci. Il est sécrété par les mêmes cellules, lors de manifestations inflammatoires prolongées et semblerait être un régulateur important de l'action de l'IL-1

2.4.3 Effets biologiques

Les effets de l'IL-1 sont assez semblables à ceux du TNF. Ces effets s'exercent de façon autocrine et paracrine. On lui accorde une **action plus locale** que le TNF qui aurait des effets systémiques plus importants. L'IL-1 a en plus un effet **sédatif**.

L'interleukine 1 est un **inducteur de fièvre** dans les réactions inflammatoires ou infectieuses. Elle est **chimiotactique** pour les polynucléaires neutrophiles. De plus, l'IL-1 provoque la sécrétion d'ACTH et donc de glucocorticoïdes qui potentialisent l'effet de l'IL-6.

L'IL-1 participe aux phénomènes d'**adhésion** entre leucocytes et cellules endothéliales en induisant l'expression des molécules telles qu'ICAM-1, VCAM-1 et sélectine E.

En induisant également l'expression du facteur tissulaire (activateur du facteur X après liaison de VIIa) à la surface des cellules endothéliales et surtout des monocytes qui viennent y adhérer l'IL-1 crée un risque de **thrombose intra-vasculaire**.

Elle induit la prolifération des fibroblastes et leur sécrétion de **métalloprotéinases**, ainsi que les chondrocytes et ostéoclastes.

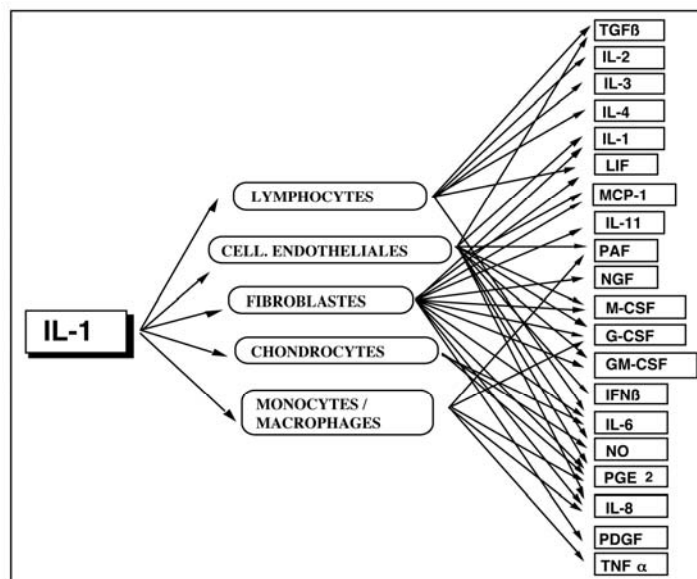


Figure 10 : Médiateurs induits par l'IL-1 (63)

2.5 LE TUMOR NECROSIS FACTOR α

2.5.1 Présentation (1, 7, 52, 60)

L'origine du terme TNF vient d'observations anciennes de nécrose hémorragique de tumeurs chez certains patients lors d'une infection bactérienne. Par ailleurs, chez l'animal infecté par des parasites comme *Trypanosoma brucei*, on observait une anorexie, une cachexie et une hyperlipémie dues à l'inhibition de la lipoprotéine lipase. Cette cachexie était provoquée par un facteur inconnu appelé cachectine. L'identité du TNF et de la **cachectine** a par la suite été démontrée.

Ainsi on peut le trouver dans la littérature sous le nom de TNF α , cachectine, facteur hémorragique, cytotoxine... Désormais avec la nouvelle nomenclature, on le trouve sous le nom de **TNFSF2** pour TNF ligand superfamily member 2).

Il existe un TNF α et un TNF β . Ce dernier porte le nom de lymphotoxine et possède une homologie de structure de 30% avec le TNF α .

Il faut noter que le locus du gène codant pour le TNF α est lié à la région de classe III du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH).

2.5.2 Structure.

Le TNF est une **protéine non glycosylée**. Il existe deux formes de TNF α

- une forme **transmembranaire** de 233 acides aminés. (de 26 kDa)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	
1	Met	Ser	Thr	Glu	Ser	Met	Ile	Arg	Asp	Val	Glu	Leu	Ala	Glu	Glu	15
16	Ala	Leu	Pro	Lys	Lys	Thr	Gly	Gly	Pro	Gln	Gly	Ser	Arg	Arg	Cys	30
31	Leu	Phe	Leu	Ser	Leu	Phe	Ser	Phe	Leu	Ile	Val	Ala	Gly	Ala	Thr	45
46	Thr	Leu	Phe	Cys	Leu	Leu	His	Phe	Gly	Val	Ile	Gly	Pro	Gln	Arg	60
61	Glu	Glu	Phe	Pro	Arg	Asp	Leu	Ser	Leu	Ile	Ser	Pro	Leu	Ala	Gln	75
76	Ala	Val	Arg	Ser	Ser	Ser	Arg	Thr	Pro	Ser	Asp	Lys	Pro	Val	Ala	90
91	His	Val	Val	Ala	Asn	Pro	Gln	Ala	Glu	Gly	Gln	Leu	Gln	Trp	Leu	105
106	Asn	Arg	Arg	Ala	Asn	Ala	Leu	Leu	Ala	Asn	Gly	Val	Glu	Leu	Arg	120
121	Asp	Asn	Gln	Leu	Val	Val	Pro	Ser	Glu	Gly	Leu	Tyr	Leu	Ile	Tyr	135
136	Ser	Gln	Val	Leu	Phe	Lys	Gly	Gln	Gly	Cys	Pro	Ser	Thr	His	Val	150
151	Leu	Leu	Thr	His	Thr	Ile	Ser	Arg	Ile	Ala	Val	Ser	Tyr	Gln	Thr	165
166	Lys	Val	Asn	Leu	Leu	Ser	Ala	Ile	Lys	Ser	Pro	Cys	Gln	Arg	Glu	180
181	Thr	Pro	Glu	Gly	Ala	Glu	Ala	Lys	Pro	Trp	Tyr	Glu	Pro	Ile	Tyr	195
196	Leu	Gly	Gly	Val	Phe	Gln	Leu	Glu	Lys	Gly	Asp	Arg	Leu	Ser	Ala	210
211	Glu	Ile	Asn	Arg	Pro	Asp	Tyr	Leu	Asp	Phe	Ala	Glu	Ser	Gly	Gln	225
226	Val	Tyr	Phe	Gly	Ile	Ile	Ala	Leu								

Figure 11 : Séquence protéique du TNF α membranaire (53)

- une **forme soluble** de 157 acides aminés. (de 17 kDa)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	
1	Met	Ser	Thr	Glu	Ser	Met	Ile	Arg	Asp	Val	Glu	Leu	Ala	Glu	Glu	15
16	Ala	Leu	Pro	Lys	Lys	Thr	Gly	Gly	Pro	Gln	Gly	Ser	Arg	Arg	Cys	30
31	Leu	Phe	Leu	Ser	Leu	Phe	Ser	Phe	Leu	Ile	Val	Ala	Gly	Ala	Thr	45
46	Thr	Leu	Phe	Cys	Leu	Leu	His	Phe	Gly	Val	Ile	Gly	Pro	Gln	Arg	60
61	Glu	Glu	Phe	Pro	Arg	Asp	Leu	Ser	Leu	Ile	Ser	Pro	Leu	Ala	Gln	75
76	Ala	Val	Arg	Ser	Ser	Ser	Arg	Thr	Pro	Ser	Asp	Lys	Pro	Val	Ala	90
91	His	Val	Val	Ala	Asn	Pro	Gln	Ala	Glu	Gly	Gln	Leu	Gln	Trp	Leu	105
106	Asn	Arg	Arg	Ala	Asn	Ala	Leu	Leu	Ala	Asn	Gly	Val	Glu	Leu	Arg	120
121	Asp	Asn	Gln	Leu	Val	Val	Pro	Ser	Glu	Gly	Leu	Tyr	Leu	Ile	Tyr	135
136	Ser	Gln	Val	Leu	Phe	Lys	Gly	Gln	Gly	Cys	Pro	Ser	Thr	His	Val	150
151	Leu	Leu	Thr	His	Thr	Ile	Ser	Arg	Ile	Ala	Val	Ser	Tyr	Gln	Thr	165
166	Lys	Val	Asn	Leu	Leu	Ser	Ala	Ile	Lys	Ser	Pro	Cys	Gln	Arg	Glu	180
181	Thr	Pro	Glu	Gly	Ala	Glu	Ala	Lys	Pro	Trp	Tyr	Glu	Pro	Ile	Tyr	195
196	Leu	Gly	Gly	Val	Phe	Gln	Leu	Glu	Lys	Gly	Asp	Arg	Leu	Ser	Ala	210
211	Glu	Ile	Asn	Arg	Pro	Asp	Tyr	Leu	Asp	Phe	Ala	Glu	Ser	Gly	Gln	225
226	Val	Tyr	Phe	Gly	Ile	Ile	Ala	Leu								

Figure 12 : Séquence protéique du TNF α soluble. (54)

La forme soluble est obtenue par action d'une **métalloendopeptidase** transmembranaire du nom de **TACE** pour TNF Alpha Converting Enzyme (coupe au niveau de la flèche)

Le TNF forme des dimères et des **trimères**.

Des études de structure on permis de mettre en évidence que :

- le TNF α contient un pont disulfure qui peut être réduit sans altérer son activité biologique.
- les mutations Ala84 en Val84 et Val 91 en Ala91 réduisent presque entièrement son activité cytotoxique. Ces sites sont des sites de liaison au récepteur.
- la délétion de 7 aa N-terminaux et le remplacement de Pro8Ser9Asp10 par ArgLysArg rende un TNF muté avec une activité antitumorale 10 fois supérieure et une fixation au récepteur augmenté.

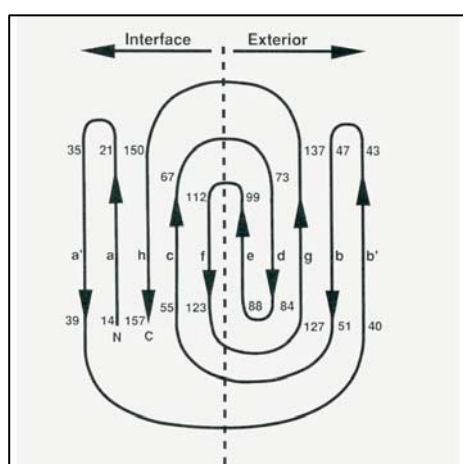


Figure 13 : Structure enroulée du monomère TNF α (14)

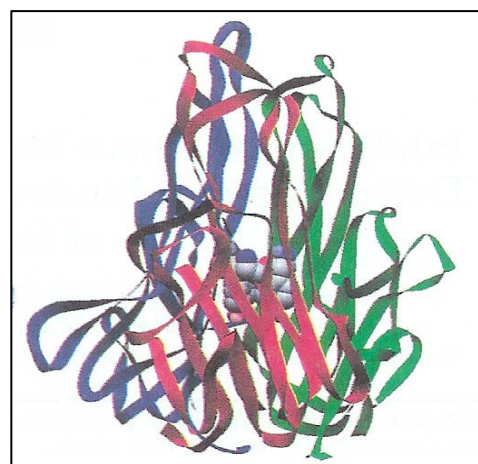


Figure 14 : Représentation 3D du trimère TNF α (14)

2.5.3 Récepteurs et transduction du signal (35, 60, 68)

2.5.3.1 Description des récepteurs

Les récepteurs au TNF α sont exprimés **à la surface de tous les types de cellules somatiques**, à l'exception des érythrocytes. On trouve entre 500 et 10000 récepteurs de haute affinité ($K_a=2,5.10^{-9}$) par cellules.

Il existe **deux types de récepteurs**.

- TNF-RI (ou p55) : sa nouvelle nomenclature est CD120a
- TNF-RII (ou p75) : sa nouvelle nomenclature est CD120b

Ces deux récepteurs existent sous forme de **trimères**.

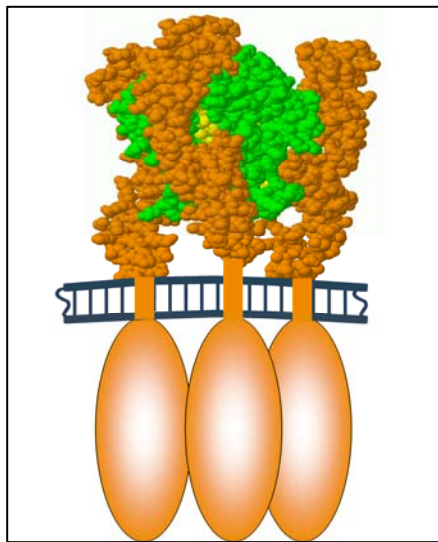


Figure 15 : Représentation 3D du récepteur p55 (68)

Le récepteur est une protéine glycosylée de 455 aa.

Il contient un domaine extracellulaire de 171 aa et un domaine intracytoplasmique de 221 aa.

Il existe un « **death domain** » dans le domaine intracellulaire C-terminal du récepteur p55 (TNF-R1) qui serait impliqué dans le phénomène d'**apoptose**.

Le **récepteur de type 1** est exprimé particulièrement sur les cellules sensibles à l'action cytotoxique du TNF.

Le **récepteur de type 2** est lui plus spécialement exprimé sur les lymphocytes T activés et lymphocytes B.

Les activités différentes du TNF sur de nombreux types de cellules (i.e activité d'activation ou inhibition de croissance) sont probablement régulées par les différentes expressions &/ou régulation de multiples récepteurs en association avec d'autres protéines associées.

Il existe aussi une **forme soluble du récepteur**. Ce récepteur soluble bloque l'activité antiproliférative du TNF et ainsi, module les effets néfastes du TNF.

De plus, on a décrit plusieurs **protéines solubles fixant le TNF**. Celles-ci font 30 kDa et sont appelées T-BP-1 et T-BP-2 (Tumor Necrosis Factor Binding Proteins). Elles ont probablement un rôle de **régulation physiologique** des activités du TNF en inhibant la fixation du TNF à ses récepteurs.(59)

2.5.3.2 Transduction du signal du TNF

Les voies de signalisation pour les cytokines inflammatoires sont : TRAF/I κ BK/NF- κ B, la voie des MAPK, la voie de la phosphoinositide (PI)-3 kinase, et la voie JAK/STAT. Ceci a été permis par l'étude de modèles cellulaires impliqués dans la polyarthrite rhumatoïde.

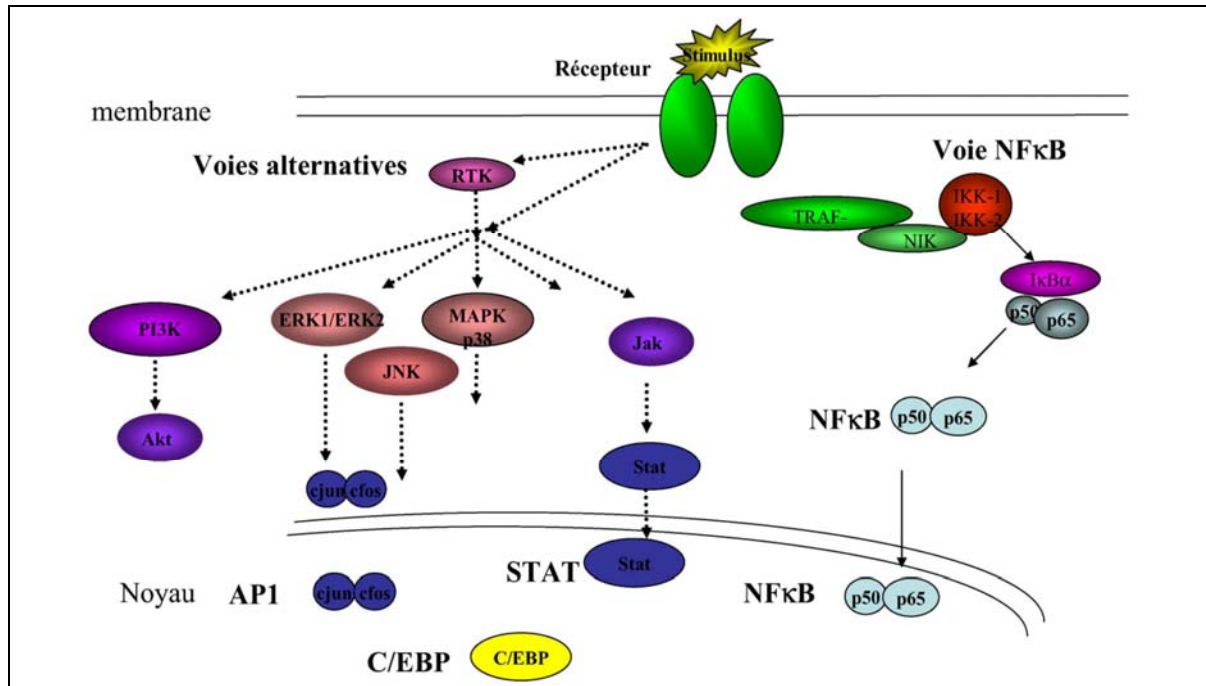


Figure 17 : Voie de transduction du signal intracellulaire du TNF α (35)

Pour le récepteur au TNF, la voie principale est celle des TRAF/NIK/I κ BK/NF- κ B.

Les récepteurs TNF-R, après activation, recrutent de protéines du type **TRAF** (TNF receptor associated factor). L'activation des TRAF aboutit en bout de chaîne à l'activation de facteurs de transcription nucléaires κ B (**NF- κ B**).

En l'absence de stimulation, NF- κ B est couplé avec la protéine inhibitrice I κ B dans le cytoplasme qui l'empêche de migrer vers le noyau.

Ainsi TRAF active NIK. NIK se lie à la kinase IKK (I κ B kinase) et induit son activation.

I κ B est enfin phosphorylée par la protéine I κ B kinase. Cette phosphorylation de I κ B provoque la dissociation de I κ B avec NF- κ B. Lorsque NF- κ B est dissocié de I κ B, il migre dans le noyau, se fixe sur l'ADN de la région promotrice des gènes et active leur transcription.

Le facteur de transcription NF- κ B contrôle la synthèse de nombreux médiateurs impliqués

dans l'inflammation comme l'IL1, l'IL6, le TNF α , les collagénases mais aussi les molécules d'adhésion et les chimiokines.

Cette voie de signalisation est aussi utilisée par le récepteur à IL-1. La transduction diffère au niveau de l'activation des TRAF Le TNF α stimule la TRAF-2 et l'IL-1 la TRAF-6

Classe	Gènes
Médiateurs de l'inflammation	Cox-2
Molécules d'adhésion cellulaire	ICAM-1, VCAM-1
Cytokines	IL-1, IL-2, IL-3, IL-7, IL-8, IL-12, TNF α
Facteurs de croissance	G-CSF, M-CSF,GN-CSF

Tableau 4 : liste partielle des gènes inductibles par le NFkB (33)

2.5.4 Activités biologiques du TNF α . (1, 7, 15, 46, 51, 52, 60)

Parmi les cytokines pro-inflammatoires, le **TNF α** occupe une place majeure. C'est un **médiateur précoce** de l'inflammation. Il possède des activités communes à l'IL-1, mais son action est plus **systémique** que local. Ces activités bénéfiques se font plutôt localement alors que ces effets délétères se font ressentir lors de son passage dans la circulation sanguine.

Il possède un effet **antitumoral** par stimulation de l'activité phagocytaire des leucocytes.

Il se place comme l'IL-1 comme un **inducteur majeur de la fièvre** par stimulation de la biosynthèse de PGE2 dans l'hypothalamus antérieur entraînant l'élévation du niveau de température du contrôle thermostatique d'où production de chaleur : la fièvre ainsi provoquée tend à s'opposer aux infections virales. De plus, au niveau central, il stimule la production d'ACTH, de GH et de catécholamines.

Il induit sur l'endothélium vasculaire la synthèse de **molécules adhésives** qui favorisent la fixation des leucocytes (sélectine E, ICAM-1 et VCAM-1). En induisant également l'expression du facteur tissulaire (activateur du facteur X après liaison de VIIa) à la surface des cellules endothéliales, il exerce une activité **procoagulante**.

Lors d'administration prolongée, il induit un catabolisme musculaire important, provoquant une **cachexie** et une asthénie importante comme on peut l'observer lors de pathologies cancéreuses en phase terminale.

Il possède un effet **pro-inflammatoire direct** par libération des cytokines telles IL1, IL6 et IFN β . et **indirect** par la sécrétion hépatique des protéines de l'inflammation aiguë (APR),

comme la protéine C réactive, l'haptoglobine, la céruléoplasmine.

Enfin, il intervient de manière prépondérante dans la **dégradation articulaire** : il active la sécrétion de **métalloprotéinases** par les ostéoclastes. Le même effet sécrétoire est observé au niveau des chondrocytes, des synoviocytes et des ostéoclastes, générant des lésions de la matrice extracellulaire du cartilage et de la matrice osseuse. (les métalloprotéinases sont des enzymes qui sont capables de digérer les différents composants de la matrice extra cellulaire, collagènes, élastine, protéoglycannes, laminine, fibronectine. Les principales, sont MMP-1 ou « collagénase des fibroblastes », MMP-2 ou gélatinase A, MMP-3 ou stromélysine).

Le TNF semble être le principal responsable du **choc septique** et être impliqué dans le développement de la **maladie de Crohn**, de l'athérosclérose et de l'insuffisance cardiaque et semble jouer un rôle important dans la **polyarthrite rhumatoïde**. Il joue un rôle important dans la forme de **neuropaludisme** où il interviendrait dans la séquestration des hématies parasitées au niveau de la microcirculation cérébrale suite à l'induction de molécules d'adhésion (ICAM et ELAM) au niveau des capillaires cérébraux. Son augmentation a été montrée également dans les leishmanioses. Enfin, le TNF α est impliqué dans les **conflits immunitaires** comme le montre son élévation dans le rejet de greffe (cœur, foie, rein) et dans les GVH.

Ainsi, il se place comme un **facteur cible à bloquer** dans beaucoup de pathologies systémiques dont nous allons voir des exemples. Inversement, l'utilisation du TNF comme agent pro-inflammatoire en pathologie tumorale, peut être envisagée de façon locale. Des stratégies de perfusions de membre isolé avec circulation extracorporelle et apport de fortes doses de TNF associée à un effet hyperthermique, ont pu aboutir à des régressions spectaculaires de sarcomes ou de métastases de mélanome en transit.

Ses actions cibles sont résumées dans la figure 18.

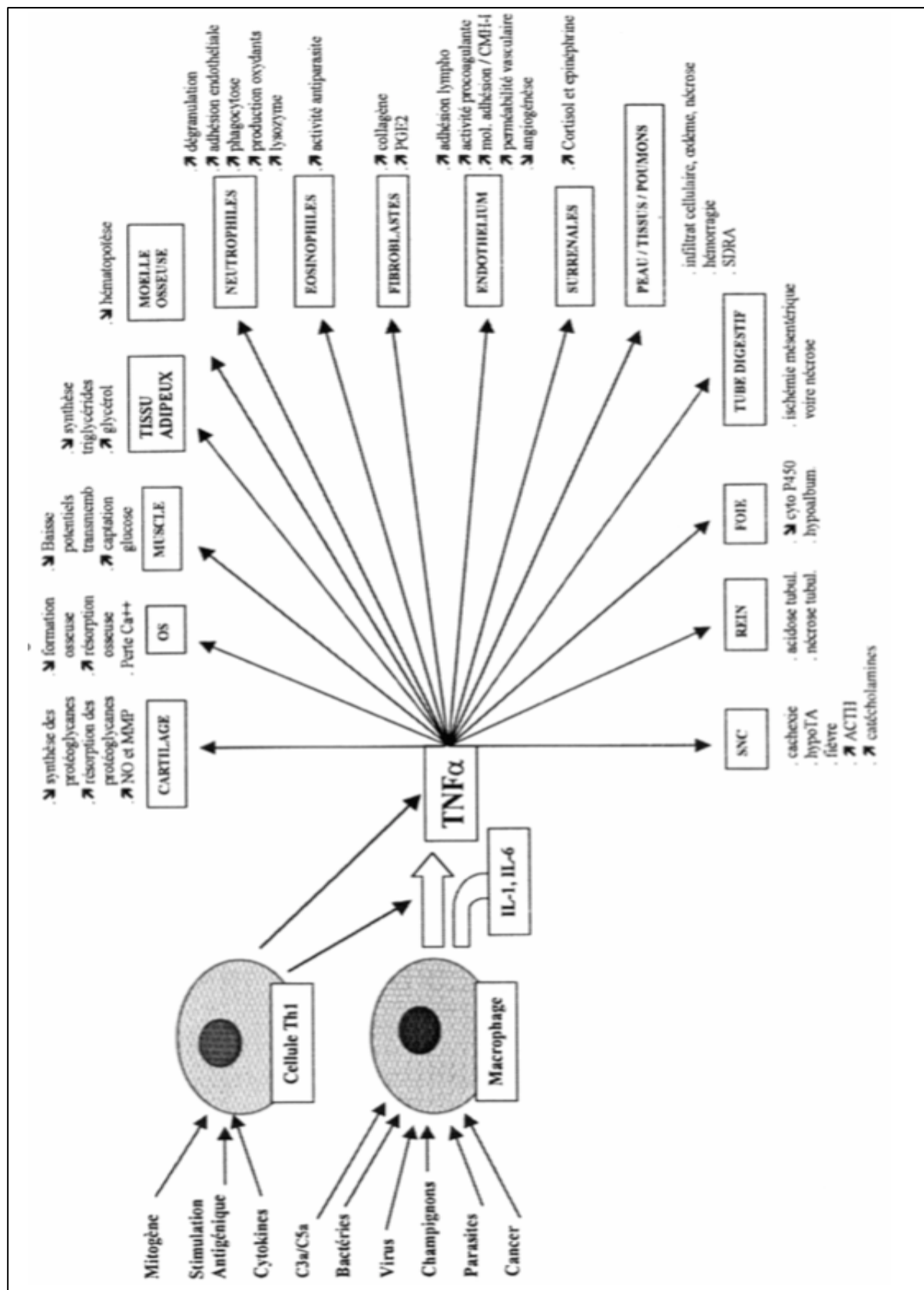


Figure 18 : Actions du TNF alpha sur ces cellules cibles (15)

II. UN EXEMPLE D'APPLICATION DES ANTI-TNF α :

LE TRAITEMENT DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE.

Le TNF α joue un rôle important dans la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde (PR). Le TNF α joue un rôle clé car il **régule** l'expression de nombreuses autres cytokines. Des concentrations élevées en TNF α ont été trouvées dans les articulations des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde et celles-ci sont corrélées à une activité élevée de la maladie. Ainsi, les anti-TNF α ont été utilisés en premier lieu dans le traitement de la PR. Nous verrons plus loin l'implication du TNF α dans d'autres pathologies et donc les nouvelles indications des anti-TNF α .

1. Définition de la polyarthrite rhumatoïde. (55, 66)

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une des **maladies rhumatismales** les plus fréquentes. La polyarthrite est une **maladie inflammatoire chronique**, touchant plusieurs articulations (mains, pieds, genoux, épaules...) et dont la caractéristique est d'évoluer par **poussées**. L'inflammation touche la **membrane synoviale** articulaire (synovite). Elle entraîne progressivement une **destruction de l'os et du cartilage**, responsable de l'atteinte fonctionnelle. Ainsi, on observe des déformations des articulations qui peuvent être plus ou moins graves selon les situations.

De plus, la PR est une **maladie systémique** dont les manifestations extra articulaires peuvent mettre en jeu le pronostic vital.

La PR constitue un véritable problème de **santé publique** car :

- 50 % des malades ont arrêté leur activité professionnelle moins de 5 ans après son début.
- la durée de vie des patients est en moyenne réduite de 5 à 10 ans.
- les dépenses dues à cette maladie sont élevées, plus à cause de l'exclusion du système économique actif que des dépenses médicales et pharmaceutiques.

2. Physiopathologie (55, 66)

La PR est une affection dont l'origine exacte n'est pas connue. On la classe comme une **maladie auto-immune** à cause de la présence de signes biologiques d'auto-réactivité.

Cette pathologie touche **0,5 % de la population française** (soit 300000 personnes).

Comme beaucoup d'autres maladies auto-immunes, cette maladie est **plurifactorielle**. Ainsi, plusieurs facteurs favorisants ont été décrits :

2.1 Facteurs favorisants

- Hormonaux :

On note une nette **prédominance féminine**. En effet, la maladie touche quatre fois plus les femmes que les hommes.

On peut incriminer un rôle important des hormones car on note une survenue plus importante de cette pathologie en période péri-ménopausique. De plus, la maladie semble être contrôlée pendant la grossesse. Enfin, la sévérité de la PR diminue avec la prise de contraceptifs oraux de types oestroprogestatifs.

- Génétiques :

Ces facteurs servent à améliorer l'outil diagnostique mais ne permettent pas de prédire l'apparition de la maladie. Des études menées chez les jumeaux permettent de mettre en évidence une concordance pour la PR : elle est de 17,5% chez les jumelles homozygotes.

Désormais, on sait que la polyarthrite rhumatoïde est favorisée par l'expression de l'allèle **HLA-DR4** retrouvé chez plus de 70 % des malades.(uniquement pour certains sous-types de DR 4 (DRB1 0401, 0404)). Cet allèle HLA code pour les **molécules de classe II** du CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité). Les molécules de classe II sont exprimées par les cellules dites **Cellules Présentatrices de l'Antigène** (les macrophages, les monocytes, les cellules dendritiques) et à la surface des lymphocytes B, lymphocytes T activés. Nous verrons plus loin que ces cellules jouent un rôle important dans la physiopathologie de la PR.

- Environnementaux :

On suspecte, sans pouvoir l'affirmer, l'intervention d'antigènes infectieux **bactériens** (protéines de choc thermique de mycobactéries) ou **viraux** (le virus d'Epstein Baar, le parvovirus B19, virus de la rubéole, le cytomégalovirus, et l'HTLV-1).

2.2 Evolution de la polyarthrite rhumatoïde. (10, 48)

On admet plusieurs étapes dans l'évolution de cette maladie.

2.2.1 Phase d'initiation :

On présume qu'il y a activation des lymphocytes T CD4+, par un antigène dont l'origine n'est pas connue. Il pourrait être endogène (auto-anticorps) ou exogène.

2.2.2 Phase d'inflammation :

Précocement, on note une **hyperplasie de la membrane synoviale** par prolifération des cellules bordantes (proches de la cavité articulaire) et une **néovascularisation intense** favorisant la migration des lymphocytes T CD 4 + dont l'accumulation forme des nodules lymphoïdes périvasculaires.

Les macrophages activés par les lymphocytes Th1 libèrent des cytokines pro-inflammatoires telles l'**IL-1**, et le **TNF α** . Ces deux cytokines ont deux actions :

- Elles vont provoquer une augmentation de l'expression de molécules d'adhésion par les cellules endothéliales, favorisant ainsi la migration d'autres leucocytes dans la capsule synoviale.

- Elles activent les cellules mésenchymateuses résidentes (fibroblastes/synoviocytes, chondrocytes) qui libèrent des enzymes de type **métalloprotéinases (MMP)**, détruisant le cartilage (en dégradant le collagène et les protéoglycannes, constituants du cartilage).

De plus, elles stimulent l'activation des **ostéoclastes** (cellules responsables de la résorption de l'os). On observe ainsi une **érosion articulaire**.

En contraste, il existe un déficit local de production des cytokines de type Th2 qui ont un effet anti-inflammatoire comme l'IL-4 et l'IL-10, ainsi on note le déséquilibre suivant :

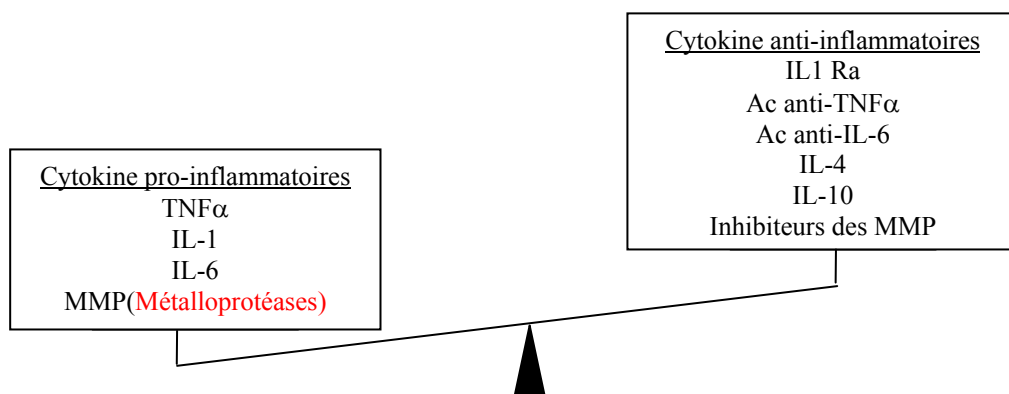


Figure 19 : Déséquilibre entre cytokines inflammatoires et anti-inflammatoires. (70)

2.2.3 Phase de prolifération synoviale

L'activation cellulaire des synoviocytes entraîne une accumulation cellulaire qui résulte d'une augmentation de la prolifération non compensée par l'élimination par mort cellulaire programmée ou apoptose. Leur prolifération réalise un **pannus synovial** (multiplication anarchique du tissu synovial). Les synoviocytes viennent adhérer au cartilage et entraînent sa destruction.

Ainsi la chronicité de ce pannus entraîne la destruction articulaire.

2.2.4 Phase de réparation.

Celle-ci se déroule en même temps que le processus de destruction, sans toutefois pouvoir le compenser ; Certains facteurs, comme le Tumor Growth Factor β (TGF β), induisent la synthèse de collagène et de protéoglycannes par les chondrocytes. L'IL-10 inhibe la libération des métalloprotéases par les cellules synoviales.

3. *Diagnostic* (29)

Le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde doit être le plus tôt possible

Cette classification a été révisée en 1987 : **7 critères** ont été retenus par **l'American College of Rheumatology (ACR)** :

1. **Raideur matinale** depuis au moins **six semaines** : elle est articulaire et périarticulaire et dure **au moins une heure**.
2. Arthrite dans au moins **trois territoires articulaires** depuis au moins **six semaines**. Elle se traduit par un oedème des tissus mous ou un épanchement articulaire à l'examen clinique, simultanément dans trois groupes d'articulations, parmi les quatorze groupes suivants : articulations inter-phalangiennes proximales, articulations métacarpo-phalangiennes, poignets, coudes, genoux, chevilles, articulations métatarso-phalangiennes (pour chacune de ces articulations, l'atteinte droite ou gauche constitue deux groupes différents).
3. Arthrite des **articulations des mains** depuis au moins **six semaines** : poignets, articulations métacarpo-phalangiennes, articulations inter-phalangiennes proximales.

4. **Arthrites symétriques** depuis au moins **six semaines** : atteinte simultanée des mêmes groupes articulaires des deux côtés du corps.
5. Présence de **nodules rhumatoïdes**. Il s'agit, à l'examen clinique, de nodules sous-cutanés en regard des proéminences osseuses, des surfaces d'extension ou des régions péri-articulaires.
6. **Facteur rhumatoïde sérique**. Mise en évidence d'une concentration plasmatique en facteur rhumatoïde anormalement élevée, par une méthode donnant des résultats positifs chez moins de 5 des sujets d'une population témoin non atteinte.
7. Modifications **radiologiques**. Constatation, sur des radiographies de face des mains et des poignets, **d'érosions** ou de **décalcifications osseuses** typiques.

Les 4 premiers critères doivent être présents depuis au moins **six semaines**. Le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde nécessite la présence **d'au moins 4** critères sur 7.

Il faut de plus des signes radiologiques pour poser le diagnostic.

Les facteurs de mauvais pronostic sont:

- l'importance du syndrome inflammatoire
- un taux élevé de FR
- la présence des antigènes HLA DR4 ou DR1
- l'existence d'érosions radiologiques précoces
- une mauvaise réponse au traitement de fond

4. Traitement : les anti-TNF α

Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde fait appel à une polythérapie. Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens, les antalgiques de palier I, les corticoïdes, le méthotrexate ont leur place, mais se trouvent souvent en échec thérapeutique. Ainsi en deuxième intention, les

anti-TNF α prennent leur place au sein de la thérapeutique de cette pathologie.

Actuellement, on dispose de quatre molécules capables de bloquer l'action du TNF α .

Il existe deux manières de bloquer le TNF :

- par des anticorps monoclonaux anti-TNF (infiximab, adalimumab)
- par des récepteurs solubles du TNF (étanercept, lénercept)

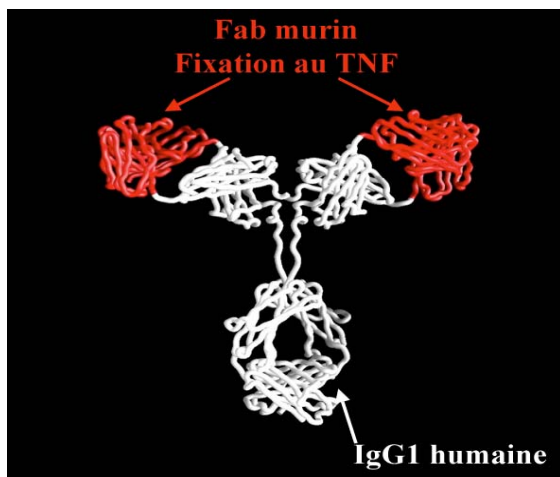


Figure 20 : Représentation 3D de l'infiximab (70)

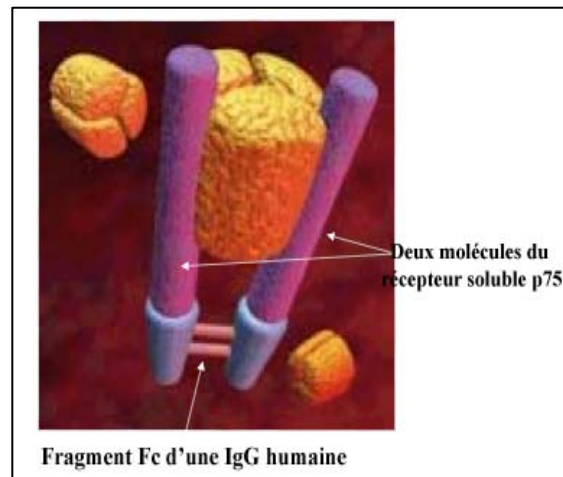


Figure 21 : Représentation 3D de l'étanercept (70)

4.1 Les anticorps monoclonaux anti-TNF α

4.1.1 L'infiximab (28, 49, 68, 69)

Il est le chef de file des traitement anti-TNF car il fut le premier à avoir une AMM. L'**infiximab** est un **anticorps monoclonal chimérique** murin-humain. Il est composé de la région variable Fab d'un anticorps murin anti-TNF α et de la région constante Fc d'une **IgG1 humaine**. Il se lie spécifiquement et avec une forte affinité au TNF α membranaire ou circulant, neutralisant ainsi son activité biologique.

Il est commercialisé depuis août 2000 sous le nom de REMICADE® et est réservé à l'usage hospitalier. Il s'administre par perfusion intraveineuse, sa demi-vie est de 10 jours. Il s'élimine de façon très lente (de 3 à 6 mois).

Son activité biologique résulte de la neutralisation du TNF α membranaire et du TNF α circulant, par fixation de l'anticorps sur le TNF. In vivo, l'infiximab forme rapidement des complexes stables avec le TNF α , processus qui équivaut à la perte de bioactivité du TNF α .

La partie murine de l'anticorps (qui représente 25 % de la molécule) peut être à l'origine de la synthèse **d'anticorps anti-infiximab (ATI)**. Ceux-ci apparaissent lors de

l'administration répétée de la molécule et sont probablement à l'origine d'une diminution de l'efficacité thérapeutique. Nous reverrons ceci dans l'étude des effets secondaires de ce traitement.

Etude clinique

L'efficacité de l'infliximab a été évaluée lors de deux études pivots, multicentriques, randomisées, en double-aveugle : ATTRACT et ASPIRE. Dans les deux études, l'utilisation concomitante de doses stables d'acide folique, de corticoïdes oraux ($<$ ou $=$ 10 mg/jour) et/ou de médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens était permise.

Les critères d'évaluation principaux étaient la réduction des signes et symptômes évaluée selon ceux de l'American College of Rheumatology (ACR20 dans ATTRACT, landmark ACR-N pour ASPIRE), la prévention de la destruction articulaire et l'amélioration des capacités fonctionnelles. Une réduction des signes et symptômes était définie comme au moins équivalente à une amélioration de 20% (**ACR20**) du nombre d'articulations enflées et douloureuses, et de 3 des 5 critères suivants :

- 1) évaluation globale par le médecin,
- 2) évaluation globale par le patient,
- 3) mesure de la capacité fonctionnelle,
- 4) échelle visuelle analogique de la douleur
- 5) vitesse de sédimentation des érythrocytes ou de la protéine C réactive.

L'ACR-N utilise les mêmes critères que l'ACR-20, calculé en prenant le plus faible pourcentage d'amélioration dans le nombre d'articulations enflées, d'articulations douloureuses et la valeur médiane des 5 composants restants de la réponse ACR. La destruction articulaire (érosion et pincement de l'interligne articulaire) des mains et des pieds était mesurée par l'évolution par rapport aux valeurs initiales du score total de Sharp modifié par van der Heijde (0-440). Le Health Assessment Questionnaire (HAQ : échelle 0-3) était utilisé pour mesurer les variations moyennes des capacités fonctionnelles par rapport aux valeurs initiales.

L'étude ATTRACT a évalué les réponses aux semaines 30, 54 et 102 dans le cadre d'une étude contrôlée versus placebo chez 428 patients présentant une polyarthrite rhumatoïde active malgré un traitement par méthotrexate. Les patients recevaient soit du placebo, soit 3 mg/kg ou 10 mg/kg d'infliximab aux semaines 0, 2 et 6, puis toutes les 4 ou 8 semaines. Tous

les patients recevaient des doses stables de méthotrexate (en moyenne 15 mg/semaine) pendant 6 mois avant leur inclusion et étaient maintenus à des doses stables pendant l'étude.

De meilleures réponses cliniques (ACR50 et ACR70) ont été observées dans tous les groupes traités par l'infliximab aux semaines 30 et 54 par rapport au méthotrexate seul.

Une réduction de la vitesse de progression de la destruction articulaire (érosion et pincement de l'interligne articulaire) a été observée dans tous les groupes traités par l'infliximab à la semaine 54. Les effets observés à la semaine 54 ont été maintenus jusqu'à la semaine 102.

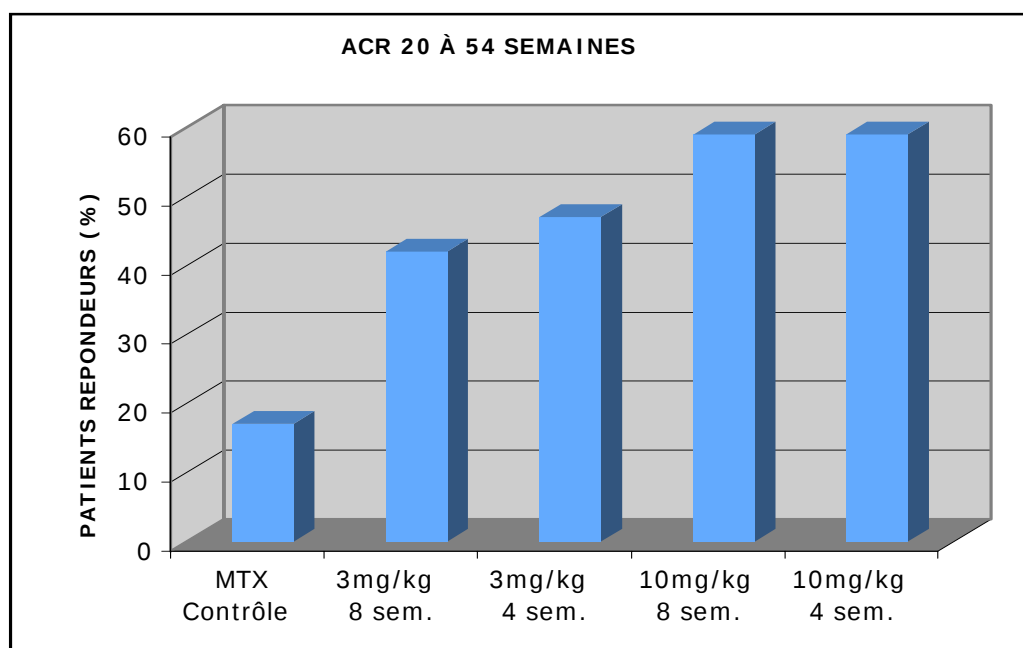


Figure 22 : Patients répondeurs selon ACR 20 % à 54 semaines (69)

L'étude ASPIRE a évalué les réponses à la semaine 54 chez 1004 patients naïfs au méthotrexate présentant une polyarthrite rhumatoïde précoce (durée de la maladie ≤ 3 ans, durée médiane de 0,6 an) active. Tous les patients ont reçu du méthotrexate (optimisé à 20 mg/kg à la semaine 8) et, soit du placebo, soit 3 mg/kg ou 6 mg/kg d'infliximab aux semaines 0, 2, et 6 puis toutes les 8 semaines. Les résultats à la semaine 54 sont présentés ci-dessous.

Après 54 semaines de traitement, comparées au méthotrexate seul, toutes les doses d'infliximab + méthotrexate ont conduit à une meilleure amélioration statistiquement significative des signes et symptômes mesurés par la proportion de patients qui ont répondu à l'ACR20, 50 et 70.

Dans ASPIRE, plus de 90 % des patients ont eu au moins 2 radiographies interprétables. Le ralentissement du taux de progression des dommages structuraux a été observé aux semaines 30 et 54 dans les groupes de traitement infliximab + méthotrexate, comparé au méthotrexate seul.

Ces deux études tendent à montrer l'efficacité de l'infliximab dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. La neutralisation du TNF permet de limiter les dégradations articulaires invalidantes et ainsi améliorer la vie quotidienne des patients

4.1.2 L'adalimumab (28, 69)

L'**adalimumab** est le second représentant des anticorps monoclonaux anti-TNF α . Cet anticorps monoclonal est quant à lui **entièrement humanisé**. Il possède d'ailleurs une forte affinité et spécificité pour son ligand. ($K_d=6.10^{-10}$ M)

Il possède une demi-vie de 14 jours, comparable à celle d'une IgG1 humaine. Il s'administre par voie sous-cutanée. Il est commercialisé depuis septembre 2003 sous le nom d'HUMIRA[®]. Il vient de sortir de la réserve hospitalière, et est donc disponible en officine de ville.

Essais cliniques

Ce médicament a fait l'objet d'études chez plus de 2330 patients dans l'ensemble des essais cliniques. Certains patients ont été traités pendant plus de 36 mois. L'efficacité et la tolérance de ce médicament ont été évaluées dans quatre études randomisées, en double aveugle et bien contrôlées.

L'**étude I** a porté sur 271 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active, âgés de 18 ans et plus et chez qui le traitement par au moins un anti-rhumatismal de fond avait échoué et chez qui le méthotrexate, à la posologie de 12,5 à 25 mg/semaine, s'était avéré insuffisamment efficace alors que la dose de méthotrexate était restée constante de 10 à 25 mg par semaine. Ces patients ont reçu 20, 40 ou 80 mg de ce médicament ou un placebo toutes les deux semaines pendant 24 semaines.

L'**étude II** a évalué 544 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active, âgés de 18 ans et plus et chez qui le traitement par au moins un médicament anti-rhumatismal de fond avait échoué. Les patients ont été traités par 20 ou 40 mg de ce médicament par voie sous cutanée toutes les deux semaines en alternance avec un

placebo, ou chaque semaine pendant 26 semaines. Un placebo a été administré toutes les semaines pendant la même durée. Aucun autre médicament anti-rhumatismal de fond n'était autorisé.

L'étude phase III STAR a évalué principalement la tolérance chez 636 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde d'activité modérée à sévère et âgés de 18 ans et plus. Les patients pouvaient n'avoir jamais reçu de médicament anti rhumatismal de fond ou pouvaient poursuivre leur traitement rhumatologique préexistant pourvu que ce dernier soit stable depuis au moins 28 jours. Ces traitements comprenaient le méthotrexate, le leflunomide, l'hydroxychloroquine, la sulfasalazine et/ou les sels d'or. Les patients après randomisation ont reçu soit 40 mg de ce médicament soit un placebo toutes les deux semaines pendant 24 semaines. L'efficacité a été mesurée par la réponse ACR. Les taux de réponse sont significativement supérieurs dans le groupe traité par adalimumab, comparativement au groupe placebo. En effet, les réponses ACR20, 50 et 70 sont respectivement de 55, 30 et 15 (versus 36, 11 et 3% pour le placebo)

4.1.3 Le CDP 571 (47)

Le CDP571 est aussi un anticorps monoclonal murin-humain comme pour l'infliximab. Par contre, la partie humaine représente 95% de la molécule. Ici, la région variable Fab de l'anticorps murin transplantée avec la partie constante d'une **IgG4 humaine**. Son efficacité clinique serait néanmoins inférieure à celle de l'infliximab car l'isoforme utilisée (IgG4) ne fixerait pas totalement le TNF α et ne détruirait que partiellement les cellules sécrétant le TNF α . Au plan clinique, le CDP571 est bien toléré. Dans l'étude menée par W. Sandborn, il n'a été observé que des réponses immunitaires minimales, de rares effets secondaires et aucun auto-anticorps n'est apparu.

4.2 Les récepteurs solubles au TNF α

4.2.1 L'étanercept (28, 36, 69)

L'étanercept est un récepteur soluble du TNF α . C'est une protéine de fusion constituée d'une partie du **récepteur soluble p75** et d'un fragment d'une **IgG1 humaine**. Il est synthétisé grâce à une liaison entre l'ADNc codant pour la partie soluble du récepteur et

un fragment d'ADN codant pour la région Fc de l'immunoglobuline. Cet ADN combiné est ensuite exprimé par des cellules de mammifères.

À la différence des anticorps monoclonaux, les récepteurs solubles ne se lie qu'au **TNF α circulant**. Ainsi, on observe une augmentation de la demi-vie du TNF α , mais celui-ci est biologiquement inopérant : ces récepteurs solubles agissent donc comme des **inhibiteurs compétitifs**.

L'éтанercept est commercialisé depuis **mai 2003** sous le nom d'**ENBREL®**. Il s'administre par voie **sous-cutanée** à raison de 25 mg deux fois par semaine. Sa demi-vie est d'environ 100 heures.

On n'a pas détecté lors des différentes études l'apparition d'anticorps anti-étanercept.

Efficacité clinique

L'efficacité d'ENBREL a été évaluée dans une étude randomisée, double aveugle, contrôlée versus placebo. L'étude a évalué 234 patients adultes, ayant une polyarthrite rhumatoïde active, ne répondant pas à au moins un, et au plus quatre traitements de fond. Des doses de 10 mg ou 25 mg d'ENBREL ou du placebo ont été administrées par voie sous-cutanée deux fois par semaine pendant 6 mois consécutifs. Les résultats de cette étude contrôlée ont été exprimés en pourcentage d'amélioration de la polyarthrite rhumatoïde, en utilisant les critères ACR.

À 3 mois, pour la dose de 25 mg d'éтанercept 2 fois par semaine, la réponse ACR20 est de 62%, la réponse ACR50 est de 41%, et la réponse ACR70 est 15% (placebo : 23%-8%-5%).

À 6 mois, pour la dose de 25 mg d'éтанercept 2 fois par semaine, la réponse ACR20 est de 59%, la réponse ACR50 est de 40%, et la réponse ACR70 est 15% (placebo : 11%-5%-5%).

Parmi les patients recevant ENBREL, les réponses cliniques ont généralement débutées 1 à 2 semaines après l'initiation du traitement, et ont été quasiment toujours obtenues dans les 3 mois. Une **réponse dose-dépendante** a été observée. Les résultats avec 10 mg étaient intermédiaires entre le placebo et 25 mg. ENBREL était significativement supérieur au placebo sur tous les items des critères ACR, ainsi que sur les autres mesures d'activité de la polyarthrite rhumatoïde non compris dans ces critères de réponse ACR, comme la durée de la raideur matinale. L'échelle HAQ (Health Assessment Questionnaire), incluant le handicap, l'activité, l'état mental, l'état général, l'état des fonctions articulaires, a été évalué tous les 3 mois pendant l'étude. Tous les domaines de l'échelle HAQ ont été améliorés chez les patients traités par ENBREL comparés aux patients sous placebo à 3 et 6 mois.

Après l'arrêt d'ENBREL, les symptômes d'arthrite sont généralement réapparus au cours du mois suivant. Selon les résultats des études en ouvert, la reprise du traitement par Enbrel après des arrêts allant jusqu'à 24 mois, a entraîné la même amplitude de réponse que chez les patients recevant ENBREL sans interruption de traitement.

Avec l'étude **TEMPO**, on évalue la réponse thérapeutique clinique et radiographique du traitement associant l'éтанercept et le méthotrexate. Les patients traités par ENBREL associé au méthotrexate avaient des réponses ACR 20, ACR 50 et ACR 70 ainsi qu'une amélioration des scores DAS et HAQ significativement plus élevées à la fois à 24 et 52 semaines, comparativement aux patients de chacun des groupes en monothérapie. Ils ont montré des améliorations radiologiques significatives.

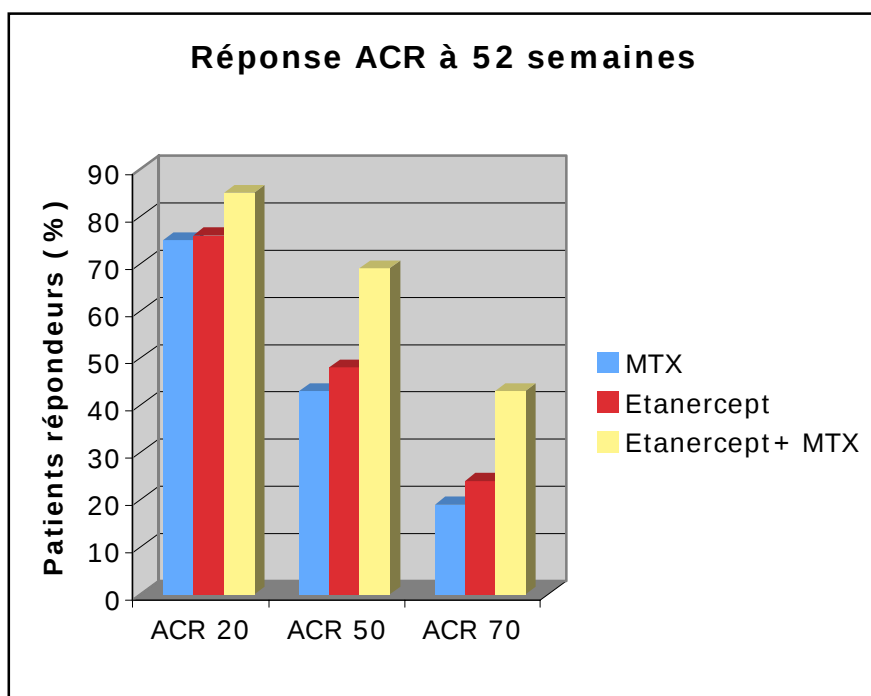


Figure 23 : Résultats de l'étude TEMPO (70)

4.2.2 Le lénercept (15)

Le **lénercept** est également une protéine de fusion, mais qui associe cette fois le fragment Fc d'une IgG1 humaine au récepteur **p55** du TNF α .

Une première étude randomisée en double insu versus placebo, effectuée chez 180 patients

avec un suivi de 12 semaines, a montré une efficacité du lénercept chez 25 à 40 % des patients selon les critères ACR20. Les réponses ACR50 n'étaient pas différentes par rapport au placebo.

Son efficacité en association avec le méthotrexate a été évaluée au cours d'une étude randomisée en double insu sur 12 semaines portant sur 247 patients ; quatre groupes furent traités par lénercept seul (5, 12,5, 25 et 50 mg par semaine par voie sous-cutanée), un groupe traité par méthotrexate (7,5 à 15 mg par semaine) et un groupe par méthotrexate plus lénercept à 12,5 mg par semaine. Le pourcentage de sujets répondeurs selon les critères ACR à 12 semaines était maximal dans le groupe associant méthotrexate et lénercept (ACR20 : 64 %, ACR50 : 35 %, ACR70 : 18 %), et équivalent au méthotrexate dans les groupes lénercept seul, 5 et 25 mg (ACR20 : 50 %, ACR50 : 20 % à 30 %, ACR70 : 9 à 13 %).

Le lénercept a été **bien toléré** (seulement 16 effets secondaires sérieux), avec une rapidité d'action de deux semaines. 90% des sujets ont développé des anticorps anti-lénercept, non neutralisants, augmentant de façon proportionnelle à la posologie administrée. Ces résultats ont été confirmés chez 155 patients ayant une polyarthrite rhumatoïde évolutive traités par lénercept. L'apparition dose dépendante d'anticorps anti- lénercept, observée chez 40 % des patients traités, a été responsable d'une diminution de 50 % des taux sériques de lénercept, sans cependant de réduction d'efficacité. L'apparition d'anticorps anti-ADN a été rapportée dans une étude menée chez 80 patients, surtout un cas de néphropathie lupique et trois cas de vascularites étaient signalés. Ce risque n'a pas été retrouvé dans une autre étude menée chez 247 patients.

4.3 Effets indésirables des anti-TNF α (19, 27, 34, 69)

4.3.1 Les réactions à l'injection

Avec l'étanercept, la rougeur cutanée est fréquente après l'injection SC : 20 à 40 % des cas. Cependant, ces réactions cutanées sont toujours bénignes, et le plus souvent sont présentes uniquement au début du traitement.

Dans les deux grands essais cliniques ayant évalué l'infliximab ATTRACT dans la PR et ACCENT I dans la maladie de Crohn, environ 25 % des patients ont présenté au moins une fois une **réaction d'intolérance à la perfusion intraveineuse**. Cependant, seulement 3 à 6 % des perfusions se compliquaient de réactions d'intolérance. Celles-ci étaient le plus souvent mineures : éruption cutanée, fièvre. Les réactions graves : érythrodermie, œdème laryngé, bronchospasme, hypotension, n'étaient présentes que dans 0,3 à 1 % des patients. Il est intéressant de constater que les réactions d'intolérance sont deux fois plus fréquentes dans l'étude ACCENT I qui n'utilisait un immunosuppresseur associé que chez un quart des malades environ par rapport à l'étude ATTRACT où le méthotrexate était systématiquement administré en association à l'infliximab.

4.3.2 Les infections

4.3.2.1 *La tuberculose*

Il s'agit actuellement du **principal effet secondaire de l'infliximab**, il est établi qu'il existe une augmentation de l'incidence de la tuberculose chez les patients traités par infliximab. Au 1er janvier 2002, 155 cas ont été décrits, seulement quatre pendant les études cliniques et 151 après la commercialisation. Ceci souligne la nécessité absolue d'un suivi très étroit après la commercialisation de ces nouveaux médicaments pour déceler des effets secondaires rares.

Trois éléments caractérisent ces tuberculoses :

- une grande fréquence des formes extrapulmonaires (55 % des cas) ;
- une plus grande fréquence des tuberculoses en Europe alors que 80 % des malades traités sont aux Etats-Unis, 70 % des tuberculoses apparaissent hors des Etats-Unis et essentiellement en Europe ;
- une rapidité d'apparition de la tuberculose après la mise en route du Remicade® (72 % des cas dans les trois premières perfusions, 94 % des cas dans les six premières perfusions)

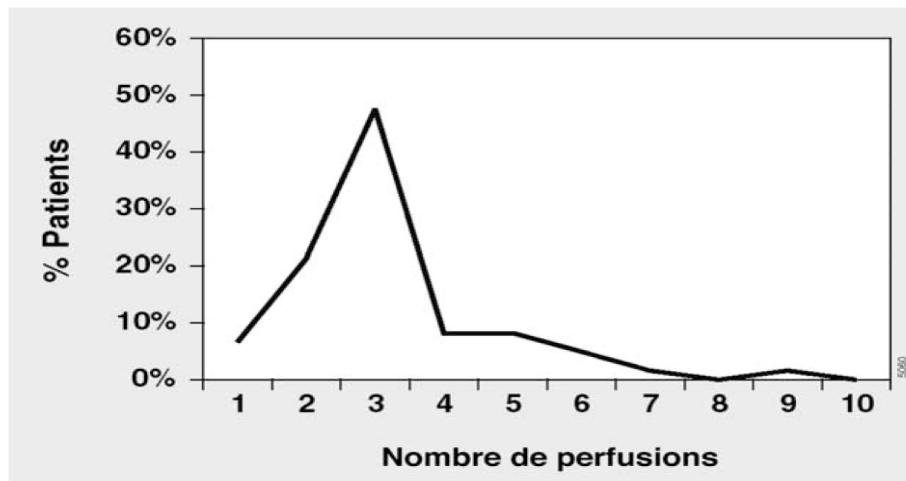


Figure 24 : Cinétique d'apparition des tuberculoses sous infliximab (27)

L'expérience de l'éta nercept semble différente. Au total, 117 000 patients ont été traités dans le monde au 30 septembre 2001, ce qui correspond à 138 000 patients années. À cette date, treize cas de tuberculoses avaient été rapportés, huit aux Etats-Unis et cinq en Europe. Compte tenu de l'incidence de la tuberculose aux Etats-Unis, le nombre de cas attendus aux Etats-Unis était de 11 et le nombre de cas observés a été de huit. Il ne semble donc pas exister d'augmentation de l'incidence de la tuberculose sous éta nercept aux Etats-Unis. De plus, la survenue des cas de tuberculoses est étalée dans le temps après l'introduction du médicament et ne semble donc pas directement en relation avec lui. Cette différence de risque entre infliximab et éta nercept pourrait être le reflet d'un effet différent des deux médicaments sur les monocytes/macrophages, le premier entraînant une lyse complément dépendante de ceux-ci après fixation sur le TNF, et le deuxième n'ayant pas cet effet.

Cette étude rétrospective a permis de colliger au moins **28 cas de tuberculose en France sous infliximab**, tous les dossiers des patients étant en cours d'examen.

La plupart des cas de tuberculose apparaît au **début du traitement**, ce qui correspond vraisemblablement à une réactivation d'une tuberculose latente passée inaperçue ou insuffisamment traitée. Ainsi, si les recommandations de dépistage et de traitement préventif des tuberculoses latentes sont appliquées, on peut espérer une diminution très importante de cet effet secondaire.

4.3.2.2 Autres infections opportunistes.

D'autres infections opportunistes ont été décrites avec l'infliximab. Il faut cependant signaler que plusieurs de ces infections, notamment la majorité des cas d'aspergillose, ont été décrites chez des patients traités par infliximab dans un protocole thérapeutique pour réaction du greffon contre l'autre sévère avec allogreffe de moelle.

Pathologie	Cas	Cas mortels
Histoplasmosse	11	2
Pneumocystose □	16	4
Candidose systémique □	8	3
Coccidiomycose □	2	1
Aspergillose □	6	3
Listériose	9	3

Tableau 5 : Autres infections opportunistes sous infliximab

4.3.3 Épisodes de démyélinisation.

Les inhibiteurs du TNF α ont d'abord représenté un espoir dans le traitement de la sclérose en plaques. En effet, dans le modèle animal de l'encéphalomyélite expérimentale allergique, ils sont efficaces pour prévenir la maladie. Ainsi, le lénercept, a été essayé dans la sclérose en plaques humaine. L'essai a été arrêté car les malades sous lénercept avaient un déficit neurologique aggravé par rapport à ceux sous placebo. Le développement des inhibiteurs du TNF α comme traitement de la sclérose en plaques a donc été arrêté.

Avec l'infliximab, quelques cas d'exacerbation de sclérose en plaques (une dizaine) ont été décrits. Une méningite aseptique a également été rapportée.

Des observations de démyélinisation semblent plus fréquentes avec l'éta nercept. Aujourd'hui, on considère qu'un antécédent de sclérose en plaques ou de maladie démyélinisante du système nerveux central est une **contre-indication à l'utilisation des anti-TNF α** .

4.3.4 Immunogénicité

L'immunogénicité de l'infliximab, produit chimérique, se traduit par l'apparition d'anticorps (ATI : Anticorps Anti Infliximab). Dans une étude de phase 2, l'incidence de ces anticorps était de 11 % pour la dose de 3 mg/kg et de 0 % pour la dose de 10 mg/kg d'infliximab. Cette immunogénicité ne semble pas représenter un problème clinique réel ; ainsi, on peut noter que dans l'étude ATTRACT, les réponses cliniques restent stables sans perte d'efficacité jusqu'à deux ans ; de plus, il n'a pas été observé de réaction d'hypersensibilité, ni d'augmentation des réactions locales à la perfusion tout au long de l'étude. La comparaison des études ATTRACT et ACCENT I, démontre qu'un traitement immunosuppresseur associé à l'Infliximab diminue la fréquence d'apparition des ATI.

L'éta nercept et l'adalimumab ne sont qu'exceptionnellement immunisants.

4.3.5 Insuffisance cardiaque congestive

Des cas d'aggravation d'une insuffisance cardiaque congestive, parfois fatale, ont été récemment observés chez des patients ayant reçu de l'infliximab dans le cadre d'une étude de phase 2. Il est donc proposé actuellement de ne pas initier de traitement anti-TNF chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive, d'arrêter le traitement chez des patients présentant une aggravation de l'insuffisance cardiaque préalable, et de **surveiller étroitement la fonction cardiaque** chez les patients déjà traités par anti-TNF et présentant une insuffisance cardiaque stable.

5. Autres indications.(27)

5.1 La maladie de Crohn. (3, 65)

La maladie de Crohn est une maladie **inflammatoire de l'intestin**, atteignant un ou plusieurs segments d'évolution **chronique**. Comme la PR, elle évolue **par poussées**. Son étiologie précise est inconnue, mais le TNF joue un rôle important, notamment dans le recrutement des cellules inflammatoires au niveau de la muqueuse du colon. Contrairement à la PR, les cas de rémission spontanée sont rarissimes.

Ainsi, les traitements par anti-TNF ont permis d'améliorer grandement l'évolution de cette pathologie. L'efficacité de l'infliximab dans la maladie de Crohn **d'activité modérée à importante** a été documentée dans plusieurs études cliniques contrôlées. La dose utilisée dans la plupart de ces études est celle qui est actuellement recommandée, soit **5 mg/kg de poids** corporel en perfusion unique. Tous les patients recrutés dans ces études n'avaient pas répondu aux traitements conventionnels, et étaient pour la plupart dépendants/résistants aux stéroïdes.

Le critère d'évaluation (endpoint) principal des études en vue de l'enregistrement a été la proportion de patients bénéficiant d'une amélioration clinique évidente. L'un des critères secondaires a été la proportion de patients en rémission clinique totale. Après une seule perfusion d'infliximab à raison de 5 mg/kg de poids corporel, **81% des patients traités** par infliximab ont été **cliniquement améliorés**, contre 17% de ceux traités par placebo, ceci après 4 semaines ($p < 0,001$). Et 48% des patients traités par infliximab se sont trouvés en rémission clinique, contre 4% de ceux traités par placebo ($p < 0,01$).

Pour le traitement d'induction dans la maladie de **Crohn active sévère**, l'efficacité d'un traitement par infliximab constitué d'une dose unique a été évaluée chez 108 patients atteints de la maladie de Crohn active (Indice d'Activité de la Maladie de Crohn (CAI) ≥ 220 ≤ 400) lors d'un essai dose-réponse, randomisé en double-aveugle, contrôlé versus placebo. À la semaine 4, après administration d'une dose unique du produit étudié, 81 % des patients traités par infliximab à la dose de 5 mg/kg ont montré une réponse clinique, contre 16 % des patients sous placebo ($p < 0,001$). De même, à la semaine 4, 48 % des patients traités par infliximab présentaient une rémission clinique (CAI < 150) contre 4 % des patients sous placebo. Une réponse était observée dans un délai de 2 semaines avec une réponse maximale à 4 semaines. Lors de la dernière visite à 12 semaines, 48 % des patients traités par infliximab présentaient toujours une réponse.

5.2 Le syndrome de Sjögren primitif.

Le syndrome de Sjögren est une **maladie chronique auto-immune** causée par l'**insuffisance de production des sécrétions** de certaines glandes (notamment lacrymales et salivaires). Le TNF α pourrait jouer un rôle clé dans la physiopathologie de la maladie.

Le TNF α et ses récepteurs sont présents en grande quantité dans les glandes salivaires des patients. De plus, le TNF α favorise l'apoptose de cellules acineuses salivaires cultivées in vitro. Enfin, il joue un rôle dans l'inhibition de la transmission du signal entre le système parasympathique et le récepteur muscarinique glandulaire.

Un point important : l'**asthénie**, si fréquente chez les patients atteints de SSP, est **spectaculairement corrigée** chez les malades atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de maladie de Crohn traités par inhibiteurs du TNF α .

La première étude humaine a utilisé en ouvert l'infliximab anticorps monoclonal chimérique anti-TNF α chez 16 patientes ayant un SSP et ayant eu des signes extraglandulaires. Les résultats de cette première étude ouverte montrent une amélioration spectaculaire de la sécheresse buccale, de l'asthénie et des douleurs.

Dans les études menées pour ce syndrome, les **anti-TNF** sont utilisés en **monothérapie** pour montrer l'efficacité seul de ces traitement.

5.3 Les vascularites systémiques

Le TNF α a probablement un rôle pathogène dans les vascularites systémiques. Il est capable d'agir sur l'endothélium vasculaire en augmentant l'expression des molécules d'adhésion et en favorisant les phénomènes d'angiogénèse, en particulier en induisant la synthèse de facteurs comme le VEGF. Il peut aussi favoriser l'activation des polynucléaires neutrophiles et induire ainsi l'expression d'enzymes, comme la protéinase 3 qui est l'un des principaux auto-antigènes dans la granulomatose de Wegener.

Deux études publiées ont montré l'intérêt de l'infliximab dans les vascularites réfractaires aux immunosuppresseurs. Dans la première étude, le groupe de Loïc Guillevin a traité dix malades, sept avec une maladie de Wegener, deux avec une vascularite rhumatoïde et un avec une cryoglobulinémie, tous avec succès. Dans la deuxième étude, six patients présentant une maladie de Wegener réfractaire ont été traités. Cinq sur six ont répondu. L'infliximab, par ailleurs, a montré son efficacité chez quatre malades atteints de maladie de Horton corticodépendante.

Dans une étude ouverte, l'étanercept a été ajouté au traitement immunosuppresseur chez vingt patients présentant une maladie de Wegener. La tolérance a été bonne. L'évolution des patients a été satisfaisante, mais il est impossible de dire ce qui revient à l'etanercept ou au traitement immunosuppresseur classique.

5.4 Dermatomyosite et polymyosite.

Dans les polymyosites, les dermatomyosites et les myosites à inclusions, il existe une surexpression du TNF α par les fibres musculaires, ce qui se traduit aussi par une élévation des taux sériques de TNF α .

Parallèlement, on observe également une surexpression des récepteurs du TNF α (TNF R1 et R2), ainsi que de leur ARN messenger dans les monocytes circulants. Dans les dermatomyosites juvéniles ainsi que dans les polymyosites et dermatomyosites de l'adulte, il a été observé un polymorphisme allélique particulier de la région promotrice 308 du TNF α .

L'analyse de la littérature montre qu'il n'y a actuellement aucun essai contrôlé publié. Seules quelques observations de polymyosites et de dermatomyosites réfractaires traitées par etanercept (25 mg deux à trois fois par semaine) ou infliximab (5 à 10 mg/kg) ont été présentées sous forme de résumés lors du dernier congrès de l'ACR 2001. Les résultats sont encourageants, mais ne permettent pas de conclure.

5.5 Uvéite sévère et maladie de Behçet

Cinq patients ayant une pan uvéite sévère compliquant une maladie de Behçet ont été traités par infliximab avec une réponse positive dans tous les cas. 10 enfants ayant une arthrite juvénile idiopathique avec uvéite ont été traités par etanercept avec une baisse significative de l'inflammation du segment antérieur de l'œil dans plus de la moitié des cas.

L'efficacité des anti-TNF α dans les uvéites sévères a justifié la mise en place d'une étude ouverte européenne évaluant l'infliximab dans les uvéites sévères résistant aux traitements classiques, quelle qu'en soit l'étiologie.

5.6 Maladie de Still de l'adulte

La maladie de Still est une **maladie inflammatoire systémique** caractérisée par une hyperproduction de cytokines, en particulier d'IL-6, d'IL-18 et de TNF α . La littérature rapporte une douzaine de patients traités par infliximab et une vingtaine par etanercept.

Globalement, les résultats cliniques et biologiques semblent très encourageants même dans les formes rebelles. Cependant, pour une analyse plus pertinente, il faut distinguer les formes articulaires et les formes systémiques. Des données préliminaires suggèrent que dans les formes systémiques, la réponse pourrait être moins bonne. De plus, dans une observation traitée par étanercept, il a été observé une aggravation des signes généraux liés à un syndrome d'activation macrophagique survenu après deux injections d'étanercept. En France, 13 observations ont pu être colligées. Il s'agit essentiellement de formes articulaires (n = 9). Parmi ces patients, sept ont été traités par infliximab et six par etanercept avec une réponse complète chez deux patients, une réponse partielle chez dix autres. Ces résultats encourageants justifient probablement une étude collaborative visant à évaluer l'intérêt des anti-TNF dans la maladie de Still de l'adulte.

5.7 Amylose inflammatoire de type AA

L'intérêt d'un traitement par anti-TNF α apparaît essentiellement dans l'amylose AA. Les anti-TNF permettent de **réduire l'activité de la maladie inflammatoire** et donc la synthèse de protéine AA. Mais ils pourraient également permettre de contrôler la fibrillogenèse, et aussi réduire l'expression du récepteur de la superfamille des immunoglobulines appelée RAGE. Ces récepteurs non spécifiques captent les fibrilles amyloïdes, permettant leur accumulation, ce qui est responsable de la mort cellulaire. L'expression de ces récepteurs RAGE dépend du TNF α et de la charge amyloïde.

Ainsi, les anti-TNF en diminuant la synthèse de protéine AA, en inhibant l'expression membranaire des récepteurs RAGE, pourraient réduire la cytotoxicité induite par l'amylose. Dans l'état actuel des choses, une seule observation d'amylose AA traitée par étanercept a été publiée. Il s'agit de l'observation d'un TRAPS compliquée d'amylose rénale. En France, un travail rétrospectif a permis le recueil de 12 observations d'amylose rénales AA survenues essentiellement au cours de rhumatismes inflammatoires. La diversité de ces observations et le faible recul ne permettent pas de conclusion définitive, mais une diminution des deux tiers de la protéinurie avec conservation de la fonction rénale a été observée chez deux patients.

III. LES ANTI-TNF : NOUVEAU DOPANT ?

1. EXERCICE ET IMMUNITÉ

1.1 Variations normales des cytokines à l'effort. (4, 5)

De nombreuses études ont permis de montrer que l'exercice intense était associé à une activation du réseau des cytokines et à des perturbations du système immunitaire.

Une **augmentation** de la **concentration plasmatique des cytokines pro-inflammatoires** (IL-1, IL-6 et du TNF α) suit la réalisation d'un exercice musculaire intense et prolongé. Des dosages ont été effectués et les résultats sont les suivants :

	Pré-exercice	Post-exercice (précoce)	Post-exercice (à 2 heures)
IL1- β (pg/mL)	0,61 $\pm$ 0,24	0,92 $\pm$ 0,26	0,71 $\pm$ 0,24
IL-6 (pg/mL)	1,5 $\pm$ 0,7	94,4 $\pm$ 12,6	22,1 $\pm$ 3,8
TNF α (pg/mL)	0,96 $\pm$ 0,09	2,43 $\pm$ 0,27	1,82 $\pm$ 0,25
IL-1ra (ng/mL)	0,12 $\pm$ 0,02	2,79 $\pm$ 0,55	4,12 $\pm$ 0,52

Tableau 6 : Dosage des cytokines avant et après un marathon. (38)

On note une **augmentation** de la concentration des **cytokines pro-inflammatoires** : l'IL-1 (x2), le TNF α (x3) et l'IL-6 (x50). Les réponses de ces cytokines sont assez similaires à celles observées chez un patient polytraumatisé ou atteint de sepsis.

Cette augmentation est suivie par une réponse anti-inflammatoire : production d'heat shock proteins (HSPs), d'antagonistes des récepteurs de l'IL-1 ou de l'IL-6 (IL-1ra et IL-6ra).et d'IL-10.

Rappelons tout d'abord les effets délétères du TNF qu'il serait intéressant de bloquer lors d'un exercice physique :

- Effet **cachectisant** (Active la glycolyse musculaire et la lipolyse provoquant un épuisement des réserves énergétiques et une grande faiblesse musculaire). Cet effet est observé lors d'administration prolongée.
- Induction de la **fièvre** (par action centrale en activant la synthèse de PGE2)
- Effet **pro coagulant**.
- **Insulino-résistance** (par phosphorylation anormale de l'IRS-1).
- **Asthénie importante** : cette asthénie est observée dans les pathologies où le TNF joue un rôle important. Or, dans ces pathologies où l'on traite par les anti-TNF, les patients note une baisse de cette asthénie. Cela est dû à l'action au **niveau central**.

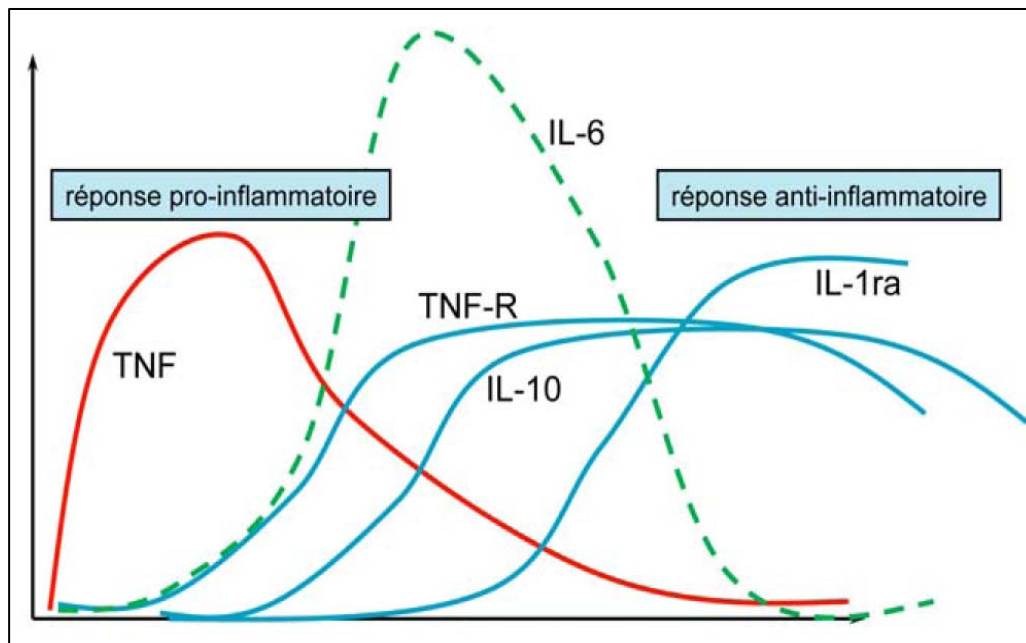


Figure 25 : Profil représentant la réponse cytokinique suite à un stress (5)

On peut considérer l'exercice physique comme un stress métabolique, nous observons donc :

- une réponse rapide courte et importante de TNF. Le **TNF induit la sécrétion d'IL-6**.
- une augmentation de l'IL-6 lors d'un **exercice prolongé**. Cette IL-6 possède un effet inhibiteur sur le TNF, ce qui explique la baisse rapide de TNF.

D'après certaines études, l'IL-6 serait responsable de la glycogénolyse hépatique et de la mobilisation des acides gras libres par les adipocytes et de l'inhibition du TNF **lors d'effort prolongé**. En effet, la **contraction musculaire** associée à une **baisse du glycogène musculaire** induit la **production d'IL-6 par le muscle** (Il a été montré clairement démontré que c'est bien le muscle qui produit et libère l'IL-6. En effet les transcrits pour l'IL-6 dans le muscle augmentent nettement à l'arrêt de l'exercice.) En effet, la concentration de cette cytokine reste élevée deux heures après la fin de l'exercice. Ainsi, l'IL-6 joue un rôle important dans l'explication des réponses métaboliques et immunitaires à l'exercice et dans la qualité de la récupération.

On sait que l'IL-6 commence à être libéré par le muscle au bout de 30 – 60 min d'exercice.

De ce fait, **pour un effort prolongé**, les inhibiteurs de TNF ne seraient pas « intéressants. »

Par contre pour des efforts courts (moins de 60 minutes) où le TNF est fortement impliqué dans la réaction inflammatoire, l'utilisation anti-TNF α pourrait présenter un effet dopant, en limitant les effets inflammatoires, et ainsi repousser le seuil de douleur

2. FATIGUE ET SURENTRAINEMENT (4, 8, 44)

La devise olympique « citius, altius, fortius » montre le but ultime de l'entraînement des athlètes. L'exercice impose à l'athlète un stress physique provoquant une adaptation de l'organisme et une amélioration ultérieure des performances. Cependant, si le stress physique est trop important et/ou combiné avec d'autres stress, cela va aboutir à une diminution des performances communément appelé le **syndrome de surentrainement**. Ce terme implique que l'excès d'exercice est le seul facteur causal, alors que ces étiologies apparaissent multifactorielles. Donc on adopte le **syndrome de baisse de performance (UPS)** (UnderPerformance Syndrom)

Lors de ce syndrome, il va s'installer une fatigue chronique. Celle-ci est à opposer à la fatigue aiguë (affectant les individus sains) qui est une fatigue normale et qui régresse rapidement lorsque l'individu peut se reposer.

On définit donc le surentrainement comme étant une manifestation de l'intolérance d'un programme d'entraînement, qui se traduit le plus souvent par un état de stress immuno-neuro-endocrinien. Parmi ces composantes immunitaires, la réaction inflammatoire possède une place qu'il faut encore définir.

Nous avons vu la place des cytokines pro-inflammatoires dans le cas d'un exercice soutenu avec récupération suffisante. Si le surentraînement résulte bien le plus souvent de l'accumulation d'exercices intenses et de l'absence de récupération suffisante, la production de cytokines pro-inflammatoires devrait être prolongée dans le temps.

Dans les conditions normales d'un exercice épuisant, les effets de ces cytokines sont limités par la production de substances et de cytokines anti-inflammatoires (HSPs, IL-1ra, IL-6ra et IL-10). On ne sait pas, si l'état de surentraînement affecte la production réactionnelle de ces cytokines anti-inflammatoires.

D'après certaines études, **on incrimine fortement l'interleukine 6 dans ce syndrome de surentraînement**. Ainsi, en inhibant la synthèse de cette cytokine inflammatoire, on pourrait voir une amélioration des performances. On pourrait donc le faire via l'inhibition du $\text{TNF}\alpha$.

3. LÉSION MUSCULAIRE ET SURENTRAINEMENT (4)

Le muscle est le moteur de tout sportif. Il lui faut le faire fonctionner sans l'abîmer. Les sollicitations répétées et intenses sont susceptibles de fragiliser le muscle et de provoquer des lésions dont la gravité dépend de la durée de l'exercice, de ces caractéristiques et de l'état d'entraînement des sujets.

Ainsi le **mode de contraction musculaire** influe sur la gravité et l'étendue des lésions : les contractions musculaires répétées en mode **excentrique** (contraction du muscle alors que celui-ci s'allonge) sont à l'origine de douleurs diffuses persistantes et étalées dans le temps. Elles peuvent provoquer des microlésions et déclencher une réaction inflammatoire locale.

3.1 Les événements cellulaires de l'inflammation musculaire.

Suite aux contractions inappropriées, une réaction inflammatoire précoce s'installe. Il s'ensuit des altérations des structures membranaires qui vont avoir pour conséquence **d'augmenter le calcium intracellulaire**. Il s'ensuit une **perturbation de la relaxation musculaire** et accumulation de calcium dans la mitochondrie. La fonction mitochondriale est fortement perturbée, ce qui se traduit par une **altération de la resynthèse d'ATP**.

Cette faillite de la resynthèse d'ATP affecte le fonctionnement des pompes ATP dépendantes, et limite l'extrusion du sodium et induit un **oedème des cellules lésées**.

Enfin l'augmentation du calcium intracellulaire est à l'origine d'une activation de système protéolytique tels que la phospholipase A2 ou la calpaïne : la calpaïne est une protéine non lysosomale fortement impliquée dans le développement des lésions liées à l'exercice.

Ainsi un état inflammatoire local se développant rapidement après les lésions initiales.

Ensuite, la production initiale de radicaux libres qui fait suite à l'augmentation de la consommation d'oxygène par les mitochondries active les messagers attracteurs des cellules polynucléées neutrophiles majore la perméabilité vasculaire et contribue ainsi à l'infiltration du tissu lésé par ces cellules. Dès la fin de l'exercice intense, des polynucléaires neutrophiles migrent dans le muscle. La production locale de radicaux libres est entretenue par le fait que les leucocytes neutrophiles eux-mêmes peuvent être directement à l'origine de la production de substances réactives de l'oxygène.

Ces radicaux libres jouent un rôle fondamental dans l'origine et le développement de la réaction inflammatoire post lésionnelle.

Au plan histologique, cela se traduit par des altérations histomorphologiques évocatrices de dégénérescence musculaire, en particulier des agrégats de cellules mononucléées qui ont parfois envahi certaines fibres musculaires, celles-ci non typées sont probablement des cellules inflammatoires. (figure 26, B)

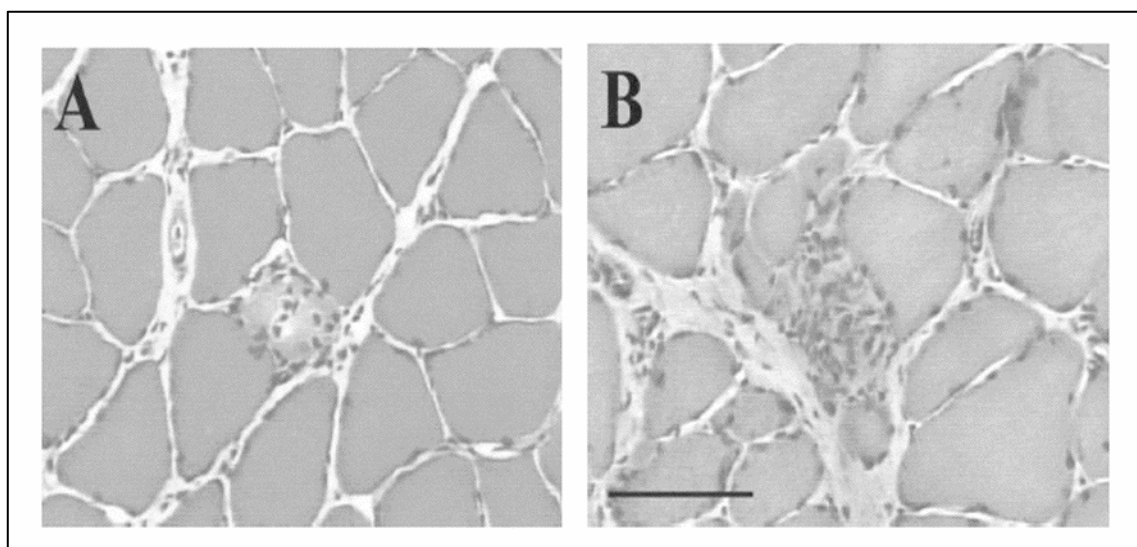


Figure 26 : Infiltration de cellules mononucléées dans le muscle (4)

3.2 Résultats

Ainsi, ces données expérimentales permettent de montrer que les exercices soutenus associés à des lésions musculaires représentaient des circonstances favorables à la production de cytokines inflammatoires (TNF α et plus particulièrement l'IL-6).

Ce mode de contraction excentrique induit des contraintes mécaniques majeures appliquées à des structures protéiques musculaires, on étudie la relation entre contraction excentrique, lésion musculaire et production de cytokines.

Les cytokines pro-inflammatoires ont été trouvées en quantité importante dans le plasma après réalisation d'un exercice soutenu. Ces cytokines sont produites localement dans le muscle lésé au niveau des fibres musculaires dégénérées.

Ces études permettent d'intégrer des événements locaux (lésions musculaires) et des événements systémiques comme diffusion de cytokines. Les résultats expérimentaux récents que nous avons évoqués permettent de suggérer que les lésions musculaires sont directement à l'origine de la production de cytokines inflammatoires. Le muscle lésé est alors le siège d'une infiltration de cellules mononuclées et on assiste à un détournement des cellules immunocompétentes du secteur vasculaire vers le tissu musculaire. Cette altération transitoire de l'état des défenses immunitaires contribue ainsi à favoriser le développement de la pathologie infectieuse.

3.3 Interprétations

Au vue de ces résultats, l'utilisation des inhibiteurs du TNF α permettrait de limiter l'inflammation du muscle pendant un exercice soutenu et donc d'augmenter le rendement de celui-ci.

L'effet anti-asthénie observé chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par les anti-TNF, permet de suspecter une activité stimulante centrale des anti-TNF et ainsi pourrait permettre aux sportifs de diminuer le seuil de fatigue.

Vu l'effet inhibiteur de l'IL-6 sur le TNF α lors d'effort prolongé, l'utilisation des anti-TNF α serait limitée à des **exercices court et intense (inférieur à 1h)**.

Exemple : Athlétisme : sprint et 1500m, 3000m, 5000m, 10000m,

 Natation : 50m à 1500m

 Aviron : toutes les distances

 Sports collectifs : Football, Basket, Hand,....

De plus, grâce aux anti-TNF, pour toutes les périodes de musculation avec de forte sollicitation excentrique, on pourrait protéger le muscle et ainsi obtenir un gain de puissance et d'élasticité du muscle.

3.4 Conclusion

Si l'hypothèse des anti-TNF α ne se voyait pas confirmé, l'utilisation d'un autre médicament pourrait être incriminé comme dopant. En effet, il faut noter que depuis très peu de temps, il existe un anticorps anti-IL6 utilisé de même pour la polyarthrite rhumatoïde. Il n'est pas encore commercialisé. C'est un anticorps monoclonal anti-IL-6 récepteur, qui vient de démontrer son efficacité dans le traitement de la PR dans des études versus placebos. Vu l'implication de l'IL-6 dans le métabolisme musculaire et dans le développement du syndrome du surentraînement où cette cytokine est produite de manière trop importante, on peut penser légitimement que ce produit peut être lui aussi détourné de son utilisation thérapeutique.

Mais, comme nous l'avons vu dans la première partie, il ne faut plus attendre qu'un médicament possède son AMM pour qu'il puisse être utilisé à des fins frauduleuses par les tricheurs.

Ainsi, dans le cadre de la lutte contre le dopage, l'information et la prévention occupent une place importante. C'est pourquoi des supports attractifs complémentaires des supports papiers et des campagnes d'affiche et tracts doivent être développés. Dans la dernière partie, nous allons présenter le projet d'un CD-Rom interactif d'information sur les anti-TNF α .

PARTIE 3 : UTILISATION DE L'EAO

I. Introduction

L'enseignement assisté par ordinateur ou EAO est apparu en 1972. Il prend rapidement place au sein de l'enseignement des sciences médicales et pharmaceutiques, en complément des cours magistraux. Désormais, l'outil informatique fait partie intégrante dans le cursus étudiant et dans la formation continue des professions de santé.

Rappelons quelques définitions avant d'aborder le sujet qui nous intéresse.

Informatique

Discipline qui traite de tous les aspects, tant théoriques que pratiques, reliés à la conception, à la programmation, au fonctionnement et à l'utilisation des ordinateurs.

Ordinateur

Machine programmable de traitement de l'information, commandée par des programmes enregistrés en mémoire, qui accepte des entrées structurées et les traite selon des règles établies afin de produire un résultat en sortie.

Programme

Suite d'instructions écrites sous une forme que l'ordinateur peut comprendre pour traiter un problème ou pour effectuer une tâche. Un ensemble de programmes constitue un logiciel.

EAO

Enseignement assisté par ordinateur. Applications utilisant l'informatique à des fins didactiques. On utilise ici l'ordinateur comme une machine à enseigner.

Au sein de l'enseignement universitaire, les possibilités de communication didactique médiatisée qu'offrent actuellement les nouvelles technologies de l'information et de la communication (NTIC) font l'objet d'un intérêt croissant : les expériences se multiplient, de nombreux projets sont actuellement en élaboration. Ces développements rapides et récents se sont trouvés facilités par les conditions d'accès aux services de l'Internet dont bénéficient aujourd'hui les étudiants et les enseignants.

La communication médiatisée par ordinateur ouvre tout un champ de réalisations possibles pour de multiples utilisations didactiques. Le domaine du dopage, où la prévention et l'information sont primordiales, est un sujet tout à fait adapté pour la mise en œuvre d'un projet de support didacticiel informatique.

Au service de Toxicologie et de Pharmacologie de Nantes, le Pr Alain PINEAU et Mr Alain ORTEGA sont à l'origine de plusieurs projets d'enseignement assisté par ordinateur.

En effet, ils sont à l'origine du projet Tox Didact. Ce logiciel d'EAO est un outil d'autoformation visant à unifier l'enseignement de la toxicologie. Les différents modules de ce logiciel sont désormais consultables sur un CD-Rom ou sur internet.

De plus, ils ont développé le projet Amasud. Ce dernier est un logiciel d'EAO destiné à l'information sur les substances dopantes.

II. Présentation du projet Amasud

1. Introduction

Amasud est un logiciel d'EAO. Il présente sous forme d'animations les mécanismes d'actions des principales substances dopantes. Cette série d'animations répond très concrètement à la question du devenir des différentes molécules dans l'organisme. De façon très **pédagogique**, elle permet, à condition d'avoir quelques notions de biologie, de comprendre les **mécanismes d'actions** des substances dopantes, et les **conséquences sur la santé** pouvant en découler.

Ainsi les différents chapitres sont :

- - Stimulants
 - Cannabinoïdes
 - Erythropoïétine
 - Morphiniques
 - Anabolisants
 - Glucocorticoïdes
 - β 2-stimulants
 - Diurétiques
 - Créatine

À chaque classe de molécules traitées, il est proposé à l'utilisateur la présentation de cette classe, le mécanisme d'action, l'effet recherché par le sportif et surtout les dangers de l'utilisation de cette substance. Il y a un « aider à comprendre » pour chaque séquence qui permet de synthétiser les connaissances acquises pendant le déroulement.

De plus, un glossaire permet de définir des mots inconnus par l'utilisateur.

Les caractéristiques de ce logiciel sont l'information, l'interactivité et la facilité d'utilisation. Aucune connaissance en informatique n'est nécessaire à l'utilisateur, ainsi il se présente comme un **outil pédagogique utilisable par tous**.

Ce logiciel fait partie de la **mallette de prévention "le sport pour la santé"** éditée par la **Fondation Sport Santé** du CNOSF. Cette mallette a été créée afin de sensibiliser les jeunes sportifs et l'ensemble des acteurs constituant son environnement aux bonnes pratiques du sport et à la prévention contre le dopage. C'est pourquoi elle contient des documents d'**information et pédagogiques adaptés à différentes cibles**. (63)

Elle a été réalisée en collaboration par la Fondation Sport Santé du Comité National Olympique et Sportif Français, le Ministère de la Jeunesse, des Sports et de la Vie Associative et le Conseil de Prévention et de Lutte contre le Dopage.

La mallette contient un **guide de prévention** composé de fiches sur le dopage. Elle contient aussi un **outil multimédia** (dont Amasud fait partie) composée :

- d'un film "*Prévenir pour progresser*",
- d'un documentaire "*la Performance*", accompagné d'un visuel et d'un document papier permettant une utilisation maximum. Cet outil pédagogique a pour objectif de permettre le développement d'une réflexion sur la place de la pratique sportive dans le projet de vie des individus. □
- du diaporama : « *Prévention sportive et lutte contre le dopage* ». Il reprend les messages essentiels de chaque chapitre, créant un fil conducteur pour l'animateur afin de lui permettre une animation interactive.

Cet outil multimédia vise à faciliter l'accès aux adolescents des informations sur le dopage par leur attrait grandissant pour les nouvelles technologies.

1.1.1 Objectifs

En ce qui nous concerne, le CD-Rom joint à cette thèse est destiné aux médecins, rhumatologues, pharmaciens. Il va permettre de mettre en avant l'hypothèse d'une utilisation déviante des anti-TNF α comme substances dopantes, que nous avons vu précédemment.

L'objectif est de synthétiser des données sur l'implication du TNF α dans des pathologies comme la polyarthrite rhumatoïde et dans l'exercice physique. Ainsi, on démontre que les anti-TNF α , en plus de leur utilisation thérapeutique, pourraient être utilisés comme dopant.

L'objectif a été de concevoir ce CD-Rom dans le même esprit que le logiciel Amasud, pour une éventuelle intégration. C'est pourquoi il a été conçu sur la même trame : une interface simple à utiliser, des animations, des liens hypertextes pour accéder au glossaire, un résumé « aider à comprendre ».

Dans le cas d'une utilisation grand public, il faudra sans doute simplifier quelques données et définir plus de mots dans le glossaire

1.1.2 Réalisation du projet

Dans un premier temps, les données nécessaires ont été collectés dans la littérature scientifique. Ensuite, en collaboration avec Mr Ortega (ingénieur d'études), nous avons défini le plan et l'architecture du CD-Rom. Nous avons défini des séquences, comme pour un scénario, afin de rendre l'utilisation la plus cohérente, la plus fluide, et la plus instinctive possible.

La mise en forme a été réalisée par un étudiant en IUT d'informatique de Clermont-Ferrand (Benjamin PARENT). La participation d'informaticien est indispensable pour l'intégration de données scientifiques au sein du programme. Ce travail a été développé et programmé avec le logiciel Macromédia Flash MX. Ce logiciel de programmation sert à la mise en œuvre de nombreuses animations sur de nombreux sites internet.

1.1.3 Utilisation

Le CD-Rom joint à cette thèse est une application développée pour Windows et Mac.

L'utilisation en est simple. Au démarrage, un message de présentation s'affiche pour indiquer le contenu à l'utilisateur. Les textes utilisés ont été voulus synthétiques par rapport au contenu de cette thèse, car il faut éviter une densité de lecture trop importante pour le lecteur, qui nuirait à la bonne assimilation de l'information.

- **Sommaire**

Le sommaire comprend le menu suivant :

- Réaction inflammatoire
- TNF α :
 - Définition
 - Production
 - Effets métaboliques
- Anti-TNF α :
 - Utilisation thérapeutique
 - Utilisation déviante

D'un simple clic, l'utilisateur choisit les chapitres qu'il veut développer. Le lien cliquable lui est indiqué par la mise en surbrillance du (des) mot(s) et par l'apparition d'une flèche verte animée.

- Réaction inflammatoire

Cette zone de texte se découpe en 3 menus superposés, pour clarifier le texte de présentation de la réaction inflammatoire. On y définit la réaction inflammatoire, les facteurs la déclenchant, les phases la composant et l'implication des cytokines pro-inflammatoires que nous avons vu dans la seconde partie : l'IL-1, l'IL-6, le TNF α .

L'apprenant peut faire défiler le texte en appuyant sur page suivante ou page précédente.

Le retour au sommaire se fait grâce à un bouton situé en bas à droite. Il en sera de même pour tout menu du CD, pour une homogénéité de présentation, afin de ne pas perturber l'utilisateur.

- TNF α > Définition

On y présente de manière succincte le TNF α , sa structure et ses récepteurs.

- TNF α > Production

On y présente les cellules produisant le TNF et les substances qui induisent et celles qui inhibent sa synthèse.

- TNF α > Effets métaboliques

On y présente les effets directs et indirects du TNF α .

Dans ce chapitre, nous avons utilisé un menu déroulant pour la liste des effets, ceci pour une meilleure lisibilité de ces derniers.

- Anti-TNF α > Utilisation thérapeutique

Dans cette partie, on présente les spécialités commercialisées à ce jour et leur principale indication, qui sont en constante progression.

L'exemple de la polyarthrite rhumatoïde a été retenu pour présenter l'action des anti-TNF α .

Il y a un lien permettant de mettre en évidence les relations entre les cytokines pro-inflammatoires, pour présenter l'inhibition du TNF sur l'IL-6.

Un lien actif permet ensuite de basculer sur l'animation concernant la PR.

L'animation

- 1^{ère} séquence : description avec légende d'une articulation normale.

- 2^{ème} séquence : hypertrophie de la membrane synoviale et infiltration de cellules de l'immunité.

- 3^{ème} séquence : interaction entre le lymphocyte et le macrophage : production de TNF, IL-1 et IL-6.

- 4^{ème} séquence : action du TNF sur les cellules mésenchymateuses de l'articulation (synoviocytes, chondrocytes et ostéoclastes) avec production de MMP. Ceci entraîne la dégradation articulaire.

- 5^{ème} séquence : action des anti-TNF (ils sont représentés par une petite « fourche » qui vient se fixer sur la molécule cylindrique du TNF : inhibition de l'action du TNF). La dégradation articulaire est alors inhibée.

Schématiquement, on montre l'action des anti-TNF, qui par une simple interaction antigène anticorps, empêche la fixation du TNF sur son récepteur, empêchant ainsi ses effets délétères. Pour des raisons de compréhension, la distinction entre les deux types d'anti-TNF ne sera pas décrite. En effet, il aurait été trop fastidieux sur le CD-ROM de rentrer dans le détail des structures des anti-TNF. On rappelle que celui-ci se doit d'être simple et concis.

- Anti-TNF α > Utilisation déviante ?

Dans ce chapitre, nous tentons de mettre en évidence l'implication du TNF dans l'exercice physique. Ainsi, le tableau de dosage des cytokines apparaît en premier, puis il est suivi dans une page suivante, toujours accessible d'un clic, du graphique de cinétique d'apparition de ces mêmes cytokines.

Sur l'écran suivant, nous présentons à l'apprenant, l'implication du TNF dans le métabolisme musculaire, et de l'implication de l'IL-6 dans le syndrome de surentraînement. Il est ensuite proposé à l'utilisateur de visualiser une animation sur les lésions musculaires et le surentraînement.

Ainsi, l'utilisateur peut visualiser une cellule musculaire avec tous ces composants (noyau, membrane, myofibrilles, mitochondries). Par de simples clics, l'apprenant peut enchaîner toutes les étapes cellulaires (décrites précédemment dans la 2^{ème} partie) qui conduisent à la production de TNF. Pour des raisons de réalisations, nous n'avons pas intégré les anti-TNF dans cette séquence. Il semblait important de montrer la production de TNF lors de l'exercice, l'action des anti-TNF étant déjà décrite dans l'animation précédente.

CONCLUSION

Passionné de sports et acteur de santé, je me suis tout naturellement intéressé au problème de dopage. Cette lutte incessante doit progresser pour faire tomber les tricheurs et aussi éviter une morbidité trop importante liée à la prise de substances dopantes. Conscient que ce fléau existe depuis longtemps et continuera d'exister malheureusement, j'ai essayé d'apporter ma pierre à l'édifice, car il ne faut pas baisser les bras dans cette lutte. Pour ma part, il me semble évident que le plus important est d'éduquer les jeunes adolescents afin de leur démontrer les dangers qu'ils prennent en ayant recours au dopage. De plus, les valeurs éthiques véhiculées par le sport ne doivent pas être mise à mal par quelques tricheurs voulant gagner à tous prix.

Ainsi, dans cette thèse, j'ai tenté de mettre en évidence la potentielle utilisation des anti-TNF α comme substances dopantes : ce CD-Rom permettra-t-il d'étendre l'action de prévention contre dopage : seul l'avenir et des recherches approfondies pourront infirmer ou confirmer cette hypothèse.

Liste des figures

- Figure 1 : Profil d'analyse d'un nouveau corticoïde
- Figure 2 : Financement de l'AMA
- Figure 3 : Evolution du nombre de cas positifs par année
- Figure 4 : Substances les plus détectées lors des contrôles antidopage
- Figure 5 : Répartition des cas positifs suivant les sports
- Figure 6 : Présentation et apprêtement de l'antigène.
- Figure 7 : Les éléments du phénomène inflammatoire
- Figure 8 : Relation entre cytokines inflammatoires : IL-1, IL-6 et TNF α
- Figure 9 : Activités de l'IL-6
- Figure 10 : Médiateurs induits par l'IL-1
- Figure 11 : Séquence protéique du TNF-alpha membranaire
- Figure 12 : Séquence protéique du TNF-alpha soluble
- Figure 13 : Structure enroulée du monomère TNF α
- Figure 14 : Représentation 3D du trimère TNF α
- Figure 15 : Représentation 3D du récepteur p55
- Figure 16 : Actions sur TNF α sur ces cellules cibles.
- Figure 17 : Voie de transduction du signal intracellulaire du TNF α
- Figure 18 : Actions du TNF alpha sur ces cellules cibles
- Figure 19 : Déséquilibre entre cytokines inflammatoires et anti-inflammatoires
- Figure 20 Représentation de l'infliximab
- Figure 21 : Représentation de l'étanercept
- Figure 22 : Patients répondeurs selon ACR 20 % à 54 semaines
- Figure 23 : Résultats de l'étude TEMPO (xx)
- Figure 24 : Cinétique d'apparition des tuberculoses sous infliximab
- Figure 25 : Profil représentant la réponse cytokinique suite à un stress
- Figure 26 : Infiltration de cellules mononuclées dans le muscle

Liste des tableaux

Tableau 1 : Composition du CPLD au 23 sept 2004

Tableau 2 : Evolution des contrôles antidopage en France

Tableau 3 : Acteurs de la réponse immunitaire

Tableau 4 : Liste partielle des gènes inductibles par le NFkB

Tableau 5 : Autres infections opportunistes sous infliximab

Tableau 6 : Dosage des cytokines avant et après un marathon.

BIBLIOGRAPHIE

1-Allain P.

Les médicaments – CdM édition – Novembre 2000 – 500 pages

2-Amoretti R, Monod H, Rodineau J

Médecine du Sport pour le praticien – Edition Masson – 2000 – 489 pages

3-Beglinger C.

Blocage du TNF- α comme concept thérapeutique de la maladie de Crohn

Forum Médecine Suisse – Gastroentérologie - No51/52 - 19 décembre 2001.

4-Bigard A.X

Lésions musculaires induites par l'exercice et le surentraînement - Science et Sport - 2001

5-Bigard A.X

Réponse du muscle à l'exercice et récupération – Science et Sport 2004 ; 16 : 204

6-Bizon F.

Contribution du pharmacien dans la lutte contre le dopage et la toxicomanie

Thèse de Pharmacie – 1997 – 210 pages

7-Cavaillon JM

Les cytokines - Masson – 1996 - 432 pages.

8-Chennaoui M. et al

La fatigue : mécanisme et conséquence – Science et sport 2004 ; 19 : 270-279

9-Combes B.

Inflammation et destruction articulaire au cours de la PR, quelles relations ?

Presse médicale 1998, 27(10) ;481-83

10-Conseil de Prévention et de Lutte contre le Dopage

Rapport d'activité de Juin 1999 à Décembre 2003 – Février 2004 – 83 pages

11-De Mondenard J-P.

Dictionnaire du dopage : Substances, procédés, conduites, dangers - Edition Masson – 2004 – 1237 pages

12-CFES et MILDT

Drogues et dépendances, le livre d'information– 2001 – 146 pages

13-Ehrenberg A.

Du dépassement de soi à l'effondrement physique – Esprit – Janvier 1999

14-Ecks M. J., Sprang S R

The Structure of Tumor Necrosis Factor-alpha at 2.6 Å Resolution

The journal of biological chemistry vol. 264, 17595-17605 - 1980

15-Fautrel B., Cherin P.

Intérêt des molécules anti-TNF- α dans les maladies inflammatoires et infectieuses
Rev Méd Interne 2000 ; 21 : 872-88

16-Fondation Sport Santé

Le Sport pour la Santé – Brochure d'informations - 2004

17-Fondation Sport Santé

« Le dopage et le sport : ça nous intéresse ! » - 2003 – 81 pages

18-Janeway C., Travers P.

Immunobiologie – De Boeck Université – Edition 2003 - 582 pages

19-Kaiser M-J et Sany J.

Agents anti-TNF α dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde
Annales de médecine interne 2002, 153(1):34-40

20-Lanoue S.

La révolution est en marche – Triathlète Mag – Mai 2005

21-Laure P.

Dopage et Société – Edition Ellipse – 2000

22-Laure P.

Le dopage – Edition presses universitaires de France – 1995 – 220 pages

23-Laure P.

Du concept de conduite dopante - La fièvre du dopage - Collection Mutations – 2000
214 pages

24-Lasne F. et al.

« Genetic Doping with erythropoietin cDNA in primate muscle is detectable. »
MOLECULAR THERAPY - Aout 2004.

25-Le Noé O.

L'esprit de la loi – La fièvre du dopage - Collection Mutations – 2000 -214 pages

26-Male D.

Immunology, An illustrated outline, Third Edition – De Boeck Université – 1998 – 129 pages

27-Mariette X.

Inhibiteurs du TNF-alpha en 2002 : effets indésirables, surveillance, nouvelles indications en dehors de la polyarthrite rhumatoïde et des spondylarthropathies
Revue du Rhumatisme - 2002 ; 69 : 982-91

28-Mariette X.

Biothérapies émergentes dans la polyarthrite rhumatoïde
Revue du Rhumatisme – 2004 ;71 : 848–853

29-Masek F.

La polyarthrite rhumatoïde et sa prise en charge médicamenteuse : l'essor des biothérapies
Thèse de Pharmacie – 2004 - 149 pages

30-Menthéour E.

Secret défonce. - JC Lattès - 1999 - 191 pages.

31-Meyer O.

Sports, exercice et système immunitaire – Rapport congrès « Sport et Appareil locomoteur»
Janvier 2005 – 10 pages

32-Ministère de la Jeunesse et des Sports

Loi n°99-223 du 23 mars 1999 relative à la protection des sportifs et à la lutte contre le
dopage, J.O du 24 mars 1999

33-Miossec P.

Cytokines et polyarthrite rhumatoïde : de la physiopathologie au traitement.
La lettre du rhumatologue novembre 2000, supplément au n° 266

**34-Mohan N.B., Edwards E.T., Cupps T.R., Oliviero P.J., Sandberg G., Crayton H.,
Richert J.R.**

Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory arthritides
Arthritis Rheum., 2001 ; 44 : 2862-9.

35-Morel J., Berenbaum F.

Les voies de signalisation intracellulaire : de nouvelles cibles thérapeutiques dans la
polyarthrite rhumatoïde – Revue du rhumatisme – 2004 ; 71 : 1104-1113.

36-Moreland L.

Long term safety and efficacy of Etanercept in patient with Rheumatoid Arthritis
The journal of Rheumatology 2001, 28 : 1238-44

37-Okada M., Kitahara M., Kishimoto S.

IL-6 functions as a killer helper factor in the in vitro induction of cytotoxic T cells
Journal of Immunology-1988.

38-Ostrowki K et al.

Evidence that interleukin-6 is produced in human skeletal muscle during prolonged running
Journal of Physiology – 1998 – 508 – 949-53

39-Peretti-Watel P., Pruvost J., Guagliardo V., Guibbert L., Verger P., Obadia Y.

Attitudes à l'égard du dopage parmi les jeunes sportifs de la région PACA
Sciences et Sport – 2005

40-Pillard F., Grosclaude P., Navarro F., Godeau E. , Rivière D.

Pratique sportive et conduite dopante d'un échantillon représentatif des élèves de Midi-
Pyrénées – Sciences et Sports - 2002

41-Pineau A.

Cours de 1^{ère} Année : Culture Générale : Dopage – 2004

42-Raphaël S. et A-M.

2008, le podium génétique – Sciences et Avenir – Août 2002

43-Revillard J-P.

Immunologie – De Boeck Université – 4^{ème} édition - 2001– 595 pages

44-Robson P. J.

Elucidating the Unexplained Underperformance Syndrome in Endurance Athlete The IL-6 Hypothesis – Sports Med 2003 – 11 pages

45-Roland F.

Nandrolone et dopage – Thèse de Pharmacie – 1999 – 176 pages

46-Roitt I., Brostoff J., Male D.

Immunologie 4^e édition – De Boeck Université – 1997

47-Sandborn W.J

An engineered human antibody to TNF (CDP571) for active Crohn's disease : a randomized double blind placebo controlled trial - Gastroenterology 2001 ; 120 :1330-1338

48-Sany J.

La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte Paris, John Libbey Eurotext, 1999.

49- Sany J.

Traitement de la polyarthrite rhumatoïde
Revue du praticien 2003 ; 53(16) : 1755-56.

50-Siri F.

La fièvre du dopage – Collection Mutations – 2000 – 214 pages

51-Vassali P.

The pathophysiology of TNF
Annu. Rev. Immunol. 1992, 10, 411-452

Internet

52-<http://perso.wanadoo.fr/dms.efsra/fichiers/Cytokines.pdf>

53-<http://us.expasy.org/cgi-bin/sprot-ft-details.pl?P01375@CHAIN@1@233>

54-<http://us.expasy.org/cgi-bin/sprot-ft-details.pl?P01375@CHAIN@77@233>

55-<http://www.assim.refer.org/8121prm.htm>

56-http://www.corata.org/bibliotheque/fiches_immuno/il6.pdf

57-<http://www.cpld.fr>

58-<http://www.cpld.fr/site/interieur.php?rubr=1&ssrubr=4&contenu=2>

59-<http://www.copewithcytokines.de/cope.cgi?9404> TNF-BP

60-<http://www.copewithcytokines.de/cope.cgi?009414> TNF alpha

61-<http://www.dopage.com>

62-<http://www.franceolympique.org>

63-<http://www.infectio-lille.com/recherche/dea/2001/cavaillon2.pdf>

64-<http://www.jeunesse-sports.gouv.fr/>

65-<http://www.medinfos.com/principales/fichiers/pm-hep-crohn.shtml>

66-<http://www.medinfos.com/principales/fichiers/pm-rhu-polyarthrhum.shtml>

67-<http://www.olympic.org/>

68-http://www.oncoimmunology.ru/lectures/CRI_Nedospasov_lecture3.ppt

69-<http://www.theriaque.org>

70-<http://www.univ-lille2.fr/immunologie/labo/Cours/DES/Rhumato-biothrapie.pdf>

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

72-http://www.wada-ama.org/rtecontent/document/funding_2002_fr.pdf

ANNEXES

□ Annexe n°1

Arrêté du 25 mars 2005 modifiant l'arrêté du 20 avril 2004 modifié relatif aux substances et aux procédés mentionnés à l'article L. 3631-1 du code de la santé publique

LISTE DE RÉFÉRENCE DES CLASSES PHARMACOLOGIQUES DE SUBSTANCES DOPANTES ET DE PROCÉDÉS DE DOPAGE INTERDITS

I. - Classe des substances interdites en permanence (en et hors compétition)

Classe S.1 - Agents anabolisants

Les substances interdites appartenant à la classe S.1 comprennent :

1. Stéroïdes anabolisants androgènes

a) Les stéroïdes anabolisants androgènes exogènes (1) incluent, sans s'y limiter :

18a-homo-17b-hydroxyestr-4-en-3-one ; bolastérone ; boldénone ; boldione ; calustérone ; clostébol ; danazol ; déhydrochlorométhyl-testostérone ; delta1-androstène-3,17-dione ; delta1-androstènediol ; delta1-dihydro-testostérone ; drostanolone ; éthylestrénol ; fluoxymestérone ; formébolone ; furazabol ; gestrinone ; 4-hydroxytestostérone ; 4-hydroxy-19-nortestostérone ; mestanolone ; mestérolone ; méténolone ; méthandiénone ; méthandriol ; méthyl-diénonolone ; méthyltriénonolone ; méthyltestostérone ; mibolérone ; nandrolone ; 19-norandrostènediol ; 19-norandrostènedione ; norboléthone ; norclostébol ; noréthandrolone ; oxabolone ; oxandrolone ; oxymestérone ; oxymétholone ; quinbolone ; stanozolol ; stenbolone ; tétrahydrogestrinone ; trenbolone et autres substances possédant une structure chimique similaire ou des effets biologiques similaires.

b) Les stéroïdes anabolisants androgènes endogènes (2) incluent :

Androstènediol (androst-5-ène-3 β ,17 β -diol) ; androstènedione (androst-4-ène-3,17-dione) ; déhydroépiandrostérone (DHEA) ; dihydrotestostérone ; testostérone, et les métabolites ou isomères suivants : 5a-androstane-3a, 17a-diol ; 5a-androstane-3a,17b-diol ; 5a-androstane-3b,17a-diol ; 5a-androstane-3b,17b-diol ; androst-4-ène-3a,17a-diol ; androst-4-ène-3a,17b-diol ; Androst-4-ène-3b,17a-diol ; androst-5-ène-3a,17a-diol ; androst-5-ène-3a,17b-diol ; androst-5-ène-3b,17a-diol ; 4-androstènediol (androst-4-ène-3b,17b-diol) ; 5-androstènedione (androst-5-ène-3,17-dione) ; épi-dihydrotestostérone ; 3a-hydroxy-5a-androstan-17-one ; 3b-hydroxy-5a-androstan-17-one ; 19-norandrostérone ; 19-norétiocholanolone.

Dans le cas d'une substance interdite (selon la liste ci-dessus) pouvant être produite naturellement par le corps, un échantillon sera considéré comme contenant cette substance interdite si la concentration de la substance interdite ou de ses métabolites ou de ses marqueurs et/ou tout autre support pertinent dans l'échantillon du sportif s'écarte suffisamment des valeurs normales trouvées chez l'homme pour qu'une production endogène normale soit improbable. Un échantillon ne sera pas considéré comme contenant une substance interdite si le sportif prouve que la concentration de substance interdite ou de ses métabolites ou de ses marqueurs et/ou tout autre rapport pertinent dans l'échantillon du sportif est attribuable à un état physiologique ou pathologique.

Dans tous les cas, et quelle que soit la concentration, le laboratoire rendra un résultat d'analyse anormal si, en se basant sur une méthode d'analyse fiable, il peut démontrer que la substance interdite est d'origine exogène. Si le résultat de laboratoire n'est pas concluant et qu'aucune concentration décrite au paragraphe ci-dessus n'est mesurée, une investigation plus approfondie est effectuée, comme la comparaison avec des profils stéroïdiens de référence, s'il existe de sérieuses indications d'un possible usage d'une

substance interdite.

Si le laboratoire a rendu un rapport testostérone/épitestostérone (T/E) supérieur à quatre (4) pour un (1) dans l'urine, une investigation complémentaire est obligatoire afin de déterminer si le rapport est dû à un état physiologique ou pathologique, sauf si le laboratoire rapporte un résultat d'analyse anormal basé sur une méthode d'analyse fiable, démontrant que la substance interdite est d'origine exogène. En cas d'investigation, celle-ci comprendra un examen de tous les contrôles antérieurs et/ou subséquents. Si les contrôles antérieurs ne sont pas disponibles, le sportif devra se soumettre à un contrôle inopiné au moins trois fois pendant une période de trois mois. Si le sportif refuse de collaborer aux examens complémentaires, son échantillon sera considéré comme contenant une substance interdite.

2. Autres agents anabolisants

Les autres agents anabolisants incluent sans s'y limiter : Clenbutérol, zéranol, zilpatérol.

Classe S.2 - Hormones et substances apparentées

Les substances interdites appartenant à la classe S.2 comprennent les substances suivantes, y compris d'autres substances possédant une structure chimique similaire ou des effets biologiques similaires, et leurs facteurs de libération :

- érythropoïétine (EPO)
- hormone de croissance (hGH), facteur de croissance analogue à l'insuline (IGF-1), facteurs de croissance mécanique (MGFs)
- gonadotrophines (hCG, LH) ;
- insuline
- corticotrophines.

A moins que le sportif puisse démontrer que la concentration était due à un état physiologique ou pathologique, un échantillon sera considéré comme contenant une substance interdite (selon la liste ci-dessus) lorsque la concentration de substance interdite ou de ses métabolites ou de ses marqueurs et/ou de tout autre rapport pertinent dans l'échantillon du sportif est supérieur aux valeurs normales chez l'humain et qu'une production endogène normale soit improbable. En outre, la présence de substances possédant une structure chimique similaire ou des effets biologiques similaires, de marqueur(s) diagnostique(s) ou de facteurs de libération d'une hormone apparaissant dans la liste ci-dessus, ou de tout autre résultat indiquant que la substance détectée est d'origine exogène (1), sera rapportée comme un résultat d'analyse anormal.

Classe S.3 - Bêta-2 agonistes

Tous les bêta-2 agonistes, y compris leurs isomères D- et L-, sont interdits. Cependant, le formotérol, le salbutamol (3), le salmétérol et la terbutaline sont permis par inhalation seulement pour prévenir et/ou traiter l'asthme et l'asthme ou bronchoconstriction d'effort. Une justification médicale délivrée conformément à l'article 4 est requise.

Classe S.4 - Agents ayant une action antioestrogène

Les classes suivantes de substances antioestrogéniques sont interdites :

- inhibiteurs de l'aromatase, incluant sans s'y limiter : anastrozole, létrozole, aminogluthétimide, exémestane, formestane, testolactone ;
- modulateurs sélectifs des récepteurs aux oestrogènes, incluant sans s'y limiter : raloxifène, tamoxifène, torémifène ;

- autres substances anti-oestrogéniques, incluant sans s'y limiter : clomifène, cyclofénil, fluvestrant.

Classe S.5 - Diurétiques et autres agents masquants

Les diurétiques et autres agents masquants sont interdits. Les agents masquants incluent, sans s'y limiter : Diurétiques, épitestostérone, inhibiteurs de l'alpha-réductase (par exemple, dutastéride et finastéride), probénécide, succédanés de plasma (par exemple, albumine, dextran, hydroxyéthylamidon).

Les diurétiques incluent : Acétazolamide, acide étacrynique, amiloride, bumétanide, canrénone, chlortalidone, furosémide, indapamide, métolazone, spironolactone, thiazides (par exemple, bendrofluméthiazide, chlorothiazide, hydrochlorothiazide), triamtérène et autres substances possédant une structure chimique similaire ou des effets biologiques similaires.

II. - Procédés interdits en permanence (en et hors compétition)

Les procédés suivants sont interdits :

M.1 - Amélioration du transfert d'oxygène

a) Dopage sanguin : le dopage sanguin est l'utilisation de produits sanguins autologues, homologues ou hétérologues, ou de globules rouges de toute origine dans un autre but que pour un traitement médical justifié.

b) L'amélioration artificielle de la consommation, du transport ou de la libération d'oxygène, incluant sans s'y limiter les produits chimiques perfluorés, l'éfaproxiral (RSR 13) et les produits d'hémoglobine modifiée (par exemple, les substituts de sang à base d'hémoglobine, les produits à base d'hémoglobines réticulées).

M.2 - Manipulation chimique et physique

La falsification ou la tentative de falsification dans le but d'altérer l'intégralité et la validité des échantillons recueillis lors des contrôles antidopage est interdite. Cette catégorie comprend, sans s'y limiter, les perfusions intraveineuses (4), la cathérisation, la substitution et/ou l'altération de l'urine.

M.3 - Dopage génétique

L'utilisation non thérapeutique de cellules, gènes, éléments génétiques, ou de la modulation de l'expression génique, ayant la capacité d'augmenter la performance sportive, est interdite.

III. - Classes des substances et procédés interdits en compétition

Outre les classes S.1 à S.5 et M.1 à M.3 définies ci-dessus, les classes suivantes sont interdites en compétition :

Classe S.6 - Stimulants

La classe S.6 comprend les substances interdites suivantes, ainsi que leurs isomères optiques (L et D) lorsqu'ils s'appliquent :

Adrafinil, amfépramone, amiphénazone, amphétamine, amphétaminil, benzphétamine, bromantan, carphédone, cathine (5), clobenzorex, cocaïne, diméthylamphétamine, éphédrine (6), éthylamphétamine, étiléfrine, famprofazone, fencamfamine, fencamine, fénétylline, fenfluramine, fenproporex, furfénorex, méfénorex, méphentermine, mésocarbe, méthamphétamine, méthylamphétamine, méthylènedioxyamphétamine, méthylènedioxyméthamphétamine, méthyléphédrine (6), méthylphénidate, modafinil, nicéthamide, norfenfluramine, parahydroxyamphétamine, pémoline, phendimétrazine, phenmétrazine, phentermine, prolintane, sélégiline, strychnine et autres substances possédant une structure chimique similaire ou des effets biologiques similaires.

Les substances figurant dans le Programme de surveillance 2005 (bupropion, caféine,

phényléphrine, phénylpropanolamine, pipradol, pseudoéphédrine, synéphrine) ne sont pas considérées comme des substances interdites. L'adrénaline, associée à des agents anesthésiques locaux, ou en préparation à usage local (par exemple, par voie nasale ou ophtalmologique), n'est pas interdite.

Classe S.7 - Narcotiques

Les substances interdites appartenant à la classe S.7 sont :

Buprénorphine, dextromoramide, diamorphine (héroïne), fentanyl et ses dérivés, hydromorphone, méthadone, morphine, oxycodone, oxymorphone, pentazocine, péthidine.

Classe S.8 - Cannabinoïdes

Les cannabinoïdes (par exemple, le haschisch, la marijuana) sont interdits.

Classe S.9 - Glucocorticostéroïdes

Tous les glucocorticostéroïdes sont interdits lorsqu'ils sont administrés par voie orale, rectale, intraveineuse ou intramusculaire. Leur utilisation nécessite une justification médicale délivrée conformément à l'article 4. Toute autre voie d'administration nécessite une justification médicale délivrée conformément à l'article 4. Les préparations cutanées ne sont pas interdites.

IV. - Classes des substances interdites dans certains sports

Classe P.1 - Alcool

L'alcool (éthanol) est interdit en compétition seulement dans les sports suivants. La détection sera effectuée par éthylométrie et/ou analyse sanguine. Le seuil de violation est indiqué entre parenthèses. Aéronautique (FAI) (0,20 g/l). Automobile (FIA) (0,10 g/l). Billard (WCBS) (0,20 g/l). Boules (CMSB) (0,10 g/l). Karaté (WKF) (0,10 g/l). Motocyclisme (FIM) (0,00 g/l). Pentathlon moderne (UIPM) (0,10 g/l) pour les épreuves comprenant du tir. Ski (FIS) (0,10 g/l). Tir à l'arc (FITA) (0,10 g/l).

Classe P.2 - Bêta-bloquants

A moins d'indication contraire, les bêta-bloquants sont interdits en compétition seulement dans les sports suivants : Aéronautique (FAI), automobile (FIA), billard (WCBS), bobsleigh (FIBT), boules (CMSB), bridge (FMB), curling (WCF), échecs (FIDE), gymnastique (FIG), lutte (FILA), motocyclisme (FIM), natation (FINA) en plongeon et nage synchronisée, pentathlon moderne (UIPM) pour les épreuves comprenant du tir, quilles (FIQ), ski (FIS) pour le saut à skis et le snowboard free style, tir (ISSF) (aussi interdits hors compétition), tir à l'arc (FITA) (aussi interdits hors compétition), voile (ISAF) pour les barreaux seulement. Les bêta-bloquants incluent sans s'y limiter : Acébutolol, alprénolol, aténolol, bétaxolol, bisoprolol, bunolol, cartéolol, carvedilol, céliprolol, esmolol, labétalol, lévobunolol, métipranolol, métoprolol, nadolol, oxprénolol, pindolol, propranolol, sotalol, timolol.

(1) Le terme « exogène » désigne une substance qui ne peut pas être produite naturellement par l'organisme humain.

(2) Le terme « endogène » désigne une substance qui peut être produite naturellement par l'organisme humain.

(3) Même si une justification médicale conformément à l'article 4 est accordée, si le laboratoire a rapporté une concentration de salbutamol (libre plus glucuronide) supérieure à 1 000 nanogrammes par millilitre d'urine, ce résultat sera considéré comme un résultat d'analyse anormal jusqu'à ce que le sportif prouve que ce résultat anormal est consécutif à l'usage thérapeutique de salbutamol par voie inhalée.

(4) Les perfusions intraveineuses sont interdites, excepté dans le cadre légitime d'un traitement médical aigu.

(5) La cathine est interdite quand sa concentration dans l'urine est supérieure à 5 microgrammes par millilitre.

(6) L'éphédrine et la méthyléphédrine sont interdites quand leur concentration respective dans l'urine est supérieure à 10 microgrammes par millilitre

Annexe n°2

Les Antennes Médicales de Prévention et de Lutte contre le Dopage

AMPLD - ANTILLES

FORT-DE-FRANCE

CHU Pierre Zobda Quitman (CHU de Fort de France)

La Meynard 97200 Fort-de-France

Tel : 05 96 55 20 00

AMPLD - AQUITAINE

BORDEAUX

CHU Bordeaux, Hôpital Saint Marc

91 cours d'Albret 33000 Bordeaux

Tel : 05 56 79 47 14

AMPLD – AUVERGNE

CLERMONT - FERRAND

Centre médico-psychologique B

CHU Gabriel Montpied 58 boulevard Montalembert

63300 Clermont-Ferrand

Tel : 04 73 750 750

Consultation : lundi et mercredi de 17h à 20h

AMPLD - BASSE NORMANDIE

CAEN

CHU Caen

Avenue côte de nacre 14033 Caen, cedex

Tel : 02 31 06 51 25

Horaires tél : du lundi au vendredi de 8h30 à 12h et de 14h à 17h

Consultation : mardi et jeudi 16h30 - 19h30

AMPLD – BOURGOGNE

DIJON

CHU Dijon, Hôpital général

3 rue du Faubourg Raines BP 1519

21033 Dijon cedex

Tel : 03 80 29 30 31

Horaires tél : 9 à 17 h

Consultation : lundi et vendredi de 14 à 18 h

AMPLD - BRETAGNE**RENNES**

CHU Pontchaillou

Rue Le Gaillou 35033 Rennes cedex

Tel : 02 99 28 37 82

Horaires tél : 9 à 17 h

AMPLD – CENTRE**ORLEANS**

CHR Orléans

1 Rue Porte Madeleine 45032 Orléans Cedex

Tel : 02 38 74 42 71

Horaires tél : lundi au vendredi de 13h30 à 16h30

Consultation : mercredi et vendredi 16h30 - 19h

AMPLD - CHAMPAGNE ARDENNE**REIMS**

CHU Reims

Rue de Sébastopol 51100 Reims

Tel : 03 26 78 41 11

AMPLD - FRANCHE-COMTE**BESANCON**

CHU St Jacques - Service d'EFR et médecine du sport

2, place St Jacques

25030 Besançon cedex

Tel : 03 81 21 86 86

AMPLD - HAUTE-NORMANDIE**ROUEN**

CHU Rouen - Laboratoire de pharmacologie

1, rue Germont

76031 Rouen

Tel : 02 32 88 90 30

AMPLD - ILE DE France**VILLEJUIF**

Hôpital Paul Brousse

12 Avenue Paul Vaillant Couturier 94800 Villejuif

Tel : 01 45 59 69 69

Horaires tél : tous les jours de 9h à 12h30

Consultation : mercredi de 14 à 18h et sur RDV

AMPLD - LANGUEDOC-ROUSSILLON**MONTPELLIER**

CHU Montpellier – Hôpital Lapeyronie
Service de pharmacologie médicale et toxicologie
34295 Montpellier
Tel : 04 67 33 67 57

AMPLD - LA RÉUNION

SAINT DENIS
CHD Félix Guyon
Bellevue 97405 Saint Denis cedex
Tel : 02 62 90 56 09
Horaires tél : lundi au vendredi de 8h à 16h
Consultation : lundi et vendredi de 14 à 16 h

AMPLD – LIMOUSIN

LIMOGES
CHU Dupuytren
2 avenue Martin Luther King 87042 Limoges cedex
Tel : 05 55 058 058
Horaires tél : du lundi au vendredi de 8h30 à 17h
Consultation : lundi et jeudi de 14h à 17h; mercredi de 9h à 12h

AMPLD – LORRAINE

VANDOEUUVRE
CHU Nancy Brabois
Rue du Morvan
54500 Vandoeuvre Cedex
Tel : 03 83 15 48 88
Consultation : mercredi et vendredi matin

AMPLD - MIDI PYRÉNÉES

TOULOUSE
Pr Jean Louis Montastruc AMPLD
37 allées Jules Gesde 31073 Toulouse cedex
Tel : 05 61 77 79 83
Horaires tél : tous les matins de 9h à 13h
Consultation : jeudi après-midi de 15h à 18h30

AMPLD - NORD PAS DE CALAIS

LILLE
CHRU Lille
Clinique de la Charité 57 bd de Metz
59037 LILLE cedex
Tel : 03 20 44 60 98

AMPLD - POITOU-CHARENTES

POITIERS
CHU Poitiers

Pavillon Beauchant, Rue de la militerie
86000 Poitiers
Tel : 05 49 44 46 80
Horaires tél : lundi et mercredi de 17 à 20 h
Consultation : lundi et mercredi de 17 à 20 h

AMPLD – PACA

MARSEILLE

CAP, hôpital Salvador 249 bd Ste marguerite
BP 51 13274 Marseille cedex 9
Tel : 04 91 74 00 65
Permanence téléphonique : tous les jours
Consultation : mercredi toute la journée et vendredi matin

NICE

Hôpital Pasteur 30 avenue de la voie romaine
BP 69 06002 Nice cedex 1
Tel : 04 92 03 81 28
Horaires tél : lundi/mercredi/samedi de 8h30-12h30; mardi/jeudi de 8h30 à 17h00
Consultation : tous les jours sur RDV

AMPLD - PAYS DE LA LOIRE

NANTES

AMCD

9 bis, rue de Bouillé 44000 Nantes
Tel : 02 40 20 66 40
Consultation : mardi après-midi et jeudi matin

AMPLD – PICARDIE

AMIENS

CHU d'Amiens
Place Victor Pauchet 80054 Amiens
Tel : 03 22 66 89 49

AMPLD - RHONE ALPES

GRENOBLE

CHU de Grenoble
UF de Médecine du sport, BP 217 38043 Grenoble CEDEX 9
Tel : 04 76 76 93 03

LYON

Hôpital Edouard Herriot, Pavillon A,
3, place d'Arsouval
69437 Lyon CEDEX 3
Tel : 04 72 11 91 01
Horaires tél : du lundi au vendredi de 8h à 17h30
Consultation : vendredi matin ou sur RDV

SAINT ETIENNE

CHU de Saint-Etienne, Hôpital Bellevue
42055 Saint-Etienne CEDEX
Tel : 04 77 12 73 73
Horaires tél : du lundi au vendredi de 8h à 16h30
Consultation sur RDV

Annexe n°3
Notification de convocation au contrôle anti-dopage (2)

Annexe n°4
Liste des laboratoires agréés par le CIO

PAYS	VILLE	CHEF DU LABORATOIRE	ADRESSE
AUSTRALIE □	Sydney	Dr. Rymantas Kazlauskas □	ASDTL - Sydney □ National Measurement Institute □ 1 Suakin Street □ AU - Sydney, NSW 2073 □ Australia □ Tel.: (61.2) 94 49 01 11 □ □ E-mail: ray.kazlauskas@measurement.gov.au
AUTRICHE □	Seibersdorf	Dr. Günter Gmeiner □	ARC Seibersdorf Research GmbH Doping Control Laboratory □ AT - 2444 Seibersdorf □ Austria □ Tel.: (43) 50550 3539 □ □ E-mail: guenter.gmeiner@arcs.ac.at
BELGIQUE □	Ghent	Prof. Dr. F.T. Delbeke □	DoCoLab Universiteit Gent-UGent □ Technologiepark 30 □ B-9052 Zwijnaarde □ Belgium □ Tel.: (32.9) 331 32 90 □ □ E-mail: frans.delbeke@UGent.be
BRESIL □	Rio De Janeiro	Prof. Dr. Francisco □ Radler De Aquino Neto □	LAB DOP - LADETEC / IQ - UFRJ □ Rio de Janeiro Doping Control Laboratory Centro de Tecnologia-Bloco A □ Sala 607 □ Ilha do Fundão-Cidade Universitária □ RJ - 21949- 900 Rio de Janeiro □ Brazil □ Tel.: (55.21) 2562 7130 – 2562 7134 □ E-mail: ladetec@iq.ufrj.br
CANADA □	Montréal	Prof. Christiane Ayotte	INRS - Institut Armand-Frappier □ 245, boulevard Hymus □ Pointe-Claire □ Québec H9R 1G6 □ Canada □ Tel.: (1.514) 630 88 06 □ E-mail: christiane.ayotte@iaf.inrs.ca
CHINE □	Pékin	Dr. Moutian Wu □	China Doping Control Center □ National Research Institute of Sports Medicine □ 1, An Ding Road □ CN – Beijing Tel.: (86.10) 64 98 05 25 E-mail: moutianw@public.bta.net.cn
COLOMBIE □	Bogota	Dr. Gloria Gallo Isaza	Laboratorio de Control al Dopaje Coldeportes Nacional □ Calle 63 No. 47-06 □ CO – 7652 Bogotá Tel.: (57.1) 608 33 16 □ E-mail: ggallo@coldeportes.gov.co □
CUBA □	La Havane	Dr. M. Jose Granda Fraga □	Antidoping Laboratory □ Sports Medicine Institute □ Calle 100 esquina a Aldabo. Boyeros □ Ciudad de la Habana, □ Cuba CP 10800 □ Tel.: (537) 54 76 83 □ E-mail: antidop@inder.co.cu
REPUBLIQUE TCHEQUE □	Prague	Dr. R. Slechtova □	General Faculty Hospital □ Department of Doping Control □ Nehvizdska 8 □ CZ - 198 00 Prague 9 □ Czech Republic □ Tel./fax: (420) 281862332 □ E-mail: odkusm@mbox.vol.cz
FINLANDE □	Helsinki	Mr. Antti Leinonen □	Doping Control Laboratory □ United Laboratories Ltd – Helsinki □ Höyläämötie 14 □ FI - 00380 Helsinki □ Finland □

			Tel.: (358.9) 50 60 5442 □ □ E-mail: antti.leinonen@yhtyneetlaboratoriot.fi
FRANCE □	Paris	Pr. Jacques de Ceaurriz	LNDD 143, avenue Roger-Salengro □ F - 92290 Châtenay-Malabry □ France □ Tel.: (33.1) 46 60 28 69 □ E-mail : Direction@lndd.com
ALLEMAGNE	Cologne	Pr. Wilhelm Schanzer □	Laboratory for Doping Analysis □ German Sports University Cologne □ Carl-Diem-Weg 6 □ DE - 50933 Köln □ □ Tel.: (49.221) 498 24 920 □ □ E-mail : schanzer@biochem.dshs-koeln.de
ALLEMAGNE □	Kreischa	Pr. Klaus Müller	Institute of Doping Analysis Dresdner Strasse 12 □ DE - 01731 Kreischa b. Dresden □ □ Tel.: (49.35206) 20 60 □ E-mail: rkmuller.leipzig@t-online.de □
GRANDE BRETAGNE □	Londres	Pr. David Cowan □	Drug Control Centre □ King's College The Franklin-Wilkins Building □ 150 Stamford Street □ GB - London SE1 9NH □ Tel.: (44.20) 7848 4848 □ E-mail : david.cowan@kcl.ac.uk
GRANDE BRETAGNE	Cambridge	Mr. Steve Maynard □	Drug Surveillance Group □ HFL Newmarket Road □ Cambridge, CB7 5WW □ Tel : (44) 1638 720500 □ E-mail : SMaynard@hfl.co.uk
GRECE □	Athènes	Dr. Costas Georgakopoulos □	Doping Control Laboratory of Athens □ OAKA, Kifissias 37, □ 15123 Maroussi □ □ Tel.: (30.210) 683 4567 □ E-mail: oaka@ath.forthnet.gr
ITALIE	Rome	Dr. Francesco Botre □	Laboratorio Antidoping □ Federazione Medico Sportiva Italiana □ Largo Giulio Onesti 1 □ IT - 00197 Roma RM □ Italy □ Tel.: (39.06) 808 30 11 E-mail: francesco.botre@uniroma1.it
JAPON □	Tokyo	Dr. Makoto Ueki	Mitsubishi Kagaku Bio-Clinical Laboratories Doping control laboratory □ 3-30-1 Shimura, Itabashi-ku □ JP - Tokyo 174 - 8555 □ Japan □ Tel.: (81.3) 5994 2351 □ E-mail: wd3m-uek@asahi-net.or.jp
COREE □	Séoul	Dr. Dong-Hyun Kim □	Doping Control Center □ Korea Institute of Science □ and Technology □ P.O. Box 131 □ Cheongryang □ KR - 130-650 Seoul □ Tel.: (82.2) 958 50 65 □ E-mail: dhkim@kist.re.kr
MALAYSIE □	Penang	Dr. Aishah A. Latiff □	Doping Control Centre Penang □ Universiti Sains Malaysia □ MY - 11800 Minden, Penang □ Malaysia □ Tel.: (60.4) 659 56 05 □ E-mail: aishah@dcc.usm.my
NORVEGE □	Oslo	Pr. P. Hemmersbach	Hormone Laboratory □ Section for Doping Trondheimsveien 235 □ NO – 0514 Oslo □ Norway □ Tel: (47) 22 89 43 68 / 22 89 40 07 E-mail: Peter.Hemmersbach@farmasi.uio.no □

PORTUGAL□	Lisbonne	Prof. Xavier de la Torre□	Laboratório e Análises e Dopagem□ Instituto do Desporto de Portugal□ Av. Professor Egas Moniz□PT - 1600-190 Lisboa□Portugal□ Tel.: (351.21) 796 90 73□ E-mail: lad@idesporto.pt
POLOGNE	Varsovie	Dr. Dorota Kwiatkowska	Department of Anti-Doping Research Institute of Sport□ Trylogii 2/16□01-982 Warsaw□Poland□ Tel.: (48.22) 834 94 05□ E-mail: antydoping.dep@insp.waw.pl
AFRIQUE DU SUD	Bloemfontein	Dr. Pieter J. van der Merwe□	South African Doping Control Laboratory - Bloemfontein□ Department of Pharmacology□ University of the Free State□P.O. Box 339 (G6)□ZA - 9300 Bloemfontein □ Tel.: (27.51) 401 31 82□ □ E-mail : gnfmvpdm.md@mail.uovs.ac.za
RUSSIE□	Moscou	Dr. Grigory Rodchenkov	Antidoping Centre Moscow□ Elizavetinskii proezd, 10□RU - 107005 Moscow□Russia□ Tel.: (70.95) 261 92 22□ E-mail: mailto:agrodchen@yandex.ru
ESPAGNE□	Barcelone	Pr. Jordi Segura□	Institut Municipal d'Investigacio Medica□ Unitat de Farmacologia□ Doctor Aiguader, 80□ES - 08003 Barcelona□Spain□ Tel.: (34.93) 221 10 09□ E-mail: jsegura@imim.es
ESPAGNE□	Madrid	Dr. Agustin Francisco Rodriguez Cano□	Laboratorio de Control del Dopaje□ del Consejo Superior de Deportes□ Madrid, Spain□ c/ El Greco, s/n□ES - 28040 Madrid □ Tel.: (34.91) 589 68 90 / 88□ E-mail: agustinf.rodriguez@csd.mec.es
SUEDE□	Stockholm	Dr. Mats Garle□	Doping Control Laboratory □ Karolinska University Hospital - Huddinge□ C2-66□S-141 86 Stockholm□Sweden□ Tel.: (46.8) 58 58 10 75□ E-mail: dopinglab@karolinska.se
SUISSE□	Lausanne	Dr. Martial Saugy□	Laboratoire Suisse d'Analyse du Dopage□ Institut universitaire de médecine légale□ Rue du Bugnon 21□CH - 1005 Lausanne□ □ Tel.: (41.21) 314 73 30□ E-mail:LAD.Central@hospsv.ch□
THAILANDE□	Bangkok	Dr. T. Anukarahanonta	National Doping Control Centre□ Mahidol University New Biology Building□Rachathewe District, Rama 6 Road□TH – Bangkok 10400□ □ Tel.: (662) 3547147/(662) 3547148□ E-mail: sctan@mahidol.ac.th
TUNISIE□	Tunis	Pr. Amor Toumi□□	Laboratoire de dépistage du dopage 11, bis rue Jebel Lakhdar□1006 Bab Saadoun□TN Tel.: (216.71) 570 117□577 643□ E-mail: amor.toumi@rns.tn
TURQUIE	Ankara	Pr. M.A.Temizer	Turkish Doping Control Center Hacettepe University□TR – 06100 Ankara□Turkey□ Tel.: (90.312) 310 67 76/ (90.312) 305 21 56□ E-mail: aytekint@hacettepe.edu.tr□
ETATS-UNIS	Los Angeles	Pr. Don Catlin□	UCLA Olympic Analytical Laboratory, 2122 Granville Avenue□US - Los Angeles, CA Tel.: (1.310) 825 26 35□

			E-mail: dcatlin@ucla.edu
--	--	--	--

MAROT Mikaël Yannig Joël

LES ANTI-TNF α : NOUVELLE THERAPEUTIQUE, NOUVEAU DOPANT ?
UTILISATION DE L'EAO.

Le dopage sportif est un problème de santé publique à part entière. Il tient à chaque acteur de santé de prévenir et lutter contre ce fléau. Du fait de l'évolution constante de la recherche médicale visant à améliorer la prise en charge des pathologies, on constate une dérive de nouveaux médicaments en tant que substances dopantes. Les anti-TNF α feraient partie de ceux-là : ces biomédicaments ont été développés pour traiter en premier lieu la polyarthrite rhumatoïde. On est en droit de se demander si cette classe thérapeutique à forte activité anti-inflammatoire ne pourrait être déviée de son utilisation première par les athlètes. Ainsi, dans cette thèse, nous tenterons de montrer pourquoi l'infliximab, l'éta nercept ou l'adalimumab ont le profil de molécules dopantes. Enfin, cette thèse prend part au projet de prévention et d'information sur le dopage via le développement d'un CD-ROM d'Enseignement Assisté par Ordinateur (EAO). Les nouvelles technologies de d'information communication sont un support privilégié pour informer les professionnels de santé et/ou le grand public.

MOTS CLES : - DOPAGE SPORTIF, EAO
 - TNF
 - Infliximab, Adalimumab, Éta nercept

JURY

PRESIDENT : M. Jean Yves PETIT, Professeur de Pharmacologie
 Faculté de Pharmacie de Nantes
ASSESEURS : M. Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie
 Faculté de Pharmacie de Nantes
 Mme Michèle POTIRON-JOSSE, Maître de Conférences
 Faculté de Médecine de Nantes

Adresse de l'auteur : 74 rue d'Allonville
44000 NANTES