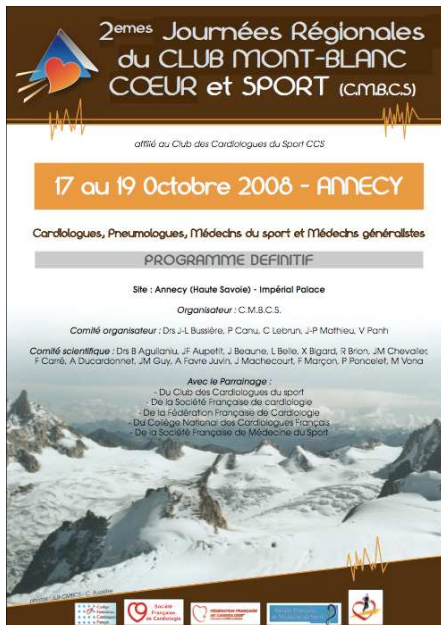




Arythmies, sport et dopage

18/10/2008

Pascal Defaye, CHU Grenoble

Tom Simpson

Un champion dans la tourmente

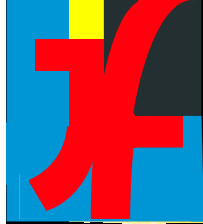


Tonedron®



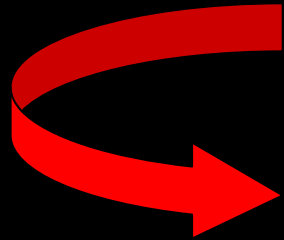
Cognac





Sport, dopage et arythmies

- ❑ Arythmies : une des causes les plus fréquentes d'inéligibilité des athlètes
- ❑ Taux de mort subite et maladies rythmiques : plus fréquentes chez l'athlète/ individus du même âge
- ❑ Identification du substrat arythmogène souvent difficile : myocardite, DAVD?? ou canalopathies
- ❑ Diagnostic encore plus compliqué car utilisation large de substances illicites potentiellement arythmogènes.
- ❑ Médicaments interdits : toute catégorie de médicaments pris dans le but :
 - d'améliorer la performance physique (**vrais agents dopants** ou **médicaments améliorant la performance**),
 - de masquer la présence de vrais agents dopants pendant les tests de contrôle (**agents masquants**)
 - d'éviter les effets secondaires hormonaux des agents dopants



- *Recommandations des Sociétés savantes et conférences de consensus*
- *Liste annuelle de la WADA (World anti-Doping Agency) :*
- *Listes des substances interdites par le CIO*

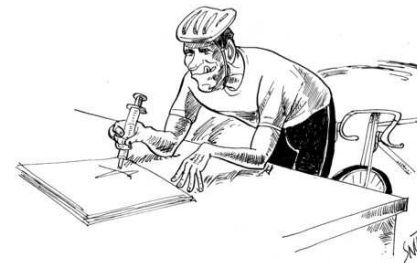
- *Estes M. Report of the NASPE policy conference on arrhythmias and the athlete. JCE 2001;12:1208-19*
- *36th Bethesda conference . Eligibility recommendation for competitive athletes with cardiovascular abnormality. JACC 2005;45:1313-75.*
- *Deligiannis A. ESC study group of sports cardiology position paper on adverse Cardiovascular effects of doping athletes. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2006; 13:687-94.*

WADA doping list of drugs affecting cardiovascular system

Prohibited in competitive sports	Prohibited in certain competitive sports	Not prohibited
Stimulants amphetamine cocaine ephedrine fencamfamin modafinil nikethamide Narcotics morphine pethidine Beta-2 agonists reproterol isoprenaline Masking drugs (diuretics) amiloride chlortalidone etacrynic acid furosemide Anabolic steroids testosterone nandrolone stanozolol metandienone Glucocorticosteroids betamethasone triamcinolone	Beta blockers atenolol bisoprolol carvedilol esmolol labetalol metoprolol pindolol propranolol sotalol	Antihypertensive drugs calcium blockers ACE Inhibitors AR Blockers Local anesthetic xylocaine Analgesics acetylsalicylic acid Cholesterol-reducing drugs fluvastatin clofibrate colestipol ezetimibe gemfibrozil atorvastatin acipimox colestyramine pravastatin simvastatin

ACE, angiotensin-converting enzyme; AR, angiotensin II type 1 receptor.

16 ÉQUIPES DU TOUR DE FRANCE SIGNENT UN "CONTRAT" ANTI-DOPAGE



Cardiac side-effects of prohibited substances

	Hyper-tension	Arrhyth-mias	LVH	CAD	MI	HF	SCD
AAS	+	+	+	+	+	+	+
hGH		+	+			+	+
EPO	+					+	
Beta-2 agonists		+			+	+	+
Diuretics		+					
Amphetamines	+	+			+	+	+
Cocaine	+	+		+	+	+	+
Ephedrine	+	+		+	+		+
Narcotics							+
Cannabinoids		+			+		+
Glucocorticosteroids	+			+			
Alcohol	+	+			+	+	+

+ Indicates an effect on a parameter; LVH, left ventricular hypertrophy; CAD, coronary artery disease; MI, myocardial infarction; HF, heart failure; SCD, sudden cardiac death; AAS, androgenic-anabolic steroids; hGH, human growth hormone; EPO, erythropoietin.

Cardiovascular effects of doping athletes. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2006; 13:687-94.

Code mondial antidopage

LISTE DES INTERDICTIONS 2008

STANDARD INTERNATIONAL

Le texte officiel de la *Liste des interdictions* sera tenu à jour par l'AMA et publié en anglais et en français. La version anglaise fera autorité en cas de divergence entre les deux versions.

Cette liste entrera en vigueur le 1^{er} janvier 2008.

Liste des interdictions 2008
22 septembre 2007



List of "prohibited substances and methods" updated by the World Anti-Doping Agency (www.wada-ama.org)

Substances and methods prohibited at all times (in and out of competition)

Prohibited substances

S1. Anabolic agents

1. Anabolic androgenic steroids (AAS)

(a) Exogenous AAS

(b) Endogenous AAS

2. Other anabolic agents, including but not limited to: clenbuterol, zeranol, zilpaterol

S2. Hormones and related substances

1. Erythropoietin (EPO)

2. Growth hormone (hGH), insulin-like growth factor (IGF-1), mechano growth factors (MGFs)

3. Gonadotrophins (LH, hCG);

4. Insulin

5. Corticotrophins.

S3. Beta-2 agonists

S4. Agents with antiestrogenic activity

S5. Diuretics and other masking agents

Prohibited methods

M1. Enhancement of oxygen transfer

M2. Chemical and physical manipulation

M3. Gene doping

Substances and methods prohibited in competition

S6. Stimulants

S7. Narcotics

S8. Cannabinoids

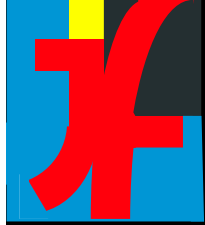
S9. Glucocorticosteroids

Substances prohibited in particular sports

P1. Alcohol

P2. Beta-blockers

www.wada-ama.org



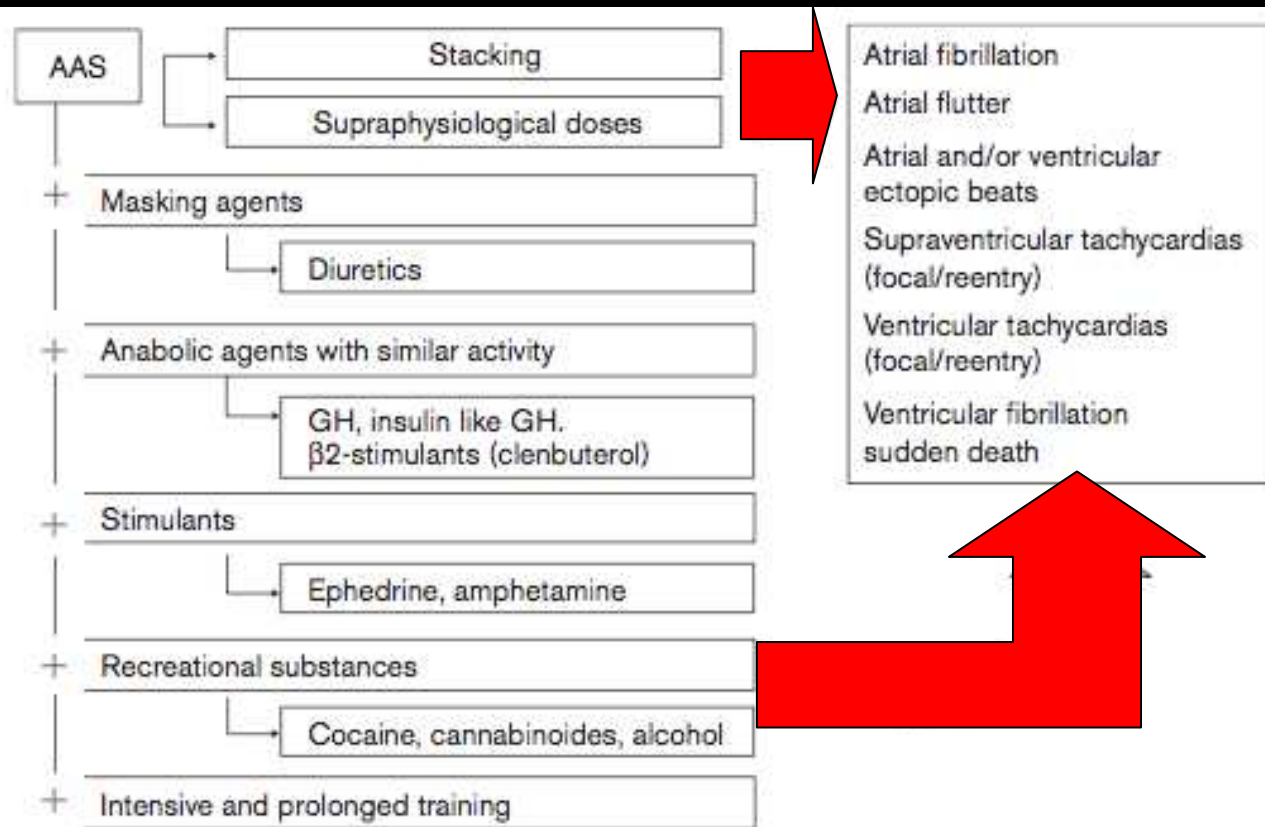
S1 :Stéroïdes anabolisants androgènes



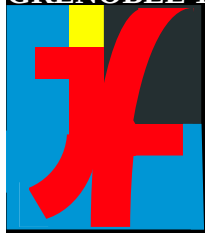
- ❑ Dérivés de la **testostérone**, per os ou IM
- ❑ Agents dopants le plus fréquent
- ❑ Action :
 - augmentation synthèse protéique
 - augmentation masse musculaire
 - augmentation niveau d'agressivité
 - recupération rapide après effort

Substances : www.wada-ama.org

- ❑ Souvent pris en association avec d'autres produits dopants



Effets arythmogènes des AAS seuls ou en association avec d'autres substances interdites, GH



S1 :Stéroïdes anabolisants androgènes

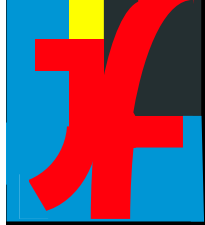
Souvent pris avec :

- ❑ **Diurétiques** : produit masquant pour les contrôles sanguins
- ❑ **Tamoxifene** : réduction gynécomastie
- ❑ **HCG** : augmente le niveau de testostérone endogène
- ❑ **GH** augmente l'effet anabolisant

Association AAS+GH  HVG

Karila T. Int J Sports Med 2004; 25:257-63

- ❑ Utilisation jusqu'à x100 niveaux thérapeutiques dans certains sports : body-building, haltérophilie
- ❑ « stacking » : combinaison de plusieurs AAS



S1 :Stéroïdes anabolisants androgènes

□ Effets secondaires cardiaques:

- embolies cérébrales à point de départ cardiaque
- IdM à coronaire saines
- Myocardiopathie dilatée
- HVG incomplètement réversible
- mort subite pendant l'effort (HVG, myocardite)

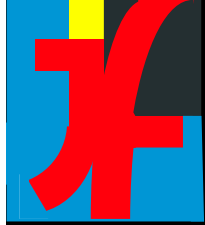
La plupart des évènements graves : « bodybuilders », « powerlifters » (levé de barre)

□ Physiopathologie des évènements rythmiques : multiples lié aux anomalies cardiaques secondaires à la prise d'AAS

- anomalies cardiomyocytes, nécrose, infiltrats inflammatoires, fibrose, hypertrophie

Sullivan ML. The cardiac toxicity of anabolic steroids. Prog Cardiovasc Dis 1998; 41:11-15.

*Dhar R. Cardiovascular toxicities of performance-enhancing substances in sports.
Mayo Clin Proc 2005; 80:1307-1315.*



S1 :Stéroïdes anabolisants androgènes

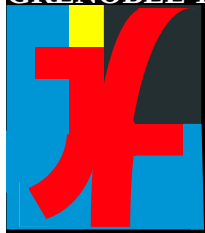
- ❑ Arythmies pendant l'effort :
 - FA
 - ESSV, ESV
 - TV NS et soutenues
 - FV
 - Augmentation QT



Sullivan ML. AF and anabolic steroids. J Emerg Med 1999; 17:851-57.

Nieminen MS. Serious cardiovascular side effects of large doses of anabolic steroids in weight lifters. Eur Heart J 1996; 17:1576–1583.

Stolt A. QT interval and QT dispersion in endurance athletes and in power athletes using large doses of anabolic steroids. Am J Cardiol 1999; 84: 364–366,



S2 : Hormones et substances apparentées

❑ Techniques basées sur ADN recombinant :

- EPO recombinant,
- GH exogène recombinant,
- IGF-1 (Insuline-like Growth Factor) = somatomedine C
rhIGF-1 : mecasermine : Increlex®

r : recombinant

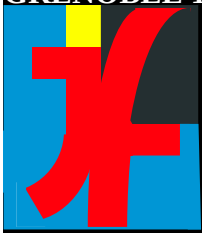
h : humain

identique

ou presque identique aux molécules
équivalentes endogènes

- ### ❑ Utilisées de façon large en raison de leur puissant effet ergogène : (« haematologic » et « anabolic doping »)





S2 : EPO



❑ Cyclisme, ski, marathon, nage mais aussi dans les sports avec efforts de courte durée

❑ Utilisation au long terme EPO humaine recombinant :
alpha β epoietine, darbopoetin(dérivé synthétique de l'EPO)

*CERA : Continuous Erythropoietin Receptor activator : EPO β : β epoietin
Mircera®*



Multiples effets secondaires

- augmentation viscosité sanguine, aggravé par la déshydratation
- effets sur endothelium et plaquettes : risque thrombo-embolique
- HTA, embolies pulmonaires, IdM, AVC, et décès chez cycliste

Tokish JM. Ergogenic aids: a review of basic science, performance, side effects, and status in sports. Am J Sports Med 2004;32:1543-53.

Stephan Schumacher
2 étapes tour de France
2008



Roberto Ricco
Maillot jaune tour 2008



>0 CERA

Leonardo Piepoli
Vainqueur 14/7/08
Hautacam



Bernard Kohl
3ème tour de France 2008
Meilleur grimpeur

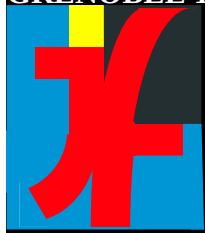


« Ski alpinisme, dopage : sur une pente dangereuse »

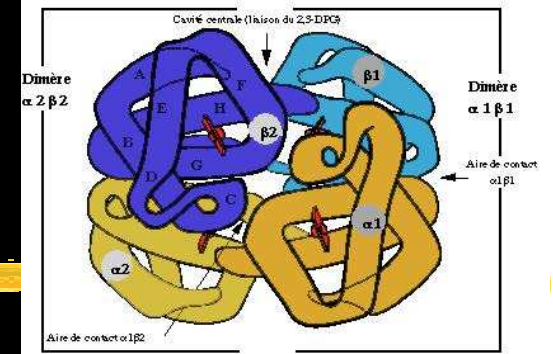


« Tout le monde voulait encore croire à la pureté du ski-alpinisme jusqu'à l'annonce du contrôle >0 à l'EPO de Patrick Blanc »

Dauphiné Libéré, 15/10/2008



S2 : EPO

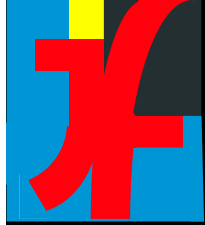


□ **Arythmies** dans le « haematologic doping » :
secondaires à :

- augmentation de la masse erythrocytaire,
- augmentation de la viscosité sanguine,
- altération endothelium et fonctions plaquettaires,
- HTA d'effort,
- mort subite

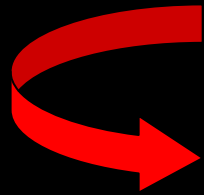
□ Risque d'arythmie majorée par l'association aux AAS, agents stimulants et masquants, diurétiques

Noakes TD. Tainted glory. Doping and athletic performance. N Engl J Med 2004; 351:847–849.



S2 : GH, Insuline-like growth factor, Facteurs de croissance mécanique : MGFs

- ❑ Présence de GH un peu partout dans les tissus
 - ❑ GH : stimulation hépatique++ production d'IGF-1
- IGF-1** : facteur actif sur la plupart des organes cibles

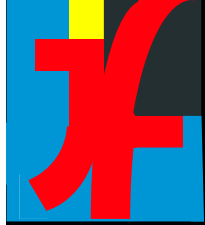


- *Multiples effets physiologiques de GH et IGF-1*
- *Polymorphismes des effets II de GH et IGF-1 comme agents dopants*

Utilisation de GH comme agent anabolisant :

- augmentation masse musculaire
- augmentation performance cardiaque et endurance, même si effet sur force musculaire débattu

*Saugy M. Human growth hormone doping in sport. Br J Sports Med 2006; 40):
i35–i39.*



S2 : GH, Insuline-like growth factor, Facteurs de croissance mécanique : MGFs

- ❑ Augmentation mortalité liée à la prise de GH en pathologie

Takala J. Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults.

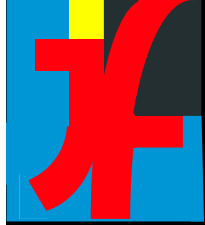
N Engl J Med 1999; 341:785–792.

- ❑ Effets II chez l'athlète : myalgies, asthénie, céphalées, arthralgies, diabète mellitus, dysthyroïdie, acromégalie viscérale, anomalies ioniques HTA, CMD, CMH idem acromégalie
- coronaropathie précoce



Arythmies ventriculaires et supraV₅₅

Clayton RN. Cardiovascular function in acromegaly. Endocrine reviews 2003; 24:272–277.

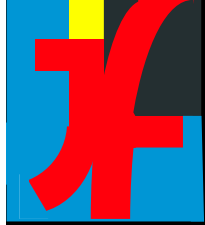


S2 : GH, Insuline-like growth factor, Facteurs de croissance mécanique : MGFs

- IGF-1 : action idem GH
effets secondaires idem + hypoglycémie

- Facteurs de croissance mécanique :MGFs
très proche de IGF-I
Facteur en cause dans l'hypertrophie musculaire

Goldspink G. Impairment of IGF-I gene splicing and MGF expression associated with muscle wasting. Int J Biochem Cell Biol 2006; 38:481–489.

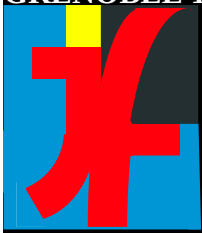


S3 : β 2 agonistes

- ❑ Stimulants et agents anabolisants
- ❑ Utilisés par les athlètes augmenter masse musculaire, et force physique
- ❑ **Salbutamol, salmeterol, formoterol, terbutaline inhalés** : autorisation seulement en cas d'asthme incluant asthme d'effort
- ❑ Etude contrôlée : formoterol inhalé versus placebo : pas d'amélioration des capacités physiques

Carlsen KH. Can asthma treatment in sports be doping? The effect of the rapid onset, long-acting inhaled beta2-agonist formoterol upon endurance performance in healthy well-trained athletes. Respir Med 2001; 95:571-576.

- ❑ **Clenbuterol** : agent anabolisant : **interdit tout le temps**, pendant et après compétition



S3 : β_2 agonistes



Effets arythmogènes :

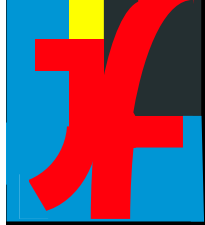


- *ESSV, ESV, tachycardie par réentrée*
- *arythmies focales*
- ++ *si cardiomyopathie /s jacente*
- ++ *si association avec autres agents dopants*

Mécanisme arythmique :

- action directe β_2 stimulante
- anomalies cardiaques directement reliées à l'effet anabolisant

Retour à la normale rapide si arrêt des produits



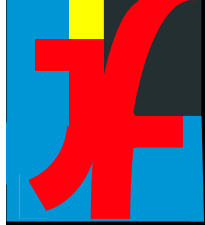
S5 : diurétiques

- ❑ Pris pour **masquer** la consommation d'autres agents excrétés par voie urinaire
- ❑ But : dilution des stimulants, narcotiques, ANS et leurs métaboliques qui sont testés dans les urines au contrôle antidopage
- ❑ Utilisés pour **perdre du poids temporairement** : boxe,...
pour **améliorer la forme musculaire** en body-building (IV)



Arythmies

- Dues à l'hypokaliémie et déshydratation
- Majoré par association à autres agents
- Arythmies létales quand mutation silencieuses des canaux Na et K



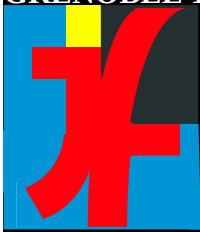
S6 : stimulants

- ❑ **Amphétamines** : amélioration performances, agressivité, diminution de la sensation de fatigue.
- ❑ **Ephedrine et autres alcaloïdes** : supplément diététique « ephedra »
- ❑ **Methylenedioxymethamphetamine** et autres analogues de synthèse : contenus dans l' «ecstasy »

- ❑ Meta-analyse ephedra/ephedrine : pas de données suffisantes pour affirmer l'amélioration des performances sportives

- ≠ symptômes gastro-intestinaux, psychiatriques, dysautonomiques, palpitations x2-3

Shekelle PG. Efficacy and safety of ephedra and ephedrine for weight loss and athletic performance: a meta-analysis. JAMA 2003; 289:1537-1545.



S6 : stimulants

- Ephedra et cafeine :
augmentation QTc

*McBride BF, Karapanos AK, Krudysz A, Kluger J, Coleman CI, White CM.
ECG and hemodynamic effects of a multicomponent dietary supplement
containing ephedra and caffeine: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 291:216-221.*

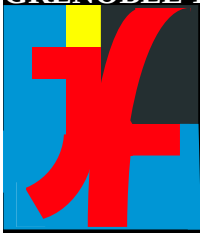
Arythmies par réentrée due à la stimulation adrénergique

*Haller CA, Benowitz NL. Adverse cardiovascular and central nervous system events
associated with dietary supplements containing ephedra alkaloids.
N Engl J Med 2000; 343:1833-1838.*

- Amphétamines : IdM, TV

*Carson P, Oldroyd K, Phadke K. Myocardial infarction due to amphetamine.
Br Med J Clin Res Ed 1987; 294:1525-1526.*



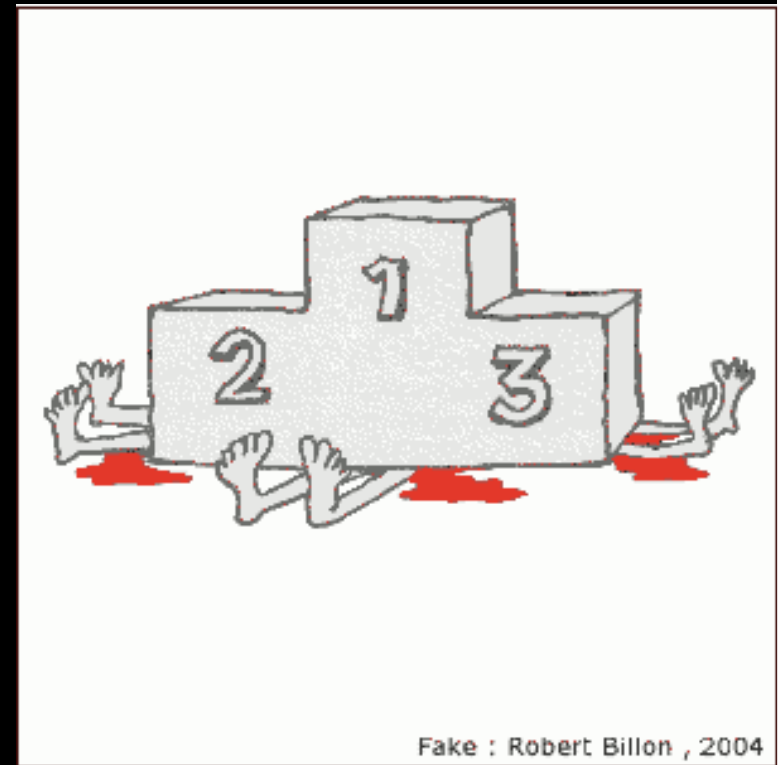


S6 : stimulants

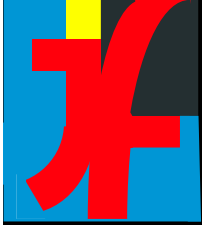
- Effets à long terme : cardiomyopathie dilatée---->arythmies

Naik SD. Ephedra-associated cardiomyopathy. Ann Pharmacother 2004; 38:400-403.

- **Cocaïne** : alcaloïdes dérivés de *Erythroxylon coca*
action euphorique plus qu'amélioration
des capacités physiques



Fake : Robert Billon , 2004



S6 : stimulants

Cocaïne



- ❑ Toxicité cardio-vasculaire de la cocaïne bien connue
- ❑ Augmentation PR, QRS, QT, QTc, arythmies A et V

Billman GE. Cocaine: a review of its toxic actions on cardiac function.

Crit Rev Toxicol 1995; 25:113–132.

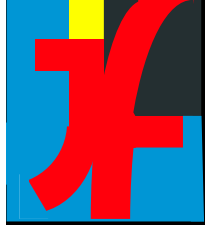
- ❑ Action ++ sur canal potassique hERG

Guo J. Molecular determinants of cocaine block of hERG potassium channels. J Pharmacol Exp Ther 2006; 317:865–874.

- ❑ Blocage canaux Na
- ❑ Effets sympatico-mimétiques α et β
- ❑ Effets vagolytiques
- ❑ Augmentation Ca intracellulaire

*Tom Boonen >0
Vainqueur Paris Roubaix 2008
>0 juin 2008*





S6 : stimulants

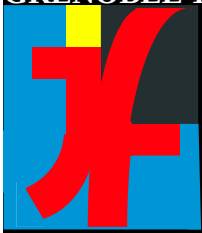
Cocaïne

- ❑ Arythmie supra V et V : TV, FV
- ❑ Intoxication cocaïne : TV
traitement : bicarbonate de Na
- ❑ Parfois : aspect ECG Brugada « like » V1V3 coved type »
par blocage canaux Na

*Littmann L. Brugada-type ECG pattern induced by cocaine.
Mayo Clin Proc 2000; 75:845-849.*

- ❑ Augmentation QT et TDP
liée au blocage canal hERG si forme fruste QTL

*Guo J. Molecular determinants of cocaine block of hERG
potassium channels. J Pharmacol Exp Ther 2006; 317:865–874.*



S6 : stimulants

Cocaïne

❑ Risque d'IdM à coronaires saines

❑ Intoxication au long cours



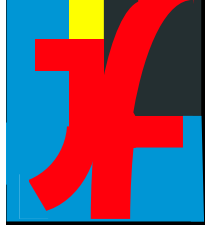
- Myocardite liée aux cathécolamines
- Fibrose
- HVG
- Dysfonction endothéliale
- Atherosclérose accélérée

*He J. Cocaine induces apoptosis in human coronary artery endothelial cells.
J Cardiovasc Pharmacol 2000; 35:572-580*



Arythmies A et V chez des sujets
apparemment sains

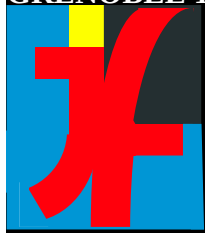
Stress sympathique du sport + Consommation de cocaïne = risque d'arythmie mortelle durant les compétitions



S7 : Narcotiques

- ❑ Substances n'améliorant pas les performances
- ❑ Augmente le seuil de douleur et permettent la relaxation musculaire
- ❑ **Oxycodone** : analgésique opioïde : interdit avant et pendant compétition
- ❑ **Methadone** : effet proarythmique : torsade de pointes du au blocage d'Ikr avec allongement du QT

Fanoë S,. Proarrhythmic effect of methadone: an alternative explanation of sudden death in heroine addicts. PACE 2006; 29 :S30. 155:1186–1191.



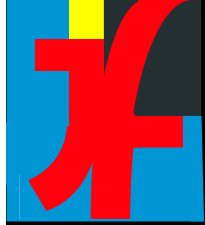
S8 : Cannabinoïdes

- *Marijuana, Hashish* : effet social et ergogène



- Effets arythmogènes : FA liée à l'effort
ESV, troubles du rythme V type TV/FV

Lindsay AC. Cannabis as a precipitant of cardiovascular emergencies. Int J Cardiol 2005; 104:230-232.

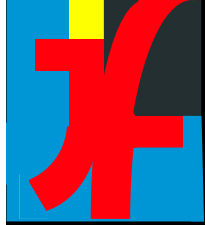


S9 : Glucocorticostéroïdes

- ❑ Effet d'amélioration des performances physiques controversées
- ❑ Effet : sensation de force et bien-être, réduit la sensation de fatigue
- ❑ A été utilisée de façon large par les cyclistes

Noakes TD. Tainted glory. Doping and athletic performance. N Engl J Med 2004; 351:847-849.

- ❑ Effets II : obésité, hyperglycémie, ostéoporose, immunodéficience, HTA
- ❑ **Arythmies** : liées aux anomalies métaboliques , ioniques et HVG



P1 : Alcool

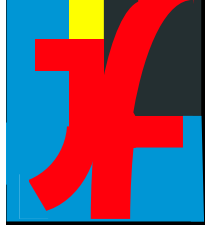
- ❑ Interdit dans certains sports et seulement en compétition
- ❑ Arythmies : FA liée à une intoxication aiguë chez les jeunes athlètes

consommation chronique : myocardiopathie et arythmie A et V

*Whyte G. Spontaneous atrial fibrillation in a freestyle skier.
Br J Sports Med 2004; 38:230-232.*

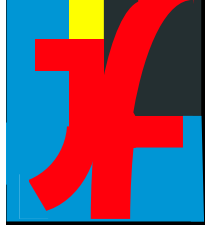
- ❑ **Alcool souvent associé** avec autres substances interdites :
 - alcool+cocaïne +++ risque mortel en sport
 - effet additif lié à la production d'un métabolite : coca-éthylène qui bloque le recaptage de dopamine, majorant les effets de la cocaïne

*Randall T. Cocaine, alcohol mix in body to form even longer lasting,
more lethal drug. JAMA 1992; 267:1043-1044.*



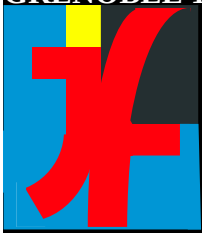
P2 : β bloquants

- ❑ Interdit par le CIO dans certains sports : arc, tir, motocyclisme course automobile, ...
- ❑ Utilisation quand haut niveau de concentration requis, minimise tremblements, anxiété, et tachycardie émotionnelle
- ❑ Majeure bradycardie sinusale classique des athlètes
- ❑ Induits des **BAV** et **rythme d'échappement** dans ce contexte
- ❑ **ESV bradycardie dépendant** parfois sur cardiopathie sous jacente



Conclusion : dopage, sport et arythmies

- ❑ La plupart des produits interdits par l'AMA peuvent entraîner des arythmies même chez des sujets sans ATCDs
 - ❑ Particulièrement à risque si ATCDs d'arythmie : FA, flutter, AVNRT ou si substrat : voie accessoire, MCH, CMD, myocardite, DAVD, coronaropathie
 - ❑ **Canalopathies méconnues** : à risque
 - Mutation silencieuse QT : ANS, β_2 agoniste, diurétique, cocaïne
 - Brugada : risque de la cocaïne
 - TV polymorphes d'effort : du à un déficit en RyR2, ou calsequetrin(CASQ2) ou DAVD
- risque ++ des ANS, β_2 agonistes, stimulants, cocaïne, cannabinoïdes, association++



Conclusion : dopage, sport et arythmies



Consommation chronique d'AAS, GH, IGF-1, stimulants (cocaïne)



Développement de MCH et CMD
Coronaropathie, myocardites



Conditions qui facilitent la survenue
d'arythmies A et V et mort subite