

Le dopage génétique à l'EPO détectable

31/08/04-Des chercheurs français viennent de marquer un nouveau point important dans la lutte contre le dopage. Et plus particulièrement le dopage génétique à l'érythropoïétine (EPO), une hormone qui permet de stimuler la production de globules rouges. Et donc de "booster" la performance musculaire...

Une étude publiée dans la revue *Molecular Therapy* montre que l'EPO synthétisée après introduction du gène dans le muscle n'est pas identique à celle qui est produite naturellement par les reins. Cette différence de structure rend donc possible la détection d'EPO " frauduleuse ".

Cette découverte est le fruit d'un travail d'équipe réalisé en France à l'unité INSERM 649 " *Vecteurs viraux et transferts de gènes in vivo* " à Nantes, et au *Laboratoire national de détection du dopage* (LNDD) de Chatenay-Malabry. Elle représente un véritable espoir dans la lutte contre le dopage même si Philippe Moullier, Directeur de l'Unité INSERM 649 au CHU de Nantes, reste mesuré.

samedi 28 août 2004 - Liberation -

Gérard Dine, médecin, analyse l'évolution des thérapies géniques dans le milieu sportif

:

«Bientôt des athlètes génétiquement dopés»

Par Lise BARNEOUD

Gérard Dine, président de l'institut biotechnologique de Troyes et coauteur d'*Exploration et suivi biologique du sportif* (1), suit de près la dérive des thérapies géniques au profit des sportifs. Depuis trois ans, il ne cesse d'alerter sur les dangers du dopage génétique.

L'étude sur des souris dopées génétiquement prouve-t-elle que nous sommes proches du dopage génétique chez l'homme ?

Cette étude était attendue et ce n'est pas la première du genre ! Toutes ces expériences montrent que nous passons très vite de la compétence scientifique au support technologique. On maîtrise désormais 95 % des gènes codant pour les protéines musculaires. Or, quel est le plus gros marché de l'amélioration des muscles ? Certainement pas les myopathes ! Il faudrait être angélique pour ne pas penser que cette technologie ne sera pas détournée au profit des sportifs. Aujourd'hui, on a à la fois la connaissance scientifique et la compétence technologique (en tout cas aux Etats-Unis). Le seul frein, c'est l'éthique. Mais la moyenne des gens éthiquement responsables est la même en politique que dans le sport... Il faut être réaliste : je ne pense pas que des athlètes soient déjà dopés génétiquement, mais c'est pour bientôt.

Comment se dope-t-on génétiquement, et que sera un athlète génétiquement modifié ?

Le dopage génétique, c'est une manipulation de gènes liés à la performance. On transfère du matériel génétique dans les muscles visés, ce qui permet l'expression de protéines augmentant les capacités physiques. On a déjà identifié plusieurs gènes : celui de l'EPO, qui régule la concentration d'hémoglobine ; l'IGF-1, qui augmente le volume et la puissance musculaire ; ou le gène codant la myokinase, qui régule aussi l'hypertrophie musculaire. Ce qu'il faut voir, c'est que ce sont d'abord des thérapies géniques à visée médicale. On s'en sert pour des pathologies comme les anémies d'origine génétique ou la myopathie. Ensuite, on en vient à d'autres utilisations, mais les expériences qui visent uniquement les sportifs ne sont évidemment jamais déclarées.

En toute science-fiction, on peut imaginer dans dix ou quinze ans une espèce de banque de gènes reliés de près ou de loin à l'expression d'un facteur limitant de la performance. Le sportif viendrait chercher là les qualités qui lui font défaut. Un footballeur, par exemple, a

besoin à la fois d'endurance, d'explosivité et de puissance. Selon ses propres qualités, il pourrait compléter là où il pêche le plus et devenir un peu plus parfait. C'est une forme d'eugénisme...

Peut-on détecter le dopage génétique ?

Sur le principe, oui ; mais, dans les faits, c'est ridicule. Il faudrait prélever des morceaux de muscle ou de tendon pour vérifier s'il y a eu transplante génique, c'est impensable. Ce qu'il faut faire, c'est imaginer dès maintenant un protocole de traçabilité global et utiliser l'ensemble des paramètres biologiques (cheveux, urines, sang) en fonction des circonstances. On pourrait ainsi détecter des variations périphériques et suspecter plus rapidement une forme de dopage. C'est d'ailleurs ce qui commence à se faire. A Athènes, il y a déjà beaucoup plus de prises de sang informatives, qui nous serviront pour suivre les athlètes sur le long terme.

Pensez-vous que ces futurs «AGM», athlètes génétiquement modifiés, enthousiasmeront autant les foules qu'un Hicham el-Guerrouj, (champion olympique du 1 500 mètres) ?

Le spectacle sportif est un énorme business... On transforme les gens comme du vulgaire maïs pour que les spectateurs applaudissent. Mais c'est peut-être en train d'évoluer. Regardez l'exemple de Thanou et Kenteris (*athlètes grecs qui ne se sont pas présentés au contrôle antidopage, ndlr*): leur comportement imbécile s'est retourné contre eux et les autorités grecques n'ont pas engagé de bras de fer avec le CIO. C'est ce genre d'attitude qui fera basculer les choses.

(1) Avec Patrick Laure, Masson, 2001.

Une modification génétique transforme des souris en marathoniennes

WASHINGTON 24 août (AFP) - Des chercheurs ont pu modifier génétiquement des souris pour les transformer en marathoniennes, ce qui pourrait s'apparenter à du dopage génétique, selon des travaux publiés lundi aux Etats-Unis.

Ces souris transgéniques ont vu leur endurance augmentée par rapport à des souris normales. Et les souris modifiées ne sont pas devenues obèses quand elles ont été gardées inactives et soumises à un régime à haute teneur en graisses, car la modification génétique donnait à l'organisme l'illusion de l'exercice physique.

"Deux groupes (de chercheurs) ont modifié génétiquement différents processus, transformant les souris de joggers du dimanche en marathoniennes olympiques", selon un communiqué accompagnant la publication des travaux dans *Public Library of Science Biology*, une revue scientifique sur internet.

L'une des modifications génétiques "non seulement augmente les performances physiques mais pourrait aussi prévenir l'obésité. La découverte que l'endurance et les capacités de course peuvent être manipulées génétiquement suggère que le tissu musculaire est beaucoup plus adaptable que nous le pensions", a expliqué Ronald Evans du Salk Institute à San Diego (Californie).

A la tête de l'un des groupes de chercheurs, le professeur Evans a constaté que les souris modifiées ont pu courir deux fois plus vite et près de deux fois plus longtemps que leurs cousines naturelles, parcourant près de 1.800 mètres contre quelque 900 mètres pour les souris non modifiées. Les souris transgéniques ont couru une heure de plus que les souris normales.

Son équipe a réussi à modifier la souris pour qu'un gène actif uniquement quand l'organisme est soumis à un entraînement d'endurance soit continuellement activé, provoquant une augmentation des capacités physiques chez les souris habituellement oisives et augmentant leurs dispositions à brûler les graisses, même sans activité physique.

Les chercheurs ont joué sur les différents tissus musculaires déterminant les secousses musculaires rapides (dites de type II) nécessaires pour un sprint et les secousses lentes

(type I) nécessaires pour l'endurance, en favorisant ces dernières par manipulation du gène PPAR-delta, aux effets multiples sur le muscle.

Aucun effet indésirable n'a pour l'instant été noté sur les souris, âgées de neuf mois. Les chercheurs veulent savoir notamment si la modification génétique risque de réduire l'espérance de vie.

Le fossé est encore grand entre une modification génétique possible chez la souris et son application chez l'homme. Néanmoins, le professeur Evans avait déjà retenu l'attention de grands laboratoires pharmaceutiques avec ses travaux génétiques pour stimuler la production de bon cholestérol, dont les applications sont actuellement testées chez l'homme.

Le dopage génétique à l'EPO est détectable, selon l'INSERM

PARIS 17 août (AP) - Une nouvelle arme pour l'Agence mondiale antidopage? Le dopage "génétique" à l'érythropoïétine (EPO), une hormone permettant de stimuler la production de globules rouges du sang, est détectable, selon une nouvelle étude française. Des résultats qui montrent que ce type de dopage génétique est désormais détectable.

L'étude, publiée dans le numéro d'août de la revue "Molecular Therapy", a été dirigée par Philippe Moullier (Unité Inserm 649, Nantes), associé au Laboratoire national de détection du dopage (LNDD, Châtenay-Malabry).

Elle souligne que l'EPO synthétisée, après introduction du gène dans le muscle, n'est pas identique à celle produite naturellement par les reins: l'EPO produite à partir du transfert du gène dans le muscle squelettique présente un profil électrique différent de celui de l'hormone physiologique.

Pour les chercheurs, ces différences de structures entre EPO endogène et EPO synthétisée après injection du gène correspondant ouvrent la voie à une détection possible de l'EPO "frauduleuse" par voie génétique.

"La méthode utilisée pour détecter cette forme d'EPO est déjà utilisée pour détecter l'EPO classique", a déclaré mardi à l'Associated Press Française Lasne, chercheuse au LNDD qui a notamment contribué à mettre au point un test de dépistage urinaire de l'EPO de synthèse utilisé aux JO de Sydney.

"Nous publions cette étude en prévision du dopage génétique", a-t-elle ajouté. "Je n'ai jamais eu entre les mains d'échantillons qui montraient de l'EPO génétique. Mais les sportifs sont très avancés" et "c'est très possible que ça arrive assez vite", a-t-elle redouté.

C'est au LNDD qu'a été mise au point la méthode permettant d'analyser le profil isoélectrique de l'EPO. Cette méthode est actuellement utilisée par les différents laboratoires internationaux de contrôle antidopage pour détecter le recours aux injections d'EPO recombinante par les sportifs. Il semble que cette même méthode pourrait permettre également de détecter le recours au transfert de gène.

Les auteurs supposent par ailleurs que, selon le tissu dans lequel est transféré le gène, les caractéristiques de la protéine synthétisée sont différentes. Cette découverte apporte un élément nouveau au champ de recherches de Philippe Moullier sur les maladies génétiques orphelines de l'enfant, maladies pour lesquelles aucun traitement médicamenteux n'existe actuellement.

L'approche de ce laboratoire de l'Inserm, basée sur la thérapie génique, vise à mettre au point des vecteurs, ces structures moléculaires qui sont capables de "véhiculer" à travers la cellule les gènes défectueux à l'origine des maladies génétiques.

C'est dans le cadre de ces recherches que Philippe Moullier et son équipe, en collaboration avec l'Unité Inserm 622 (dirigée par Jean-Michel Héard), se sont intéressés depuis 1998 au gène de l'EPO, en tant que gène marqueur, du fait de la facilité avec laquelle son expression peut être détectée dans un organisme vivant. AP