

Bulletin d'information toxicologique

**VOLUME 33, NUMÉRO 1**

Avril 2017

Sommaire

La toxicité des substances améliorant la performance	1
Les dangers insoupçonnés des produits utilisés lors de l'entraînement physique.....	7
Complications cardiovasculaires associées à l'utilisation des stéroïdes anabolisants	13
Les produits destinés aux sportifs peuvent-ils causer des interactions par inhibition des cytochromes CYP2D6 et CYP3A4?	19
Les produits d'auto-soins ou dopants chez les sportifs	24
Réponses du toxicologue.....	28

Éditorial

La toxicité des substances améliorant la performance

Christopher Hoyte, M.D.

Président du Regroupement d'intérêt sur la toxicologie clinique dans les sports, American Academy of Clinical Toxicology

Directeur du programme de fellowship et directeur médical adjoint, Rocky Mountain Poison and Drug Center, Colorado, États-Unis

Professeur adjoint, section de la toxicologie médicale, Département de médecine d'urgence, University of Colorado School of Medicine

Introduction

Une substance améliorant la performance (SAP) est un agent utilisé par un athlète en vue d'améliorer ses performances sportives [1]. Le terme dopage réfère directement à l'utilisation de ces SAP afin d'améliorer une performance sportive, mais dans un sport de compétition [1]. L'usage de SAP chez les athlètes a été associé à de la toxicité et à des troubles musculosquelettiques, hépatiques, dermatologiques, endocriniens, rénaux, cardiovasculaires, neurologiques et psychiatriques ainsi qu'à des risques accrus de cancer et de décès.

Substances améliorant la performance

Depuis 2013, plus de 200 substances figurent sur la liste des substances interdites émise par l'Agence mondiale antidopage [2]. Comme le premier bénéfice recherché par les athlètes est surtout anabolisant, trois catégories majeures de substances au sein du groupe des SAP méritent donc d'être

mentionnées : les stéroïdes anabolisants androgènes (SAA), les hormones glycoprotéiques et les activateurs du transport de l'oxygène.

Stéroïdes anabolisants androgènes (SAA)

Les SAA sont les plus populaires des SAP. Ils sont principalement utilisés pour augmenter la masse musculaire et le poids corporel maigre tout en réduisant la graisse [3]. La plupart des SAA sont des dérivés de testostérone. Les effets secondaires androgéniques bien connus des stéroïdes, qui donnent l'apparence masculine et produisent les caractéristiques sexuelles secondaires, comprennent, entre autres, l'augmentation de la gravité de la voix et de la croissance de la pilosité corporelle. La plupart des SAA sont pris par voie orale ou par injection intramusculaire. Malgré une relation non clairement définie avec les doses, il existe une association entre les SAA et le développement de certains cancers, y compris le carcinome testiculaire, le carcinome hépatocellulaire et le carcinome rénal [4-10]. Apparemment, certaines graves complications cardiovasculaires peuvent survenir suivant l'utilisation de SAA telles que l'infarctus aigu du myocarde, la thromboembolie veineuse, l'hypertrophie ventriculaire, la fibrose myocardique ainsi que la nécrose de la bande de contraction [11-16]. Quant aux complications hépatiques, elles comprennent l'hématome sous-capsulaire ainsi que la péliose hépatique. Cette dernière constitue une condition marquée par des sinus dans le foie, qui se remplissent de sang, ce qui accroît le risque de rupture hépatique [17-21]. D'autres effets secondaires incluent l'acné, la féminisation des hommes, l'irrégularité menstruelle ainsi que l'atrophie du sein chez les femmes, et ce qu'on appelle la « rage roide » mise en évidence par une labilité émotionnelle [22-29].

Hormones glycoprotéiques

Les hormones glycoprotéiques comprennent l'hormone de croissance humaine (hGH), l'insuline, le facteur de croissance analogue à l'insuline (IGF-1) et la gonadotrophine chorionique humaine (HCG). Dans ce groupe de substances, l'hGH a récemment reçu beaucoup d'attention de la part des médias, puisqu'elle est devenue plus populaire auprès des athlètes. En fait, on estime que près de 15 % des personnes qui s'entraînent dans un gymnase ont pris de l'hGH pour augmenter leur masse musculaire [30]. L'hGH, dont les effets sont médiés principalement par l'IGF-1, stimule la synthèse des protéines et augmente la masse

musculaire [31]. Cette hormone engendre la rétention d'azote et contribue au transport des acides aminés vers les tissus, stimulant ainsi la synthèse protéique et la croissance des tissus musculaires. La toxicité de l'hGH est variable et comprend l'acromégalie, l'intolérance au glucose et un risque accru de développer une maladie coronarienne et un cancer de la prostate [32-35].

Activateurs du transport de l'oxygène

L'érythropoïétine (EPO) est une hormone produite principalement par les reins et elle stimule les cellules souches, induisant ainsi l'érythropoïèse. En 1988, l'érythropoïétine humaine recombinante est commercialisée comme médicament et a rapidement été utilisée par les athlètes. Elle augmente la capacité aérobie en accroissant la production d'hémoglobine [36, 37]. Des études ont montré que l'EPO peut accroître la consommation maximale d'oxygène de 7 % [38]. Cette substance améliore l'activation endothéliale et la réactivité plaquettaire [39,40]. Par conséquent, les athlètes ayant recours à l'EPO présentent un risque accru de subir les conséquences associées à une hyperviscosité sanguine entraînant potentiellement une thrombose veineuse profonde, une embolie pulmonaire, un accident vasculaire cérébral ou un infarctus du myocarde.

Discussion

Étant donné la prise de SAP par les athlètes de compétition, le potentiel de toxicité multisystémique ou de dysfonctionnement d'un organe existe indéniablement. En effet, les athlètes de compétition prennent de grands risques pour gagner et sont obligés de dépasser sans cesse leurs limites à l'aide d'un nombre important et variable de SAP. En théorie, il y a trois couches de sécurité pour l'athlète d'élite en ce qui concerne l'utilisation des SAP, alors que ce n'est pas le cas pour le sportif amateur. Tout d'abord, bon nombre de ces athlètes sont testés régulièrement en ce qui a trait à la présence de drogues dans leur système. Ils se doivent donc d'être très prudents dans l'utilisation de toute SAP et doivent éviter d'en consommer des doses élevées. Par conséquent, le risque de toxicité peut être faible. En outre, les athlètes d'élite travaillent souvent avec des médecins et des entraîneurs; ils sont donc très informés relativement aux SAP qu'ils utilisent et connaissent le nombre de doses qu'ils peuvent prendre

en toute sécurité. Enfin, la physiologie d'un athlète d'élite est différente de la physiologie d'un athlète amateur.

Le métabolisme des graisses et des glucides en présence d'oxygène est le mode le plus efficace de production d'énergie pour faire travailler les muscles. Cependant, le corps possède une capacité maximale pour transporter et fournir de l'oxygène aux muscles en action. L'objectif principal des ajustements physiologiques effectués par l'organisme au cours de l'exercice sera donc de fournir de l'oxygène au muscle qui travaille pour que ce dernier utilise une énergie efficace. Les athlètes d'élite possèdent généralement des capacités aérobies accrues. Ceci est souligné par une capacité accrue du cœur à augmenter son débit cardiaque pendant l'exercice ou le stress physiologique. Cette capacité est appelée la *capacité de réserve cardiaque*. La capacité de réserve est importante en ce sens qu'elle permet à un individu de répondre aux exigences de l'exercice et du stress, et fournit une marge de sécurité permettant à cet individu de survivre à des événements cardiovasculaires graves comme ceux pouvant être causés par l'usage de SAP.

Y compris les adaptations susmentionnées, la capacité oxydative des muscles squelettiques, l'augmentation de la teneur en glycogène au repos, la réduction du taux d'utilisation du glycogène, l'augmentation de la capacité d'oxydation des lipides du corps et des muscles squelettiques, le renforcement de la fonction vasculaire périphérique, l'augmentation de la consommation maximale d'oxygène et l'augmentation de la capacité mitochondriale dont jouissent les athlètes d'élite de par leur génétique favorable et du fait qu'ils s'entraînent intensément les rendent plus aptes à supporter des doses suprathérapeutiques et supraphysiologiques de SAP.

Les modulateurs sélectifs des récepteurs androgéniques (MSRA) sont une classe de ligands des récepteurs androgéniques qui ont des propriétés pharmacologiques similaires à des agents anabolisants, toutefois ils ont beaucoup moins d'effets secondaires androgéniques en raison de leur sélectivité [41, 42]. Ces modulateurs ne sont pas des substrats de la 5-alpha-réductase et ne sont pas soumis à une aromatisation, entraînant ainsi moins d'effets androgéniques. Comme les MSRA, les modulateurs sélectifs des récepteurs œstrogéniques (MSRO), les inhibiteurs de l'aromatase et les bloqueurs

des récepteurs œstrogéniques (ex. : clomifène) augmentent la concentration de testostérone tout en réduisant les effets androgéniques.

Quant à la myostatine, elle est un régulateur négatif de la croissance musculaire. Des études ont démontré que l'inhibition de la fonction du gène de la myostatine ou la diminution des concentrations du facteur de croissance de la myostatine dans le corps accroît notablement la taille du muscle. Au départ, la régulation de la myostatine a été proposée comme traitement potentiel pour certaines myopathies et les maladies qui causent une atrophie musculaire [43, 44]. Toutefois, il apparaît que l'utilisation d'inhibiteurs de la myostatine serait également utile aux athlètes qui tentent d'augmenter leur masse musculaire et leurs performances athlétiques. Enfin, dans le futur, il y aura deux façons pour les athlètes de tirer potentiellement parti de cette thérapie : (1) la commercialisation de produits pharmaceutiques inhibiteurs de la myostatine et (2) la manipulation génétique où est introduite une mutation dans le gène de la myostatine, causant ainsi une inhibition.

La découverte de nouvelles connaissances et l'accroissement des connaissances acquises dans le domaine de la génétique ont permis de cibler et de traiter diverses affections. Cela a ouvert la porte aux athlètes pour qu'ils profitent de ces thérapies ciblées en vue d'améliorer leurs performances athlétiques. Ainsi, l'insertion d'une séquence génétique particulière pourrait modifier un gène afin d'obtenir l'effet souhaité tel que la production d'une quantité d'érythropoïétine supraphysiologique. En outre, le gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et le gène du récepteur sigma activé par le proliférateur de peroxydase sont à l'étude; les chercheurs tentent de déterminer si ces gènes peuvent être manipulés afin d'améliorer la capacité aérobie des athlètes [45, 46].

Conclusion

Tandis que l'attention des médias se concentre majoritairement sur les athlètes d'élite célèbres échouant aux analyses toxicologiques, il serait important de mettre en évidence le risque de toxicité qu'engendre l'usage de SAP par les athlètes ou les sportifs de façon générale. Il existe nombre de SAP actuellement employées, et la transmission d'informations auprès des athlètes, tant

amateurs qu'élites, au sujet des dangers entourant l'utilisation de ces produits est primordiale.

Remerciements

L'auteur souhaite exprimer sa gratitude envers monsieur Pierre-André Dubé, pharmacien-toxicologue et rédacteur en chef du *Bulletin d'information toxicologique*, pour la possibilité de collaborer au *Bulletin* ainsi que pour la traduction et la révision du présent document.

Pour toute correspondance

Christopher Hoyte
Associate Medical Director (directeur médical adjoint)
Rocky Mountain Poison and Drug Center
Colorado, United States
Courriel : christopher.hoyte@ucdenver.edu

Références

- 1) Fernandez MM, Hosey RG. Performance-enhancing drugs snare nonathletes, too. *J Fam Pract.* 2009; 58(1):16-23.
- 2) Agence mondiale antidopage. Disponible : <http://www.wada-ama.org/>
- 3) Mooradian AD, Morley JE, Korenman SG. Biological actions of androgens. *Endocr Rev.* 1987;8(1):1-28.
- 4) Falk H, Thomas LB, Popper H, Ishak KG. Hepatic angiosarcoma associated with androgenic-anabolic steroids. *Lancet.* 1979;2(8152):1120-23.
- 5) Froehner M, Fischer R, Leike S, Hakenberg OW, Noack B, Wirth MP. Intratesticular leiomyosarcoma in a young man after high dose doping with Oral-Turinabol: a case report. *Cancer.* 1999;86(8):1571-75.
- 6) Roberts JT, Essenhigh DM. Adenocarcinoma of prostate in 40-year-old body-builder. *Lancet.* 1986;2(8509):742.
- 7) Johnson FL, Lerner KG, Siegel M, Feagler JR, Majerus PW, Hartmann JR, et al. Association of androgenic-anabolic steroid therapy with development of hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 1972;2(7790):1273-76.
- 8) Overly WL, Dankoff JA, Wang BK, Singh UD. Androgens and hepatocellular carcinoma in an athlete. *Ann Intern Med.* 1984;100(1):158-9.
- 9) Bryden AA, Rothwell PJ, O'Reilly PH. Anabolic steroid abuse and renal-cell carcinoma. *Lancet.* 1995;346 (8985):1306-7.
- 10) Prat J, Gray GF, Stolley PD, Coleman JW. Wilms tumor in an adult associated with androgen abuse. *JAMA.* 1977;237(21):2322-23.
- 11) Appleby M, Fisher M, Martin M. Myocardial infarction, hyperkalaemia and ventricular tachycardia in a young male body-builder. *Int J Cardiol.* 1994;44(2):171-4.
- 12) Ferenchick G, Schwartz D, Ball M, Schwartz K. Androgenic-anabolic steroid abuse and platelet aggregation: a pilot study in weight lifters. *Am J Med Sci.* 1992;303(2):78-82.
- 13) Hausmann R, Hammer S, Betz P. Performance enhancing drugs (doping agents) and sudden death—a case report and review of the literature. *Int J Legal Med.* 1998;111(5):261-4.
- 14) Lippi G, Banfi G. Doping and thrombosis in sports. *Semin Thromb Hemost.* 2011;37(8):918-28.
- 15) Luke JL, Farb A, Virmani R, Sample RH. Sudden cardiac death during exercise in a weight lifter using anabolic androgenic steroids: pathological and toxicological findings. *J Forensic Sci.* 1990;35(6):1441-47.
- 16) Madea B, Grellner W. Long-term cardiovascular effects of anabolic steroids. *Lancet.* 1998;352(9121):33.
- 17) Schumacher J, Muller G, Klotz KF. Large hepatic hematoma and intraabdominal hemorrhage associated with abuse of anabolic steroids. *N Engl J Med.* 1999;340(14):1123-4.
- 18) Bagheri SA, Boyer JL. Peliosis hepatis associated with androgenic-anabolic steroid therapy. A severe form of hepatic injury. *Ann Intern Med.* 1974;81(5):610-8.

- 19) Hirose H, Ohishi A, Nakamura H, Sugiura H, Umezawa A, Hosoda Y. Fatal splenic rupture in anabolic steroid-induced peliosis in a patient with myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol.* 1991;78(1):128-9.
- 20) Smathers RL, Heiken JP, Lee JK, Press GA, Balfe DM. Computed tomography of fatal hepatic rupture due to peliosis hepatis. *J Comput Assist Tomogr.* 1984;8(4):768-9.
- 21) Walter E, Möckel J. Images in clinical medicine. Peliosis hepatis. *N Engl J Med.* 1997;337(2):1603.
- 22) Collins P, Cotterill JA. Gymnasium acne. *Clin Exp Dermatol.* 1995;20(6):509.
- 23) Piérard GE. [Image of the month. Gymnasium acne: a fulminant doping acne]. *Rev Med Liege.* 1998;53(8):441-3.
- 24) Sturmi JE, Diorio DJ: Anabolic agents. *Clin Sports Med.* 1998;17(2):261-82.
- 25) Barker S. Oxymethalone and aggression. *Br J Psychiatry.* 1987;151:564.
- 26) Freidl KE, Moore RJ. Ergogenic aids: clenbuterol, ma huang, caffeine, L-carnitine, and growth hormone releasers. *Natl Strength Condition Assoc.* 1992;14(4):35-44.
- 27) Pope HG Jr, Katz DL. Affective and psychotic symptoms associated with anabolic steroid use. *Am J Psychiatry.* 1988;145(4):487-90.
- 28) Pope HG, Katz DL. Psychiatric and medical effects of anabolic-androgenic steroid use: a controlled study of 160 athletes. *Arch Gen Psychiatry.* 1994;51(5):375-82.
- 29) Su TP, Pagliaro M, Schmidt PJ, Pickar D, Wolkowitz O, Rubinow DR. Neuropsychiatric effects of anabolic steroids in male normal volunteers. *JAMA.* 1993;269(21):2760-4.
- 30) Evans NA. Gym and tonic: a profile of 100 male steroid users. *Br J Sports Med.* 1997;31(1):54-8.
- 31) Graham MR, Baker JS, Evans P, Kicman A, Cowan D, Hullin D, et al. Physical effects of short-term recombinant human growth hormone administration in abstinent steroid dependency. *Horm Res.* 2008;69(6):343-54.
- 32) Urhausen A, Hölpes R, Kindermann W. One- and two-dimensional echocardiography in bodybuilders using anabolic steroids. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1989;58(6):633-40.
- 33) Van Eenoo P, Delbeke FT. The prevalence of doping in Flanders in comparison to the prevalence of doping in international sports. *Int J Sports Med.* 2003;24(8):565-70.
- 34) Zuliani U, Bernardini B, Catapano A, Campana M, Cerioli G, Spattini M. Effects of anabolic steroids, testosterone, and HGH on blood lipids and echocardiographic parameters in body builders. *Int J Sports Med.* 1989;10(1):62-6.
- 35) Goldberg M. Dehydroepiandrosterone, insulin-like growth factor-I, and prostate cancer. *Ann Intern Med.* 1998;129:587-588.
- 36) Fried W, Johnson C, Heller P. Observations on regulation of erythropoiesis during prolonged periods of hypoxia. *Blood.* 1970;36(5):607-16.
- 37) Parisotto R, Gore CJ, Emslie KR, Ashenden MJ, Brugnara C, Howe C, et al. A novel method utilising markers of altered erythropoiesis for the detection of recombinant human erythropoietin abuse in athletes. *Haematologica.* 2000;85(6):564-72.
- 38) Ekblom B, Berglund B. Effect of erythropoietin administration on maximal aerobic power. *Scand J Med Sci Sports.* 1991;1(2):88-93.
- 39) Berglund B, Ekblom B. Effect of recombinant human erythropoietin treatment on blood pressure and some haematological parameters in healthy men. *J Intern Med.* 1991;229(2):125-30.
- 40) Stohlawetz PJ, Dzirlo L, Hergovich N, Lackner E, Mensik C, Eichler HG, et al. Effects of erythropoietin on platelet reactivity and thrombopoiesis in humans. *Blood.* 2000;95(9):2983-89.
- 41) Gao W, Dalton JT. Ockham's razor and selective androgen receptor modulators (SARMs): are we overlooking the role of 5alpha-reductase? *Mol Interv.* 2007;7(1):10-3.
- 42) Thevis M, Kohler M, Schänzer W. New drugs and methods of doping and manipulation. *Drug Discov Today.* 2008;13(1-2):59-66.

- 43) Joulia-Ekaza D, Cabello G. The myostatin gene: physiology and pharmacological relevance. *Curr Opin Pharmacol.* 2007;7(3):310-5.
- 44) Schuelke M, Wagner KR, Stolz LE, Hübner C, Riebel T, Kömen W, et al. Myostatin mutation associated with gross muscle hypertrophy in a child. *N Engl J Med.* 2004;350(26):2682-8.
- 45) Goodyear LJ. The exercise pill-too good to be true? *N Engl J Med.* 2008;359(17):1842-4.
- 46) Narkar VA, Downes M, Yu RT, Emblar E, Wang YX, Banayo E, et al. AMPK and PPAR delta agonists are exercise mimetics. *Cell.* 2008;134(3):405-15.

Cas cliniques

Les dangers insoupçonnés des produits utilisés lors de l'entraînement physique

Olivier Jacques-Gagnon, B. Sc. inf., CSPI
Infirmier clinicien, Centre antipoison du Québec – CIUSSSCN

Renaud Tremblay, B. Sc. inf., CSPI
Infirmier clinicien, Centre antipoison du Québec – CIUSSSCN

Résumé

De nombreux produits employés pour augmenter les performances et pour s'entraîner physiquement sont consommés par les sportifs sans qu'ils connaissent la totalité des risques encourus suivant la consommation de ces produits. En effet, ils peuvent engendrer des effets néfastes sur la santé des personnes qui les utilisent ou peuvent contribuer à l'apparition de ces effets. De même, la grande disponibilité des produits utilisés lors de l'entraînement physique et la grande variabilité des ingrédients qu'ils contiennent génèrent de la confusion. Quoique la littérature scientifique soit abondante sur le sujet, les gens semblent encore mal informés des effets secondaires possibles. Il est donc important de miser les interventions sur la sensibilisation des athlètes amateurs, des professionnels du sport et des professionnels de la santé aux éventuels dangers reliés à ces types de produits.

Introduction

Les produits qui servent à augmenter les performances lors d'activités physiques sont très nombreux et variés. Leur composition est souvent nébuleuse, et les concentrations de chaque ingrédient couramment indisponibles. De plus, plusieurs de ces produits sont retirés du marché ou les autorités de santé publique émettent à leur propos des avertissements en raison d'un mauvais étiquetage, d'une falsification du produit ou d'une contamination par d'autres substances [1-3].

On pourrait croire que seuls les athlètes professionnels se servent de ce genre de produits. Malheureusement, au Québec, il est facile de se procurer ces substances sur Internet, dans divers commerces de même que dans les salles d'entraînement. C'est pourquoi il n'est pas rare qu'une personne se présente aux urgences en raison

d'effets secondaires ou d'une surdose suivant l'usage de l'une de ces substances. Le texte qui suit présente deux cas où les patients ont présenté des complications reliées à la consommation de produits utilisés lors de l'entraînement physique. Le premier cas décrit une intoxication par la caféine, alors que le deuxième cas fait état d'un syndrome du compartiment.

Description de cas

Cas 1

Un jeune homme de 18 ans, sans aucun antécédent médical, aurait consommé un produit pour l'entraînement physique à base de caféine afin d'augmenter ses performances lors d'une course à pied de 15 km. À la ligne d'arrivée, le jeune homme tombe. Il souffre de rigidité et d'hyperthermie à 42 °C rectal, et est rapidement transféré dans une unité de soins intensifs. Lors de son arrivée, il est en *status epilepticus* et a un épisode de diarrhée. Au moment de l'intubation, le patient reçoit du propofol, du rocuronium et de la succinylcholine. De même, le personnel soignant lui administre de la vancomycine et de la ceftriaxone pour couvrir les potentielles causes infectieuses de son hyperthermie ainsi que du dantrolène, car les médecins soupçonnent une hyperthermie maligne. Un protocole de refroidissement externe est rapidement appliqué, et la température du patient se stabilise finalement à 37,2 °C rectal. Afin de maintenir une tension systolique à 100 mmHg, le personnel médical administre au patient de la norépinéphrine. De surcroît, pour maintenir une fréquence cardiaque à 70 battements par minute, il reçoit de l'épinéphrine. Une échographie du cœur révèle une fraction d'éjection à 35 %. Quant à l'électrocardiogramme, il démontre un rythme sinusal, mais il y a un sus-décalage du segment ST. La tomодensitométrie de la tête est pour sa part sans particularités. De son côté, la tomодensitométrie abdominale signale une légère hépatomégalie avec un œdème périportal et vésiculaire. Dans le cas de l'alanine aminotransférase (ALT), elle s'élève uniquement au début jusqu'à 66 unités internationales (ui), mais augmente progressivement jusqu'à 2 219 ui pendant 2 jours, avant de revenir à des valeurs normales. Le ratio normalisé international (RNI) est également passé de 1,08 à 4,71 en 2 jours avant de s'améliorer progressivement. Par ailleurs, le patient a une légère rhabdomyolyse avec une créatinine kinase (CK) qui est passée de 520 ui à 1 106 ui en 24 heures. De plus, les troponines initiales du patient

sont à 1,47. Quant aux valeurs de référence du laboratoire, elles se situent entre 0 et 0,04, et elles se sont normalisées dans les 2 jours suivant l'événement. Aussi, le patient présente une légère insuffisance rénale avec une créatinine à 114 $\mu\text{mol/L}$ ainsi qu'une acidose métabolique avec un pH à 7,20; une pCO_2 à 51,2; des HCO_3^- à 18,5 et des lactates à 4,1 mmol/L , à son arrivée à l'unité de soins. Par la suite, le gaz et les lactates se sont rapidement normalisés. Les ions pour leur part sont toujours restés normaux. Le dépistage général est effectué simultanément sur un échantillon de plasma et d'urine par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse à l'Institut national de santé publique du Québec. Toutefois, ce dépistage a seulement permis de détecter de la caféine. Le patient est finalement extubé 2 jours après l'événement. Il indique n'avoir consommé que de la caféine. Il n'y a donc pas d'évidence qu'une autre substance non détectable au dépistage général est en cause.

Cas 2

Un homme de 45 ans se présente à un centre hospitalier pour un œdème au visage et une douleur aux avant-bras et aux jambes. Il souffre d'alcoolisme et de dermatite de contact, et il n'a aucun autre antécédent médical. Cet homme serait cependant un adepte de l'entraînement physique et un consommateur de produits de santé naturels utilisés lors de l'entraînement physique. Il prend les médicaments prescrits suivants : hydroxyzine, quétiapine et célécoxib. Il mentionne également prendre des suppléments de protéines, d'acides aminés et de créatine. Un des produits qu'il consomme contient aussi de la caféine et de la synéphrine. Plus tard au cours de l'hospitalisation, le patient mentionne avoir consommé aussi des suppléments d'éphédrine à 8 mg. Le bilan initial est remarquable pour une CK à 127 400 ui, un azote uréique à 19,4 mmol/L , une créatinine à 386 $\mu\text{mol/L}$, des aspartates aminotransférases (AST) à 16 893 ui, des ALT à 11 157 ui, un RNI de 1,7 et un sommaire microscopique de l'urine démontrant des protéines « ++ », des corps cétoniques « + », de la bilirubine « + » et du sang « +++ ». Quant au bilan urinaire du patient, il s'avère négatif en ce qui a trait à la présence de drogues de rue. En raison d'un syndrome du compartiment, le patient est rapidement rencontré par l'équipe de chirurgie. Puis, le personnel médical l'intube afin de le préparer pour la chirurgie et commence l'hémodiafiltration véno-veineuse continue pour sa rhabdomyolyse. Au cours de la chirurgie, il s'est

avéré nécessaire de réaliser des fasciotomies bilatérales aux avant-bras ainsi qu'une fasciotomie à la cuisse droite. L'homme est resté hospitalisé pendant près de 2 semaines pour corriger complètement sa fonction hépatique et faire disparaître sa rhabdomyolyse. Le traitement d'épuration rénale a dû être poursuivi pendant une bonne partie de son hospitalisation, mais, finalement, sa fonction rénale est redevenue normale.

Discussion

La caféine procure une sensation de diminution de la fatigue et augmente l'endurance. Elle ne fait plus partie de la liste des substances interdites, mais est tout de même surveillée par le Code mondial antidopage depuis 2005 [4]. De surcroît, c'est une substance facile à obtenir. Il n'est donc pas étonnant que la caféine soit la substance psychoactive la plus consommée [8, 9]. En revanche, elle possède plusieurs mécanismes d'action qui ne semblent pas entièrement élucidés. Le premier mécanisme d'action de la caféine serait qu'il est, sans aucun doute, un antagoniste compétitif des récepteurs de l'adénosine (A), même à des doses thérapeutiques, comme semblent l'affirmer plusieurs auteurs [5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 15]. Les récepteurs A_1 auraient un effet chronotrope et inotrope négatif ainsi qu'un effet vasoconstricteur; c'est donc en bloquant ces récepteurs que la caféine cause de la tachycardie. D'ailleurs, des arythmies malignes, comme des contractions ventriculaires et auriculaires prématurées, de la fibrillation ventriculaire, des rythmes jonctionnels ectopiques, des arrêts cardiaques et de l'ischémie ont été rapportés dans des cas de surdose chez de jeunes patients [6, 10, 12, 13, 14, 15]. En outre, la littérature médicale rapporte un cas de cardiomyopathie de type Tako-Tsubo avec une fraction d'éjection à 35 % [11], qui s'est développée chez un patient de 24 ans après qu'il a consommé des boissons caféinées. En ce qui concerne le cas présenté précédemment (cas 1), l'échographie cardiaque montrait une fraction d'éjection à 35 %. Cependant, on ne sait pas si la diminution de la contractilité cardiaque était diffuse sur tout le myocarde ou si l'anomalie était localisée à un endroit précis sur le myocarde. Dans le cas où l'anomalie était localisée au niveau de l'apex, il est possible que le patient ait souffert de Tako-Tsubo. Si l'anomalie était localisée ailleurs, il n'est pas exclu que le patient ait été victime d'un infarctus, compte tenu du sus-décalage du segment ST et de l'élévation des troponines. Par contre, si la

diminution de la contractilité était diffuse sur tout le myocarde, il est moins probable que cette diminution ait été reliée à la consommation de caféine. Les récepteurs A_2 , contrairement aux récepteurs A_1 , auraient un effet vasodilatateur. C'est probablement pour cette raison que plusieurs auteurs ne semblent pas s'entendre à propos de l'effet de la caféine sur la pression artérielle. Cette dernière aurait tendance à augmenter légèrement avec des doses thérapeutiques et, dans les cas d'intoxication grave, on pourrait voir apparaître de l'hypotension [6, 7, 8, 10, 14, 15]. Le blocage des récepteurs A_1 augmenterait la libération de neuromédiateurs, ce qui causerait les effets stimulants de la caféine. En revanche, le blocage des récepteurs A_2 diminuerait la libération de neuromédiateurs. En somme, la complexité du fonctionnement des récepteurs A est une des causes contribuant à compliquer la compréhension des mécanismes d'action de la caféine.

Le deuxième mécanisme d'action de la caféine serait l'inhibition de la phosphodiesterase [5, 6, 7, 8, 10, 15]. Ce mécanisme ferait son apparition seulement à des doses supérieures aux doses normalement consommées. En inhibant la phosphodiesterase, on diminue la transformation de l'adénosine monophosphate cyclique en sa forme non cyclique, ce qui a pour effet de prolonger et d'intensifier les symptômes causés par le blocage des récepteurs A.

Le troisième mécanisme, qui s'observe à des doses encore plus élevées, serait la libération de calcium par le réticulum sarcoplasmique dans la cellule [5, 6, 7, 8, 11, 15]. Cet accroissement de calcium intracellulaire a pour effet d'augmenter la contractilité musculaire jusqu'à la contraction tétanique et à la destruction de la cellule. Par exemple, un cas de rhabdomyolyse a été rapporté dans un contexte d'intoxication par la caféine sans aucun autre facteur contributif [7]. Dans le présent cas (cas 1), la rhabdomyolyse est notée, mais plusieurs autres causes de celle-ci sont facilement déterminables comme la course à pied, l'hypercatabolisme et les convulsions. L'hypokaliémie et l'accumulation de lactates sont aussi rapportées dans la littérature [15, 16, 17]. Dans le présent cas, seuls les lactates sont sortis des valeurs normales. Encore une fois, on ne peut pas conclure que l'élévation des lactates soit causée par la surdose de caféine, car trop de raisons pouvaient faire en sorte que le patient présente une hyperlactatémie. En conséquence, il est impossible de faire un lien direct

entre la surdose de caféine et tous les symptômes développés par le patient. Il ne faut pas oublier que la consommation n'a pas eu lieu dans un contexte suicidaire, et cela permet de croire qu'elle n'était pas excessive. Probablement que l'exercice physique intense, la température extérieure et le manque d'expérience sont des explications à prendre en considération. Cependant, la consommation de caféine a certainement contribué à l'état de ce patient.

La seconde personne dont le cas a été présenté dans cet article (cas 2) s'est rendue aux urgences en raison d'un syndrome du compartiment, d'une rhabdomyolyse et d'une augmentation des transaminases hépatiques suivant un entraînement physique et possiblement la prise de produits utilisés lors de l'entraînement. Le syndrome du compartiment se produit lorsque les tissus musculaires s'élargissent au-delà de la capacité de l'espace disponible, et cette expansion crée une pression à l'intérieur du compartiment. Le syndrome apparaît lorsque la pression interstitielle est plus grande que la pression de perfusion capillaire. Ce phénomène provoque une augmentation de la pression à la partie veineuse du lit capillaire et augmente ainsi la pression hydrostatique, ce qui exacerbe encore plus la compression [18, 19]. Le syndrome du compartiment implique une diminution de la perfusion sanguine dans le compartiment. Cette diminution ou cet arrêt de la perfusion sanguine mène à une ischémie des tissus et peut évoluer vers la nécrose tissulaire si la prise en charge est retardée. Le syndrome du compartiment aigu nécessite pour sa part une consultation rapide en chirurgie afin d'évaluer la nécessité de réaliser une ou des fasciotomies. Ces incisions permettent l'ouverture des tissus musculaires pour libérer la pression et faciliter le retour de la circulation sanguine [20, 21, 22]. D'ailleurs, la littérature médicale relève plusieurs cas dont la présentation est similaire au cas décrit dans cet article [23]. La contribution à ce syndrome des produits utilisés lors de l'entraînement n'est pas toujours évidente à établir, mais il est pertinent d'en évaluer la possibilité. De surcroît, il est possible que la créatine engendre une accumulation d'eau dans les tissus musculaires. Cette accumulation entraîne ainsi un œdème qui contribue à l'augmentation de la masse musculaire et, de façon concomitante, à l'augmentation de la pression intramusculaire [24]. La créatine est considérée comme sécuritaire pour les gens en bonne santé lorsqu'elle est

prise aux doses recommandées [25], mais impossible de vérifier la posologie utilisée par le patient.

De façon similaire à la surdose de caféine discutée ci-dessus (cas 1), la rhabdomyolyse du cas 2 peut être expliquée par un mouvement du calcium vers l'intérieur de la cellule à la suite d'une défaillance de la pompe Na^+/K^+ -ATPase. Par différents mécanismes surviennent une destruction des protéines de la membrane des cellules et une libération de plusieurs métabolites et protéines dans la circulation sanguine [26]. Une enzyme et deux protéines libérées des cellules affectées sont importantes pour la présente discussion : la CK, la myoglobine et les AST. La myoglobine est une protéine qui se lie normalement aux globulines dans le plasma, mais, lors de la rhabdomyolyse, la quantité de myoglobines dépasse la capacité de liaison. Il y a alors formation d'un précipité de myoglobines dans le filtre glomérulaire rénal. Cette obstruction combinée à un effet toxique direct de la myoglobine et à d'autres facteurs tels que l'hypovolémie et la vasoconstriction contribuent au développement de l'insuffisance rénale [26]. La CK est quant à elle employée en tant que marqueur de l'intensité de la rhabdomyolyse. De son côté, l'AST augmente parallèlement à la CK [27]. Parmi les produits utilisés par le patient (cas 2), la créatine, le célécoxib, la quétiapine, la caféine, l'éphédrine et la synéphrine présentent tous le potentiel d'avoir influé sur la situation et sur les résultats de laboratoire. En effet, les suppléments de créatine utilisés par le patient peuvent faussement augmenter la créatinine et la CK, mais les niveaux initiaux très élevés et l'évolution de ces derniers ne semblent pas pointer vers cette cause unique. De plus, la créatine peut aussi avoir contribué à une certaine déshydratation du patient [24]. Le célécoxib est pour sa part un anti-inflammatoire non stéroïdien, et sa monographie mentionne qu'une insuffisance rénale aiguë et qu'une insuffisance hépatique font partie des possibles effets indésirables graves [28]. Enfin, l'éphédrine et la synéphrine ont des effets sympathomimétiques, dont la vasoconstriction par un effet agoniste sur le récepteur α_1 -adrénergique. Une vasoconstriction pourrait mener à une certaine ischémie, contribuant au syndrome du compartiment et aussi à la rhabdomyolyse. De plus, il faut évaluer certaines causes aggravantes, d'origine autre que toxicologique, telles que l'ischémie musculaire (possiblement reliée en partie au syndrome du compartiment), l'entraînement physique intense, la déshydratation et une possible prédisposition

génétique [26]. Par ailleurs, l'augmentation des AST et des ALT peut être expliquée en partie par la dégradation des muscles squelettiques [27], mais il est aussi possible que les produits de santé naturels aient contribué à une certaine insuffisance hépatique [29]. Bref, beaucoup de produits que le patient a employés ont pu influencer l'évolution de sa condition médicale.

Conclusion

Pour revenir sur les cas présentés, les produits utilisés lors de l'entraînement peuvent causer de la toxicité de par leurs mécanismes d'action, mais la totalité des symptômes n'est pas entièrement attribuable à leur consommation. Il faut prendre en considération les conditions dans lesquelles l'activité sportive se déroule, la propension du patient à consommer les doses recommandées par le fabricant, les co-ingestions, les prédispositions génétiques et les comorbidités du patient. Certaines problématiques sont également reliées au manque d'expérience du patient, ce qui le pousse à dépasser ses limites sans écouter les signaux d'alarme de son corps. Sans aucun doute, ces produits facilitent le dépassement des limites personnelles. Les substances consommées contribuent, de cette manière, très certainement aux complications et aux séquelles qu'ont subies les patients mentionnés dans cet article. Le manque d'informations sur la composition des produits, l'absence de contrôle de leur qualité et leur grande accessibilité en font un problème notable pour les professionnels de la santé.

Remerciements

Les auteurs souhaitent exprimer leur gratitude envers la Dre Maude St-Onge pour la révision du présent document ainsi que pour ses précieux commentaires.

Toxiquiz

Question 1

La caféine est un antagoniste compétitif de quel type de récepteurs?

- A. Sérotonine.
- B. Adénosine.
- C. Cannabinoïde.
- D. Nicotinique.

■ Vous voulez connaître la réponse? Voir la section *Réponses* située à la fin du bulletin.

Pour toute correspondance

Olivier Jacques-Gagnon
Pavillon Jeffery-Hale
Centre antipoison du Québec
1270, chemin Sainte-Foy, 4^e étage
Québec (Québec) G1S 2M4
Courriel : toxicologie.clinique@inspq.qc.ca

Références

- 1) U.S. Food and Drug Administration [En ligne]. Silver Spring, Maryland, États-Unis : U.S. Food and Drug Administration; c2016. Tainted body building products [modifié le 14 sept 2016; cité le 16 fév 2017]. Disponible : <http://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/BuyingUsingMedicineSafely/MedicationHealthFraud/ucm234523.htm>
- 2) U.S. Food and Drug Administration [En ligne]. Silver Spring, Maryland, États-Unis : U.S. Food and Drug Administration; c2015. Dietary Supplements. U.S. Food and Drug Administration [En ligne] [Cité le 16 fév 2017]. Disponible : <http://www.fda.gov/forconsumers/consumerupdates/ucm153239.htm>
- 3) Gouvernement du Canada. Rappels et avis de sécurité. [En ligne]. Gouvernement du Canada; c2017. Récents rappels et avis de sécurité concernant les produits de santé [cité le 16 fév 2017]. Disponible : <http://www.canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/index-fra.php?cat=3>
- 4) Agence mondiale antidopage. The world anti-doping code. The 2005 prohibited list international standard. Agence mondiale antidopage; 2004. Disponible : https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/WADA_Prohibited_List_2005_EN.pdf
- 5) Hoffman RS, Howland MA, Lewin N., Nelson LN, Goldfrank L R. Goldfrank's toxicologic emergencies, 10e éd. McGraw-Hill Education; 2015, p. 542.
- 6) Forman J, Aizer A, Young CR. Myocardial infarction resulting from caffeine overdose in an anorectic woman. *Ann Emerg Med.* 1996;29(1):178-80.
- 7) Wrenn, KD, Oschner I. Rhabdomyolysis induced by a caffeine overdose. *Ann Emerg Med.* 1989;18(1):94-7.
- 8) Fredholm BB. Astra award lecture. Adenosine, adenosine receptors and the actions of caffeine. *Pharmacol Toxicol.* 1995;76(2):93-101.
- 9) Riesselmann B, Rosenbaum F, Roscher S, Schneider V. Fatal caffeine intoxication. *Forensic Science International*, 103, 1999, p. 49-52.
- 10) Rudolph, T. & Knudsen, K. A Case Of Fatal Caffeine Poisoning, *Acta Anaesthesiol Scandinavica*, 2010; 54; p. 521-523.
- 11) Kaoukis, A., Panagopoulou, V., Mojibian, H. R. & Jacoby, D. Reverse Takotsubo Cardiomyopathy Associated With the Consumption of an Energy Drink, *Circulation*, 2012; 125; p. 1584-1585.
- 12) Micromedex Solutions. [En ligne]. Truven Health Analytics, Inc.; c2012-2017 [cité le 13 fév 2017]. Disponible : http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/363D1A/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/314097/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFAction/evidencexpert.IntermediateToDocumentLink?docId=84&contentSetId=51#
- 13) Toxinz. [En ligne] Nouvelle-Zélande : National Poisons Centre; c2017 [cité le 13 fév 2017]. Disponible : <http://www.toxinz.com/>

- 14) Weesner KM, Denison M, Roberts RJ. Cardiac arrhythmias in an adolescent following ingestion of an over-the-counter stimulant. *Clin Pediatr (Phila)*. 1982; 21(11):700-1.
- 15) de Wijkerslooth LR, Koch BC, Malingré MM, Smits P, Bartelink AK. Life-threatening hypokalaemia and lactate accumulation after auto-intoxication with Stacker 2, a 'powerful slimming agent'. *Br J Clin Pharmacol*. 2008; 66(5): 728-31.
- 16) Schmidt M, Farna H, Kurcova I, Zakharov S, Fric M, Waldauf P, et al. Successful treatment of supra-lethal caffeine overdose with a combination of lipid infusion and dialysis. *Am J Emerg Med*. 2015; 33(5):738.e5-7.
- 17) Vaglio JC, Schoenhard JA, Saavedra PJ, Williams SR, Raj SR. Arrhythmogenic Munchausen syndrome culminating in caffeine-induced ventricular tachycardia. *J Electrocardiol*, 2011; 44(2):229-31.
- 18) Via AG, Oliva F, Spoliti M, Maffulli N. Acute compartment syndrome. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2015; 5(1):18-22.
- 19) Taylor RM, Sullivan MP, Mehta S. Acute compartment syndrome: obtaining diagnosis, providing treatment, and minimizing medicolegal risk. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2012;5(3):206-13.
- 20) Campano D, Robaina JA, Kusnezov N, Dunn JC, Waterman BR. Surgical management for chronic exertional compartment syndrome of the leg: a systematic review of the literature. *Arthroscopy*. 2016; 32(7):1478-86.
- 21) Voleti PB, Lebrun DG, Roth CA, Kelly JD. Endoscopic thermal fasciotomy for chronic exertional compartment syndrome. *Arthrosc Tech*. 2015;4(5):e525-29.
- 22) Winkes MB, van Zantvoort AP, de Bruijn JA, Smeets SJ, van der Crujisen-Raaijmakers M, Hoogeveen AR, et al. Fasciotomy for deep posterior compartment syndrome in the lower leg: a prospective study. *Am J Sports Med*. 2016;44(5):1309-16.
- 23) Sandhu RS, Como JJ, Scalea TS, et al. Renal failure and exercise-induced rhabdomyolysis in patients taking performance-enhancing compounds. *J Trauma*. 2002; 53(4): 761-63.
- 24) Momaya A, Fawal M, Estes R. Performance-enhancing substances in sports: a review of the literature. *Sports Med*. 2015;45(4):517-31.
- 25) Shao A, Hathcock JN. (2006). Risk assessment for creatine monohydrate. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2006; 45(3):242-51.
- 26) Zutt R, van der Kooij AJ, Linthorst GE, Wanders RJ, de Visser M. Rhabdomyolysis: review of the literature. *Neuromuscul Disord*. 2014; 24(8):651-9.
- 27) Weibrech K, Dayno M, Darling C, Bird SB. Liver aminotransaminases are elevated with rhabdomyolysis in the absence of significant liver injury. *J Med Toxicol*. 2010;6(3):294-300.
- 28) Celebrex. Dans : Pfizer Canada inc. [En ligne]. Kirkland (QC) : Pfizer Canada inc.; 2014 [révisé le 7 mai 2014; cité le 16 fév 2017]. Disponible : http://www.pfizer.ca/sites/g/files/g10017036/f/201410/Pristine_CELEBREX_PM_F_171673_07may2014.pdf
- 29) Bunchorntavakul C, Reddy KR. Review article: herbal and dietary supplement hepatotoxicity. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37(1):3-17.

Décès

Complications cardiovasculaires associées à l'utilisation des stéroïdes anabolisants

Guillaume Lacombe, M.D.

Médecin résident en médecine d'urgence spécialisée, Université Laval

Résumé

Malgré la surveillance accrue qu'exercent certaines organisations de contrôle du dopage, la prise illicite de stéroïdes anabolisants reste fréquente chez les athlètes amateurs et professionnels. Au cours des dernières années, des coroners ont étudié deux cas de décès possiblement liés à l'usage de ces substances. Les victimes, âgées de 21 et de 34 ans, étaient toutes deux de sexe masculin et consommaient des produits dopants. Dans les deux cas, une analyse anatomopathologique du tissu cardiaque a mis en évidence une thrombose coronarienne aiguë. Bien qu'un lien direct de causalité soit impossible à établir entre l'utilisation de stéroïdes anabolisants et le décès de ces personnes, il est possible que ces substances aient contribué à ces événements. En effet, plusieurs études ont démontré un accroissement du risque cardiovasculaire chez les consommateurs de stéroïdes anabolisants à des fins dopantes. Ces études notent, entre autres choses, un risque accru de subir un infarctus du myocarde; de souffrir d'une cardiomyopathie; de développer des troubles de la coagulation, une dyslipidémie, de l'hypertension artérielle et des troubles de la conduction cardiaque; de souffrir d'arythmies et de subir des vasospasmes. En conséquence, les professionnels de la santé traitant des patients qui souffrent de problèmes cardiovasculaires devraient toujours s'interroger sur la prise de produits dopants et adapter leur prise en charge.

Introduction

L'usage de produits dopants ne date pas d'hier. Déjà, dans la Grèce antique, des athlètes utilisaient des extraits de plantes et d'animaux pour améliorer leurs performances physiques [1]. C'est toutefois durant la première moitié du 20^e siècle que des scientifiques ont su isoler la testostérone et mis en lumière ses propriétés

dopantes. Au cours des décennies qui ont suivi, des chercheurs ont synthétisé plusieurs autres stéroïdes dont se sont servis des athlètes professionnels et amateurs [1, 2]. En effet, le recours à ces substances est largement répandu dans certains milieux d'entraînement [3]; une étude parue en 1996 estimait que 83 000 jeunes Canadiens avaient utilisé des stéroïdes anabolisants durant les 12 mois précédents [4].

Quoique la surveillance se soit resserrée au cours des dernières années, les stéroïdes anabolisants restent les principales substances détectées lors des tests antidopage. En 2015, les résultats aux tests de l'Agence mondiale antidopage se révélaient positifs pour ces substances dans 50 % des analyses positives [5].

Malheureusement, la prise illicite de ces produits, généralement effectuée sans supervision médicale, entraîne une panoplie de risques pour la santé physique et mentale des consommateurs [1, 2, 6–8].

Récemment, des coroners québécois ont étudié deux cas de décès où l'exposition concomitante à des stéroïdes anabolisants pourrait avoir contribué à la mort des victimes.

Rapports du coroner

Cas 1

Le premier rapport d'intérêt concerne le décès d'un jeune homme de 21 ans étant adepte de compétitions de musculation [9]. Il commence à s'entraîner en 2012, soit un peu plus d'un an avant son décès. Pour améliorer ses performances, ce jeune homme se procure plusieurs substances, dont certaines par l'intermédiaire de son entraîneur. Ses premières compétitions semblent prometteuses; il gagne la première place de sa catégorie moins d'un an après avoir commencé à s'entraîner.

Toutefois, en avril 2013, le jeune homme ne parvient pas à se classer lors d'une compétition. Après une courte pause, il recommence l'entraînement, mais ne se soucie plus de sa diète. Il prend plus de 30 livres en quelques semaines et développe une dyspnée qu'il associe à son asthme. Malgré les conseils de ses proches et de son entraîneur, il ne consulte pas de médecin.

En mai 2013, une amie le trouve inanimé dans son appartement. Il s'était entraîné quelques heures

auparavant, et avait mentionné à cette amie qu'il était nauséeux et qu'il se sentait faible. N'ayant pas eu de nouvelles du jeune homme depuis plusieurs heures, elle s'était présentée chez lui. Malgré les manœuvres de réanimation effectuées par les premiers répondants et le personnel d'Urgence-Santé, son décès est constaté à son arrivée au centre hospitalier.

L'investigation réalisée à la suite du décès du jeune homme a permis de découvrir qu'il avait en sa possession des substances telles que des stéroïdes anabolisants, de la testostérone, de l'insuline et des vitamines.

Une autopsie est ensuite réalisée au centre hospitalier. À première vue, outre une musculature au-dessus de la moyenne, la victime ne présentait pas de traces de violence. L'analyse du tissu pulmonaire à l'examen interne démontrait un épisode bronchospastique aigu et un œdème pulmonaire bilatéral. Des stigmates d'asthme chronique ont aussi été observés. Quant à l'analyse spécifique du tissu cardiaque, elle a été effectuée par un pathologiste spécialisé en cardiopathologie. Cette analyse a montré une thrombose coronarienne aiguë sur un segment coronarien sans athérosclérose. Le dépistage toxicologique s'est pour sa part révélé négatif. Cependant, il est important de préciser que ce type de dépistage ne permet pas d'identifier l'ensemble des substances que le jeune homme pourrait avoir consommées. Enfin, le reste de l'autopsie était sans particularités.

Dans son rapport, le coroner conclut à un décès naturel en lien avec une thrombose coronarienne d'étiologie multifactorielle. Même s'il est impossible de mettre en évidence un lien direct entre la consommation de SA et le décès de la victime, il est probable que cette consommation, combinée à d'autres facteurs de risque, ait pu favoriser un tel événement.

Cas 2

Le deuxième rapport d'intérêt porte pour sa part sur le décès d'un homme de 34 ans adepte de l'entraînement et utilisateur de produits dopants [10]. Il visitait fréquemment un gymnase et bénéficiait des services d'un entraîneur. Selon le rapport du coroner, il se serait injecté des hormones de croissance par le passé. Dans les mois précédant son décès, la victime a consulté un

médecin pour des palpitations et des épisodes d'hypotension artérielle.

En août 2015, le jeune homme se présente chez l'un de ses amis pour un barbecue bien arrosé au cours duquel ils consomment de l'alcool. Pendant la nuit, il se réveille à plusieurs reprises pour vomir; il se plaint aussi d'une douleur à l'épaule et au bras. Le matin suivant, la victime est trouvée dans son lit en arrêt cardiorespiratoire. Le patient est en asystolie au moment où se présentent les services ambulanciers, et le décès est constaté sur place, conformément aux protocoles préhospitaliers en vigueur.

L'investigation effectuée à la suite du décès de cet homme a permis de démontrer qu'il consommait plusieurs substances, notamment des stéroïdes anabolisants, des hormones de croissance, du clonazépam et, occasionnellement, de la cocaïne.

Lors de l'examen externe, le pathologiste a constaté d'anciens sites d'injection au poignet gauche, sans aucun signe d'injection récente. L'analyse anatomopathologique du tissu cardiaque a pour sa part pu mettre en évidence une maladie athérosclérotique grave, une thrombose aiguë complète de l'artère interventriculaire antérieure (IVA), deux thromboses coronariennes anciennes ainsi que plusieurs foyers d'infarctus anciens et semi-récents. Quant au dépistage toxicologique, il s'est révélé négatif, sauf pour une alcoolémie de 24 mg/dL. Encore une fois, ces tests n'ont pas permis de détecter toutes les substances qui auraient pu être létales pour ce patient.

Le coroner conclut donc à un décès naturel suivant une thrombose coronarienne aiguë.

Discussion

Dans ces deux cas, l'investigation a pu déterminer que les victimes étaient des utilisateurs de stéroïdes anabolisants. Bien qu'un lien direct de causalité soit impossible à établir entre l'utilisation de ces substances et le décès des victimes, plusieurs éléments laissent croire qu'une association est possible, notamment les circonstances des décès, l'histoire collatérale, les résultats de l'autopsie et le jeune âge des victimes.

Les stéroïdes anabolisants sont une classe de produits dopants employés particulièrement en raison de leurs

propriétés anabolisantes et androgéniques. Ils sont des dérivés synthétiques de la testostérone et ont une affinité plus ou moins grande pour les récepteurs androgéniques. Par ailleurs, leur mécanisme d'action n'est pas complètement connu. Les propriétés androgéniques des stéroïdes anabolisants permettent le développement des caractères sexuels masculins, tandis que leurs propriétés anabolisantes permettent le développement musculaire et l'inhibition de la lyse protéique [1, 2]. Ces substances peuvent être utilisées à des fins thérapeutiques, notamment dans le traitement de certains troubles endocriniens, de l'ostéoporose, de l'anémie ou de certaines néoplasies du sein [2, 11]. Cependant, leur usage à des fins dopantes requiert généralement des doses 5 à 15 fois plus élevées que les doses thérapeutiques usuelles. C'est pourquoi il est difficile d'extrapoler les conséquences associées à leur utilisation comme produit dopant à partir des études thérapeutiques [7].

Les stéroïdes anabolisants sont associés à un éventail d'effets adverses. En effet, plusieurs études ont évalué les complications cardiovasculaires liées à l'utilisation de ces substances. La consommation de stéroïdes anabolisants augmente le risque de subir un infarctus du myocarde et de mourir subitement; de développer une cardiomyopathie, un trouble de la coagulation, de la dyslipidémie, de l'hypertension artérielle et des troubles de la conduction cardiaque; de souffrir d'arythmies et de subir des vasospasmes.

Infarctus du myocarde et mort subite

La littérature médicale actuelle présente plusieurs cas d'infarctus du myocarde et de mort subite chez de jeunes utilisateurs de stéroïdes anabolisants [12-14]. Dans certains cas, les artères coronaires étaient exemptes de plaques athérosclérotiques [13, 14]. Les auteurs des publications traitant de ces cas soupçonnent que la cause des infarctus mentionnés est multifactorielle. Les victimes se sont trouvées aux prises avec une demande accrue en oxygène, causée par une hypertrophie du muscle cardiaque, en plus de présenter un risque accru de vasospasme et un état d'hypercoagulabilité.

Une étude finlandaise parue en 2000 montrait ainsi que le risque de mortalité était 4 fois plus élevé chez les culturistes prenant des stéroïdes anabolisants que chez ceux qui n'en prenaient pas [15]. Malgré le faible nombre

de patients (8 décès sur 62 utilisateurs de stéroïdes anabolisants suivis pendant 12 ans), 3 sont décédés des suites d'un infarctus du myocarde. D'ailleurs, une étude plus récente a conclu à des résultats similaires en démontrant la présence d'un risque de morbidité et de mortalité cardiovasculaires deux fois plus élevé chez les consommateurs de stéroïdes anabolisants [16].

Cardiomyopathie

L'utilisation prolongée de stéroïdes anabolisants est associée à un risque plus élevé de cardiomyopathie. Néanmoins, l'impact précis de ces substances sur le muscle cardiaque des athlètes est parfois difficile à interpréter. En effet, quoique plusieurs athlètes puissent développer une hypertrophie ventriculaire gauche, indépendamment de la prise de substances dopantes, certaines données indiquent que les athlètes qui consomment des stéroïdes anabolisants seraient davantage à risque de développer une dysfonction systolique et diastolique [6, 7, 17-21]. Plusieurs hypothèses sont avancées, notamment une toxicité directe des stéroïdes sur les myocytes cardiaques. Cette toxicité directe déclencherait l'apoptose cellulaire qui contribuerait à une fibrose des tissus cardiaques, ce qui causerait une persistance du remodelage myocardique malgré l'arrêt de la consommation des substances en cause [1, 7]. Plus précisément, des études échographiques montrent que la paroi interventriculaire gauche des utilisateurs chroniques de stéroïdes anabolisants s'épaissit et que leur ventricule gauche s'hypertrophie [6, 7, 17, 18, 21]. Malheureusement, ces anomalies peuvent aussi se présenter chez des athlètes qui ne prennent pas de stéroïdes anabolisants [22, 23]. Les résultats échographiques sont donc difficiles à interpréter.

Hypercoagulabilité

Par l'intermédiaire de plusieurs mécanismes d'action, les stéroïdes anabolisants contribuent à l'altération de la coagulation et à l'apparition d'un état prothrombotique. De même, ils stimulent l'érythropoïèse et contribuent à l'agrégation plaquettaire [1, 2, 6, 7]. Ils ont aussi un effet procoagulant en activant certains facteurs de coagulation. Cet effet serait partiellement contrebalancé par une activation de la fibrinolyse [24]. En fin de compte, les utilisateurs de SA semblent présenter un risque accru de thrombose [1, 2, 6, 7, 25-27].

Dyslipidémie et athérosclérose

Plusieurs études ont démontré que l'utilisation prolongée de stéroïdes anabolisants par de jeunes culturistes masculins était associée à une diminution des HDL de 20 à 70 %, à une augmentation des LDL > 20 % ainsi qu'à une diminution de l'apolipoprotéine A1 [28-32]. Ces anomalies peuvent persister plusieurs mois après l'arrêt de la consommation des stéroïdes anabolisants. Bien que les troubles de la régulation des lipides soient généralement associés à de l'athérosclérose, les données actuelles ne permettent pas de démontrer sans l'ombre d'un doute que l'usage de stéroïdes anabolisants est relié de manière indépendante à une athérosclérose précoce.

Hypertension artérielle

Les données concernant les effets des stéroïdes anabolisants sur la tension artérielle sont contradictoires. Certaines études semblent mettre en évidence une association entre l'utilisation de ces molécules et l'hypertension artérielle [7, 23, 28, 33], d'autres non [31, 34]. Cet état de choses serait possiblement engendré par l'hétérogénéité de ces substances et de leur dosage. Davantage d'études seront nécessaires afin de déterminer s'il existe un lien entre l'utilisation de stéroïdes anabolisants et l'hypertension artérielle.

Autres complications cardiovasculaires

La consommation prolongée de stéroïdes anabolisants est associée à l'apparition de troubles de la conduction cardiaque [7, 35] et d'arythmies [21, 36-39]. Ces troubles sont notamment engendrés par l'apoptose des myocytes, le remodelage myocardique et la fibrose du muscle cardiaque. Par ailleurs, certaines études semblent établir un lien entre l'exposition aux stéroïdes anabolisants et le risque de subir des vasospasmes [2, 7, 26], possiblement par une inhibition de l'oxyde nitrique de l'endothélium vasculaire.

Conclusion

La prise de stéroïdes anabolisants est répandue au sein de certaines communautés d'athlètes amateurs et professionnels. D'ailleurs, au cours des dernières années, le Bureau du coroner du Québec a rapporté au moins deux cas de décès en lien avec l'utilisation de ces produits. De même, la littérature scientifique actuelle montre l'augmentation des risques cardiovasculaires

reliés à la prise de stéroïdes anabolisants. Devant cette situation, les professionnels de la santé traitant des patients à risque qui souffrent de problèmes cardiovasculaires devraient toujours soupçonner l'usage concomitant de stéroïdes anabolisants et adapter leur prise en charge.

Toxiquiz

Question 2

Plusieurs études ont démontré que l'utilisation des stéroïdes anabolisants à des fins dopantes était associée à plusieurs complications cardiovasculaires. À ce propos, pourriez-vous indiquer lequel des énoncé suivants est erroné?

- A. Le remodelage myocardique causé par l'utilisation de stéroïdes anabolisants contribue aux arythmies.
 - B. L'utilisation de stéroïdes anabolisants est associée à une érythropoïèse accrue et à une stimulation de la fibrinolyse. En conséquence, les utilisateurs de ces produits ne sont ni plus ni moins à risque de subir une thrombose.
 - C. Les athlètes qui n'utilisent pas de stéroïdes anabolisants peuvent aussi développer une hypertrophie ventriculaire.
 - D. Les stéroïdes anabolisants n'ont pas tous la même affinité pour les récepteurs androgéniques.
- Vous voulez connaître la réponse? Voir la section *Réponses* située à la fin du bulletin.

Pour toute correspondance

Guillaume Lacombe
Faculté de médecine
Pavillon Ferdinand-Vandry
Université Laval
1050, avenue de la Médecine, bureau 4633
Québec (Québec) G1V 0A6
Courriel : guillaume.lacombe.1@ulaval.ca

Références

- 1) Pope HG Jr, Wood RI, Rogol A, Nyberg F, Bowers L, Bhasin S. Adverse health consequences of performance-enhancing drugs: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev.* 2014;35(3):341-75.
- 2) Hartgens F, Kuipers H. Effects of androgenic-anabolic steroids in athletes. *Sports Med.* 2004;34(8):513-54.
- 3) Sjöqvist F, Garle M, Rane A. Use of doping agents, particularly anabolic steroids, in sports and society. *Lancet.* 2008;371(9627):1872-82.
- 4) Melia P, Pipe A, Greenberg L. The use of anabolic-androgenic steroids by Canadian students. *Clin J Sport Med.* 1996;6(1):9-14.
- 5) Agence mondiale antidopage. 2015 Anti-doping testing figures report [En ligne] Agence mondiale antidopage; 2016 [cité le 22 fév 2017]. Disponible: https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/2015_wada_anti-doping_testing_figures_report_0.pdf
- 6) Nieschlag E, Vorona E. Doping with anabolic androgenic steroids (AAS). Adverse effects on non-reproductive organs and functions. *Rev Endocr Metab Disord.* 2015;16(3):199-211.
- 7) Achar S, Rostamian A, Narayan SM. Cardiac and metabolic effects of anabolic-androgenic steroid abuse on lipids, blood pressure, left ventricular dimensions, and rhythm. *Am J Cardiol.* 2010;106(6):893-901.
- 8) Angell PJ, Chester N, Sculthorpe N, Whyte G, George K, Somauroo J. Performance enhancing drug abuse and cardiovascular risk in athletes: implications for the clinician. *Br J Sports Med.* 2012;46 Suppl 1:i78-84.
- 9) Bureau du coroner du Québec. Rapport d'investigation du coroner. Bureau du coroner du Québec; 2014. Rapport No. : A-317108.
- 10) Bureau du coroner du Québec. Rapport d'investigation du coroner. Bureau du coroner du Québec; 2016. Rapport No. : A-327130.
- 11) Micromedex Solutions. [En ligne]. Truven Health Analytics Inc.; c2012-2017 [cité le 22 fév 2017]. Disponible : www.micromedexsolutions.com
- 12) Fisher M, Appleby M, Rittoo D, Cotter L. Myocardial infarction with extensive intracoronary thrombus induced by anabolic steroids. *Br J Clin Pract.* 1996;50(4):222-3.
- 13) Fineschi V, Baroldi G, Monciotti F, Paglicci Reattelli L, Turillazzi E. Anabolic steroid abuse and cardiac sudden death: a pathologic study. *Arch Pathol Lab Med.* 2001;125(2):253-5.
- 14) Ferenchick GS, Adelman S. Myocardial infarction associated with anabolic steroid use in a previously healthy 37-year-old weight lifter. *Am Heart J.* 1992;124(2):507-8.
- 15) Pärssinen M, Kujala U, Vartiainen E, Sarna S, Seppälä T. Increased premature mortality of competitive powerlifters suspected to have used anabolic agents. *Int J Sports Med.* 2000;21(3):225-7.
- 16) Thiblin I, Garmo H, Garle M, Holmberg L, Byberg L, Michaëlsson K, et al. Anabolic steroids and cardiovascular risk: A national population-based cohort study. *Drug Alcohol Depend.* 2015;152:87-92.
- 17) Dickerman RD, Schaller F, Zachariah NY, McConathy WJ. Left ventricular size and function in elite bodybuilders using anabolic steroids. *Clin J Sport Med.* 1997;7(2):90-3.
- 18) Krieg A, Scharhag J, Albers T, Kindermann W, Urhausen A. Cardiac tissue Doppler in steroid users. *Int J Sports Med.* 2007;28(8):638-43.
- 19) Darke S, Torok M, Dufflou J. Sudden or unnatural deaths involving anabolic-androgenic steroids. *J Forensic Sci.* 2014;59(4):1025-8.
- 20) Montisci M, El Mazloum R, Cecchetto G, Terranova C, Ferrara SD, Thiene G, et al. Anabolic androgenic steroids abuse and cardiac death in athletes: morphological and toxicological findings in four fatal cases. *Forensic Sci Int.* 2012;217(1-3):e13-8.
- 21) Lichtenfeld J, Deal BJ, Crawford S. Sudden cardiac arrest following ventricular fibrillation attributed to anabolic steroid use in an adolescent. *Cardiol Young.* 2016;26(5):996-8.
- 22) Dickerman RD, Schaller F, McConathy WJ. Left ventricular wall thickening does occur in elite power athletes with or without anabolic steroid Use. *Cardiology.* 1998;90(2):145-8.

- 23) D'Andrea A, Caso P, Salerno G, Scarafile R, De Corato G, Mita C, et al. Left ventricular early myocardial dysfunction after chronic misuse of anabolic androgenic steroids: a Doppler myocardial and strain imaging analysis. *Br J Sports Med.* 2007;41(3):149-55.
- 24) Kahn NN, Sinha AK, Spungen AM, Bauman WA. Effects of oxandrolone, an anabolic steroid, on hemostasis. *Am J Hematol.* 2006;81(2):95-100.
- 25) Youssef MYZ, Alqallaf A, Abdella N. Anabolic androgenic steroid-induced cardiomyopathy, stroke and peripheral vascular disease. *BMJ Case Rep.* 2011.
- 26) Pärssinen M, Seppälä T. Steroid use and long-term health risks in former athletes. *Sports Med.* 2002;32(2):83-94.
- 27) Shamloul RM, Aborayah AF, Hashad A, Abd-Allah F. Anabolic steroids abuse-induced cardiomyopathy and ischaemic stroke in a young male patient. *BMJ Case Rep.* 2014.
- 28) Lenders JW, Demacker PN, Vos JA, Jansen PL, Hoitsma AJ, van 't Laar A, et al. Deleterious effects of anabolic steroids on serum lipoproteins, blood pressure, and liver function in amateur body builders. *Int J Sports Med.* 1988;9(1):19-23.
- 29) Lajarin F, Zaragoza R, Tovar I, Martinez-Hernandez P. Evolution of serum lipids in two male bodybuilders using anabolic steroids. *Clin Chem.* 1996;42(6 Pt 1):970-2.
- 30) McKillop G, Ballantyne D. Lipoprotein analysis in bodybuilders. *Int J Cardiol.* 1987;17(3):281-8.
- 31) Palatini P, Giada F, Garavelli G, Sinisi F, Mario L, Michieletto M, et al. Cardiovascular Effects of Anabolic Steroids in Weight-Trained Subjects. *J Clin Pharmacol.* 1996;36(12):1132-40.
- 32) Applebaum-Bowden D, Haffner SM, Hazzard WR. The dyslipoproteinemia of anabolic steroid therapy: increase in hepatic triglyceride lipase precedes the decrease in high density lipoprotein2 cholesterol. *Metabolism.* 1987;36(10):949-52.
- 33) Di Bello V, Giorgi D, Bianchi M, Bertini A, Caputo MT, Valenti G, et al. Effects of anabolic-androgenic steroids on weight-lifters' myocardium: an ultrasonic videodensitometric study. *Med Sci Sports Exerc.* 1999;31(4):514-21.
- 34) Riebe D, Fernhall B, Thompson PD. The blood pressure response to exercise in anabolic steroid users. *Med Sci Sports Exerc.* 1992;24(6):633-7.
- 35) Sculthorpe N, Grace F, Jones P, Davies B. Evidence of altered cardiac electrophysiology following prolonged androgenic anabolic steroid use. *Cardiovasc Toxicol.* 2010;10(4):239-43.
- 36) Lau DH, Stiles MK, John B, Shashidhar, Young GD, Sanders P. Atrial fibrillation and anabolic steroid abuse. *Int J Cardiol.* 2007;117(2):e86-7.
- 37) Sullivan ML, Martinez CM, Gallagher EJ. Atrial fibrillation and anabolic steroids. *J Emerg Med.* 1999;17(5):851-7.
- 38) Furlanello F, Bentivegna S, Cappato R, De Ambroggi L. Arrhythmogenic effects of illicit drugs in athletes. *Ital Heart J.* 2003;4(12):829-37.
- 39) Mewis C, Spyridopoulos I, Kühlkamp V, Seipel L. Manifestation of severe coronary heart disease after anabolic drug abuse. *Clin Cardiol.* 1996;19(2):153-5.

Critique d'un article d'intérêt

Les produits destinés aux sportifs peuvent-ils causer des interactions par inhibition des cytochromes CYP2D6 et CYP3A4?

Charles-Olivier Chiasson, Pharm. D., M. Sc.
Pharmacien, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine

Philippe Nguy, Pharm. D., M. Sc.
Pharmacien, Hôpital général juif

Éric Villeneuve, B. Pharm., M. Sc., Pharm. D., BCPS
Pharmacien d'urgence, Centre universitaire de santé McGill

Résumé

L'apparition de nombreux produits contenant des amines stimulantes, produits commercialisés dans le but de favoriser la perte de poids ou d'augmenter les performances sportives, représente de nouveaux défis pour les pharmaciens, les toxicologues et les autres professionnels de la santé. En effet, très peu de données sur les possibles interactions pharmacocinétiques de ces produits sont disponibles. Liu et Santillo ont donc tenté de déterminer le potentiel d'inhibition *in vivo* de 27 amines stimulantes sur les cytochromes CYP3A4 et CYP2D6. Ces composés se sont toutefois avérés être de pauvres inhibiteurs du CYP3A4, sauf en ce qui concerne une inhibition non négligeable chez 9 des amines testées. L'inhibition la plus puissante a été obtenue avec la β -éthylphénylamine. En revanche, le potentiel inhibiteur de ces amines stimulantes était plus puissant sur le CYP2D6. Il semble notamment que, parmi toutes les amines testées, la N-benzyl-2-phényléthylamine était l'amine dont le potentiel inhibiteur était le plus puissant sur ce cytochrome. Une relation structure-activité a aussi été démontrée parmi les 23 substitués de β -phényléthylamine testés. Toutefois, les résultats obtenus ne peuvent être traduits en interactions médicamenteuses *in vivo*. Donc, ces risques ne peuvent pas être exclus. Bref, seuls 3 composés ont démontré un potentiel inhibiteur intéressant sur le CYP2D6. Ainsi, la vigilance reste de mise jusqu'à l'obtention de données supplémentaires concernant le potentiel d'interactions médicamenteuses avec les produits destinés aux sportifs.

Introduction

De plus en plus de sportifs de tout niveau consomment des suppléments pour améliorer leurs capacités physiques. Comme les autres produits de santé naturels, les produits destinés aux sportifs ne subissent pas de contrôle strict avant de se voir attribuer un numéro de produit naturel (NPN), numéro étant nécessaire à leur mise en marché au Canada [1]. Ainsi, leur efficacité, leurs effets secondaires et leurs propriétés pharmacocinétiques et dynamiques ne sont généralement pas étudiés. Bien entendu, les interactions médicamenteuses ne font pas exception à la règle. Alors que les compagnies pharmaceutiques requérant un numéro d'identification d'une drogue (DIN) doivent fournir des informations quant aux possibles interactions de leurs produits pour obtenir l'aval de Santé Canada, les compagnies fabriquant des produits de santé naturels n'ont pas pour leur part à fournir des informations à ce propos pour obtenir un NPN [2].

Il est aujourd'hui fréquent de compter des amines stimulantes parmi les ingrédients des produits destinés aux sportifs, et il est probable que de nouvelles amines stimulantes voient le jour dans les prochaines années. Ces produits sont généralement vendus en tant que suppléments favorisant la perte de poids ou en tant que suppléments à l'entraînement facilitant l'accroissement des performances physiques. L'U.S. Anti-Doping Agency (USADA), soit l'Agence américaine antidopage, définit les produits stimulants comme des composés permettant d'augmenter ou d'accélérer temporairement l'activité physiologique ou organique [3, 4]. Or, au cours des dernières années, la U.S. Food and Drug Administration (FDA) a retiré du marché certains composés utilisés comme suppléments stimulants tels que la 1,3-diméthylamine (DMAA), la 1,3-diméthylbutylamine (DMBA), la β -méthylphénylamine et la N, α -diéthylphénylamine [5]. En effet, la DMAA, notamment, a été liée à divers effets indésirables cardiovasculaires variant de l'augmentation de la tension artérielle à l'infarctus du myocarde. Les suppléments en contenant étaient, entre autres, commercialisés par USP Labs sous les marques OxyELITE Pro et Jack3d [6].

Les enzymes hépatiques du cytochrome P450 (CYP) contribuent de façon considérable au métabolisme des substances ingérées, incluant les médicaments, les produits de santé naturels, les suppléments alimentaires

et les autres substances absorbées par l'organisme. Parmi les nombreux cytochromes nécessaires au métabolisme des composés généralement lipophiles, se trouvent le CYP3A4 et le CYP2D6. Ces deux cytochromes sont les plus nombreux et ils sont chargés de la biotransformation de la majorité des médicaments mis sur le marché [5]. Ainsi, l'inhibition ou l'induction de l'une ou l'autre de ces enzymes peut entraîner des variations importantes de la concentration plasmatique des médicaments, pouvant ainsi engendrer une toxicité ou une diminution de l'efficacité.

Par ailleurs, les interactions médicamenteuses avec les produits destinés aux sportifs et les autres produits de santé naturels sont potentiellement nombreuses, mais peu documentées. C'est dans cette optique que Liu et Santillo ont mené leur recherche dont l'objectif était de déterminer le potentiel inhibiteur de 27 amines stimulantes classées en trois catégories : β -phényléthylamine, alkylamines et tétrahydroisoquinolines [5]. Ces auteurs ont aussi étudié la relation structure-activité afin d'approfondir les connaissances de la communauté scientifique sur les potentiels d'inhibition de tels composés pour possiblement prédire le potentiel inhibiteur des amines qui apparaîtront sur le marché dans les prochaines années.

Méthode

Pour réaliser cette recherche, les auteurs ont obtenu les 27 amines stimulantes sélectionnées auprès de laboratoires canadiens et américains. Ces composés ont été testés en solutions variant de 0,1 à 100 μM . Les solutions contenaient des enzymes humaines recombinantes du CYP3A4 et du CYP2D6, une solution tampon de phosphate de potassium et un système de génération de produits luminogènes permettant la mesure de l'inhibition par lecteur de plaque. Des essais de contrôle négatif sans amines et des tests comparateurs sans enzymes ont aussi été effectués. Quant à la concentration inhibitrice médiane de 50 (CI_{50}), elle a été déterminée par l'entremise des modèles de Hill pour la régression non linéaire. Ce calcul a été basé sur au moins deux expériences indépendantes au cours desquelles trois échantillons identiques ont été étudiés pour chacun des composés.

Résultats

CYP3A4

Il semble que 18 des 27 amines testées ont inhibé à moins de 15 % le CYP3A4 à des concentrations de 100 μM . Parmi les autres composés, la β -éthylphénylamine a démontré le plus haut potentiel inhibiteur ($54,9 \pm 1,3 \%$), suivie du α -éthyl- β -diméthylphénylamine ($39,0 \pm 2,6 \%$). Le kétoconazole a quant à lui servi de contrôle positif, inhibant le CYP3A4 de 94 % à une concentration de 1 μM . Malgré le faible taux d'inhibition engendré par les tests *in vitro*, les auteurs concluent que l'inhibition *in vivo* du CYP3A4 ne peut être exclue. Pour justifier leur conclusion, ils mentionnent l'exposition prolongée, l'inhibition du CYP3A4 intestinal qui mène à des concentrations plasmatiques plus élevées et d'autres mécanismes d'inhibition.

CYP2D6

Les composés testés se sont toutefois révélés être des inhibiteurs plus puissants du CYP2D6 recombinant. Contrairement aux résultats précédents concernant le CYP3A4, l'inhibition du CYP2D6 est exprimée à l'aide de la concentration inhibitrice médiane (CI_{50}). Les CI_{50} des quatre composés alkylamines et tétrahydroisoquinolines sont classés en ordre d'importance du potentiel d'inhibition : (S)-(-)-coclaurine : $0,14 \pm 0,01 \mu\text{M}$; DMAA : $6,5 \pm 0,6 \mu\text{M}$; (S)-(-)-higénamine : $10,9 \pm 1,1 \mu\text{M}$ et DMBA : $> 100 \mu\text{M}$. Du côté des 23 substitués de β -phényléthylamine évalués, la puissance de l'inhibition variait grandement en fonction des différentes substitutions sur le composé mère, allant d'une CI_{50} de $0,7 \pm 0,2 \mu\text{M}$ pour la N-benzylphénylamine à une $\text{CI}_{50} > 100 \mu\text{M}$ pour la β -phényléthylamine, le détéréanol, l'octopamine, l'hordénine et la (R)-(-)-phényléphrine. Ces composés ont été testés contre des contrôles positifs de quinidine ($\text{CI}_{50} = 9 \pm 4 \text{ nM}$) et de fluoxétine ($\text{CI}_{50} = 1,0 \pm 0,4 \mu\text{M}$), deux inhibiteurs puissants du CYP2D6.

Le potentiel d'inhibition du CYP2D6 a varié selon le groupe de substitution utilisé et la position choisie sur le composé mère β -phényléthylamine pour ladite substitution. De façon générale, la substitution d'analogues hydroxy a engendré une inhibition de faible intensité, alors que la substitution d'un groupe alkyle a produit une inhibition plus puissante. Pour ce qui est de la position de la substitution, une β -méthylation a

provoqué une inhibition plus marquée que la même substitution aux positions α et N . Globalement, il existe un écart de puissance de plus de 150 parmi les 23 composés substitués de β -phényléthylamine testés.

Discussion

Les tests d'interactions pharmacocinétiques effectués *in vitro*, bien qu'ils soient plus pratiques et abordables, ne permettent pas de tirer de conclusions sur les phénomènes réels se produisant *in vivo*. Néanmoins, les données tirées de ces tests peuvent aider les chercheurs à cibler les composés les plus à même de provoquer de telles interactions.

Les tests de luminescence s'inscrivent parmi les tests *in vitro* à haut débit. Ils permettent l'évaluation rapide et efficace de plusieurs composés chimiques. Comparativement aux tests de fluorescence, les tests de luminescence ont une très bonne sensibilité en plus de pouvoir évaluer l'impact spécifique et sélectif d'une seule enzyme, ce qui est impossible avec les tests basés sur un microsome hépatique humain. Par contre, les résultats obtenus au moyen de ces types de test sont plus représentatifs d'une activité *in vivo* [7].

Afin de pouvoir extrapoler les résultats d'études d'interactions à l'inhibition *in vivo*, la concentration plasmatique maximale est un paramètre à considérer. Selon les données cliniques présentées dans l'étude de Liu et Santillo, certains de ces composés (DMAA, amphétamine, méthamphétamine, etc.) ont une concentration plasmatique maximale d'environ 1 μM , ce qui est largement inférieur aux concentrations maximales testées de 100 μM . Liu et Santillo se sont basés sur ces données pour décider que les composés présentant une $\text{Cl}_{50} > 100 \mu\text{M}$ avaient une faible activité inhibitrice, puisque ces valeurs sont plus de 100 fois supérieures aux concentrations plasmatiques indiquées pour ces composés. L'hypothèse des auteurs semble s'aligner sur les résultats obtenus dans d'autres études. Par exemple, dans l'étude de Yamamoto, Suzuki et Kohno, le kétoconazole a inhibé le CYP3A4 avec une Cl_{50} de 0,15 μM [8]. De même, parmi les autres composés testés lors de cette étude, les composés ayant une Cl_{50} de plus de 10 μM n'étaient pas considérés comme des inhibiteurs puissants de ce cytochrome, corroborant ainsi la limite supérieure de 100 μM utilisée par Liu et Santillo [8]. Ainsi, en ce qui concerne l'inhibition du

CYP3A4, seule la β -éthylphényléthylamine pourrait avoir un impact étant donné que sa Cl_{50} était d'environ 100 μM . Toutefois, cette inhibition semble de faible puissance, car la Cl_{50} est à la limite supérieure fixée par les auteurs. Du côté du CYP2D6, 21 des 27 composés testés montrent une Cl_{50} sous les 100 μM , se révélant être de plus puissants inhibiteurs de ce cytochrome que les 6 molécules testées ayant une valeur de Cl_{50} sous 10 μM . Or, il est difficile d'extrapoler ces résultats à l'inhibition *in vivo*, puisque les auteurs ne rapportent pas la constante d'inhibition, qui permet de déterminer le degré d'affinité de la liaison enzymatique, degré équivalant à la puissance fonctionnelle d'inhibition [7].

À titre de comparateur, la méthamphétamine a présenté une Cl_{50} de $16,7 \pm 2,6 \mu\text{M}$ dans l'étude de Liu et Santillo. Bien que la méthamphétamine soit un substrat connu du CYP2D6, elle n'est pas connue comme un inhibiteur significatif de ce cytochrome [9, 10, 11]. L'administration concomitante de méthamphétamine et d'opioïdes semble accentuer les effets centraux des opioïdes, mais cette interaction ne serait pas liée à une inhibition pharmacocinétique du CYP2D6 [12]. L'amphétamine a pour sa part démontré une Cl_{50} de $58,7 \pm 18,9 \mu\text{M}$. Une monographie de produit précise que l'amphétamine serait probablement métabolisée par le CYP2D6 et qu'elle exercerait une faible inhibition des cytochromes CYP1A2, CYP2D6 et CYP3A4 lors de tests *in vitro* seulement [13]. Or, parmi les interactions médicamenteuses rapportées par la compagnie, aucune ne se produit par inhibition du CYP2D6 [11, 14, 15]. D'ailleurs, il est intéressant de mentionner que d'autres études sur l'amphétamine et la méthamphétamine, évaluant l'activité inhibitrice sur le CYP2D6 basée sur un microsome hépatique humain (test *in vitro*), ont rapporté des valeurs similaires [16]. Les valeurs d'inhibition, obtenues lors des tests de contrôle réalisés avec la quinidine ($\text{Cl}_{50} = 9 \pm 4 \text{ nM}$) et la fluoxétine ($\text{Cl}_{50} = 1,0 \pm 0,4 \mu\text{M}$), permettent aussi de mettre en évidence le faible potentiel inhibiteur de la majorité des composés testés. Néanmoins, la (S)-(-)-coclaourine ($\text{Cl}_{50} 0,14 \pm 0,01 \mu\text{M}$ pour le CYP2D6), la N-benzylphényléthylamine ($\text{Cl}_{50} 0,7 \pm 0,2 \mu\text{M}$ pour le CYP2D6) et la β -méthylphényléthylamine ($\text{Cl}_{50} 2,0 \pm 0,9 \mu\text{M}$ pour le CYP2D6) sont les plus à même d'entraîner des interactions cliniquement significatives. Une attention particulière devrait être portée lorsque ces amines sont utilisées en combinaison avec d'autres substrats du CYP2D6.

Certaines questions restent cependant sans réponses : Est-il possible que ces composés exercent un effet synergique? Leur affinité de liaison permettrait-elle de provoquer des interactions cliniquement significatives lors d'études *in vivo*? L'intensité de l'inhibition peut-elle varier en fonction de l'expression génétique de ces enzymes? Les amines stimulantes pourraient-elles atteindre des concentrations plasmatiques supérieures à 1 µM lorsqu'elles sont consommées de façon quotidienne ou abusive?

Conclusion

En résumé, les résultats démontrent que les amines stimulantes contenues dans les produits destinés aux sportifs ont la capacité de causer des interactions pharmacocinétiques. Toutefois, en raison de l'extrapolation limitée des résultats aux modèles *in vivo* et à la faible inhibition de la majorité des composés testés, ces interactions ne semblent pour l'instant pas cliniquement significatives. Néanmoins, les principaux produits à surveiller sont la (S)-(-)-coclaurine et la N-benzylphénéthylamine, car ils pourraient faire partie des ingrédients constituant les suppléments à venir, ainsi que la β-méthylphénéthylamine. Il faut noter que ces trois composés détiennent des CI_{50} près de celles de la quinidine et de la fluoxétine. Des recherches futures seront tout de même nécessaires afin de déterminer si l'inhibition observée *in vitro* peut se traduire en interactions cliniquement significatives *in vivo*.

Remerciements

Les auteurs souhaitent remercier la Dre Sophie Gosselin pour la révision du présent texte.

Toxiquiz

Question 3

Lequel des énoncés suivants est vrai?

- A. Les différentes amines stimulantes présentes dans plusieurs produits destinés aux sportifs qui sont offerts sur le marché ne présentent aucune relation structure-activité.
 - B. Les amines stimulantes étudiées par Liu et Santillo ne présentent pas de potentiel d'inhibition du CYP2D6.
 - C. Le potentiel d'inhibition du CYP3A4 des composés étudiés est faible, puisqu'une CI_{50} n'a pu être démontrée.
 - D. Les concentrations plasmatiques des amines stimulantes étudiées sont généralement élevées (> 100 µM), ce qui montre ainsi un potentiel d'interaction très élevé au niveau des cytochromes CYP3A4 et CYP2D6.
- Vous voulez connaître la réponse? Voir la section *Réponses* située à la fin du bulletin.

Pour toute correspondance

Éric Villeneuve
Département de pharmacie
Centre universitaire de santé McGill
1001, boulevard Décarie
Montréal (Québec) H4A 3J1
Courriel : eric.villeneuve@muhc.mcgill.ca

Références

- 1) Santé Canada. [En ligne]. Ottawa (ON) : Santé Canada; c2010. Produits de santé naturels [modifié le 18 oct 2010; cité le 11 fév 2017]. Disponible : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/legislation/natur-fra.php>
- 2) Santé Canada [En ligne]. Ottawa [modifié le 2 mai 2014; cité le 11 février 2017]. Disponible : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applc-demande/guide-ld/monograph/pm_mp_2013-fra.php#a36

- 3) Docherty JR. Pharmacology of stimulants prohibited by the World Anti-Doping Agency (WADA). *Br J Pharmacol.* 2008; 154(3): 606-22.
- 4) U.S. Anti-Doping Agency. Athlete Tools [En ligne]. Colorado Spring (Colorado, États-Unis) : U.S. Anti-Doping Agency; c2014 [cité le 11 fév 2017]. Disponible : <http://www.usada.org/>
- 5) Liu Y, Santillo MF. Cytochrome P450 2D6 and 3A4 enzyme inhibition by amine stimulants in dietary supplements. *Drug Test Anal.* 2016; 8(3-4):307-10.
- 6) U.S. Food and Drug Administration [En ligne]. Silver Spring (Maryland) : U.S. Food and Drug Administration; C2015. DMAA in Dietary Supplements [modifié le 19 oct 2015; cité le 20 fév 2017]. Disponible : <https://www.fda.gov/Food/DietarySupplements/ProductsIngredients/ucm346576.htm>
- 7) Fowler S, Zhang H. In vitro evaluation of reversible and irreversible cytochrome P450 inhibition: current status on methodologies and their utility for predicting drug-drug interactions. *AAPS J.* 2008;10(2):410-24.
- 8) Yamamoto T, Suzuki A, Kohno Y. High-throughput screening for the assessment of time-dependent inhibitions of new drug candidates on recombinant CYP2D6 and CYP3A4 using a single concentration method. *Xenobiotica.* 2004;34(1):87-101.
- 9) Méthamphétamine. Dans : Lexi-Drugs. [En ligne]. Hudson (OH) : Lexicomp; 2017 [cité le 8 fév 2017]. Disponible : http://www.lexicomonline.com/lco/action/doc/retrieve/docid/patch_f/7263
- 10) Methamphetamine. Dans : Micromedex Solutions. [En ligne]. Truven Health Analytics, Inc.; 2017 [cité le 8 fév 2017]. Disponible : http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/68556A/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/714BE8/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActio nId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm =methamphetamine&UserSearchTerm=methamphetamine&SearchFilter=filterNone&navitem=searchALL#
- 11) Hansten PD, Horn JR. Drug interactions analysis and management. St-Louis: Wolters Kluwer; 2012.
- 12) Nickerson M. Analgesic effects of nitric oxide and meperidine, alone and combined with amphetamine. *Am J Med.* 1950;8(4):541.
- 13) Adderall XR. Dans : Shire Pharma Canada ULC. Saint-Laurent (Québec) : Shire Pharma Canada ULC; 2004 [modifié le 23 sept 2015; cité le 8 fév 2017]. Disponible : www.shirecanada.com/-/media/shire/shireglobal/shirecanada/.../adderall-xr-pm-fr.pdf
- 14) Amphétamine. Dans : Lexi-Drugs. [En ligne]. Hudson (OH) : Lexicomp; 2017 [cité le 8 fév 2017]. Disponible : http://www.lexicomonline.com/lco/action/doc/retrieve/docid/patch_f/28
- 15) Amphetamine. Dans : Micromedex Solutions. [En ligne]. Truven Health Analytics, Inc.; 2017 [cité le 8 fév 2017]. Disponible : http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/5BBB43/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/1B8E73/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActio nId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm =Amphetamine&fromInterSaltBase=true&>false=null&alse=null&=null#
- 16) Wu D, Otton SV, Inaba T, Kalow W, Sellers EM. Interactions of amphetamines analogs with human liver CYP2D6. *Biochem Pharmacol.* 1997;53(11):1605-12.

Rapport

Les produits d'auto-soins ou dopants chez les sportifs

Maude St-Onge, M.D., Ph. D., FRCPC
Directrice médicale du Centre antipoison du Québec
Clinicienne chercheuse, Université Laval, CHU de Québec

Yves G. Jalbert, Ph. D.
Association pour la santé publique du Québec

Résumé

Le présent article a pour but de sensibiliser les lecteurs aux éléments inconnus entourant l'utilisation des produits d'auto-soins ou dopants chez les athlètes amateurs et professionnels. Tout d'abord, bien qu'il soit impossible d'énumérer tous les risques associés aux produits d'auto-soins ou dopants, car ils sont trop nombreux, ici sont détaillés plusieurs exemples de toxicité aiguë, subaiguë et chronique. Ensuite, les recommandations de l'Association pour la santé publique du Québec, visant à prévenir les risques associés à la consommation des produits d'auto-soins ou dopants, sont présentées. Parmi ces recommandations figurent notamment les suivantes : emploi d'un niveau de langue intelligible par les sites Internet officiels et les outils de transfert des connaissances, resserrement des exigences à l'égard des fournisseurs et transmission à la population de renseignements relatifs aux possibles risques associés à l'utilisation de produits d'auto-soins ou dopants.

Introduction

Les herbes et les suppléments nutritionnels sont utilisés fréquemment par les athlètes amateurs et professionnels [1]. Ces derniers peuvent avoir recours à ces produits pour améliorer leur performance, leur endurance, leur force ou leur apparence physique [1], quoique les bénéfices et les effets néfastes de ces substances ne soient pas bien documentés. De fait, la croyance dominante selon laquelle les herbes et les suppléments naturels sont sans danger est erronée [2].

Le présent article vise donc à sensibiliser les lecteurs aux éléments inconnus au regard de l'utilisation de tels produits. Il donne des exemples de toxicité aiguë, de toxicité subaiguë et de toxicité chronique observées

chez des athlètes consommant des herbes et des suppléments, puis aborde certaines recommandations de l'Association pour la santé publique du Québec (ASPQ) en ce qui a trait à l'usage des produits d'auto-soins ou dopants.

Exemples de toxicité des produits d'auto-soins ou dopants utilisés par les sportifs

Toxicité aiguë

Il est impossible d'énumérer tous les risques associés aux produits d'auto-soins ou dopants, car ils sont trop nombreux. De plus, ces risques dépendent non seulement des ingrédients que contient un produit, mais aussi de la combinaison de différents produits (prescrits ou non) et des comorbidités d'une personne.

Des sportifs ont recours aux stéroïdes anabolisants. Après des injections intramusculaires de ces produits, des cas de nécrose musculaire ainsi que de rupture tendineuse ont toutefois été rapportés et documentés [3]. Par ailleurs, il faut noter que plusieurs cas de syndrome compartimental et d'hépatite ont été observés chez des patients prenant des mélanges de créatine, d'acides aminés et d'éphédrine [4].

La consommation de caféine est aussi très prisée dans plusieurs disciplines sportives. L'abus de caféine ou d'autres méthylxantines peut causer des nausées, des vomissements, de l'agitation, de l'anxiété, de l'irritabilité, une rhabdomyolyse, de l'hypotension, des troubles du rythme cardiaque, des convulsions, de l'hyperthermie et même un arrêt cardiaque [5]. De plus, des cas d'hépatite ont été notés après l'usage d'extraits de thé vert, pouvant mener, dans certains cas, à une transplantation ou à la mort [6].

Les stimulants étant en vogue, la prise d'amphétamines, de ses dérivés ou d'herbes psychostimulantes (ma-huang, khat, guarana, etc.) constitue malheureusement un problème réel. Les personnes qui en consomment peuvent présenter plusieurs complications, c'est-à-dire de l'agitation, une rhabdomyolyse, de l'hypertension, des troubles du rythme cardiaque, des convulsions et de l'hyperthermie [7].

Toxicité subaiguë et chronique documentée

La prise subaiguë ou chronique de doses supratherapeutiques de divers suppléments comme le zinc, la niacine ou les vitamines cause fréquemment des symptômes gastro-intestinaux tels que des nausées et des diarrhées [1]. Plusieurs cas d'hépatite ont aussi été rapportés [8]. En fait, des substances employées pour développer la musculation en culturisme ou pour favoriser la perte de poids engendraient presque la moitié des cas d'atteinte hépatique suivant la consommation d'herbes ou de suppléments aux États-Unis [8]. Ces produits sont d'ailleurs souvent des mélanges de substances et peuvent contenir de potentiels contaminants, par exemple des inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5, des stéroïdes, des inhibiteurs de l'aromatase, des antidépresseurs et de la sibutramine [9]. L'utilisation chronique des stéroïdes anabolisants a quant à elle été associée à de la gynécomastie, de l'atrophie testiculaire, de l'infertilité chez les hommes, des irrégularités menstruelles chez les femmes, de l'acné, de l'hypercholestérolémie, des cardiopathies, des problèmes hépatiques de même qu'à des symptômes dépressifs, de l'anxiété et de l'agressivité [3]. Des phénomènes thromboemboliques ont également été observés suivant la prise de stéroïdes [10, 11].

Prévention

Selon le mémoire de l'Association pour la santé publique du Québec – ASPQ [12] déposé dans le cadre d'un processus de consultation de Santé Canada, il y aurait plus de 100 000 produits de santé naturels et 5 000 médicaments sans ordonnance homologués par Santé Canada, malgré le fait que les aspects relatifs à leur sécurité et surtout à leur efficacité demeurent inconnus. Certains produits contenant notamment de la caféine ou d'autres méthylxanthines, des protéines, des acides aminés ou de la tyramine peuvent ainsi être facilement obtenus par les sportifs. Cependant, la plupart des Canadiens estiment ne pas être bien informés des risques et des bénéfices lorsqu'ils achètent des produits de santé naturels, et la moitié d'entre eux éprouve des difficultés à lire l'emballage des produits. L'ASPQ recommande donc que les sites Internet gouvernementaux et les outils de transfert des connaissances emploient un niveau de langue intelligible pour la majorité de la population.

Dans le même mémoire, l'ASPQ souligne que Santé Canada devrait exiger de tous les fournisseurs une description détaillée des produits accompagnée des études scientifiques valables et non faussées soutenant l'efficacité et l'innocuité de leurs produits. L'ASPQ soutient également qu'il faudrait interdire au fabricant de se servir de l'homologation comme étant un gage de sécurité ou d'efficacité de son produit. Enfin, elle précise que Santé Canada devrait retirer du marché canadien tous les produits d'autosoins ou dopants dont l'innocuité et l'efficacité ne sont pas reconnues scientifiquement. Pour ce faire, il faudrait que cet organisme maintienne le système actuel de surveillance tout en resserrant le processus d'examen et d'approbation des homologations.

La transmission d'informations à ce propos à la population doit également être considérée. Plus d'un Canadien sur deux croit notamment que Santé Canada examine les produits, analyse leur contenu et approuve toutes les étiquettes sur les emballages [12]. La population devrait donc être renseignée par les autorités de la situation actuelle entourant l'homologation et la vente de produits d'autosoins ou dopants. Néanmoins, le recours à des acteurs clés dans le transfert des connaissances doit être maximisé. Une étude révélait d'ailleurs que, en ce qui concerne l'utilisation des suppléments, 65 % des athlètes étaient influencés par leur entraîneur, 30 % par leur nutritionniste et seulement 25 % par leur médecin [13]. L'amélioration des connaissances relatives aux herbes et aux suppléments était d'ailleurs liée à une consommation moindre de ce type de produit [13].

Conclusion

En résumé, bien qu'il subsiste encore beaucoup d'éléments inconnus à propos des produits d'autosoins ou dopants utilisés par les sportifs, plusieurs cas de toxicité ont déjà été rapportés dans la littérature. Comme le recommande l'ASPQ dans son mémoire remis à Santé Canada, un processus plus serré d'homologation, de surveillance et de transfert des connaissances de même qu'une réglementation plus coercitive pourraient en partie résoudre le problème de sécurité lié à l'utilisation de tels produits. Il n'en demeure pas moins que les consommateurs devront être mieux informés, éviter les achats par Internet de produits non homologués ainsi

que rester à l'affût afin de faire des choix de santé sains et durables.

Toxiquiz

Question 4

Lequel des énoncés suivants ne constitue pas une recommandation de l'ASPQ.

- A. Un processus serré de surveillance doit être instauré.
 - B. Il est préférable de se procurer les produits d'autosoins ou dopants par Internet.
 - C. Une réglementation coercitive pourrait en partie résoudre le problème.
 - D. De meilleurs outils de transfert des connaissances devraient être élaborés.
- Vous voulez connaître la réponse? Voir la section *Réponses* située à la fin du bulletin.

Pour toute correspondance

Maude St-Onge
Centre antipoison du Québec
Pavillon Jeffery-Hale, 4^e étage
1270, chemin Sainte-Foy
Québec (Québec) G1S 2M4
Courriel : maude.st-ongeciusssscn@ssss.gouv.qc.ca

Références

- 1) Guardia LD, Cavallaro M, Cena H. The risks of self-made diets: the case of an amateur bodybuilder. *J Int Soc Sports Nutr* 2015; 12:16.
- 2) Seeff LB, Bonkovsky HL, Navarro VJ, Wang G. Herbal products and the liver: a review of adverse effects and mechanisms. *Gastroenterology*. 2015; 148(3):517-32.e3.
- 3) Al-Ismail K, Torreggiani WC, Munk PL, Nicolaou S. Gluteal mass in a bodybuilder: radiological depiction of a complication of anabolic steroid use. *Eur Radiol*. 2002; 12(6):1366-9.
- 4) Sandhu RS, Como JJ, Scalea TS, Betts JM. Renal failure and exercise-induced rhabdomyolysis in patients taking performance-enhancing compounds. *J Trauma*. 2002;53(4):761-4.
- 5) FitzSimmons CR, Kidner N. Caffeine toxicity in a bodybuilder. *J Accid Emerg Med* 1998; 15(3):196-7.
- 6) García-Cortés M, Robles-Díaz M, Orgeta-Alonso A, Medina-Caliz I, Andrales RJ. Hepatotoxicity by dietary supplements: a tabular listing and clinical characteristics. *Int J Mol Sci*. 2016;17(4):537.
- 7) Angoorani H, Narenjiha H, Tayyebi B, Ghassabian A, Ahmadi G, Assari S. Amphetamine use and its associated factors in body builders: a study from Tehran, Iran. *Arch Med Sci*. 2012;8(2):362-7.
- 8) Navarro VJ, Khan I, Björnsson E, Seeff LB, Serrano J, Hoofnagle JH. Liver Injury From Herbal and Dietary Supplements. *Hepatology*. 2017;65(1): 363-73.
- 9) U.S. Food and Drug Administration [En ligne]. Silver Spring (Maryland) : U.S. Food and Drug Administration; c2017. Tainted supplements CDER [modifié le 30 mars 2017; cité le 6 fév 2017]. Disponible : http://www.accessdata.fda.gov/scripts/sda/sdNavigation.cfm?sd=tainted_supplements_cder&displayAll=false&page=6
- 10) Colburn S, Childers WK, Chacon A, Swailes A, Ahmed FM, Sahi R. The cost of seeking an edge: recurrent renal infarction in setting of recreational use of anabolic steroids. *Ann Med Surg (Lond)*. 2017;14:25-8.
- 11) Frati P, Busardo FP, Cipolloni L, De Dominicis E, Fineschi V. Anabolic androgenic steroid (AAS) related deaths: autopsic, histopathological and toxicological findings. *Curr Neuropharmacol*. 2015;13(1):146-59.

- 12) Jalbert YG. Science, réglementation stricte et transparence au service des consommateurs de PSN-PA. Mémoire de l'ASPQ déposé dans le cadre de la consultation des Canadiens sur la réglementation des produits d'autosoins au Canada. Montréal (QC) : Association pour la santé publique du Québec; 2016. [cité le 6 fév 2017]. Disponible : http://www.aspq.org/uploads/pdf/580e6524dfab6vf_miseenpage-consultation-sante-canada-produits-d-autosoins1.pdf
- 13) Karimian J, Shkarchizadeh E. Supplement consumption in body builder athletes. J Res Med Sci. 2011;16(10):1347-53.

Réponses du toxiquiz

Question 1

Réponse : B

Question 2

Réponse : B

Question 3

Réponse : C

Question 4

Réponse : B

COMITÉ DE RÉDACTION

Pierre-André Dubé, rédacteur en chef
Responsable de l'éditorial
Pharmacien-toxicologue, Institut national de santé publique du Québec

Olivier Jacques-Gagnon
Responsable de la chronique cas cliniques
Infirmier clinicien, Centre antipoison du Québec

Guillaume Lacombe
Responsable de la chronique décès
Médecin résident en médecine d'urgence spécialisée, Université Laval

Katia Raby, secrétaire à la rédaction
Agente administrative, Institut national de santé publique du Québec

Maude St-Onge
Responsable de la chronique rapport
Directrice médicale, Centre antipoison du Québec
Urgentologue et intensiviste, CHU de Québec – Université Laval

Éric Villeneuve
Responsable de la chronique critique
Pharmacien d'urgence, Centre universitaire de santé McGill

Ce document est disponible intégralement en format électronique (PDF) sur le site Web de l'Institut national de santé publique du Québec au : <http://www.inspq.qc.ca>.

Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur. Toute autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du gouvernement du Québec qui détient les droits exclusifs de propriété intellectuelle sur ce document. Cette autorisation peut être obtenue en formulant une demande au guichet central du Service de la gestion des droits d'auteur des Publications du Québec à l'aide d'un formulaire en ligne accessible à l'adresse suivante : <http://www.droitauteur.gouv.qc.ca/autorisation.php>, ou en écrivant un courriel à : droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca.

Les données contenues dans le document peuvent être citées, à condition d'en mentionner la source.

Bibliothèque et Archives nationales du Québec
Bibliothèque et Archives Canada
ISSN : 1927-0801 (en ligne)
©Gouvernement du Québec (2017)