

Dopage et chiralité

Préambule

Extrait du programme d'enseignement spécifique de physique-chimie de la série scientifique en classe terminale ([Bulletin officiel spécial n°8 du 13 octobre 2011](#))

Structure et transformation de la matière

Notions et contenus	Compétences exigibles
<p>Représentation spatiale des molécules</p> <p>[...] Représentation de Cram. Carbone asymétrique. Chiralité des acides α-aminés. Énantiomérie, mélange racémique, diastéréoisomérisation (<i>Z/E</i>, deux atomes de carbone asymétriques).</p> <p>[...] Formule topologique des molécules organiques. Propriétés biologiques et stéréoisomérisation.</p>	<p>[...] Utiliser la représentation de Cram. Identifier les atomes de carbone asymétrique d'une molécule donnée. À partir d'un modèle moléculaire ou d'une représentation reconnaître si des molécules sont identiques, énantiomères ou diastéréoisomères. [...] Utiliser la représentation topologique des molécules organiques. Extraire et exploiter des informations sur : <ul style="list-style-type: none"> • les propriétés biologiques de stéréoisomères, • les conformations de molécules biologiques, pour mettre en évidence l'importance de la stéréoisomérisation dans la nature. </p>

Résumé

A partir de l'étude de quelques molécules en lien avec le dopage, cette activité permet d'appliquer des notions sur la chiralité. Elle permet également de réinvestir des compétences (représentations des molécules organiques ; groupes caractéristiques) et met en évidence l'importance de la chiralité (activité thérapeutique ; utilisation dans certains tests de dépistage du dopage).

Mots clefs :

Dopage, protéine, acide α -aminé, chiralité, carbone asymétrique, énantiomérie, formule topologique, mélange racémique, anglais scientifique, aide à l'orientation.

Compétences abordées

Cette activité permet d'évaluer les compétences suivantes :

Compétences attendues :				
1 – non maîtrisées				
2 – insuffisamment maîtrisées				
3 – maîtrisées				
4 – bien maîtrisées	1	2	3	4

Compétences générales :				
Rechercher, extraire et exploiter l'information				
Raisonner, argumenter et faire preuve d'esprit critique				

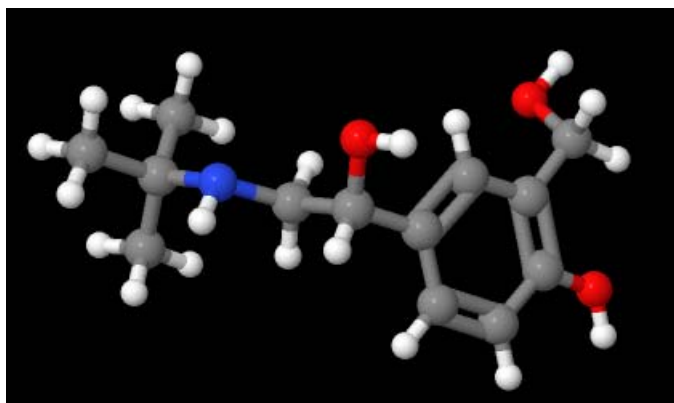
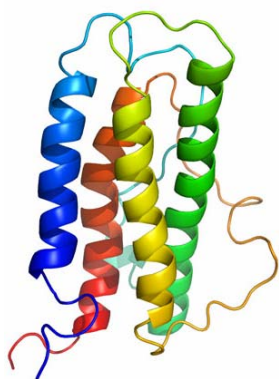
1. Problématique

E.P.O (érythropoïétine), testostérone, amphétamines, clenbutérol, salbutamol ... des noms trop souvent associés au dopage. Intéressons-nous ici à la chimie qui se cache derrière ces noms, à l'aide de vos connaissances et des documents ci-dessous.

2. Supports documentaires :

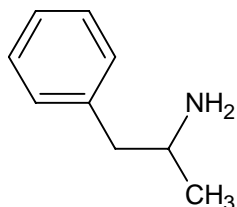
Document 1 : Structure en hélice des protéines

Il y a conformation en hélice lorsque le squelette principal de la protéine adopte un repliement hélicoïdal périodique. Dans l'immense majorité des cas, cette hélice tourne dans le sens horaire. Elle est alors dite « droite ». Inversement, lorsqu'une hélice tourne dans le sens anti-horaire, elle est dite « gauche ».

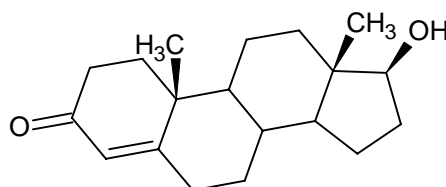


Érythropoïétine (E.P.O.)

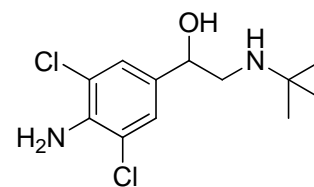
salbutamol



amphétamine



testostérone



clenbutérol

Document 2 : Le salbutamol

Le dopage au salbutamol, contenu dans la Ventoline pour les asthmatiques, semble être très répandu. A tel point que le pourcentage de sportifs de haut niveau asthmatiques atteint des proportions inquiétantes. Les Jeux olympiques d'hiver à Lillehammer seront ainsi surnommés les « Jeux olympiques des asthmatiques », avec 70% des athlètes en compétition fournissant des ordonnances pour leur problème d'asthme. Même s'il semble exact que le sport de haut niveau peut provoquer cette maladie. En 1998, 33% des 238 cas de dopage sur le Tour de France concernaient le salbutamol. En France, l'asthme touche 6,5% de la population.

Pour savoir pourquoi les sportifs de haut niveau ont plus de risques de développer de l'asthme : www.medecinedusportconseils.com/tag/salbutamol-et-dopage

Salbutamol [...] is one of the most widely used asthma medications. It has been on the market for more than 25 years and has been demonstrated safe and effective in the treatment of asthma and as a preventative for exercise-induced asthma (EIA). [...]. The List of Prohibited Substances published by the International Olympic Committee (IOC) specifies that the use of salbutamol is only permitted by inhalation in the treatment of asthma or EIA. Administration by the oral or parenteral route¹ and the administration of very large inhaled doses are forbidden because of strong adrenergic stimulation² and an anabolic-like effect in contrast to administration of common inhaled doses, which have no ergogenic effect³. Because of the necessity in doping control to distinguish between an authorized and a prohibited use of this β 2-agonist⁴, it is important to develop a urine test with adequate discriminatory capacity. This distinction must extend to the maximum dosage of inhaled salbutamol compatible with treatment of asthma for competing athletes as well as for providing protection from EIA during prolonged exercise.

Salbutamol has a single asymmetric carbon atom, and it is administered as a mixture of two enantiomers: S(+)- and R(-) -salbutamol. [...] Its therapeutic activity resides predominantly in the R(-) enantiomer with little or no activity attributed to the S(+) enantiomer. It is possible that the proportion of metabolites corresponding to both enantiomers may differ depending on the route of administration.

The establishment of criteria to distinguish between the IOC authorized use (inhaled) and the IOC prohibited use (oral) of salbutamol appeared possible.

Clinical Chemistry 46:9 – 2000

Discrimination of prohibited oral use of salbutamol from authorized inhaled asthma treatment

www.clinchem.org/content/46/9/1365.full.pdf

Document 3 : Dépistage de la prise de testostérone

Les contrôles anti dopage sont effectués en deux étapes, une première étape dite de criblage, une deuxième étape de confirmation. Lors de la première étape, le diagnostic de la prise de testostérone se fait à partir du rapport testostérone/épitestostérone (rapport T/E). En effet, l'épitestostérone n'est pas un anabolisant et sa quantité n'augmente pas avec la prise de testostérone. [...]. Le rapport normal est autour de 1,25 pour les Caucasiens et de 0,5 pour les Asiatiques. Le seuil de positivité autrefois fixé à 6, est actuellement fixé à 4. Cette valeur seuil pose un problème d'une part parce que certains individus se situent naturellement au-delà de ce seuil, mais surtout parce que des individus ayant une valeur normale pourront prendre de faibles doses de testostérone, pour par exemple faire du re-équilibre hormonal, sans être déclarés positifs. Par ailleurs, une consommation élevée de boisson avant un contrôle dilue suffisamment l'urine pour rendre l'épitestostérone non-mesurable ce qui gêne la réalisation du test.

Si la valeur relevée du rapport est supérieure ou égale à 4, des recherches supplémentaires sont menées.

Dopage sanguin, testostérone, nandrolone, GH : difficultés du dépistage

Michel AUDRAN Professeur des universités, directeur du laboratoire de biophysique et de bioanalyse, Faculté de Pharmacie de Montpellier (mars 2007)

<http://franceolympique.com/files/File/actions/sante/documentation/2007/7ecolloque/5.pdf>

¹ Parenteral route : par injection

² Adrenergic stimulation : en autres, phénomène de vasodilatation

³ Ergogenic effect : effet d'amélioration de la performance sportive

⁴ β 2-agonist : agoniste, se dit d'une molécule qui a les mêmes propriétés qu'une autre molécule et qui active certains récepteurs (par exemple : agoniste de l'adrénaline)

3. Questionnement possible

D'après le suffixe présent dans leur nom, à quelles familles de molécules appartiennent l'**E.P.O**, la **testostérone**, l'**amphétamine**, le **clenbutérol** et le **salbutamol** ?

Vérifier votre réponse à l'aide des formules données dans le document.

A. E.P.O

- A.1. Quelle conformation dans l'espace adopte les protéines ? L'E.P.O vérifie-t-elle le sens de la majorité des protéines ?
- A.2. Faire une recherche sur la notion de protéine (ses constituants, ses structures). Pouvez-vous expliquer le fait que les hélices des protéines tournent quasiment toutes dans le même sens ?
- A.3. Connaissiez-vous une autre biomolécule en forme d'hélice ? Si oui, laquelle ?

B. Testostérone et dopage

- B.1. Décrire de manière détaillée la structure de la testostérone (groupes caractéristiques, présence de carbones asymétriques).
- B.2. L'épitéstostérone est un diastéréoisomère de la testostérone : la seule différence porte sur l'orientation du groupement hydroxyle. Représenter l'épitéstostérone.

C. Asthme et dopage

- C.1. Quelle est la différence entre Ventoline® et salbutamol ?
- C.2. Dans quel cas peut-on prescrire de la Ventoline® ?
- C.3. Dans quels cas le salbutamol est-il considéré comme un dopant ?
- C.4. Combien de carbones asymétriques contient le salbutamol ? Le(s) repérer sur la structure.
- C.5. Ce médicament est-il vendu sous forme énantiopure ou se présente-t-il sous forme du mélange racémique ?
- C.6. Les deux énantiomères sont-ils utiles pour lutter contre l'asthme ?

D. Lutte anti-dopage

- D.1. Décrire en quelques lignes les méthodes utilisées pour détecter les dopages à la testostérone et au salbutamol.
- D.2. La lutte anti-dopage a besoin de scientifiques compétents pour élaborer et réaliser des tests toujours plus pointus. En quelques lignes, vous donnerez des informations sur les métiers de technicien(ne) chimiste et biochimiste (compétences requises, type d'études, nature du travail, ...). Pour cela, vous pourrez vous aider des sites suivants :

- www.onisep.fr
- www.lesmetiers.net
- www.phosphore.com/metier/300/nom/Biochimiste

Apporter quelques compléments à l'étude d'un des dopants « de votre choix » (effets recherchés ; risques ; sports touchés ; historique ; ...)