



DE QUOI LE MELDONIUM EST IL LE NOM ?

Quousque tandem abutere, Catilina, patientia nostra ?
(Jusqu'à quand vas tu abuser de notre patience, Catilina ?)
Ciceron, temple de Jupiter Stator, -63 av. J.C.

Récemment une joueuse de tennis russe a été contrôlée comme positive au Meldonium, substance interdite au sportif et puissant cardioprotecteur selon un article de la presse médicale de référence : L'EQUIPE. De nombreux autres sportifs russes viennent d'être contrôlés positifs au meldonium, au moins une centaine, encore plus récemment des judokas russes viennent d'être contrôlés positifs au Meldonium. Comme il s'agit d'une substance interdite au sportif et cependant utilisée par eux (donc très efficace), que de nombreux sportifs russes l'utilisent nonobstant cette interdiction, le meldonium est devenu un sujet de conversation mondaine.

Comme il s'agit d'un produit qui empêche l'infarctus et neutralise l'angor (lu dans Le Monde), il ne se passe plus une seule soirée où l'on ne nous demande ce qu'il faut penser de ce puissant agent cardioprotecteur et où je ne doive cacher mon ignorance, honteux et confus, n'ayant même jamais entendu parler de ce fameux et puissant meldonium, jurant mais un peu tard que l'on ne m'y prendrait plus à sécher ce cours de pharmacologie réalisé dans les années 80 par ce professeur qui nous venait d'URSS, sans doute avais je préféré baguenauder plutôt que d'essayer de déchiffrer à une distance de 10 mètres des diapositives floues écrites à la main et en cyrillique.

Surmontant cette honte et ayant décidé de cesser de passer pour le benêt qui ne connaît même pas les médicaments de sa spécialité, j'ai donc effectué des recherches sur le meldonium, puissant agent cardioprotecteur puisqu'il empêche même l'infarctus selon son créateur M. Ivar Kalvins, inventeur du meldonium et propriétaire du laboratoire qui en fabrique pour 70 millions d'euros par an (0,1 % des exportations lettones), ce qui force le respect.

DONNEES PHARMACOLOGIQUES SUR LE MELDONIUM

Première découverte, le meldonium n'est pas commercialisé et ne le sera vraisemblablement jamais en France, ni en Europe, ni aux Etats unis, il est inutile de le chercher dans le logiciel de médicament, de meldonium il n'y a point. Il s'agit d'un produit inventé à l'époque de l'URSS, à partir des pays Baltes et son aire de commercialisation correspond aux contours de l'ex-URSS.

Deuxième découverte, il ne s'achète que sur internet où le fabricant ne le donne pas : 80 euros pour deux boîtes.

Troisième surprise et de taille pour un agent présumé dopant : l'effet pharmacologique : il s'agit d'un inhibiteur de la fabrication de la L-Carnitine.

La L-Carnitine est fabriquée avec deux acides aminés : la méthionine et la lysine. A l'intérieur de la cellule, la L-carnitine aide au transport des acides gras du cytosol vers l'intérieur de la mitochondrie. Ensuite les acides gras transportés à l'intérieur de la mitochondrie (la matrice mitochondriale) vont être dégradés par bêta-oxydation (la bêta oxydation des acides gras dans le cycle de Krebs) et ainsi produire de l'énergie sous forme d'ATP (voir le schéma de la mitochondrie).

Initialement, la L-carnitine a été découverte comme facteur de croissance des vers de farine. Donc, si on veut produire du muscle, on se dit intuitivement que la L-carnitine mieux vaut l'augmenter que la baisser.

C'est d'ailleurs ce que pense l'éleveur de porc qui en achetant du **REPROTRUIE®** (à donner 3 semaines avant la mise bas à la posologie de 8 g par truie et par jour pendant 15 jours) ajoute de la L-Carnitine dans

la mangeoire de la truie. Ainsi se dit-il, le porcelet aura plus de muscle et un porcelet musculeux rend le mangeur de porc heureux.

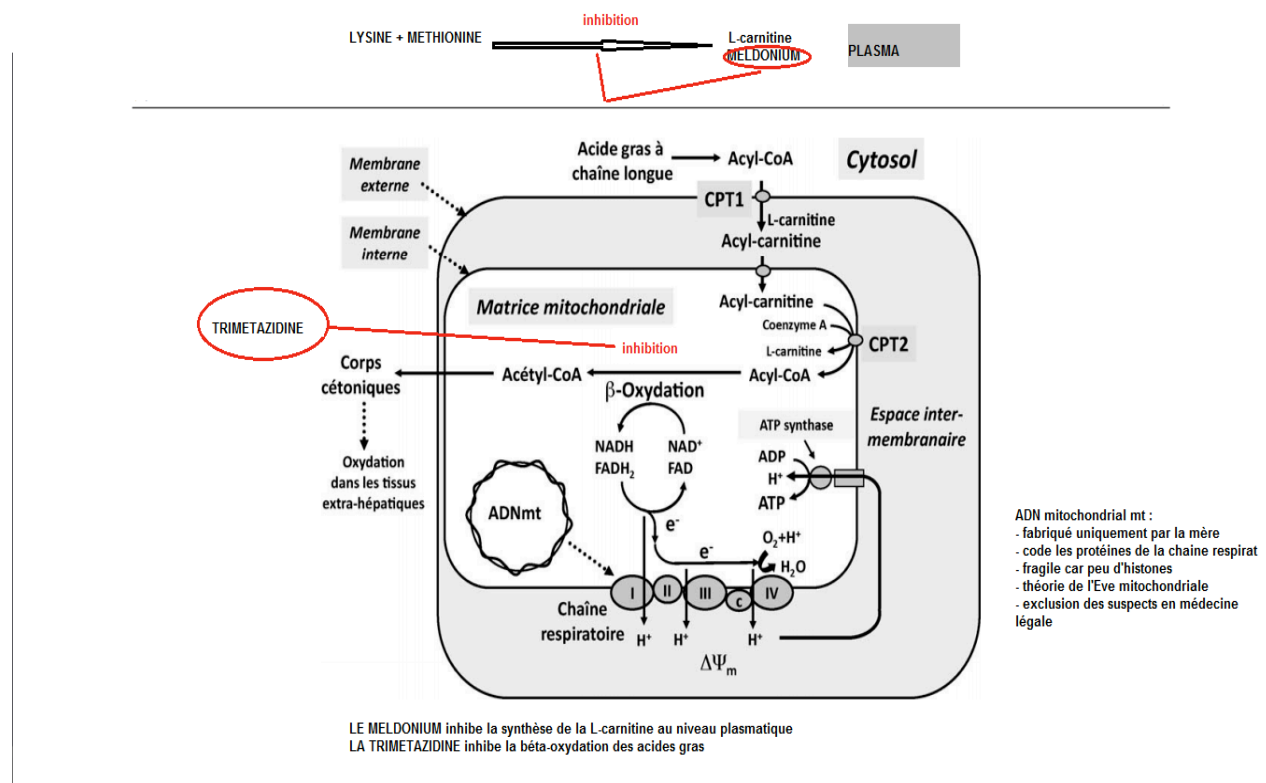
C'est ce que se disent aussi les sportifs qui commandent sur internet des kilos de carnitine au prix de 18,90 euros le flacon de 60 ml en espérant améliorer leurs performances musculaires.

Et bien détrompons nous ! Pour des raisons mystérieuses et qui échappent pour l'instant à l'entendement commun, mieux vaudrait inhiber le métabolisme de la L Carnitine en prenant du meldonium.

En effet nous explique M. Kalvins, génial inventeur du meldonium (0,1% des exportations lettones), le cœur du sportif se fatigue car le sportif fait du sport et le sport, ceux qui en font le savent bien, cela fatigue le bonhomme.

Il faut donc que ce cœur qui se fatigue puisse se défatiguer et c'est là qu'intervient le Meldonium en inhibant le métabolisme de la L Carnitine pour que la mitochondrie travailleuse accède enfin à un repos syndical juste et mérité.

MODE D'ACTION DU MELDONIUM : le meldonium inhibe au niveau plasmatique la synthèse de L carnitine qui facilite le transport des acides gras à chaînes longues à l'intérieur de la mitochondrie.



On notera d'ailleurs que les sportifs qui prennent le Meldonium prennent aussi le produit inhibé = la L carnitine (qui n'est pas considéré comme un dopant) et le consomment en même temps faisant par là deux heureux : les vendeurs de carnitine et les vendeurs du Meldonium. Là, la logique ne permet pas d'expliquer pourquoi il faudrait prendre un substrat et son inhibiteur métabolique vu qu'il n'existe aucun autre exemple dans la littérature de prise d'un substrat et de son inhibiteur de manière simultanée.

La vidéo suivante dont le comique est probablement involontaire (surtout 1- la partie concernant la vieille dame qui vient à l'église remercier le fabricant avec un petit bouquet de fleurs pour sa contribution humaniste à la lutte contre l'infarctus 2- les explications ampoulées concernant l'absence de commercialisation du Meldonium dans le reste de l'Europe qui arrive à survivre sans ce médicament de première nécessité) décrit le génie de l'inventeur du meldonium (0,1% des exportations lettones)
<https://www.youtube.com/watch?v=buu3mipfBhA>

Les preuves de l'efficacité du meldonium dans l'angor stable sont contenues dans une étude publiée en 2010 publiée dans Seminars in Cardiovascular Medicine, une revue qui mériterait d'être mieux connue car son impact factor est de 0 ce qui n'est pas beaucoup.

A titre de comparaison, on donne l'impact factor du JAMA = 35,3, l'impact factor des Archives of Cardiovascular disease = 2,13 et l'impact factor du Journal de Mickey = 0.

Dans cet article, après un an de prise de Meldonium à la dose de 1 gramme par jour (soit 4 gros comprimés à 250 mg à avaler tous les jours pour un coût annuel de 973 euros), les auteurs ont noté une augmentation significative de la capacité à l'effort de 8 watts.

Pour ceux qui ne sont pas familiers avec les épreuves d'effort, 8 watts doit correspondre à peu près à deux bons gros tours de pédale accompagné de l'injonction verbale « vas y Frankie, c'est bon » et d'une petite tape dans le dos.

Pour avoir une idée des puissances développées en Tour de France, il faut se souvenir :

- des 450 Watts de Lance Armstrong à l'apogée de sa carrière (on retient que le seuil des 410 Watts est suspect pour un être humain non génétiquement modifié).
- des 200 Watts du bon cycliste du dimanche
- des incroyables 1000 Watts de C. Froome dans l'ascension du Mont Ventoux en 2013,

video : <https://www.youtube.com/watch?v=usNpx2BOabE>

heureusement pas longtemps pour les motocyclistes qui n'arrivaient plus à suivre, mais là les experts s'interrogent sur l'utilisation involontaire d'un vélo électrique ou au diesel ou carrément de l'utilisation de l'énergie issue de la dégradation du noyau atomique.

Une chose est certaine, ce n'est pas avec le meldonium que l'on obtiendra pareilles performances.

Les effets du meldonium sont à rapprocher de ceux de la trimétazidine puisqu'il s'agit de deux « modulateurs métaboliques », concept pharmacologique flou.

L'effet de la trimétazidine est d'inhiber la bêta oxydation des acides gras au niveau de la mitochondrie. Il est important de connaître ce médicament car il peut induire des syndromes parkinsoniens réversibles à son arrêt et c'est là l'un des principaux bénéfices que l'on peut en attendre.

Pour les historiens de la pharmacologie, la trimétazidine était commercialisée pour un peu tout :

- les troubles de la vision jusqu'à ce que son AMM lui soit retiré pour inefficacité
- les vertiges jusqu'à ce que son AMM lui soit retiré pour inefficacité
- l'angor jusqu'à ce que son AMM ne lui soit pas retiré pour inefficacité mais seulement son remboursement (le déremboursement est l'arme utilisée par le législateur lorsqu'il veut retirer discrètement un médicament en évitant du bruit médiatique).

AU NIVEAU LINGUISTIQUE (l'étymologie n'est qu'une branche diachronique de la linguistique, c'est à dire une branche qui va étudier l'évolution du mot à travers le temps), on retiendra le terme d'EPENTHESE. Beaucoup de mots français, anglais ont comme origine une épenthèse c'est à dire l'intercalation d'une lettre à l'intérieur d'un mot pour le rendre plus facile à prononcer.

Il en est ainsi de pondre qui vient du latin ponere et on a intercalé le son d pour rendre le phonème plus facile à prononcer.

En anglais, on dira aN old man mais a young woman, c'est une épenthèse qui facilite la prononciation.

En français, on dira : « il a faim » mais « a T'il faim ? » et là le T vient s'intercaler entre le a et le il pour des raisons de sonorité (essayez un peu de dire A IL FAIM ?) et d'étymologie latine hAbeT = A T'il ? en français.

Ou bien le verbe dodELiner inventé par Rabelais au XVI e siècle à partir du verbe dodiner qui signifiait en moyen français se balancer doucement.

Ou bien ce que l'Académie française considère actuellement comme une faute de prononciation (mais que l'on entend de plus en plus souvent) dans cruel dilemNe qui doit s'écrire et se prononcer dilemMe. L'erreur est due à une assonance avec indemne. En fonction de la tolérance de cette faute, celle-ci deviendra ou pas une évolution du français.

Ou bien le personnage grotesque d'Ubu Roi de Jarry qui s'exclame merdre à tout bout de champ.

A titre d'exercice linguistique ludique, on cherchera une épenthèse du Meldonium qui résume bien ses propriétés pharmacologiques. On répondra ainsi à la question qui est contenue dans le titre de l'article : « de quoi le ... ? »

AU NIVEAU GEOPOLITIQUE :

L'athlétisme est en ce moment en train d'effectuer un nettoyage dans le domaine du dopage et la fédération russe d'athlétisme ARAF est dans le collimateur. Cette opération a pris du côté français le nom d'AUGIAS, du nom des écuries du célèbre roi nettoyées par Hercule lors de son cinquième travail.

Il est reproché à l'ARAF de ne pas lutter contre le dopage, voire pire de l'organiser au niveau national et d'avoir employé comme inspecteurs chargés des contrôles lors des jeux de Sotchi des agents des services

secrets russes (le FSB).

La fédération russe a été suspendue en nov. 15 par la fédération internationale d'athlétisme (IAAF) sans limitation de durée, ce qui explique l'annulation de la participation des sportifs russes au jeux De Rio.

Les anciens responsables de la lutte antidopage russe meurent à une vitesse inquiétante : l'ancien patron de la Rusada et fondateur, Viatcheslav Sinev, est mort le 3/2/2016 sans que l'on sache vraiment de quoi alors qu'il s'apprêtait à faire des déclarations importantes, l'ancien numéro deux Nikita Kamaêv qui s'apprêtait à publier un livre sur le dopage dans l'athlétisme russe (des années 80 à nos jours, énorme programme) est mort 11 jours après le premier à l'âge de 52 ans, de sorte que le numéro trois est devenu mutique.

L'interdiction du meldonium en janvier 16 intervient dans ce contexte de crise. Pour des raisons organisationnelles, l'interdiction de ce produit facile à détecter dans les urines et qui n'est pas physiologiquement un dopant (ou alors à la marge) est passée inaperçue par les dirigeants de la lutte antidopage russe car ils étaient morts.

Notons qu'il est beaucoup plus facile de détecter du Meldonium dans les urines que de détecter des microdoses de la nouvelle érythropoïétine non encore commercialisée ou de petites doses d'hormone de croissance ou de petites doses d'anabolisants administrées un peu tous les soirs.

Le meldonium n'est utilisé que par des athlètes russes ou de l'ex. URSS pour des raisons culturelles et le dépistage de cette substance interdite opportunément en janvier 2016 (alors qu'elle existe depuis 1975) et prise quasi exclusivement par des athlètes russes conforte habilement la position de l'IAAF qui cherche à imposer de l'extérieur la restructuration de la Fédération Russe d'Athlétisme (ARAF) avec les cadres qui ont survécu à la crise.

Actuellement, même le pouvoir politique russe est convaincu de la nécessaire réorganisation de l'ARAF du fait de son absence de réaction lors de l'interdiction du meldonium. La demi vie du meldonium n'est pas connue ce qui laisse une marge importante de négociation pour les sportifs russes testés positifs au meldonium en début d'année et qui pourront toujours arguer d'une prise antérieure à l'interdiction du 1/1/16.

CONCLUSION :

En synthèse, le Meldonium est un inhibiteur de la synthèse plasmatique de la L carnitine commercialisé uniquement dans les pays de l'ex-URSS.

L'inhibition de la synthèse de la L carnitine vise à réduire le passage des acides gras à chaîne longue à l'intérieur de la mitochondrie en vue de réduire le métabolisme mitochondrial ce qui pourrait avoir un effet marginal dans l'angor (effet comparable à celui de la trimétazidine) mais ne peut raisonnablement pas améliorer les performances sportives plus qu'un placebo.

Il est très facile de détecter la présence de Meldonium dans les urines, sa demi vie n'est pas connue et ce produit n'est consommé que par des sportifs issus de l'ex -URSS.

La transformation du Meldonium en produit dopant depuis janvier 16 a permis un exploit, celui de concilier des points de vue diamétralement opposés, celui du pouvoir politique russe et celui de la fédération internationale d'athlétisme : il est nécessaire de réformer la lutte antidopage à l'intérieur de la fédération d'athlétisme russe.

DR SERGE SARZOTTI

