Eclaircissements sur le meldonium (Mildronate®)

Pr. Xavier Bigard
Professeur agrégé du Val-de-Grâce
Conseiller scientifique à l'AFLD

Le meldonium a été conçu et synthétisé par des scientifiques lettons en 1975 (équipe du Pr Ivars Kalvinsh du *Latvian Institute of Organic Synthesis*). Cette substance est commercialisée dans les pays de l'Est de l'Europe sous le nom de Mildronate®, et n'est pas autorisée à la vente dans les pays occidentaux. Elle est présentée comme un inhibiteur de l'oxydation métabolique des acides gras, agissant sur la synthèse de la carnitine ; la carnitine entre dans la composition d'une navette qui permet l'entrée des acides gras dans les mitochondries des cellules, et leur oxydation pour fournir de l'énergie. En réduisant la disponibilité en carnitine, l'effet attendu est de réduire l'entrée des acides gras dans les mitochondries tissulaires et leur oxydation, qui est associée à une consommation d'oxygène plus importante que pour l'oxydation du glucose. L'objectif est de protéger les cellules « nobles » de l'organisme (neurones, cellules musculaires cardiaques, etc.) dans des situations de limitation de l'oxygène retrouvées par exemple chez des patients insuffisants respiratoires, insuffisants cardiaques, ou dans le cadre des micro-angiopathies diabétiques.

Pr Ivars Kalvinsh du *Latvian Institute of Organic Synthesis*.

Des études cliniques réalisées dans les pays de l'Est ont suggéré une amélioration de l'état clinique de patients porteurs de pathologies cardiaques, associée à une amélioration de leurs performances physiques (Dudko et coll., 1989 ; Ol'binskaia et Golokolenova, 1990). Ce médicament est officiellement recommandé dans ces pays afin de protéger les tissus du risque d'hypoxie et d'acidose métabolique.

Mécanismes d'action du meldonium. La substance agit comme un inhibiteur non-compétitif de la γ-butyrobetaine (GBB) hydroxylase, dernière étape enzymatique de synthèse endogène de la carnitine. D'autres études ont montré que le meldonium inhibait aussi le transport intracellulaire de la carnitine ; cette substance semble donc

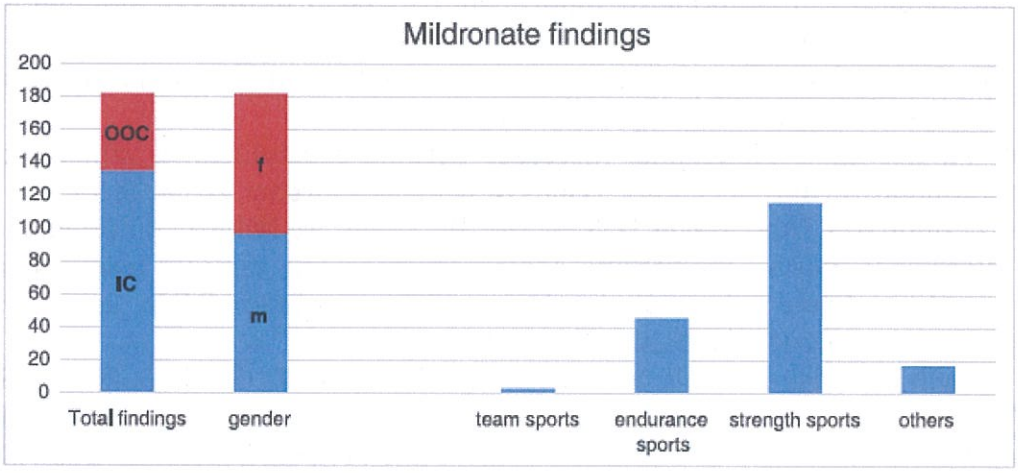
agir sur plusieurs étapes biochimiques du transport et de l'oxydation des acides gras. Dans le myocarde, la réduction d'oxydation des acides gras a été vérifiée au moyen de composés marqués avec l'isotope 14 de l'atome de carbone (Simkhovich et coll., 1986). Par contre, les suites de traitement au meldonium induisent une augmentation secondaire de l'expression de gènes qui codent pour plusieurs enzymes impliquées dans l'oxydation des acides gras, ce qui peut avoir des conséquences favorables pour les performances d'épreuves de longue durée (Degrace et coll., 2004). Il est par ailleurs possible que le meldonium ait d'autres effets biologiques, en particulier à court terme sur la production de nitroxyde d'azote (NO) via l'activation des NO-synthases neuronale et/ou endothéliale (Sjakste et Kalvinsh, 2006). Ces effets seraient observés aussi bien sur le réseau artériel systémique, qu'au niveau du système nerveux central, pouvant peut être expliquer l'amélioration d'états de fatigue mentale ou d'épuisement psychologique. Ces effets ont été décrits chez des patients (Sjakste et Kalvinsh, 2006), mais on ne dispose d'aucun élément pour penser que chez les sujets sains, le meldonium améliore les performances mentales, et contribue éventuellement à l'amélioration des performances physiques.

L'attention du monde sportif a été attirée par les effets allégués de cette substance et l'une des justifications de sa consommation par les sportifs est celle de la protection cellulaire au cours de l'exercice intense et de la récupération. Cependant, quelques études (pas très nombreuses) ont suggéré que cette substance pouvait améliorer les performances physiques. Une étude réalisée chez des judokas, dont il est difficile d'obtenir les détails, semble avoir montré une amélioration des performances physiques après un traitement au meldonium (Kakhabrishvili et coll., 2002). Un résumé à congrès a récemment fait le point des effets de cette substance sur les performances sportives (Dzintare et Kalvins, 2012). Plus récemment, une étude sur modèle animal a permis de montrer que le meldonium améliorait les performances physiques au cours de la répétition de 3 exercices, et que cet effet favorable sur les performances était potentialisé par l'association du meldonium avec 2 autres substances très mal connues en dehors des pays de l'Est, l'asparcam et la métaprote (Baulin et coll., 2015). Même si les résultats d'une telle étude restent difficilement transposables à l'Homme, les améliorations des performances observées avec le meldonium seul (+49%), ou en association avec les 2 autres substances (+289%) sont très importantes.

L'amélioration des performances physiques peut avoir plusieurs origines ; au cours des exercices de force/puissance, et à la suite de protocoles de courtes durées, le meldonium peut améliorer les performances par des effets métaboliques périphériques (augmentation de la glycolyse par un shift d'utilisation des acides gras vers le glucose) et par des effets centraux (augmentation de production du NO dans le système nerveux central). Pour des exercices de longue durée, le traitement prolongé au meldonium peut induire une augmentation en rebond de l'expression de plusieurs enzymes impliquées dans l'oxydation des acides gras, situation compatible avec une épargne du glycogène et une amélioration de l'endurance.

Le meldonium a été intégré dans le programme de surveillance de l'AMA en 2015. Dans le cadre de ce programme, le laboratoire anti-dopage russe a fait état dans une publication, d'une prévalence de 18% d'échantillons urinaires contenant du meldonium (660 échantillons positifs sur 3700 analysés), et à des concentrations importantes (Sobolevsky et coll., 2015). Il semble que cette substance soit d'élimination courte (48-72 h) dans les urines, sans transformation, ce qui rend sa détection relativement aisée. Pendant les jeux européens de Bakou (2015), les contrôles urinaires réalisés dans le

cadre du programme de surveillance ont permis d'estimer à 8,7% la prévalence d'utilisation du meldonium (66 cas positifs sur 762 échantillons analysés), avec une prédominance de disciplines de force/puissance (canoë/kayak, 31% ; gymnastique, 27% ; lutte 17%) ; il est à noter que seuls 3,5% des athlètes interrogés pendant les contrôles ont déclaré utiliser du meldonium. Compte tenu des valeurs urinaires élevées et de la demi-vie courte de cette substance, on peut penser que le meldonium est couramment utilisé dans les pays de l'Est. Le meldonium n'est pas admis à la vente en Europe de l'ouest, et c'est probablement la raison pour laquelle la prévalence d'échantillons urinaires positifs a été évaluée à 2,2%, 74% au cours de contrôles réalisés en compétition, et 26% hors compétition (Figure ci-dessous) (Görgens et coll., 2015). Dans cette étude de prévalence, le meldonium est retrouvé principalement chez les sportifs de disciplines de force/puissance (67%), beaucoup moins chez les athlètes d'endurance (25%).



Résultats du programme de surveillance d'usage du Mildronate du laboratoire de Cologne (n=182 sur 8320 échantillons). Répartition des échantillons positifs entre les contrôles en (IC) et hors compétition (OOC), entre les hommes (m) et les femmes (f), et en fonction du type de sport (Görgens et coll., 2015).

C'est à la suite de tous ces éléments que le meldonium (Midronate) a été introduit dans la section S4 (5.3) de la Liste applicable au 1er janvier 2016. A ce jour, outre Maria Sharapova, d'autres sportifs ont été contrôlés positifs pour le meldonium, Ekaterina Bobrova (championne olympique par équipe de danse sur glace en 2014), la Suédoise Abeba Aregawi (championne du monde 2013 du 1500 m), mais aussi des sportifs d'endurance (athlètes de fond éthiopiennes et Eduard Vorganov, cycliste russe).

En conclusion, cette substance entre dans la composition d'un médicament dont l'indication est celle de la protection cellulaire dans le contexte de pathologies chroniques affectant la vascularisation tissulaire. Des effets favorables sur les performances physiques ont été publiés dans quelques articles, sans qu'on puisse se faire une idée précise de la qualité scientifique des protocoles ayant conduit à ces conclusions. Cependant, les sites assurant la diffusion du meldonium présentent cette substance comme améliorant les réponses à l'entraînement et les performances sportives :

http://awakebrain.com/mildronate.html

http://www.befr.ebay.be/itm/MILDRONATE-60-capsules-x-500-mg-aka-Mildronat-Meldonium-/331669809320

Ce type de publicité n'est pas étranger à l'importante consommation de cette substance par les sportifs, surtout des pays de l'Europe de l'Est (18%). Bien que de nombreux éléments restent à éclaircir, notamment sur les mécanismes d'action de cette substance, son classement dans la catégorie S4.5.3 est totalement justifié.

Références.

Baulin SI, Rogacheva SM, Afanaseva SV, Zabanova EV, Karagaycheva YV. Pharmaceutical Composition for Improving Physical Working Capacity. Bull Exp Biol Med. 2015 ; 160: 45-48.

Degrace P, Demizieux L, Gresti J et al. Fatty acid oxidation and related gene expression in heart depleted of carnitine by mildronate treatment in the rat. Mol Cell Biochem 2004; 258: 171-182.

Dudko VA, Koshel'skaia OA, Sokolov AA. The use of mildronat with stenocardia patients. Vrach Delo 1989; 10: 64-67. (In Russian).

Dzintare M, Kalvins I. Mildronate increases aerobic capabilities of athletes through carnitine-lowering effect. Curr. Issues New Ideas Sport Sci. 2012 ; 5, 59.

Görgens C, Guddat S, Dib J, Geyer H, Schänzer W, Thevis M. Mildronate (Meldonium) in professional sports - monitoring doping control urine samples using hydrophilic interaction liquid chromatography - high resolution/high accuracy mass spectrometry. Drug Test Anal. 2015 ; 7: 973-979.

Kakhabrishvili J.Z., Chabashvili N. Akhalkatsi V., Skhirtladze T., Chutkerashvili T. Effect of Mildronate on physical working capacity of highly qualified judokas. Annals of biomedical research and education Tbilisi State Medical University 2002 ; 2: 263–266.

Ol'binskaia LI, Golokolenova GM. Use of mindronate in cardiac insufficiency in patients with ischemic heart disease. Klin Med (Mosk) 1990; 68: 39-42. (In Russian).

Simkhovich BZ, Meirena DV, Khagi KhB, Kalvin'sh IIa, Lukevits EIa. Effect of a new structural analog of gamma-butyrobetaine--3-(2,2,2-trimethylhydrazine) propionate (THP) on carnitine level, carnitine-dependent fatty acid oxidation and various indices of energy metabolism in the myocardium. Vopr Med Khim 1986; 32: 72-76. (In Russian).

Sjakste N, Kalvinsh I. Mildronate : an antiischemic drug with multiple indications. Pharmacologyonline 2006 ; 1 : 1-18.

Sobolevsky T, Dikunets M, Rodchenkov G. Use of meldonium (Mildronate) and emoxypine (Mexidol) by Russian athletes: a prevalence study. Manfred Donike Workshop, présentation affichée, 2015.