

PRODUIRE OU RECEVOIR

le dopage genique explique, et ce qu'il revele sur ta biologie

Le nouveau dopage n'injecte plus la molecule. Il installe le gene qui la fabrique. La proteine produite ensuite est identique a la tienne, et le controle classique devient aveugle. Ce dossier explique exactement ce qui se passe : ce qu'est le dopage genique, comment on pose un gene, ce que font vraiment ceux de l'EPO, de la follistatine et de l'IGF-1. Puis il en tire une regle que presque personne n'enonce, et qui vaut aussi pour toi : recevoir une chose de l'exterieur eteint toujours le signal qui la commande. C'est cette regle qui distingue, sur ton bilan, un corps qui produit d'un corps qui recoit.

Par Emmanuel Gutierrez, TrainingPerf. Consulting en performance biologique.

Methode : on explique des mecanismes biologiques documentes et publics, on ne prescrit rien et on ne donne aucun mode d'emploi. Aucun dosage, aucune source, aucun protocole. Ce document ne constitue pas un avis medical.

Le dopage genique, ce que c'est vraiment

Le dopage genique, ce n'est pas une pilule ni une injection de substance qu'on retrouvera dans les urines. C'est l'introduction dans tes cellules d'une instruction genetique, un bout de code, pour que ton corps lui-meme se mette a fabriquer davantage de quelque chose, ou a cesser de le freiner. On ne t'apporte plus le produit fini. On modifie l'usine. L'Agence mondiale antidopage l'a interdit des 2003, bien avant que la technologie soit au point, parce que ce principe changeait la nature meme de la triche.

Il y a deux grandes familles. La premiere ajoute un gene. On glisse dans la cellule une copie supplementaire d'un gene pour qu'elle produise plus d'une proteine donnee, l'EPO par exemple. La cellule ne remplace rien, elle recoit une instruction en plus et l'execute fidelement. La seconde edite le genome directement, avec des ciseaux moleculaires du type CRISPR. Ici on ne rajoute pas, on coupe. On peut desactiver un gene qui freine, par exemple celui qui bride la croissance du muscle. Ajouter du gaz d'un cote, couper un frein de l'autre. Dans les deux cas, le corps se met a faire, tout seul, ce qu'on lui a souffle de faire.

CE N'EST PLUS DE LA SCIENCE-FICTION

Le vecteur qui sert a poser un gene existe deja en medecine. Des therapies geniques a base de virus modifies sont autorisees et commercialisees pour de vraies maladies : l'amyotrophie spinale du nourrisson, l'hemophilie, certaines cecites hereditaires. La plateforme de livraison est reelle, eprouvee, disponible sur le marche pharmaceutique. Detournee du soin vers la performance, c'est exactement le meme outil. C'est pour ca que la menace n'est plus theorique, et que l'antidopage a du apprendre a la traquer autrement.

Comment on installe un gene

Pour qu'un gene entre dans une cellule et s'y exprime, il faut un transporteur. On l'appelle un vecteur. Le plus utilise est un virus qu'on a vide de son propre programme et rempli du gene qu'on veut faire passer. Un virus sait entrer dans les cellules, c'est tout son metier. On lui retire son pouvoir de nuire, on lui confie une cargaison, et on s'en sert comme d'une seringue moleculaire. Chaque type de vecteur a ses proprietes, et le choix change tout : duree de l'effet, tissu cible, risque, discretion.

VECTEUR	CE QUE C'EST	DUREE DE L'EFFET	PARTICULARITE
AAV	Virus vide, le plus utilise. Se pose a cote de ton ADN sans s'y inserer.	Longue (mois a annees)	Discret pour l'immunité, cible un tissu precis selon sa variante. C'est la base des therapies geniques deja approuvees.
Lentivirus	Virus qui, lui, s'insere pour de bon dans l'ADN de la cellule.	Permanente	Effet a vie, mais risque reel : en s'insérant au hasard, il peut deregler un gene voisin.
Adenovirus	Virus a tres forte capacite de production.	Courte, transitoire	Produit beaucoup et vite, mais declenche une forte reaction immunitaire qui l'elimine.
Non-viral	Pas de virus : ADN nu pousse dans la cellule par impulsion electrique, ou enrobe de graisse.	Variable	Plus sur cote immunité, mais entre bien moins efficacement dans les cellules.

Le detail qui rend le controle aveugle

Une fois le gene entre, il est lu par les ribosomes, les memes ateliers qui fabriquent tes proteines a toi. Consequence decisive : la proteine qui sort porte la meme finition que si ton corps l'avait decidee, en particulier les memes sucres accroches a sa surface. Rien ne la distingue de la version naturelle, parce qu'elle EST fabriquee par toi. Et il y a un second detail, technique mais capital : le gene qu'on livre n'est pas le gene entier de ton ADN. C'est une version raccourcie, une copie faite a partir du message et non du plan d'origine, amputee des longues sequences intermediaires que ton ADN naturel porte entre les parties utiles. Retiens ce point precis. Toute la riposte de l'antidopage, on le verra en partie 4, repose dessus.

Les trois gènes qu'on installe

Trois cibles reviennent tout le temps, parce qu'elles touchent aux trois leviers de la performance : l'oxygène, la masse musculaire, et la réparation. Voici, pour chacune, ce qui se passe réellement dans le corps.

1. L'EPO : fabriquer trop de globules rouges

Normalement, quand tu manques d'oxygène, en altitude par exemple, ton rein le détecte et largue une hormone, l'EPO. Elle descend jusqu'à la moelle osseuse et lui ordonne de produire plus de globules rouges. Plus de globules, plus d'oxygène transporté vers les muscles, plus d'endurance. Le système est asservi au besoin : dès que l'oxygène revient à la normale, le rein coupe l'EPO. C'est un robinet qui s'ouvre et se ferme selon la demande.

Le gène de l'EPO installé dans le muscle ou le foie court-circuite ce robinet. La production ne dépend plus du taux d'oxygène, elle tourne en continu, sourde à tout signal d'arrêt. L'hématocrite, la part de globules rouges dans le sang, grimpe et ne redescend plus. C'est précisément l'effet recherché par un coureur d'endurance : un moteur suralimenté en oxygène, en permanence.

C'est aussi le plus dangereux des trois. Dans une affaire judiciaire allemande de 2006, un entraîneur a été enregistré en train de chercher à se procurer une préparation expérimentale de ce type, restée dans les mémoires sous un nom de code. Chez l'animal, les essais ont parfois viré au drame : le système immunitaire, en s'attaquant à la protéine à cause de la façon dont elle était produite, s'est mis à détruire aussi l'EPO naturelle de l'animal, provoquant une anémie grave, l'exact opposé du but visé. Et un hématocrite qui s'emballe sans régulation, c'est un sang qui épaissit : risque de caillot, d'embolie, d'accident vasculaire, y compris au repos, la nuit, quand le cœur ralentit.

2. La follistatine : couper le frein du muscle

Ton corps met un frein à la croissance musculaire. Ce frein a un nom : la myostatine. C'est une protéine dont le seul rôle est de dire au muscle d'arrêter de grossir, pour qu'il reste dans des proportions viables. Desserre ce frein, et le muscle se développe au-delà de sa limite naturelle. Ce n'est pas une hypothèse. Il existe une race de bovins, le Blanc-Bleu Belge, naturellement dépourvue de myostatine fonctionnelle, à la musculature spectaculaire. On a créé des souris sur le même principe. Et un enfant est né avec cette particularité, doué d'une force et d'une masse musculaire hors norme dès ses premières années, cas décrit dans la littérature médicale.

La follistatine est l'antidote naturel de ce frein : elle se fixe sur la myostatine et la neutralise. Installer un gène de follistatine, c'est desserrer le frein en continu. Le muscle grossit, et les fibres se multiplient. Cette approche est si concrète qu'elle est aujourd'hui testée en médecine, en essai clinique, pour des maladies qui détruisent le muscle. Le même levier sert au soin d'un côté, à la triche de l'autre. On peut viser la même cible autrement, en coupant directement le gène de la myostatine avec des ciseaux moléculaires : le résultat converge, un frein en moins.

3. L'IGF-1 : l'usine à réparation locale

L'IGF-1 est le facteur qui ordonne au muscle de se réparer et de grossir après l'effort. Il réveille les cellules souches dormantes du muscle, les cellules satellites, et enclenche la machinerie qui assemble les protéines. L'expérience fondatrice reste célèbre dans le milieu : dans un laboratoire américain, un gène d'IGF-1 injecté directement dans un muscle a suffi à le faire grossir, à le protéger du vieillissement et à accélérer sa récupération, au point que ces animaux ont été surnommés les souris Schwarzenegger.

La ou l'IGF-1 devient redoutable pour l'antidopage, c'est par sa discretion. L'expression peut rester locale, confinee au muscle vise. Le taux dans le sang bouge peu, voire pas du tout. Un controle qui cherche un exces d'IGF-1 circulant peut ne rien trouver, alors que le muscle, lui, baigne dedans et se construit. Le signal reste sur place, invisible au prelevement.

Au-dela des gene : la reprogrammation

Il existe une zone grise juste a cote. Des molecules qui n'ajoutent aucun gene, mais qui reprogramment l'expression de tes propres gene pour transformer un muscle. Certaines poussent la fibre a se comporter comme un muscle d'endurance longuement entraine, sans entrainement, en actionnant les memes interrupteurs internes que le sport aurait actives. On les a surnommees le sport en pilule. Elles sont interdites, et plusieurs ont ete abandonnees en recherche parce qu'elles favorisaient des cancers chez l'animal. Ce n'est pas du dopage genique au sens strict, mais c'est la meme idee : ne pas apporter le produit, changer les ordres donnees a l'usine.

Pourquoi le controle est aveugle, et comment il riposte

Reprenons l'EPO, le cas le plus parlant. Le test de reference ne mesure pas la quantite d'EPO, il regarde sa carte d'identite chimique. Une EPO fabriquee en laboratoire, dans des cellules animales de culture, porte une signature de sucres et une charge electrique legerement differentes des tiennes. Le test etale les molecules selon cette charge et repere l'intruse a sa position anormale. C'est fin, c'est efficace, et ca a permis d'attraper beaucoup de tricheurs.

Mais une EPO fabriquee par tes propres cellules, sur ordre d'un gene installe, porte ta signature a toi, trait pour trait. Le test regarde la carte d'identite, et elle est parfaitement en regle. La molecule est vraie. Elle est juste apparue pour de mauvaises raisons, et rien dans sa forme ne le dit. C'est ca, le mur : on ne peut plus distinguer la molecule, parce qu'il n'y a plus de molecule etrangere a distinguer.

LA RIPOSTE : CHERCHER LE GENE, PAS LA PROTEINE

Alors l'antidopage a cesse de courir apres la proteine et s'est mis a chercher le gene lui-meme. Souviens-toi du detail de la partie 2 : le gene installe est une version raccourcie, amputee des longues sequences intermediaires que porte ton ADN naturel. Il suffit donc de concevoir un test qui ne s'allume que si cette version raccourcie est presente. On pose un reactif a cheval sur une jointure qui, dans ton ADN a toi, contient normalement une longue sequence intermediaire. Si la jointure est nette, sans cette sequence, c'est qu'un gene artificiel est la, et rien d'autre ne peut expliquer ce raccourci. C'est la base de la methode validee ces dernieres annees pour detecter un transgene.

Elle a une limite, une fenetre. Le transgene circule un temps dans le sang apres l'injection, puis se fait discret dans les tissus profonds, hors de portee d'une simple prise de sang. D'ou l'autre voie, complementaire : ne plus chercher la cause, mais la consequence dans le temps. Suivre tes valeurs sanguines mois apres mois et guetter la trajectoire qui ne colle pas, comme le fait le passeport biologique.

LA VRAIE QUESTION A CHANGE

L'ancienne question etait : la molecule est-elle etrangere ? La nouvelle est : le signal d'en haut colle-t-il au niveau d'en bas ? Autrement dit, ce que le corps affiche est-il coherent avec ce qui est cense le commander ? Retiens cette phrase, parce que c'est mot pour mot la facon dont je lis un bilan hormonal, et c'est l'objet de tout ce qui suit.

La signature de production : le principe universel

Voici le principe que presque personne n'enonce, et qui relie tout ce dossier. Recevoir une chose de l'exterieur ne se contente pas d'elever son niveau. Ca eteint le signal qui, normalement, la commande. Ton corps est plein de boucles qui se regulent toutes seules : quand le produit fini abonde, l'ordre de le fabriquer se coupe, par simple retour d'information. C'est un thermostat. Trop de chaleur, le chauffage s'arrete.

Donc chaque fois que quelqu'un recoit une hormone de dehors, tu vois toujours la meme empreinte : beaucoup de produit tout en bas de la chaine, et l'ordre eteint tout en haut. Ce decalage entre un aval plein et un amont muet, c'est la signature de production. Elle trahit ce qu'un simple dosage ne verra jamais, parce que le dosage ne regarde que le bas. Regarde les trois axes cote a cote.

L'AXE	LE PRODUIT EN BAS	LE SIGNAL EN HAUT	LA MARQUE QUI TRAHIT
EPO gene installe	Hematocrite eleve, sang riche en globules rouges	EPO de tes reins effondree : ils percoivent assez d'oxygene, ils coupent	Beaucoup de globules alors que l'ordre d'en fabriquer est eteint
TESTOSTERONE apport exterieur	Testosterone normale ou haute	LH et FSH de l'hypophyse effondrees	Testosterone pleine alors que l'ordre de la produire est coupe
HORMONE DE CROISSANCE apport exterieur	IGF-1 eleve, effet de croissance present	Hormone de croissance propre supprimee, rapports internes fausses	Effet present alors que la commande naturelle s'est tue

Une seule logique, trois axes differents. Et c'est exactement cette logique qu'on applique a ta biologie, sans qu'il soit question de dopage : lire l'amont autant que l'aval, pour savoir si un chiffre est vraiment produit par ton corps, ou seulement affiche. Un labo classique te rend l'aval. Le reste du dossier montre ce que ca donne, concretement, sur ta testosterone.

L'axe qui commande la testostérone

Descendons dans ton axe à toi, en détail. Tout part du cerveau. L'hypothalamus envoie à l'hypophyse un signal, non pas en continu, mais par petites impulsions rythmées. Le rythme compte autant que la quantité : c'est une pulsation. Si ce signal devient continu ou anarchique, l'hypophyse cesse de répondre correctement. En réponse à ces impulsions, l'hypophyse largue deux messagers dans le sang, la LH et la FSH.

La LH file vers les cellules du testicule qui fabriquent la testostérone, à partir du cholestérol, par une chaîne de transformations. C'est elle qui donne l'ordre de production. La FSH, elle, pilote l'autre atelier du testicule, celui des spermatozoïdes, qui produit au passage une hormone témoin : l'inhibine B. Cette inhibine B est une jauge fidèle de l'état de marche de l'usine testiculaire. Quand elle chute, c'est que l'atelier tourne au ralenti.

Puis la boucle se referme. La testostérone produite, et une part convertie en œstrogène par un mécanisme appelé aromatisation, remontent prévenir le cerveau et l'hypophyse : niveau atteint, on lève le pied. L'inhibine B, de son côté, freine spécifiquement la FSH. Tout se régule en circuit fermé. Voilà pourquoi un seul chiffre isolé ne dit rien : il faut vérifier si l'ordre du haut et le niveau du bas racontent la même histoire.

« La testostérone totale, c'est le niveau tout en bas de la chaîne. La LH, c'est l'ordre tout en haut. Lire l'un sans l'autre, c'est lire la moitié d'une phrase. »

Trois corps, une meme testosterone

Trois hommes peuvent afficher exactement la meme testosterone totale, parfaitement dans la norme, et vivre trois biologies opposees. Ce qui les separe n'est jamais le chiffre du bas. C'est le signal du haut. C'est la signature de production, appliquee a toi.

LE CORPS	TESTO TOTALE	LH (l'ordre du haut)	FSH / INHIBINE B	CE QUE CA VEUT DIRE
PRODUIT l'axe est intact	Normale	Normale, coherente	Normale Correcte	Le haut donne l'ordre, le testicule repond. Le chiffre vient d'une vraie production.
RECOIT l'amont s'est coupe	Normale ou haute	Effondree	Effondree Basse	L'apport vient de dehors. Par retour, le haut de la chaine s'est tu. Le chiffre est la, l'usine est a l'arret.
COMPENSE le haut fouette	Normale, tenue de justesse	Elevee	Elevee Basse a limite	Le testicule lache, le haut hurle pour arracher le chiffre. Meme testosterone, mais un axe a bout.

COMMENT ON LIT, DANS L'ORDRE

Etape 1 : la LH avant tout

On ne commence jamais par la testosterone. On commence par la LH, l'ordre du haut. LH effondree avec une testosterone normale ou haute : le corps recoit de dehors, le haut de la chaine s'est coupe par retour d'information. LH elevee avec une testosterone qui tient tout juste : le corps compense, le haut fouette un testicule qui lache. LH coherente avec une bonne testosterone : le corps produit, l'axe est intact.

Etape 2 : la FSH et l'inhibine B confirment

La FSH suit en general la meme direction que la LH et confirme le sens de lecture. L'inhibine B dit si l'usine testiculaire repond encore : basse quand le haut est coupe, basse aussi quand le testicule est use. Elle ne tranche pas seule, elle appuie la lecture de la LH et precise l'etat reel de l'atelier.

Etape 3 : ce qui module le chiffre affiche

MODULATEUR	CE QU'IL CORRIGE DANS LA LECTURE
SHBG	La proteine qui sequestre la testosterone dans le sang. Deux hommes a testosterone totale identique n'ont pas la meme fraction reellement disponible pour les tissus. Le total ment sur le libre.
Estradiol / aromatisation	Une part de la testosterone se convertit en estogene. Le rapport dit si l'equilibre penche du bon cote, et un total flatteur peut cacher une conversion emballee.
Rapport testo / LH	La mesure directe de l'effort fourni pour tenir le chiffre. Beaucoup de testo pour peu de LH : ca vient de dehors. Peu de testo pour beaucoup de LH : le testicule rame.

LA NUANCE QUI SEPRE L'EXPERT DE L'AMATEUR

Attention au piege. Une LH basse avec une testosterone BASSE, ce n'est pas recevoir de dehors : c'est un axe eteint par le haut, une panne de commande centrale. Ce qui signe la reception exterieure, c'est une LH basse avec une testosterone NORMALE ou HAUTE. C'est le seul cas ou le bas est plein alors que l'ordre du haut est coupe, et cette incoherence-la ne s'explique que par un apport venu d'ailleurs. C'est la combinaison des deux chiffres, jamais la LH seule ni la testosterone seule, qui permet de trancher. Lire un seul des deux, c'est se tromper une fois sur deux.

« Produire, recevoir ou compenser, ce n'est pas la meme sante. Et le chiffre du bas est le meme dans les trois cas. »

Pourquoi le normal du labo est un leurre

Un intervalle de reference sur un compte rendu, c'est une moyenne de population. C'est la fourchette dans laquelle rentre la plupart des gens. Ce n'est pas ton réglage à toi, et surtout ce n'est pas une preuve de sante. Les trois corps de la partie 7 rentrent tous les trois dans le meme normal. Le chiffre isole est incapable de dire lequel tu es. Il te classe dans une foule, il ne te lit pas.

Ce qui parle, ce n'est pas la valeur, c'est la coherence entre les etages et la dynamique dans le temps. Un signal du haut qui colle au niveau du bas. Une courbe qu'on suit sur plusieurs prises, pas une photo prise un matin a jeun. Une valeur seule est muette. Un systeme, lui, raconte d'ou vient le chiffre, ce qu'il coute a produire, et vers ou il derive.

MEME L'ANTIDOPAGE A LACHE LE CHIFFRE ISOLE

Ce n'est pas une opinion, c'est la trajectoire des controles eux-memes, celle qu'on a suivie tout au long de ce dossier. Le passeport biologique ne prend pas la molecule en photo, il suit tes valeurs mois apres mois et attend que la courbe se trahisse. La detection du transgene ne cherche plus la proteine, elle cherche la signature de la production. La ou l'ancien monde croyait a un chiffre, le nouveau lit un signal et une dynamique. C'est exactement l'approche qu'on applique a ta biologie, et c'est ce qui la separe d'un compte rendu qu'on t'a rendu sans le lire.

« Un chiffre normal, ce n'est pas un chiffre sain. C'est juste un chiffre que personne n'a vraiment lu. »

Reperes documentes cites dans ce dossier, tous publics : la race bovine Blanc-Bleu Belge naturellement sans myostatine, les souris a IGF-1 dites Schwarzenegger d'un laboratoire universitaire americain, les essais cliniques de therapie genique par follistatine pour les maladies du muscle, l'affaire judiciaire allemande de 2006 autour d'une preparation experimentale d'EPO genique, et la methode de detection du transgene fondee sur son absence de sequences intermediaires. On explique ces faits, on n'en fait jamais un mode d'emploi.

Ce que ca change pour toi

Si tu as déjà un bilan, tu as probablement une ligne testostérone totale, avec une valeur et une fourchette. Peut-être qu'on t'a dit que c'était normal. La vraie question n'a jamais été là. La vraie question, c'est : ce chiffre, tu le produis, tu le reçois, ou tu le compenses ? Et pour y répondre, il faut lire l'ordre du haut avant le niveau du bas, exactement comme l'antidopage a appris à lire la signature de production plutôt que la molécule.

C'est ce que je fais en premier sur un bilan hormonal. Je pars de la LH, je regarde si la FSH et l'inhibine B confirment, je lis la fraction réellement disponible et l'aromatisation, et je te dis dans lequel des trois corps tu es. Pas un chiffre rassurant posé à côté d'une fourchette. Une lecture, avec une cause et une direction.

ON A VRAIMENT LU TON AXE, OU ON T'A RENDU UN CHIFFRE ?

Ta testostérone totale, tu l'as peut-être déjà. Mais l'a-t-on lue comme un système, en partant de l'ordre du haut, ou juste comparée à une fourchette ? Produire, recevoir ou compenser, c'est trois choses différentes derrière le même chiffre.

Fais ton BioScan, ton diagnostic biologique. Dix minutes, gratuit. Je te dis dans lequel des trois corps tu es.

trainingperf.fr/bioscan/app

C'est pas dans ta tête. C'est dans ta biologie.