



Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



## ÉDITORIAL

# La trimétazidine (Vastarel) est-elle un produit dopant ? Proposition pour une suppression de la liste des produits interdits de l'Agence mondiale anti-dopage

*Is trimetazidine (Vastarel) a doping agent? Proposal for a deletion of the world anti-doping agency list of banned substances*

### MOTS CLÉS

Trimétazidine ;  
Vastarel ;  
Dopage ;  
Contestation ;  
Liste des  
interdiction ;  
Agence mondiale  
anti-dopage

### KEYWORDS

Trimetazidine;  
Vastarel;  
Doping;  
Challenge;  
List of banned  
substances;  
World anti-doping  
agency

La trimétazidine est un médicament, proposé dans la prise en charge des crises d'angor. Ainsi, elle protège les cellules des conséquences d'un défaut d'apport en oxygène, lié à une diminution de la perfusion sanguine. Bien que très largement utilisée pour le traitement symptomatique des troubles du champ visuel supposés d'origine vasculaire, des vertiges et acouphènes ou de l'hypertension artérielle primaire, depuis 2012, l'indication des spécialités contenant de la trimétazidine a été limitée au traitement au long cours de l'angine de poitrine insuffisamment contrôlée.

En France, la trimétazidine est vendue sous la dénomination Vastarel®, sous forme de comprimés dosés à 20 ou 35 mg, ou sous forme de solution buvable, dosée à 20 mg/mL. Le titulaire de l'AMM initiale est le laboratoire Servier (par exemple, AMM du 30 mars 1978 pour la présentation à 20 mg). De nos jours, les laboratoires Mylan, Biogaran et Eurogenerics proposent également des génériques. Les spécialités contenant de la trimétazidine sont inscrites sur la liste I des substances vénéneuses et la primo-prescription doit s'effectuer par un cardiologue depuis le 16 mars 2017 [1].

La trimétazidine expose le sujet sous traitement à des effets indésirables neurologiques potentiellement graves, incluant des symptômes parkinsoniens de type tremblements, akinésie ou encore hypertension [2].

Comme d'autres substances actives (caféine, buflomédil, nicotine, tramadol, hydrocodone, telmisartan ...), la trimétazidine a été un temps mise sous surveillance par les autorités sportives. La forte prévalence de résultats analytiques anormaux (ou *adverse analytical findings*, AAF) lors de contrôles anti-dopage [3] a conduit l'agence mondiale anti-dopage (AMA) à inscrire la trimétazidine sur la liste des substances interdites, au 1<sup>er</sup> janvier 2014 [4], d'abord dans la classe S6.b (stimulants interdits en compétition), puis une année plus tard, dans la classe S4 (modulateurs hormonaux et métaboliques interdits en permanence). Cette inscription sur la liste des substances prohibées a été justifiée à l'époque par les caractéristiques pharmacologiques et le mécanisme d'action de la molécule. L'un des premiers athlètes de niveau olympique à avoir présenté un AAF à la trimétazidine est le nageur chinois Sun Yang, dès 2014. Quelques années plus tard, en 2018, l'agence française de lutte contre le dopage (AFLD) ne rapportait aucun cas de dopage impliquant la trimétazidine dans son bilan annuel [5], alors que l'AMA en présentait 6 sur 4117 AAF [6].

<https://doi.org/10.1016/j.toxac.2020.09.079>

2352-0078/© 2020 Société Française de Toxicologie Analytique. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Pour citer cet article : Kintz P. La trimétazidine (Vastarel) est-elle un produit dopant ? Proposition pour une suppression de la liste des produits interdits de l'Agence mondiale anti-dopage. *Toxicologie Analytique & Clinique* (2020), <https://doi.org/10.1016/j.toxac.2020.09.079>

Cette molécule aurait pu rester une parmi les autres de la liste de l'AMA, si le 6 juillet 2020 un lutteur français, Zelimkhan Khadjiev n'avait pas été suspendu pour 4 ans par la chambre disciplinaire de la fédération internationale de lutte pour un AAF impliquant la trimétazidine. Dans cette histoire, l'athlète ne conteste pas avoir consommé du Vastarel<sup>®</sup>, proposé par un médecin peu averti du classement de la trimétazidine. De même, il reconnaît le point 2.2. du code mondial antidopage dans sa révision de 2019 qui stipule qu'il incombe à chaque sportif de faire en sorte qu'aucune substance interdite ne pénètre dans son organisme [7] et qu'à ce titre, son AAF constitue une violation du code.

En revanche, l'athlète, son entourage médical et son conseil veulent obtenir de l'AMA des explications sur le classement de la trimétazidine sur la liste des substances contrôlées, argumentant qu'aucune étude scientifique n'a démontré son caractère dopant [8,9].

Selon le code mondial anti-dopage [7], les critères suivants sont pris en considération par l'AMA dans la décision d'inclure une substance dans la liste des interdictions (la substance devant remplir deux des trois critères) :

- la preuve médicale ou scientifique, l'effet pharmacologique ou l'expérience démontrant que la substance a le potentiel ou améliore effectivement la performance sportive (4.3.1.1) ;
- la preuve médicale ou scientifique, l'effet pharmacologique ou l'expérience démontrant que l'usage de la substance présente un risque avéré ou potentiel pour la santé du sportif (4.3.1.2) ;
- la détermination par l'AMA que l'usage de la substance est contraire à l'esprit sportif tel que décrit dans l'introduction du code (4.3.1.3).

Si le point 4.3.1.2 est une évidence pour tout xénobiotique, il l'est d'autant plus pour la trimétazidine dont les nombreux effets secondaires de type parkinsoniens [10–12] ne semblent pas être de nature à favoriser un usage chez les sportifs. En outre, la molécule peut être à l'origine d'une baisse de la tension artérielle, ce qui expose l'utilisateur à des troubles de la marche et un risque de chute [7]. Dans ces conditions, alors même qu'il a également été mentionné le risque d'hallucinations, certes chez le sujet âgé, il apparaît comme illusoire de vouloir trouver un intérêt dans l'amélioration de la performance sous trimétazidine.

Justement, quelles seraient les bases pharmacologiques de l'amélioration de la performance sportive par usage de trimétazidine ? Une recherche sur Medline, Scopus et Web of science avec les mots clés « *trimetazidine, doping, performance, athlete, sport* » n'a donné aucune citation, hormis des publications analytiques. Ainsi, même si une publication de 2019 [13] a montré une amélioration de la sensation de fatigue en haute altitude, corrélée à une meilleure fonction systolique au niveau du ventricule gauche, il n'y a pas d'étude sur la population sportive qui puisse permettre d'envisager une notion d'augmentation de la performance. Le classement initial de la trimétazidine comme stimulant (S6) puis son reversement dans la classe des modulateurs hormonaux et métaboliques (S4) illustre parfaitement le flou de l'activité pharmacologique de la molécule au niveau de l'AMA.

En effet, le mécanisme d'action de la molécule n'est pas encore totalement établi. La trimétazidine inhibe la

$\beta$ -oxydation des acides gras en bloquant la 3-kétoacyl coenzyme A thiolase, ce qui stimulerait l'oxydation du glucose. Comme cette activité requiert moins d'oxygène par comparaison à la  $\beta$ -oxydation, le maintien du métabolisme énergétique au niveau cellulaire est facilité en cas d'ischémie [14]. Cependant, la préservation du métabolisme énergétique de la cellule ischémique par ce mécanisme est contestée par d'autres auteurs [15,16] sans que cela ait eu pour conséquence une réévaluation du statut dopant par l'AMA.

Il n'est pas concevable que l'AMA ait pu classer la trimétazidine en classe S4, c'est-à-dire agent métabolique parce qu'elle préserve au niveau myocardique les taux intracellulaires d'ATP en passant d'une production énergétique à partir d'acides gras libres au glucose, sur la base d'observations chez le patient ischémique [17]. Toutes les études sur la tolérance à l'effort physique ont été réalisées chez des sujets malades, souvent en association avec d'autres molécules actives comme les  $\beta$ -bloquants mais aucun sportif n'a jamais été évalué [18,19]. De façon isolée, et pour être complet, il a été démontré chez le lapin que la trimétazidine protégerait des lésions cardiaques induites par un usage de testostérone à très long terme [20].

Il n'existe donc pas, dans la littérature médicale internationale, d'étude permettant d'appréhender le caractère dopant (amélioration de la performance selon le point 4.3.1.1 du code) de la trimétazidine. Si l'AMA dispose de ces informations, elles n'ont en tous cas pas été partagées.

Comme l'écriraient les journalistes, contactée, l'AMA n'a pas répondu.

## Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Références

- [1] <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Trimetazidine-Vastarel-et-generiques-prescription-initiale-annuelle-reservee-aux-cardiologues-Point-d-Information> [consulté le 23 septembre 2020].
- [2] Marti Masso JF, Marti I, Carrera N, Poza JJ, Lopez de Munain A. Trimetazidine induces parkinsonism, gait disorders and tremor. *Thérapie* 2005;60:419–22.
- [3] Jarek A, Wojtowicz M, Kwiatkowska D, Kita M, Turek-Lepa E, Chajewska K, et al. The prevalence of trimetazidine use in athletes in Poland: excretion study after oral drug administration. *Drug Test Anal* 2014;6:1191–6.
- [4] <https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/WADA-Revised-2014-Prohibited-List-EN.PDF> [consulté le 23 septembre 2020].
- [5] [https://www.aflid.fr/wp-content/uploads/2019/06/AFLD\\_RA\\_2018.pdf](https://www.aflid.fr/wp-content/uploads/2019/06/AFLD_RA_2018.pdf) [consulté le 23 septembre 2020].
- [6] [https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/2018\\_testing\\_figures\\_report.pdf](https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/2018_testing_figures_report.pdf) [consulté le 23 septembre 2020].
- [7] <https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/wada.anti-doping.code.2019.french.final.revised.v1.linked.pdf> [consulté le 23 septembre 2020].
- [8] <https://www.dopagedemondenard.com/tag/trimetazidine/> [consulté le 23 septembre 2020].

- [9] <https://www.lequipe.fr/Lutte-libre/Actualites/Affaire-khadjiev-l-ama-attaquee-par-le-lutteur-francais-se-rebiffe/1168011> [consulté le 23 septembre 2020].
- [10] Dy AMB, Limjoco LLG, Jamora RDG. Trimetazidine-induced parkinsonism: a systematic review. *Front Neurol* 2020, <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2020.00044>.
- [11] Pinter D, Kovacs M, Harmat M, Juhasz, Jansky J, Kovacs N. Trimetazidine and parkinsonism: a prospective study. *Parkinsonism Relat Disord* 2019;62:117–21.
- [12] Masmoudi K, Masson H, Gras V, Andrejak M. Extrapyramidal adverse drug reactions associated with trimetazidine: a series of 21 cases. *Fundam Clin Pharmacol* 2012;26:198–203.
- [13] Yang J, Zhang L, Liu C, Zhang J, Yu S, Yu J, et al. Trimetazidine attenuates high-altitude fatigue and cardiorespiratory fitness impairment: a randomized double-blinded placebo-controlled clinical trial. *Biomed Pharmacother* 2019;116:109003.
- [14] Lopaschuk GD, Barr R, Thomas PD, Dyck JRB. Beneficial effects of trimetazidine in ex vivo working ischemic hearts are due to a stimulation of glucose oxidation secondary to inhibition of long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. *Circ Res* 2003;93:e33–7.
- [15] MacInnes A, Fairman DA, Binding P, Rhodes JA, Wyatt MJ, Phelan A, et al. The antianginal agent trimetazidine does not exert its functional benefit via inhibition of mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. *Circ Res* 2003;93:e26–32.
- [16] Ma Y, Wang W, Devarakonda T, Zhou H, Wang XY, Salloum FN, et al. Functional analysis of molecular and pharmacological modulators of mitochondrial fatty acid oxidation. *Sci Rep* 2020, <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-58334-7>.
- [17] Dalal JJ, Mishra S. Modulation of myocardial energetics: an important category of agents in the multimodal treatment of coronary artery disease and heart failure. *Indian Heart J* 2017;69:393–401.
- [18] Zhao Y, Peng L, Luo Y, Li S, Zheng Z, Dong R, et al. Trimetazidine improves exercise tolerance in patients with ischemic heart disease: a meta-analysis. *Herz* 2016;41:514–22.
- [19] Peng S, Zhao M, Wan J, Fang Q, Fang D, Li K. The efficacy of trimetazidine on stable angina pectoris: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol* 2014;177:780–5.
- [20] Belhani D, Fanton L, Vaillant F, Descotes J, Manati W, Tabib A, et al. Cardiac lesions induced by testosterone: protective effects of dexrazoxane and trimetazidine. *Cardiovasc Toxicol* 2009;9:64–9.

Pascal Kintz<sup>a,\*b</sup>

<sup>a</sup> X-Pertise Consulting, 42, rue principale, 67206 Mittelhausbergen, France

<sup>b</sup> Institut de médecine légale, 11, rue Humann, 67000 Strasbourg, France

\* Correspondance.

Adresse e-mail : [pascal.kintz@wanadoo.fr](mailto:pascal.kintz@wanadoo.fr)

Reçu le 24 septembre 2020 ;

reçu sous la forme révisée le 25 septembre 2020 ;

accepté le 25 septembre 2020