



HAL
open science

Selective Androgen Receptor Modulators (SARMS) : avenir thérapeutique et produits dopants

Sylvain Lesiak

► **To cite this version:**

Sylvain Lesiak. Selective Androgen Receptor Modulators (SARMS) : avenir thérapeutique et produits dopants. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04256766

HAL Id: dumas-04256766

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04256766>

Submitted on 24 Oct 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

IMPORTANT : OBLIGATIONS DE LA PERSONNE CONSULTANT CE DOCUMENT

Conformément au *Code de la propriété intellectuelle*, nous rappelons que le document est destiné à un **usage strictement personnel**. Les "analyses et les courtes citations justifiées par le caractère critique, polémique, pédagogique, scientifique ou d'information" sont autorisées sous réserve de mentionner les noms de l'auteur et de la source (article L. 122-4 du *Code de la propriété intellectuelle*). Toute autre représentation ou reproduction intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit, est illicite.

De ce fait, nous vous rappelons notamment que, **sauf accord explicite** de l'auteur de la thèse ou du mémoire, **vous n'êtes pas autorisé** à rediffuser ce document sous quelque forme que ce soit (impression papier, transfert par voie électronique, ou autre). Tout contrevenant s'expose aux peines prévues par la loi.

ANNÉE 2023

N°
(complété par la scolarité)

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par
Sylvain Lesiak

Présentée et soutenue publiquement le 30 Juin 2023

Selective Androgen Receptor Modulators (SARMS): Avenir thérapeutique et produits dopants

Composition de jury

Président : Dr Christophe Olivier, Maître de conférences des universités, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

Directeur : Dr Catherine Rabu, Maître de conférences des universités, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

Membres du jury : Dr Flavien Revaillet, Pharmacien d'officine, Saint-Herblain

REMERCIEMENTS

A mon président de thèse, Dr OLIVIER Christophe,

Pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse. Pour l'intérêt et la disponibilité qui ont permis l'aboutissement de ce travail. Je vous présente mes sincères remerciements.

A ma directrice de thèse, Dr RABU Catherine,

Pour m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse. Pour m'avoir attendu, accompagné, orienté et conseillé. Pour votre esprit critique, vos connaissances, votre grande aide et votre réactivité. Vous avez toute ma gratitude.

Au Dr REVAILLOT Flavien,

Pour avoir accepté de prendre place au sein du jury, mais également d'avoir fait de moi la recommandation qui a débouché sur une opportunité incroyable. Ce soutien a eu un impact significatif sur ma carrière.

A mes parents, Papa et maman,

Pour m'avoir toujours soutenu et aidé pendant toutes ces années d'études, bien avant encore, encore à ce jour et je l'espère demain.

A mon frère, Maxime,

Pour m'avoir transmis sa motivation et d'être mon modèle.

A Charlotte,

Pour avoir suivi toutes mes aventures et de continuer à les vivre ensemble.

A mes amis carquefoliens,

Pour tous ces moments passés ensemble.

A Adam,

Pour m'avoir accompagné tout au long de ces années d'études et encore après.

Pour Matthieu.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	2
INTRODUCTION	6
CHAPITRE 1: LES MOYENS THÉRAPEUTIQUES ACTUELS	7
I - LES HORMONES STÉROÏDIENNES ET LES ANDROGÈNES	7
A) Qu'est-ce qu'un stéroïde ?	7
B) Qu'est-ce qu'une hormone ?	8
C) Qu'est-ce qu'un androgène ?	8
II - La testostérone et autres anabolisants	11
A) Les caractéristiques de la testostérone	11
1) <i>La structure</i>	11
2) <i>La synthèse</i>	11
3) <i>Axe hypothalamo-hypophyso-gonadique chez l'homme</i>	13
4) <i>Transport plasmatique</i>	14
B) Les lieux d'actions et réponses physiologiques de la testostérone	15
1) <i>Le récepteur des androgènes (AR)</i>	15
1.1 La structure du récepteur aux androgènes	15
1.2 Le fonctionnement du récepteur des androgènes	16
2) <i>Les actions physiologiques</i>	18
2.1 Les actions sur les tissus sexuels	18
2.2 Les actions sur les tissus non sexuels	18
3) <i>Les utilisations thérapeutiques</i>	19
4) <i>Les produits utilisés</i>	20
4.1 Injection à base de testostérone	20
4.2 <i>Gels et crèmes transdermiques</i>	21
4.3 Patchs cutanés	21
4.4 Comprimés et capsules	22
5) <i>Effets secondaires</i>	22
6) <i>Les contre-indications à la prise d'androgènes</i>	23
CHAPITRE 2: LES SARMS: AVENIR THÉRAPEUTIQUE	25
I - La notion de SARMS et son développement historique	25
A) Définition des SARMS	25
B) Historique des SARMS	25
II - La diversité structurale des SARMS	26
III - Relation structure / activité	27

A) L'importance des groupes fonctionnels	27
B) Le mécanisme de signalisation des SARMS	28
C) La sélectivité	29
1) <i>Interaction avec les récepteurs androgènes (AR)</i>	29
2) <i>Recrutement des co-activateurs et des co-répresseurs</i>	29
3) <i>Conformation des récepteurs androgènes</i>	30
3.1 Stabilisation de conformations spécifiques	30
3.2 Modulation allostérique	30
3.3 Liaison sélective	30
4) <i>Les SARMS et leur interaction avec la 5-alpha-réductase</i>	31
5) <i>Optimisation de la sélectivité</i>	31
D) Les molécules	32
IV- Pistes d'applications cliniques des SARMS	35
A) L'ostéoporose	35
B) Contraception masculine	35
C) Cancer de la prostate	36
D) Médecine sexuelle	37
E) Hyperplasie bénigne de la prostate	38
F) Maladie d'Alzheimer	39
G) Cachexie	40
H) Cancer du sein	41
I) Dystrophies musculaires	42
J) Incontinence urinaire d'effort	43
V- Les limites au développement des SARMS	46
A) Effets secondaires potentiels	46
B) Interactions médicamenteuses	47
C) Où en est la recherche ? Loin d'une commercialisation ?	48
CHAPITRE 3: LES DÉRIVES ET LES DETOURNEMENTS DES SARMS DANS LE CADRE DU DOPAGE	51
I - Qu'est-ce que le dopage?	51
A) Définition du dopage	51
B) Évolution du dopage	51
II - La place des SARMS dans le dopage	52
A) Les apports/bénéfices de l'utilisation des SARMS	53
B) Les SARMS: une révolution dans le monde des stéroïdes anabolisants	53
C) Les risques de la prise des SARMS	53
D) Statuts des SARMS	54

E) Le rôle de l'AMA dans la lutte contre le dopage	56
1) <i>Qu'est-ce que l'Agence Mondiale Antidopage (AMA)?</i>	56
2) <i>Les limites de l'action de l'Agence Mondiale Antidopage (AMA)</i>	56
3) <i>L'intégration des SARMS dans le travail de l'AMA</i>	57
F) La place des SARMS dans le dopage actuel	57
III - La promotion des SARMS sur les réseaux sociaux	60
IV- Le rôle du pharmacien d'officine	61
A) Information et éducation des patients	61
B) Identification des patients à risque	61
C) Conseil et orientation vers des alternatives sûres	62
D) Signalement des cas de dopage présumés	62
E) Formation continue et veille scientifique	62
F) Collaboration avec d'autres acteurs de la prévention du dopage	62
G) Outils disponibles au comptoir	63
CONCLUSION	65
LISTE DES FIGURES	66
LISTE DES RÉFÉRENCES	68

INTRODUCTION

Dans le monde médical, la recherche de nouvelles alternatives thérapeutiques est constamment à l'ordre du jour. Les SARMS (*Selective Androgen Receptor Modulators*) sont une classe de molécules conçues afin d'imiter les effets anaboliques des androgènes, sans les effets secondaires indésirables associés aux stéroïdes anabolisants.

Les SARMS ciblent spécifiquement les récepteurs androgènes pour stimuler la croissance musculaire, la densité osseuse et la récupération des blessures sans affecter les organes tels que le foie et les reins.

L'avenir thérapeutique des SARMS est prometteur puisqu'ils pourraient s'avérer utiles dans le cadre du traitement des cancers de la prostate, de l'ostéoporose ou encore la perte musculaire liée à l'âge.

Cependant, leur utilisation dans le dopage est de plus en plus fréquente du fait, d'une part, de leur capacité à améliorer les performances athlétiques et, d'autre part, de leur grande disponibilité sur internet.

En outre, le phénomène de mode des SARMS sur les réseaux sociaux a suscité une augmentation conséquente de la demande, plus particulièrement parmi les culturistes et les sportifs amateurs.

Toutefois, il convient de constater que ces substances sont susceptibles d'entraîner des effets secondaires néfastes. C'est pourquoi les SARMS sont interdits par l'Agence Mondiale Antidopage.

La présente thèse a pour objectif d'explorer les SARMS en tant qu'avenir thérapeutique et produits dopants. Le premier chapitre mettra en lumière les connaissances actuelles et les moyens thérapeutiques disponibles, ainsi que leurs limites, qui expliquent le recours à de nouvelles alternatives telles que les SARMS. Le deuxième chapitre abordera en détail les SARMS, leur développement, leur diversité structurelle, leur mécanisme d'action et leurs applications cliniques potentielles. Enfin, le troisième chapitre traitera des dérives et des détournements des SARMS dans le contexte du dopage, en examinant leur place dans ce domaine et le rôle du pharmacien d'officine face à cette problématique

CHAPITRE 1: LES MOYENS THÉRAPEUTIQUES ACTUELS

Afin de comprendre le mécanisme des SARMS et l'enjeu de leur développement, il convient avant tout de s'intéresser à la testostérone, ses limites, et les raisons pour lesquelles les chercheurs se sont penchés sur les alternatives thérapeutiques à la testostérone pour pallier ces limites.

I - LES HORMONES STÉROÏDIENNES ET LES ANDROGÈNES

Dans cette première partie, il s'agira de définir et présenter successivement les notions fondamentales: les stéroïdes, les hormones, et enfin les androgènes.

A) Qu'est-ce qu'un stéroïde ?

Dans le contexte sportif, les « stéroïdes » font très souvent référence aux substances dites anabolisantes ou dopantes. Avant tout, un stéroïde est une molécule biochimique, un groupe de lipides dérivant des triterpénoïdes (lipides à 30 atomes de carbones).

Il se compose d'un noyau cyclopentanoperhydrophénanthrène ou stérane (**figure n°1** ci-dessous), celui-ci étant également présent dans toutes les hormones stéroïdes.^{1,2}

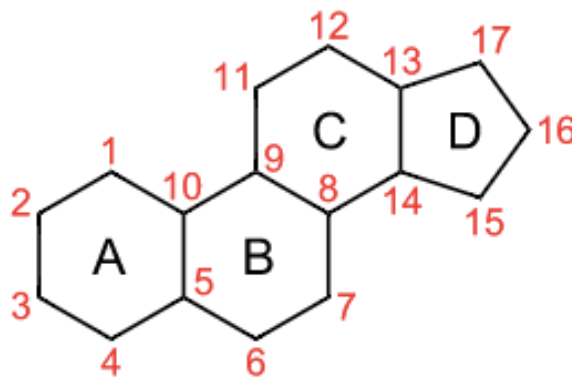


Figure n°1 : Noyau stérane

Le lettrage correspond au cycle, la numérotation au emplacement des atomes de carbone du noyau.

B) Qu'est-ce qu'une hormone ?

Une hormone est une substance chimique produite par les glandes endocrines, qui régule divers processus physiologiques dans le corps. Cette hormone agit en se liant à des récepteurs spécifiques sur des cellules cibles et déclenche une réponse physiologique. Nous verrons dans un prochain développement, à travers l'exemple de la testostérone, que les hormones sont régulées par un système de rétroaction complexe.^{3,4}

Les hormones stéroïdiennes peuvent être regroupées parmi cinq catégories distinctes en fonction de leurs récepteurs, classées comme suit:

- les glucocorticoïdes (cortisol,...);
- les minéralocorticoïdes (l'aldostérone,...);
- les oestrogènes (l'estradiol,...);
- les progestatifs (progestérone,...);
- les androgènes.

Cette dernière catégorie d'hormones stéroïdiennes, les androgènes, nécessite d'être développée.

C) Qu'est-ce qu'un androgène ?

Un androgène est un composé naturel ou synthétique qui stimule ou contrôle le développement et le maintien des caractères mâles chez les vertébrés, en se liant aux récepteurs androgènes.

L'androgène le plus connu est la testostérone. Il existe d'autres androgènes synthétisés naturellement, à savoir^{5,6} :

- la DHEA, déhydroépiandrostérone ou prastérone (**figure n°2** ci-dessous);

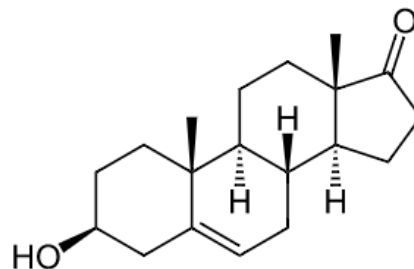


Figure n°2 : la déhydroépiandrostérone

- l'androstènedione, 4-androstènedione ou 17-cétoestostérone (**figure n°3** ci-dessous);

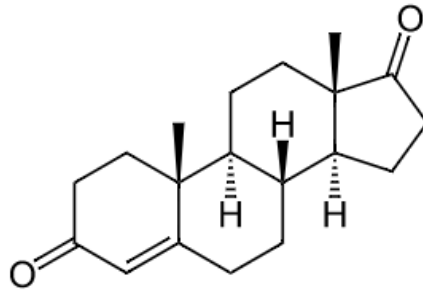


Figure n°3 : l'androstènedione

- l'androstérone (**figure n°4** ci-dessous);

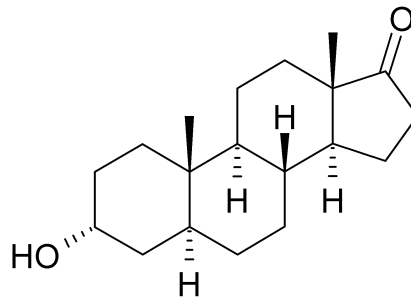


Figure n°4 : l'androstérone

- L'androstanolone ou la dihydrotestostérone (DHT) (**figure n°5** ci-dessous).

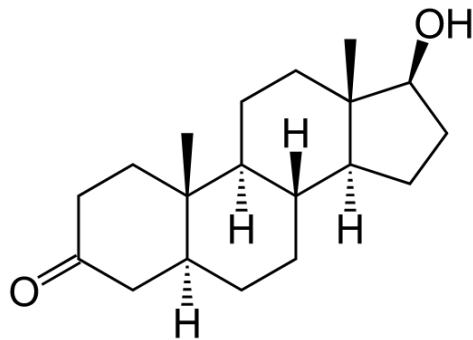


Figure n°5 : l'androstanolone

La dihydrotestostérone est obtenue après action de la 5-alpha réductase. Une enzyme qui joue un rôle clé dans le métabolisme des stéroïdes. Elle est responsable de la conversion de la testostérone en dihydrotestostérone. La 5-alpha réductase est présente dans divers tissus du corps humain, notamment la prostate, les vésicules séminales, les testicules, les follicules pileux et le foie.

La 5-alpha réductase influence directement les niveaux de DHT dans le corps. Les niveaux élevés de DHT peuvent être associés à divers problèmes de santé, tels que l'hypertrophie de la prostate et la perte de cheveux. D'un autre côté, des niveaux trop faibles de DHT peuvent conduire à des problèmes de développement sexuel.^{7,8,9}

La testostérone, en tant que chef de ligne chez les androgènes, mérite ainsi d'être développé davantage.

II - La testostérone et autres anabolisants

Dans ce second développement, il conviendra de développer les caractéristiques de la testostérone et ses différentes actions.

A) Les caractéristiques de la testostérone

1) La structure

La testostérone est un stéroïde de la classe des androstanes, contenant une cétone en position 3 et un groupe hydroxyde en position 17 (**figure n°6** ci-dessous).¹⁰

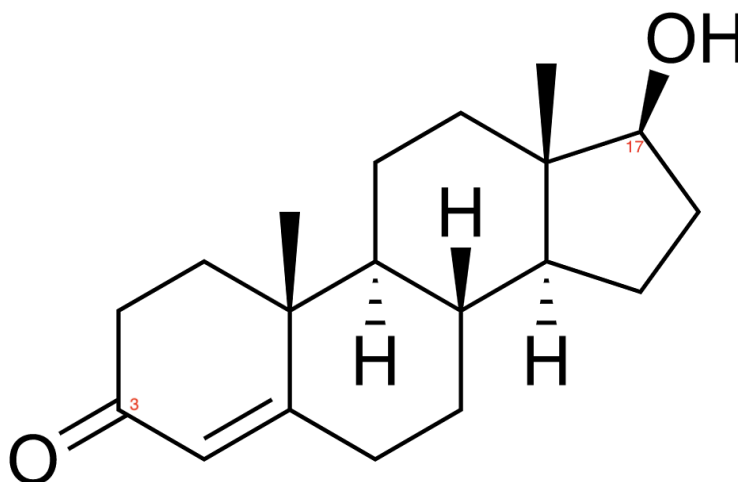


Figure n°6 : La testostérone

2) La synthèse

La testostérone est produite de façon quasi-exclusive (à plus de 95%) par les cellules de Leydig du testicule. Ces cellules sont situées autour et entre les tubes séminifères, qui représentent 5% du volume de la glande.

Le nombre de cellules de Leydig atteint son niveau maximal chez l'homme à l'âge de 20 ans, soit d'environ 500 millions de cellules de Leydig par testicule. La sécrétion globale est d'environ 5 à 7,5mg / 24h chez l'homme adulte normal.¹¹

Le pourcentage restant d'androgènes (environ 5%) est quant à lui synthétisé par les surrénales, et également en infime quantité par le cerveau.

Les cellules de Leydig assurent la synthèse à titre principal via le cholestérol qui sert de précurseur, notamment le cholestérol issu des lipoprotéines (LDL) ou des membranes cellulaires. Il existe également une autre voie de synthèse, moins productive, dérivant de l'acétate.

Ce cholestérol est ensuite transféré vers les mitochondries par le biais d'une protéine activatrice (StAR), où le cholestérol y est clivé en prégnénone par l'action du cytochrome P450_{sc} (*side chain cleavage*). La prégnénone, une fois dans le reticulum endoplasmique, est ensuite métabolisée en stéroïdes C19.

Avant d'être transformée en testostérone, la prégnénone peut subir deux voies de synthèse, à savoir par la voie préférentielle $\Delta 5$ ou la voie accessoire $\Delta 4$ (**figure n°7** ci-dessous)¹² :

- La voie $\Delta 5$ utilise le gène CYP17 pour former la déhydroépiandrostérone et la 17 β HSD afin de former la testostérone;
- La voie $\Delta 4$ quant à elle forme d'abord la progestérone avant d'être transformée en $\Delta 4$ - androsténone, puis en testostérone.

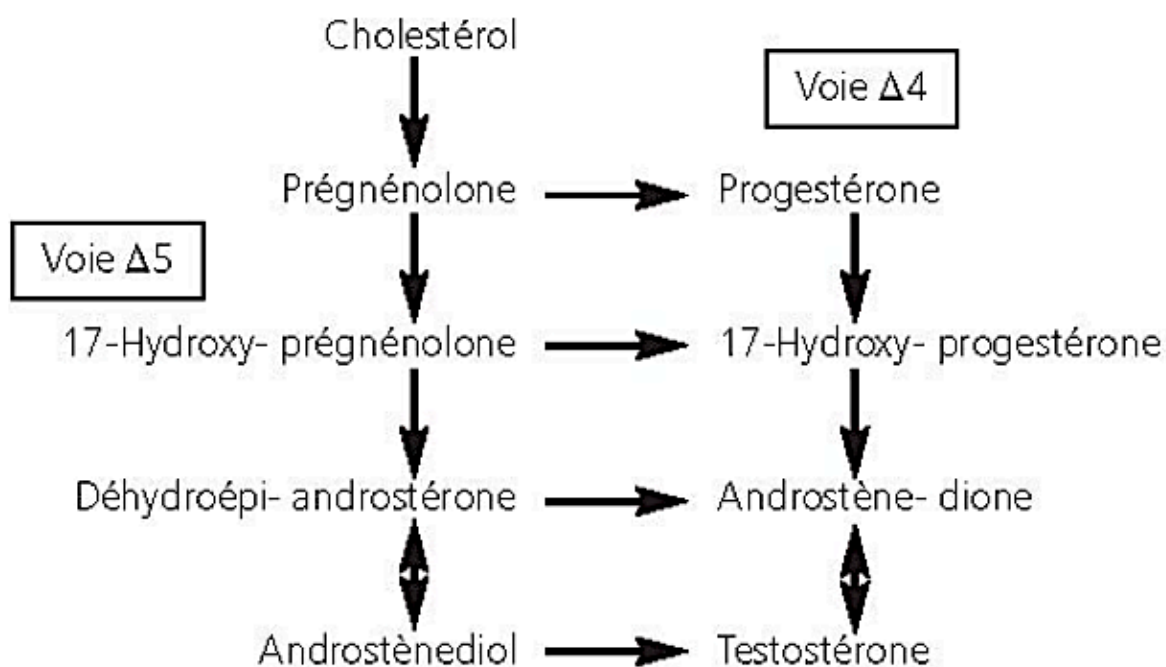


Figure n°7 : Voies de synthèse de la testostérone

3) Axe hypothalamo-hypophysaire-gonadique chez l'homme

L'axe hypothalamo-hypophysaire-testiculaire est un système de régulation normal et crucial dans la reproduction masculine (*figure n°8* ci-dessous).

Le processus débute dans l'hypothalamus, qui, du fait de différents signaux internes et externes, va entraîner la production de l'hormone GnRH (gonadolibérine). Cette dernière stimule la glande juste en dessous l'hypophyse. Sa création est pulsatile, environ toutes les 90 minutes.

L'hypophyse, en réponse, va alors sécréter les hormones LH (hormone lutéinisante) et FSH (hormone folliculo-stimulante) qui seront libérées dans la circulation sanguine. Ces hormones vont ensuite agir sur les testicules afin de stimuler la production de testostérone.

Au delà de son action sur les organes sexuels masculins pour stimuler la production de sperme et la fonction sexuelle, la testostérone effectue un rétrocontrôle négatif. En effet, lors de l'augmentation des taux de testostérone, celui-ci entraîne une inhibition sur l'hypothalamus et l'hypophyse de la production de GnRH, LH et FSH. Ce mécanisme de rétrocontrôle permet, d'une part, de garantir que les niveaux de testostérone dans le corps restent dans une plage normale et, d'autre part, d'éviter une surproduction de cette hormone.^{13,14}

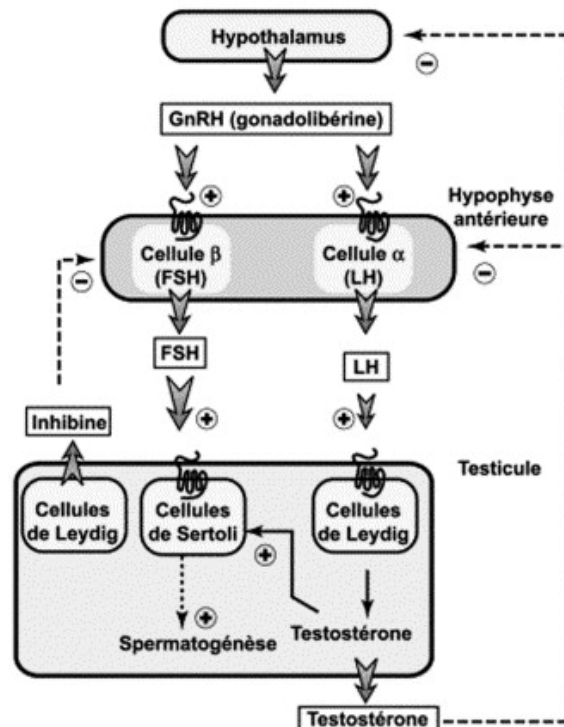


Figure 8 : L'axe hypothalamo-hypophysaire-gonadique

4) Transport plasmatique

Une fois produite dans les testicules par les cellules de Leydig, la testostérone est ensuite libérée dans la circulation sanguine. Cependant, la testostérone est très peu soluble dans l'eau, elle doit ainsi être transportée dans le sang en se liant à des protéines de transport spécifiques.

Environ 98% de la testostérone dans le sang est liée à des protéines de transport. Deux protéines occupent ce rôle à titre principal¹⁵ :

- la *sex hormone-binding globulin* (SHBG): protéine produite dans le foie et qui possède une très forte affinité pour la testostérone. Environ 60% de la testostérone dans le sang est liée à la SHBG;
- l'albumine: protéine également produite par le foie, qui transporte également la testostérone dans le sang, mais avec une affinité moindre que la SHBG. Environ 38% de la testostérone est liée à l'albumine dans le sang.

Le taux de testostérone liée aux protéines de transport peut être influencé par différents facteurs, notamment le niveau de SHBG, qui est régulé grâce à des hormones telles que l'insuline et les oestrogènes.

Toutefois, c'est bien la petite quantité de testostérone libre dans le sang (soit environ 2%) qui peut se lier aux récepteurs androgènes dans les cellules cibles et lui permettre d'exercer ses effets biologiques.

Chez l'homme les concentrations plasmatiques varient de 5 à 10 ng/mL, tandis que chez les femmes celles-ci sont de l'ordre de 0,4ng/mL.¹⁶

B) Les lieux d'actions et réponses physiologiques de la testostérone

1) Le récepteur des androgènes (AR)

Le gène du récepteur des androgènes est situé sur le chromosome X et est composé de huit exons. La taille du gène AR est d'environ 90 kb. Les récepteurs des androgènes sont des protéines qui se situent à l'intérieur des cellules de nombreux tissus, et se lient aux androgènes pour moduler l'expression de certains gènes et exercer leurs effets biologiques.

Les récepteurs sont présents principalement dans les tissus reproducteurs tels que les testicules, la prostate, les glandes séminales chez l'homme ou bien les ovaires chez la femme. On les trouve également dans d'autres tissus non reproducteurs tels que les muscles, le foie, le cerveau ou encore les os.¹⁷

1.1 La structure du récepteur aux androgènes

Le récepteur des androgènes est une protéine qui appartient à la super-famille des récepteurs nucléaires, tout comme des hormones stéroïdiennes : les oestrogènes, glucocorticoïdes, etc.

Ce récepteur est constitué de plusieurs domaines fonctionnels permettant la régulation de l'expression des gènes, à savoir (**figure n°9** ci-dessous)¹⁸ :

- Le domaine N-terminal: celui-ci joue un rôle important dans l'activation de la transcription et contient également des régions de régulation et de modulation de l'activité du récepteur;
- Le domaine de liaison au ligand: région qui se lie aux hormones androgènes, telles que la testostérone et la dihydrotestostérone, et lorsqu'un ligand se lie à ce domaine, un changement conformationnel du récepteur se produit activant ainsi la protéine;
- Le domaine de liaison à l'ADN: région qui se lie spécifiquement à des séquences d'ADN appelées éléments de réponse aux hormones, permettant ainsi au récepteur d'agir en tant que facteur de transcription pour réguler l'expression des gènes cibles;
- Le domaine C-terminal: celui-ci est impliqué dans la régulation de la transcription et peut interagir avec d'autres protéines, telles que des co-activateurs ou des co-répresseurs, pour moduler l'activité du récepteur et la transcription des gènes cibles.

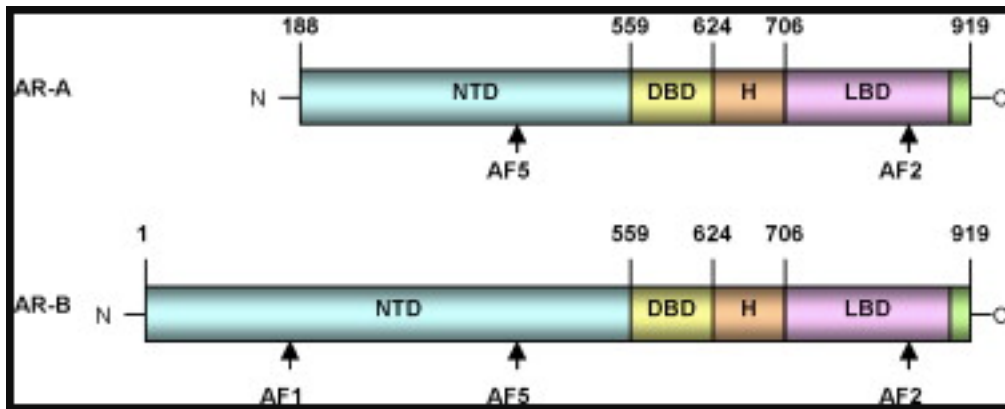


Figure 9 : Deux isoformes du récepteur aux androgènes

1. 2 Le fonctionnement du récepteur des androgènes

Physiologiquement, le récepteur des androgènes se lie aux hormones androgènes telles que la testostérone et la dihydrotestostérone. Afin de réguler l'expression des gènes, une cascade de réaction a lieu¹⁹:

Avant la liaison avec l'hormone, les récepteurs aux androgènes interagissent avec les protéines de choc thermique ou HSP (*Heat Shock Protein*). Celles-ci les stabilisent dans leur état inactif dans le cytoplasme.²⁰

- La liaison de l'hormone: lorsque l'hormone androgène se lie au récepteur AR, les HSP se détachent et l'hormone modifie la conformation du récepteur. Cette nouvelle conformation permet à celui-ci de se lier à des protéines auxiliaires et ainsi former un complexe ligand/récepteur.²¹
- La translocation nucléaire: le complexe ligand/récepteur se déplace vers le noyau de la cellule afin d'interagir avec l'ADN.
- La régulation de l'expression génique: le complexe ligand/récepteur se lie à des séquences d'ADN spécifiques appelées «*Androgen Response Element*» ou ARE qui se trouvent principalement dans les régions régulatrices des gènes cibles.²² En effet, l'expression de certains gènes est directement régulée par les androgènes. Les gènes cibles varient en fonction du type de cellule et de tissu. Les gènes cibles des androgènes comprennent :
 - les gènes impliqués dans la croissance et le développement des muscles, tels que la myostatine, l'IGF-1 (*Insulin-like Growth Factor 1*) et la protéine MAFbx (*Atrogin-1*).²³
 - les gènes impliqués dans la production de cellules sanguines, comme l'érythropoïétine.²⁴
 - les gènes liés au métabolisme des lipides, tels que la lipoprotéine lipase et l'adiponectine.²⁵

- les gènes impliqués dans la croissance et la différenciation des cellules de la prostate, comme la protéine kinase C et les facteurs de croissance.²⁶

Les gènes cibles sont régulés par les androgènes, qui modifient leur expression pour influencer la croissance, le développement, le métabolisme et d'autres processus biologiques.

Lors de la formation du complexe AR-ARE, le complexe recrute d'autres protéines dites co-activatrices ou co-répresseurs. Les co-activateurs stimulent l'expression des gènes tandis que les co-répresseurs l'inhibent.

Les co-activateurs sont des protéines qui favorisent l'expression des gènes cibles en interagissant directement ou indirectement avec le complexe AR-ARE. Ils jouent un rôle essentiel dans le processus de transcription en facilitant l'assemblage et le fonctionnement du complexe de transcription. Les co-activateurs peuvent agir de différentes manières pour stimuler l'expression des gènes, notamment en modifiant la structure de la chromatine, en recrutant l'ARN polymérase et d'autres facteurs de transcription, ou en modifiant les récepteurs aux androgènes par des processus tels que la phosphorylation, l'acétylation ou la méthylation.

Les principaux de co-activateurs comprennent les protéines SRC (*Steroid Receptor Coactivator*), les co-activateurs CBP (*CREB-binding protein*) et p300, les protéines NCOA (*Nuclear Receptor Coactivator*) et PGC-1 α (*Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha*)

Les co-répresseurs sont des protéines qui inhibent l'expression des gènes cibles en interagissant avec le complexe AR-ARE. Contrairement aux co-activateurs, les co-répresseurs empêchent la transcription en recrutant des enzymes modifiant la chromatine comme les déacétylases d'histones ou en bloquant l'activité des co-activateurs et des facteurs de transcription. Les co-répresseurs contribuent à la régulation négative de l'expression génique et assurent un contrôle fin de la réponse aux androgènes.

Parmi les co-répresseurs, on retrouve les protéines NCoR (*Nuclear Receptor Corepressor*) et SMRT (*Silencing Mediator for Retinoid and Thyroid hormone receptors*).²⁷

- Les effets biologiques: les effets biologiques de l'activation du récepteur AR dépendent du type de cellule et du contexte biologique dans lequel il est activé. L'activation du récepteur AR dans les cellules musculaires stimule la synthèse des protéines musculaires et conduit à la croissance musculaire. Dans les cellules de Sertoli, l'activation du récepteur AR stimule la maturation des spermatozoïdes. En revanche, dans les cellules cancéreuses de la prostate, l'activation du récepteur AR stimule parfois la croissance tumorale, ce qui peut en faire une cible thérapeutique importante.²⁸

2) Les actions physiologiques

Il est important de noter que les effets de la testostérone peuvent varier en fonction de la dose, la durée d'exposition, le sexe ou l'âge du patient. Une approche courante permettant de classer les effets de la testostérone est celle de les répartir en deux catégories.

2.1 Les actions sur les tissus sexuels

Les effets de la testostérone sur les tissus sexuels sont majoritairement androgéniques puisqu'ils permettent le développement et le maintien des caractéristiques sexuelles masculines notamment :

- Le développement et la croissance des testicules: la testostérone est essentielle pour le développement des testicules pendant la puberté et pour leur croissance, elle stimule également la production de spermatozoïdes dans les tubes séminifères des testicules.²⁹
- Le développement des caractéristiques sexuelles secondaires masculines : la testostérone est responsable de la croissance des poils du pubis, des aisselles et du visage, de l'approfondissement de la voix, et de l'élargissement de la cage thoracique et des épaules. Elle contribue également à la libido et à la fonction érectile.³⁰
- La stimulation de la prostate: la testostérone stimule la croissance et la fonction de la prostate en produisant le liquide séminal pour le transport des spermatozoïdes.³¹

2.2 Les actions sur les tissus non sexuels

Les effets de la testostérone sur les tissus non sexuels comprennent à la fois des effets anatomiques et hématopoïétiques :

- Les effets anatomiques incluent une augmentation de la masse musculaire et de la force, une diminution de la masse graisseuse, une augmentation de la densité osseuse et une amélioration de la cicatrisation des tissus. La testostérone stimule la synthèse protéique dans les muscles, ce qui favorise la croissance musculaire;³²
- Les effets hématopoïétiques incluent une stimulation de l'érythropoïèse, en favorisant la production d'érythropoïétine qui à son tour stimulera la production d'érythrocytes.³³

3) Les utilisations thérapeutiques

Les utilisations thérapeutiques de la testostérone sont nombreuses et variées. Les androgènes ont été étudiés et implémentés dans la thérapie actuelle.

Au fil des années et à la suite de nombreuses études scientifiques, la testostérone et ses dérivés ont pris place dans les thérapies de nombreuses maladies, telles que³⁴ :

- L'hypogonadisme : un état hormonal caractérisé par une production insuffisante de testostérone due à un dysfonctionnement des testicules ou de l'hypophyse;³⁵
- Le dysfonctionnement érectile : un trouble sexuel masculin dans lequel l'homme est incapable de maintenir une érection suffisante pour avoir des rapports sexuels;³⁶
- Le cancer de la prostate : attention, cette thérapie est uniquement recommandée pour le traitement du cancer de la prostate hormono-résistant mais contre-indiqué en cas de cancer hormono-dépendant;³⁷
- La thérapie de remplacement de la testostérone : option de traitement pour les hommes ayant une production insuffisante de testostérone notamment à cause de l'âge, des problèmes de santé ou des traitements médicaux (corticoïdes, IRSS, opioïdes, statines...);
- L'anémie : notamment l'anémie aplasique, une maladie caractérisée par une production insuffisante de cellules sanguines par la moelle osseuse, pour laquelle la testostérone ou ses dérivés peuvent aider à stimuler la production d'érythrocytes;
- L'ostéoporose : chez les hommes atteints d'ostéoporose, la testostérone peut aider à améliorer la densité osseuse et réduire le risque de fractures;
- Le traitement de la cachexie : état de malnutrition et de perte de poids involontaire qui survient souvent chez les personnes atteintes de maladies chroniques, telles que le cancer, VIH, ou insuffisance cardiaque. Étant donné que la testostérone peut aider à stimuler la synthèse des protéines et à augmenter la masse musculaire, elle est un traitement de choix;
- Maladie d'Addison : maladie rare qui affecte les glandes surrénales qui affecte la production d'hormone tel que le cortisol ou l'aldostérone. La testostérone peut aider à améliorer la santé générale chez les hommes atteints de la maladie d'Addison et ayant une production de testostérone insuffisante;
- Syndrome de Klinefelter : maladie génétique touchant les hommes causée par la présence d'un chromosome X additionnel entraînant une diminution de la

production de testostérone chez les individus atteints. Les symptômes associés au syndrome de Klinefelter comprennent une faible production de spermatozoïdes, une diminution de la libido, une densité osseuse réduite, une perte de la masse musculaire, une fatigue, une croissance mammaire, ainsi qu'une diminution de la pilosité corporelle et faciale.

4) Les produits utilisés

Pour palier à ces différentes pathologies, différentes spécialités à base de testostérone ou de ses dérivés sont commercialisées sur le marché, pouvant être réparties en quatre parties.

4.1 Injection à base de testostérone

Ci-dessous sont développées successivement, sous forme de tableaux, les spécialités les plus courantes.

ANDROTARDYL (testostérone énanthate)³⁸	
Hormonothérapie substitutive à la testostérone la plus fréquemment dispensée en officine.	
Indications	Hypogonadisme masculin par déficit en testostérone quelle qu'en soit l'étiologie
Mode d'administration	Solution huileuse injectable en intra-musculaire
Posologie	250mg en intra-musculaire toutes les 2 à 4 semaines
Contre-indications	Cancer hormonodépendant de la prostate ou du sein chez l'homme, adénome prostatique, hypercalcémie associée à une tumeur maligne, tumeur hépatique ou antécédent de tumeur hépatique, insuffisance cardiaque, rénale ou hépatiques sévère, hypersensibilité connue à la testostérone ou à l'un des excipients.
Interactions	Antivitamines K; augmentation du risque hémorragique par effet direct sur la coagulation et/ou les systèmes fibrinolytiques. Contrôle plus fréquent de l'INR.
Effets indésirables	Réaction au site d'injection, rétention hydro-sodée, d'où la prudence chez les patients avec pathologie cardiaque, rénales, hépatique ou avec facteurs de risques d'œdèmes, tumeurs du foie bénignes et malignes, polyglobulie, hémoglobuline augmentée, hémocrite augmenté, hypersensibilité, tests de la fonction hépatiques anormaux, ictère, acné, alopecie, crash urticaire, prurit, augmentations des antigènes prostatiques spécifiques, augmentation ou diminution de la libido, gynécomastie. Inhibition de la spermatogenèse (réversible), érections fréquentes et persistantes.

NEBIDO (testostérone undécanoate)³⁹	
Indications	Traitement substitutif des hypogonadismes masculins quand le déficit en testostérone a été confirmé cliniquement et biologiquement.
Mode d'administration	Solution huileuse injectable en intramusculaire.
Posologie	1000mg d'undécanoate de testostérone toutes les 10 à 14 semaines.

4.2 Gels et crèmes transdermiques

FORTIGEL / ANDROGEL (testostérone)^{40,41}	
Indications	Traitement substitutif des hypogonadismes masculins quand le déficit en testostérone a été confirmé cliniquement et biologiquement.
Mode d'administration/ posologie	La dose recommandée est de 2,5 g de gel (soit 40,5 mg de testostérone) appliqués une fois par jour, environ à la même heure, de préférence le matin. Le gel doit être délicatement étalé en couche mince sur une peau propre, sèche et saine, sur les deux épaules et les deux bras. Ne le faites pas pénétrer dans la peau en frottant.

ANDRACTIM (dihydrotestostérone ou androstanolone)⁴²	
Indications	<p>Traitement général :</p> <p>Déficits androgéniques généraux, permanents ou transitoires, en particulier : hypogonadismes organiques et fonctionnels.</p> <p>Traitement local :</p> <p>Chez l'homme : lichen scléro-atrophique, gynécomastie</p> <p>Chez la femme : lichen scléro-atrophique</p>
Mode d'administration/ Posologie	<p>Traitement général chez l'homme : administrez 5 à 10 grammes de gel par jour sur le thorax et/ou l'abdomen en évitant le lavage de la zone pendant les six heures suivant l'administration.</p> <p>En application locale (homme et femme) : appliquer 2,5 grammes de gel un jour sur deux, en évitant les zones muqueuses.</p>

4.3 Patchs cutanés

Bien que les patchs à base de testostérone soient moins courants que les autres formes de traitement, voici une liste de spécialités. Dans la catégorie des patchs à base de testostérone ou de ses dérivés, certains de ces patchs ne sont pas spécifiquement commercialisés en France, mais ils sont disponibles sur le marché international :

- TESTOPATCH : un patch transdermique de testostérone qui est appliqué sur la peau et libère progressivement la testostérone dans le corps. Arrêt de commercialisation datant de 2015.⁴³
- ANDRODERM : un patch transdermique de testostérone qui libère l'hormone de manière continue dans le corps. Il est généralement appliqué une fois par jour sur une zone propre et sèche du corps.⁴⁴
- TESTODERM : un autre patch transdermique qui délivre de la testostérone à travers la peau. Il est conçu pour être appliqué sur le scrotum.⁴⁵

- INTRINSA : un patch cutané spécifiquement destiné aux femmes ménopausées ayant subi une ovariectomie et présentant un faible désir sexuel. Il délivre une faible dose de testostérone.⁴⁶
- ESTRATEST : un patch combinant des œstrogènes et de la méthyltestostérone. Il est utilisé pour traiter les symptômes de la ménopause chez les femmes, notamment les bouffées de chaleur et les sueurs nocturnes.⁴⁷

4.4 Comprimés et capsules

PANTESTONE (testostérone undécanoate)⁴⁸	
Indications	Traitement substitutif des hypogonadismes masculins quand le déficit en testostérone a été confirmé cliniquement et biologiquement.
Mode d'administration	Capsules molles à 40mg. Les capsules doivent être prises au moment du repas sans être croquées.
Posologie	En général, la posologie est de 3 à 4 capsules par jour pendant 2 à 3 semaines, puis de 1 à 3 capsules par jour suivant le résultat obtenu en début de traitement.

5) Effets secondaires

Les androgènes peuvent entraîner divers effets secondaires indésirables. A des doses élevées ou supra-physiologiques, les androgènes peuvent causer des effets indésirables différents selon le sexe.

Chez l'homme, les effets secondaires les plus fréquemment retrouvés sont les suivants^{49,50} :

- Rétention d'eau et d'électrolytes, pouvant entraîner des œdèmes;
- Augmentation du risque de maladies cardiovasculaires;
- Hypertension artérielle;
- Acné et modifications cutanées;
- Augmentation de la pilosité corporelle et faciale;
- Alopécie;
- Gynécomastie (développement des glandes mammaires chez l'homme);
- Diminution de la production de spermatozoïdes et de la fertilité (inhibition de la spermatogenèse);
- Modifications de la libido (augmentation ou diminution);
- Troubles de l'humeur, irritabilité et agressivité;
- Dysfonction érectile;
- Augmentation du risque de cancer de la prostate;
- Atrophie testiculaire;
- Troubles hépatiques;
- Apnée du sommeil.

Chez la femme, on retrouve certains effets secondaires identiques à ceux répertoriés pour les hommes et d'autres quant à eux spécifiquement retrouvés chez la femme⁵¹ :

- Virilisation, qui se traduit par une voix plus grave, une augmentation de la pilosité corporelle et faciale, et une clitoromégalie;
- Modification de la répartition des graisses corporelles;
- Alopécie;
- Dysménorrhée et irrégularités menstruelles;
- Diminution de la taille des seins;
- Infertilité ou diminution de la fertilité;
- Hypertrophie musculaire.

6) Les contre-indications à la prise d'androgènes

Il existe plusieurs contre-indications absolues à la prise d'androgènes, principalement en présence de certaines pathologies et/ou de certains états physiologiques tels que^{52,53} :

- Le cancer androgéno-dépendant : les androgènes ne doivent pas être utilisés chez les personnes atteintes de cancers qui sont sensibles aux hormones, tels que le cancer de la prostate ou le cancer du sein chez l'homme. Les androgènes peuvent stimuler la croissance des cellules cancéreuses et aggraver la maladie;
- L'adénome prostatique : les androgènes sont contre-indiqués chez les personnes atteintes d'adénome prostatique (une tumeur bénigne de la prostate) en raison du risque d'aggravation de la croissance de la tumeur;
- La tumeur hépatique ou antécédents de tumeur hépatique : les androgènes peuvent augmenter le risque de développer des tumeurs hépatiques ou aggraver une tumeur hépatique existante;
- L'insuffisance cardiaque, rénale ou hépatique sévère : les androgènes peuvent provoquer une rétention hydrosodée, ce qui peut aggraver l'insuffisance cardiaque, rénale ou hépatique chez les patients atteints de ces conditions.
- L'hypercalcémie associée à une tumeur maligne : les androgènes peuvent augmenter les niveaux de calcium dans le sang chez les personnes atteintes de cancer, ce qui peut provoquer des complications graves;
- La grossesse : l'absorption d'androgène peut causer des anomalies congénitales chez les foetus masculins et féminins.

Pour conclure sur ce premier chapitre, les androgènes sont considérablement étudiés et implémentés en thérapeutique actuelle. Cependant, peu de médicaments sont à ce jour encore commercialisés sur le marché, notamment chez les anabolisants.

Du fait de leur détournement dans le milieu sportif et de leurs effets secondaires importants, le rapport bénéfice/risque de ces androgènes a été mis en cause. Malgré tout, la testostérone est inscrite à la liste de l'OMS comme médicament essentiel.

Bien que les androgènes soient importants pour le développement normal de divers tissus musculaire comme osseux, dans certaines circonstances, ils favorisent également certaines pathologies cardiaques, hépatiques ou de la prostate et les risques de la thérapie à la testostérone excluent son utilisation. Ces rôles pathologiques de la testostérone ont conduit à la recherche d'agonistes tissulaires sélectifs de l'AR qui pourraient potentiellement activer l'AR dans des tissus sélectionnés tout en épargnant d'autres tissus tels que la prostate, le cœur et le foie.

De ce fait, les agents thérapeutiques tels que des SARMS, qui auraient des effets anabolisants sur des tissus musculaires et/ou osseux et sans avoir les effets indésirables de la testostérone prennent tout leur intérêt. C'est pourquoi la recherche de ces dernières années et les efforts pharmaceutiques sur le développement des SARMS ont connu un réel engouement.

CHAPITRE 2: LES SARMS: AVENIR THÉRAPEUTIQUE

Après avoir exploré en profondeur les androgènes et la testostérone, leurs fonctions et leurs diverses applications thérapeutiques, nous nous intéressons maintenant à une autre catégorie de molécules : les modulateurs sélectifs des récepteurs aux androgènes. Contrairement aux androgènes traditionnels, les SARMS offrent une alternative prometteuse et plus ciblée pour traiter diverses affections, sans certains des effets secondaires indésirables associés aux stéroïdes anabolisants que nous aborderons.

Dans cette deuxième partie, nous examinerons les mécanismes d'action des SARMS, leur potentiel thérapeutique et les différentes molécules qui composent cette classe de substances. Nous aborderons également les avantages et les inconvénients de leur utilisation. Enfin, nous discuterons des perspectives d'avenir pour les SARMS dans le domaine de la médecine et du développement de traitements innovants.

I - La notion de SARMS et son développement historique

A) Définition des SARMS

Les *Selective Androgen Receptor Modulators* ou SARMS, appelés en français les modulateurs sélectifs des récepteurs aux androgènes, sont une classe de molécules qui agissent spécifiquement sur certains tissus en se liant aux récepteurs des androgènes.

Cette notion de SARMS ne doit pas être confondue avec celle de SERMS. Les SERMS, tels que le tamoxifène et le raloxifène, médicaments déjà bien ancrés dans la thérapie actuelle, agissent comme antagonistes des récepteurs aux œstrogènes dans le sein, mais comme agonistes dans l'utérus et l'os. Les SARMS, quant à eux activent les récepteurs aux androgènes de manière sélective, favorisant le développement et le maintien des muscles et des os sans provoquer de complications dans la prostate, le cœur ou le foie.

B) Historique des SARMS

En 1998, les premières preuves pré-cliniques de l'activation sélective des récepteurs aux androgènes dans les tissus ont été découvertes grâce à l'augmentation de la masse du muscle releveur de l'anus chez des rats castrés traités par des SARMS d'arylpropionamide sans augmentation de la prostate et des vésicules séminales. Cet essai, appelé test Hershberger, a permis de démontrer la sélectivité tissulaire des SARMS. C'est le professeur James T. Dalton, un chercheur en pharmacologie moléculaire qui a identifié le premier SARMS, le S-4 ou andarine, lors de ses recherches sur le traitement de l'hypertrophie prostatique bénigne.⁵⁴

L'intérêt pour les SARMS a également été stimulé par la compréhension accrue des modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes (SERMS) et leur utilisation dans le traitement du cancer du sein avec des médicaments comme le tamoxifène.

Surtout, l'intérêt pour ces SARMS résulte de la nécessité d'éviter les potentiels nombreux effets indésirables connus de la thérapie androgénique, développés tout au long de la première partie.

Au cours des vingt dernières années, d'importantes ressources ont été investies dans la recherche et le développement des SARMS pour exploiter leur potentiel thérapeutique dans diverses pathologies, notamment la fonte musculaire, le cancer du sein et l'ostéoporose. Les SARMS présentent l'avantage d'activer les récepteurs aux androgènes de manière spécifique aux tissus, ce qui permet justement d'éviter ces effets secondaires indésirables associés aux hormones exogènes.⁵⁵

Les SARMS non stéroïdiens ont été développés pour activer les récepteurs aux androgènes dans les muscles et les os, permettant ainsi de bénéficier des effets thérapeutiques des androgènes tout en évitant les effets secondaires indésirables.

II - La diversité structurelle des SARMS

Les SARMS sont des molécules prometteuses en médecine de part leur capacité à cibler et activer sélectivement les récepteurs aux androgènes dans différents tissus.

Leur diversité structurelle découle des efforts de diverses sociétés pharmaceutiques, qui ont développé et étudié de nombreux composés au fil des années.

La première preuve pré-clinique de l'activation sélective des tissus de l'AR a été obtenue avec les SARMS d'arylpropionamide. Ces composés se lient et activent les récepteurs aux androgènes à de faibles concentrations nanomolaires, démontrant une sélectivité tissulaire et une activité anabolique.

Parallèlement à la découverte des SARMS d'arylpropionamide, Ligand Pharmaceuticals a développé de son côté des quinolinones tricycliques. Ces molécules sont également capables de se lier et d'activer les récepteurs aux androgènes à de faibles concentrations nanomolaires, provoquant une activation sélective des tissus de l'AR dans le muscle.⁵⁶

Les SARMS ont également connus un développement par le biais d'autres sociétés pharmaceutiques telles que Merck, Glaxo, Johnson & Johnson, Orion et Pfizer, qui ont poursuivi le développement de SARMS à la fin des années 1990 et au début des années 2000.⁵⁷

III - Relation structure / activité

Les mécanismes moléculaires sous-jacents à la séparation entre les activités androgéniques néfastes (telles que la virilisation ou l'hypertrophie prostatique) et les effets anabolisants recherchés demeurent méconnus.

Le mécanisme d'action des SERMS a été étudié pendant plusieurs décennies et est désormais bien compris, tandis que celui des SARMS n'a été initié que plus récemment.

Certains mécanismes, tels que le rapport co-activateur/co-répresseur et la modulation tissulaire sélective des voies de signalisation établis pour les SERMS, sont également applicables aux SARMS.

Cependant, l'expression tissulaire sélective des isoformes des récepteurs aux œstrogènes (ER alpha et bêta), qui ont souvent une réponse distincte au ligand et fournissent une modulation tissulaire sélective, est unique aux SERMS. Une diversité d'autres mécanismes moléculaires contribue probablement à la sélectivité tissulaire observée des SARMS.

Les SARMS sont conçus pour se lier aux récepteurs androgènes avec une affinité similaire à la testostérone. Ils possèdent une structure de base imitant le noyau stéroïde, mais leur structure chimique diffère de celle des stéroïdes, ce qui leur permet d'avoir une meilleure sélectivité et tolérance.⁵⁸

A) L'importance des groupes fonctionnels

La relation structure-activité des SARMS dépend principalement des groupes fonctionnels présents dans leur structure chimique. Ces groupes fonctionnels sont responsables de l'interaction spécifique avec les AR et de la modulation de leur activité. L'ajout ou la modification de groupes fonctionnels peut augmenter l'affinité de liaison, améliorer la sélectivité et moduler l'activité agoniste/antagoniste.⁵⁹

Les groupes fonctionnels importants dans les SARMS varient en fonction de la molécule spécifique et de ses objectifs d'interaction avec les récepteurs androgènes. Certains groupes fonctionnels couramment observés dans les SARMS incluent:

- Les groupes hydroxyles (-OH) : Ils sont souvent présents dans les SARMS et jouent un rôle clé dans la liaison aux récepteurs androgènes en formant des liaisons hydrogènes avec les acides aminés du récepteur;
- Les groupes amines (-NH₂) : Ils peuvent contribuer à l'interaction avec les récepteurs androgènes en formant des liaisons ioniques ou des liaisons hydrogènes avec les acides aminés du récepteur;

- Les groupes carboxyles (-COOH) : Ces groupes fonctionnels peuvent également interagir avec les récepteurs androgènes, bien que leur présence soit moins fréquente dans les SARMS;
- Les groupes cyano (-CN) : Ils sont parfois utilisés pour remplacer les groupes hydroxyles et peuvent contribuer à la sélectivité et à l'affinité de liaison des SARMS;
- Les groupes nitro (-NO₂) : Ces groupes fonctionnels peuvent être ajoutés pour moduler l'activité des SARMS, bien que leur utilisation soit moins courante.

Il est important de noter que ces groupes fonctionnels peuvent être combinés ou modifiés de différentes manières pour créer des SARMS avec des propriétés variées. Les chercheurs continuent d'explorer et de développer de nouveaux SARMS avec des groupes fonctionnels spécifiques pour améliorer leur affinité, leur sélectivité et leur efficacité.

B) Le mécanisme de signalisation des SARMS

Comme les androgènes, les SARMS pénètrent dans le cytoplasme, où ils déplacent le récepteur des androgènes des protéines de choc thermique. Une fois liés, ils se transloquent vers le noyau et agissent comme des facteurs de transcription en se liant aux éléments de réponse aux androgènes (ARE) (**figure n°10** ci-dessous). Selon le type de tissu et l'environnement régulateur de la cellule, différentes protéines co-régulatrices aident à déterminer et à moduler la réponse transcriptionnelle.⁶⁰

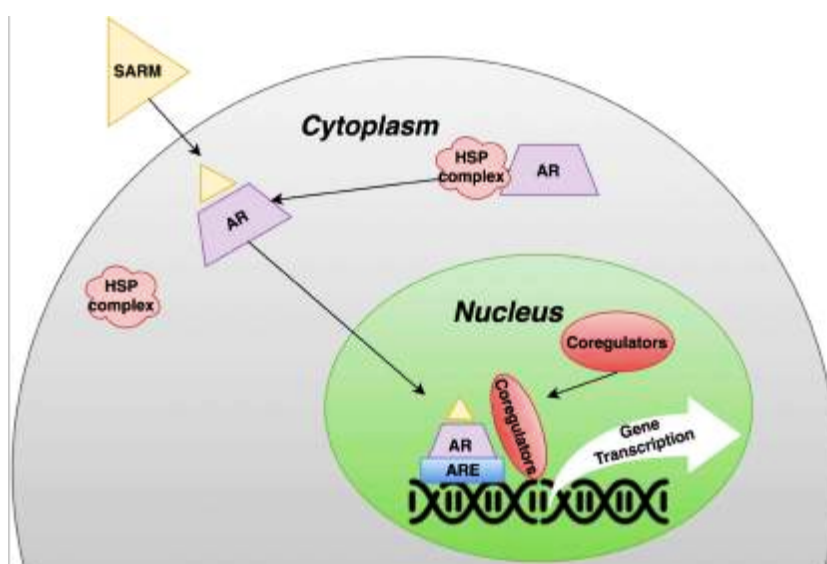


Figure 10 : Mécanisme de signalisation des SARMS

HSP = protéine de choc thermique. AR = récepteur aux androgènes. ARE = élément de réponse aux androgènes.

C) La sélectivité

La sélectivité des SARMS est un aspect essentiel de leur action, car elle permet de cibler spécifiquement les tissus souhaités, tout en minimisant les effets secondaires indésirables. Les mécanismes de la sélectivité des SARMS sont principalement basés sur leur interaction avec les récepteurs androgènes, les co-activateurs et les co-répresseurs spécifiques aux tissus.⁶¹

1) Interaction avec les récepteurs androgènes (AR)

La structure chimique des SARMS est conçue pour se lier aux AR avec une affinité similaire à celle de la testostérone. Cependant, la différence de structure par rapport aux stéroïdes permet une interaction plus sélective avec les AR, cela signifie qu'ils peuvent cibler spécifiquement certains récepteurs aux androgènes sans affecter d'autres récepteurs ou voies de signalisation dans l'organisme. La sélectivité des SARMS dans leur interaction avec les AR conduit à une modulation spécifique des récepteurs aux androgènes dans différents tissus.⁶²

2) Recrutement des co-activateurs et des co-répresseurs

La sélectivité des SARMS est également influencée par leur capacité à recruter des co-activateurs ou des co-répresseurs spécifiques aux tissus. Les co-activateurs sont des protéines qui facilitent l'activation des AR, tandis que les co-répresseurs inhibent leur activation. En interagissant différemment avec ces molécules selon les tissus, les SARMS peuvent exercer des effets anabolisants dans les tissus cibles tout en évitant les effets androgéniques indésirables dans les tissus non cibles.⁶³

Parmi les co-activateurs impliqués dans la régulation des AR⁶⁴ :

- SRC (*Steroid Receptor Coactivator*) : La famille des co-activateurs SRC est composée de plusieurs membres, tels que SRC-1, SRC-2 et SRC-3. Ils jouent un rôle crucial dans l'activation des récepteurs stéroïdiens, y compris les AR, en interagissant avec d'autres co-activateurs et en facilitant la transcription des gènes cibles;
- CBP/p300 (*CREB-binding protein / E1A-associated protein p300*) : Ces co-activateurs possèdent une activité histone acétyltransférase (HAT) et sont impliqués dans la modification des histones, ce qui permet un accès plus facile de la machinerie de transcription aux gènes cibles;
- PGC-1 α (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha) : PGC-1 α est un co-activateur essentiel dans la régulation du métabolisme énergétique et peut interagir avec les AR pour moduler leur activité.

Pour le co-répresseurs :

- NCoR (*Nuclear Receptor Corepressor*) : NCoR est un co-répresseur qui interagit avec divers récepteurs nucléaires, dont les AR, pour inhiber la transcription des gènes cibles. NCoR recrute des enzymes déacétylases d'histones (HDAC), qui réduisent l'accessibilité de la machinerie de transcription aux gènes cibles;
- SMRT (*Silencing Mediator of Retinoic acid and Thyroid hormone receptor*) : SMRT est un autre co-répresseur qui interagit avec les AR pour inhiber la transcription. Comme NCoR, SMRT recrute également des enzymes HDAC pour modifier la chromatine et réduire l'expression des gènes cibles.

La liste ci-dessous n'est pas exhaustive et dépend du type de tissus et de la conformation du récepteur.

3) Conformation des récepteurs androgènes

Les SARMS peuvent également induire des changements conformationnels spécifiques dans les AR, qui influencent leur interaction avec les co-activateurs et les co-répresseurs. Ces modifications conformationnelles peuvent contribuer à la sélectivité tissulaire des SARMS en favorisant l'activation ou l'inhibition des AR dans des tissus spécifiques.

3.1 Stabilisation de conformations spécifiques

Les SARMS peuvent stabiliser des conformations spécifiques des récepteurs aux androgènes, ce qui permet de moduler leur activité de manière plus sélective. Par exemple, certains SARMS peuvent stabiliser une conformation qui favorise l'activation des gènes anaboliques tout en minimisant l'activation des gènes androgéniques.⁶⁵

3.2 Modulation allostérique

Les SARMS peuvent également provoquer des changements conformationnels en se liant à des sites allostériques sur les récepteurs aux androgènes. Cette liaison allostérique peut influencer la fonction du récepteur de manière indirecte, en modulant la manière dont il interagit avec les ligands endogènes ou exogènes.⁶⁶

3.3 Liaison sélective

Les SARMS se lient sélectivement aux récepteurs aux androgènes, ce qui permet de moduler leur activité de manière spécifique aux tissus. Cette liaison peut entraîner des changements conformationnels qui favorisent l'activation ou l'inhibition de certains gènes cibles.

4) Les SARMS et leur interaction avec la 5-alpha-réductase

Les SARMS ont une structure chimique différente de celle des stéroïdes anabolisants, ce qui leur confère une sélectivité accrue pour les récepteurs aux androgènes et une moindre susceptibilité à la conversion en métabolites plus actifs par la 5-alpha réductase. En conséquence, les SARMS ne sont pas soumis à la même métabolisation que les stéroïdes et provoquent moins d'effets secondaires androgéniques.

Plusieurs études ont montré que les SARMS ne sont pas des substrats pour la 5-alpha réductase et ne se convertissent pas en DHT ou en métabolites similaires.. Le fait que les SARMS ne se convertissent pas en DHT est important car la DHT est une hormone androgène beaucoup plus puissante que la testostérone. Ainsi, en évitant cette conversion, les SARMS peuvent réduire les effets androgéniques indésirables dans les tissus non cibles.

Cela ne signifie pas que les SARMS ne sont pas androgéniques. Ils sont toujours capables d'activer les AR et d'exercer des effets androgéniques. Cependant, la sélectivité tissulaire des SARMS, ainsi que leur absence de conversion en DHT, réduisent les effets androgéniques indésirables par rapport aux stéroïdes anabolisants traditionnels.⁶⁷

5) Optimisation de la sélectivité

Les chercheurs travaillent continuellement à optimiser la sélectivité des SARMS en modifiant leur structure chimique pour améliorer l'interaction avec les AR, les co-activateurs et les co-répresseurs. Les techniques de modélisation moléculaire sont souvent utilisées pour prédire et optimiser ces interactions, afin de concevoir des SARMS plus sélectifs et efficaces.

Pour synthétiser, les SARMS sont des molécules capables de cibler et d'activer spécifiquement les récepteurs aux androgènes dans différents tissus, offrant ainsi un potentiel thérapeutique dans le traitement de diverses pathologies.

Les SARMS présentent l'avantage de ne pas provoquer d'effets secondaires indésirables associés aux hormones exogènes. Leur diversité structurelle découle des efforts de différentes sociétés pharmaceutiques pour développer et étudier de nombreux composés au fil des années. Les mécanismes moléculaires sous-jacents à leur sélectivité tissulaire demeurent méconnus, mais leur capacité à interagir sélectivement avec les récepteurs androgènes, les coactivateurs et les corépresseurs spécifiques aux tissus, ainsi que leur capacité à induire des changements conformationnels dans les récepteurs aux androgènes, sont des aspects essentiels de leur action.

Les SARMS continuent d'être étudiés pour améliorer leur affinité, leur sélectivité et leur efficacité dans le traitement de diverses pathologies.

D) Les molécules

Parler des SARMS c'est parler d'une multitude de molécules. Il est important de noter que, bien que les SARM montrent un potentiel thérapeutique dans diverses conditions médicales, leur utilisation n'est pas encore approuvée pour un usage général en dehors des essais cliniques.

Les effets secondaires à long terme et l'innocuité de ces composés doivent encore être évalués de manière approfondie avant qu'ils puissent être largement utilisés.

- Ostarine, MK-2866, enobosarm, S-22 ou GTx-024 (**figure n°11**): L'ostarine est l'un des SARM les plus étudiés. Il a été développé pour traiter la perte musculaire liée à l'âge, l'ostéoporose et les maladies chroniques. Les essais cliniques ont montré des résultats prometteurs en termes d'augmentation de la masse musculaire maigre et de la force physique chez les patients, avec un profil d'effets secondaires relativement faible.⁶⁸

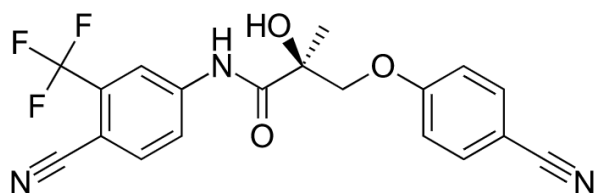


Figure 11 : Structure chimique de l'ostarine

- Ligandrol, VK5211 ou LGD-4033 (**figure n°12** ci-dessous) : Le Ligandrol est un autre SARM bien connu qui a été étudié pour son potentiel à traiter la perte musculaire et l'ostéoporose. Les essais cliniques ont montré que le Ligandrol peut augmenter la masse musculaire et la force, tout en ayant un faible impact sur les niveaux d'hormones endogènes;⁶⁹

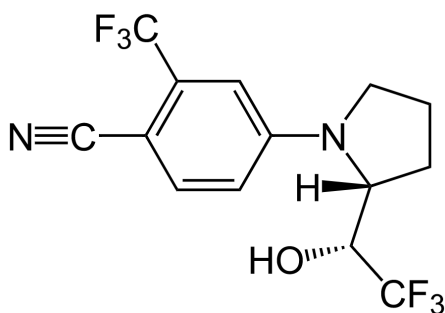


Figure 12 : Structure chimique du ligandrol

- Testolone ou RAD-140 : Le Testolone (**figure n°13**) est un SARM en cours d'étude pour le traitement de la cachexie (perte de poids extrême) due au cancer et d'autres maladies chroniques. Les résultats préliminaires des essais cliniques ont montré une augmentation de la masse musculaire et de la force sans causer d'effets secondaires graves;⁷⁰

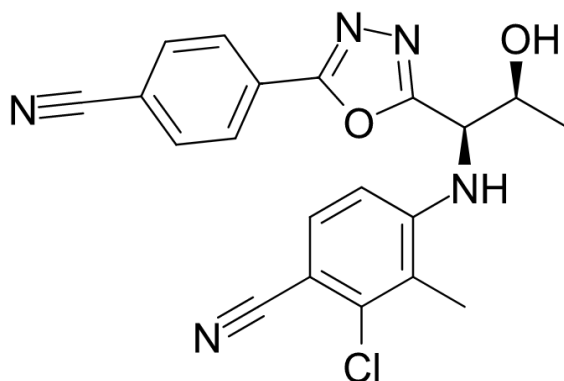


Figure 13 : Structure chimique du RAD-140

- Andarine, Androxolutamide, GTx-007 ou S4 : L'Andarine (**figure n°14**) est un autre SARM en essai clinique pour le traitement de l'ostéoporose et de la perte musculaire. Les résultats préliminaires ont montré une amélioration de la densité osseuse et une augmentation de la masse musculaire chez les patients;⁷¹

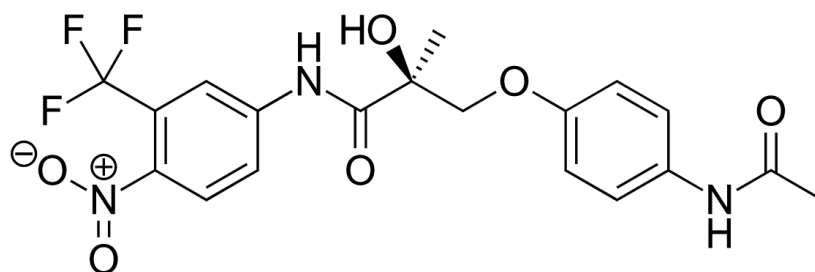


Figure 14 : Structure chimique de l'andarine

- YK-11 : Le YK-11 (**figure n°15**) est un SARM moins étudié mais prometteur qui a montré des effets anabolisants puissants dans des études précliniques. Les essais cliniques visent à évaluer son potentiel pour le traitement de la perte musculaire, de l'ostéoporose et d'autres troubles musculosquelettiques.⁷²

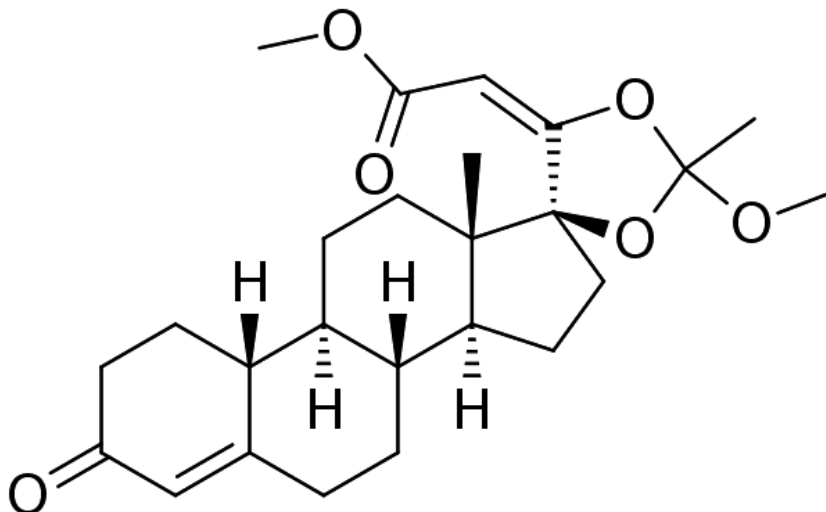


Figure 15 : Structure chimique du YK-11

Parmi d'autres candidats on peut citer :

- BMS-564,929;
- C-6;
- AC-262,356;
- LGD-2226;
- LGD-3303;
- GLPG0492
- FL442;
- MK-4541;
- LY2452473;
- NEP28
- S-1
- S-23
- S-24;
- S-27;
- S-40503;
- S-40542;
- S-42

IV- Pistes d'applications cliniques des SARMS

Les SARMS pourraient être utilisés dans des maladies où des androgènes stéroïdiens ont été proposés comme thérapeutiques. L'objectif initial du développement clinique des SARM était leur utilisation pour les conditions de fonte musculaire. Cependant, l'utilisation des SARM s'étend désormais à d'autres maladies.

A) L'ostéoporose

La capacité des SARMS à renforcer à la fois les muscles et les os dans les études sur les animaux suggère qu'ils pourraient offrir une approche double et innovante pour traiter l'ostéoporose.⁷³

De nos jours, l'ostéoporose est surtout traitée à l'aide d'agents anti-résorptifs qui freinent la dégradation osseuse supplémentaire par l'organisme. Ces agents anti-résorptifs peuvent potentiellement entraver un renouvellement osseux accru, mais sont incapables d'accroître la masse osseuse.

Les agents anti-résorptifs comprennent les bisphosphonates comme l'alendronate ou le risedronate qui agissent en inhibant les ostéoclastes, les cellules responsables de la dégradation osseuse. Les thérapies actuelles comprennent également le Denosumab, le raloxifène, l'hormone parathyroïdienne ou la calcitonine.

Dans les études précliniques, les SARMS ont prévenu la perte osseuse chez les rats mâles castrés et les rats femelles ayant subi une ovariectomie. Ils ont également accru la densité minérale osseuse corticale et trabéculaire au-dessus des niveaux de base dans ces conditions expérimentales. Les recherches ont montré que les SARMS sont non seulement efficaces pour prévenir la perte osseuse (c'est-à-dire lorsque le traitement est initié au moment de la chirurgie) chez les rats ayant subi une ovariectomie ou une castration, mais qu'ils améliorent également la résistance des os.⁷⁴

B) Contraception masculine

Les SARMS présentent un potentiel intéressant pour être utilisés comme méthode de contraception masculine chez les animaux. L'apport de testostérone exogène perturbe la spermatogenèse en exerçant un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique. Chen et ses collaborateurs ont montré qu'un SARM, le C-6, inhibait considérablement la spermatogenèse et diminuait les niveaux de testostérone périphérique tout en réduisant la taille des testicules et de l'épididyme.⁷⁵ Des expériences similaires menées par Jones et al. avec un autre SARM, le S-23, combiné au benzoate d'estradiol, ont révélé un effet totalement réversible sur la suppression de la spermatogenèse et des taux sériques de LH et FSH.⁷⁶

Au cours de ces expériences, quatre des six rats ont montré une absence complète de spermatozoïdes dans les testicules, sans aucune grossesse détectée lors des tentatives d'accouplement. Suite à l'arrêt du traitement, les rats ont récupéré leur fertilité et 100 % des grossesses ultérieures (6/6) ont été observées dans les 100 jours suivant l'interruption du traitement. Il est important de noter que le S-23 a également entraîné une augmentation de la masse musculaire maigre, de la densité minérale osseuse et une réduction de la masse grasse chez les souris étudiées.

C) Cancer de la prostate

Il existe toujours une controverse concernant la possibilité que la thérapie de remplacement à la testostérone (TTh) puisse stimuler le cancer de la prostate latent, limitant ainsi l'application de la TTh dans le traitement de l'hypogonadisme chez les hommes ayant des antécédents de cancer de la prostate.

L'hypogonadisme est une condition caractérisée par des niveaux insuffisants de testostérone. La thérapie de remplacement à la testostérone vise à augmenter les niveaux de testostérone pour atténuer les symptômes de l'hypogonadisme.

Cependant, il y a possibilité que la TTh puisse stimuler la croissance d'un cancer de la prostate latent, c'est-à-dire un cancer qui est présent mais qui n'a pas encore provoqué de symptômes ou de problèmes cliniques. Cette controverse limite l'utilisation de la TTh comme traitement de l'hypogonadisme chez les hommes ayant des antécédents de cancer de la prostate, car il y a un risque potentiel d'aggraver la maladie.

Solomon et al. ont récemment passé en revue deux SARMS, le FL442 et le MK-4541, qui ont été testés comme traitements contre le cancer de la prostate.⁷⁷ Le FL442 a agi comme un antagoniste des récepteurs androgéniques dans les modèles cellulaires de cancer prostatique, avec une efficacité comparable à celle de l'enzalutamide.⁷⁸

L'enzalutamide (XTANDI) traite le cancer de la prostate avancé et résistant à la castration. L'enzalutamide appartient à la classe des inhibiteurs des récepteurs aux androgènes. Il agit en se liant aux récepteurs androgéniques (AR) et en bloquant l'action des androgènes qui stimulent la croissance des cellules cancéreuses de la prostate.

L'enzalutamide est indiqué pour le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (mCRPC) chez les hommes qui ont déjà reçu une chimiothérapie ainsi que pour ceux qui n'ont pas encore reçu de chimiothérapie. Il peut également être utilisé chez les hommes atteints de cancer de la prostate métastatique hormono-sensible.

Pendant ce temps, le MK-4541 a induit l'apoptose dans les lignées cellulaires de cancer dépendantes des androgènes et positives pour l'AR.⁷⁹

Le SARM S42 est apparu comme un traitement potentiellement prometteur pour le cancer de la prostate. Lors de sa découverte initiale, le S42 était caractérisé par ses effets anabolisants sur les muscles, tout en ayant peu d'effets sur la prostate. Ce n'est que des années plus tard que son rôle potentiel dans le traitement du cancer de

la prostate a été exploré. En effet, il a été constaté qu'il inhibe des éléments clés impliqués dans la signalisation de la prolifération des cellules cancéreuses, notamment la voie induite par la DHT, impliquant la kinase régulée par les signaux extracellulaires (ERK) et la kinase activée par les mitogènes (MAPK).

La voie ERK/MAPK fait partie des voies de signalisation des MAP kinases, qui sont activées en réponse à divers stimuli, comme les facteurs de croissance, les cytokines et les hormones. Cette voie joue un rôle clé dans la régulation de la prolifération, de la différenciation, de la survie et de l'apoptose des cellules.

De plus, le S42 a inhibé la croissance tumorale en limitant l'expression de l'antigène spécifique de la prostate (PSA), de P504S, de Ki67 et de l'ERK-MAPK phosphorylée. Le S42 a également atténué les récepteurs liés à la prolifération, y compris le récepteur du facteur de croissance analogue à l'insuline-1 (IGF-1R), le récepteur de l'insuline et l'AR. Bien que le S42 ait réduit la croissance tumorale et empêché la réplication de l'ADN dans les cellules cancéreuses, il n'a pas induit l'apoptose.⁸⁰

Un essai clinique de phase II (NCT02499497) étudie l'efficacité du SARM LY2452473 pour améliorer la gestion des symptômes du cancer de la prostate dont la fonction sexuelle, la qualité de vie et la masse musculaire et osseuse.⁸¹

Une autre application possible des SARMS dans la gestion du cancer de la prostate est l'imagerie ciblée sur les tissus. Étant donné que l'AR est exprimé à tous les stades de l'évolution du cancer de la prostate, les SARMS marqués radioactivement qui atteignent des concentrations intra-prostatiques élevées pourraient être utilisés pour le diagnostic radiologique, en particulier pour les maladies métastatiques.⁸²

D) Médecine sexuelle

Les androgènes ont un impact notable sur les fonctions sexuelles chez les hommes et les femmes, ce qui est cohérent avec l'expression des récepteurs aux androgènes dans les systèmes génito-urinaires des deux sexes.⁸³ De nos jours, le traitement des symptômes génito-urinaires post-ménopausiques chez les femmes se concentre généralement sur les thérapies à base d'œstrogènes.⁸⁴ Cependant, historiquement, les androgènes et les œstrogènes ont été employés conjointement.

En effet, des essais cliniques récents, contrôlés par placebo et en double aveugle, ont révélé que l'application vaginale locale de déhydroépiandrostérone (DHEA) atténue les symptômes post-ménopausiques, y compris la dyspareunie (douleurs lors et après rapports sexuels) modérée à sévère. Plusieurs études ont évalué les effets de l'application vaginale locale de testostérone, avec des résultats tels qu'un pH vaginal plus bas, une augmentation des lactobacilles et une amélioration de l'indice de maturation vaginale donc une maturation adéquate des cellules vaginales qui est généralement associé à des niveaux normaux d'œstrogènes.⁸⁵

Il est possible que certains SARMS puissent avoir des effets indirects sur les récepteurs des œstrogènes en modifiant les niveaux d'androgènes et d'œstrogènes

dans le corps. Par exemple, si un SARM augmente la production de testostérone, cela pourrait entraîner une augmentation de la conversion de la testostérone en œstradiol par l'enzyme aromatase, ce qui pourrait influencer les récepteurs des œstrogènes. Néanmoins, ces effets seraient indirects et varieraient en fonction des propriétés spécifiques de chaque SARM.

Divers essais cliniques ont utilisé la testostérone transdermique pour traiter le dysfonctionnement sexuel féminin chez les femmes ayant de faibles taux de testostérone sérique. Ils ont observé une amélioration du désir sexuel, du plaisir et des orgasmes. Par exemple, l'utilisation de patchs de testostérone chez les femmes souffrant de trouble du désir sexuel après une salpingo-ovariectomie bilatérale a augmenté les épisodes de rapports sexuels satisfaisants et le désir sexuel.⁸⁶

Étant donné les preuves soutenant l'utilité des androgènes pour traiter les problèmes génito-urinaires et le désir sexuel hypoactif chez les femmes, les SARMS représentent une thérapie potentielle intéressante pour l'avenir. Des études chez des rats ovariectomisés ont montré que le traitement avec plusieurs SARMS candidats halogénés (S-23, S-24, S-27) provoquait une augmentation significative de la motivation sexuelle.⁸⁷ L'utilisation d'autres SARMS entraînait une augmentation de l'épaisseur du myomètre supérieure à celle du groupe témoin. Ces preuves suggèrent que les SARM pourraient être développés pour cibler spécifiquement la libido féminine ou les organes reproducteurs.

Chez les hommes, le rôle crucial de la testostérone dans la libido masculine et la fonction sexuelle est peu contesté. De nombreux essais et études ont confirmé les bénéfices de l'utilisation exogène de testostérone pour les hommes pour améliorer les fonctions sexuelles. Par exemple, dans une cohorte d'hommes hypogonadiques traités de manière chronique avec un gel de testostérone, les scores quantifiant le désir sexuel, le plaisir, la qualité de l'érection et l'activité sexuelle se sont tous améliorés de manière notable et durable par rapport aux valeurs initiales.⁸⁸

Concernant les SARMS, les données précliniques confirment les résultats observés sur la fonction sexuelle féminine. Le traitement des rats mâles avec des SARMS a conduit à une augmentation du comportement sexuel.⁸⁹ Les rats mâles traités avec LGD226, un SARM synthétique, ont montré une augmentation du nombre de montés, d'intromissions et d'éjaculations par rapport à un groupe témoin. Ces résultats n'étaient pas significativement différents d'un groupe traité avec de la fluoxymestérone, un androgène synthétique. Ces résultats laissent penser que les SARMS pourraient être aussi efficaces que le traitement à la testostérone et ses dérivés pour stimuler la libido masculine. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour étudier l'effet des SARMS sur le désir et la fonction sexuels chez les humains des deux sexes.

E) Hyperplasie bénigne de la prostate

La modulation des récepteurs aux androgènes à l'aide de SARMS pourrait également jouer un rôle dans le traitement de l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP), principalement par le biais de mécanismes immunomodulateurs. Vignozzi et

ses collègues ont montré que l'activation des AR par la dihydrotestostérone entraîne une diminution de la réponse inflammatoire dans les cellules stromales prostatiques humaines cultivées.⁹⁰ Un autre article de la même équipe a étudié le rôle de la testostérone sur l'inflammation de la prostate induite par un régime riche en graisses chez le lapin.⁹¹ Les auteurs ont constaté que la supplémentation en testostérone normalisait les modifications inflammatoires de la prostate en inhibant la fibrose et la différenciation des myofibroblastes.

Les SARMS peuvent être prometteurs dans le traitement de l'HBP, car ils modulent les AR. Nejishima et al. ont comparé l'utilisation du flutamide avec le S-40542, un nouveau SARM, dans un modèle de rat d'HBP.⁹² Les deux agents ont diminué le poids de la prostate de manière dose-dépendante, mais le S-40542 a eu un effet moindre sur le muscle releveur de l'anus que le flutamide.

Le flutamide (et son métabolite actif l'hydroxyflutamide) est un médicament anti-androgène non stéroïdien utilisé principalement pour traiter le cancer de la prostate. Pharmacologiquement, il agit en tant qu'antagoniste compétitif des AR, ce qui signifie qu'il se lie aux récepteurs androgènes et bloque l'action des androgènes endogènes, comme la testostérone et la DHT. Le flutamide a été utilisé pour traiter HBP car il peut potentiellement aider à réduire la taille de la prostate et à soulager les symptômes associés à l'HBP.

Cependant, il est important de noter que le flutamide n'est généralement pas le traitement de première ligne pour l'HBP. D'autres médicaments, tels que les alpha-bloquants comme le tamsulosine et les inhibiteurs de la 5-alpha réductase, comme le finastéride, sont plus couramment utilisés pour traiter l'HBP en raison de leur efficacité et de leur profil d'effets secondaires

De plus, le S-40542 n'a pas montré d'effet sur les niveaux de testostérone ou de LH, qui ont tous deux été augmentés par le flutamide. Une autre étude de Gao et al. a comparé le S-1 et le S-4, tous deux SARMS, avec le finastéride et l'hydroxyflutamide pour le traitement de l'HBP dans un modèle de rat.⁹³ Le finastéride et le S-1 ont tous deux réduit de manière sélective le poids de la prostate à un degré similaire sans modifier le muscle releveur de l'anus ni les taux plasmatiques de testostérone, de FSH ou de LH, qui ont tous été affectés par le traitement à l'hydroxyflutamide. Le S-1 et le S-4 ont légèrement diminué les niveaux de 5-alpha-réductase, ce qui suggère qu'ils ont réduit la taille de la prostate par un mécanisme différent de celui du finastéride.

Ces résultats évoquent la possibilité d'utiliser des SARMS à l'avenir en complément ou en monothérapie pour l'HBP, avec des effets secondaires minimes.

F) Maladie d'Alzheimer

Les hommes souffrant d'hypogonadisme présentent une diminution de divers processus cognitifs, notamment la mémoire épisodique, la mémoire de travail, la vitesse de traitement, le traitement spatial visuel et la fonction exécutive.⁹⁴ L'hypogonadisme peut être causé par divers facteurs, tels que des problèmes au

niveau des testicules (hypogonadisme primaire) ou des problèmes au niveau de l'hypothalamus ou de l'hypophyse (hypogonadisme secondaire). Ces fonctions sont en partie régulées par des régions du cerveau modulées par les récepteurs aux androgènes. Moffat et al. ont réalisé une sous-analyse de l'étude longitudinale de Baltimore sur le vieillissement, incluant 407 hommes sans démence, suivis en moyenne pendant 9,7 ans.⁹⁵ Les participants de l'étude ont subi des évaluations médicales, physiologiques et neuropsychologiques, ainsi que des tests de laboratoire pour la testostérone totale et la globuline liant les hormones stéroïdes. L'indice de testostérone libre a été calculé sur la base des niveaux de testostérone totale et de globuline liant les hormones stéroïdes. Les résultats ont montré qu'un indice de testostérone libre plus élevé était associé à de meilleurs scores en mémoire visuelle et verbale, en fonctionnement visuo-spatial, en balayage visuo-moteur et en un taux de déclin longitudinal réduit de la mémoire visuelle.

La corrélation entre l'indice de testostérone libre et les fonctions cognitives observée dans cette étude ne signifie pas nécessairement une relation de cause à effet. Il est également important de considérer le biais lié à l'âge, car la production de testostérone tend à diminuer naturellement avec l'âge, et les fonctions cognitives peuvent également être affectées par le vieillissement.

L'étude longitudinale de Baltimore sur le vieillissement a tenté de prendre en compte certains de ces facteurs en incluant des participants sans démence et en suivant leurs fonctions cognitives au fil du temps. Cependant, il est toujours possible que d'autres facteurs, tels que le style de vie, la santé générale ou des facteurs génétiques, puissent influencer à la fois les niveaux de testostérone et les fonctions cognitives.

Alors que nous continuons à élucider les effets de la testostérone sur la cognition, il est possible que les SARMS puissent un jour jouer un rôle dans le traitement des troubles cognitifs tels que la maladie d'Alzheimer. La carence en androgènes est considérée comme un facteur de risque important pour la maladie d'Alzheimer, et les niveaux de testostérone circulante sont inversement corrélés aux niveaux d'amyloïde β dans le cerveau des hommes âgés. Les androgènes suppriment l'accumulation d'amyloïdes β en régulant à la hausse l'expression de la néprilysine, qui dégrade l'amyloïde. Akita et al. ont récemment démontré qu'un nouveau SARM, NEP28, augmente l'activité de la néprilysine tout en ayant des effets anabolisants systémiques et des effets androgènes réduits.⁹⁶

G) Cachexie

Les adultes de plus de 40 ans perdent environ 1 % de masse musculaire chaque année. Avec l'augmentation de l'espérance de vie dans le monde entier, le nombre de personnes dont la masse musculaire est compromise a augmenté au cours de la dernière décennie ainsi que les déficits de la fonction physique.⁹⁷ La fonte musculaire liée à l'âge ou la sarcopénie et la fonte musculaire due au cancer, également appelée cachexie cancéreuse, sont deux troubles graves de fonte musculaire sans options de traitement.

La sarcopénie est une cause majeure de fragilité et s'accompagne d'une augmentation de l'incapacité physique ainsi que de la morbidité et de la mortalité.⁹⁸ Le groupe démographique le plus touché par le cancer est celui des adultes de plus de 60 ans. Ce groupe d'âge, déjà plus à risque d'être déficient en muscle en raison du déclin lié à l'âge, est alors à haut risque de perdre du muscle supplémentaire à mesure que son cancer progresse et qu'il reçoit un traitement anticancéreux.

Les patients atteints d'un cancer avancé perdent jusqu'à 1,5 kg de masse maigre par an. Des études ont également démontré que la masse musculaire est directement corrélée à la survie des patients atteints de cancer. Les androgènes sont importants pour la construction et le maintien des muscles squelettiques et, en raison de leurs effets anabolisants sur les muscles. Les androgènes sont considérés comme des précurseurs dans le traitement potentiel de la cachexie cancéreuse et de la sarcopénie. Les SARMS sont particulièrement pertinentes à cet égard en raison de leur sélectivité tissulaire et de leur potentiel à fournir des augmentations thérapeutiques de la masse musculaire avec des effets secondaires réduits.

Avec l'utilisation des corticostéroïdes pour lutter contre l'inflammation et les allergies, même les enfants sont sensibles à la fonte musculaire induite par les corticostéroïdes. Bien que les modulateurs sélectifs des récepteurs aux glucocorticoïdes (SGRM) non stéroïdiens qui épargnent les muscles et les os, mais qui ont des effets anti-inflammatoires significatifs, aient été développés et testés de manière préclinique, ils n'ont pas réussi les essais cliniques, faisant des corticostéroïdes stéroïdiens la seule option disponible pour un certain nombre d'indications. Les SARMS se sont révélés efficaces pour améliorer plusieurs modèles précliniques de fonte musculaire, y compris l'atrophie musculaire médiée par les glucocorticoïdes.^{99,100}

H) Cancer du sein

Alors que les androgènes ont longtemps été perçus comme un facteur de risque pour le cancer de la prostate, ils étaient également recommandés pour le traitement des cancers du sein.

Avant même l'utilisation des SERMS et des inhibiteurs de l'aromatase, des androgènes stéroïdiens tels que la médroxyprogestérone et la fluoxymestérone étaient employés pour soigner le cancer du sein. L'expression du récepteur aux androgènes dans le cancer du sein a été régulièrement associée à une meilleure survie sans récurrence et une meilleure survie globale.¹⁰¹ De plus, l'expression conjointe de l'AR avec des enzymes stéroïdogéniques, entraînant une production accrue d'androgènes, s'est révélée extrêmement bénéfique dans le traitement du cancer du sein. Néanmoins, les androgènes stéroïdiens susmentionnés ont causé une virilisation, ce qui a conduit à leur abandon.

Avec la découverte des SARMS, les femmes atteintes d'un cancer du sein peuvent désormais bénéficier d'une alternative de traitement à la fois sûre et efficace. Bien

que le mécanisme sous-jacent du rôle de l'AR dans le cancer du sein ne soit pas entièrement élucidé, des preuves expérimentales suggèrent que l'AR inhibe la fonction du récepteur aux œstrogènes pour freiner la croissance des cancers du sein ER-positifs. Tandis que le mécanisme d'action dans le cancer du sein ER-positif est légèrement plus clair, le mécanisme d'action dans le cancer du sein ER-négatif ou triple négatif est complexe et demeure inexpliqué. Un SARM, l'énobosarm, et un antagoniste, l'enzalutamide, sont actuellement en cours d'essais cliniques pour le traitement des cancers du sein.¹⁰² GTx, Inc. a récemment publié un communiqué de presse annonçant un essai clinique en cours avec l'énobosarm pour des femmes atteintes d'un cancer du sein ER-positif.¹⁰³

Bien qu'aucune donnée clinique n'ait été publiée concernant l'enzalutamide dans le cancer du sein ER-positif, un essai clinique de phase I visant à évaluer la sécurité et la biodisponibilité de l'enzalutamide chez les femmes atteintes d'un cancer du sein ER-positif a révélé que l'enzalutamide diminuait de 90 % et 50 %, respectivement, la concentration sérique d'anastrozole et d'exémestane, ce qui pourrait impacter l'efficacité des inhibiteurs de l'aromatase. Cependant, l'enzalutamide s'est révélée prometteuse dans les premières étapes pour le traitement du cancer du sein triple négatif (TNBC). Comme le TNBC est également subdivisé en plusieurs sous-groupes, il est envisageable qu'un SARM et un antagoniste puissent offrir des effets anti-prolifératifs à des sous-groupes distincts de TNBC. Ce concept sera évalué dans le cadre de futurs essais cliniques.¹⁰⁴

La majorité des maladies mentionnées ci-dessus nécessitent un traitement de longue durée avec des agents anabolisants, impliquant qu'un profil de sécurité solide sera indispensable. L'administration prolongée de SARMS devrait être plus sûre que celle des agents androgéniques stéroïdiens. Ainsi, les SARMS sont en passe de remplacer les androgènes stéroïdiens pour le traitement de ces pathologies.

I) Dystrophies musculaires

La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est une pathologie génétique provoquée par des mutations de la protéine cytosquelettique, la dystrophine. Le gène de cette protéine se trouve sur le chromosome X et bon nombre de ses mutations génèrent des protéines tronquées, qui se manifestent cliniquement sous la forme d'une dystrophie musculaire. Les jeunes garçons atteints de DMD subissent une atrophie et une faiblesse musculaires progressives, et se retrouvent souvent en fauteuil roulant avant d'atteindre la puberté. Les patients souffrent également d'insuffisances cardiaques et respiratoires en raison de la faiblesse des muscles cardiaques et pulmonaires, ce qui entraîne une mortalité précoce.

Des traitements visant à corriger les mutations en utilisant des stratégies de saut d'exon ont été développés récemment, l'une de ces molécules ayant même obtenu l'approbation de la Food and Drug Administration (FDA). Cependant, hormis le nouveau médicament à saut d'exon, il n'existe actuellement aucun agent thérapeutique modificateur de la maladie pour traiter la DMD. Malheureusement, l'usage prolongé de corticostéroïdes provoque des effets secondaires indésirables,

tels que l'atrophie musculaire.¹⁰⁵

L'utilisation des SARMS est l'une des stratégies proposées pour lutter contre la DMD. Récemment, le SARM GLPG0492 a été testé sur des modèles précliniques de souris mdx portant une mutation de la dystrophine, caractéristique de la DMD.¹⁰⁶ Le GLPG0492 a augmenté le poids corporel, la masse musculaire et la fonction des souris mdx (*muscular dystrophy X-linked*) sont un modèle animal couramment utilisé pour étudier la DMD, qu'elles soient sédentaires ou soumises à des exercices physiques. Ces données soutiennent l'emploi des SARMS dans le traitement de la DMD, en monothérapie ou en association avec des médicaments à saut d'exon ou d'autres approches, telles que les inhibiteurs du NFκB ou de la myostatine. Les thérapies combinées capables d'accroître la masse musculaire pourraient potentiellement prolonger la vie des garçons atteints de DMD.¹⁰⁷ Étant donné le rôle de l'AR sur les tissus sexuels secondaires, tout SARM envisagé pour une évaluation clinique chez les enfants atteints de DMD devra présenter une grande sélectivité tissulaire et un profil de sécurité irréprochable.

J) Incontinence urinaire d'effort

Le muscle élévateur de l'anus est un groupe de muscles du plancher pelvien qui joue un rôle essentiel dans le maintien de la continence et le soutien des organes pelviens. C'est un muscle riche en récepteurs androgéniques. L'évaluation préclinique des SARMS inclut généralement la détermination de leur aptitude à accroître le poids du muscle élévateur de l'anus, qui sert d'indicateur de l'activité anabolique. Chez les femmes, le muscle élévateur de l'anus et les muscles du plancher pelvien s'affaiblissent en raison du vieillissement, de l'accouchement et de la diminution des hormones circulantes après la ménopause.¹⁰⁸ Les androgènes stéroïdiens ne constituent pas une option appropriée pour traiter l'incontinence urinaire d'effort (IUE), car les femmes sont particulièrement sensibles à l'hyperplasie utérine et à la virilisation. Les SARMS capables de renforcer sélectivement les muscles du plancher pelvien, tout en réduisant les effets secondaires virilisants et prolifératifs utérins, seraient préférables et mieux tolérés pour l'IUE.¹⁰⁹

Suite à une étude de preuve de concept prometteuse, un essai clinique de phase II du GTx-024 a été lancé.¹¹⁰ Les femmes post-ménopausées ont été placées sous placebo, 1 mg ou 3 mg de traitement oral au GTx-024, et l'évolution des épisodes de continence à l'effort par rapport au départ a été examinée. Malheureusement, l'étude n'a pas atteint son critère d'évaluation principal consistant à obtenir une réduction de 50 % des épisodes quotidiens d'IUE par rapport au placebo.¹¹¹

En tant que tel, le rôle des SARM dans le traitement de l'IUE n'est actuellement pas défini.

Potential applications of SARMS

Drug name(s)	Potential applications	Subject of trials	Route	Clinical trials identifier	Trials progress
BA321	Osteoporosis	Animal	SubQ	N/A	–
YK11	Osteoporosis	<i>In vitro</i> /gene assay	N/A	N/A	–
LY305	Osteoporosis, muscle wasting, DMD	Animal/cadaver/human	Gel	Not listed	Phase 1
Ostarine/Enobosarm	Osteoporosis	Animal	Oral	N/A	–
Enobosarm/GTx-024	SUI	Human	Oral	NCT02658448 NCT03241342	Phase 2
GTx-027 (GTx-024 analog)	SUI	Animal	Oral	N/A	–
Enobosarm/GTx-024	Breast cancer	Human	Oral	NCT02463032 NCT02746328 NCT02971761 NCT03264651	Phase 2
NEP28	Alzheimer's	<i>In vitro</i> /animal	SubQ	N/A	–
GTx-026 (analog GTx-024 analog)	DMD	Animal	Oral	N/A	–
GLP0492	DMD	<i>In vitro</i> /animal	SubQ	N/A	–
OPK-88004	BPH	Human	Oral	NCT03297398	Phase 2
LY2452473	Prostate cancer	Human	Oral	NCT02499497	Phase 2
S42	Prostate cancer	<i>In vitro</i>	N/A	N/A	–
FL442	Prostate cancer	<i>In vitro</i> /animal	Oral	N/A	–
MK-4541	Prostate cancer	<i>In vitro</i> /animal	Oral	N/A	–
LGD2226	Sexual medicine	Animal	Oral	N/A	–
S-23	Contraception	Animal	Oral/IV	N/A	–
S42	Muscle wasting	<i>In vitro</i>	N/A	N/A	–
GSK2881078	Muscle wasting	Human	Oral	NCT02045940 NCT03359473	Phase 1 Phase 2
GTx-024/Enobosarm	Muscle wasting	Human	Oral	NCT01355497 NCT01355484	Phase 3

Figure 16 : Tableau reprenant les potentielles applications des SARMS

Les SARMS sont classés ici selon leurs applications potentielles, ceux faisant l'objet d'essais, leurs voies d'administration, leurs identifiants ClinicalTrials.gov, ainsi que la phase de l'essai.

SARMS in recent clinical trials

Study title	Clinical trials identifier	Phase	Intervention	Patient population	Primary outcome	Status
Efficacy and Safety of GTx-024 in Patients With ER+/AR+ Breast Cancer	NCT02463032	Phase II	GTx-024 9 mg vs. GTx-024 18 mg	Postmenopausal Women with Metastatic or Locally Advanced ER+/AR+ Breast Cancer (BC)	Clinical benefit rate in centrally confirmed AR+ subjects	Active, not recruiting
Add-on Study for Protocol G200802 (NCT02463032): Effect of GTx-024 on Maximal Neuromuscular Function and Lean Body Mass	NCT02746328	Phase II	GTx-024 9 mg vs. GTx-024 18 mg	Postmenopausal Women age 18–70 with Metastatic or Locally Advanced ER+/AR+ Breast Cancer (BC)	Maximal Power Production (assessed by inertial-load cycle ergometry)	Completed
Pembrolizumab and Enobosarm in Treating Patients with Androgen Receptor-Positive Metastatic Triple-Negative Breast Cancer	NCT02971761	Phase II	Enobosarm + Pembrolizumab	Patients with metastatic triple-negative breast cancer	Safety and tolerability of treatment, the response rate	Recruiting; Estimated Primary Completion Date October 2019
Enobosarm and Anastrozole in Premenopausal Women with High Mammographic Breast Density	NCT03264651	Phase I	Enobosarm + Anastrozole	Premenopausal women aged 18–55 with high breast density and breast pain	Mammographic breast density, Breast tissue elasticity	Completed
Study to Assess Enobosarm (GTx-024) in Postmenopausal Women with Stress Urinary Incontinence (ASTRID)	NCT03241342	Phase II	Enobosarm vs. Placebo	Post-menopausal women aged 18–80 with stress urinary incontinence	Change in number of stress urinary incontinence episodes	Completed
A Selective Androgen Receptor Modulator for Symptom Management in Prostate Cancer	NCT02499497	Phase II	LY2452473 vs. Placebo	Men aged 19 or older with a history of PCa	Harbor-UCLA 7-day Sexual Function Questionnaire	Recruiting; Estimated Primary Completion Date June 30, 2019
Effects and Safety of OPK-88004 Doses in Men with Signs and Symptoms of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH)	NCT03297398	Phase II	OPK-88004 (15 or 25 mg) vs. Placebo	Men aged 45 or older with BPH-LUTS	Serum PSA	Terminated
Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics Study of GSK2881078 in Single and Repeat Doses	NCT02045940	Phase I	GSK2881078 vs. Placebo	Healthy males aged 18–50	Safety and tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics	Completed
Study to Evaluate the Safety and Efficacy of 13 Weeks of the Selective Androgen Receptor Modulator (SARM) GSK2881078 in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	NCT03359473	Phase II	GSK2881078 vs. Placebo	Men and women aged 50–75 with COPD	Change in vitals, hematology, chemistry, urine parameters, number of adverse events, change in baseline in maximum leg press strength	Active, not recruiting

Figure 17 : Tableau reprenant les derniers essais cliniques des SARMS

Les SARMS sont classés ici selon le nom de l'étude, leurs identifiants ClinicalTrials.gov, la phase de l'essai, les SARMS à l'étude, la population testée, les résultats primaires ainsi que le statut de l'étude.

V- Les limites au développement des SARMS

Bien que les SARM aient montré des résultats encourageants dans diverses applications médicales comme vu précédemment, leur développement présente encore plusieurs défis et limites.

A) Effets secondaires potentiels

Bien que les SARMS soient une alternative thérapeutique prometteuse, ils n'en restent pas moins dénués d'effets secondaires potentiels parmi lesquels on retrouve:

- Toxicité hépatique:

Comme pour de nombreux médicaments, certains SARMS ont été associés à une toxicité hépatique lors des essais cliniques.¹¹² Il est essentiel de poursuivre les recherches pour comprendre et minimiser ces risques afin de garantir la sécurité des patients.

C'est le cas par exemple dans l'essai : *Effects of enobosarm on muscle wasting and physical function in patients with cancer: a double-blind, randomised controlled phase 2 trial*. ClinicalTrials.gov identifiant : NCT00467844.¹¹³

« La plupart des patients ont maintenu des concentrations normales d'alanine aminotransférase. Trois patients du groupe de traitement par enobosarm 3 mg ont présenté des augmentations transitoires (retour à la normale tout en prenant encore le médicament) de l'alanine aminotransférase qui étaient de deux à trois fois la limite supérieure de la normale ; un patient des groupes enobosarm 3 mg et placebo a présenté une augmentation transitoire de l'alanine aminotransférase à plus de trois fois la limite supérieure de la normale. »

- Altérations du profil lipidique:

Les SARMS peuvent provoquer des changements dans les niveaux de lipides sanguins, tels que le cholestérol, qui pourraient avoir des conséquences sur la santé cardiovasculaire à long terme. Les recherches doivent se concentrer sur le développement de SARM présentant un impact minimal sur les lipides sanguins.

Dans l'étude : *The Safety, Pharmacokinetics, and Effects of LGD-4033, a Novel Nonsteroidal Oral, Selective Androgen Receptor Modulator, in Healthy Young Men*.¹¹⁴

« l'administration orale de LGD-4033 a été associée à une suppression significative du cholestérol HDL à la dose de 1,0 mg. Les taux de triglycérides ont également diminué, mais le cholestérol LDL n'a pas changé. »

- Suppression de la production naturelle de testostérone:

L'utilisation de SARM peut entraîner une suppression de la production endogène de testostérone, ce qui peut affecter la fonction sexuelle et la fertilité.¹¹⁵ Il est crucial de développer des SARM qui minimisent cet effet indésirable.

- Effets sur la fertilité:

L'utilisation de SARMS peut affecter la production de spermatozoïdes, ce qui peut avoir un impact sur la fertilité chez les hommes.¹¹⁶

- Effets inconnus à long terme:

Les effets à long terme de l'utilisation des SARMS ne sont pas encore entièrement connus, et il est possible que des risques pour la santé encore inconnus puissent émerger avec le temps.¹¹⁷

B) Interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses avec les SARMS ne sont pas encore complètement connues, car la recherche sur ces molécules est encore en cours. Cependant, certaines interactions potentielles peuvent être envisagées en se basant sur les propriétés pharmacologiques des SARMS et les mécanismes d'action des autres médicaments

- Médicaments affectant le foie:

Les SARMS peuvent être métabolisés par le foie, et leur utilisation simultanée avec d'autres médicaments métabolisés par le foie peut augmenter la charge sur cet organe et potentiellement provoquer une toxicité hépatique. Les exemples incluent certains antibiotiques, antifongiques, antiviraux, anticonvulsivants et anticoagulants.

- Médicaments affectant les niveaux de cholestérol:

Les SARMS peuvent affecter les niveaux de cholestérol, et l'utilisation simultanée de médicaments qui modifient également les niveaux de lipides dans le sang, tels que les statines, pourrait entraîner des fluctuations imprévisibles des niveaux de cholestérol et augmenter le risque de maladies cardiovasculaires.

- Médicaments affectant l'équilibre hormonal:

Les SARMS peuvent supprimer la production naturelle de testostérone. L'utilisation concomitante de médicaments qui affectent également l'équilibre hormonal, tels que les contraceptifs hormonaux, les médicaments de substitution de la testostérone ou les inhibiteurs de l'aromatase, pourrait entraîner des déséquilibres hormonaux

imprévus et des effets indésirables.

- Anticoagulants et antiplaquettaires:

Les SARMS pourraient potentiellement interagir avec des médicaments qui affectent la coagulation sanguine, tels que les anticoagulants (par exemple, la warfarine) et les antiplaquettaires (par exemple, l'aspirine). Cette interaction pourrait augmenter le risque de saignements.

- Diurétiques:

Les SARMS pourraient potentiellement interagir avec les diurétiques, qui sont utilisés pour traiter l'hypertension artérielle et les problèmes de rétention d'eau. L'interaction pourrait affecter l'équilibre des électrolytes dans l'organisme et entraîner des problèmes de déshydratation ou de rétention d'eau.

- Autres substances dopantes:

L'utilisation de SARMS en combinaison avec d'autres substances dopantes, telles que les stéroïdes anabolisants, les hormones de croissance, les peptides ou les stimulants, pourrait augmenter les effets secondaires et les risques pour la santé.

Il est important de noter que les interactions médicamenteuses peuvent varier d'un individu à l'autre en fonction de facteurs tels que l'âge, le sexe, l'état de santé général et les antécédents médicaux.

C) Où en est la recherche ? Loin d'une commercialisation ?

La recherche sur les SARMS est un domaine en plein essor, avec de nombreuses avancées réalisées au cours des dernières années. Les SARMS représentent une classe prometteuse de molécules pour le traitement de diverses conditions médicales. Néanmoins, malgré les progrès significatifs dans la compréhension de leur mécanisme d'action et de leur potentiel thérapeutique, la commercialisation de ces molécules reste à venir.

Plusieurs SARMS ont été développés et testés en préclinique et en essais cliniques de phase 1, 2 ou 3. Cependant, à ce jour, aucun SARM n'a encore été approuvé pour un usage médical par les agences de réglementation telles que la FDA (Food and Drug Administration) aux États-Unis ou l'EMA (European Medicines Agency) en Europe. Plusieurs défis subsistent dans le développement de ces molécules, notamment en ce qui concerne leur sécurité, leur efficacité et leur spécificité d'action.

Il est important de noter que le statut des essais cliniques peut changer rapidement et que de nouveaux essais peuvent être lancés ou d'autres terminés:

Enobosarm (GTx-024, Ostarine, MK-2866) : Enobosarm est l'un des SARMS les plus avancés en termes de développement clinique. Il a été testé dans plusieurs essais

de phase 2 et 3 pour des indications telles que la fonte musculaire liée au cancer.¹¹⁸

Cependant en 2019, l'enobosarm développé par la société GTx Inc. a échoué à atteindre les critères d'évaluation principaux. L'échec de l'enobosarm lors de l'essai clinique de phase 3 pour le traitement de la fonte musculaire liée au cancer peut être attribué à plusieurs facteurs.¹¹⁹ L'un des principaux facteurs est que l'essai n'a pas atteint ses critères d'évaluation principaux, c'est-à-dire les objectifs prédéfinis que les chercheurs espéraient atteindre pour démontrer l'efficacité du traitement.

Dans ces essais cliniques particuliers, nommés POWER1 et POWER2 et référencés sous les numéros NCT01355484 et NCT01355497, l'enobosarm a été évalué chez des patients atteints de cancer non à petites cellules du poumon.^{120,121} L'objectif était de déterminer s'il pouvait améliorer la masse musculaire maigre et la fonction physique. Les critères d'évaluation principaux étaient l'augmentation de la masse musculaire maigre et l'amélioration de la performance physique, mesurée par le test de marche de 6 minutes. Bien que l'enobosarm ait montré une amélioration de la masse musculaire maigre chez certains patients, il n'a pas atteint les critères d'évaluation principaux concernant l'amélioration de la performance physique. Autrement dit, l'amélioration de la masse musculaire n'a pas conduit à une amélioration significative de la fonction physique des patients, ce qui était l'objectif principal de cet essai.

Les raisons exactes de cet échec peuvent être complexes et inclure des facteurs tels que la sélection des patients, la conception de l'étude, la durée du traitement, la dose utilisée ou d'autres variables. Il est également possible que l'enobosarm ne soit pas suffisamment efficace pour améliorer la performance physique dans ce contexte spécifique. Les chercheurs doivent analyser attentivement les données de l'essai pour tirer des conclusions et déterminer s'il convient de poursuivre le développement de l'enobosarm pour cette indication ou d'explorer d'autres indications potentielles.

Parmi les principales préoccupations liées à la sécurité des SARMS, on trouve les effets indésirables potentiels. Des études supplémentaires sont nécessaires pour évaluer et minimiser ces risques. De plus, bien que les SARMS présentent une sélectivité accrue par rapport aux stéroïdes anabolisants androgènes, il est crucial de développer des molécules ayant une spécificité encore plus élevée pour réduire au minimum les effets hors cible.

En outre, la recherche sur les SARMS est également confrontée à des enjeux éthiques et juridiques, car nous verrons que ces molécules ont été largement détournées à des fins de dopage sportif. Cette situation complexifie la conduite des essais cliniques et le développement ultérieur de ces molécules.

Les chercheurs continuent d'explorer de nouvelles stratégies pour optimiser les SARMS et surmonter les obstacles à leur commercialisation. Des approches telles que la conception de molécules plus sélectives, l'amélioration de la délivrance du médicament et le développement de biomarqueurs pour suivre l'efficacité et la sécurité du traitement sont à l'étude.

Les SARMS représentent une classe prometteuse de molécules avec un potentiel thérapeutique étendu dans diverses applications cliniques. Le développement des SARMS a connu des avancées significatives depuis leur découverte, en passant par une compréhension plus approfondie de leur structure, de leur mécanisme d'action et de leur relation structure-activité.

Les recherches sur les SARMS ont permis d'élaborer des molécules avec une sélectivité accrue pour les récepteurs androgènes, ce qui réduit les effets secondaires souvent associés aux stéroïdes anabolisants. Toutefois, des défis subsistent pour le développement et la commercialisation de ces molécules, notamment en ce qui concerne leur sécurité, leur efficacité et leur spécificité d'action.

Les SARMS ont le potentiel de révolutionner le traitement de nombreuses conditions médicales, à condition que les défis restants soient surmontés. L'avenir des SARMS en tant que thérapie dépendra en grande partie de la capacité des chercheurs à approfondir leur compréhension de ces molécules et à développer des stratégies innovantes pour améliorer leur sécurité et leur efficacité.

CHAPITRE 3: LES DÉRIVES ET LES DETOURNEMENTS DES SARMS DANS LE CADRE DU DOPAGE

Le fait de brandir un trophée ou de monter sur un podium a toujours suscité les rêves chez les sportifs et l'admiration chez les spectateurs. L'avènement du sport de haut niveau dans de nombreuses disciplines a élevé le sport dans une nouvelle dimension. Aujourd'hui, les sportifs doivent atteindre et maintenir un niveau de performance élevé pour répondre à la médiatisation, à l'attente et à la pression de leurs sponsors et supporters, ainsi que pour enchaîner les compétitions. Malheureusement, ces pressions peuvent pousser les sportifs à céder à la tentation du dopage, un phénomène parfois tabou et souvent sujet au secret.

I - Qu'est-ce que le dopage?

A) Définition du dopage

Depuis toujours, l'homme s'efforce d'améliorer ses capacités physiques et à se dépasser, parfois par le biais de l'utilisation de certaines substances. Le dopage est une pratique ancienne qui fait l'objet de débats depuis l'engouement des grandes compétitions du milieu du XIXe siècle jusqu'à nos jours.

Cette pratique consiste pour le sportif à prendre des substances ou avoir recours à des méthodes interdites afin d'améliorer ses performances. Le dopage s'est développé, diversifié et généralisé au fil du temps.

Etymologiquement, le terme dopage provient du verbe anglais « to dope » qui lui-même viendrait du néerlandais « dop » qui désignerait une boisson alcoolisée à base de peaux de raisins utilisée par les guerriers zoulous afin d'accroître leurs capacités au combat.

B) Évolution du dopage

Le dopage dans le sport n'est pas un phénomène nouveau. Il existe depuis l'Antiquité, où les athlètes grecs se nourrissaient de viande de boeuf séchée et de testicules d'animaux pour améliorer leurs performances.

Au cours des siècles, des substances telles que la caféine, l'alcool, la strychnine, la cocaïne et l'opium ont été utilisées pour améliorer les performances physiques. Dans les années 1900, le dopage était largement répandu dans le monde du cyclisme et du football.

Le tournant se produit dans les années 1960 avec l'introduction des stimulants comme les amphétamines et des stéroïdes anabolisants. Les athlètes commencent alors à utiliser des substances qui augmentent leur force et leur endurance, ainsi que leur capacité à récupérer plus rapidement.

L'affaire la plus médiatisée de cette époque est celle de Tom Simpson, coureur cycliste britannique, mort lors du Tour de France 1967 à cause de la prise de substances dopantes.

Dans les années 1980, l'utilisation de l'EPO (érythropoïétine) devient de plus en plus répandue. Cette hormone stimule la production de globules rouges dans le sang, améliorant ainsi l'oxygénation des muscles.

L'affaire la plus marquante de cette période est celle de Ben Johnson, sprinteur canadien qui remporte le 100 mètres aux Jeux olympiques de Séoul en 1988, avant d'être disqualifié pour dopage.

Dans les années 1990, l'utilisation du dopage sanguin devient de plus en plus courante. Les athlètes utilisent des techniques telles que l'auto-transfusion et le recours à des substances qui augmentent la production de globules rouges, comme l'EPO.

L'affaire Festina en 1998, qui éclate pendant le Tour de France, révèle l'ampleur du dopage organisé dans le cyclisme. Elle marque le début de la prise de conscience de l'opinion publique et de la mise en place de mesures plus strictes contre le dopage.

Dans les années 2000, les autorités antidopage mettent en place des programmes de dépistage plus avancés et les scandales continuent à éclater. L'affaire BALCO en 2003, qui implique de nombreux athlètes américains, met en lumière les pratiques du laboratoire BALCO qui fournissait des substances dopantes.

C'est surtout l'affaire de dopage d'État en Russie qui a secoué le monde du sport dans les années 2010. Le rapport McLaren en 2016 confirme l'existence d'un système de dopage institutionnalisé en Russie, qui aurait touché plusieurs disciplines et les Jeux Olympiques de Sotchi 2014.

Aujourd'hui, la lutte contre le dopage est plus intense que jamais, avec des programmes de dépistage plus sophistiqués et des sanctions plus sévères. Cependant, le dopage reste un problème récurrent dans le sport, avec de nouvelles substances et techniques émergentes en permanence.

II - La place des SARMS dans le dopage

Les SARMS, comme quasiment tous les produits dopants, sont une classe de molécules qui ont été développées d'abord pour traiter diverses maladies. Cependant, en raison de leurs propriétés anabolisantes et de leur capacité à améliorer les performances sportives, ils ont également été utilisés à des fins de dopage.

A) Les apports/bénéfices de l'utilisation des SARMS

Dans le contexte de la pratique sportive, l'utilisation des SARMS participe à l'amélioration de certaines capacités physiques.¹²² En effet, leur utilisation entraîne une augmentation de la masse musculaire en stimulant la croissance des muscles en se liant sélectivement aux récepteurs androgéniques, entraînant ainsi une augmentation de la synthèse des protéines et de la masse musculaire.

Par ailleurs, les SARMS accroissent la force et la puissance musculaires, améliorent ainsi les performances sportives. Ils participent également à la réduction de la graisse corporelle, favorisent la perte de graisse tout en augmentant le métabolisme de base et améliorant la répartition de la masse grasse et de la masse maigre.

Les SARMS optimisent l'endurance chez les sportifs en élevant la capacité de l'organisme à transporter et à utiliser l'oxygène. Ils permettent en outre une récupération plus rapide après l'exercice, en réduisant l'inflammation et les dommages musculaires. Enfin, les SARMS facilitent le renforcement des os, améliorent la densité et la résistance des os tout en favorisant la croissance et la réparation des cellules osseuses.

B) Les SARMS: une révolution dans le monde des stéroïdes anabolisants

Les SARMS présentent certains avantages que les autres anabolisants n'ont pas, raison pour laquelle les SARMS se sont présentés comme étant une alternative de plus en plus utilisée et préférée dans le monde du sport.¹²³

En effet, les SARMS entraînent des effets secondaires moindres. Contrairement aux stéroïdes anabolisants, les SARMS ont des effets secondaires moins conséquents puisqu'ils sont sélectifs dans leur action. Par ailleurs, ils limitent les risques de rétention d'eau, ce qui peut être bénéfique pour les athlètes cherchant à maintenir un poids spécifique.

Enfin, les SARMS, de part leur galénique souvent présentée sous forme orale, les rend plus faciles à administrer que certaines formes injectables de stéroïdes anabolisants. Cette galénique sous forme orale a un effet à double tranchant puisqu'en facilitant la prise des SARMS, elle contribue à une accessibilité plus aisée et importante pour le grand public. Elle participe ainsi à casser la barrière à l'entrée qu'était la solution injectable.

C) Les risques de la prise des SARMS

Bien qu'ils soient considérés comme ayant moins d'effets secondaires que les stéroïdes anabolisants, Les SARMS présentent tout de même des risques potentiels lorsqu'ils sont utilisés dans le dopage et lors des essais cliniques.¹²⁴

En plus des risques d'effets secondaires découlant de la prise de SARMS déjà développés préalablement (toxicité hépatique, surpression de la production de la testostérone, risque cardiovasculaire, effets sur la fertilité, interactions médicamenteuses), d'autres risques sont non négligeables particulièrement dans le domaine du sport.

L'utilisation des SARMS peut entraîner chez certains sportifs un état de dépendance psychologique. Les risques de dépendance aux SARMS demeurent toutefois moins fréquents que lors de la prise de stéroïdes anabolisants.

Surtout, l'utilisation des SARMS dans le monde du sport peut se heurter à d'importantes sanctions légales pour les athlètes puisque leur utilisation est interdite dans le sport par l'Agence Mondiale Antidopage (AMA). De plus, la vente et l'achat de SARMS sont, dans certains pays, considérés comme des activités illégales réprimées.

D) Statuts des SARMS

En raison de leur capacité à améliorer les performances sportives, les SARMS sont considérés comme des substances dopantes et sont ainsi, tout comme les autres anabolisants, interdits par les principales organisations antidopage comme l'Agence mondiale antidopage et le Comité international olympique.¹²⁵

Les SARMS sont classés dans la catégorie S1.2 de la Liste des interdictions de l'AMA (**figure n°18** ci-dessous). Pour lutter contre l'utilisation des SARMS dans le dopage, les organisations antidopage ont mis en place des programmes de contrôle et de détection pour identifier les athlètes qui en font usage. Les laboratoires accrédités par l'AMA effectuent régulièrement des tests pour détecter la présence de SARMS dans les échantillons d'urine et de sang des athlètes.

Si un athlète est contrôlé positif à un SARM, il peut faire face à des sanctions allant de la suspension à une interdiction à vie de participer à des compétitions sportives organisées par les organisations signataires du Code mondial antidopage.¹²⁶

La recherche sur les SARMS et d'autres substances similaires évolue effectivement souvent plus rapidement que les méthodes de détection utilisées dans les contrôles anti-dopage. C'est une préoccupation majeure pour les organisations anti-dopage, qui doivent constamment mettre à jour leurs méthodes et technologies pour rester à jour. Cependant qu'ils soient spécifiquement mentionnés ou non dans la liste des substances interdites, les nouveaux SARMS qui pourraient être développés à l'avenir seront également interdits.

2. AUTRES AGENTS ANABOLISANTS

INCLUANT SANS S'Y
LIMITER :

- clenbutérol
- modulateurs sélectifs des récepteurs aux androgènes [SARMS par ex. andarine, enobosarm (ostarine), LGD-4033 (ligandrol), RAD140, S-23 et YK-11]

Figure 18 : Liste des SARMS recherchés par l'AMA

Ici et sur le site officiel de l'AMA, les SARMS sont plus considéré comme un ensemble et non molécule par molécule. Il est donc impossible d'effectuer une recherche exhaustive des molécules retrouvées lors des tests antidopage

E) Le rôle de l'AMA dans la lutte contre le dopage

La lutte antidopage est un enjeu majeur dans le monde du sport. Elle vise à préserver l'intégrité, l'équité et la santé des athlètes en interdisant l'utilisation de substances et méthodes dopantes. L'Agence Mondiale Antidopage (AMA) est l'organisation internationale chargée de coordonner et promouvoir cette lutte.

1) Qu'est-ce que l'Agence Mondiale Antidopage (AMA)?

Créée en 1999, l'AMA a pour mission de protéger les athlètes et les valeurs du sport. Afin de garantir l'efficacité de ses missions, l'AMA est responsable de la mise en œuvre d'actions multiples.

Cette agence est à l'origine de l'élaboration et de la mise à jour du Code Mondial Antidopage. Ce texte constitue la base des règles antidopage et est adopté par les organisations sportives du monde entier. Il définit les substances interdites, les sanctions en cas de violation et les procédures de contrôle.

L'AMA est en charge de la coordination de la recherche scientifique. Elle finance et soutient des projets de recherche visant à améliorer la détection des substances et méthodes dopantes et à développer des méthodes de prévention.

Par ailleurs, dans un but d'éducation et de sensibilisation dans le monde du sport, l'AMA mène des campagnes de sensibilisation et offre des ressources éducatives pour informer les athlètes, les entraîneurs et les autres acteurs du sport sur les dangers du dopage et les responsabilités liées à la lutte antidopage.

De plus, cette agence a également un rôle de surveillance et de renforcement des capacités. À ce titre, l'AMA travaille en étroite collaboration avec les organisations nationales antidopage (ONAD) et les fédérations internationales pour surveiller la mise en œuvre du Code et renforcer les capacités des acteurs impliqués dans la lutte antidopage.

Enfin, l'AMA participe à la promotion de la conformité, elle évalue régulièrement la conformité des différentes organisations sportives avec le Code Mondial Antidopage et peut imposer des sanctions en cas de manquements.

2) Les limites de l'action de l'Agence Mondiale Antidopage (AMA)

Malgré les efforts de l'AMA et des organisations partenaires, le dopage reste un problème persistant dans le sport. Les scandales récents ont mis en évidence la nécessité d'une coopération internationale accrue et d'une approche plus ferme pour lutter contre ce fléau.¹²⁷

Les nouvelles technologies, telles que le passeport biologique de l'athlète, sont également utilisées pour améliorer la détection et la prévention du dopage. La lutte antidopage est une responsabilité partagée par l'ensemble de la communauté sportive, et l'AMA joue un rôle crucial pour coordonner et guider ces efforts.

Malheureusement, le budget alloué à la lutte antidopage est trop faible par rapport au trafic fructueux du dopage. Quand celui de la lutte contre le dopage est de 60 millions d'euros, celui du business des stéroïdes représenterait plus de 8 milliards d'euros.¹²⁸

3) L'intégration des SARMS dans le travail de l'AMA

La première mention des SARMS sur la liste des substances interdites de l'AMA date de 2008. Depuis lors, les tests antidopage ont cherché la présence de ces substances chez les athlètes.

Chaque année l'AMA publie un rapport reprenant l'intégralité des tests antidopage réalisés chaque année, le nombre de tests positifs, selon les sports concernés (olympiques ou non) et les molécules ou leurs métabolites retrouvés. Voici un cours résumé des rapports réalisés par l'AMA au cours de ces 6 dernières années.

Afin de comprendre la place des SARMS dans le dopage actuel, nous reprendrons les données des rapports annuels de l'AMA décrivant dans les résultats des tests positifs les molécules et métabolites retrouvés. Les données concernant les SARMS seront comparées aux autres molécules retrouvées lors des tests antidopage.¹²⁹

Année	Nombre de tests réalisés	Nombre de tests positifs	% de positivité	Nombre de cas de SARMS	% de SARMS parmi tests positifs
2016	229514	3032	1,32 %	29	1,29 %
2017	245232	2749	1,12 %	65	2,36 %
2018	263519	2774	1,05 %	77	2,78 %
2019	278047	2702	0,97 %	142	5,26 %
2020	149758	1009	0,67 %	71	7,04 %
2021	241430	1560	0,65 %	53	3,39 %

F) La place des SARMS dans le dopage actuel

Les SARMS sont une nouvelle forme de dopage contrairement à des molécules reines comme l'EPO ou les stéroïdes anabolisants largement plus connus du grand public avec notamment les importantes affaires médiatiques. Pourtant, depuis quelques années déjà, il y a plus de tests positifs aux SARMS qu'à l'EPO. (63 contre 71 en 2020)

Avec les données du tableau ci-dessus, nous pouvons constater une diminution du pourcentage de test positifs a contrario nous voyons une augmentation de la part des SARMS parmi les molécules retrouvées lors des tests antidopage. Chaque année, l'ostarine est le SARMS le plus retrouvé dans les tests antidopage.

En France, sans grand retentissement médiatique c'est le basketteur Joachim Noah, qui a été contrôlé positif aux SARMS.¹³⁰

Le rapport de l'AFLP est moins précis sur le type de molécules trouvées lors des contrôle antidopage français. Cependant, en tapant les mots-clés AFLD et SARMS (ou ostarine et/ou autres noms de SARMS) sur un moteur de recherche comme Google, il est aisé de voir deux ou trois commissions de sanction (**figure n°19** ci-dessous) par an pour des sportifs français contrôlés positifs au SARMS.¹³¹

Commission des sanctions de l'Agence française de lutte contre le dopage

Séance du 7 octobre 2020 – Décision n° 1

Résumé de la décision relative à Mme Soňa KARÁSKOVÁ

- *Fédération sportive* : /
- *Sport – discipline* : crossfit
- *Date de la violation des règles antidopage* : 24 juin 2018
- *Circonstances du constat de la violation* : « Crossfit French Throwdown »
- *Violation des règles antidopage* : présence d'une ou plusieurs substances ou méthodes interdites dans l'échantillon (article L. 232-9, 2° du code du sport alors en vigueur)

Substance interdite détectée : ostarine (S1. Agents anabolisants)
- *Accord de composition administrative avec renonciation à l'audience* : implicitement refusé par Mme KARÁSKOVÁ
- *Décision de la commission des sanctions* :
 - 1) interdiction, pendant une durée de quatre ans :
 - de participer directement ou indirectement à l'organisation et au déroulement de toute manifestation sportive donnant lieu à une remise de prix en argent ou en nature
 - de participer directement ou indirectement à l'organisation et au déroulement de toute manifestation sportive autorisée ou organisée par une fédération sportive française délégataire ou agréée, ainsi qu'aux entraînements y préparant organisés par une fédération agréée ou l'un des membres de celle-ci
 - d'exercer les fonctions définies à l'article L. 212-1 du code du sport, ainsi que toute fonction d'encadrement au sein d'une fédération agréée ou d'un groupement ou d'une association affiliés à une telle fédération
 - 2) début de l'interdiction au 24 juin 2019
 - 3) déduction de la période de suspension déjà accomplie en application de la suspension provisoire décidée par la présidente de l'Agence française de lutte contre le dopage le 11 septembre 2018 à son sujet
 - 4) demande aux organisateurs concernés d'annuler les résultats individuels obtenus par Mme KARÁSKOVÁ entre le 1^{er} mars 2019 et la date de notification de la décision, avec toutes les conséquences en découlant, y compris le retrait de médailles, points, prix et gains
 - 5) publication d'un résumé de la décision sur le site internet de l'Agence française de lutte contre le dopage pendant toute la durée de l'interdiction restant à accomplir
- *Date de notification de la décision* : 22 décembre 2020
- *Dates d'effets de l'interdiction* : du 24 juin 2019 au 24 avril 2023 inclus

NB : cette décision fait actuellement l'objet d'un recours devant le Conseil d'État

Figure 19 : Décision d'une commission des sanctions de l'AFLD suite à une violation des règles antidopage

Ci-dessus, un exemple de décision de la Commission des sanctions de l'Agence française de lutte contre le dopage prise à l'encontre d'une pratiquante de cross-fit du fait de la détection de prise d'ostarine dans le cadre de ses activités sportives. Au titre des sanctions prononcées à son égard figurent une interdiction de participer directement ou indirectement à l'organisation et au déroulement de toute manifestation sportive donnant lieu à remise de prix et une analyse des résultats individuels obtenus durant l'année du test positif réalisé.

III - La promotion des SARMS sur les réseaux sociaux

La popularité croissante des SARMS sur les réseaux sociaux contribue à la banalisation de leur utilisation, avec des conséquences potentiellement négatives pour la santé publique.

Les plateformes telles que YouTube, Instagram, Facebook et plus récemment TikTok sont inondées de contenus vantant les avantages des SARMS, sans nécessairement aborder les risques liés à leur utilisation développés précédemment.

Par exemple, une simple recherche Google trends (*figure n°20* ci-dessous) sur les SARMS révèle une augmentation significative du nombre de requêtes au cours des dernières années.



Figure 20: Evolution de la recherche SARMS dans les pays du monde entier du 01/01/2016 au 30/03/2023 selon l'outil google trends

De même, le nombre de vidéos YouTube consacrées aux SARMS a considérablement augmenté, avec des témoignages d'utilisateurs, des conseils d'achat et de dosage. Fort heureusement, ces vidéos sont également parfois des vecteurs de mises en garde. Sur la plateforme Youtube francophone, lors de la recherche de la notion « SARMS », les 5 premières vidéos cumulent un demi-million de vues. Pour ce qui en est des grosses chaînes américaines, les compteurs affichent plusieurs millions de vues.¹³²

Sur Instagram, les hashtags tels que #SARMS, #SARMScycle ou #SARMSresults comptabilisent plus de 133 milles publications, souvent accompagnées de photos avant-après impressionnantes et de témoignages d'amélioration des performances sportives.¹³³

Quant à TikTok, de nombreuses vidéos totalisent plus de 115 millions de vues le 2 juin 2021.¹³⁴ Cela représente une croissance de plus de 50 % d'un mois à l'autre par rapport aux 67,7 millions de vues observées le 2 mai 2021. À la mi-juin de l'année

2021, TikTok a interdit les hashtags, « SARMS » et « Stéroïdes ». Les hashtags pour les SARMS couramment utilisés, à savoir "Ostarine", "Testolone", "Ligandrol" et « Andarine », ont subis le même sort et ainsi également été supprimés.

Ces actions témoignent d'une préoccupation croissante face à la propagation des informations sur les SARMS via les médias sociaux en les associant à des médicaments aux effets indésirables bien caractérisés. Suite à l'interdiction, on ne peut pas rechercher des vidéos par ces hashtags, mais le contenu reste disponible et visible.

Cette omniprésence des SARMS sur les réseaux sociaux peut mener à une perception erronée de leur innocuité et de leur légalité. Les utilisateurs, notamment les jeunes et les sportifs amateurs, peuvent être influencés par ces contenus et se tourner vers les SARMS sans être conscients des risques pour leur santé et des implications légales.

Face à cette banalisation, il est important de promouvoir l'éducation et la sensibilisation du grand public sur les enjeux liés à l'utilisation des SARMS. Les autorités de santé, les professionnels de la santé et les chercheurs doivent collaborer pour diffuser des informations fiables et basées sur des preuves scientifiques, en utilisant les réseaux sociaux comme vecteurs de communication.

De plus, il est nécessaire d'encadrer la promotion des SARMS sur les réseaux sociaux, en instaurant des régulations spécifiques et en surveillant les contenus qui contreviennent aux règles en matière de santé publique. Les plateformes de médias sociaux ont également un rôle à jouer en modérant activement les contenus potentiellement dangereux et en favorisant l'accès à des informations fiables pour leurs utilisateurs.

IV- Le rôle du pharmacien d'officine

Le pharmacien d'officine joue un rôle crucial dans la prévention du dopage et la sensibilisation aux risques liés à l'utilisation des SARMS. En tant que professionnel de santé accessible et de confiance, il dispose de plusieurs outils pour informer, conseiller et orienter les patients concernés.

A) Information et éducation des patients

Le pharmacien d'officine doit être en mesure d'informer les patients sur les dangers et les conséquences de l'utilisation des SARMS et autres substances dopantes. Il a pour devoir d'expliquer les risques pour la santé, les sanctions légales et sportives, et souligner l'importance de la pratique sportive éthique et responsable.

B) Identification des patients à risque

Le pharmacien doit être vigilant face aux signes de consommation de SARMS ou d'autres substances dopantes chez les patients, notamment les sportifs amateurs ou

les jeunes en quête de performance physique. Il peut aborder le sujet avec diplomatie et empathie, en posant des questions sur les motivations et les attentes du patient.

C) Conseil et orientation vers des alternatives sûres

Le pharmacien peut proposer des alternatives plus sûres et légales pour améliorer la performance sportive et la santé globale, telles que des conseils diététiques, des programmes d'entraînement personnalisés ou encore des compléments alimentaires adaptés.

Le pharmacien doit également promouvoir la norme AFNOR NF V 94-001 Cette norme permet aux sportifs de connaître les compléments ou les denrées alimentaires ne contenant pas de substances dopantes.¹³⁵

Il peut également orienter les patients vers d'autres professionnels de santé, tels que les médecins du sport, les nutritionnistes ou les kinésithérapeutes, pour un accompagnement plus approfondi.

D) Signalement des cas de dopage présumés

Dans certaines situations, le pharmacien peut être amené à signaler des cas de dopage présumés aux autorités compétentes, dans le respect de la confidentialité et de la déontologie professionnelle. Cette pratique peut contribuer à lutter contre le trafic et la distribution illégale de SARMS et autres substances dopantes. Le pharmacien a une obligation de confidentialité, mais dans certains cas, il a aussi une obligation de signalement. Par exemple, si un pharmacien suspecte qu'un patient pourrait être en danger, il peut être dans l'obligation de signaler la situation à une autorité appropriée. On retrouve par exemple la plateforme « briser le silence » de l'AMA.

<https://speakup.wada-ama.org/frontpage>

E) Formation continue et veille scientifique

Le pharmacien doit se tenir informé des évolutions scientifiques et réglementaires concernant les SARMS et les substances dopantes. Il peut à cet effet participer à des formations continues, consulter des revues scientifiques et suivre les recommandations des autorités de santé pour être à jour et offrir un conseil adapté à ses patients.

F) Collaboration avec d'autres acteurs de la prévention du dopage

Le pharmacien peut travailler en étroite collaboration avec d'autres acteurs impliqués dans la prévention du dopage, tels que les médecins, les entraîneurs, les éducateurs sportifs, les fédérations sportives et les autorités antidopage. Cette approche

collaborative permet de mettre en place des stratégies de prévention efficaces et de lutter conjointement contre l'utilisation des SARMS et des substances dopantes.

En somme, le pharmacien d'officine a un rôle clé à jouer dans la prévention du dopage et l'utilisation des SARMS. Il doit s'impliquer activement dans l'éducation, le conseil et l'orientation des patients, tout en travaillant en étroite collaboration avec d'autres acteurs de la prévention du dopage pour promouvoir une pratique sportive saine.

G) Outils disponibles au comptoir

Le pharmacien, afin d'affiner son conseil voire orienter son patient, peut s'appuyer sur les ressources disponibles gratuitement notamment le VIDAL. Les premières pages grisées du VIDAL classe par ordre alphabétique les molécules et spécialités pharmaceutiques française contenant des produits dopants. Le code mondial antidopage figure à la suite au sein de recueil. Ce même recueil est également accessible sur le site internet suivant:

<https://www.vidal.fr/sante/sport/sport-medicaments/sport-dopage-substances-interdites.html>

Le pharmacien peut également se référer au site de l'Agence Mondiale Antidopage, agence décrite précédemment, qui est la référence pour toute information et action relative à la lutte contre le dopage. Le Vidal conseille lui aussi de s'y appuyer, puisque ce site constitue la source la plus complète, la plus uniforme sur la scène internationale mais aussi la plus régulièrement mise à jour. Ce site, reprenant toutes les substances pouvant être considérées comme dopantes, est accessible par le lien suivant:

https://www.wada-ama.org/sites/default/files/2022-09/2023list_fr_final_12_september_2022.pdf

Enfin, l'Agence Française de Lutte contre le Dopage constitue également une source fiable et pertinente pour le pharmacien. Sur le site de cette agence se trouve un outil de recherche permettant de savoir si une spécialité est contraire ou non à la pratique sportive ou même si un médicament non dopant pourrait déclencher un test positif. Son grand avantage découle du fait qu'il recense également les spécialités en libre accès comme le Dolirhume, le FERVEX, etc. Ce site est accessible sur le lien ci-dessous:

<https://medicaments.afld.fr/>

Le chapitre 3 a mis en lumière les dérives et les détournements des SARMS dans le cadre du dopage. Alors que ces molécules ont un potentiel thérapeutique prometteur, elles ont malheureusement été détournées de leur objectif initial pour être utilisées à des fins de dopage. Ce phénomène soulève des problèmes éthiques et de santé publique, en particulier en raison des risques potentiels pour la santé associés à leur utilisation non encadrée.

Les SARMS sont devenus une alternative prisée aux stéroïdes anabolisants en raison de leur sélectivité et de leurs effets moindres sur les tissus non ciblés. L'AMA a intégré les SARMS dans ses efforts de lutte contre le dopage, mais cette tâche s'avère complexe en raison de l'évolution rapide des molécules.

La promotion des SARMS sur les réseaux sociaux et leur accessibilité sur internet ont contribué à leur popularité croissante dans le milieu du dopage. Pour contrer cette tendance, le rôle du pharmacien d'officine est essentiel pour informer, éduquer et conseiller les patients, tout en collaborant avec d'autres acteurs de la prévention du dopage

CONCLUSION

Cette thèse a permis d'explorer les SARMS sous différents aspects, à la fois en tant qu'alternative thérapeutique prometteuse et en tant que produits dopants. Les SARMS ont démontré un potentiel important pour le traitement de diverses conditions médicales grâce à leur sélectivité et à leurs effets limités sur les tissus non ciblés. Toutefois, leur détournement dans le cadre du dopage soulève des enjeux éthiques et de santé publique.

Il est essentiel que les professionnels de la santé, les autorités de régulation et les organismes de lutte contre le dopage travaillent conjointement pour éduquer le public sur les risques associés à l'utilisation non encadrée des SARMS et pour promouvoir des alternatives sûres. Le rôle du pharmacien d'officine est primordial pour informer, éduquer et conseiller les patients sur les SARMS, ainsi que pour identifier les patients à risque et orienter vers des solutions adaptées. La poursuite de la recherche et du développement des SARMS devrait se concentrer sur l'amélioration de leur sécurité et de leur efficacité, tout en cherchant à limiter leur détournement dans le cadre du dopage.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : *Noyau stérane*

<https://fr.wikipedia.org/wiki/St%C3%A9rane>

Figure 2 : *La déhydroépiandrosterone*

<https://fr.wikipedia.org/wiki/D%C3%A9hydro%C3%A9piandrost%C3%A9rone>

Figure 3 : *L'androstènedione*

<https://fr.wikipedia.org/wiki/Androst%C3%A8nedione>

Figure 4 : *L'androstérone*

<https://fr.wikipedia.org/wiki/Androst%C3%A9rone>

Figure 5 : *L'androstanolone*

<https://fr.wikipedia.org/wiki/Androstanolone>

Figure 6 : *La testostérone*

<https://fr.wikipedia.org/wiki/Testost%C3%A9rone>

Figure 7 : *Voies de synthèse de la testostérone Biomnis – PRÉCIS DE BIOPATHOLOGIE ANALYSES MÉDICALES SPÉCIALISÉES*

<https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/TESTOSTERONE.pdf>

Figure 8 : *L'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique Nhuan TQ. À propos de l'exploration de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique. Immuno-analyse & Biologie Spécialisée. 1 févr 2003;18(1):35-40.* <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S092325320200008X>

Figure 9 : *Deux isoformes du récepteur aux androgènes Li J, Al-Azzawi F. Mechanism of androgen receptor action. Maturitas. 20 juin 2009;63(2):142-8.*

<https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S0378512209000978-gr1.jpg>

Figure 10 : *Mécanisme de signalisation des SARMS Solomon ZJ, Mirabal JR, Mazur DJ, Kohn TP, Lipshultz LI, Pastuszak AW. Selective Androgen Receptor Modulators (SARMS) - Current Knowledge and Clinical Applications. Sexual medicine reviews. janv 2019;7(1):84.* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6326857/figure/F1/>

Figure 11 : *Structure chimique de l'ostarine*

<https://en.wikipedia.org/wiki/Enobosarm>

Figure 12 : *Structure chimique du ligandrol*

<https://en.wikipedia.org/wiki/Ligandrol>

Figure 13 : *Structure chimique du RAD-140*

<https://en.wikipedia.org/wiki/RAD140>

Figure 14 : *Structure chimique de l'andarine*

<https://en.wikipedia.org/wiki/Andarine>

Figure 15 : *Structure chimique du YK-11*

<https://en.wikipedia.org/wiki/YK-11>

Figure 16 : *Tableau reprenant les potentielles applications des SARMS Christiansen AR, Lipshultz LI, Hotaling JM, Pastuszak AW. Selective androgen receptor modulators: the future of androgen therapy? Translational Andrology and Urology. mars 2020;9(Suppl 2):S135. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7108998/table/t2/?report=objectonly>*

Figure 17 : *Tableau reprenant les derniers essais cliniques des SARMS Christiansen AR, Lipshultz LI, Hotaling JM, Pastuszak AW. Selective androgen receptor modulators: the future of androgen therapy? Translational Andrology and Urology. mars 2020;9(Suppl 2):S135. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7108998/table/t1/?report=objectonly>*

Figure 18 : *Liste des SARMS recherchés par l'AMA*
<https://www.wada-ama.org/fr/liste-des-interdictions>

Figure 19 : *Décision d'une commission des sanctions de l'AFLD suite à une violation des règles antidopage*
<https://www.aflid.fr/wp-content/uploads/2022/10/Decision-n%C2%B0-3.pdf>

Figure 20 : *Evolution de la recherche SARMS dans les pays du monde entier du 01/01/2016 au 30/03/2033 selon l'outil google trends*
<https://trends.google.fr/trends/explore?date=2016-01-01%202023-03-30&q=SARMS&hl=fr>

LISTE DES RÉFÉRENCES

- ¹ Steroid. In: Wikipedia [Internet]. 2023 [cité 21 mai 2023]. Disponible sur: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Steroid&oldid=1154199938>
- ² Steroid | Definition, Structure, & Types | Britannica [Internet]. 2023 [cité 21 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.britannica.com/science/steroid>
- ³ Hormone stéroïdienne. In: Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 21 mai 2023]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Hormone_st%C3%A9ro%C3%AFdienne&oldid=191685886
- ⁴ Hormone stéroïde: définition illustrée et explications [Internet]. AquaPortail. [cité 21 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.aquaportail.com/definition-9695-hormone-steroides.html>
- ⁵ Androgen. In: Wikipedia [Internet]. 2023 [cité 21 mai 2023]. Disponible sur: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Androgen&oldid=1143073405>
- ⁶ Androgens: Function, Measurement and Related Disorders [Internet]. Cleveland Clinic. [cité 21 mai 2023]. Disponible sur: <https://my.clevelandclinic.org/health/articles/22002-androgens>
- ⁷ 5 α -Reductase. In: Wikipedia [Internet]. 2023 [cité 22 mai 2023]. Disponible sur: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=5%CE%B1-Reductase&oldid=1151092202>
- ⁸ Azzouni F, Godoy A, Li Y, Mohler J. The 5 alpha-reductase isozyme family: a review of basic biology and their role in human diseases. *Adv Urol*. 2012;2012:530121.
- ⁹ Said MA, Mehta A. The Impact of 5 α -Reductase Inhibitor Use for Male Pattern Hair Loss on Men's Health. *Curr Urol Rep*. 16 juin 2018;19(8):65.
- ¹⁰ Testostérone. In: Wikipédia [Internet]. 2023 [cité 22 mai 2023]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Testost%C3%A9rone&oldid=203859133>
- ¹¹ Zirkin BR, Papadopoulos V. Leydig cells: formation, function, and regulation. *Biol Reprod*. 1 juill 2018;99(1):101-11.
- ¹² Chakraborty S, Pramanik J, Mahata B. Revisiting steroidogenesis and its role in immune regulation with the advanced tools and technologies. *Genes Immun*. juill 2021;22(3):125-40.
- ¹³ Hypothalamic–pituitary–gonadal axis. In: Wikipedia [Internet]. 2022 [cité 22 mai 2023]. Disponible sur: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Hypothalamic%E2%80%93pituitary%E2%80%93gonadal_axis&oldid=1109152185
- ¹⁴ McBride JA, Carson CC, Coward RM. Testosterone deficiency in the aging male. *Ther Adv Urol*. févr 2016;8(1):47-60.
- ¹⁵ Sex Hormone Binding Globulin: Origin, Function and Clinical Significance [Internet]. [cité 22 mai 2023]. Disponible sur: <https://journals.sagepub.com/doi/epdf/10.1177/000456329002700603>

- ¹⁶ Tostain J, Rossi D, Martin PM. Physiologie des androgènes chez l'homme adulte.
- ¹⁷ Quigley CA, De Bellis A, Marschke KB, el-Awady MK, Wilson EM, French FS. Androgen receptor defects: historical, clinical, and molecular perspectives. *Endocr Rev.* juin 1995;16(3):271-321.
- ¹⁸ Li J, Al-Azzawi F. Mechanism of androgen receptor action. *Maturitas.* 20 juin 2009;63(2):142-8.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378512209000978>
- ¹⁹ Androgen receptor. In: Wikipedia [Internet]. 2023 [cité 24 mai 2023]. Disponible sur: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Androgen_receptor&oldid=1136204073
- ²⁰ Heemers HV, Tindall DJ. Androgen Receptor (AR) Coregulators: A Diversity of Functions Converging on and Regulating the AR Transcriptional Complex. *Endocrine Reviews.* 1 déc 2007;28(7):778-808.
- ²¹ Zoubeidi A, Zardan A, Beraldi E, Fazli L, Sowery R, Rennie P, et al. Cooperative interactions between androgen receptor (AR) and heat-shock protein 27 facilitate AR transcriptional activity. *Cancer Res.* 1 nov 2007;67(21):10455-65.
- ²² Tan ME, Li J, Xu HE, Melcher K, Yong E leong. Androgen receptor: structure, role in prostate cancer and drug discovery. *Acta Pharmacol Sin.* janv 2015;36(1):3-23.
- ²³ Kadi F. Cellular and molecular mechanisms responsible for the action of testosterone on human skeletal muscle. A basis for illegal performance enhancement. *Br J Pharmacol.* juin 2008;154(3):522-8.
- ²⁴ Jelkmann W. Erythropoietin: structure, control of production, and function. *Physiol Rev.* avr 1992;72(2):449-89.
- ²⁵ Zmunda JM, Thompson PD, Dickenson R, Bausserman LL. Testosterone decreases lipoprotein(a) in men. *Am J Cardiol.* 1 juin 1996;77(14):1244-7.
- ²⁶ Balk SP, Knudsen KE. AR, the cell cycle, and prostate cancer. *Nucl Recept Signal.* 1 févr 2008;6:e001.
- ²⁷ McKenna NJ, O'Malley BW. Combinatorial control of gene expression by nuclear receptors and coregulators. *Cell.* 22 févr 2002;108(4):465-74.
- ²⁸ Bhasin S, Woodhouse L, Casaburi R, Singh AB, Bhasin D, Berman N, et al. Testosterone dose-response relationships in healthy young men. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* déc 2001;281(6):E1172-1181.
- ²⁹ O'Donnell L, Robertson KM, Jones ME, Simpson ER. Estrogen and spermatogenesis. *Endocr Rev.* juin 2001;22(3):289-318.
- ³⁰ Bhasin S, Storer TW, Berman N, Callegari C, Clevenger B, Phillips J, et al. The effects of supraphysiologic doses of testosterone on muscle size and strength in normal men. *N Engl J Med.* 4 juill 1996;335(1):1-7.

- ³¹ Culig Z. Androgen receptor cross-talk with cell signalling pathways. *Growth Factors*. sept 2004;22(3):179-84.
- ³² Bhasin S, Woodhouse L, Casaburi R, Singh AB, Bhasin D, Berman N, et al. Testosterone dose-response relationships in healthy young men. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. déc 2001;281(6):E1172-1181.
- ³³ Jelkmann W. Erythropoietin after a century of research: younger than ever. *Eur J Haematol*. mars 2007;78(3):183-205.
- ³⁴ Traish AM, Miner MM, Morgentaler A, Zitzmann M. Testosterone deficiency. *Am J Med*. juill 2011;124(7):578-87.
- ³⁵ Al-Sharefi A, Quinton R. Current National and International Guidelines for the Management of Male Hypogonadism: Helping Clinicians to Navigate Variation in Diagnostic Criteria and Treatment Recommendations. *Endocrinol Metab (Seoul)*. sept 2020;35(3):526-40.
- ³⁶ Erectile dysfunction - PubMed [Internet]. [cité 24 mai 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23040455/>
- ³⁷ Hotte SJ, Saad F. Current management of castrate-resistant prostate cancer. *Curr Oncol*. sept 2010;17 Suppl 2(Suppl 2):S72-79.
- ³⁸ ANDROTARDYL 250 mg/1 ml sol inj intramusculaire [Internet]. VIDAL. [cité 24 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/androtardyl-250-mg-1-ml-sol-inj-intramusculaire-1073.html>
- ³⁹ NEBIDO 1000 mg/4 ml sol inj [Internet]. VIDAL. [cité 24 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/nebido-1000-mg-4-ml-sol-inj-68105.html>
- ⁴⁰ FORTIGEL 2 % gel [Internet]. VIDAL. [cité 24 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/fortigel-2-gel-77797.html>
- ⁴¹ ANDROGEL 16,2 mg/g gel [Internet]. VIDAL. [cité 24 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/androgel-16-2-mg-g-gel-171633.html>
- ⁴² ANDRACTIM gel p appl loc [Internet]. VIDAL. [cité 24 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/andractim-gel-p-appl-loc-1069.html>
- ⁴³ TESTOPATCH dispositif transdermique (testostérone): arrêt de commercialisation [Internet]. VIDAL. [cité 24 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/15424-testopatch-dispositif-transdermique-testosterone-arret-de-commercialisation.html>
- ⁴⁴ Androderm® (testosterone transdermal system) | Official Patient Website [Internet]. [cité 24 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.androderm.com/>
- ⁴⁵ Porche DJ. Testosterone (Testoderm®). *Journal of the Association of Nurses in AIDS Care*. 1 juill 1995;6(4):43-5.

- ⁴⁶ INTRINSA [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 24 mai 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_901527/en/intrinsa
- ⁴⁷ Estratest (Esterified Estrogens and Methyltestosterone): Uses, Dosage, Side Effects, Interactions, Warning [Internet]. [cité 24 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.rxlist.com/estratest-drug.htm>
- ⁴⁸ PANTESTONE 40 mg caps molle supprimé [Internet]. VIDAL. [cité 24 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/pantestone-40-mg-caps-molle-12650.html>
- ⁴⁹ Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, Hayes FJ, Hodis HN, Matsumoto AM, et al. Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 mai 2018;103(5):1715-44.
- ⁵⁰ Vigen R, O'Donnell CI, Barón AE, Grunwald GK, Maddox TM, Bradley SM, et al. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. *JAMA.* 6 nov 2013;310(17):1829-36.
- ⁵¹ Davis SR, Wahlin-Jacobsen S. Testosterone in women--the clinical significance. *Lancet Diabetes Endocrinol.* déc 2015;3(12):980-92.
- ⁵² Morgentaler, A., & Traish, A. M. (2009). Shifting the paradigm of testosterone and prostate cancer: the saturation model and the limits of androgen-dependent growth.
- ⁵³ ANDROTARDYL 250 mg/1 ml sol inj intramusculaire [Internet]. VIDAL. [cité 24 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/androtardyl-250-mg-1-ml-sol-inj-intramusculaire-1073.html>
- ⁵⁴ Dalton JT, Mukherjee A, Zhu Z, Kirkovsky L, Miller DD. Discovery of nonsteroidal androgens. *Biochem Biophys Res Commun.* 6 mars 1998;244(1):1-4.
- ⁵⁵ Narayanan R, Mohler ML, Bohl CE, Miller DD, Dalton JT. Selective androgen receptor modulators in preclinical and clinical development. *Nucl Recept Signal.* 2008;6:e010.
- ⁵⁶ Manfredi MC, Bi Y, Nirschl AA, Sutton JC, Seethala R, Golla R, et al. Synthesis and SAR of tetrahydropyrrolo[1,2-b][1,2,5]thiadiazol-2(3H)-one 1,1-dioxide analogues as highly potent selective androgen receptor modulators. *Bioorg Med Chem Lett.* 15 août 2007;17(16):4487-90.
- ⁵⁷ Gao W, Dalton JT. Expanding the therapeutic use of androgens via selective androgen receptor modulators (SARMs). *Drug Discov Today.* mars 2007;12(5-6):241-8.
- ⁵⁸ Bhasin S, Jasuja R. Selective Androgen Receptor Modulators (SARMs) as Function Promoting Therapies. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* mai 2009;12(3):232-40.
- ⁵⁹ Marhefka CA, Gao W, Chung K, Kim J, He Y, Yin D, et al. Design, Synthesis, and Biological Characterization of Metabolically Stable Selective Androgen Receptor Modulators. *J Med Chem.* 12 févr 2004;47(4):993-8.
- ⁶⁰ Solomon ZJ, Mirabal JR, Mazur DJ, Kohn TP, Lipshultz LI, Pastuszak AW. Selective Androgen Receptor Modulators (SARMs) - Current Knowledge and Clinical Applications. *Sex Med Rev.* janv 2019;7(1):84-94.

- ⁶¹ Gao W, Kim J, Dalton JT. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Nonsteroidal Androgen Receptor Ligands. *Pharm Res.* août 2006;23(8):1641-58.
- ⁶² Narayanan R, Coss CC, Dalton JT. Development of selective androgen receptor modulators (SARMs). *Mol Cell Endocrinol.* 15 avr 2018;465:134-42.
- ⁶³ Bhasin S, Jasuja R. Selective Androgen Receptor Modulators (SARMs) as Function Promoting Therapies. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* mai 2009;12(3):232-40.
- ⁶⁴ Heemers HV, Tindall DJ. Androgen receptor (AR) coregulators: a diversity of functions converging on and regulating the AR transcriptional complex. *Endocr Rev.* déc 2007;28(7):778-808.
- ⁶⁵ Chen J, Kim J, Dalton JT. Discovery and therapeutic promise of selective androgen receptor modulators. *Mol Interv.* juin 2005;5(3):173-88.
- ⁶⁶ Mohler ML, Bohl CE, Jones A, Coss CC, Narayanan R, He Y, et al. Nonsteroidal selective androgen receptor modulators (SARMs): dissociating the anabolic and androgenic activities of the androgen receptor for therapeutic benefit. *J Med Chem.* 25 juin 2009;52(12):3597-617.
- ⁶⁷ Gao W, Dalton JT. Ockham's Razor and Selective Androgen Receptor Modulators (SARMs): Are We Overlooking the Role of 5 α -Reductase? *Mol Interv.* févr 2007;7(1):10-3.
- ⁶⁸ Dalton JT, Barnette KG, Bohl CE, Hancock ML, Rodriguez D, Dodson ST, et al. The selective androgen receptor modulator GTx-024 (enobosarm) improves lean body mass and physical function in healthy elderly men and postmenopausal women: results of a double-blind, placebo-controlled phase II trial. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* sept 2011;2(3):153-61.
- ⁶⁹ Basaria S, Collins L, Dillon EL, Orwoll K, Storer TW, Miciek R, et al. The safety, pharmacokinetics, and effects of LGD-4033, a novel nonsteroidal oral, selective androgen receptor modulator, in healthy young men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* janv 2013;68(1):87-95.
- ⁷⁰ Miller CP, Shomali M, Lyttle CR, et al. "Design, Synthesis, and Preclinical Characterization of the Selective Androgen Receptor Modulator (SARM) RAD140
- ⁷¹ Gao W, Kim J, Dalton JT. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of nonsteroidal androgen receptor ligands. *Pharm Res.* août 2006;23(8):1641-58.
- ⁷² Kanno Y, Ota R, Someya K, Kusakabe T, Kato K, Inouye Y. Selective androgen receptor modulator, YK11, regulates myogenic differentiation of C2C12 myoblasts by follistatin expression. *Biol Pharm Bull.* 2013;36(9):1460-5.
- ⁷³ Kearbey JD, Gao W, Narayanan R, Fisher SJ, Wu D, Miller DD, et al. Selective Androgen Receptor Modulator (SARM) treatment prevents bone loss and reduces body fat in ovariectomized rats. *Pharm Res.* févr 2007;24(2):328-35.
- ⁷⁴ Gao W, Reiser PJ, Coss CC, Phelps MA, Kearbey JD, Miller DD, et al. Selective androgen receptor modulator treatment improves muscle strength and body composition and prevents bone loss in orchidectomized rats. *Endocrinology.* nov 2005;146(11):4887-97.

- ⁷⁵ Chen J, Kim J, Dalton JT. Discovery and Therapeutic Promise of Selective Androgen Receptor Modulators. *Mol Interv.* 2005 Jun;5(3):173-88. doi: 10.1124/mi.5.3.7.
- ⁷⁶ Jones A, Chen J, Hwang DJ, Miller DD, Dalton JT. Preclinical Characterization of a (S)-N-(4-Cyano-3-Trifluoromethyl-Phenyl)-3-(3-Fluoro, 4-Chlorophenoxy)-2-Hydroxy-2-Methyl-Propanamide: A Selective Androgen Receptor Modulator for Hormonal Male Contraception. *Endocrinology.* janv 2009;150(1):385-95.
- ⁷⁷ Solomon ZJ, Mirabal JR, Mazur DJ, Kohn TP, Lipshultz LI, Pastuszak AW. Selective Androgen Receptor Modulators (SARMs) - Current Knowledge and Clinical Applications. *Sex Med Rev.* janv 2019;7(1):84-94.
- ⁷⁸ Poutiainen PK, Huhtala T, Jääskeläinen T, Petsalo A, Küblbeck J, Kaikkonen S, et al. Preclinical pharmacology of FL442, a novel nonsteroidal androgen receptor modulator. *Mol Cell Endocrinol.* 25 avr 2014;387(1-2):8-18.
- ⁷⁹ Chisamore MJ, Gentile MA, Dillon GM, Baran M, Gambone C, Riley S, et al. A novel selective androgen receptor modulator (SARM) MK-4541 exerts anti-androgenic activity in the prostate cancer xenograft R-3327G and anabolic activity on skeletal muscle mass & function in castrated mice. *J Steroid Biochem Mol Biol.* oct 2016;163:88-97.
- ⁸⁰ Kawanami T, Tanaka T, Hamaguchi Y, Nomiya T, Nawata H, Yanase T. Selective Androgen Receptor Modulator S42 Suppresses Prostate Cancer Cell Proliferation. *Endocrinology.* 1 avr 2018;159(4):1774-92.
- ⁸¹ MD SB. A Selective Androgen Receptor Modulator for Symptom Management in Prostate Cancer [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 sept [cité 24 mai 2023]. Report No.: NCT02499497. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02499497>
- ⁸² Yang J, Wu Z, Wu D, Darby MV, Hong SS, Miller DD, et al. Pharmacokinetics, biodistribution and metabolism of a novel selective androgen receptor modulator designed for prostate cancer imaging. *Int J Oncol.* janv 2010;36(1):213-22.
- ⁸³ Vignozzi L, Corona G, Petrone L, Filippi S, Morelli AM, Forti G, et al. Testosterone and sexual activity. *J Endocrinol Invest.* 2005;28(3 Suppl):39-44.
- ⁸⁴ Simon JA, Goldstein I, Kim NN, Davis SR, Kellogg-Spadt S, Lowenstein L, et al. The role of androgens in the treatment of genitourinary syndrome of menopause (GSM): International Society for the Study of Women's Sexual Health (ISSWSH) expert consensus panel review. *Menopause.* juill 2018;25(7):837-47.
- ⁸⁵ Traish AM, Vignozzi L, Simon JA, Goldstein I, Kim NN. Role of Androgens in Female Genitourinary Tissue Structure and Function: Implications in the Genitourinary Syndrome of Menopause. *Sex Med Rev.* oct 2018;6(4):558-71.
- ⁸⁶ Simon J, Braunstein G, Nachtigall L, Utian W, Katz M, Miller S, et al. Testosterone patch increases sexual activity and desire in surgically menopausal women with hypoactive sexual desire disorder. *J Clin Endocrinol Metab.* sept 2005;90(9):5226-33.

- ⁸⁷ Jones A, Hwang DJ, Duke CB, He Y, Siddam A, Miller DD, et al. Nonsteroidal selective androgen receptor modulators enhance female sexual motivation. *J Pharmacol Exp Ther.* août 2010;334(2):439-48.
- ⁸⁸ Wang C, Cunningham G, Dobs A, Iranmanesh A, Matsumoto AM, Snyder PJ, et al. Long-term testosterone gel (AndroGel) treatment maintains beneficial effects on sexual function and mood, lean and fat mass, and bone mineral density in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab.* mai 2004;89(5):2085-98.
- ⁸⁹ Miner JN, Chang W, Chapman MS, Finn PD, Hong MH, López FJ, et al. An orally active selective androgen receptor modulator is efficacious on bone, muscle, and sex function with reduced impact on prostate. *Endocrinology.* janv 2007;148(1):363-73.
- ⁹⁰ Vignozzi L, Cellai I, Santi R, Lombardelli L, Morelli A, Comeglio P, et al. Antiinflammatory effect of androgen receptor activation in human benign prostatic hyperplasia cells. *J Endocrinol.* juill 2012;214(1):31-43.
- ⁹¹ Vignozzi L, Morelli A, Sarchielli E, Comeglio P, Filippi S, Cellai I, et al. Testosterone protects from metabolic syndrome-associated prostate inflammation: an experimental study in rabbit. *J Endocrinol.* janv 2012;212(1):71-84.
- ⁹² Nejishima H, Yamamoto N, Suzuki M, Furuya K, Nagata N, Yamada S. Anti-androgenic effects of S-40542, a novel non-steroidal selective androgen receptor modulator (SARM) for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Prostate.* 1 oct 2012;72(14):1580-7.
- ⁹³ Gao W, Kearbey JD, Nair VA, Chung K, Parlow AF, Miller DD, et al. Comparison of the pharmacological effects of a novel selective androgen receptor modulator, the 5 α -reductase inhibitor finasteride, and the antiandrogen hydroxyflutamide in intact rats: new approach for benign prostate hyperplasia. *Endocrinology.* déc 2004;145(12):5420-8.
- ⁹⁴ Holland J, Bandelow S, Hogervorst E. Testosterone levels and cognition in elderly men: a review. *Maturitas.* août 2011;69(4):322-37.
- ⁹⁵ Moffat SD, Zonderman AB, Metter EJ, Blackman MR, Harman SM, Resnick SM. Longitudinal assessment of serum free testosterone concentration predicts memory performance and cognitive status in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab.* nov 2002;87(11):5001-7.
- ⁹⁶ Akita K, Harada K, Ichihara J, Takata N, Takahashi Y, Saito K. A novel selective androgen receptor modulator, NEP28, is efficacious in muscle and brain without serious side effects on prostate. *Eur J Pharmacol.* 15 nov 2013;720(1-3):107-14.
- ⁹⁷ Hughes VA, Frontera WR, Wood M, Evans WJ, Dallal GE, Roubenoff R, et al. Longitudinal muscle strength changes in older adults: influence of muscle mass, physical activity, and health. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* mai 2001;56(5):B209-217.
- ⁹⁸ Santilli V, Bernetti A, Mangone M, Paoloni M. Clinical definition of sarcopenia. *Clin Cases Miner Bone Metab.* sept 2014;11(3):177-80.

- ⁹⁹ Jones A, Hwang DJ, Narayanan R, Miller DD, Dalton JT. Effects of a novel selective androgen receptor modulator on dexamethasone-induced and hypogonadism-induced muscle atrophy. *Endocrinology*. août 2010;151(8):3706-19.
- ¹⁰⁰ V D, I S, Mr L, F J, Pt S, D V, et al. Enobosarm (GTx-024) Modulates Adult Skeletal Muscle Mass Independently of the Androgen Receptor in the Satellite Cell Lineage. *Endocrinology* [Internet]. déc 2015 [cité 25 mai 2023];156(12). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26393303/>
- ¹⁰¹ Narayanan R, Dalton JT. Androgen Receptor: A Complex Therapeutic Target for Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. 2 déc 2016;8(12):108.
- ¹⁰² Vontela N, Koduri V, Schwartzberg LS, Vidal GA. Selective Androgen Receptor Modulator in a Patient With Hormone-Positive Metastatic Breast Cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. mars 2017;15(3):284-7.
- ¹⁰³ Veru Inc. Randomized Crossover Ph3 to Evaluate Efficacy/Safety of Enobosarm Monotherapy vs Active Control for Treatment of AR+/ER+/HER2- MBC With AR Staining Previously Treated w/Nonsteroidal Aromatase Inhibitor, SERD & CDK 4/6 Inhibitor [Internet]. clinicaltrials.gov; 2023 avr [cité 24 mai 2023]. Report No.: NCT04869943. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04869943>
- ¹⁰⁴ City of Hope Medical Center. A Phase 2 Clinical Trial of the Combination of Pembrolizumab and Selective Androgen Receptor Modulator (SARM) GTX-024 in Patients With Metastatic Androgen Receptor (AR) Positive Triple Negative Breast Cancer (TNBC) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2023 mai [cité 24 mai 2023]. Report No.: NCT02971761. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02971761>
- ¹⁰⁵ Rocha CT, Hoffman EP. Limb-girdle and congenital muscular dystrophies: current diagnostics, management, and emerging technologies. *Curr Neurol Neurosci Rep*. juill 2010;10(4):267-76.
- ¹⁰⁶ Ponnusamy S, Sullivan RD, You D, Zafar N, He Yang C, Thiyagarajan T, et al. Androgen receptor agonists increase lean mass, improve cardiopulmonary functions and extend survival in preclinical models of Duchenne muscular dystrophy. *Hum Mol Genet*. 1 juill 2017;26(13):2526-40.
- ¹⁰⁷ Cozzoli A, Capogrosso RF, Sblendorio VT, Dinardo MM, Jagerschmidt C, Namour F, et al. GLPG0492, a novel selective androgen receptor modulator, improves muscle performance in the exercised-mdx mouse model of muscular dystrophy. *Pharmacol Res*. juin 2013;72:9-24.
- ¹⁰⁸ Luber KM. The definition, prevalence, and risk factors for stress urinary incontinence. *Rev Urol*. 2004;6 Suppl 3(Suppl 3):S3-9.
- ¹⁰⁹ Ponnusamy S, Sullivan RD, Thiyagarajan T, Tillmann H, Getzenberg RH, Narayanan R. Tissue Selective Androgen Receptor Modulators (SARMs) Increase Pelvic Floor Muscle Mass in Ovariectomized Mice. *J Cell Biochem*. mars 2017;118(3):640-6.
- ¹¹⁰ GTx. Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Design, Phase 2 Study to Assess Clinical Activity and Safety of Enobosarm (GTx-024) in Postmenopausal Women With Stress Urinary Incontinence [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 mars [cité 24 mai 2023]. Report No.: NCT03241342. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03241342>

¹¹¹ Writer GS. GTx's Enobosarm Fails Phase II Trial in Stress Urinary Incontinence; Stock Plunges 90%+ [Internet]. GEN - Genetic Engineering and Biotechnology News. 2018 [cité 25 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.genengnews.com/news/gtxs-enobosarm-fails-phase-ii-trial-in-stress-urinary-incontinence-stock-plunges-90/>

¹¹² Crawford J, Prado CMM, Johnston MA, Gralla RJ, Taylor RP, Hancock ML, et al. Study Design and Rationale for the Phase 3 Clinical Development Program of Enobosarm, a Selective Androgen Receptor Modulator, for the Prevention and Treatment of Muscle Wasting in Cancer Patients (POWER Trials). *Curr Oncol Rep.* juin 2016;18(6):37.

¹¹³ GTx. Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Finding Study of the Effect of GTx-024 on Muscle Wasting (Cachexia) in Patients With Cancer [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2014 juin [cité 24 mai 2023]. Report No.: NCT00467844. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00467844>

¹¹⁴ Basaria S, Collins L, Dillon EL, Orwoll K, Storer TW, Miciek R, et al. The safety, pharmacokinetics, and effects of LGD-4033, a novel nonsteroidal oral, selective androgen receptor modulator, in healthy young men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* janv 2013;68(1):87-95.

¹¹⁵ Bhasin S, Storer TW, Berman N, Callegari C, Clevenger B, Phillips J, et al. The effects of supraphysiologic doses of testosterone on muscle size and strength in normal men. *N Engl J Med.* 4 juill 1996;335(1):1-7.

¹¹⁶ Nieschlag E, Vorona E. Doping with anabolic androgenic steroids (AAS): Adverse effects on non-reproductive organs and functions. *Rev Endocr Metab Disord.* sept 2015;16(3):199-211.

¹¹⁷ Thevis M, Schänzer W. Synthetic anabolic agents: steroids and nonsteroidal selective androgen receptor modulators. *Handb Exp Pharmacol.* 2010;(195):99-126.

¹¹⁸ Dobs AS, Boccia RV, Croot CC, Gabrail NY, Dalton JT, Hancock ML, et al. Effects of enobosarm on muscle wasting and physical function in patients with cancer: a double-blind, randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol.* avr 2013;14(4):335-45.

¹¹⁹ Crawford J, Prado CMM, Johnston MA, Gralla RJ, Taylor RP, Hancock ML, et al. Study Design and Rationale for the Phase 3 Clinical Development Program of Enobosarm, a Selective Androgen Receptor Modulator, for the Prevention and Treatment of Muscle Wasting in Cancer Patients (POWER Trials). *Curr Oncol Rep.* juin 2016;18(6):37.

¹²⁰ GTx. Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study of the Effect of GTx-024 on Muscle Wasting in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer on First Line Platinum Plus a Taxane Chemotherapy [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2016 févr [cité 24 mai 2023]. Report No.: NCT01355484. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01355484>

¹²¹ GTx. Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Effect of GTx-024 on Muscle Wasting in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer on First Line Platinum Plus a Non-Taxane Chemotherapy [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2020 oct [cité 24 mai 2023]. Report No.: NCT01355497. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01355497>

¹²² Basaria S, Collins L, Dillon EL, Orwoll K, Storer TW, Miciek R, et al. The safety, pharmacokinetics, and effects of LGD-4033, a novel nonsteroidal oral, selective androgen receptor modulator, in healthy young men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. janv 2013;68(1):87-95.

¹²³ Thevis M, Schänzer W. Synthetic anabolic agents: steroids and nonsteroidal selective androgen receptor modulators. *Handb Exp Pharmacol*. 2010;(195):99-126.

¹²⁴ Rahnama CD, Crosnoe LE, Kim ED. Designer steroids - over-the-counter supplements and their androgenic component: review of an increasing problem. *Andrology*. mars 2015;3(2):150-5.

¹²⁵ Liste des interdictions [Internet]. Agence mondiale antidopage. [cité 25 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.wada-ama.org/fr/liste-des-interdictions>

¹²⁶ Arrêté du 1er juillet 2021 fixant la liste des substances et méthodes dont la détention par le sportif est interdite en application de l'article L. 232-26 du code du sport.

¹²⁷ Kayser B. Ethical Aspects of Doping and Anti-Doping.

¹²⁸ Cannonier, Colin, and William Alan Masters. "The global trade in illegal performance-enhancing substances: An economic perspective." *Performance Enhancement & Health* 3.2 (2014): 73-80).

¹²⁹ Rapport sur les données de contrôle antidopage [Internet]. Agence mondiale antidopage. [cité 25 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.wada-ama.org/fr/ressources/statistiques-antidopage/rapport-sur-les-donnees-de-contrôle-antidopage>

¹³⁰ Suspension de vingt matches confirmée pour Joakim Noah [Internet]. L'Équipe. [cité 25 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.lequipe.fr/Basket/Actualites/Suspension-de-vingt-matches-confirmee-pour-joakim-noah/788203>

¹³¹ AFLD SARMS - Recherche Google [Internet]. [cité 25 mai 2023]. Disponible sur: https://www.google.com/search?q=AFLD+SARMS&rlz=1C5CHFA_enFR893FR895&oq=AFLD+SARMS&aqs=chrome..69j57j69i64.2686j0j4&sourceid=chrome&ie=UTF-8

¹³² SARMS - YouTube [Internet]. [cité 25 mai 2023]. Disponible sur: https://www.youtube.com/results?search_query=SARMS

¹³³ #sarms sur Instagram | Hashtags [Internet]. [cité 25 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.instagram.com/explore/tags/sarms/>

¹³⁴ Hahamyan HA, Vasireddi N, Voos JE, Calcei JG. Social media's impact on widespread SARMS abuse. *The Physician and Sportsmedicine*. 16 mai 2022;0(0):1-3.

¹³⁵ Hahamyan HA, Vasireddi N, Voos JE, Calcei JG. Social media's impact on widespread SARMS abuse. *The Physician and Sportsmedicine*. 16 mai 2022;0(0):1-3.

Nom – Prénoms : LESIAK Sylvain Stanislas Joseph

Titre de la thèse :

***Selective Androgen Receptor Modulators (SARMS):
Avenir thérapeutique et produits dopants***

Résumé de la thèse :

Cette thèse analyse les SARMS, des alternatives thérapeutiques prometteuses pour diverses conditions médicales, en raison de leur sélectivité et leurs effets secondaires moindres. Néanmoins, leur usage dans le dopage pose des problèmes éthiques et de santé publique. La sensibilisation et l'éducation du public sont nécessaires pour minimiser ces risques. Le pharmacien joue un rôle crucial à cet égard. La recherche future doit se concentrer sur l'amélioration de leur sécurité et efficacité.

MOTS CLES

SARMS - ALTERNATIVES THERAPEUTIQUES - RECHERCHE -
DOPAGE - ETHIQUE - SANTE PUBLIQUE -

JURY

Président : Dr Christophe Olivier, Maître de conférences des universités, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

Directeur : Dr Catherine Rabu, Maître de conférences des universités, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

Membres du jury : Dr Flavien Revaillet, Pharmacien d'officine, Saint-Herblain
