

**L'évaluation des risques présentés par la créatine
pour le consommateur - Véracité des allégations
relatives à la performance sportive
ou à l'augmentation de la masse musculaire**

**Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments et rapport du
Comité d'experts spécialisé *Nutrition humaine* (Rapporteur : Docteur Gilbert
Pérès)**

**Opinion of the French Agency for Food Safety and report on the
Assessment of the risks of creatine on the consumer and of the
veracity of the claims relating to sports performance and the
increase of muscle mass.**

Janvier 2001

SOMMAIRE/CONTENTS

I. Rapport	5
II. Avis du 23 janvier 2001	57
III. Report	62
IV. Opinion dated on 23 rd January 2001	100

I. RAPPORT

L'évaluation des risques présentés par la créatine pour le consommateur et véracité des allégations relatives à la performance sportive ou à l'augmentation de la masse musculaire.

Rapporteur : Docteur Gilbert Pérès

Contexte de la demande

La créatine est un supplément largement utilisé dans certains milieux sportifs pour ses effets supposés sur certaines performances ou sur la masse musculaire, alors qu'elle serait sans danger pour la santé.

L'objectif du présent rapport est de répondre aux questions : quelles sont les allégations les plus répandues ? S'agit-il d'une molécule physiologique pour l'organisme humain ? Quels sont ses effets sur les performances et ce, pour quelles quantités ingérées ? Quels effets délétères ont été décrits ? Y a-t-il un risque toxicologique ?

pour finalement préciser quelles allégations reposent sur des faits scientifiquement démontrés, à quelles doses et à quels risques pour la santé, et quelle attitude le monde du sport peut-il avoir vis-à-vis de ce produit ?

1. Introduction : le « phénomène créatine » dans le monde du sport

La créatine est actuellement largement répandue dans le monde du sport et il a pu être avancé qu'environ 50 % des sportifs participant aux jeux olympiques étaient consommateurs réguliers de créatine (Williams *et al.*, 1999).

La supplémentation en créatine serait le fait surtout des culturistes, des lutteurs, des joueurs de tennis, des cyclistes sur route et tout terrain, des rameurs, des sauteurs à ski, des skieurs alpins voire nordiques et de nombreux pratiquants de sports collectifs : rugby, handball, basket-ball, football et hockey sur glace...

Une étude de prévalence a été réalisée auprès des 806 athlètes d'un Collège national de haut niveau des Etats-Unis ; 93 % ont répondu à l'étude ; 28 % reconnaissaient ingérer de la créatine, soit 48 % des hommes et 4 % des femmes (LaBotz et Smith, 1999).

1.1 Présentation de la créatine

La découverte de la créatine et la description de ses fonctions ont été réalisées grâce aux travaux de biochimistes et de physiologistes ; elle est découverte vers les années 1832-1835 grâce à Chevrel ; en 1847, Liebig a rapporté des teneurs en créatine très supérieures dans la viande de renard sauvage, et plus tard, Heintz et Pettenkoffer ont décrit son métabolite, la créatinine ; en 1912 et 1914, Denis et Faulin rapportèrent que l'ingestion de créatine s'accompagnait d'une augmentation importante de son taux dans le muscle de chat. La créatine phosphate a été découverte en 1927- 1929 par Fiske et Subbarow ; son taux diminue lors des contractions musculaires pour retourner à sa valeur initiale lors de la phase de récupération.

Pendant un exercice à haute intensité, l'hydrolyse de l'ATP, en petite quantité dans le muscle, d'où son épuisement rapide et la nécessité d'une régénération immédiate, est au départ tamponnée par la phosphocréatine sous l'action de la créatine kinase (CK). Alors que la phosphocréatine (CrP) est disponible instantanément pour la régénération de l'ATP, la glycolyse anaérobie, avec production de lactate, est induite avec un délai de quelques secondes et la stimulation des phosphorylations oxydatives mitochondriales est encore différée davantage. Mais les réserves de phosphocréatine dans le muscle sont limitées, de telle sorte que pendant un exercice à intensité maximale, la phosphocréatine est épuisée en

environ 10 secondes. S'il est alors possible d'augmenter les réserves musculaires en phosphocréatine et ainsi de reporter sa déplétion, cela pourrait retentir favorablement sur les exercices brefs et intenses.

Par ailleurs, la créatine a un rôle important de molécule-navette, dans la cellule musculaire en particulier, impliquée par exemple dans la filière énergétique aérobie. Mais sa fonction ne paraît pas déterminante des caractéristiques de cette filière, hors états pathologiques (voir article de Bessman et Carpenter, 1985 ; Bessman et Luo, 2000)

L'utilisation en pratique sportive de la créatine paraît relativement récente, à partir des années 1990, avec cependant quelques faits anecdotiques présentés auparavant, et s'accroît très nettement depuis 1995. De nombreuses publications lui ont été consacrées, de niveaux très variés ; le plus souvent elles sont destinées à promouvoir les effets supposés de la créatine.

De nombreuses revues générales sont parues également, avec là aussi des modes de présentation très diverses (Greenhaff, 1995 ; Toler, 1997 ; Mujika et Padia, 1997 ; Clark 1997 et 1998 ; Williams et Branch, 1998 ; Bigard, 1998 ; Demant et Rhodes, 1999 ; Juhn et Tarnopolsky, 1999 ; Feldman, 1999 ; Juhn, 1999 ; Jacobs, 1999 ; Plisk et Kreider, 1999 ; Silber, 1999 ; Williams *et al.*, 1999).

2. Les allégations :

2.1. Elles sont d'autant plus à considérer qu'elles sont véhiculées par des médias dont l'impact est plus significatif. Sheppard *et al.* (2000) ont observé que les magazines populaires étaient la première source d'information (69 %) sur la créatine, comparativement aux médecins (14 %) et aux diététiciens (10 %). Ils avaient aussi noté dans leur enquête, l'utilisation fréquente, avec la créatine, d'autres suppléments anaboliques, aux effets connus sur les performances, mais discutés sur la santé à long terme, en particulier chez l'adulte jeune : protéines, bêta-OH-béta-méthyl-butyrate, androstènedione ou DHEA.

2.2. Provenant de revues, citons quelques allégations :

« *La quatrième dimension. Permet une surcompensation des capacités de force. Résultat : plus 30 % d'énergie explosive* ». (X-trem Creatine B1®).

« *Puissance explosive. Force et performance. Essence du muscle. Gain de puissance et d'endurance. Augmentation phénoménale de rendement* ». (Créatine pure®, société Equilibre Attitude).

« *Force et puissance* » (Société Métrix).

« *Une formulation anabolisante naturelle permettant une prise rapide de masse musculaire. Createk GH3® contient 5 g de pur monohydrate de créatine par mesure à l'action anabolisante démontrée... Createk GH3® apporte 4,5 g de L-arginine par mesure ... car plus de 200 études ont démontré son efficacité comme précurseur de l'hormone de croissance (GH) pour accroître la masse musculaire et réduire la masse grasseuse. 5 mg de sulfate de vanadium et 100 µg de polynicotinate de chrome permettent de moduler la réponse insulinaire. Taurine, sélénium, acides aminés branchés (BCAA) et peptide de glutamine permettent d'accélérer la récupération, de contrôler le dommage oxydatif résultant de l'effort et de reprendre plus rapidement l'entraînement* » (Createk GH3®, MRL).

« *La créatine ... permet rapidement et efficacement d'améliorer la masse et le tonus musculaires et les performances sportives... Les haltérophiles et les bodybuilders utilisent la créatine parce qu'elle améliore la synthèse protéique dans les muscles : une vingtaine d'études réalisées ces dernières années ont démontré que la supplémentation en créatine permet d'accroître la masse musculaire...* » (Creatine Surge®, MRL).

« *Haltérophiles et bodybuilders utilisent la créatine parce qu'elle améliore la synthèse protéique dans les muscles : plusieurs dizaines d'études ont démontré que la supplémentation en créatine permet d'accroître la masse musculaire. La créatine accroît l'endurance, réduit la fatigue associée à l'entraînement et accélère la récupération. Elle est*

particulièrement utile dans tous les sports qui demandent des efforts « explosifs » brefs et intenses (sprint, natation, tennis, football, basketball, etc.). Ce n'est pas un hasard si la quasi totalité de l'élite sportive mondiale a adopté avec enthousiasme la supplémentation en créatine ! » (Creatine monohydrate®).

« Le supplément nutritif idéal pour tous ceux qui pratiquent des sports exigeant des efforts répétés ou de grandes poussées d'énergie » (Creatine Source®).

« La créatine favorise l'augmentation de la masse musculaire, améliore l'endurance, augmente la puissance des muscles, accroît l'énergie... La créatine agit en fournissant de l'eau au muscle, aidant la production de l'énergie musculaire. Prolab® a récemment développé cette molécule révolutionnaire hautement énergétique qui combine les bénéfices de la créatine pure et du pyruvate dans une molécule liée. Cette molécule consiste en 60 % de créatine et 40 % de pyruvate... une augmentation de la force et de gain de taille ... aider à diminuer la rétention d'eau intracellulaire, diminuer les graisses corporelles et augmenter la masse maigre corporelle (creatine pyruvate Prolab®).

« Vraiment, le produit le plus chaud du marché du supplément des sportifs, actuellement c'est la créatine. Une grande variété de personnes, depuis le sportif professionnel jusqu'à l'haltérophile de loisir jusqu'au jeune athlète scolaire ... Il est estimé que 3 sur 4 des athlètes qui ont participé aux derniers jeux olympiques prenaient de la créatine... Les utilisateurs de créatine notent une augmentation dans leur niveau de force et dans le développement de leurs tissus musculaires. Ce supplément, sans danger, est devenu le plus populaire dans tous les domaines sportifs » (Optimum creatine monohydrate®).

« Un produit naturel vous permettant d'obtenir des gains de masse musculaire comparables à ceux obtenus par les stéroïdes anabolisants » (Creatine Pro 4®).

« La créatine, précurseur au carburant bioénergétique, réapprovisionne dans le muscle le niveau d'ATP lors des contractions maximales » (Weider).

« Ce nutriment, ...est considéré sans aucun doute aujourd'hui comme l'alternative naturelle la plus efficace aux anabolisants. Pourquoi ? ...il a été scientifiquement démontré qu'un apport quotidien important en créatine, de l'ordre de 10 à 20 g permettait, à l'instar des produits stéroïdiens, d'accroître fortement le volume cellulaire intramusculaire par un phénomène dit de surcompensation osmotique. Résultat : la synthèse des protéines est stimulée (anabolisme) et l'élimination naturelle normale des acides aminés présents dans le muscle est réduite (anticatabolisme). La croissance musculaire est ainsi stimulée beaucoup plus rapidement et plus efficacement que d'ordinaire et ce sans aucun danger pour l'utilisateur de créatine. La deuxième raison ... est que la teneur des muscles en cette substance détermine pour une grande part la durée pendant laquelle un muscle peut être soumis à un effort maximum... Il est compréhensible que le corps ait besoin pour faire face à des entraînements intensifs et répétés d'une supplémentation massive en cette substance si l'on souhaite optimiser ses performances physiques. C'est pourquoi il devient possible lorsqu'on absorbe de la créatine de décupler son énergie et sa force pure dans des proportions incroyables. Certains bodybuilders parlent d'une augmentation de 20 à 30 % de leur maxi en à peine 15 jours ! ...récupérer plus facilement et surtout activer au maximum la réparation et la construction musculaire » (Mega Creatine fuel®).

« Toutes les études universitaires sont unanimes et concluantes : la créatine... est vraiment digne d'intérêt pour l'exercice en général et le bodybuilding en particulier. En effet cette substance, naturellement produite par l'organisme, totalement dépourvue d'effets secondaires, permet à un bodybuilder ...consommée en plus de son alimentation, à la fois :

- d'augmenter de façon spectaculaire son énergie et sa force pure... ;*
- de réduire considérablement son temps de récupération entre les séries et les périodes d'entraînement ;*
- d'accroître en un temps record sa masse musculaire sèche comme aucune autre préparation (surtout si la prise de créatine s'accompagne d'une consommation de Whey protein !).*

Ainsi, le monohydrate pur de créatine de Muscle Beach®, ... doit absolument être intégré à

vosre préparation sportive si vous voulez métamorphoser votre corps en un temps record et dans des proportions hors du commun » (creatine powder[®], Muscle Beach[®]).

« Gagner du volume, gain musculaire rapide, augmentation rapide de la masse musculaire, gain de force et d'endurance, amélioration de la récupération pendant et après l'effort » (puissance explosive 100 % créatine pure[®], Equilibre Attitude).

« Créatine explosion. Aujourd'hui Optimal Creatine Transport System[®], tablettes, combine plus de 5000 mg de pure créatine monohydrate par dose avec un complexe spécial d'hydrates de carbone. Lorsque vous croquez les tablettes, vous libérez les hydrates de carbone qui auront pour action de créer un pic temporaire d'insuline ... qui favorisera l'assimilation et la rétention d'une quantité supérieure de créatine et de glucose à l'intérieur du muscle. C'est précisément cet effet de volumisation cellulaire qui permettra un gain de masse musculaire maigre plus important que celui obtenu avec la créatine ordinaire (Optimal Creatine Transport System[®], Genetic Technologies International).

« Pure creatine[®]. La force à l'état pur ! Saturez vos muscles de pure créatine ! Le nouveau produit précurseur de la production d'énergie (ATP), de la force et de la récupération musculaire ! Pure créatine vous aide à augmenter votre rendement musculaire (intensité, force et durée) et ralentit la formation d'acide lactique et d'ammoniaque (évite les phénomènes de crampes »). (pure creatine[®], Olymp sport).

« Le monohydrate de créatine avec son système de transport high-tech et ses substances nutritives spéciales composées de sulfate de vanadyl, de taurine, de zinc, de minéraux et de vitamines pour obtenir jusqu'à 5 kg de masse musculaire supplémentaire en 4 à 6 semaines » (Creamass[®]).

« Préparation high-tech pour la préparation musculaire : sterol/prehormon, pyruvate, HMB, DHEA, androstedion, mélatonine... Ces pré hormones ne provoquent pas d'effet secondaire dangereux, ils font partie des suppléments les plus demandés aux USA. Ce sont les meilleurs produits recherchés par les sportifs professionnels et les plus demandés en tant que supplément alternatif aux stéroïdes » (Nutri search[®], the functional food company).

« Avantages : aucun élément ou additif, résultat prouvé scientifiquement, les tests révèlent une augmentation du rendement de 5 à 7 %. Utilisation légale, ne contrevient pas à l'éthique sportive, n'est interdit par aucun organisme sportif » (creatine Source[®]).

Il faut noter que ces allégations figurent dans des revues parues en France en 1999.

En 2000, les allégations évoluent :

« favorise une amélioration de la force et de la puissance musculaire ainsi que la capacité de récupérer plus vite entre les séances d'entraînement. En permettant une forte hydratation cellulaire, condition requise pour l'anabolisme protidique, pro pure créatine[®] déclenche une augmentation rapide de la masse musculaire ».

Créastim[®] : stimule la production naturelle de créatine, l'effet turbo.

« L'effet de la créatine n'est plus à démontrer : prise avant l'effort, elle permet la libération d'énergie, de puissance top niveau ».

« Mais la meilleure des créatines reste celle que votre organisme produit... la meilleure... et à son meilleur dosage ! Ainsi, Creastim[®] apporte les acides aminés L-arginine, L-glycine, L-méthionine, essentiels pour stimuler la production endogène interne de créatine... Creastim[®] favorise également l'efficacité musculaire et la recharge optimale des fonctions de conduction de l'influx nerveux et de gestion du stress... (Creastim[®], nutrition 21).

« Les synergies créées par Cell-tech[®] avec 75 g de dextrose de qualité pharmaceutique, 200 mg d'acide lipoïque et 10 g de créatine génèrent une réponse anabolisante optimale » (Cell-tech[®], muscle tech).

« Les effets de la créatine sur l'athlète sont multiples... hausse des niveaux d'ATP et l'augmentation du volume des fibres musculaires ainsi que de leur force contractile »... (chemical pure creatine[®], chemical nutrition, Mr.Olympia).

« Stimulateurs de la croissance cellulaire, créatine... fait augmenter très considérablement le

volume musculaire, contribuant ainsi à un remarquable gain de force et de poids musculaire. Plus de puissance, plus d'énergie à l'entraînement » (creatine, Tropicana).

« Cell-tech® est 880 % plus efficace que la créatine. Lors d'une récente étude clinique comparative, on a confronté les propriétés de Cell-tech® avec celles de la créatine. Les athlètes supplémentés avec cell-tech® avaient pris 880 % plus de masse musculaire que ceux qui avaient utilisé la créatine monohydrate. L'incroyable formule de cell-tech® allie 10 g de créatine monohydrate pure à exactement 75 g de dextrose de qualité pharmaceutique et 200 mg d'acide alpha-lipoïque, substance qui potentialise l'action de l'insuline. Cell-tech® contient aussi d'autres nutriments clés, agissant en synergie pour optimiser l'assimilation de créatine par les cellules musculaires et induire un formidable gain de volume, force et puissance. L'athlète employant cell-tech® expérimente une étonnante progression. Certains arrivent à prendre 5 kg de masse en seulement une semaine ! Essayez Cell-tech® et consultez votre glace ! » (Cell-tech®, muscle-tech).

« Le pack ultra croissance®, un kit complet d'avant garde qui stimule l'anabolisme de façon spectaculaire. Créatine supragen + 2 prométabol + pur ou/et protéine +... La créatine augmente la taille et la force musculaires » (pure explosive creatine®, supragenix).

« Les recherches ont démontré que les suppléments de créatine permettent d'augmenter la force musculaire, de retarder la fatigue, de faciliter la récupération, de diminuer la production de lactate et d'ammoniaque et d'accroître la synthèse protéique ainsi que la masse musculaire. Résultat : force, explosion musculaire, récupération, retard de la fatigue, performance » (mega creatine fuel®, Tweenlab).

« Comme les cellules musculaires peuvent stocker une quantité non négligeable de créatine, un apport supplémentaire permet aux muscles d'en emmagasiner jusqu'à 50 % de plus (creatine®, new body).

« Vous voulez augmenter l'ensemble de vos performances ? Une étude récente ... la prise de créatine durant 5 jours seulement chez des athlètes de haut niveau, permet d'accroître à la fois l'ensemble des performances ainsi que la VO₂max (c'est à dire la capacité aérobie). Et ceci s'applique à tous les sports d'équipe : tennis, cyclisme, course à pied, football... La formule gélule ... est recommandée pour la recherche de performances dans les efforts de type aérobie » (creatine, Supragen).

Ces allégations sont parues dans les revues Flex (Jo Weiders), Jo Weiders Muscle et Fitness, Body fitness, revue d'exercice et nutrition, et le Monde du Muscle.

« Aucun effet secondaire n'est noté lors de la prise de créatine. »

« Le prix d'une baguette de pain, les effets d'un bâton de dynamite. 100 jours de charge. Gain de masse musculaire, prise de force rapide, augmente l'endurance, améliore la récupération musculaire. La créatine pure, puissance explosive » (high-tech nutrition, Equilibre Attitude).

« Prendre la dose adéquate. Les muscles ne sont pas naturellement chargés autant qu'ils le devraient en créatine » (Equilibre Attitude, catalogue N°1 de la nutrition sportive).

Plusieurs livres sont consacrés à la créatine (Colgan, 1997 ; Passwater, 1997 ; Sahelian et Tuttle, 1998a et b ; Burke, 1999). Tous sont nord-américains.

Dans « Creatine Nature's Muscle Builder » (Sahelian et Tuttle, 1998) : « les sprinters trouvent que la créatine booste leur vitesse, tout en augmentant leur endurance... Francis Benfatto a toujours eu une taille supérieure. La créatine l'aide ... à ciseler sa masse musculaire à la perfection... Jo Lazzaro gagna 7 livres de muscle pendant une année de prise de créatine, comparé au gain annuel de 1 ou 2 livres qu'il prenait auparavant... Les améliorations que la créatine apporta au physique de Marlin Duncants furent beaucoup plus rapides et plus visibles parce qu'elle était végétarienne... L'entraîneur d'haltérophilie, Court Elder, dit que ses tireurs bénéficièrent de gains impressionnants de force et de puissance après seulement deux semaines de supplémentation en créatine, les tireurs d'arts martiaux ont découvert que la créatine boostait l'explosivité de leurs actions, leur permettant de

réaliser des combinaisons plus rapides de mouvements de punch et de keek... La créatine construit de la force, de l'endurance et de la confiance en soi chez les personnes de tous âges, y compris âgées... Les cyclistes trouvent que la puissance, la vitesse et l'endurance qu'ils obtiennent à partir de la créatine les rend capables de gagner de précieuses secondes sur leur temps de course... Parce que la créatine apporte une source de longue durée comme carburant pour les mouvements musculaires, les boxeurs maintiennent une force plus combattante pendant leur match... Marlin Duncants a montré des progrès énormes dans la définition et la vascularité pendant qu'elle a utilisé la créatine... La puissance explosive des nageurs, obtenue à partir de la créatine, leur donne un avantage en compétition... Les joueurs de tennis trouvent que la créatine augmente leur endurance tout en réduisant leur temps de réaction. »

« Volumisation cellulaire : pour un gain musculaire rapide... Plus la cellule va se remplir d'eau, plus elle va attirer d'acides aminés. Cela se traduit par une stimulation de l'anabolisme. C'est ce que les chercheurs nomment la volumisation cellulaire. Cette volumisation est tout à fait compréhensible. Si la cellule se remplit d'eau, elle risque de trop grossir et finir par éclater. Afin de ne pas éclater, elle doit renforcer sa structure : un phénomène d'anabolisme puissant est déclenché... la cellule se met à pomper des acides aminés à une vitesse accélérée. Ce sont ces acides aminés qui vont induire une croissance musculaire durable. La créatine et la glutamine ne s'arrêtent pourtant pas là. Ces deux nutriments vont, une fois dans la cellule, stimuler l'anabolisme des protéines en dehors de toute volumisation cellulaire... ».

« Créatine et masse musculaire... Les auteurs de cette étude rappellent que la créatine a un effet anabolisant direct sur les muscles, ce qui explique de tels gains. »

« Créatine et force. Il n'y a pas que les médecins du sport américains qui s'intéressent aux effets de la créatine. Après s'être longtemps consacrés aux effets des anabolisants stéroïdiens sur les muscles, des anciens chercheurs soviétiques se sont reconvertis dans l'étude des produits plus naturels... dans un Institut de Recherche sur la performance en Lituanie... ils ont utilisé la créatine de chez Ultimate Nutrition®.

« La créatine est sans danger...»

Plusieurs sites Internet, en particulier nord-américains vendent par correspondance des produits de nutrition du sport, en particulier de la créatine. Ils avancent bien sûr les allégations les plus variées...

A l'opposé, certains représentants institutionnels reconnus et référents du monde du sport, médecins ou scientifiques, présentent la créatine à des sportifs de haut niveau comme n'ayant aucun effet sur une quelconque performance. D'autres avancent quelques effets mais émettent des doutes sur son innocuité, en particulier pour celle acquise par V.P.C., à l'étranger. Les entraîneurs et les sportifs interrogés nous ont déclaré être perplexes et ne pas comprendre. La vente de créatine est en effet autorisée voire en libre accès dans plusieurs pays européens ou aux USA (mais c'est aussi le cas de la mélatonine, du DHEA, voire de la GH ou de l'EPO).

3. Origine et métabolisme de la créatine

3.1. Statut dans l'organisme

L'organisme contient environ 120 g de créatine pour un poids de l'homme adulte de 70 kg ; 95 % environ de la créatine (Cr) corporelle est stockée dans les muscles squelettiques. Environ les deux-tiers sont liés à un phosphate sous forme de créatine phosphate (CrP), le tiers restant étant sous forme libre. La teneur en Cr des muscles varie selon leur typologie, avec des fibres musculaires blanches, phasiques de type 2A ou 2B contenant environ 30 % de plus de PCr que les muscles rouges lents, toniques de type 1, oxydatifs (Clark *et al.*, 1996b). La teneur est en moyenne de 4 g.kg⁻¹ de muscle frais, soit 30 mmol.kg⁻¹. Exprimée en poids de muscle sec, la teneur est d'environ 4 fois supérieure, le muscle contenant

environ $\frac{3}{4}$ d'eau, soit 120 mmol de Cr par kg de muscle sec.

Il est à noter que cette teneur paraît bien régulée puisque, même chez les végétariens voire végétaliens, très faibles consommateurs de produits carnés, la teneur est de l'ordre de 120 mmol.kg⁻¹ muscle sec (Harris *et al.*, 1992). Il existe une certaine variabilité interindividuelle des teneurs, avec cependant un plafond, même lors de supplémentation (voir plus loin) ne dépassant pas, en moyenne, 160 mmol.kg⁻¹ muscle sec (Williams *et al.*, 1999).

3.2. Métabolisme de la créatine dans l'organisme

3.2.1 Synthèse endogène. L'organisme humain est capable d'une synthèse endogène de Cr, assurée au niveau du foie, des reins et du pancréas (Walker, 1979). Dans l'organisme humain, cette synthèse de Cr se fait à partir de trois acides aminés, dont deux essentiels, la glycine, l'arginine et la méthionine. Un groupe amidine est transféré de l'arginine à la glycine pour former de l'acide guanidinoacétique. Cette réaction est suivie par le transfert d'un groupe méthyl de la S-adénosyl méthionine à cet acide pour former de la Cr. La synthèse de la Cr semble contrôlée plus par l'activité de l'amidinotransférase que par celle de la méthyltransférase.

Il faut noter que l'arginine et surtout la méthionine sont impliquées dans de nombreuses réactions de l'organisme, mais habituellement apportées en quantité suffisante par l'alimentation.

La synthèse endogène de Cr est ajustable, sous l'effet de nombreux facteurs. En particulier lorsque la disponibilité alimentaire de Cr est faible, elle est capable d'y suppléer, de telle sorte que les teneurs en Cr dans l'organisme sont maintenues avec une augmentation ou une diminution de l'activité de l'amidinotransférase hépatique.

Chez la personne dont l'alimentation est équilibrée et diversifiée et respecte les recommandations d'apports nutritionnels conseillés (ANC, 2000), en particulier en protéines, lipides et glucides, la synthèse endogène représente à peu près la moitié de la Cr nécessaire à l'organisme par jour, le reste étant apporté par l'alimentation.

3.2.2. Apports alimentaires

Ils varient considérablement si l'équilibre alimentaire n'est pas respecté, presque nuls chez les végétaliens ; la Cr provient alors entièrement de la synthèse endogène (Greenhaff, 1997a) et aucune carence ni même pré-carence n'a été décrite ; les taux intramusculaires de Cr sont dans les limites des valeurs décrites pour le reste de la population. Par contre, chez l'individu qui respecte les ANC en protéines, soit environ 1g.kg⁻¹.j⁻¹, 0,5 à 1 g de Cr par jour proviennent de cette alimentation. Une telle différence réside dans les teneurs très variées en Cr des aliments, 4 à 6 g.kg⁻¹ de bœuf, de porc ou de poisson (hareng, saumon, thon). Le lait par contre ne contient que 0,1 g.L⁻¹ de Cr.

Le biodisponibilité de la Cr est très élevée. L'absorption intestinale de la Cr ingérée est à peu près totale telle quelle, la Cr n'étant pas modifiée par les sécrétions acides ou enzymatiques digestives (Harris *et al.*, 1992).

3.2.3. Métabolisme dans l'organisme

Après son absorption intestinale, la Cr plasmatique est captée par de nombreux organes mais plus particulièrement par le muscle squelettique ; elle s'y trouve en teneur élevée. Le transport intracellulaire de la Cr relève de deux mécanismes permettant sa pénétration contre un gradient de concentration, avec des récepteurs membranaires $\beta 2$ et l'activité d'une Na-K ATPase :

- a) le transport transmembranaire fait intervenir un transporteur Na dépendant (Clark *et al.*, 1996b), au niveau de sites membranaires spécifiques de la Cr (Greenhaff, 1997b) ;
- b) la captation de la Cr par le tissu musculaire serait également sous l'influence de l'insuline ;

son augmentation plasmatique, par exemple après l'ingestion de glucose, s'accompagne d'une augmentation de la captation de Cr par le muscle.

La transformation de la Cr en phosphocréatine (PCr) ou sa liaison à d'autres composants intracellulaires favorisent sa rétention, la PCr ne pouvant quitter habituellement la cellule (Walker, 1979).

L'entrée de Cr dans la cellule s'accompagne aussi d'un transfert d'eau, d'où un rôle osmotique probable et important de la Cr.

3.2.4. Dégradation, excrétion

Chez l'Homme, la PCr est transformée de façon réversible, en présence de créatine kinase (CK), en Cr et de façon irréversible en créatinine au niveau du muscle même et proportionnellement à sa masse. La créatinine passe dans le courant plasmatique pour être excrétée dans l'urine. Environ 1,7 à 2,5 % de la Cr totale est excrétée chaque jour sous forme de créatinine urinaire, voire au niveau sudoral lors de forts débits sudoraux, avec une forte variabilité interindividuelle en fonction de la masse musculaire (MM) ; c'est l'un des moyens de son évaluation.

L'exercice physique s'accompagne d'une augmentation modérée de la créatininurie des 24 heures (Kargotich *et al.*, 1997), ceci bien sûr en dehors de toute condition pathologique.

Lors d'exercices de longue durée ou répétés et d'intensité élevée, la PCr est transformée en Cr et rapidement resynthétisée en PCr. Il s'agit des mêmes molécules qui sont réutilisées de nombreuses fois et, dans de tels exercices, le bilan d'utilisation de la Cr, lors des déphosphorylations - rephosphorylations successives serait d'1 kg environ de Cr. Il s'agit donc d'une réaction remarquablement réversible ; en effet, l'estimation actuelle de la dégradation irréversible qui se produit lors de telles réactions est très faible, de l'ordre du gramme (Williams *et al.*, 1999).

3.2.5. Besoins et ANC en créatine

Du fait de l'excrétion urinaire de créatinine, de l'ordre de 2 g.j⁻¹ pour un homme de 70 kg, d'un taux de renouvellement d'environ 1,6 %.j⁻¹ du pool de Cr totale (Balsom *et al.*, 1995 et Williams *et al.*, 1999) et en raison des dégradations protéiques supplémentaires chez le sportif, environ 2 g.j⁻¹ sont nécessaires pour la population générale et environ 1 à 2 g.j⁻¹ en plus pour le sportif de forte masse musculaire lors d'entraînements intenses.

Mais il n'existe pas d'ANC en Cr, puisqu'elle peut être synthétisée par l'organisme, selon des mécanismes ajustables, répondant parfaitement chez l'Homme sain, aux besoins.

Cela est d'autant plus vrai que la population sportive, en particulier celle de force ou de développement de la MM, encore plus que celle générale, bénéficie d'apports en protéines respectant toujours les ANC, voire même les dépassant souvent largement.

3.2.6. Fonctions métaboliques de la créatine

3.2.6.1. Filière énergétique. Les contractions musculaires ont pour support le glissement des myofilaments d'actine entre ceux de myosine avec transformation d'énergie chimique provenant de l'ATP sarcoplasmique en énergie mécanique et thermique, sous l'effet de l'activité ATPasique de la myosine. L'ATP, seule molécule utilisée par les myofilaments, est en faible concentration dans le muscle, ne permettant que quelques secondes d'exercice. L'ATP doit être immédiatement resynthétisée à partir de l'ADP formée. La PCr, 3 à 4 fois plus abondante que l'ATP dans le muscle, va permettre, très rapidement et à un fort débit, dès le début de l'exercice, cette resynthèse de l'ADP en ATP en fournissant un phosphate riche en énergie en présence de la CK.

La créatine devra être resynthétisée en phosphocréatine. La réaction :PCr + ADP donne Cr + ATP est réversible. L'ATP aura été resynthétisée par les autres filières énergétiques, anaérobie lactique ou, plus habituellement, aérobie, oxydation du glucose et des acides gras.

La PCr a donc avant tout une fonction de source d'énergie avec l'avantage considérable de sa disponibilité presque immédiate pour des exercices de très haute intensité, mais en contrepartie de brève durée, les réserves de PCr étant faibles ; elles ne couvrent que les exercices d'une dizaine de secondes, ou bien les changements rapides de puissance, relayés ensuite, à une intensité plus faible, par les autres filières. La PCr est très utile pour l'exercice, à son tout début, s'il est de très forte intensité mais de façon très brève et transitoire. La PCr sert aussi de molécule porteuse d'énergie, voire signal, entre de nombreux sites intracellulaires, sans qu'il ait été démontré que ces activités dépendaient de la concentration en Cr cellulaire, au-delà d'une teneur de référence, habituellement rencontrée dans les cellules et leur organites et milieu (Wyss et Kaddurah, 2000).

L'accumulation d'ADP dans le muscle peut avoir un effet inhibiteur sur la contraction musculaire comme d'un certain nombre de réactions chimiques. La PCr a alors une fonction de tampon de cette ADP qu'elle transforme en ATP : $\text{Cr}^{2-}\text{P} + \text{ADP}^{3-} + \text{H}^+$ donne $\text{ATP}^{4-} + \text{Cr}$.

3.2.6.2 Rôle tampon acido-basique. La Cr a aussi un rôle tampon des ions hydrogènes H^+ dans le muscle ; pendant la contraction musculaire, l'hydrolyse de l'ATP s'accompagne, avec la mise en jeu des pompes calcium et sodium, de libération de protons qui sont captés lors de la resynthèse de l'ATP selon la réaction : $\text{H}^+ + \text{ADP} + \text{PCr}$ donne, de façon réversible, $\text{ATP} + \text{Cr}$.

Lors d'exercices anaérobies lactiques, la diminution de l'intensité d'exercice pourrait être due à l'apparition d'ions H^+ , inhibiteurs de l'activité d'enzymes allostériques (PFK), que leur tamponnement par la PCr permettrait de reporter. Cela semble limité aux exercices de haute intensité.

3.2.6.3. Rôle osmotique et sur la synthèse protéique. D'autres fonctions ont été attribuées à la créatine chez l'Homme sain. Lors de sa pénétration dans la cellule avec augmentation de la pression osmotique, il s'ensuit un appel d'eau vers la cellule, d'où une rétention d'eau intracellulaire. L'hypothèse a été émise que la Cr pourrait être un signal pour stimuler la synthèse protéique du fait de cette augmentation de l'eau intracellulaire (Kreider, 1998a et b ; Vandenberghe *et al.*, 1997a ; Ziegenfuss *et al.*, 1997) (voir § 5.2.).

3.2.6.4 En pathologie. L'administration de créatine, à titre thérapeutique, a actuellement des effets intéressants démontrés dans les anomalies de sa synthèse, d'origine génétique, ainsi que dans différentes pathologies.

Cela sort du cadre de cette étude.

4. Modalités de la supplémentation en créatine

4.1. Intérêt théorique. Si la PCr est en concentration 3 à 5 fois supérieure à celle d'ATP dans le muscle, en fait, en termes d'énergie disponible, elle est plusieurs centaines de fois moindre que celle provenant des réserves de glycogène musculaire et plusieurs milliers de fois inférieure à celle des triglycérides dans l'organisme. Donc, les réserves énergétiques en Cr sont en théorie peu intéressantes par rapport à celles d'autres substrats. Mais tout son intérêt réside dans sa disponibilité presque immédiate en début d'exercice par rapport aux autres substrats énergétiques dont la disponibilité est différée, mais aussi dont le débit maximal de libération d'énergie est moindre.

La PCr sert d'énergie navette entre de nombreux sites cellulaires, ce qui élargit son champ d'intérêt sans qu'il soit cependant démontré que ce rôle soit limitant des réactions impliquées (voir ci-dessus).

4.2 Créatine du commerce. Elle est sous forme de monohydrate, pratiquement toujours, avec l'allégation de la meilleure efficacité, plus que sous forme de citrate. Elle est présentée sous forme de poudre, de tablettes, de gel, de sirop, de boisson, de gommes à mâcher ou de bonbons. Quelques **allégations font mention d'une efficacité plus grande de la poudre pour les sports de force et des tablettes pour le sport d'endurance, sans**

qu'aucun travail scientifique n'ait apporté une quelconque justification à ces différences avancées.

La créatine est soit seule, soit associée à des glucides avec la justification vérifiée d'une meilleure pénétration intracellulaire (voir plus loin), ou bien avec des protéines, des vitamines, des sels minéraux, des acides aminés, ainsi que parfois avec des extraits d'herbe ou d'autres produits phytochimiques.

Si la créatine était initialement obtenue par extraction de la viande de bœuf, actuellement les suppléments en Cr sont produits par synthèse chimique en Amérique du Nord, en Asie et en Europe (Williams *et al.*, 1999). Si la synthèse de la Cr peut être réalisée à peu près totalement, cependant il est habituel d'utiliser un autre composant musculaire, la sarcosine comme matériel initial pour cette synthèse ou bien le cyanamide. Dans tous les cas, la purification du matériel initial est nécessaire, au risque de la présence de contaminants à la toxicité (et pour quelles quantités ?) mal définie.

Si la prise orale est la plus fréquente, la perfusion de Cr est possible, en particulier réalisée pour raison médicale, en chirurgie cardiaque, comme cardioplégique, par exemple en Italie avec le produit Neoton® (Searle Farmaceutici) 0,5, 1 et 5 g, à doses de 5 à 10 g par jour. Très peu d'études semblent avoir concerné les effets de la perfusion de Cr sur les performances physiques ou l'entraînement (Clark, 1996).

Les contrôles de qualités, réalisés pour vérifier la pureté du monohydrate de Cr, font appel aux techniques d'analyse chimique performantes telles que la chromatographie liquide (HPLC) ou l'électrophorèse capillaire de haute performance, la détection par fluorescence ou diverses méthodes de quantification chimique humide.

L'étiquetage devrait mentionner bien sûr les ingrédients tout comme la pureté et les techniques de vérification. Or actuellement, aucun Etat ne semble avoir mis en place un système de contrôle et de sécurité pour la Cr. Cependant, la plupart des producteurs s'astreindraient à de telles vérifications. Cela signifie que l'étiquetage peut être insuffisant et la qualité du produit sujette à caution quand le producteur n'est pas parfaitement identifié, avec une vérification des pouvoirs publics ou la possibilité d'obtenir des informations précises sur le contrôle de qualité par le fabricant.

Plisk et Kreider (1999) ont formulé une demande de recommandations pour obtenir un contrôle de qualité lors de la mise en vente de suppléments de Cr : *« le produit devrait pouvoir être manufacturé avec la possibilité d'une inspection par la FDA des Etats-Unis, compatible avec les bonnes pratiques courantes de productions pharmaceutiques, lesquelles couvrent toute la chaîne de production de médicaments et de produits particuliers, depuis leur synthèse jusqu'à la mise sur le marché, passant par tous les stades de fabrication, d'emballage, d'étiquetage et de mise en vente. Bien sûr, le produit doit également être en accord avec les pratiques de production des suppléments nutritionnels. Le certificat d'analyse doit provenir non pas du distributeur ou de l'importateur mais du producteur lui-même qui doit être parfaitement identifié, avec une traçabilité parfaite. Même si cela n'est pas obligatoire, le vendeur aurait tout intérêt à apporter un certain nombre d'indications pour assurer la crédibilité du produit : son aspect, les analyses réalisées par HPLC ou HPCE, la densité, la taille des grains, les possibilités de contamination microbiologique pathogène, la présence de métaux lourds et poisons, l'importance et la teneur des résidus secs et le contenu en humidité et les résidus en matériaux inorganiques »*. D'après Plisk et Kreider, *« les producteurs respectables qui adhèrent au standard industriel n'hésitent pas à fournir ces informations ainsi que la liste de leurs distributeurs et vendeurs »*.

Cet aspect est particulièrement important. Le mode de distribution à travers les frontières de la Cr s'est parfois accompagnée de la diffusion de produits dont l'étiquetage et la provenance sont mal précisés.

4.3. Protocole de supplémentation

La teneur en créatine des aliments étant relativement faible, l'ingestion d'une quantité supérieure de Cr devrait s'accompagner d'une ingestion augmentée de poisson ou de viande de plusieurs centaines de grammes, voire jusqu'à 2 kg pendant la période de charge. Elle est estimée à $0,3 \text{ g.kg}^{-1}$ de poids corporel, soit environ 20 à 30 g.j^{-1} répartis en au moins 4 prises égales dans la journée, de 5 à 7 g dissous dans environ 250 mL de boisson, prises répartie tôt le matin, à midi, l'après-midi et le soir pendant une période de 5 à 7 jours.

Ensuite pendant des semaines voire des mois, la dose d'entretien est de $0,03 \text{ g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$, soit environ 2 à 3 g.j^{-1} (Hultman *et al.*, 1996). Jusqu'à 5 g.j^{-1} sont parfois conseillés en période de maintien : la presque totalité est absorbée et la quantité ingérée en excès, non fixée dans le muscle, est rejetée dans les urines. **Il faut noter qu'à partir de 3 g.j^{-1} ou plus, il s'agit bien d'une supplémentation, largement au-delà des besoins. Pour 2 ou 3 g.j^{-1} , l'intérêt de la supplémentation est très discutable, puisque le surcroît d'apport est faible. La créatine ingérée s'ajoute à celle de l'alimentation mais remplace celle synthétisée par l'organisme humain qui est alors inhibée. Le bénéfice est alors très faible, pour le sportif du moins... Le bénéfice est alors très faible, pour le sportif du moins... C'est probablement pour cette raison que, d'après Smith *et al.* (2000), la majorité des sportifs («78»%) ne savent pas quelle quantité de créatine ils ingèrent (12/22) ou prennent plus que la dose recommandée (5/22).**

La phase de charge peut être plus progressive avec un apport de 3 g.j^{-1} pendant un mois (Hultman *et al.*, 1996) avec des effets proches décrits.

Bien sûr pour être plus précis, la dose devrait être rapportée au kg de masse musculaire.

4.4. Cinétique de la créatine ingérée

L'absorption intestinale de suppléments de Cr est totale, avec l'absence d'augmentation de la Cr ou de la créatinine dans les selles à la suite de la supplémentation (Williams *et al.*, 1999).

Le pic plasmatique de Cr apparaît dans l'heure qui suit son ingestion et, pour maintenir un pic suffisant pour une bonne pénétration intracellulaire, il est recommandé la répétition d'ingestion en quantités suffisantes, 4 à 5 fois par jour pendant la phase de charge (Harris *et al.*, 1992). Il faut noter que Greenhaff (1997a) estimait que plus de 20 g.j^{-1} au-delà de 5 jours « *n'avait aucun effet bénéfique supplémentaire et était plutôt dévastateur pour le portefeuille* » !

En quelques heures après le pic, la Cr est épurée du secteur plasmatique.

En début de phase de charge, une diminution de la diurèse ($-0,6 \text{ L.j}^{-1}$ environ) est notée les 2-3 premiers jours, témoin d'une rétention d'eau. Cela est confirmé par l'augmentation du poids corporel (voir § 5.1.).

Les teneurs intramusculaires ont été évaluées par ponction-biopsie ou par résonance magnétique nucléaire ou par spectroscopie au phosphore 31 (Kreis *et al.*, 1997).

En période de charge, une partie seulement de la Cr est retenue et dès le premier jour, 25 à 40 % se retrouvent dans les urines et au troisième ou cinquième jour, 48,5 à 68 %, donc la moitié ou plus (Harris *et al.*, 1992 ; Maganaris et Maughan, 1998).

La supplémentation aiguë en Cr s'accompagne d'une augmentation de la concentration urinaire, de près de 90 fois, avec une clairance augmentée de 26,1 fois, soit 60 % de la Cr ingérée (Poortmans *et al.*, 1997). Par ailleurs, aucune différence significative n'est notée dans les niveaux de créatininurie ou de clairance de la créatinine les premiers jours de charge.

Lors de supplémentation en Cr, la synthèse endogène diminue très nettement (Walker, 1979) mais ceci serait tout à fait réversible (Greenhaff, 1995) dans les 4 semaines suivant

l'arrêt de la supplémentation. Cela semblerait passer par une inhibition de l'activité de l'amidinotransférase, qui contrôle plus particulièrement la biosynthèse de la Cr, plus que la méthyltransférase.

Le retour de la Cr musculaire à son niveau initial, après arrêt de la supplémentation, est un phénomène très lent, en 4 à 5 semaines, avec sa transformation en créatinine.

4.5. Supplémentation en créatine, stockage et teneur musculaire (tableau 1)

Tableau 1. Variation de la teneur en créatine musculaire sous supplémentation en créatine (d'après Williams *et al.*, 1999)

Auteurs	Année	Nombre	Population	Résultats
Harris <i>et al.</i>	1992	12	Hommes (H)	20 % augm * TCr
		5	Femmes (F)	36 % augm PCr
Greenhaff <i>et al.</i>	1993a	10	H	20 % augm PCr
		2	F	11 % augm PCr
Greenhaff <i>et al.</i>	1994a	8	H	15 % augm TCr
Balsom <i>et al.</i>	1995	7	H	18 % augm TCr
Febbraio <i>et al.</i>	1995	6	H	Augm NP
Lemon	1995	7	H	8 % augm PCr/ β -ATP
Casey <i>et al.</i>	1996	9	H	15 % augm TCr
Green <i>et al.</i>	1996a	21	H :Cr : glucose seul Cr + glucose	18 % augm TCr 22 % augm glycogène et 4 % dim TCr 27 % augm TCr 48 % augm glycogène
Hultman <i>et al.</i>	1996	31	H	20 % augm TCr
Myburgh <i>et al.</i>	1996	13	Cyclistes entraînés	21 % augm TCr
Rossiter <i>et al.</i>	1996	19	Rameurs	25 % augm TCr environ
Ruden <i>et al.</i>	1996	5	H	15 % augm
		4	F	
Thompson <i>et al.</i>	1996	10	Nageuses	NS
Vandenberghe <i>et al.</i>	1996a	9	H	4 à 6 % augmPCr
Kurosawa <i>et al.</i>	1997	4	H	11à 23 % augm (T/NT) °
		1	F	
Odland <i>et al.</i>	1997	9	H	Augm TCr / ATP
Vandenberghe <i>et al.</i>	1997a	19	F non entraînés	6 % augm TCr
Zehnder <i>et al.</i>	1998	8	H	21 % augm PCr
		1	F	9 % augm ATP
Vandenberghe <i>et al.</i>	1999	9	H	11 à 16 % augm PCr
Volek <i>et al.</i>	1999	19	H	22 % augm TCr

TCr : Créatine musculaire totale CrP : créatine phosphate

* augm : augmentation ° T/NT : entraînés / non

Il a été rapporté constamment un maintien ou une augmentation des taux de Cr totale, de Cr et de PCr intramusculaires lors de supplémentations soit aiguës, soit chroniques. Ceci a été observé de façon beaucoup plus nette chez l'homme que chez la femme, lors d'études qui ont concerné de 5 à 31 personnes.

Les augmentations sont extrêmement variables, en général plus élevées chez les patients sédentaires et végétariens. La moyenne d'augmentation est, selon les études, de 15 à 23 %, avec des taux maximaux de 30 % et, pour un, exceptionnel de 52 % (voir Williams *et al.*, 1999). En mmol.kg⁻¹, cela représente une augmentation moyenne de 22 mmol.kg⁻¹ de

muscle sec allant de 18 à 27 mmol.kg⁻¹, la teneur passant en moyenne de 120-140 jusqu'à 160 mmol.kg⁻¹ muscle sec (Harris *et al.*, 1992 ; Greenhaff *et al.*, 1993a et 1994a ; Balsom *et al.*, 1995 ; Febbraio *et al.*, 1995 ; Gordon *et al.*, 1995 ; Lemon, 1995 ; Casey *et al.*, 1996 ; Green *et al.*, 1996a ; Hultman *et al.*, 1996 ; Myburgh *et al.*, 1996 ; Rossiter *et al.*, 1996 ; Ruden *et al.*, 1996 ; Thompson *et al.*, 1996 ; Vandenberghe *et al.*, 1996a ; Kurosawa *et al.*, 1997 ; Odland *et al.*, 1997 ; Vandenberghe *et al.*, 1997a ; Zehnder *et al.*, 1998 ; Vandenberghe *et al.*, 1999 ; Volek *et al.*, 1999).

En associant l'ingestion de Cr avec celle de glucose, glucide simple d'index glycémique très élevé et fortement insulinosécréteur, ou de protéines (Steenge *et al.*, 2000), le transport de la Cr dans le muscle est augmenté de façon significative (10 %), lié à l'hyperinsulinémie (Green *et al.*, 1996 a et b).

L'exercice musculaire, lors de l'ingestion de Cr, est un facteur d'augmentation de sa pénétration et de son stockage intracellulaire (Green *et al.*, 1996 b). Cependant lorsque l'exercice et l'ingestion de glucides sont associés, il n'y a pas d'effet supérieur sur la teneur en Cr musculaire.

Le taux maximal de Cr intramusculaire atteint est en moyenne de 160 mmol.kg⁻¹ muscle sec, mettant donc apparemment en jeu des mécanismes régulateurs, avec cependant un petit nombre de sujets qui dépassent légèrement ce taux.

Ainsi, un quart des sujets répondent mieux et un quart moins bien, avec des taux maximaux un peu supérieurs ou nettement inférieurs à cette valeur de 160 mmol.kg⁻¹.

Le taux moyen de 18-20 % d'augmentation est celui à retenir ; en conséquence, toute allégation faisant mention d'augmentation supérieure ne correspond pas à des faits scientifiquement démontrés de façon reproductible.

Il faut bien noter que ce sont les sujets ayant les taux initiaux de Cr musculaire les plus bas qui bénéficient des augmentations les plus significatives, en particulier lorsqu'ils sont végétariens, ce qui n'est pas une habitude chez les sportifs de développement de la masse maigre ! Répétons aussi que le pourcentage d'augmentation de 52 avancé relève de cas exceptionnels et ne peut donc être présenté comme habituel.

Les quelques études qui ont suivi également l'évolution de la teneur en ATP musculaire (Harris *et al.*, 1992 ; Febbraio *et al.*, 1995 ; Vandenberghe *et al.*, 1996a et 1997a ; Zehnder *et al.*, 1998) n'ont montré dans les premiers cas aucune modification de la teneur en ATP musculaire et dans le quatrième une augmentation légère de 9 %. En 1999, Volek *et al.* n'ont observé aucune augmentation d'ATP alors que là aussi le taux de PCr totale intramusculaire était significativement augmenté, de 22 % en moyenne.

En conséquence, toute allégation concernant une augmentation de l'ATP intramusculaire n'est pas justifiée scientifiquement à ce jour.

5. Supplémentation en créatine, exercice physique et composition corporelle

5.1. Variation de poids (tableau 2). La plupart des publications concernant l'ingestion de Cr chez le sportif ont décrit les effets sur le poids ou la masse corporelle, très rarement sur la composition corporelle plus difficile d'évaluation, l'impédancemétrie bioélectrique ou l'absorptiométrie biophotonique étant moins répandues que la balance. Quant à la mesure de l'épaisseur des plis cutanés, elle n'évalue pas directement la masse maigre et sa fiabilité est insuffisante pour mesurer de faibles variations de composition.

Tableau 2. Effets d'une supplémentation en créatine sur le poids et/ou la composition corporels (d'après Williams *et al.*, 1999, et Poortmans et Francaux, 1999, complétés)

Auteurs	Année	Population	N	Δ %
Balsom <i>et al.</i>	1993	hommes (H) bien entraînés	18	1.2
Balsom <i>et al.</i>	1993	H actifs et bien entraînés	16	1.3
Greehaff <i>et al.</i>	1994a	Athlètes de loisir	8	2
Stroud <i>et al.</i>	1994	Physiquement actifs	8	1.3
Viru <i>et al.</i>	1994	Coureurs demi-fond	10	2.5
Balsom <i>et al.</i>	1995	Physiquement actifs	7	1.4
Dawson <i>et al.</i>	1995	H actifs sains	22	0.9
Earnest <i>et al.</i>	1995	Haltérophiles		1,9
Barnett <i>et al.</i>	1996	Actifs de loisir	17	NS
Green <i>et al.</i>	1996a	H	21	1,1
Green <i>et al.</i>	1996b	H sains	22	2.6
Mujika <i>et al.</i>	1996	Nageurs	20	1
Redondo <i>et al.</i>	1996	Athlètes très entraînés	22	NS
Thomson <i>et al.</i>	1996	Nageurs		NS
Vandenbergh <i>et al.</i>	1996	H actifs		NS
Becque <i>et al.</i>	1997	Haltérophiles	23	2.3
Cooke et Barnes	1997	H actifs	80	1.2
Godly et Yates	1997	Cyclistes bien entraînés	16	NS
Goldberg et Bechtel	1997	Footballeurs am et athlètes	34	0.9
Grindstaff <i>et al.</i>	1997	Nageurs juniors	18	NS
Hamilton-Ward <i>et al.</i>	1997	Athlètes	20	NS
Kirksey <i>et al.</i>	1997	Athlètes	36	2
Prevost <i>et al.</i>	1997	Collégiens actifs	18	NS
Stout <i>et al.</i>	1997	Footballeurs		NS
Terrillion <i>et al.</i>	1997	Coureurs	12	NS
Vandenbergh <i>et al.</i>	1997a	Sédentaires sains	19	0 */ 2
Volek <i>et al.</i>	1997a	H actifs sains	14	1.8
Bermon <i>et al.</i>	1998	Sujets âgés ou entraînés en résistance	32	NS
Ensign <i>et al.</i>	1998	Marins U.S. Navy	24	NS
Kelly et Jenkins	1998	Haltérophiles entraînés	18	3.2
Knehans <i>et al.</i>	1998	Footballeurs américains juniors	25	4.4 °
Kreider <i>et al.</i>	1998	Footballeurs américains	25	2.5°°
Larson <i>et al.</i>	1998	Footballeurs	14	NS
Maganaris et Maughan	1998	Haltérophiles	10	2.2
McNaughton <i>et al.</i>	1998	Kayakistes ht niveau	16	2.3
Miszko <i>et al.</i>	1998	NCAA IA softball players	14	NS
Noonan <i>et al.</i>	1998b	Athlètes coolégiens	39	2.58
Ööpik <i>et al.</i>	1998	Karateka	6	1,3
Snow <i>et al.</i>	1998	Actifs non antraînés		1.4
Stone <i>et al.</i>	1998	Footballeurs américains collégiens	9	2.5
Thompson <i>et al.</i>	1998	Swimmers	10	NS
Ziegenfuss <i>et al.</i>	1998a	Omnivores	16	1.8
Ziegenfuss <i>et al.</i>	1998b	Coureurs	10	2.0
Wood <i>et al.</i>	1998	Entraînés en force	44	NS
Francaux et Poortmans	1999	Entraînés ou non en résistance	25	2.9
Pearson <i>et al.</i>	1999	Footballeurs américains collégiens	16	1.3
Peeters <i>et al.</i>	1999	Entraînés en force	35	3.5
Rawson <i>et al.</i>	1999	Sujets âgés	20	NS

Stone <i>et al.</i>	1999	Footballeurs américains collégiens	11	3,6
Stout <i>et al.</i>	1999	Footballeurs américains	24	NS
Volek <i>et al.</i>	1999	Entraînés en résistance	19	2.0 ** 6.3 **
Becque <i>et al.</i>	2000	Volontaires	23	2,3
Deutekom <i>et al.</i>	2000	Rameurs bien entraînés	23	1,9
Jakobi <i>et al.</i>	2000	H assez actifs	14	1,4
Shomrat <i>et al.</i>	2000	Végétariens vs mangeurs de viande	NP	1,5
Brenner <i>et al.</i>	2000	Joueuses de lacrosse	16	X
Rawson et Clarkson	2000	H âgés	76	0,6
Vogel <i>et al.</i>	2000	H	16	1,5 vs 0,8

* stable d'après Poortmans, environ 2 % d'après Williams *et al*

** après 1 et 4 semaines, sous entraînement, en valeur absolue (non comparé au groupe contrôle et déduction non faite des effets de l'entraînement et de l'ingestion d'autres produits)

° Variation de la masse maigre (par densitométrie hydrostatique ou bioimpédancemétrie)

°° 1 % d'après Poortmans et Francaux

x diminution du pourcentage de masse grasse (NP), calculé à partir de la mesure d'épaisseurs de plis cutanés

Environ un tiers des nombreuses publications ayant trait à la supplémentation en Cr chez le sportif ne rapporte pas de variations significatives du poids. Les deux autres tiers montrent des variations allant de 0,8 à 2,9 %, au maximum, du poids corporel, obtenues dès les premiers jours, sans modification ultérieure, tant que la supplémentation en Cr se poursuit seule.

Quelques publications, dont les conditions d'expérience s'avèrent mal définies, rapportent des pourcentages supérieurs : mais à l'ingestion de Cr s'ajoutent probablement d'autres prises de produits, parfois non contrôlés, ainsi qu'un entraînement parfois intense. C'est par rapport à des conditions identiques, avec la seule prise de Cr comme différence, que les résultats devraient être comparés.

Ce sont donc 0 à 2,5 kg au maximum de poids corporel qui sont pris. Cette augmentation de poids peut être un facteur gênant pour les sportifs à catégorie de poids. Il devrait être systématiquement rappelé, comme le mentionnent la plupart des auteurs responsables, que les sportifs relevant de ces spécialités (lutte, judo, boxe voire haltérophilie...) doivent être particulièrement prudents lors de l'ingestion éventuelle de Cr puisqu'ils auront plus de difficulté à contrôler leur poids corporel.

La presque totalité sauf 5 de ces études concerne l'homme. Chez la femme sous supplémentation en Cr, aucune variation significative de poids n'a été jusqu'à maintenant rapportée (Poortmans et Francaux, 1999).

La raison de la variabilité inter individuelle de prise de poids, de fait limitée puisque cela ne dépasse pas 3 %, n'est actuellement pas clairement expliquée. Cela semblerait assez largement lié à l'alimentation quotidienne d'une part, d'autre part au statut en Cr préalable. Cela souligne bien que la variation de poids est largement tributaire de l'augmentation de Cr intramusculaire.

En conséquence, toute augmentation de poids corporel rapportée au-delà de 3 % peut être considérée comme ne relevant pas de la seule ingestion de Cr. L'allégation selon laquelle des augmentations de poids supérieures ont été obtenues en quelques semaines du fait de la seule ingestion de Cr est donc fausse. L'utilisation d'autres

produits est fort possible, bien répandue dans certains milieux sportifs de la force, que le prétexte créatine permet de masquer, alibi bien commode.

5.2. Origine de la variation de poids

5.2.1. Elle semble relever d'une *réétention d'eau* du fait de l'effet osmotique produit par l'augmentation de la Cr intracellulaire musculaire. Cela peut expliquer qu'après arrêt de la supplémentation en Cr, l'augmentation de poids régresse sur plusieurs semaines, concurremment avec la teneur en Cr.

Il semble bien démontré que l'augmentation de poids concerne avant tout la masse maigre, avec une rétention d'eau intracellulaire surtout musculaire importante, et non de sa masse sèche : une preuve en est la réduction de la diurèse d'environ 0,6 l dès les premiers jours de la supplémentation (Hultman *et al.*, 1996). L'utilisation de la bioimpédancemétrie a permis de montrer une augmentation de l'eau corporelle totale et surtout intracellulaire (Ziegenfuss *et al.*, 1997 et 1998b). Il a pu être calculé (Williams *et al.*, 1999) que pour 30 à 40 g de Cr retenue dans le corps les premiers jours d'une supplémentation, environ 0,5 à 1 kg de poids corporel était pris, avec environ 15 ml d'eau fixée par g de Cr retenue, et le rôle possible du sodium : la captation cellulaire de la Cr est sodium dépendante. Ce n'est actuellement qu'une hypothèse.

5.2.2. La *captation d'acides aminés, avec synthèse protéique accrue* est une autre hypothèse. Si, *in vitro* (culture de cellules musculaires mononucléées ou en stade de différenciation, ou bien de tissu cardiaque de fœtus de souris, une stimulation de la synthèse des deux protéines contractiles majeures, la myosine et l'actine, a pu être démontrée (Ingwall *et al.*, 1972, 1974 et 1976, Bessman et Mohan, 1992, Flisinska-Bojanowska 1996), par contre d'autres travaux plus récents ne confirment pas ces premières observations (Brannon *et al.*, 1997 et Fry et Morales, 1995). De même, aucune publication ne fait actuellement état d'effets significatifs de la Cr sur la synthèse protéique musculaire chez l'Homme sain.

D'après Poortmans et Francaux, 1999 « de l'ensemble de ces travaux, on ne peut conclure à un rôle fondamental de la Cr sur la synthèse protéique observée in vivo. Il n'existe pour l'instant aucune preuve expérimentale issue de sujets humains ».

La seule évidence préliminaire rapportée d'une augmentation du statut en azote (diminution de la dégradation ou augmentation de la synthèse), mesurée à l'aide de glycine N15 chez des haltérophiles après une supplémentation brève en Cr, a été présentée par Ziegenfuss *et al.* (1997). Mais de fait il « *s'avère qu'il s'agit là d'une spéculation et des recherches sont nécessaires pour la confirmer* » (Williams *et al.*, 1999).

Bien sûr, une augmentation de la masse sèche a été proposée en complément de celle hydrique, en majorité. Plusieurs études démontrent une augmentation de la masse musculaire sèche sous supplémentation en Cr de façon supérieure à l'utilisation d'autres acides aminés (Kreider *et al.*, 1998b ; Williams *et al.*, 1999 ; Francaux et Poortmans, 1999). De fait, il s'agit d'hypothèses et aucun argument scientifique n'est apporté en faveur d'une modification du métabolisme protéique musculaire, et l'un des auteurs précisait récemment « *qu'il était recommandé de confirmer ces recherches.* »

En conséquence, toute allégation mentionnant une augmentation de la masse musculaire sous-entendant celle de nature protéique, ou un effet sur la synthèse protéique du fait d'une supplémentation en Cr, doit être considérée comme non fondée scientifiquement.

Par ailleurs, lors de pertes de poids corporel, l'ingestion de Cr peut être un facteur de ralentissement de cette réduction de poids (Ööpik *et al.*, 1998). Ainsi des karatékas sous régime hypoénergétique perdent 4,3 % de poids en 5 jours et seulement 3 % si sous le

même régime ils ingèrent de la Cr. De plus, sous supplémentation en Cr, du fait du régime hypoénergétique avec une diminution des apports glucidiques, le stockage de Cr intramusculaire est moindre et de ce fait, les effets sur les performances sportives (voir plus loin) sont très réduits.

Cette augmentation de poids corporel peut donc avoir des conséquences néfastes sur les performances impliquant une mobilisation du poids corporel avec élévation du centre de gravité, ou bien avec une forte résistance à l'avancée comme dans la natation (hydrodynamique). Cela pourrait être une des explications des moins bonnes performances lors de la course à pied, de la natation ou de sauts verticaux (Balsom *et al.*, 1993b ; Mugika *et al.*, 1996 ; Miszko *et al.*, 1998). Mais il s'agit là de quelques études, d'autres ne rapportant pas de tels effets ergolytiques du fait de l'augmentation de poids corporel (voir plus loin).

6. Supplémentation en créatine et effets ergogéniques

6.1. Méthodologie. De nombreuses publications sont actuellement disponibles qui décrivent les effets de supplémentations aiguës ou chroniques sur les performances sportives. La difficulté réside dans la crédibilité que l'on peut attacher à leurs résultats. En effet, une majorité de publications figurent dans des documents, des revues, des manuels voire des prospectus qui ne précisent pas les conditions d'obtention des résultats et les modalités de contrôle vis à vis de leurs publications. Or à la lecture de nombreux travaux, à l'évidence un ou plusieurs critères reconnus comme essentiels pour une étude scientifique n'ont pas été respectés, avec des biais majeurs. Rappelons ces critères, qui sont de fait parfaitement reconnus par les scientifiques (Williams *et al.*, 1999) :

« Conditions d'étude d'une supplémentation en créatine ».

Les études bien contrôlées explorant les effets d'une supplémentation en créatine sur différents types d'exercices ou performances sportives, masse et composition corporelles et état de santé, respectent habituellement la plupart des conditions suivantes :

- utilisation de sujets entraînés à l'exercice ou au sport ;
- utilisation de tests validés et reproductibles ;
- utilisation d'un contrôle placebo ;
- désignation randomisée des sujets soumis à la supplémentation ;
- utilisation d'un protocole en double insu ;
- contrôle des facteurs extrinsèques ;
- utilisation des techniques statistiques appropriées. »

Dans le domaine des études épidémiologiques, les données sont encore limitées. « La supplémentation en Cr est largement répandue, mais c'est un phénomène encore récent et il faudra encore un temps important pour que des problèmes de santé chroniques éventuels puissent se développer et ainsi, nous avons actuellement peu de données épidémiologiques concernant les effets de santé délétères de supplémentations chroniques en Cr sur de larges populations d'individus » (Williams *et al.*, 1999).

Sur ces bases, Williams *et al.* (1999) ont pu publier un livre, relevant d'une démarche d'analyse scientifique (méta-analyse), de 250 pages, en retenant 80 publications, 70 résumés de recherches et 35 articles de revues.

Cela méritait d'être souligné. **En effet, de nombreuses allégations font référence à des études qui ne sont en fait que pseudo scientifiques, ne respectant pas un ou plusieurs des critères exigés, cités ci-dessus, reconnus par l'ensemble de la communauté scientifique. Dans ces conditions, l'allégation n'est pas fondée.**

6.2. Créatine intramusculaire et effets ergogéniques théoriques

La capacité maximale (Cmax) anaérobie alactique (AA) est la quantité d'énergie (en Joules) qui peut être fournie à partir de la filière AA, des ATP et PCr musculaires. En théorie, tous les exercices, et eux seuls, qui s'y rattachent devraient bénéficier d'une augmentation de la

teneur en Cr musculaire de façon proportionnelle à celle-ci.

La teneur initiale en PCr musculaire étant augmentée, outre la Cmax AA, la régénération de la PCr pourrait être plus rapide, permettant ainsi des exercices brefs et intenses répétés de façon plus efficiente. Cela devrait donc concerner avant tout les exercices de haute intensité, répétés, durant jusqu'à 15 secondes voire, à moindre degré, 30 s, au plus 1 minute, avec des effets de moins en moins significatifs dès 10-15 s.

De façon générale lorsque l'on confronte les allégations aux publications auxquelles elles font référence, on peut être étonné que des hypothèses figurant dans ces publications soient présentées comme des faits acquis. Voire même des résultats négatifs, absence d'effet de la Cr sur certains marqueurs, sont parfois considérés comme positifs du seul fait que leurs auteurs se sont intéressés à les mesurer. Ceci est, par exemple, valable pour le lactate et l'ammoniaque plasmatiques.

En raison de la multiplicité des sportifs ingérant de la Cr, de la grande variété des allégations et de la diversité des types d'activité physique et sportive, les effets de l'ingestion de Cr sur les différentes performances seront détaillés en fonction du type d'exercice.

6.3. Exercices relevant de la filière anaérobie alactique, de haute intensité et de durée inférieure à 30 secondes, simples ou répétés.

6.3.1. Exercices de force maximale volontaire isométrique (FMV) (tableau 3).

Tableau 3. Effets d'une supplémentation en créatine sur les exercices brefs et intenses, d'une durée inférieure à 30 s, uniques ou répétés :

Exercices relevant de la force isométrique (d'après Williams *et al.*, 1999, complété)

H : homme ; F : femmes ; Effet ergogénique : O : oui ; N : non ; Δ % : pourcentage de variation : NS non significatif ; NP : non précisé

Auteurs	Année	Type de population	N	Effet ergogénique	Δ %
Lemon <i>et al.</i>	1995	Physiquement actifs	7	O	11
Vandenberghe <i>et al.</i>	1996a	H sains	9	N	
Kurosawa <i>et al.</i>	1997	H sains	5	O	20
Tarnopolsky <i>et al.</i>	1997	Patients intolérants à l'exercice	7	O	19
Bermon <i>et al.</i>	1998	Personnes âgées	32	N	NS
Maganaris, Maughan	1998	H sains	10	O	10
Rawson <i>et al.</i>	1998	H âgés	16	N	NS
Stevenson et Dudley	1998	Entraînés en résistance	19	N	
Urbanski <i>et al.</i>	1999	Collégiens entraînés	10	O m inf/N m sup	NP
Jakobi <i>et al.</i>	2000	Hommes actifs	14	N	NS

Il s'agit d'exercices maximaux, très brefs, pour lesquels les contractions musculaires développent une force en chaîne cinétique fermée de telle sorte qu'il n'y a pas de raccourcissement visible ni de mouvement (mesure réalisée par dynamométrie, voir Vandewalle *et al.*, 1987).

Sur la dizaine d'études réalisées, la moitié montre des effets d'augmentation de la FMV sous supplémentation de Cr, en moyenne de 15 % ; pour les autres, l'effet n'est pas significatif. Aucun effet de diminution n'a été observé.

En conséquence, les allégations faisant référence à un meilleur maintien de la force isométrique lors de la répétition d'exercices de ce type paraissent fondées de façon inconstante, avec un effet au mieux, en moyenne, de 15 %.

6.3.2. Supplémentation en créatine et force isotonique (tableau 4)

Tableau 4. Effets d'une supplémentation en créatine sur les exercices brefs et intenses, d'une durée inférieure à 30 s, uniques ou répétés :
Exercices relevant de la force isotonique (d'après Williams *et al.*, 1999, complété)

Auteurs	Année	Population	N	Effet ergogène	Δ %
Earnest <i>et al.</i>	1995	Entraînés avec charges	8	O	6
Becque <i>et al.</i>	1997	Haltérophiles	23	O	28
Volek <i>et al.</i>	1997a	Actifs sains	14	O	28
Goldberg et Bechtel	1997	Footballeurs et athlètes	34	N	
Hamilton-Ward <i>et al.</i>	1997	Athlètes	20	N	
Crowder <i>et al.</i>	1998	Footballeurs américains	31	O	NP
Kelly et Jenkins	1998	Haltérophiles	18	O	7.8
Knehans <i>et al.</i>	1998	Footballeurs américains	25	O	4,9 et 8
Kreider <i>et al.</i>	1998b	Footballeurs américains ht niveau	25	O	40
Larson <i>et al.</i>	1998	Footballeurs	14	O	NP
Noonan <i>et al.</i>	1998b	Jeunes athlètes	39	O	5.8
Pearson <i>et al.</i>	1998	Footballeurs américains	16	O	3.4
				O	21.5
Warber <i>et al.</i>	1998	Soldats	25	O	14.4
Bermon <i>et al.</i>	1998	H et F agés	32	N	
Stevenson et Dudley	1998	Entraînés en résistance	19	N	
Syrotuik <i>et al.</i>	1998	Sujets débutants un entraînement en résistance	21	N	
Wood <i>et al.</i>	1998	Entraînés avec charges	44	N	
Peeters <i>et al.</i>	1999	Entraînés en force	35	O	9.6
Stone <i>et al.</i>	1999	Footballeurs américains	42	O	10.2
				O	8.9
Stout <i>et al.</i>	1999	Footballeurs américains	24	O	NP
Volek <i>et al.</i>	1999	Entraînés en résistance	19	O	24
					32
Vukovich et Michaelis	1999	H	48	O	NP
Stout <i>et al.</i>	1999	Footballeurs américains	24	N	
Brenner et al	2000	Joueuses de lacrosse	16	O	6,2 vs 2.8
Becque <i>et al.</i>	2000	H entraînés avec charges additionnelles	23	O	28.3 vs 16.1
Syrotuik <i>et al.</i>	2000	Entraînés en résistance	21	N	

H : homme ; F : femmes ; Effet ergogénique : O : oui ; N : non ; Δ % : pourcentage de variation ; NS non significatif ; NP : non précisé

* Créatine et divers suppléments (pyruvate...)

Un grand nombre d'études concerne les effets de la Cr sur le développement de la force isotonique, mouvements uniques ou répétés, le plus souvent de type haltérophile, soulevés de charges. La majorité des études publiées, soit une vingtaine sur la trentaine, montre une augmentation ou plus souvent un maintien, alors que sans créatine elle diminue, de la force isotonique lors de la répétition de mouvements avec intervalles de récupération plus ou moindres.

Du fait de l'entraînement, le nombre de répétitions amenant à l'épuisement, improprement appelé fatigue locale anaérobie, est plus élevé sous Cr dans plus de trois-quarts des cas.

Ceci n'a été observé pratiquement que chez l'homme. Une seule étude démontre un effet ergogénique chez la femme. Très peu d'études ne montrent pas d'effet ergogénique significatif sous Cr sans qu'il soit possible d'en préciser les raisons.

En conséquence, toute allégation faisant référence à un meilleur maintien de la force isotonique lors de mouvements répétés de type haltérophile ou soulever de charges chez l'homme, paraît recevable, si elle mentionne cependant que les effets ne sont pas observés de façon constante. Chez la femme, aucune allégation n'est fondée.

6.3.3. Force et couple isocinétique (tableau 5)

Tableau 5. Effets d'une supplémentation en créatine sur les exercices brefs et intenses, d'une durée inférieure à 30 s, uniques ou répétés : Exercices relevant de la force isocinétique (d'après Williams *et al.*, 1999, complété)

Auteur	Année	Population	N	Effet ergo.	Δ %
Greenhaff <i>et al.</i>	1993b	Physiquement actif	12	O	6.8
Brees <i>et al.</i>	1994	Végétariens vs mangeurs de viande	20	N	
Grindstaff <i>et al.</i>	1995	Entraînés en résistance	18	O	6
Almada <i>et al.</i>	1995	Entraînés en résistance	18	N	
Vandenberghe <i>et al.</i>	1996a	Volontaires sains	9	O	23
Kreider <i>et al.</i>	1996	Footballeurs	43	N	
Johnson <i>et al.</i>	1997	Volontaires sains	18	O/N	6/NS
Vandenberghe <i>et al.</i>	1997a	Sédentaires sains	19	O	25
Ziegenfuss <i>et al.</i>	1998a	Omnivores	16	O	7.4
Hamilton-Ward <i>et al.</i>	1997	Athlètes	20	N	
Kreider <i>et al.</i>	1995	Entraînés en résistance	18	N	
Gilliam <i>et al.</i>	1998	Actifs, non entraînés	23	N	
Rawson <i>et al.</i>	1999	Agés	16	N	
Vandenberghe <i>et al.</i>	1999	Volontaires sains	9	O	5-13
Rossouw <i>et al.</i>	2000	Haltérophiles bien entraînés	13	O	2,6

H : homme ; F : femmes ; Effet ergogénique : O : oui ; N : non ; Δ % : pourcentage de variation ; NS non significatif ; NP : non précisé

Il s'agit de la force développée contre une résistance dans un appareil qui permet une excursion du membre à une vitesse constante. De la quinzaine d'études réalisées, la moitié environ montre sous Cr une augmentation du couple isocinétique en moyenne de 14 % avec une médiane à 8 %. L'effet positif paraît surtout concerner la répétition du mouvement tandis que l'absence d'effet relève plutôt de l'exercice unique. Aucune expérience n'a montré d'effet délétère de la supplémentation en Cr sur ce type d'exercice.

En conséquence, les allégations concernant la force isocinétique devraient se limiter à évoquer des effets inconstants sur le maintien de cette force lors de la répétition de mouvements, sachant qu'aucun travail concluant n'a été réalisé sur la vitesse angulaire.

6.3.4. Sprint maximal sur ergocycle (tableau 6)

Tableau 6. Effets d'une supplémentation en créatine sur les exercices brefs et intenses, d'une durée inférieure à 30 s, uniques ou répétés : Exercices sur ergocycle (d'après Williams *et al.*, 1999, complété)

H : homme ; F : femmes ; Effet ergogénique : O : oui ; N : non ; Δ % : pourcentage de variation ; NS non significatif ; NP : non précisé

Auteurs	Année	Population	N	Effet ergo	Δ %
Balsom <i>et al.</i>	1993a	Actifs	16	O	NP
Birch <i>et al.</i>	1994	Sains, assez entraînés	14	O	10.5
Greenhaff <i>et al.</i>	1994b	Athlètes sains loisir	6	O	4.9
Balsom <i>et al.</i>	1995	Physiquement actifs	7	O	5
Dawson <i>et al.</i>	1995	Actifs sains	22	O	4.6
Earnest <i>et al.</i>	1995	Sains/Entraînés en force	24/8	O/O	12.9/18
Cooke <i>et al.</i>	1995	Non entraînés	12	N	
Gonzalez de Suso <i>et al.</i>	1995	Entraînés	19	N	
Casey <i>et al.</i>	1996	Sains	9	O	4
Barnett <i>et al.</i>	1996	Actifs loisir	17	N	
Burke <i>et al.</i>	1996	Nageurs ht niveau	32	N	
Ruden <i>et al.</i>	1996	Collégiens	9	N	
Kirskey <i>et al.</i>	1997	Athlètes	36	O	13
Prevost <i>et al.</i>	1997	Collégiens actifs	18	O	61
Schneider <i>et al.</i>	1997	Non entraînés	9	O	6.5
Ziegenfuss <i>et al.</i>	1997	Entraînés en puissance	33	O	NP
Cooke et Barnes	1997	Actifs sains	80	N	
Dawson <i>et al.</i>	1995	Actifs sains	18	N	
Kirksey et al	1997	Athlètes collégiens H et F	36	O	10,8/3,5
Odland <i>et al.</i>	1997	Actifs sains	9	N	
Jones <i>et al.</i>	1998	Hockeyeurs ht niveau	16	O	20.7
Kreider <i>et al.</i>	1998b	Footballeurs américains	25	O	NP
Kreider <i>et al.</i>	1998a	Entraînés/non	50	O	NP
Theodoru <i>et al.</i>	1998	Etudiants éducation physique	20	O	5.5 et 2,7
Cheltin <i>et al.</i>	1998	Entraînés en résistance	33	N	
Snow <i>et al.</i>	1998	Actifs	8	N	
Kamber <i>et al.</i>	1999	Etudiants bien entraînés	10	O	3.5
Vukovich et Michaelis	1999	Entraînés en résistance	48	O	NP
Ledford et Branch	1999	Entraînés		N	
Stone <i>et al.</i>	1999	Footballeurs américains	42	N	
Deutekom <i>et al.</i>	2000	Rameurs bien entraînés	23	N	
Shomrat <i>et al.</i>	2000	Végétariens/mangeurs de viande	NP	O	NP
McKenna <i>et al.</i>	2000	Volontaires sains	14	N	
Vogel <i>et al.</i>	2000	H	16	N	
Miura <i>et al.</i>	2000	H	8	O	13,7/10,9 kJ

Cette épreuve est très répandue, étant relativement facile à réaliser en laboratoire ; cela explique le nombre élevé de publications. Près de 35 études ont été publiées, les premières remontant à 1993. De 1993 à 1995, les 4/5 des études sont positives ; à partir de 1996, ce n'est plus que la moitié des études qui montre une augmentation significative dans la quantité de travail, voire dans le pic de puissance, développée lors de sprints de 10 à 30 secondes. Pour la moitié des études aucun effet n'est observé, en particulier pour les exercices de durées les plus longues, une trentaine de secondes. De fait, à ce moment là, la filière anaérobie alactique est relayée par celle lactique, ce qui peut expliquer cette absence de résultat significatif. L'augmentation moyenne est de 16 % et la médiane de 7 %.

En conséquence, toute allégation faisant référence à un meilleur maintien de la qualité lors de sprints courts et répétés sur ergocycle en laboratoire, paraît fondée si elle mentionne que l'effet est significatif mais est obtenue de façon inconstante.

Après les études de laboratoires, nous présentons celles de terrain.

6.3.5. Détente verticale (tableau 7)

Tableau 7. Effets d'une supplémentation en créatine sur les exercices brefs et intenses, d'une durée inférieure à 30 s, uniques ou répétés : Exercices de sauts (d'après Williams *et al.*, 1999, complété) : Effet ergogénique : O : oui ; N : non ; Δ % : pourcentage de variation : NS non significatif ; NP : non précisé

Auteurs	Année	Population	N	Effet ergo.	Δ %
Bosco <i>et al.</i>	1997	Sprinters et sauteurs	14	O	12
Goldberg et Bechtel	1997	Footballeurs et athlètes	34	O	2.6
Kirskey <i>et al.</i>	1997	Athlètes	36	N	
Miszko <i>et al.</i>	1998	Joueurs de softball ht niveau	14	N	
Noonan <i>et al.</i>	1998b	Athlètes collégiens	39	N	
Stone <i>et al.</i>	1999	Footballeurs américains	42	O/N	3.5/NS
Stout <i>et al.</i>	1999	Footballeurs américains	24	O/N	NP/N
Kirksey <i>et al.</i>	1999	Athlètes collégiens H et F	36	O	7,0 vs 2,3
Mujika <i>et al.</i>	2000	Footballeurs ht niveau	17	N	

Il s'agit d'une épreuve réalisée en centre d'investigation ou sur le terrain, évaluant la force explosive : saut vertical sur place avec ou sans contre mouvement préalable. De la dizaine d'études publiées, il ressort qu'un peu moins de la moitié montre une augmentation significative de la détente verticale simple ou surtout répétitive, avec une moyenne de 5 %. Ces effets limités sont largement attribués à l'augmentation de poids corporel, qui, bien que modérée, suffit en tant que charge additionnelle à diminuer la hauteur de détente verticale. Notons qu'il n'a été appliqué dans aucune étude de coefficient correcteur pour prendre en compte cette prise de poids dans la hauteur de détente verticale, pour le calcul d'une puissance anaérobie par exemple.

En conséquence, toute allégation faisant référence à un meilleur maintien de la hauteur de détente verticale lors de sauts répétés, paraît fondée si elle précise que le bénéfice est limité et inconstant. Toute allégation d'une hauteur de saut supérieure n'est pas fondée.

6.3.6. Sprint, en course à pied (tableau 8)

Tableau 8. Effets d'une supplémentation en créatine sur les exercices brefs et intenses, d'une durée inférieure à 30 s, uniques ou répétés : Exercices de course à pied (d'après Williams *et al.*, 1999, complété)

Effet ergogénique : O : oui ; N : non ; Δ % : pourcentage de variation ; NP : non précisé

Auteurs	Année	Population	N	Effet ergo.	Δ %
Redondo <i>et al.</i>	1996	Athlètes très entraînés	22	N	
Goldberg et Bechtel	1997	Footballeurs am et athlètes	34	O	
Javierre <i>et al.</i>	1997	Sprinteurs	12	N	
Aaserud <i>et al.</i>	1998	Handballeurs	14	O	NP
Hutton et Cochrane	1998	Sprinteurs	7	O/N	+
Lefavi <i>et al.</i>	1998	Joueurs de baseball	11	O	NP
Lefavi <i>et al.</i>	1998	Basketteurs	37	N	
Noonan <i>et al.</i>	1998b	Athlètes collégiens	39	O	1.13
Miszko <i>et al.</i>	1998	Joueurs de softball	14	N	
Smart <i>et al.</i>	1998	Footballeurs ht niveau	11	N	
Thorensen <i>et al.</i>	1998	Footballeurs	18	N	
Stout <i>et al.</i>	1999	Footballeurs américains	24	O	NP
Mujika <i>et al.</i>	2000	Footballeurs ht niveau	17	O	2
Schedel <i>et al.</i>	2000	H	7	O	1,5
Edwards <i>et al.</i>	2000	H assez actifs	21	N	

De la quinzaine d'études réalisées de sprints simples ou répétés, de 20 à 150 mètres, avec des temps de récupération plus ou moindres entre chaque, il ressort que la moitié montre un effet très réduit d'amélioration de la performance, le plus souvent sous la forme d'une moindre dégradation du temps entre le premier et le dernier essai. Finalement, la supplémentation en Cr semble plus augmenter la vitesse de récupération des taux intracellulaires de Cr, avec des répétitions de sprints de meilleure qualité. Cela correspondrait bien à l'augmentation de la capacité plus que de la puissance anaérobie. En outre, la prise de poids même si elle est modérée, est un handicap qui peut légèrement grever le sprint du sportif de haut niveau de performance.

En conséquence, toute allégation faisant référence à un meilleur maintien de la qualité lors de la répétition de sprints courts en course à pied devrait mentionner l'effet inconstant et limité. Aucun travail scientifique ne montre d'effet sur le sprint unique ou sur la vitesse maximale.

6.3.7. La natation (tableau 9)

Tableau 9. Effets d'une supplémentation en créatine sur les exercices brefs et intenses, d'une durée inférieure à 30 s, uniques ou répétés :

Exercices de natation (d'après Williams *et al.*, 1999, complété)

H : homme ; F : femmes ; Effet ergogénique : O : oui ; N : non ; Δ % : pourcentage de variation ; NS non significatif ; NP : non précisé

Auteurs	Année	Population	Nombre	Effet ergogénique	Δ %
Burke <i>et al.</i>	1996	Nageurs ht niveau	32	N	
Leenders <i>et al.</i>	1996	Nageurs ht niveau	6	N	
Mujika <i>et al.</i>	1996	Nageurs	20	N	
Grindstaff <i>et al.</i>	1997	Junior nageurs bon niveau	18	N	
Peyrebrune <i>et al.</i>	1998	Nageurs ht niveau	14	O/N	2/NS
Leenders <i>et al.</i>	1999	Nageurs ht niveau	32	O/N	2.5/NS

La performance en natation étant en principe d'au moins 100 mètres sur une cinquantaine de secondes ou plus, l'intérêt de l'ingestion de Cr paraît moins évident, sauf lors d'entraînements basés sur des sprints répétés de 10 à 50 m. Cela explique probablement le petit nombre d'études retenues, 6 au total, réalisées sur des nageurs avec une supplémentation de Cr. Deux seulement montrent des effets intéressants de la Cr sur la performance, envisagée de fait sous la forme de répétitions de parcours d'une cinquantaine de mètres. Les autres publications ne montrent pas d'effet ergogénique de la Cr. Ceci est mis sur le compte de l'augmentation de poids corporel n'intervenant certes pas sur la densité mais sur la pénétration dans l'eau (hydrodynamique). On peut fortement discuter de la validité de cette hypothèse, il n'en reste pas moins que **la Cr ne peut pas être considérée comme ayant des effets intéressants sur les performances en natation, quelles qu'elles soient (voir aussi plus loin). Aucune allégation n'est donc à ce jour fondée.**

6.3.8. Sports divers (tableau 10)

L'ingestion de Cr a été proposée pour de nombreux types de sports, dont une partie de la gestuelle relève d'exercices brefs, intenses et répétés. De fait, très peu d'études ont été réalisées et publiées, respectant les critères de rigueur scientifique.

Tableau 10. Effets d'une supplémentation en créatine sur les exercices brefs et intenses, d'une durée inférieure à 30 s, uniques ou répétés :

Exercices spécifiques de sports collectifs (d'après Williams *et al.*, 1999)

H : homme ; F : femmes ; Effet ergogénique : O : oui ; N : non ; Δ % : pourcentage de variation : NS non significatif ; NP : non précisé

Auteurs	Année	Population	Nombre	Effet ergogénique	Δ %
Goldberg et Bechtel	1997	Footballeurs am et athlètes	34	O	NP
Jones <i>et al.</i>	1998	Hockeyeurs ht niveau	16	O	3.6
Noonan <i>et al.</i>	1998a	Hockeyeurs	12	N	
Lefavi <i>et al.</i>	1998	Joueurs de baseball	10	N	

Pour les basketteurs et les footballeurs, ce sont généralement les sprints ou les détente verticales qui ont été mesurés : se référer aux paragraphes précédents.

Les hockeyeurs sur glace ou les joueurs de base-ball ont réalisé des épreuves de terrain plus proches de leur réalité, sprints sur glace ou lancers de balle. Il s'avère que 2 fois sur 3, la Cr n'a pas eu d'effet ; en particulier pour les épreuves explorant la vélocité ou la vitesse, il n'y a pas d'effet significatif ; les effets positifs ont été obtenus plutôt sur la répétition d'exercices.

En conséquence, toute allégation concernant un sport collectif, devrait se limiter à mentionner un meilleur maintien possible de la qualité des sprints courts et répétés et des sauts lors de leur répétition et ce de façon inconstante.

6.4. Effets de la supplémentation en créatine sur la filière énergétique anaérobie lactique (exercices à haute intensité d'environ 30 secondes à 2,5 minutes)

6.4.1. *Exercices isométriques, isotoniques et isocinétiques*, répétés sur 30 s à 2,5 min (tableau 11).

Tableau 11. Effets d'une supplémentation en créatine sur les exercices d'une durée comprise entre 30 s et 2,5 min : Exercices isométriques, isotoniques ou isocinétiques répétés (d'après Williams *et al.*, 1999, complété)

H : homme ; F : femmes ; Effet ergogénique : O : oui ; N : non ; Δ % : pourcentage de variation : NS non significatif ; NP : non précisé

Auteurs	Année	Population	Nombre	Effet ergogénique	Δ %
Kurosawa <i>et al.</i>	1997	H sains	5	N	
Maganaris et Maughan	1998	H sains	10	O	20 à 60
Smith <i>et al.</i>	1998b	Jeunes vs seniors	9	O	30
Ööpik <i>et al.</i>	1998	Karate	6	N	
Gilliam <i>et al.</i>	2000	H actifs non entraînés	23	N	

Là encore, il est difficile de conclure aisément en raison du petit nombre et de la diversité des résultats. Beaucoup de méta-analyses ne sont que partielles et qui plus est, devant le choix des études et des critères retenus, quelque peu tendancieuses en faveur d'effets ergogéniques de la Cr. Des 5 études réalisées, retenues par Williams *et al.* (1999), 2 montrent des effets très positifs et 3 autres l'absence d'effet de la supplémentation de Cr sur le délai d'épuisement à un pourcentage donné de la force maximale volontaire. Parmi les études négatives, l'une montre des effets délétères, mais cela a été observé chez des sujets sous restriction calorique modérée avec perte de poids.

En conséquence, dans l'attente de plus de résultats, plus significatifs, toute allégation

faisant référence à un meilleur maintien de la qualité lors de la répétition d'exercices de type isométriques, isotoniques ou isocinétiques en laboratoire, au-delà de 30 s (à 2,5 min) est à considérer comme non fondée.

6.4.2. Epreuves sur ergocycle (tableau 12)

Tableau 12. Effets d'une supplémentation en créatine sur les exercices d'une durée comprise entre 30 s et 2,5 min :

Exercices de pédalage sur ergocycle (d'après Williams *et al.*, 1999, complété)

H : homme ; F : femmes ; Effet ergogénique : O : oui ; N : non ; Δ % : pourcentage de variation ; NS non significatif ; NP : non précisé

Auteurs	Année	Population	N	Effet ergogénique	Δ %
Febbraio <i>et al.</i>	1995	Non entraîné	6	N	
Jacobs <i>et al.</i>	1997	Physiquement actif	26	O	8.5
Prevost <i>et al.</i>	1997	Collégiens physiquement actifs	18	O	24
Schneider <i>et al.</i>	1997	Non entraînés	9	N	
Nelson <i>et al.</i>	1998	Athlètes entraînés	28	O	13.6
Smith <i>et al.</i>	1998a	H actifs (non entraînés)	15	O	10.8
Vanakoski <i>et al.</i>	1998	Athlètes entraînés	7	N	
Stout <i>et al.</i>	1999	H juniors	26	O	9,4 *

* + 30,7°% : 5,5 g de créatine + 33 g de glucose (9,4 % avec créatine seule)

Sur 8 études, exercices maximaux pendant 30 (test de Wingate) à 150 s, 5 montrent une performance sur ergocycle augmentée en moyenne de 14 %, surtout chez le sujet peu entraîné, et les 3 autres ne montrent pas d'effet significatif. Il faut noter que lors d'une étude, l'effet « ergogénique » de l'ingestion d'une petite quantité de glucose (33 g) est nettement supérieur à celui de créatine.

La démonstration de l'intérêt de la Cr sur la performance sur ergocycle en laboratoire, de 30 secondes et plus, n'est pas faite, en raison du petit nombre d'études significatives.

6.4.3. Performances en course à pied, natation et autres sports (tableaux 13 et 14)

Tableau 13. Effets d'une supplémentation en créatine sur les exercices d'une durée comprise entre 30 s et 2,5 min : Exercices de course à pied (d'après Williams *et al.*, 1999, complété)

H : homme ; F : femmes ; Effet ergogénique : O : oui ; N : non ; Δ % : pourcentage de variation ; NS non significatif ; NP : non précisé

Auteurs	Année	Population	Nombre	Effet ergogénique	Δ %
Viru <i>et al.</i>	1994	Coueurs de demi-fond	10	O	1
Bosco <i>et al.</i>	1997	Sprinteurs/sauteurs	14	O	13.2
Earnest <i>et al.</i>	1997	H	11	O	3.2
Terrillion <i>et al.</i>	1997	Coueurs	12	N	
Larson <i>et al.</i>	1998	Footballeurs	14	O	NP
Mujika <i>et al.</i>	2000	Footballeurs ht niveau	17	N	

Tableau 14. Effets d'une supplémentation en créatine sur des exercices de 30 s à 2,5 min :

Exercices de natation et d'autres sports (d'après Williams *et al.*, 1999, complété)

H : homme ; F : femmes ; Effet ergogénique : O : oui ; N : non ; Δ % : pourcentage de variation ; NS non significatif ; NP : non précisé

Auteurs	Année	Population	Nombre	Effet ergogénique	Δ %
Burke <i>et al.</i>	1996	Nageurs ht niveau	32	N	
Leenders <i>et al.</i>	1996	Nageurs ht niveau	6	O	3.9
Mujika <i>et al.</i>	1996	Nageurs	20	N	
Thompson <i>et al.</i>	1996	Nageurs	10	N	
Bosco <i>et al.</i>	1997	Sprinteurs et sauteurs	14	N	
Grindstaff <i>et al.</i>	1997	Nageurs ht niveau juniors	18	N	
Peyrebrune <i>et al.</i>	1998	Nageurs ht niveau	14	N	
Ensign <i>et al.</i>	1998	Marins U.S. Navy	24	N	
McNaughton <i>et al.</i>	1998	Kayakistes ht niveau	16	O (90 s) O (150 s)	16.2 13.6
Theodoru <i>et al.</i>	2000	Nageurs d'élite	22	O/N	1,35/NS

Là encore, pour des épreuves de 30 s à 2,5 min, peu d'études sont disponibles ; 6 apparemment pour la course à pied, dont 4 montrent un effet positif de la Cr sur la performance, soit exercice continu, soit exercices répétés. Dans un cas, l'étude longitudinale montre un effet initial qui n'est pas augmenté ultérieurement. Cela a été rapporté plusieurs fois, augmentation significative des performances sous Cr dans les 5 jours qui ont suivi le début de l'ingestion aiguë, correspondant à l'augmentation des teneurs intramusculaires et sans effet ergogénique supplémentaire ultérieur sous l'effet de la dose chronique de maintien. D'après Williams *et al.* (1999), **«on peut cependant considérer qu'il y a quelques résultats en faveur d'une amélioration de la performance en course à pied de haute intensité relevant de la glycolyse anaérobie. Ces résultats sont encore trop peu nombreux et demandent donc à être confirmés»**, avant que des allégations puissent les mentionner.

Des épreuves de natation, parcours de 100 mètres seul ou de 50 ou 100 mètres répétés, des sauts répétés ou bien des parcours d'obstacles ou en canoë kayak, de 90 ou 150 s, ont été réalisés avec ou sans supplémentation en Cr. De la dizaine d'études publiées, il ressort que 7 études ne montrent pas d'effet significatif de la supplémentation. Celles rapportant un bénéfice concernent la répétition de sprints mi-longs ; il s'agit donc plutôt d'une condition d'entraînement que de performance sportive.

En conclusion, toute allégation faisant référence à un effet bénéfique d'une supplémentation en créatine sur des exercices sportifs de 30 s à 2,5 min n'est pas fondée.

6.5. Créatine et filière aérobie (tableaux 15 et 16)

Tableau 15. Effets d'une supplémentation en créatine sur les exercices supérieurs à 2,5 min :

Exercices de pédalage sur ergocycle (d'après Williams *et al.*, 1999, complété)

H : homme ; F : femmes ; Effet ergogénique : O : oui ; N : non ; Δ % : pourcentage de variation : NS non significatif ; NP : non précisé

Auteurs	Année	Population	N	Effet ergogénique	Δ %
Barnett <i>et al.</i>	1996	Actifs, de loisir	17	N	
Myburgh <i>et al.</i>	1996	Cyclistes	13	N	
Godly and Yates	1997	Cyclistes bien entraînés	16	N	
Engelhardt <i>et al.</i>	1998	Triathlètes	12	O	18
Smith <i>et al.</i>	1998a	Actifs non entraînés	15	O	7.2
Nelson <i>et al.</i>	1998	Adults entraînés	28	N	

Smith <i>et al.</i>	1998a	Actifs non entraînés	15	N	
Vanakoski <i>et al.</i>	1998	Athlètes entraînés	7	N	
Rico-Sanz et Mendez Marco	2000	Cyclistes ht niveau	14	O	18,1

Tableau 16. Effets d'une supplémentation en créatine sur les exercices d'une durée supérieure à 2,5 min :

Exercices de course à pied et autres sports (d'après Williams *et al.*, 1999, complété)

Effet ergogénique : O : oui ; N : non ; Δ % : pourcentage de variation ; NP : non précisé

Auteurs	Année	Population	Nombre	Effet ergogénique	Δ %
Balsom <i>et al.</i>	1993	Hommes bien entraînés	18	N	
Viru <i>et al.</i>	1994	Coueurs demi-fond	10	O	1.7
Stroud <i>et al.</i>	1994	Physiquement actifs	8	N	
Bosco <i>et al.</i>	1995	Pilotes	14	O	NP
		Footballeurs	NP	O	NP
Rositter <i>et al.</i>	1996	Rameurs	38	O	1.1
Thompson <i>et al.</i>	1996	Nageurs	10	N	
McNaughton <i>et al.</i>	1998	Kayakistes ht niveau	16	O	6.6
Mujika <i>et al.</i>	2000	Footballeurs ht niveau	17	N	

Il s'agit des épreuves d'endurance : leur durée va de 2,5 minutes à plusieurs heures.

Les effets de la Cr sur l'endurance ont été observés avant tout lors d'exercices de pédalage sur ergocycle ou de course à pied. Les épreuves d'épuisement sur une heure, les courses simulées sur quelques dizaines de kilomètres avec ou sans sprint final, l'exercice maximal à $VO_2\text{max}$, l'exercice d'épuisement à une puissance absolue ou relative d'exercice ont montré, dans 4 cas, un effet ergogénique lorsque l'exercice d'endurance est suivi d'une série de sprints. Lors d'exercices de 30 min, 45 min ou 1 heure avec mesure de la distance parcourue, il n'y a pas d'effet ergogénique observé avec une supplémentation en Cr. Finalement, un effet positif est parfois observé dans des conditions particulières, qui ne relèvent en fait pas de la seule filière aérobie.

A l'évidence, si la Cr peut servir d'énergie d'échange, de navette, entre la mitochondrie et les myofilaments, il n'a pas été jusqu'à maintenant démontré d'effet limitant sur celle-ci de la teneur en Cr ou en PCr chez l'Homme sain.

Cependant, cette hypothèse est actuellement testée et plusieurs arguments débouchent sur des hypothèses très intéressantes avec des études fondamentales (Roussel *et al.*, 2000 ; Rico-Sanz, 2000 ; Rico-Sanz et Marco, 2000 ; Bessman et Luo, 2000).

Il est intéressant de noter que nous sommes là effectivement dans le domaine de l'endurance, *sensu stricto* et seulement ici. En effet, l'allégation « d'amélioration de l'endurance » très souvent présentée, concerne en fait presque toujours la répétition d'exercices anaérobies ; il s'agit alors d'effets sur la capacité anaérobie alactique ou sur celle lactique ; on pourrait alors tolérer la notion d'endurance anaérobie, mais ce terme peut prêter à confusion et doit donc être refusé dans cette acception. Ceci est d'autant plus grave que la majorité des sportifs sont des pratiquants de sports collectifs ou d'endurance, endurance aérobie, relevant largement, au plan énergétique, du débit maximal de prélèvement d'oxygène ($VO_2\text{max}$) et de la capacité aérobie (endurance maximale aérobie). Pour éviter toute ambiguïté, toute allégation mentionnant un quelconque effet bénéfique d'une supplémentation en créatine sur l'endurance doit être considérée comme concernant celle aérobie et donc, au vu des travaux scientifiques, comme non fondée.

6.6. Supplémentation en créatine et indicateurs biochimiques des métabolismes énergétiques à l'exercice

6.6.1. Exercices anaérobies alactiques

Considérées comme de bons témoins de la glycolyse anaérobie et du degré d'épuisement à l'exercice, la lactatémie et l'ammoniémie sont souvent mesurées. Nous pourrions ajouter que ce sont également les plus faciles à doser du fait de la disponibilité d'automates ou d'appareils par méthode sèche d'une grande simplicité apparente d'utilisation pour un coût acceptable. Cela signifie aussi que cette facilité d'abord peut amener à des abus d'utilisation voire d'interprétation. Ainsi, plusieurs études comportant un seul exercice très bref et de très haute intensité de quelques secondes, présentent des lactatémies avec une interprétation un peu restrictive puisqu'il n'y est pas suffisamment associé l'effet tampon éventuel sur l'acidité musculaire de la Cr d'un côté et l'interprétation délicate de la lactatémie dont le passage du muscle au plasma ne relève pas forcément d'une simple diffusion...

Nous n'avons pas retenu les travaux faisant référence à des états pathologiques pratiquant des exercices à type de rééducation.

Lors d'exercices brefs, isotoniques uniques ou répétés, Volek *et al.* (1997a) ont observé des lactatémies augmentées ou réduites après exercices uniques ou répétés tandis que les testostéronémies et cortisolémies n'étaient pas modifiées. D'après Greenhaff *et al.* (1993a), l'ammoniémie est plutôt diminuée après supplémentation en créatine lors d'exercices isocinétiques.

Lors d'exercices brefs de haute intensité sur ergocycle, la lactatémie est diminuée (Balsom *et al.*, 1995) ou non modifiée (Birch *et al.*, 1994 ; Kamber *et al.*, 1999). Lors d'exercices plus prolongés (Wingate test, 30 secondes), la lactatémie n'est pas modifiée (Birch *et al.*, 1994 ; Earnest *et al.*, 1998 ; Odland *et al.*, 1997 ; Snow *et al.*, 1998).

Lors d'exercices anaérobies alactiques avec participation de la glycolyse anaérobie puisqu'ils durent jusqu'à 30 s, la lactatémie subit des variations très diverses, mais les protocoles diffèrent beaucoup, sans qu'aucune règle générale puisse actuellement être édictée.

L'ammoniémie, chez le sujet supplémenté en créatine par rapport à celui recevant un placebo, est soit plus basse, soit non significativement différente à la suite d'exercices isocinétiques (Greenhaff *et al.*, 1993a) ou sur ergocycle avec sensiblement une égale répartition entre l'effet significatif ou l'absence d'effet (Birch *et al.*, 1994 ; Earnest *et al.*, 1998 ; Snow *et al.*, 1998).

En ce qui concerne des épreuves de sprint en course à pied ou en natation, soit une tendance à la diminution, soit aucun effet n'a été observé entre sujets supplémentés ou sous placebo, tant sur le lactate, l'ammoniaque ou l'hyoxantine plasmatique (Miszko *et al.*, 1998 ; Smart *et al.*, 1998 ; Thorensen *et al.*, 1998 ; Burke *et al.*, 1996 ; Mujika *et al.*, 1996 ; Peyrebrune *et al.*, 1998). Une majorité d'auteurs n'ont pas démontré d'effet significatif sur ces variables, avec des effets tantôt d'augmentation (Bosco *et al.*, 1995 ; Volek *et al.*, 1997) ou sans changement ou avec diminution de la lactatémie et dans trois cas seulement une diminution de l'ammoniémie (Andrews *et al.*, 1998 ; Birch *et al.*, 1994 ; Greenhaff *et al.*, 1993a, parfois déjà cités).

En conclusion, aucune allégation concernant des effets intéressants sur la lactatémie ou sur l'ammoniémie de la supplémentation en créatine lors d'exercices brefs n'est justifiée.

6.6.2. Supplémentation en créatine et marqueurs biologiques lors d'exercices relevant de la filière anaérobie lactique (glycolyse anaérobie)

A la suite d'exercices maximaux et répétés de 10 à 60 secondes, de pédalage sur ergocycle, de sauts, de course, de natation ou de pagayage, la lactatémie est tantôt diminuée (Prevost *et al.*, 1997 ; Burke *et al.*, 1996, ainsi que l'ammoniémie : Nelson *et al.*, 1997), tantôt inchangée (Schneider *et al.*, 1997 ; Vanakoski *et al.*, 1998 ; Bosco *et al.*, 1997 ; Terrillion *et al.*, 1997 ; Mujika *et al.*, 1996 ; McNaughton *et al.*, 1998 ; avec l'absence de modification de

l'ammoniémie : Febbraio *et al.* 1995 ; ou une diminution de l'ammoniémie : Mujika *et al.*, 1996), ou bien encore augmentée (Earnest *et al.*, 1997 ; McNaughton, 1998 s'agissant ici de l'épreuve de 150 s contre celle de 90 s auparavant).

Comme l'ont conclu Williams *et al.* (1999), plus de recherches sont nécessaires dans ce domaine pour aboutir à des conclusions fiables. Une des raisons dans ces différences importantes de résultats sans qu'aucune tendance ne l'emporte, tient aux exercices différents dans le fond, soit épreuves maximales en un temps donné et alors la lactatémie plus élevée peut correspondre à une augmentation de la quantité de travail réalisé et donc du lactate produit avec un effet tampon de la créatine musculaire sur l'acidose métabolique ; soit, s'il s'agit d'une distance à parcourir, le temps total est un peu plus bref et une partie de l'énergie peut provenir de la dégradation de la phosphocréatine, alors facteur d'économie de production d'acide lactique.

Ces mécanismes différents relèvent d'hypothèses qui mériteraient d'être mieux argumentées, que des allégations réductrices laissent de côté dans un objectif plus finaliste que scientifique.

En conclusion, il n'y a pas de travail scientifique démonstratif et encore moins définitif permettant de justifier une allégation d'effet bénéfique et univoque de la supplémentation en créatine sur la lactatémie voire l'ammoniémie.

6.6.3. Créatine, marqueurs plasmatiques et filière aérobie

Après des exercices de quelques minutes à plusieurs dizaines de minutes, sur ergocycle, de course à pied de terrain ou de performances en canoë kayak, sous supplémentation en créatine par rapport à un placebo, la lactatémie est soit augmentée (Balsom *et al.*, 1993), soit inchangée, le plus souvent (Barnett *et al.*, 1996 ; Engelhardt *et al.*, 1998 ; Vanakoski *et al.*, 1998 ; Stroud *et al.*, 1994), soit diminuée (Nelson *et al.*, 1998 ; mais avec ici un biais possible, puisque la randomisation n'a pas été respectée).

En ce qui concerne l'ammoniémie, l'hypoxantine et l'urée plasmatiques, la supplémentation n'est pas suivie d'effet (Myburgh *et al.*, 1996) ou diminuée, avec le biais déjà rapporté (Nelson *et al.*, 1998).

A l'évidence, finalement aucune allégation ne peut être avancée quant à un effet bénéfique d'une supplémentation en créatine sur la lactatémie ou l'ammoniémie et les autres marqueurs associés, à l'exercice, quel qu'il soit, chez le sujet sain.

6.7. Créatine et fatigue

L'un des principaux intérêts de la supplémentation en créatine réside dans l'augmentation de sa teneur dans le muscle, avec pour effet d'augmenter la capacité anaérobie alactique. Cela permet de travailler à une intensité donnée, très élevée, un peu plus longtemps (quelques secondes au plus) et de repousser le délai d'épuisement anaérobie alactique. Il faut cependant bien souligner qu'il s'agit d'exercices très brefs, 15 s au maximum. Dès une quinzaine de secondes, la filière anaérobie lactique prend le relais avec à disposition une teneur en glycogène musculaire qui au plan énergétique est de l'ordre de 300 fois supérieure à celle en phosphocréatine (voir ci-dessus). Il nous paraît donc **erroné de parler de « repousser la fatigue »** par l'ingestion de créatine par augmentation, même de 20 %, de sa teneur intramusculaire.

En fait, il s'agit de « fatigue » musculaire locale, du délai d'épuisement lors d'exercices anaérobies alactiques, très brefs, répétés et intenses, de type sprint, mouvement haltérophile ou lancers répétés. Les allégations sur la capacité maximale anaérobie alactique sont les seules qui pourraient être justifiées (voir § 6.3.). Le terme « fatigue » locale est mentionné de façon abusive ; son utilisation dans ce cadre pourrait être considérée comme cherchant à induire en erreur le consommateur.

Par ailleurs, le débit de la glycolyse anaérobie est régulé en particulier par des enzymes allostériques, telle la phosphofructokinase ; l'un des inhibiteurs de l'activité est la teneur en PCr. Lorsque celle-ci diminue, la glycolyse anaérobie se met progressivement en route. En conséquence, une augmentation de la PCr intramusculaire « protège » de la mise en route

précoce de la glycolyse anaérobie. Mais la teneur en phosphocréatine du muscle malgré les 20 % au plus, d'augmentation sous supplémentation, ne peut être qu'un facteur limité par rapport à la teneur en glycogène ; et des effets significatifs ne sont pas faciles à démontrer, du fait de la dispersion habituelle des effets biologiques expérimentaux observés.

Sur la capacité anaérobie lactique ou celle aérobie, les effets locaux, sur le muscle, de la créatine ne sont pas significativement démontrés.

Et aucune publication scientifique n'a actuellement concerné les effets de la créatine sur la fatigue centrale, celle perçue, et qui relève de la définition : « *sensation pénible causée par l'effort, l'excès de dépense physique ou intellectuelle.* »

En conclusion, les nombreuses allégations mentionnant des effets bénéfiques sur la fatigue ne sont pas justifiées.

6.8. Créatine, activité physique et seniors

Nous avons retrouvé 4 études émanant de 3 laboratoires différents ayant suivi les effets d'une supplémentation en créatine chez des personnes seniors mises à un entraînement physique à dominante de développement de la force.

Le délai d'épuisement lors d'un exercice d'extension de la jambe sur la cuisse, répété jusqu'à épuisement, est augmenté sous ingestion de créatine avec une augmentation très nette des teneurs intramusculaires de créatine vérifiées par résonance magnétique nucléaire. Ces résultats préliminaires obtenus sur 5 personnes jeunes et 4 d'âge moyen (58 ans), avec 2 ou 3 hommes et 2 femmes seulement par catégorie (Smith *et al.*, 1998), restent à confirmer.

Une supplémentation en créatine ou en placebo chez 32 personnes âgées de 67 à 80 ans a montré après 8 semaines d'entraînement de la force et de prise de produits, l'absence d'effet sur la force maximale dynamique ainsi que les « endurance (plutôt capacités) » de force dynamique et isométrique (Bermon *et al.*, 1998).

La supplémentation aiguë en créatine chez 17 hommes de 60 à 78 ans, a montré un petit effet d'augmentation de la force isocinétique sous créatine, non significatif (Rawson et Clarkson, 2000). Une supplémentation aiguë puis chronique en créatine, sur 30 jours, n'a pas montré d'effet significatif sur la composition corporelle ou la force des fléchisseurs du bras mais seulement, de façon faiblement significative, sur la capacité anaérobie déterminée par dynamométrie isocinétique (Rawson *et al.*, 1999).

Au vu de ces résultats scientifiques peu nombreux et en majorité non significatifs, aucune allégation n'est justifiée d'effet intéressant de la créatine chez les seniors et les personnes âgées.

7. Supplémentation en créatine, effets sur la santé et sécurité de son emploi

Ce domaine est d'exploration relativement récente simplement parce que l'ingestion assez systématique de créatine par les sportifs remonte aux années 1990 et plus particulièrement en quantité importante depuis 1995.

Par ailleurs, il faut bien souligner que la démarche est ici bien différente de celle de l'utilisation de la créatine comme médicament : il s'agit alors de confronter ses effets bénéfiques sur différentes pathologies par rapport aux effets secondaires éventuels sur différents indicateurs de santé, l'un et l'autre étant bien soupesés. Compte tenu des indications médicales de la créatine, il s'agit soit de traitements brefs (chirurgie cardiaque...) dans des pathologies majeures, le rapport bénéfices/risques est élevé, soit de traitements à long terme pour des personnes porteuses de déficit enzymatique de synthèse de la créatine, avec suppléance pour atteindre des taux normaux, et pas plus. On se trouve dans le cas de figure d'une complémentation et non pas d'une supplémentation.

Dans le cas de l'ingestion par le sportif Homme sain, les éventuels effets secondaires ne sont pas acceptables, l'un des objectifs, majeurs, des activités physiques et sportives est une meilleure santé et plus de plaisir.

Il est évident que ne devrait pas rentrer dans le cadre de ce texte, la créatine mise sur le marché de façon plus ou moins illicite. Les produits contenant de la créatine d'origine animale directe mériteraient probablement un suivi précis. Mais également, certains produits non contrôlés contiendraient des substances toxiques, certaines liées au mode d'extraction. D'après Benzi (2000), un point majeur est à considérer, celui de la qualité de la production de la créatine avec la quantité de contaminants présents. Pendant sa synthèse à partir de sarcosine et de cyanamide, des taux variables de contaminants (dicyanamide, dihydrotriasine ...) sont formés et les concentrations tolérables (ppm) doivent être définies par des recherches toxicologiques appropriées.

7.1. Crampes musculaires. Elles ont été décrites à plusieurs reprises sous l'effet de la créatine. C'est l'incident le plus fréquemment rapporté, en particulier lorsqu'il y a déshydratation en ambiance thermique chaude. La captation accrue d'eau par le muscle, du fait de l'augmentation de la créatine, a pu être évoquée mais ce facteur ne semble pas en cause si le sportif se réhydrate comme il le devrait (Strauss, 1998 ; Clark, 1997). Peu d'études épidémiologiques (Kreider *et al.*, 1998 ; Juhn *et al.*, 1999) ont précisé la fréquence des crampes musculaires chez le sportif sous créatine. Il est souvent répété (allégation) que cet incident relève de l'anecdote...

7.2. Autres incidents musculaires, hépatiques et cardiaques

Une élévation des taux plasmatiques d'enzymes provenant du muscle ou du foie aurait été observée à la suite d'exercices intenses sous créatine, plus que sous placebo.

La plupart des études montre qu'en fait, il n'y a pas d'effet de la supplémentation en créatine sur la créatine kinase (CK), la lactate déshydrogénase (LDH), l'aspartate et l'alanine aminotransférase (ALAT et ASAT) ou la gamma-glutamyl transaminase (g-GT) (Almada *et al.*, 1996 ; Kurosawa *et al.*, 1997 et 1998b ; Engelhart *et al.*, 1998 ; Mihic *et al.*, 1998 ; Ransom *et al.*, 1999). Cependant, quelques auteurs ont décrit des augmentations de CK plasmatiques sous créatine lors d'exercices intenses, mais ces augmentations semblent transitoires et pourraient être mises sur le compte d'une quantité d'entraînement supérieure sous créatine, d'après les observateurs (Almada *et al.*, 1996 ; Kreider *et al.*, 1998b). La comparaison avec des sujets sous placebo montre des augmentations comparables des taux plasmatiques de CK, LDH, ASAT ou ALAT (Ransom *et al.*, 1999). Une contre démonstration en quelque sorte a consisté à observer les taux plasmatiques de ces enzymes sous ingestion de créatine mais sans exercice ou sous exercice de faible intensité (Engelhart *et al.*, 1998 ; Kurosawa *et al.*, 1998b ; Mihic *et al.*, 1998). Aucune différence n'a été mise en évidence.

Des troubles hépatiques ont été évoqués ; ils n'ont pas trouvé de confirmation, en particulier à partir de l'étude des taux plasmatiques de protéines totales, de créatinine, d'urée, de bilirubine et d'enzymes de cytolysé hépatique (Earnest *et al.*, 1996).

Au niveau cardio-vasculaire, une augmentation des pressions artérielles systoliques (PAS) et diastoliques (PAD) aurait été observée, de façon inconstante. Aucun effet significatif n'a été observé (Mihic *et al.*, 1998 ; Peeters *et al.*, 1998). Or la créatine est consommée surtout par des sportifs de force : leur entraînement « en résistance » est facteur d'augmentation des résistances périphériques avec augmentation démontrée des PAS et surtout PAD. C'est ce qui aurait pu être observé sous créatine. Une étude récente (Derman, comm. pers., 2000) sur 10 sujets sous créatine (Cr) et 10 autres sous placebo (Pl) a montré après quelques mois d'entraînement mixte (force et aérobie) une augmentation légère des PAS et PAD moyennes avec le produit et aucun changement sous placebo. En fait dans le groupe Cr, 2 sujets seulement ont vu leur PAS augmenter très significativement, tandis que pour 2 autres, les valeurs initiales élevées se maintenaient. Derman conclue à une susceptibilité individuelle et à l'obligation d'un suivi tensionnel régulier, avec arrêt immédiat de la prise lors de toute augmentation de PAS ou PAD, comme pour tout autre incident observé avec l'ingestion de créatine, d'ailleurs.

En conclusion, la supplémentation en créatine semble être un facteur déclenchant de

pathologies chez des sujets prédisposés, que des mesures de prévention doivent dépister.

7.3. Créatine et fonction rénale

Les accusations portées vis à vis de la créatine quant à ses éventuels effets néfastes sur la santé concernent le plus souvent les fonctions rénales. Un article alarmant est paru dans le Lancet (Pritchard et Kalra, 1998) rapportant l'aggravation d'une insuffisance rénale grave sous créatine et faisant état du décès de lutteurs sous créatine. Le cas présenté concernait un patient présentant donc déjà une pathologie rénale. A l'arrêt de la supplémentation en créatine, les troubles ont rétrocedé. Qui plus est, une enquête approfondie a permis d'attribuer les décès à des déshydratations gravissimes alors qu'un seul des sujets aurait peut-être pris de la créatine. Des mises au point ont alors été publiées (Greenhaff, 1998 ; Poortmans et Francaux, 1998).

Des investigations poussées des fonctions rénales ont été réalisées à la suite d'ingestions de créatine, aiguës (5 jours), de durée moyenne (2 mois) ou de très longue durée (jusqu'à 5 ans). Aucun effet délétère n'a été observé sur les fonctions rénales étudiées, clairance de la créatinine, de l'urée et dosage de la micro-albuminurie, qui ne montrent aucun changement du taux de filtration glomérulaire et de la réabsorption tubulaire (Poortmans *et al.*, 1997, 1998, 1999a et b). Poortmans et Francaux (1999b) rapportent aussi qu'environ 60 % de la charge en créatine est excrétée journallement dans les urines ; il en découle donc que la supplémentation en créatine exogène reste souvent excessive par rapport à sa captation par les tissus musculaires.

Ces auteurs estiment « il nous semble nécessaire, avant toute supplémentation, d'effectuer une anamnèse des sportifs présumés en bonne santé, afin de détecter toute atteinte rénale même mineure. Il suffit d'évaluer le taux de filtration glomérulaire (clairance de la créatinine) et de mesurer l'excrétion urinaire de l'albumine plasmatique... ces examens devraient, à notre sens, être répétés régulièrement (tous les 3 mois) durant la période de supplémentation. Toute atteinte pathologique devrait impérativement entraîner l'arrêt de la supplémentation" ».

Finalement, le fait le plus marquant sous supplémentation en créatine est l'augmentation considérable, jusqu'à 90 fois environ, de la créatine urinaire.

Cela rend la prise de créatine facile à détecter.

Et finalement l'excrétion rénale est fortement sollicitée. Quels sont les effets à très long terme, quand d'autres produits d'accompagnement sont aussi ingérés, connus pour solliciter fortement les fonctions hépatiques et rénales ?

D'après Williams *et al.* (1999), plutôt favorables dans leur livre à la présentation des bienfaits de la créatine, mais avec une argumentation scientifique solide, « *il doit être noté cependant que peu d'études ont évalué de façon approfondie les effets de la créatine sur la fonction rénale. En conséquence, d'autres recherches utilisant des méthodes plus précises pour accéder aux fonctions rénales sont souhaitables avant que des conclusions définitives puissent être tirées* ». Nous répéterons que des suivis au delà de 5 ans seraient très utiles, auprès de sportifs en ingérant souvent plus que recommandés et qui pourraient bénéficier d'un suivi médical plus organisé (culturistes) pour répondre aux objectifs de « protection de la santé ».

7.4. Créatine et variables biologiques

Les effets sur la rétention d'eau dans le muscle de l'ingestion de créatine ont incité quelques auteurs à réaliser des suivis biologiques plasmatiques. Qu'il s'agisse de l'hématocrite ou de l'hémoglobine sanguine ou bien des sodium, chlore, potassium, calcium, phosphore ou du volume plasmatique ou sanguin, aucune modification à long terme n'a été observée (Harris *et al.*, 1992 ; Kreider *et al.*, 1998c ; Ööpic *et al.*, 1998, Rasmussen *et al.*, 1999).

En ce qui concerne les paramètres lipidiques, une supplémentation en créatine pourrait avoir

un effet bénéfique sur le profil plasmatique, avec diminution des cholestérols total et LDL et augmentation de celui HDL, au cours d'une saison et ceci chez des sportifs de haut niveau (Kreider *et al.*, 1998b ; Melton *et al.*, 1999). Mais une étude (Lawson *et al.*, 1998) n'a rapporté aucun effet de la supplémentation en créatine sur le profil lipidique sérique.

Il est possible de conclure que d'autres recherches sont nécessaires pour confirmer ces résultats préliminaires. Actuellement aucune allégation sur un effet bénéfique avéré sur le profil lipidique ne trouve de justification scientifique.

Signalons que Poortmans et Francaux (1999), Williams *et al.* (1999) et d'autres auteurs de revues générales, faisant un état des éventuels effets secondaires, signalent l'absence de donnée toxicologique sur les autres organes, sites d'un métabolisme actif de la créatine ; outre les reins, le foie et le pancréas, ce sont aussi le cerveau, le cœur, les organes sexuels...

A l'évidence, des investigations seront nécessaires pour vérifier les retentissements sur ces organes, en particulier lors d'ingestion de quantités élevées de créatine, pendant des temps prolongés, parfois conseillées et suivies. L'augmentation, même modérée, de la teneur intracellulaire de créatine, modifie l'état énergétique de la cellule, ce qui ne peut être sans retentissement.

7.5. Données épidémiologiques

A côté de ces observations cliniques, biologiques ou expérimentales des effets toxicologiques éventuels de la créatine, il est possible de se référer aux banques de données épidémiologiques. S'il existe un dispositif de pharmacovigilance en France, il ne semble pas que l'on dispose d'un système comparable pour le suivi des éventuels incidents liés à l'ingestion de produits diététiques.

7.5.1. L'Office des nutriments spéciaux du Centre pour la Sécurité Alimentaire et la Nutrition Appliquée de la Food and Drug Administration des Etats-Unis (*Office of special nutritionals, Center for food safety and applied nutrition, US FDA*) a établi un site internet : <http://vm.cfsan.fda.gov/~dms/aems.html>, donnant accès au « *Special nutritionals adverse event monitoring system Web report* ».

L'interrogation de cette banque de données permet de constater qu'il a été déclaré 2621 effets délétères relevant de 3451 produits. Pour la créatine, 32 déclarations ont été faites. 26 de ces déclarations concernent des sujets n'ayant ingéré que de la créatine. Le nom du produit et celui de la firme sont indiqués; ils sont très divers. Les incidents rapportés sont très variés, cités dans l'ordre d'inscription : une dyspnée, de la fatigue, des «grands maux», de la diarrhée, des vomissements, une polymyosite, un comportement agressif et violent, une crise épileptique, des crampes d'estomac, une myopathie, une thrombose veineuse, une fibrillation atriale, un décès, des brûlures d'estomac, des migraines, un rash facial, un arrêt cardiaque avec apoplexie et fibrillation ventriculaire, un épistaxis répété, des douleurs thoraciques, gastriques et du rachis, une hémorragie intracérébrale et une rhabdomyolyse. Les incidents les plus fréquents sont digestifs.

Il faut noter que cette liste a été très diversement interprétée par les milieux scientifiques ; au mieux, « *elle pourrait servir de base pour des études plus approfondies, avec un avis de prudence en attendant de plus amples informations* », au pis, jusqu'à être tournée en dérision, traitée comme une liste d'anecdotes.

Il faut de fait bien prendre en compte l'avis figurant au début de cette liste : « *Que devez-vous bien retenir quand vous utilisez ce système d'information ? Le report est volontaire et l'information est rapportée par le consommateur ou le professionnel de santé. Cela signifie que seuls les effets adverses rapportés à la FDA se trouvent dans la base de données. Si un incident intervient et n'est pas rapporté à la FDA, il ne figurera pas dans la base de données. L'absence d'information ne signifie pas nécessairement qu'un produit ou un ingrédient n'est pas associé ou n'a probablement pas d'effets néfastes.*

Il n'y a pas de certitude qu'un effet délétère rapporté puisse être attribué à un produit particulier ou un ingrédient. L'information disponible peut ne pas être suffisamment complète

pour procéder à cette certitude.

Le nombre total d'effets délétères ne peut pas être utilisé pour estimer le taux d'apparition dans la population. Tous les effets adverses ne sont pas rapportés et il n'y a pas de données fiables sur les populations l'utilisant.

Le report d'un effet délétère peut être affecté par de nombreux facteurs incluant la durée ou le moment où le produit ou l'ingrédient ont été mis sur le marché ou sous publicité.

La comparaison de la sécurité d'un produit par rapport à un autre ne peut pas être obtenue directement par ces données. L'information disponible peut être insuffisamment complète pour permettre cette comparaison.

L'inclusion d'un produit comme un produit nutritionnel spécial dans cette banque de données ne représente PAS nécessairement son statut légal ou réglementaire. L'information disponible n'est pas assez complète pour permettre cette détermination. »

Devant la très grande diversité des cas déclarés pour un petit nombre, la question reste posée de cas anecdotiques ou pas. Il n'en demeure pas moins que cette base de données existe et qu'elle présente un certain nombre de cas qui peuvent être confrontés à ce qui a pu être décrit dans la littérature par ailleurs, et il est possible d'y trouver quelques concordances.

7.5.2. Une recherche bibliographique avec les mots clés « creatine » et « side effects » et/ou creatine et « adverse effects », sur Medline® (Pubmed®, National Library of Medicine des USA) a été réalisée par Juhn et Tarnopolsky (1998). On peut remarquer que c'est une stratégie proche qui a été adoptée par le Comité scientifique de l'alimentation humaine (Scientific Committee on Food) de la Commission Européenne, avec une recherche sur Medline®, utilisant les mots clés « creatine » et « safety ».

On peut dans l'un ou l'autre cas discuter de l'intérêt d'une telle démarche : cette banque de données collige avant tout les articles scientifiques parus dans des revues de niveau international, alors même que les incidents dus à la créatine relèvent plutôt de la description de cas isolés chez le sportif, que de descriptions physiologiques de mécanismes.

Juhn et Tarnopolsky (1998) soulignaient la pauvreté des études rigoureuses évaluant les effets secondaires de la supplémentation en créatine. Finalement, ils concluaient, concernant « *les effets délétères sur le système cardio-vasculaire, que des études chez l'homme à long terme étaient nécessaires ; au niveau gastro-intestinal, que la diarrhée et les douleurs gastro-intestinales se sont montrées plus fréquentes avec des capsules de créatine, à l'opposé de la créatine sous forme dissoute, mais que ceci n'a pas été étudié directement ; au niveau hépatique que des études à long terme sur une population jeune active est nécessaire ; au niveau musculosquelettique que des études avec un plus grand nombre de sujets sont nécessaires mais aucune évidence directe d'une relation causale entre l'utilisation de créatine et un dysfonctionnement musculaire n'a été montrée ; au niveau neurologique que clairement les effets de la supplémentation orale en créatine sur le cerveau humain doivent être étudiés davantage* ».

7.5.3. Qu'apportent les études à caractères épidémiologiques ?

Dans une étude détaillée réalisée sur une population de 52 joueurs de base-ball et de football américain, Juhn et al, (1999) ont rapporté 16 cas de diarrhée, 13 de crampes musculaires... ; 14 sujets n'ont pas présenté d'effets délétères. 40 sujets étaient prêts à reprendre de la créatine ou à poursuivre. Il a été mis sur le compte d'une ingestion excessive de créatine en une seule fois ou par jour la plupart des incidents ou troubles présentés..., sans que cette hypothèse ait été vraiment vérifiée. « *Cela pose le problème du suivi de la prescription par de nombreux diététiciens et autres pratiquants de la nutrition aux Etats-Unis, avec la nécessité pour ces professionnels d'être mieux impliqués dans le processus de décision dans le suivi de la nutrition de l'athlète* » (Juhn et Tarnopolsky, 1999).

7.6. Supplémentation en créatine et effets mutagènes.

Concernant des effets oncologiques éventuels, le système phosphocréatine – créatine

kinase pourrait être impliqué dans les processus d'oncogénèse cellulaire. Précisément, des rats supplémentés en créatine démontrent une croissance augmentée des cellules tumorales d'Erlisch au niveau de l'ascite (Ohira et Inoue, 1995). Cependant, il a aussi été démontré que la créatine inhibe le taux de croissance tumorale mammaire du rat (Miller *et al.*, 1993). Mais des analogues de la créatine, qui ont des effets opposés à ceux de la Cr, réduisent la formation de colonies de cellules tumorales humaines explantées (Martin *et al.*, 1994). « *Des études à long terme pourraient aider à déterminer si la supplémentation orale en créatine est bénéfique, délétère ou n'a pas d'effet sur des sujets sains vis à vis de l'oncogénèse cellulaire* » (Juhn et Tarnopolsky, 1998).

Dans un article exhaustif sur le métabolisme de la créatine et de la créatinine (Wyss et Kaddurah-Daouk, 2000), avec quelques 105 pages et 1163 références, paru dans *Physiological Reviews*, un tour extrêmement complet est aussi présenté de tous les effets de la créatine et de ses analogues sur différents métabolismes, sous un angle pharmacologique. Dans la mesure où deux publications au moins, concernant sport et créatine, ont fait allusion à des relations entre créatine et oncogénèse (Juhn et Tarnopolsky, 1998 ; Rossi *et al.*, 1998), il nous semblait important de vérifier s'il existait plus de preuves, ces 2 publications rapportant en fait d'autres travaux.

Un certain nombre d'arguments expérimentaux semblent démontrer *in vitro* mais également *in vivo* que l'activité de mitose incontrôlée semble relever dans un certain nombre de cas de tumeurs élevées en créatine et en créatine kinase (CK) intracellulaires, et donc du niveau énergétique local anormalement élevé. Le système CK est impliqué dans la croissance tumorale à travers la régulation de la production d'ATP ou de sa modulation ; ce sont des processus plus ou moins connus, mais toujours est-il que des molécules qui interfèrent avec ce système peuvent avoir un impact sur la croissance tumorale ou sa progression. De nombreux analogues de la créatine et de la phosphocréatine, une cinquantaine au moins, ont été étudiés actuellement. En particulier la cyclocréatine (cCr) diminue le taux de production d'ATP, passant par la CK. Cela a été démontré pour un nombre important de tumeurs caractérisées par l'expression de taux élevés de CK (Bergnes *et al.*, 1996). L'activité antitumorale de la cyclocréatine a été largement étudiée. *In vitro*, une corrélation a été démontrée entre l'activité CK d'une tumeur et sa réponse à la cyclocréatine (Lillie *et al.*, 1993)... En conclusion (Wyss et Kaddurah-Daouk, 2000), « *la CK avec ses substrats créatine et phosphocréatine semble être associée avec la croissance de nombreuses tumeurs solides et peut-être avec la cascade de métastases. Des études ultérieures sont nécessaires pour clarifier le mécanisme d'action des analogues de créatine comme agents anti tumeur* ».

A l'évidence, les extrapolations sont toujours risquées – et nous les avons suffisamment dénoncées pour ne pas prendre le risque ici d'en abuser –, et cela ne signifie pas qu'un effet protumoral de la Cr et de la CK observé dans certaines conditions puisse s'exprimer chez l'Homme sain, pas plus qu'un effet antitumeur des analogues de la créatine, ayant pour effet de diminuer les Cr et PCr intracellulaires, permet d'extrapoler un effet protumoral de la créatine lorsqu'elle est utilisée à doses pharmacologiques très prolongées. Cependant, on doit se poser la question du risque que fait courir l'augmentation très nette et prolongée de la créatine dans certaines cellules sur leur équilibre énergétique. Et on doit aussi appréhender les risques de niveaux d'activités énergétiques mal contrôlées, en particulier très élevées, en présence de radicaux libres oxygénés, sur l'ADN, les ARN, les membranes... lors d'exercices intenses et répétés.

L'autre fait troublant est cet effet de la créatine et de l'acide β -guanidinopropionique sur la croissance des cellules tumorales d'Erlisch dans l'ascite lorsque la concentration en créatine est modifiée localement (déjà cité).

Dans le même article (Wyss et Kaddurah-Daouk, 2000), la **créatine et la créatinine** sont présentées comme des **précurseurs probables des mutagènes et carcinogènes de la classe des amino-imidazo-asaarènes (AIA) dans l'alimentation** cuite, frite et grillée surtout. Cet effet mutagène des composés AIA formés pendant le traitement de produits carnés dépend d'un grand nombre de facteurs mais est bien établi, avec un effet

d'aggravation du risque lors de la friture ou de la grillade et sa minimisation lors du traitement par micro ondes (réf. 119, 743, 807, 902, 903, 919 et 1009 in Wyss et Kaddurah-Daouk, 2000.). Wyss et Kaddurah-Daouk présentent 5 groupes d'arguments pour démontrer que la créatine ou la créatinine sont des précurseurs importants des mutagènes AIA, en se référant à des articles validés (voir réf. 534, 807, 902, 934, 423, 481, 744, 1066, 721, 904, 236 in Wyss et Kaddurah-Daouk, 2000). Mais bien sûr, la question de fond réside dans : **est-ce que ce qui est constaté à haute température peut se produire à température corporelle ?** L'incubation pendant différentes durées de créatine, ou de créatinine, à des températures allant de 37 à 250°C en solution sèche ou aqueuse a été réalisée, avec différents composés et pratiquement tous les mutagènes alimentaires AIA peuvent être produits dans ces modèles (réf. 119, 236, 417, 424, 434, 492, 544, 710, 902 in Wyss et Kaddurah-Daouk, 2000). De façon similaire à la situation des aliments cuisinés, une variété de facteurs influencent la production mutagène dans différents modèles, avec les effets de la température, du temps d'incubation, de la concentration d'antioxydants aussi bien que la nature, la concentration et la proportion de précurseurs (voir réf. 417, 424, 434, 465 et 902 de Wyss et Kaddurah, 2000).

Mais, surtout, la **production maximale de mutagènes** est obtenue **en mélangeant de la créatine ou de la créatinine avec un acide aminé et un sucre** dans un rapport molaire de 1 :1 :0,5. De façon remarquable, presque le même taux entre ces composants est trouvé dans le muscle (Laser Reuterwärd, 1987). Le fructose est plus efficace que le glucose qui l'est plus que le saccharose dans cet effet mutagène de la créatine ou de la créatinine. Des teneurs élevées en glucides auraient par contre plutôt un effet inhibiteur. Bien sûr, on peut faire référence à la réaction de Maillard et aux dégradations de Streiker pour expliquer ces effets, à la différence des températures et des durées d'incubation. S'il est vrai que ces réactions sont obtenues à température élevée, en ce qui concerne la formation de certains corps, une température de 60°C (voire 37°C) semble suffire à pH 7,4 en solution aqueuse en présence de sucre ou d'aldéhyde (Manabe *et al.*, 1992).

Bien sûr, nous sommes dans le cadre de la pathologie quand il est écrit que les patients avec des insuffisances rénales chroniques sont exposés à un risque accru de cancer. Dès que l'augmentation de la créatinine et peut-être de la créatine plasmatique est forte, cela crée, d'après ces auteurs, les conditions favorables pour la formation de corps AIA. Ceux-ci ont été détectés dans le liquide de dialyse de tous les patients urémiques (Yanagisawa *et al.*, 1986). Il est à noter que ces produits mutagènes ne proviennent pas de la consommation de viande (trop grillée, voire carbonisée) mais d'une synthèse *de novo* (déjà démontrée à 37°C, voir Manabe *et al.*, 1992).

Précisons que les AIA ne sont pas mutagènes en tant que tel mais doivent être activés par une série d'enzymes qui vont leur permettre d'exercer leur effet mutagène. La présence de radicaux libres oxygénés et l'intervention des enzymes cytochromes P450 ont un rôle important dans cette transformation promutagénique (Hammons *et al.*, 1997 ; Anari *et al.*, 1997 ; Felton et Gentilet, 1997). Bien sûr **normalement, des réactions de détoxication permettent de métaboliser la plus grande part des AIA**, sous l'influence là encore de cytochromes P450 (voir Wyss et Kaddurah-Daouk, 2000).

La nitrosation de la créatine ou de la créatinine, sous l'effet des nitrates réduits en nitrites, au niveau de l'estomac, produit successivement de la sarcosine, de la N-nitrososarcosine puis de la N-nitrosodiméthylamine. La créatine peut également, comme la créatinine, former de la méthylguanidine avec transformation successive en méthylnitrosocyanamide et méthylnitrosourée. Le méthylnitrosocyanamide est probablement le composé le plus mutagène (Endo *et al.*, 1973, 1974). La N-nitrosodiméthylamine provenant directement de la créatine est aussi un carcinogène hautement toxique formé dans l'intestin grêle, ceci ayant déjà été démontré chez les patients urémiques (Lele *et al.*, 1983).

Finalement, Wyss et Kaddurah-Daouk (2000) estiment qu'il **est probable que ces réactions existent mais sont très limitées dans le tube digestif de l'Homme sain**. Il est à noter que la présence de fer semble accentuer le risque carcinogénique tandis que la vitamine C, par l'inhibition de la nitrosation, a un effet contraire, tout comme les bactéries lactiques, les antioxydants, les flavonoïdes, les chlorophylles... (réf. 20, 153, 235, 328, 363,

416 etc. in Wyss et Kaddurah-Daouk, 2000). Quand on sait les agressions dont le tube digestif est l'objet à l'exercice (ischémie / reperfusion), là encore on doit se poser la question du risque. Remarquons qu'il est habituellement déconseillé au sportif d'ingérer de la créatine peu avant l'exercice (pas d'efficacité paraît-il) et de se supplémenter en fer sans avis médical.

Bien sûr, tous ces faits sont autant de pistes de réflexion voire d'exploration et « interpellent ». Cependant, Rossi *et al.* (1998) n'ont pas hésité à écrire : **« les données scientifiques disponibles sur les athlètes très entraînés indiquent que cette population ne tire pas de bénéfice d'une supplémentation en créatine. L'utilisation très répandue de créatine pour augmenter les performances en compétition ne semble pas être justifiée et plusieurs questions concernant leur utilisation méritent d'être posées. Dans les systèmes biologiques, la créatine en excès est condensée avec des dérivés de sucre pour former des amines hétérocycliques carcinogéniques. Dans une étude récente, la supplémentation en créatine tend à augmenter la croissance des cellules tumorales ascitiques d'Herlisch... Le risque de cancer lié à l'abus de cette substance est trop important pour être pris à la légère et ceci pour avoir un avantage ridiculement bas et peu équitable sur les autres en compétition. Les athlètes dans cette voie payent trop cher pour quelques pennies »**.

7.7. Supplémentation en créatine et autres effets oncogènes

L'interrogation de la base de données Medline[®], PubMed de la National Library of Medicine, ayant valeur de référence au niveau international, avec les termes « creatine » et « toxicity... », permet de retrouver des articles déjà signalés mais aussi celui de Yu et Deng (2000) ; ils font l'hypothèse d'un **« effet toxique potentiel de l'administration chronique de créatine, supplément nutritionnel pour augmenter les performances sportives »**. La créatine est métabolisée en méthylamine, convertie ensuite en formaldéhyde par l'amine oxydase semi-carbazide-sensible, selon une cascade simple de réactions, nécessitant des enzymes qui se trouvent bien dans l'organisme. Quelle en est l'importance ? Cela impliquerait en fait une ingestion en quantité élevée et prolongée de créatine et une diminution de l'excrétion rénale. Les arguments avancés par les auteurs, de lésions rénales par la créatine pour rendre ce risque possible, ont, jusqu'à maintenant, été largement infirmés (voir Poortmans et Francaux) : cette argumentation, basée sur des lésions rénales pour conforter une rétention rénale, pourrait alors être considérée comme discutable. Mais l'hypothèse est fondée sur une diminution de l'excrétion rénale, que les lésions hypothétiques présentées, à tort, essaient d'accrediter. Or, lors d'exercices d'entraînements quotidiens, qu'il s'agisse de sports collectifs, de musculation, de culturisme, ou autres, ce sont plusieurs heures passées sur les terrains ou en salle, avec des débits sudoraux et donc des déshydratations souvent importantes, car les exercices sont répétés et d'intensité élevée et il fait souvent chaud (salles). Et la majorité des sportifs ne se réhydratent pas suffisamment. C'est un état de fait. On peut le déplorer, écrire qu'il faut le corriger, mais c'est une réalité de terrain, incontournable. Et il a été décrit des états d'ischémie splanchnique concernant tube digestif et reins, avec une diminution du débit circulatoire (Qspl) considérable. Le chiffre de 80 % a été avancé, c'est-à-dire que Qspl est alors le 1/5 de celui de repos, avec en conséquence une diminution considérable de l'excrétion rénale, très partiellement compensée par l'excrétion sudorale. On se trouve alors dans les conditions décrites par les auteurs, chez des sportifs qui prennent des quantités de créatine souvent largement supérieures à celles en théorie recommandées (10 g/j et bien plus au lieu des 2-4 g/j, quantité faible, proche de l'apport et de la synthèse physiologiques qu'ils ne font que remplacer, et on sait que d'autres recommandations ont cours, pour des prises très supérieures), alors que leur fonction rénale est altérée de façon réversible certes, mais l'excrétion rénale est diminuée, que la sudation ne compense qu'en partie.

La formaldéhyde fait partie des aldéhydes toxiques ; elle est connue comme « cross-linker » des molécules de protéines et d'ADN, ainsi dégradées ou ne pouvant se répliquer et

perdant leurs fonctions, les mécanismes physiologiques de réparation étant incomplets (Quievryn et Zhitkovich, 2000). Elle serait impliquée dans des pathologies vasculaires, des néphropathies, des complications du diabète (Yu et Deng, 2000) et l'apparition de troubles neurologiques ; **elle est surtout responsable d'une génotoxicité (Headlam et al., 2000) et d'effets carcinogènes** sur le tube digestif (Blasiak et al., 2000). Et cette cancérogénicité est reconnue par les pouvoirs publics. L'International Agency for Research on Cancer (IARC), Etablissement de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), dispose d'un site Web (et d'une Unité de recherche sur la nutrition et le cancer : Directeur : Pr Riboli), www.iarc.fr. Dans l'une de ses sections, plus de 800 produits étudiés sont référencés quant à leurs effets plus ou moins cancérogènes. Ils sont classés en 1, cancérogènes, 2A, potentiellement et 2B possiblement cancérogènes, 3, effets mal établis, et 4 probablement non cancérogènes. Si la créatine n'a pas été étudiée (mais il y a des milliers de substances chimiques éligibles), **la formaldéhyde figure dans la classification internationale de l'IARC comme substance 2A...**

Même s'il s'agit d'hypothèses, cela est suffisamment grave, pour que des études soient réalisées afin de vérifier que chez le sportif en situation réelle de terrain, il y a ou non production de formaldéhyde.

En conclusion, l'ingestion chronique de créatine pourrait être à l'origine de risques toxicologiques pour la santé, mal établis à l'heure actuelle, en particulier à très long terme. Ils relèvent encore largement d'hypothèses, mais devant leur extrême gravité, par rapport aux exigences de santé pour le pratiquant d'activités physiques ou sportives, et même si les accidents peuvent demander plusieurs décennies à apparaître, la démonstration scientifique devra absolument être apportée de ce risque ou de son absence. Et en l'occurrence, d'après les responsables institutionnels, cette démonstration doit être apportée par les pétitionnaires, bénéficiaires d'une éventuelle autorisation de vente, donc les producteurs et/ou les distributeurs de créatine.

8. Position de l'American College of Sports Medicine ; celui-ci a fait réaliser une table ronde qui a permis d'aboutir à un consensus publié dans sa revue « Medicine and Science in Sports and Exercise » (2000) concernant les effets physiologiques et sur la santé d'une supplémentation orale en créatine. *« Il y a de nombreux rapports anecdotiques sur la supplémentation en créatine à l'origine de problèmes gastro-intestinaux, cardio-vasculaires et musculaires. Comme il a été décrit, avec quelques exceptions notables, l'évidence n'est pas définitive ou est incomplète pour indiquer si la pratique de la supplémentation en créatine est un risque pour la santé ; en même temps, notre manque d'information ne peut pas être pris pour une assurance que la supplémentation en créatine ne présente pas de risque pour la santé. L'ignorance apporte un confort relatif sur les effets fâcheux qui resteraient à découvrir. »* Le consensus précise : *« est-ce que l'absence apparente de risque pour la santé rend la supplémentation en créatine sans danger et convenable, pertinente ?... Le fait que la créatine est un produit naturel ne rend pas sa supplémentation sans danger, tout comme nombre de composés sont bons voire essentiels en quantité modérée mais dangereux en excès. De plus, l'absence d'effet délétère n'est pas égale à sécurité tant que des recherches n'ont pas été réalisées pour éliminer la possibilité de toutes les complications théoriques. Comme toute préparation nutraceutique qui n'est pas l'objet d'un processus de certification tel que celui conduit par la FDA, la pureté et la sécurité ne sont pas assurées »* (Terjung et al., 2000, consensus ACSM). Au passage, ajoutons que ce consensus retenait plus particulièrement les effets de la supplémentation en créatine sur les performances impliquant des exercices répétés à haute intensité. *La supplémentation en créatine n'augmente pas la force maximale isométrique, le taux de production de force maximale, ni la performance aérobie... Bien que la supplémentation en créatine montre des changements modérés mais significatifs au plan physiologique et sur les performances, l'amélioration des performances est obtenue lors de conditions d'exercices très spécifiques »...* *« Ceci suggère que les attentes apparemment élevées pour l'amélioration des performances au vu de l'utilisation très large de la supplémentation en créatine sont démesurées ».*

Devant des attitudes aussi divergentes sur les effets sur la santé : des allégations avancent qu'aucun effet délétère significatif n'a été démontré et qu'on peut faire le pari d'un essai d'ingestion même à haute dose de créatine pendant un temps significatif sans danger ; tandis que d'autres au contraire brandissent des menaces majeures sur la santé à moyen ou à long terme ; sur quels principes se fonder ?

9. Supplémentation en créatine et principe de précaution

A l'évidence, les effets délétères, et donc les risques potentiels, de la créatine, en particulier du fait d'ingestion en quantité élevée, dose de charge, ou à l'état chronique par certains sportifs, que ce soit à court, à moyen ou surtout à long terme, sont mal cernés alors même que la pratique sportive est censée être bénéfique à la santé de sportifs présumés sains.

Il nous semble alors que le principe de précaution s'applique entièrement devant un produit aux effets positifs démontrés sur certaines performances, mais pas toutes et de loin avec des allégations dépassant largement ce que les faits scientifiques ont démontré, sans effet bénéfique démontré pour la santé du sujet préalablement et apparemment sain, mais avec des effets secondaires possibles encore mal cernés.

Rappelons que le principe de précaution a été envisagé en France, par une mission confiée par le Premier Ministre aux Professeurs Kourilsky et Vinet (1999, 2000),

Il a aussi été abordé au niveau européen, dans le Traité, où il est mentionné à son article 174, dans le titre consacré à l'environnement. Cependant, il est bien précisé que son champ d'application est beaucoup plus large que le domaine de l'environnement *« il couvre les circonstances particulières où les données scientifiques sont insuffisantes, peu concluantes ou incertaines, mais où, selon des indications découlant d'une évaluation scientifique objective et préliminaire, il y a des motifs raisonnables de s'inquiéter que les effets potentiellement dangereux sur l'environnement et la santé humaine, animale ou végétale soient incompatibles avec le niveau choisi de protection »*.

S'agissant de la santé des sportifs, population saine pratiquant une activité physique ou sportive dans le but d'améliorer encore cette santé avec une connotation de bien-être et de longévité, nous estimons que le niveau choisi de protection devrait être particulièrement élevé et que les pouvoirs publics devraient prendre une part importante de responsabilité dans ce choix.

« Le recours au principe de précaution présuppose que les effets potentiellement dangereux d'un phénomène, d'un produit ou d'un procédé ont été identifiés et que l'évaluation scientifique ne permet pas de déterminer le risque avec suffisamment de certitude ».

« La mise en œuvre d'une approche fondée sur le principe de précaution devrait commencer par une évaluation scientifique aussi complète que possible et, si possible, déterminant à chaque stade le degré d'incertitude scientifique ».

« L'examen, à la lumière des nouvelles données scientifiques, signifie que les mesures basées sur le principe de précaution devraient être maintenues aussi longtemps que les informations scientifiques sont incomplètes ou non concluantes et que le risque est toujours réputé trop élevé pour le faire supporter à la société, compte tenu du niveau approprié de protection. Les mesures devraient être réexaminées périodiquement, à la lumière du progrès scientifique et modifiées selon les besoins ».

« L'attribution de la responsabilité de fournir les preuves scientifiques est déjà une conséquence fréquente de ces mesures. Les pays qui imposent une autorisation préalable (autorisation de mise sur le marché) pour les produits réputés a priori dangereux, renverse la charge de la preuve en les traitant comme des produits dangereux à moins et jusqu'à ce que les entreprises réalisent les travaux scientifiques nécessaires pour démontrer qu'elles ne le sont pas ».

« Lorsqu'il n'y a pas de procédure d'autorisation préalable, il peut appartenir à l'utilisateur ou aux pouvoirs publics de démontrer la nature d'un danger et le niveau de risque d'un produit ou d'un procédé. Dans de tels cas, une mesure de précaution spécifique pourrait être prise pour placer la charge de la preuve sur le producteur, le fabricant ou l'importateur, mais ceci ne peut devenir une règle générale ».

(Communication de la Commission des Communautés Européennes, sur le recours au principe de précaution, 2000).

Le Conseil de la Communauté Européenne a également adopté le 13 avril 1999 une résolution demandant à la Commission entre autre « *de se laisser, à l'avenir, guider davantage encore par le principe de précaution, lors de l'élaboration de proposition de législation et dans le cadre de ses autres activités liées à la politique des consommateurs, et d'élaborer, de manière prioritaire, des lignes directrices claires et efficaces en vue de l'application de ce principe* ».

C'est dans le même ordre d'idée qu'est cité dans le livre « Le principe de précaution » (Kourilsky et Vinet, 2000), la phrase « *L'absence de certitude ne doit pas retarder l'adoption de mesures effectives et proportionnées pour prévenir des dommages graves et irréversibles* »...

En conséquence, l'application de ce principe de précaution aux suppléments de créatine, dans l'attente d'études plus approfondies, conduirait à ne pas en autoriser la prescription, ni la mise sur le marché et donc désormais à l'interdire, en motivant ce refus par une information appropriée vers les usagers.

10. Supplémentation en créatine et règles sportives

Il n'existe pas de besoin physiologique significativement accru en créatine chez le sportif et il n'a pas été défini d'apport nutritionnel conseillé, l'alimentation et la synthèse endogène permettant de faire face aux besoins sans qu'aucune carence voire même pré-carence n'ait été observée chez le sportif ou de façon plus générale chez le sujet sain.

Tout apport exogène de créatine relève alors de la supplémentation, au-delà des besoins physiologiques. Actuellement, aucune limite supérieure de sécurité n'a été définie pour ce produit. Par ailleurs, l'investigation des indicateurs de santé paraît incomplète ; il n'a pas été démontré d'insuffisance d'apport en créatine ni, peut-être d'effet délétère avéré mais seulement potentiel, mais cela ne présuppose pas qu'il n'existe pas.

Les pertes sudorales en créatine ou créatinine, à la différence de celles en urée, n'ont pas été évaluées de façon précise et même s'il y avait perte accrue, alimentation et surtout synthèse endogène sont aptes à s'adapter aux besoins.

La signification du sport (voir lois d'orientation sur le sport, AFSVFP, éthique et dopage, 1999) est très largement liée à la performance obtenue par le seul entraînement, avec les aptitudes de chacun, en respectant les règles, l'esprit et l'éthique sportifs, de fair-play et de non-violence, d'exemplarité et d'idéal. Il est vrai qu'ils sont largement remis en cause par des actes de tricheries répétés et plus ou moins réprimandés mais les pouvoirs publics, comme ceux sportifs, par des lois, décrets, arrêtés, avis et règles ont décidé de les maîtriser.

L'alternative au dopage réside dans la nutrition équilibrée et diversifiée, adaptée aux besoins spécifiques du sportif selon les règles figurant dans les arrêtés et avis CEDAP et les ANC, et non pas dans les suppléments. La recherche, la demande et l'utilisation de produits miracles à travers les suppléments est, de fait, une première démarche de recherche de performance ou de sensation, par des moyens autres que ceux naturels. C'est donc une démarche de tricherie, de soi-disant recherche d'un compromis qui en fait relève de représentations faussées avec un système de valeur erroné, participant aux rêves de performance pouvant être obtenues par des moyens extérieurs, non reconnues de fait par les institutions. Cette atteinte au système de valeurs, aux repères et à l'intégrité de l'éthique sportive introduit la confusion de façon insidieuse dans l'esprit du sportif, trop souvent faible devant les pressions qu'il subit et les enjeux. Il sera sans défense suffisante quand il lui sera proposé, et il y a toujours quelqu'un dans son entourage pour cela, des produits toujours plus efficaces et finalement dopants, donc interdits (Depiesse et Pérès, 1999).

La créatine participe à ce rêve avec ses allégations alléchantes dont il s'avère que la majorité ne sont pas justifiées.

Le sportif, à travers sa démarche d'entraînement et de performance, s'expose à un risque qui, du fait des règles sportives, est en principe calculé pour être limité. Mais en fait, les risques de morbidité et de mortalité sportives sont considérés actuellement comme élevés,

avec chaque année plus d'un millier de morts sur les terrains de sports et plusieurs millions d'accidents. Le risque est donc avéré, qui mériterait des mesures de prévention. Il semble discutable d'y ajouter un risque par des produits chimiques, s'ajoutant aux risques physiques. Le recours au principe de précaution paraît trouver là aussi une justification.

L'attention des pouvoirs publics concernés, Ministère de la Jeunesse et des Sports et ses Services, Fédérations délégataires et pouvoirs sportifs représentatifs du Comité Olympique en France, devrait être attirée sur les risques potentiels sur la santé d'une part, et sur les règles et l'éthique sportive d'autre part, de l'ingestion de créatine à titre de supplément, dont les conditions remplissent celles favorables au détournement des lois, pouvant conduire au dopage.

Références bibliographiques

Aaserud, R., Gramvik P., Olsen S.R., Jensen J. 1998. Creatine supplementation delays onset of fatigue during repeated bouts of sprint running. *Scand J med Sci Sports* 8:247-251.

AFSVFP (Association Française pour un sport sans violence et pour le fair play). 1999. Ethique et dopage. Vè Congrès E.F.P.M., Paris, 16-20 juin 1999. *Agence Communication*, Paris, CNOSF, 138p.

Almada A., Kreider R., Weiss L., Fry A., Wood L., Bullen D., Miyaji M., Grindstaff P., Ramsey L., Li Y. 1995. Effects of ingesting a supplement containing creatine monohydrate for 28 days on isokinetic performance. *Med Sci Sports Exerc* 27: S 146. (abstract).

Almada A., Mitchell T., Earnest C. 1996. Impact of chronic creatine supplementation on serum enzyme concentrations. *FASEB Journal* 10: A791. (abstract).

Anari M.R., Josephy P.D., Henry T., O'Brien P.J. 1997. Hydrogen peroxide supports human and rat cytochrome P-450 1A2-catalyzed 2-amino-3-methylimidazo(4,5-f)quinoline bioactivation to mutagenic metabolites: significance of cytochrome P-450 peroxxygenase. *Chem Res Toxicol* 10: 582-588.

ANC. 2000. Apports nutritionnels conseillés pour la population française. A MARTIN coord. Tec et Doc Ed, Paris.

Andrews R., Greenhaff P., Curtis S., Penny A. Cowley A.J. 1998. The effect of dietary creatine supplementation on skeletal muscle metabolism in congestive heart failure. *Eur Heart J* 19: 617-622.

Balsom P.D., Ekblom B., Söderlund K., Sjodin B., Hultman E. 1993a. Creatine supplementation and dynamic high-intensity intermittent exercise. *Scand J Med Sci Sports* 3: 143-149.

Balsom P.D., Harridge S.D.R., Söderlund K., Sjodin B., Ekblom B. 1993b. Creatine supplementation per se does not enhance endurance exercise performance. *Acta Physiol Scand* 149: 521-523.

Balsom P., Söderlund K., Ekblom B. 1994. Creatine in humans with special reference to creatine supplementation. *Sports Med* 18: 268-280.

Balsom P., Söderlund K., Sjodin B., Ekblom B. 1995. Skeletal muscle metabolism during short duration high-intensity exercise: Influence of creatine supplementation. *Acta Physiol Scand* 154: 303-310.

Barnett C., Hinds M., Jenkins D.G. 1996. Effects of oral creatine supplementation on multiple sprint cycle performance. *Austral J Sci Med Sports* 28: 35-39.

Becque M.D., Lochmann J.D., Melrose D. 1997. Effect of creatine supplementation during strength training on 1-RM and body composition. *Med Sci Sports Exerc* 29: S 146. (abstract).

Becque M.D., Lochmann J.D., Melrose D.R. 2000. Effects of oral creatine supplementation on muscular strength and body composition. *Med Sci Sport Exerc*, 32: 654-658.

Benzi G. 2000. Creatine in sports medicine : nutritional supplementation and/or medicinal product? In : *Creatine*, Paoletti et al Ed, 51-57.

Benzi G. 2000. Is there a rationale for the use of creatine either as nutritional supplementation or drug administration in humans participating in a sport? *Pharmacol Res* 41, 255-264.

Bergnes G., Yuan W., Khandekar V.S., O'Keefe M.M., Martin K.J., Teicher B.A., Kaddurah-Daouk R. 1996. Creatine and phosphocreatine analogs: anticancer activity and enzymatic analysis. *Oncol Res* 8: 121-130.

Bermon S., Venembre P., Sachet C., Valour S., Dolisi C. 1998. Effects of creatine monohydrate ingestion in sedentary and weight-trained older adults. *Acta Physiol Scand*, 164: 147-155.

Bessman S.P., Carpenter C.L. 1985. The creatine-creatine phosphate energy shuttle. *Ann Rev Biochem*, 54: 831-862.

Bessman S.P., Luo J.N. 2000. A physiological view of the creatine-phosphate shuttle, exercise, and protein synthesis. *Creatine: from basic science*, 14 : 17-24.

Bessman S.R, Mohan C. 1992. Phosphocreatine, exercise, protein synthesis, and insulin. In *Guanidino compounds in biology and medicine*, ed. P.P. De Deyn, B. Maresceau, V. Stetin, I.A. Qureshi, pp. 181-186. London: John Libbey.

Bessman S., Savabi F. 1988. The role of phosphocreatine energy shuttle in exercise and muscle hypertrophy. In *Creatine and creatine phosphate: Scientific and clinical perspectives*, ed. M.A. Conway and J.F. Clark, pp. 185-198. San Diego: Academic Press.

Bigard A. 1998. Effets ergogéniques de la créatine . *Sci Sports*; 13 : 211-20.

Birch R., Nobel D., Greenhaff P. 1994. The influence of dietary creatine supplementation on performance during repeated bouts of maximal isokinetic cycling in man. *Eur J Appl Physiol* 69: 268-270.

Blasiak J, Trzeciak A, Malecka-Panas E, Drzewoski J, Wojewodzka M. 2000. *In vitro* genotoxicity of ethanol and acetaldehyde in human lymphocytes and the gastrointestinal tract mucosa cells. *Toxicol in vitro*, 14 : 287-295

Bosco C., Tihanyi J., Pucspk J., Kovacs I., Gabossy A., Colli R., Puivirenti G., Tranquilli C., Foti C., Viru M., Viru A. 1997. Effect of oral creatine supplementation on jumping and running performance. *Intern J Sports Med* 18: 369-372.

Brannon T.A., Adams G.R., Conniff C.L., Baldwin K.M. 1997. Effects of creatine loading and training on running performance and biochemical properties of rat skeletal muscle. *Med Sci Sports Exerc* 29: 489-495.

Brees A.J., Cordain L., Harris M., Smith M.J., Fahrney D., Gotshall R., Devoe D. 1994. Creatine ingestion does not influence leg extension power in meat eating and vegetarian females. *FASEB J* 8:A308 (abstract).

Brenner M., Rankin J.W., Sebolt D. 2000. The effect of creatine supplementation during resistance training in women. *J Strength Cond Res*, 14: 207-213.

Burke D.G., Silver S., LE Holt SmithPalmer, T Culligan, C.J. Chilibeck, P.D. The effect of continuous low dose creatine supplementation on force, power, and total work. *Int J Sport Nutr* 10: 235-244.

Burke E.R. 1999. Avery's nutrition discovery series. Creatine. What you need to know? Avery Publishing Group Ed, New York.

- Burke L.M., Pyne D.B., Telford R.D. 1996. Effect of oral creatine supplementation on single-effort sprint performance in elite swimmers. *Intern J Sport Nutr* 6: 222-233.
- Casey A., Constantin-Teodosiu D., Howell S., Hultinan E., Greenhaff P.L. 1996. Creatine ingestion favorable affects performance and muscle metabolism during maximal exercise in humans. *Amer J Physiol* 27 1: E3 1 -E37.
- Chetlin R., Schoenleber J., Bryner R., Gordon P., Ullrich I., Yeater R. 1998. The effects of two forms of oral creatine supplementation on anaerobic performance during the Wingate test. *J Strength Conditioning Res* 12: 273. (abstract).
- Clark J.F. 1996. Uses of creatine phosphate and creatine supplementation for the athlete. In *creatine and creatine phosphate: scientific and clinical perspectives*, ed. M.A. Conway J.F. Clark, pp. 217-226. San Diego: Academic Press.
- Clark J.F. 1997. Creatine and phosphocreatine: A review of their use in exercise and sport. *J Athl Training* 32: 45-50.
- Clark J.F. 1998. Creatine: A review of its nutritional applications in sport. *Nutrition* 14: 322-324.
- Clark J.F., Odoom J., Tracey I., Dunn J., Boehm E.A., Patemostro G., Radda G.K. 1996. Experimental observations of creatine and creatine phosphate metabolism. In *Creatine and creatine phosphate: Scientific and clinical perspectives*, ed. M.A. Conway J.F. Clark, pp. 33-50. San Diego: Academic Press.
- Colgan M. 1997. Creatine for muscle and strenght. *Progressive Health Series Ed*, Canada.
- Conway M.A., Clark J.F., eds. 1996. *Creatine and creatine phosphate: Scientific and clinical perspectives*. San Diego: Academic Press.
- Cooke W.H., Barnes W.S. 1997. The influence of recovery duration on high-intensity exercise performance after oral creatine supplementation. *Can J Appl Physiol* 22: 454-467.
- Cooke W.H., Grandjean P.W., Barnes W.S. 1995. Effect of oral creatine supplementation on power output and fatigue during bicycle ergometry. *J Appl Physiol* 78: 670-673.
- Crowder T., Jensen N., Richmond S., Voigts J., Sweeney B., McIntyre G., Thompson B. 1998. Influence of creatine type and diet on strength and body composition of collegiate lightweight football players. *Med Sci Sports Exerc* 30: S264 (abstract).
- Dangott B., Schultz E., Mozdziak P.E. 2000. Dietary creatine monohydrate supplementation increases satellite cell mitotic activity during compensatory hypertrophy. *Int J Sports Med*, 21: 13-16.
- Dawson B., Cutler M., Moody A., Lawrence S., Goodman C., Randall N. 1995. Effects of oral creatine loading on single and repeated maximal short sprints. *Austral J Sci Med Sports* 27: 56-61.
- Demant T.W., Rhodes E.C. 1999. Effects of creatine supplementation on exercise performance. *Sports Med*, 28(1):49-60.
- Depiesse F, Pérès G. 1998. Dopage : problème de santé publique. *EMC, Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Encyclopédie pratique de Médecine*, 7-1045, 6p.
- Deutekom M., Beltman J.G.M., deRuiter C.J., deKoning J.J., deHaan A. 2000. No acute effects of short-term creatine supplementation on muscle properties and sprint performance. *Eur J Appl Physiol*, 82: 223-229.
- Earnest C.P., Almada A.L., Mitchell T.L. 1996. Influence of chronic creatine supplementation on hepatorenal function. *FASEB J* 10: A790. (abstract).

- Earnest C.P., Snell P.G., Rodriguez R., Almada A.L., Mitchell T.L. 1995. The effect of creatine monohydrate ingestion on anaerobic power indices, muscular strength and body composition. *Acta Physiol Scand* 153: 207-209.
- Earnest C.P., Almada A.L., Mitchell T.L. 1997. Effects of creatine monohydrate ingestion on intermediate duration anaerobic treadmill running to exhaustion. *J Strength Cond Res* 11: 234-238.
- Edwards M.R., Rhodes E.C., McKenzie D.C., Belcastro A.N. 2000. The effect of creatine supplementation on anaerobic performance in moderately active men. *J Strength Cond Res*, 14: 75-79.
- Endo H., Takahashi K. 1973. Identification and property of the mutagenic principle formed from a food-component, methylguanidine, after nitrosation in simulated gastric juice. *Biochem Biophys Res Commun* 54: 1384-1392.
- Endo H., Takahashi K., Aoyagi H. 1974. Screening of compounds structurally and functionally related to *N*-methyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine, a gastric carcinogen. *Jp J Cancer Res* 65: 45-54.
- Engelhardt M., Neumann G., Berbalk A., Reuter I. 1998. Creatine supplementation in endurance sports. *Med Sci Sports Exerc* 30: 1123-1129.
- Ensign W.Y., Jacobs I., Prusaczyk W.K., Goforth H.W., Law P.G., Schneider K.E. 1998. Effects of creatine supplementation on short-term anaerobic exercise performance of U.S. Navy Seals. *Med Sci Sports Exerc* 30: S265. (abstract).
- Febbraio M.A., Flanagan T.R., Snow R.J., Zhao S., Carey M.F. 1995. Effect of creatine supplementation on intramuscular TCr, metabolism and performance during intermittent, supramaximal exercise in humans. *Acta Physiol Scand* 155: 387-395.
- Feldman E.B. 1999. Creatine: A dietary supplement and ergogenic aid. *Nutr Rev*, 57: 45-50.
- Ferraro S., Codella C., Palumbo F., Desiderio A., Trimiglozzi P., Maddalena G., Chiariello M. (1996). Hemodynamic effects of creatine phosphate in patients with congestive heart failure: A double-blind comparison trial versus placebo. *Clin Cardiol*, 19:699-703.
- Felton J.S., Gentile J.M. 1997 Special issue "Mutagenic: carcinogenic *N*-substituted aryl compounds". *Muta Res* 376: 1-272.
- Flisinska-Bojanowska A. Effects of oral creatine administration on skeletal muscle protein and creatine levels. *Biol Sport* 1996 ; 13 39-46.
- Francaux M., Poortmans J.R. 1999a. Effects of training and creatine supplement on muscle-strength and body mass. *Eur J Appl Physiol* ;80:165-175.
- Francaux M., Poortmans J. 1999b. Effects of training and creatine treatment on muscle strength and body mass. *Eur J Appl Physiol*; 80 : 165-8.
- Fry D, Morales M. A reexamination of the effects of creatine on muscle protein synthesis in tissue culture. *Acta Physiol Scand* 1995 ; 153 : 207-9.
- Gilliam J.D., Hohzom C., Martin A.D. 1998. Effect of oral creatine supplementation on isokinetic force production. *Med Sci Sports Exerc* 30: S140. (abstract).
- Gilliam J.D., Hohzorn C., Martin D., Trimble M.H. 2000. Effect of oral creatine supplementation on isokinetic torque production. *Med Sci Sports Exerc*, 32: 993-996.
- Godly A., Yates J.W. 1997. Effects of creatine supplementation on endurance cycling combined with short, high-intensity bouts. *Med Sci Sports Exerc* 29: S251. (abstract).
- Goldberg P.G., Bechtel P.J. 1997. Effects of low dose creatine supplementation on strength, speed and power events by male athletes. *Med Sci Sports Exerc* 29: S251. (abstract).

- Gonzalez de Suso J.M., Prat J.A. 1994. Dietary supplementation using orally-taken creatine monohydrate in humans. *CAR News* 6: 4-9.
- Gordon A., Hultman E., Kaijser L., Kristjansson S., Rolf C.J., Nyquist O., Sylven C. 1995. Creatine supplementation in chronic heart failure increases skeletal muscle creatine phosphate and muscle performance. *Cardiovasc Res* 30: 413-438.
- Green A.L., Hultman E., MacDonald I.A., Sewell D.A., Greenhaff PL. 1996a. Carbohydrate feeding augments skeletal muscle creatine accumulation during creatine supplementation in humans. *Amer J Physiol* 271: E821-E826.
- Green A.L., Simpson E.J., Littlewood J.J., MacDonald I.A., Greenhaff PL. 1996b. Carbohydrate ingestion augments creatine retention during creatine feeding in humans. *Acta Physiol Scand* 158: 195-202.
- Greenhaff PL. 1995. Creatine and its application as an ergogenic aid. *Intern J Sport Nutr* 5: S100-S110.
- Greenhaff PL. 1998. Renal dysfunction accompanying oral creatine supplements. *Lancet* 352: 233-234.
- Greenhaff PL. 1997a. Creatine supplementation and implications for exercise performance and guidelines for creatine supplementation. In *Advances in training and nutrition for endurance sports*, ed. A. Jeukendrup, M. Brouns, F. Brouns. Maastricht: Novartis Nutrition Research Unit. January 30: 8-11.
- Greenhaff PL. 1997b. The nutritional biochemistry of creatine. *J Nutr Biochem* 11: 610-618.
- Greenhaff PL., Bodin K., Harris R.C., Hultman E., Jones D.A., McIntyre D.B., Söderlund K., Turner D.L. 1993. The influence of oral creatine supplementation on muscle phosphocreatine resynthesis following intense contraction in man. *J Physiol* 467: 75P. (abstract).
- Greenhaff PL., Bodin K., Söderlund K., Hultman E. 1994. Effect of oral creatine supplementation on skeletal muscle phosphocreatine resynthesis. *Amer J Physiol* 266: E725-E730. (abstract).
- Grindstaff P., Kreider R., Weiss L., Fry A., Wood L., Bullen D., Miyaji M., Ramsey L., Li Y., Almada A. 1995. Effects of ingesting a supplement containing creatine monohydrate for 7 days on isokinetic performance. *Med Sci Sports Exerc* 27: S146. (abstract).
- Grindstaff P.D., Kreider R., Bishop R., Wilson M., Wood L., Alexander C., Almada A. 1997. Effects of creatine supplementation on repetitive sprint performance and body composition in competitive swimmers. *Intern J Sport Nutr* 7: 330-346.
- Hamilton-Ward K., Meyers M.C., Skelly W.A., Marley R.J., Saunders J. 1997. Effect of creatine supplementation on upper extremity anaerobic response in females. *Med Sci Sports Exerc* 29: S146. (abstract).
- Hamilton K.L., Meyers M.C., Skelly W.A., Marley R.J. Oral creatine supplementation and upper extremity anaerobic response in females. *Int J Sport Nutr* 10: 277-289.
- Hammons G.J., Milton D., Stepps K., Guengerich F.P., Tukey R.H., Kadlubar F.F. 1997. Metabolism of carcinogenic heterocyclic and aromatic amines by recombinant human cytochrome P450 enzymes. *Carcinogenesis* 18: 851-854.
- Harris R.C., Söderlund K., Hultman E. 1992. Elevation of creatine in resting and exercised muscle of normal subjects by creatine supplementation. *Clin Sci* 83: 367-374.
- Headlam HA, Mortimer A, Easton CJ, Davies MJ. 2000. Beta-scission of C-3 (beta-carbon) alkoxyl radicals on peptides and proteins : a novel pathway which results in the formation of alpha-carbon radicals and the loss of amino acid side chains. *Chem Res Toxicol*, **13** : 1087-1095

- Hultman E., Söderland K., Timmons J.A., Cederblad G., Greenhaff P.L. 1996. Muscle creatine loading in men. *J Appl Physiol* 81: 232-237.
- Hutton J., Cochrane T. 1998. Influence of creatine supplementation on performance in sprint athletes. *Sports Exerc Injury*, 4: 199-203.
- Ingwall, J.S. 1976. Creatine and the control of muscle-specific protein synthesis in cardiac and skeletal muscle. *Circul Res* 38: 1- 15-1-123.
- Ingwall, J.S., Morales, M.F., Stockdale, F.E. 1972. Creatine and the control of myosin synthesis in differentiating skeletal muscle. *Proc Nat Acad Sci* 69: 2250-2253.
- Ingwall, J.S., Weiner, C.D., Morales, M.F., Davis, E., Stockdale, F.E. 1974. Specificity of creatine
in the control of muscle protein synthesis. *J Cell Biol* 63: 145-151.
- Jakobi, J.M., Rice, C.L., Curtin, S.V., Marsh, C.D. 2000. Contractile properties, fatigue and recovery are not influenced by short-term creatine supplementation in human muscle. *Exp Physiol*, 85: 451-460.
- Jacobs, I. 1999. Dietary creatine monohydrate supplementation. *Can J Appl Physiol*, 24, 503-514.
- Jacobs, I., Bleue, S., Goodman, J. 1997. Creatine ingestion increases anaerobic capacity and maximal accumulated oxygen deficit. *Can J Appl Physiol* 22:231-243.
- Javierre, C., Lizarraga, M.A., Ventura, J.L., Gariido, E., Segura, R. 1997. Creatine supplementation does not improve physical performance in a 150 m race. *Rev Esp Fisiol* 53: 343-348.
- Johnson, K.D., Smolic, B., Hill, R. 1997. The effects of creatine monohydrate supplementation on muscular power and work. *Med Sci Sports Exerc* 29: S251. (abstract).
- Jones, A.M., Atter, T., George, K.P. 1998. Oral creatine supplementation improves multiple sprint performance in elite ice-hockey players. *Med Sci Sports Exerc* 30: S 140. (abstract). + *Sports Med Phys Fitness*, 1999, 39: 189-196.
- Juhn, M.S. 1999. Oral creatine supplementation – Separating fact from hype. *Physician Sportsmed*, 27: 47-90.
- Juhn, M.S. 1999. Creatine's effect on muscle mass and strength. *Physician Sportsmed*, 27: 16 et 88.
- Juhn, M.S., Tamopolsky, M. 1998a. Oral creatine supplementation and athletic performance: A critical review. *Clin J Sport Med*. 8: 286-297.
- Juhn, M.S., Tamopolsky, M. 1998b. Potential side effects of oral creatine supplementation: A critical review. *Clin J Sport Med*. 8: 298-304.
- Kamber, M., Koster, M., Kreis, R., Walker, G., Boesch, C., Hoppebee, H. 1999. Creatine supplementation. Part 1. Performance, clinical chemistry and muscle volume. *Med Sci Sports Exerc*, 31: 1763-1769.
- Kargotich, S., Goodman, C., Keast, D., Fry, R.W., Garcia-Webb, P., Crawford, P.M., Morton, A.R. 1997. Influence of exercise-induced plasma volume changes on the interpretation of biochemical data following high-intensity exercise. *Clin J Sports Med* 7: 185-191.
- Kelly, V.G., Jenkins, D.G. 1998. Effect of oral creatine supplementation on near-maximal strength and repeated sets of high-intensity bench press exercise. *J Strength Cond Res* 12: 109-115.
- Kirksey, B., Stone, M.H., Warren, B.J., Johnson, R.L., Stone, M., Haff, G.G., Williams, F.E., Proulx, C. 1999. The effects of 6 weeks of creatine monohydrate supplementation on

performance measures and body composition in collegiate track and field athletes. *J Strength Cond Res*, 13: 148-156.

Kirksey, K.B., Warren, B.J., Stone, M.H., Stone, M.R., Johnson, R.L. 1997. The effects of six weeks of creatine monohydrate supplementation in male and female track athletes. *Med Sci Sports Exerc* 29: S 145. (abstract).

Knehans, A., Bemben, M., Bemben, D., Loftiss, D. 1998. Creatine supplementation affects body composition and neuromuscular performance in football athletes. *FASEB J* 12: A863. (abstract).

Kourilsky, P., Viney, G. 2000. Le principe de précaution. *Odile Jacob Ed*, Paris.

Kreider, R., Ferreira, M., Wilson, M., Almada, A. 1997. Effects of creatine supplementation with and without glucose on body composition in trained and untrained men and women. *J Strength Cond Res* 11: 283. (abstract).

Kreider, R., Ferreira, M., Wilson, M., Almada, A. 1998a. Effects of creatine supplementation with and without glucose on repetitive sprint performance in trained and untrained men and women. *Intern J Sport Nutr* 8: 204-205. (abstract).

Kreider, R., Ferreira, M., Wilson, M., Grindstaff, P., Plisk, S., Reinhardy, J., Cantler, E., Almada, A. 1998b. Effects of creatine supplementation on body composition, strength, and sprint performance. *Med Sci Sports Exerc* 30: 73-82.

Kreider, R., Grindstaff, P., Wood, L., Bullen, D., Klesges, R., Lotz, D., Davis, M., Cantler, E., Almada, A. 1996a. Effects of ingesting a lean mass promoting supplement during resistance training on isokinetic performance. *Med Sci Sports exerc* 28: S36. (abstract).

Kreider, R., Ransom, J., Rasmussen, C., Hunt, C., Melton, C., Stroud, T., Cantler, E., Milnor, P. 1999b. Creatine supplementation during pre-season football training does not affect markers of renal function. *FASEB J* 13. (abstract).

Kreider, R.B., Klesges, R., Harinon, K., Grindstaff, P., Ramsey, L., Bullen, D., Wood, L., Li, Y., Almada, A. 1996b. Effects of ingesting supplements designed to promote lean tissue accretion on body composition during resistance training. *Intern J Sport Nutr* 6: 234-246.

Kreis, R., Kamber, M., Koster, M. *et al.* 1999. Creatine supplementation – part II: in vivo magnetic resonance spectroscopy. *Med Sci Sports Exerc*, 31(12), 1770-1777.

Kreis, R., Koster, M., Kambler, M., Hoppeler, H., Boesch, C. 1997. Peak assignment in localized 1h MR spectra of human muscle based on oral creatine supplementation. *Magnetic Reson Med* 37: 159-163.

Kurosawa, Y., Iwane, H., Hamaoka, T., Shimonûtsu, T., Katsumura, T., Sako, T., Kuwamori, M., Kimura, N. 1997. Effects of oral creatine supplementation on high- and low-intensity grip exercise performance. *Med Sci Sports Exerc* 29: S251. (abstract).

Kurosawa, Y., Katsumura, T., Harnaoka, T., Sako, T., Iwane, H., Kuwamori, M., Kimura, N., Shimonûtsu, T. 1998b. Effects of oral creatine supplementation on localized muscle performance and muscle creatine phosphate concentration. *Jap J Phys Fit Sports Med* 47: 361-366.

LaBotz, M., Smith, B.W. 1999. Creatine supplement use in an NCAA division I athletic program. *Clin J Sport*, 9: 167-169.

Larson, D.E., Hunter, G.R., Trowbridge, C.A., Turk, J.C., Harbin, P.A., Torman, S.L. 1998. Creatine supplementation and performance during off-season training in female soccer players. *Med Sci Sports Exerc* 30: S264. (abstract).

Laser Reuterswärd, A., Skog, K., Jägerstad, M. 1987. Mutagenicity of pan-fried bovine tissues in relation to their content of creatine, creatinine, monosaccharides and free amino acids. *Food Chem Toxicol* 25: 755-762.

- Lawson, E., Lemon, P., Volek, J., Stone, M., Kreider, R. 1998. Creatine: Scientific information and practical guidelines. National Strength and Conditioning Association Pre-Conference Symposia, Nashville, TN, June 24.
- Ledford, A., Branch, J.D. 1999. Creatine supplementation does not increase peak power production and work capacity during repetitive Wingate testing in women. *J Strength Cond Res*.
- Leenders, N., Sherman, W.M., Lamb, D.R., Nelson, T.E. 1999. Creatine supplementation and swimming performance. *Intern J Sport Nutr* 9: 251-262.
- Leenders, N., Lesniewski, L.A., Sherman, W.M., Sand, G., Sand, S., Mulroy, S., Lamb, D.R. 1996. Dietary creatine supplementation and swimming performance. *Overtraining Overreaching Sports Conf Abstracts* 1: 80.
- Lefavi, R.G., McMillan, J.L., Kahn, P.J., Crosby, J.F., Digioacchino, R.F., Streater, J.A. 1998. Effects of creatine monohydrate on performance of collegiate baseball and basketball players. *J Strength Cond Res* 12: 275. (abstract).
- Lele, P.S., Dunn, S.R., Simenhoff, M.L., Fiddler, W., Pensabene, J.W. 1983. Evidence for generation of the precarcinogen nitrosodimethylamine in the small intestine in chronic renal failure. *Kidney Int* 24 Suppl 16: 229-233.
- Lemon, P., Boska, M., Bredle, D., Rogers, M., Ziegenfuss, T., Newcomer, B. 1995. Effect of oral creatine supplementation on energetics during repeated maximal muscle contraction. *Med Sci Sports Exerc* 27: S204. (abstract).
- Lillie, J.W., O'Keefe, M., Valinski, H., Hamlin, H.A., Varban, M.L., Kaddurah-Daouk, R. 1993. Cyclocreatine (1-carboxymethyl-2-iminoimidazolidine) inhibits growth of a broad spectrum of cancer cells derived from solid tumors. *Cancer Res* 53: 3172-3178.
- Maganaris, C.N., Maughan, R.J. 1998. Creatine supplementation enhances maximum voluntary isometric force and endurance capacity in resistance trained men. *Acta Physiol Scand* 163: 279-287.
- Manabe, S., Kurihara, N., Wada, O., Tohyama, K., Aramaki, T. 1992. Formation of PhIP in a mixture of creatinine, phenylalanine and sugar or aldehyde by aqueous heating. *Carcinogenesis* 13: 827-830.
- Martin, K.J., Chen, S-F., Clark, G.M., Degen, D., Wajima, M., Von Hoff, D.D., Kaddurah-Daouk, R. 1994. Evaluation of creatine analogues as a new class of anticancer agents using freshly explanted human tumor cells. *J Natl Cancer Inst* 86: 608-613.
- McKenna, M.J., Morton, J., Selig, S.E., Snow, R.J. 1999. Creatine supplementation increases muscle total creatine but not maximal intermittent exercise performance. *J Appl Physiol*, 87: 2244-2252.
- McNaughton, L.R., Dalton, B., Tarr, J. 1998. The effects of creatine supplementation on high-intensity exercise performance in elite performers. *Eur J Appl Physiol* 78: 236-240.
- Melton, C., Kreider, R., Rasmussen, J., Ransom, J., Hunt, J., Stroud, E., Cantler, E., Milnor, P. 1999. Effects of ingesting creatine containing supplements during training on blood lipid profiles. *FASEB J* 13: in press. (abstract).
- Mihic, S., MacDonald, J.R., McKenzie, S., Tarnopolsky, M.A. 1998. The effect of creatine supplementation on blood pressure, plasma creatine kinase, and body composition. *FASEB J* 12: A652. (abstract).
- Miller, E.E., Evans, A.E., Cohn, M. 1993. Inhibition of rate of tumor growth by creatine and cyclocreatine. *Proc Nat Acad Sci* 90: 3304-3 308.
- Miszko, T.A., Baer, J.T., Vanderbergh, P.M. 1998. The effect of creatine loading on body mass and vertical jump of female athletes. *Med Sci Sports Exerc* 30: S 14 1. (abstract).

- Miura, A., Kino, F., Kajitani, S., Sato, H., Sato, H., Fukuba, Y. 1999. The effect of oral creatine supplementation on the curvature constant parameter of the power-duration curve for cycle ergometry in humans. *Jpn J Physiol*, 49: 169-174.
- Mujika, I., Chatard, J.C., Lacoste, L., Baraie, F., Geyssant, A. 1996. Creatine supplementation does not improve sprint performance in competitive swimmers. *Med Sci Sports Exerc* 28: 1435-1441.
- Mujika, I., Padilla, S. 1997. Creatine supplementation as an ergogenic aid for sports performance in highly trained athletes: A critical review. *Inter J Sports Med* 18: 491-496.
- Mujika, I., Padilla, S., Ibanez, J., Izquierdo, M., Gorostiaga, E. 2000. Creatine supplementation and sprint performance in soccer players. *Med Sci Sports Exerc*, 32: 518-525.
- Myburgh, K.H., Bold, A., Bellinger, B., Wilson, G., Noakes, T.D. 1996. Creatine supplementation and sprint training in cyclists: Metabolic and performance effects. *Med Sci Sports Exerc* 28: S8 1. (abstract).
- Nelson, A., Day, R., Glickman-Weiss, E., Hestad, M., Sampson, B. 1998. Creatine supplementation raises anaerobic threshold. *FASEB J* 1 1: A589. (abstract).
- Noonan, B., French, J., Street, G. 1998a. Creatine supplementation and multiple skating task performance in Division 1 hockey players. *Med Sci Sports Exerc* 30: S310. (abstract).
- Noonan, D., Berg, K., Latin, R.W., Wagner, J.C., Reimers, K. 1998b. Effects of varying dosages of oral creatine relative to fat free body mass on strength and body composition. *J Strength Cond Res* 12: 104-108.
- Odland, L.M., MacDougall, J.D., Tarnopolsky, M.A., Elorriaga, A., Borgmann, A., Atkinson, S. 1997. Effect of oral creatine supplementation on muscle [PCr] and short-term maximum power output. *Med Sci Sports Exerc* 29: 216-219.
- O'Donnell, J., Mihoces, G. 1998. FDA warning out on sports supplement. *USA Today*, 23 April: News, 1A.
- Ohira Y, Inoue N. 1995. Effects of creatine and beta-guanidinopropionic acid on the growth of Erlich ascites tumor cells: i.p. injection and culture study. *Bioch Biophys Acta* 13: 367-372.
- Ööpik, V., Pääsuke, M., Timpmann, S., Medijainen, L., Ereline, J., Smirnova, T. 1998. Effect of creatine supplementation during rapid body mass reduction on metabolism and isokinetic muscle performance capacity. *Eur J Appl Physiol* 78: 83-92.
- Passwater, R.A. 1997. Creatine: enhancing muscular functioning, this safe, natural dietary supplement helps athletes achieve better performance and strength quickly. *Keats Publishing Ed*, New Canaan.
- Pearson, D.R., Hamby, D.G., Russell, W., Harris, T. 1998. Chronic effects of creatine monohydrate on strength and power. *J Strength Cond Res* 12: 276. (abstract).
- Peeters, B.M., Lantz, C.D., Mayhew, J.L. 1999. Effect of oral creatine monohydrate and creatine phosphate supplementation on maximal strength indices, body composition, and blood pressure. *J Strength Cond Res*. 13:3-9.
- Peyrebrune, M.C., Nevill, M.E., Donaldson, F.J., Cosford, D.J. 1998. The effects of oral creatine supplementation on performance in single and repeated sprint swimming. *J Sports Sci* 16: 271-279.
- Plisk, S.S., Kreider, R.B. 1999. Creatine controversy? *J Strength Cond Res* 21: 1423.
- Poortmans, J.R., Auquier, H., Renaut, V., Durussel, A., Saugy, M., Brisson, G.R. 1997. Effect of short-term creatine supplementation on renal responses in men. *Eur J Appl Physiol* 76: 566-567.

- Poortmans, J.R., Francaux, M. 1998. Renal dysfunction accompanying oral creatine supplements (reply). *Lancet* 352: 233-234.
- Poortmans, J.R., Francaux, M. 1999a. Long-term oral creatine supplements do not impair renal function in healthy athletes. *Med Sci Sports Exerc* 31(5). (abstract).
- Poortmans, J.R., Francaux, M. 1999. Les effets indésirables de la créatine exogène : de la fiction à la réalité. *Sci Sports* 14: 271-277.
- Poortmans, J.R., Francaux, M. 2000. Adverse effects of creatine supplementation – Fact or fiction? *Sport Med* 30: 155-170.
- Prevost, M.C., Nelson, A.G., Morris, G.S. 1997. Creatine supplementation enhances intermittent work performance. *Res Quarterly Exerc Sport* 68: 233-240.
- Pritchard, N.R., Kaira, P.A. 1998. Renal dysfunction accompanying oral supplements. *Lancet* 351: 1252-1253.
- Quievryn G, Zhitkovich A. 2000. Loss of DNA-protein crosslinks from formaldehyde-exposed cells occurs through spontaneous hydrolysis and an active repair process linked to proteasome function. *Carcinogenesis*, **21** : 1573-1580
- Ransom, J., Kreider, R., Hunt, J., Melton, C., Rasmussen, C., Strout T., Cantler, E., Almada, A., Milnor, P. 1999. Effects of creatine supplementation during training on markers of catabolism and muscle and liver enzymes. *Med Sci Sports Exerc* 31(5). (abstract).
- Rawson, E.S., Clarkson, P.M., Melanson, E.L. 1999. The effects of oral creatine supplementation on body mass, isometric strength, and isokinetic performance in older individuals. *Med Sci Sports Exerc* 30: S 140. (abstract).
- Rawson, E.S., Clarkson, P.M. 2000. Acute creatine supplementation in older men. *Int J Sports Med*, 21: 71-75.
- Rawson, E.S., Wehnert, M.L., Clarkson, P.M. 1999. Effects of 30 days of creatine ingestion in older men. *Eur J Appl Physiol*, 80: 139-144.
- Redondo, D.R., Dowling, E.A., Graham, B.L., Almada, A.L., Williams, M.H. 1996. The effect of oral creatine monohydrate supplementation on running velocity. *Intern J Sport Nutr* 6: 213-221.
- RicoSanz, J. 2000. Creatine reduces human muscle PCr and pH decrements and P-i accumulation during low-intensity exercise. *J Appl Physiol*, 88: 1181-1191.
- Rico-Sanz, J., Mendez Marco, M.T. 2000. Creatine enhances oxygen uptake and performance during alternating intensity exercise. *Med Sci Sports Exerc*, 32: 379-385.
- Rossi R, Gambelunghe C, Lepri E, Micheletti A, Somavilla M, Parisse I, Rufini S 1998. Creatine supplement and sport. Critical valuation of risks and benefits. *Med dello Sport* 51, 349-353.
- Rossiter, H.B., Cannell, E.R., Jakeman, P.M. 1996. The effect of oral creatine supplementation on the 1000-m performance of competitive rowers. *J Sports Sci* 14: 175-179.
- Roussel, D., Lhenry, F., Ecochard, L., Sempore, B., Rouanet, J-L., Favier, R. 2000. Differential effects of endurance training and creatine depletion on regional mitochondrial adaptations in rat skeletal muscle. *Biochem J*, 350: 547-553.
- Rossouw, F., Kruger, P.E., Rossouw, J. 2000. The effect of creatine monohydrate loading on maximal intermittent exercise and sport-specific strength in well trained power-lifters. *Nutr Res*, 20: 505-514.

- Ruden, T.M., Parcell, A.C., Ray, M.L., Moss, K.A., Semler, J.L., Sharp, R.L., Rolfs, G.W., King, D.S. 1996. Effects of oral creatine supplementation on performance and muscle metabolism during maximal exercise. *Med Sci Sports Exerc* 28: S81. (abstract).
- Sahelian, R., Tuttle, D. 1997. Creatine. Nature's muscle builder: adds strength & power, builds lean muscle mass, boosts sports endurance, helps reduce body fat. *Avery Publishing Group Ed*, New York.
- Sahelian, R., Tuttle, D. 1998. All about creatine: answers basic questions about creatine, how it powers muscles, is it safe, how much to take & more. *Avery Publishing Group Ed*, New York.
- Schedel, J.M., Tanaka, H., Kiyonaga, A., Shindo, M., Schutz, Y. 2000 Acute creatine loading enhances human growth hormone secretion. *Comm Pers*.
- Schedel, J.M., Terrier, P., Schutz, Y. 2000. The biomechanic origin of sprint performance enhancement after one-week creatine supplementation. *Jpn J Physiol*, 50: 273-276.
- Schneider, D.A., McDonough, P.J., Fadel, P.J., Berwick, J.P. 1997. Creatine supplementation and the total work performed during 15-s and 1-min bouts of maximal cycling. *Austral J Sci Med Sports* 29: 65-68.
- Schneider, K., Hervig, L., Ensign, W.Y., Prusaczyk, W.K., Goforth, H.W. 1998. Use of supplements by U.S. Navy Seals. *Med Sci Sports Exerc* 30: S60. (abstract).
- Sheppard, H.L., Raichada, S.M., Kouri, K.M., Stenson-Bar-Maor, L., Branch, J.D. 2000. Use of creatine and other supplements by members of civilian and military health clubs : a cross-sectional survey. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*, 10: 245-259.
- Sherman, W.M., Lamb, D.R. 1995. Proceedings of the Gatorade Sports Science Institute Conference on Nutritional Ergogenic Aids. *Intern J Sport Nutr* 5: Sii-S 13 1.
- Shomrat, A., Weinstein, Y., Katz, A. 2000. Effect of creatine feeding on maximal exercise performance in vegetarians. *Eur J Appl Physiol*, 82: 321-325.
- Silber, M.L. 1999. Scientific facts behind creatine monohydrate as sport nutrition supplement. *J Sports Med Phys Fitness*, 39: 179-188.
- Sipilä, I., Rapola, J., Simell, O., Vannas, A. 198 1. Supplementary creatine as a treatment for gyrate atrophy of the choroid and retina. *New England J Med* 304: 867-870.
- Smart, N.A., McKenzie, S.G., Nix, L.M., Baldwin, S.E., Page, K., Wade, D., Hampson, P.K. 1998. Creatine supplementation does not improve repeat sprint performance in soccer players. *Med Sci Sports Exerc* 30: S 140. (abstract).
- Smith J, Dahm DL 2000. Creatine use among a select population of high school athletes. *Mayo Clin Proc* 75: 1257-1253.
- Smith, J.C., Stephens, D.P., Hall, E.L., Jackson, A.W., Earnest, C.R 1998a. Effect of oral creatine ingestion on parameters of the work rate-time relationship and time to exhaustion in high-intensity cycling. *Eur J Appl Physiol* 77: 360-365.
- Smith, S.A., Montain, S.J., Matott, R.P., Zientara, G.P., Jolesz, F.A., Fielding, R.A. 1998b. Creatine supplementation and age influence muscle metabolism during exercise. *J Appl Physiol* 85: 1349-1356.
- Snow, R.J., McKenna, M.J., Selig, S.E., Kemp, J., Stathis, C.G., Zhao, S. 1998. Effect of creatine supplementation on sprint exercise performance and muscle metabolism. *J Appl Physiol* 84: 1667-1673.
- Steenge, G.R., Simpson, E.J., Greenhaff, P.L. 2000. Protein- and carbohydrate-induced augmentation of whole body creatine retention in humans. *J Appl Physiol* 89: 1165-1171.

- Stevenson, S.W., Dudley, G.A. 1998. Creatine supplementation and resistance exercise. *J Strength Cond Res* 12: 278. (abstract).
- Stone, M.H., Sanborn, K., Smith, L.L., OBryant H.S., Hoke, T., Utter, A.C., Johnson, R.L., Boros, R., Hruby, J., Pierce, K.C., Stone, M.E., Garner, B. 1999. Effects of in-season (5 weeks) creatine and pyruvate supplementation on anaerobic performance and body composition in American football players. *Intern J Sport Nutr*, 9: 146-165.
- Stout, J.R., Eckerson, J.M., Housh, T.J., Ebersole, K.T. 1999. The effect of creatine supplementation on anaerobic working capacity. *J Strength Cond Res*, 13: 135-138.
- Stout, J., Eckerson, J., Ebersole, K., Moore, G., Perry, S., Housh, T., Bull, A., Cramer, J., Batheja, A. 2000. Effect of creatine loading on neuromuscular fatigue threshold. *J Appl Physiol*, 88: 109-112.
- Stout, J.R., Echerson, J., Noonan, D., Moore, G., Cullen, D. 1999. Effects of creatine supplementation on exercise performance and fat-free weight in football players during training. *Nutr Res* 19: 217-225.
- Strauss, G. 1998. 1 in 3 pro sports teams say "no" to creatine. USA Today, 4 June: News, I A.
- Stroud, M.A., Holliman, D., Bell, D., Green, A.L., Macdonald, I., Greenhaff, P.L. 1994. Effect of oral creatine supplementation on respiratory gas exchange and blood lactate accumulation during steady-state incremental treadmill exercise and recovery in man. *Clin Sci* 87: 707-710.
- Syrotuik, D.G., Bell, G.J., Burnham, R., Sim, L.L., Calvert, R.A., MacLean, I.M. 2000. Absolute and relative strength performance following creatine monohydrate supplementation combined with periodized resistance training. *J Strength Cond Res*, 14: 182-190.
- Syrotuik, D.G., Bell, G.J., Bumham, R., Sim, L.L., Calvert, R.A., MacLean, I.M. 1998. Absolute and relative strength performance following creatine monohydrate supplementation combined with periodized resistance training. *J Strength Cond Res* 12: 278. (abstract).
- Tarnopolsky, M.A., Roy, B.D., MacDonald, J.R. 1997. A randomized, controlled trial of creatine monohydrate in patients with mitochondrial cytopathies. *Muscle Nerve* 20: 1502-1509.
- Terjung, R.L., Clarkson, P., Eichner, E.R., Greenhaff, P.L., Hespel, P.J., Israel R.G., Kraemer, W.J., Meyer R.A., Spriet, L.L., Tarnopolsky, M.A., Magenmakers A.J.M., Williams, M.H. 2000. The physiological and health effects of oral creatine supplementation. Roundtable. *Med Sci Sports Exerc* 32: 706-717.
- Terrillion, K.A., Kolkhorst, F.W., Dolgener, F.A., Joslyn, S.J. 1997. The effect of creatine supplementation on two 700-m maximal running bouts. *Intern J Sport Nutr* 7: 138-143.
- Theodoru, A.S., Cooke, C.B., King, R.F.G.J., Duckette, R. 1998. The effect of combined carbohydrate and creatine ingestion on anaerobic performance. *Med Sci Sports Exerc* 30: S272. (abstract).
- Theodorou, A.S., Cooke, C.B., King, R.F.G.J., Hood, C., Denison, T., Wainwright, B.G., Havenetidis, K. 1999. The effect of long-term creatine supplementation on elite swimming performance after an acute creatine loading. *J Sports Sci*, 17: 853-859.
- Thompson, C.H., Kemp, G.J., Sanderson, A.L., Dixon, R.M., Styles, P., Taylor, D.J., Radda, G.K. 1996. Effect of creatine on aerobic and anaerobic metabolism in skeletal muscle in swimmers. *Brit J Sports Med* 30: 222-225.
- Thorensen, E., McMillam, J., Guion, K., Joyner, B. 1998. The effect of creatine supplementation on repeated sprint performance. *J Strength Cond Res* 12: 278. (abstract).
- Toler, S.M. 1997. Creatine is an ergogen for anaerobic exercise. *Nutr Rev*, 55: 21-25.

- Urbanski, R.L., Loy, S.F., Vincent, W.J., Yaspelkis, B.B. 1999. Creatine supplementation differentially affects maximal isometric strength and time to fatigue in large and small muscle groups. *Int J Sports Nutr*, 9: 136-145.
- Vanakoski, J., Kosunen, V., Meririnne, E., Seppala, T. 1998. Creatine and caffeine in anaerobic and aerobic exercise: Effects on physical performance and pharmacokinetic considerations. *Intern J Clin Pharmacol Ther* 36:258-262.
- Vandenbergh, K., Van Hecke, P., Van Leemputte, M., Vanstapel, F., Hespel, P. 1999. Phosphocreatine Resynthesis is not affected by creatine loading. *Med Sci Sports Exerc* 31: 236-242.
- Vandenbergh, K., Gillis, N., Van Leemputte, M., Van Hecke, P., Vanstapel, F., Hespel, P. 1996. Caffeine counteracts the ergogenic action of muscle creatine loading. *J Appl Physiol* 80: 452-457.
- Vandenbergh, K., Goris, M., Van Hecke, P., Van Leemputte, M., Van Gerven, L., Hespel, P. 1997. Long-term creatine intake is beneficial to muscle performance during resistance training. *J Appl Physiol* 83: 2055-2063.
- van Deursen, J., Heerschap, A., Oerlemans, F., Ruitenbeek, W., Jap, P., ter Laak, H., Wieringa, B. 1993. Skeletal muscles of mice deficient in muscle creatine kinase lack burst activity. *Cell* 74: 621-631.
- Vandewalle H, Pérès G, Monod H. 1987. Standard anaerobic exercise tests. *Sports Med*, 4, 268-289.
- Viru, M., Ööpik, V., Nurmekivi, A., Medijainen, L., Timpmann, S., Viru, A. 1994. Effect of creatine intake on the performance capacity in middle-distance runners. *Coach Sport Sci J* 1: 31-36.
- Vogel, R.A., Webster, M.J., Erdmann, L.D., Clark, R.D. 2000. Creatine supplementation: Effect on supramaximal exercise performance at two levels of acute hypohydration. *J Strength Cond Res*, 14: 214-219.
- Volek, J.S. 1997. Creatine supplementation and its possible role in improving physical performance. *A CSM Health Fit J* 1(4): 23-29.
- Volek, J.S., Boetes, M., Bush, J.A., Putukian, M., Sebastianelli, W.J., Kraemer, W.J. 1997a. Response of testosterone and cortisol concentrations to high-intensity resistance exercise following creatine supplementation. *J Strength Cond Res* 11: 182-187.
- Volek, J.S., Duncan, N.D., Mazzetti, S.A., Staron, R.S., Putukian, M., Gómez, A.L., Pearson, D.R., Fink, W.J., Kraemer, W.J. 1999. Performance and muscle fiber adaptations to creatine supplementation and heavy resistance training. *Med Sci Sports Exerc* 31 (8): 1147-1156.
- Volek, J.S., Kraemer, W.J., Bush, J.A., Boetes, M., Incledon, T., Clark, K.L., Lynch, J.M. 1997b. Creatine supplementation enhances muscular performance during high-intensity resistance exercise. *J Amer Diet Assoc* 97: 765-770.
- Vukovich, M.D., Michaelis, J. 1999. Effect of two different creatine supplementation products on muscular strength and power. *Sports Med, Training, Rehabil* 8: 369-383.
- Walker, J.B. 1979. Creatine: Biosynthesis, regulation, and function. *Advances in enzymology* 50: 177-242.
- Warber, J.P., Patton, J.F., Tharion, W.J., Montain, S.J., Mello, R.R, Lieberman, H.R. 1998. Effects of creatine monohydrate supplementation on physical performance. *FASEB J* 12: A1040. (abstract).
- Williams, M.H., Branch, J.D. 1998. Creatine supplementation and exercise performance: an update. *J Am Coll Nutr*, 17: 216-234.

Williams, M.H., Kreider, R.B., Branch, J.D. 1999. Creatine – the power supplement: what it is, how it works, when it helps. *Human Kinetics Ed*, Champaign.

Wood, K.K., Zabik, R.M., Dawson, M.L., Frye, P.A. 1998. The effects of creatine monohydrate supplementation on strength, lean body mass, and circumferences in male weightlifters. *Med Sci Sports Exerc* 30: S272. (abstract).

Wyss, M., Kaddurah-Daouk, R. 2000. Creatine and creatinine metabolism. *Physiol Rev* 80: 1107-25.

Yanagisawa, H., Manabe, S., Kitagawa, Y., Ishikawa, S., Nakajima, K., Wada O. 1986. Presence of 2-amino-3,8-dimethylimidazo(4,5-f)quinoxaline (MeIQx) in dialysate from patients with uremia. *Biochem Biophys Res Commun* 138: 1084-1089.

Yu PH, Deng Y. 2000. Potential cytotoxic effect of chronic administration of creatine, a nutrition supplement to augment athletic performance. *Med Hypotheses*, 54 : 726-728

Zehnder, M., Rico-Sanz, J., Kuhne, G., Dambach, M., Buchli, R., Boutellier, U. 1998. Muscle phosphocreatine and glycogen concentrations in humans after creatine and glucose polymer supplementation measured non invasively by ³¹P and ¹³C-MRS. *Med Sci Sports Exerc* 30: S264. (abstract).

Ziegenfuss, T., Gales, D., Felix, S., Straehle, S., Klemash, K., Konrath, D., Lemon, P.W.R. 1998a. Performance benefits following a five day creatine loading procedure persist for at least four weeks. *Med Sci Sports Exerc* 30: S265. (abstract).

Ziegenfuss, T., Lemon, P.W.R., Rogers, M.R., Ross, R., Yarasheski, K.E. 1997. Acute creatine ingestion: Effects on muscle volume, anaerobic power, fluid volumes, and protein turnover. *Med Sci Sports Exerc* 29: S 127. (abstract).

Ziegenfuss, T.N., Lowery, L.M., Lemon, P.W.R. 1998b. Acute fluid volume changes in men during three days of creatine supplementation. *J Exerc Physiol*, 1(3):1-9.

Annexes

Figurent en annexe du rapport remis à l'AFSSA :

- Report of the Scientific Committee on Food on composition and specification of food intended to meet the expenditure of intense muscular effort, especially for sportsmen, pp 36-38, 11 july 2000**
- Opinion of the Scientific Committee on Food on safety aspects of creatine supplementation, pp6, 12/9/2000**
- The SN/AEMS Web Report Search Results for *creatine* (FDA, CFSAN, OSN)**
- Titre et abstract : The physiological and health effects of oral creatine supplementation (American College of Sports Medicine). *Med Sci Sports Exerc*, 2000, 32, 706-717.**

Maisons-Alfort, le 23 janvier 2001

AVIS

**de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments
relatif à l'évaluation des risques présentés par la créatine pour le consommateur et
de la véracité des allégations relatives à la performance sportive ou à
l'augmentation de la masse musculaire**

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments a été saisie le 17 mars 2000 par la Direction générale de la consommation, de la concurrence et de la répression des fraudes d'une demande d'évaluation des risques présentés par la créatine pour le consommateur et de la véracité des allégations relatives à la performance sportive ou à l'augmentation de la masse musculaire.

Après consultation du comité d'experts spécialisé Nutrition Humaine, réuni le 18 décembre 2000 et le 22 janvier 2001 et sur la base du rapport ci-annexé, soumis à l'examen de ce comitéⁱ, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments a rendu l'avis suivant :

Sources, besoin, carence et fonction de la créatine

Considérant que la créatine est contenue dans l'alimentation d'origine animale (poissons, bœuf, porc) à des taux de 4 à 5 g / kg ; que la biodisponibilité de la créatine est quasi totale ; qu'un apport de créatine peut être d'origine endogène (synthèse par l'organisme) ; que cette synthèse est ajustable aux besoins chez l'Homme ; que par conséquent aucun apport nutritionnel conseillé n'est établi pour la créatine ; qu'aucune carence n'a été observée chez l'Homme sain ;

Considérant que les besoins physiologiques de créatine sont de 2 g / j pour la population générale et de 1 à 2 g / j supplémentaire pour le sportif lors d'exercices intenses, ces quantités étant apportées par l'alimentation et par synthèse d'origine endogène ;

Considérant que 95% de la créatine corporelle est stockée dans les muscles squelettiques sous forme de phosphocréatine ou de créatine libre ; que la

phosphocréatine est le substrat énergétique principal de la filière anaérobie alactique ;

Supplémentation et effets physiologiques

Considérant que l'ingestion de créatine, quelle que soit la forme ou le sel utilisé, à raison de 0,3 g / j / kg de poids corporel pendant environ 5 jours, dose de charge ou aiguë, puis de 0,03 g / j / kg les semaines ou mois suivants, dose d'entretien, produit une augmentation variable des teneurs musculaires ; qu'en moyenne cette augmentation est de 18% ; qu'un cinquième à un tiers des sujets sont « non répondants » ; qu'un tiers des sujets augmentent leur teneur musculaire de 20 à 30% ; que le même effet se produit avec une supplémentation de 3 g / j pendant un mois (supplémentation chronique) ; que l'excès de créatine ingérée (40 à 70 %), non fixé dans le muscle est éliminé dans les urines ;

Considérant que la rétention musculaire de créatine est légèrement supérieure si elle est associée à l'exercice ou à l'ingestion de glucides d'index glycémique élevé ; que l'augmentation est plus significative chez des sujets ayant des taux de créatine bas (végétarien ou sédentaire) ; que l'augmentation de la teneur est limitée chez le sportif de haut niveau entraîné dont l'alimentation est riche en produits carnés et en glucides, rendant la supplémentation peu utile ;

Considérant que l'ingestion de créatine lors d'une supplémentation aiguë ou chronique augmente de 3% au maximum le poids corporel chez l'homme et de 10% au maximum la masse musculaire par un effet de rétention d'eau intramusculaire ;

Considérant qu'aucune étude confirmée n'a démontré qu'une supplémentation en créatine a un effet sur la synthèse protéique ;

Considérant que la supplémentation a des effets variables sur la lactatémie (diminuée, augmentée ou inchangée) et qu'elle n'a pas d'effet démontré sur l'ammoniémie ;

Considérant que l'ingestion de créatine s'accompagne d'une diminution de la synthèse endogène, mais semble-t-il de façon réversible ;

Supplémentation et performances sportives

Considérant que sous supplémentation en créatine, les effets d'amélioration de la performance sportive concernent uniquement les exercices brefs et/ou répétés de haute intensité durant 15 secondes ou moins qui relèvent de la voie anaérobie alactique à savoir :

- meilleur maintien lors de la répétition de mouvements relevant des forces isométrique, isotonique ou isocinétique sans augmenter la force maximale,
- meilleur maintien de la vitesse du sprint court et/ou répété (sur ergocycle, en course à pieds, en sports collectifs) sans effet sur la vitesse maximale,
- meilleur maintien de la hauteur lors de détente verticales répétées sans effet sur la hauteur maximale ;

Considérant que la supplémentation en créatine n'a pas d'effet démontré sur les épreuves de plus de 30 secondes relevant des filières énergétiques anaérobie lactique ou aérobie ;

Considérant que la supplémentation en créatine, si elle a des effets sur la capacité anaérobie alactique et le délai d'épuisement relevant de cette filière, n'a aucun effet démontré sur l'endurance, terme devant être réservé aux seuls exercices en aérobie, ou sur la fatigue générale;

Considérant que la supplémentation en créatine n'a pas été suivie d'effet significatif sur les aptitudes ou performances physiques, dans la majorité des études réalisées chez la femme ou chez les seniors ;

Supplémentation et risques pour la santé

Considérant que les risques de la créatine, en particulier du fait d'ingestion élevée que ce soit à court, à moyen ou à long terme sont actuellement mal évalués ; que d'après quelques études épidémiologiques, des incidents digestifs, musculaires et cardiovasculaires ont été décrits ; que la supplémentation ne semble pas s'accompagner d'effets délétères sur les fonctions rénales des sujets sains ; que des études scientifiques rigoureuses sont nécessaires pour invalider ou conforter les soupçons de dangerosité ;

Considérant que la créatine ne fait pas l'objet de spécifications, ce qui nécessite d'établir des bonnes pratiques de production ; qu'il existe un risque de présence d'impuretés, dont l'absence de toxicité n'est pas évaluée ;

Considérant que la créatine et la créatinine pourraient avoir sous certaines conditions, en particulier en présence de glucides simples d'index glycémique élevé et d'acides aminés, des effets carcinogènes, pour lesquels des arguments expérimentaux préliminaires in vitro et in vivo ont été apportés sans équivoque ;

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments émet l'avis suivant:

- il faut rappeler l'importance d'une alimentation équilibrée et diversifiée et une réhydratation appropriée, adaptées aux besoins spécifiques du sportif conforme aux recommandations des apports nutritionnels conseillés (ANC) ;
- la créatine est apportée par l'alimentation ou produite par synthèse endogène en quantité suffisante pour assurer les besoins physiologiques, sans qu'aucune carence n'ait été décrite et sans qu'il ne soit apparu nécessaire d'établir un apport nutritionnel conseillé ;
- sous supplémentation en créatine, l'augmentation du poids corporel et celle de la masse musculaire sont toujours inférieures respectivement à 3% et à 10% et sont avant tout le fait de rétention d'eau et non d'une synthèse protéique ;

- toutes les allégations, en particulier celles concernant la force, la vitesse ou la puissance maximale, les épreuves, exercices ou performances relevant des filières anaérobies lactiques (glycolyse anaérobie) ou aérobies, la lactatémie, l'ammoniémie, la synthèse protéique, la fatigue, la motivation, le tonus, la forme ou l'agressivité, ne bénéficient pas à ce jour de travaux scientifiques reconnus et validés et sont donc non fondées ;
- les seules allégations bénéficiant de travaux scientifiques significatifs mais montrant des résultats inconstants, concernent les exercices répétés, de haute intensité, durant 15 secondes ou moins ;
- la supplémentation en créatine constitue un risque actuellement insuffisamment évalué, en particulier à long terme, pour la santé du consommateur avec un risque carcinogène potentiel ;
- une réévaluation régulière nécessitant la mise en œuvre d'études scientifiques est indispensable, tant des effets sur la santé que sur les performancesⁱⁱ.

Martin HIRSCH

ⁱ Rapport élaboré par Gilbert PERES, maître de conférence, praticien hospitalier, dans le cadre de la saisine adressée à l'AFSSA et soumis à l'examen du comité d'experts spécialisé Nutrition humaine, annexé au présent avis.

ⁱⁱ En outre, compte tenu des conclusions ci –dessus concernant l'évaluation des risques présentés par la créatine pour le consommateur et de la véracité des allégations relatives à la performance sportive ou à l'augmentation de la masse musculaire, le Comité d'experts spécialisé Nutrition Humaine a estimé que « *la supplémentation en créatine, que ce soit pour l'entraînement ou l'amélioration des performances sportives, paraît contraire aux règles, à l'esprit et à la signification du sport, impliquant de la part des institutions qui en ont la charge une réflexion en vue d'une éventuelle inscription de la créatine sur la liste des procédés et des produits dopants dont l'usage est interdit chez les sportifs* »

III. Report

Assessment of the risks of creatine on the consumer and of the veracity of the claims relating to sports performance and the increase of muscle mass.

Reporter: Doctor G. Pérès

Context of the request

Creatine is a supplement widely used in certain sporting circles for its supposed effects on some performances or on muscle mass, on the basis that it has no risk to health.

The objective of this report is to answer the questions: what are the most common claims? Is it a physiological molecule for the human body? What are its effects on performance and what quantities have to be ingested to achieve them? What adverse effects have been described? Is there a toxicological risk? – in order to be able to state which claims are based on proven scientific fact, at what doses and with what health risks, and to decide what attitude the sports world should have to this product.

1. Introduction: The "creatine phenomenon" in the sports world

Creatine is currently widely used in the sports world and a claim has been made that some 50 % of the sportsmen and women taking part in the Olympic Games were regular consumers of creatine (Williams *et al.*, 1999).

Creatine supplementation is most common in bodybuilders, wrestlers, tennis players, road and cross-country cyclists, rowers, ski jumpers, both Alpine and Nordic skiers, and a many team sports players: rugby, handball, basketball, soccer, football, ice hockey, etc.

A prevalence study has been carried out based on 806 athletes at a major league National College in the United States; 93% replied to the study; 28% acknowledged taking creatine, namely 48% of the men and 4% of the women (LaBotz and Smith, 1999).

1.1 An introduction to creatine

The discovery of creatine and the description of its functions were achieved through the work of biochemists and physiologists; it was discovered in the years 1832-1835 by Chevrel; in 1847, Liebig reported a very high levels of creatine in the meat of wild foxes and later, Heintz and Pettenkoffer described its metabolite, creatinine; in 1912 and 1914, Denis and Faulin reported that the ingestion of creatine was accompanied by a major increase in levels of it in the muscle of cat. Creatine phosphate was discovered in 1927-1929 by Fiske and Subbarow; its level falls during muscle contractions and returns to its initial value during the recovery period.

During high intensity exercise, the hydrolysis of ATP, which is present in small amounts in muscle causing it to be rapidly used up with the need for immediate regeneration, is initially buffered by phosphocreatine through the action of creatine kinase (CK). As phosphocreatine (CrP) is available instantly for the regeneration of ATP, anaerobic glycolysis, with the production of lactate, is induced within a few seconds and the stimulation of mitochondrial oxidative phosphorylations is again deferred to a greater extent. However, the reserves of phosphocreatine in the muscle are limited, so that during maximum intensity exercise, phosphocreatine is used up in approximately 10 seconds. If it is now possible to increase muscle reserves of phosphocreatine and thus to delay its depletion, this could have a favourable effect on brief and intense exercise.

Creatine has also many other functions in the other energetic systems and in many pathways but it does not seem to be limiting during exercise (see §3.2.6, 4.1 and 6.5).

The use of creatine in sport appears relatively recent, starting in the 1990s, with, however, some anecdotal occurrences presented before then and it has markedly increased since 1995. A number of publications have been devoted to it, of very varied levels; they are usually intended to promote the supposed effects of creatine.

A number of general reviews have also been published, again with very varied methods of presentation (Greenhaff, 1995; Toler, 1997; Mujika and Padia, 1997; Clark 1997 and 1998; Williams and Branch, 1998; Bigard, 1998; Demant and Rhodes, 1999; Juhn and Tarnopolsky, 1999; Feldman, 1999; Juhn, 1999; Jacobs, 1999; Plisk and Kreider, 1999; Silber, 1999; Williams *et al.*, 1999).

2. The claims:

2.1. Greater import has to be given to these claims as they are promoted in media which have a considerable impact. Sheppard *et al.* (2000) observed that popular magazines were the main source of information (69%) on creatine, compared with doctors (14%) and dieticians (10%). They also noted in their survey the frequent use, with creatine, of other anabolic supplements, with known effects on performance, but controversial in terms of long-term health, particularly in young adults: protein, beta-OH-beta-methyl-butyrate, androstenedione or DHEA.

2.2. These are some of the claims drawn from magazines:

"The fourth dimension. Enables overcompensation of strength capacity. Result: 30% more explosive energy." (X-trem Creatine B1®).

"Explosive power. Strength and performance. The essential element of muscle. Increased strength and endurance. Phenomenal increase in performance". (Créatine pure®, société Equilibre Attitude).

"Strength and power" (Société Métrix).

"A natural anabolising formulation enabling a rapid increase in muscle mass. Createk GH3® contains 5 gr of pure creatine monohydrate per dose with proven anabolising action... Createk GH3® provides 4.5 g of L-arginine per dose ... as over 200 studies have shown its effectiveness as a precursor for growth hormone (GH) in increasing muscle mass and reducing fat tissue mass. 5 mg of vanadium sulphate and 100 µg chromium polynicotinate enable the insulinic response to be modulated... Taurine, selenium, branched chain amino acids (BCAA) and glutamine peptide accelerate recovery and control the oxidative damage caused by stress, so training can be resumed more quickly." (Createk GH3®, MRL).

"Creatine ... permits rapid and effective improvement of muscle mass and tone and sporting performance... Weightlifters and bodybuilders use creatine because it improves protein synthesis in the muscle: twenty studies carried out in the last few years have shown that supplementation with creatine provides an increase in muscle mass ... " (Creatine Surge®, MRL).

"Weightlifters and bodybuilders use creatine because it improves protein synthesis in the muscle: dozens of studies have shown that creatine supplementation provides an increase in muscle mass. Creatine increases endurance, reduces the fatigue associated with training and accelerates recovery. It is especially useful in all sports which demand short and intense "explosive" effort (sprinting, swimming, tennis, football, basketball, etc.). It is no accident that almost all the world's sporting elite has enthusiastically adopted creatine supplementation!" (Creatine monohydrate®).

"The ideal nutritive supplement for anyone involved in sports which require repeated effort or major energy thrusts" (Creatine Source®).

"Creatine promotes increase of the muscle mass, improves endurance, boosts muscle power, increases energy... Creatine acts by supplying water to the muscle, assisting the production of muscle energy. Prolab® has recently developed this revolutionary high energy molecule which combines the benefits of pure creatine and pyruvate in a bound molecule."

This molecule consists of 60% creatine and 40% pyruvate... an increase in strength and gain in size ... helps to reduce intracellular water retention, reduce body fat and increase lean tissue body mass (Prolab® creatine pyruvate).

"Undoubtedly the hottest product currently on the sports supplement market is creatine. A wide variety of people from the sports professional to the amateur weightlifter, to the young student athlete... It is estimated that 3 out of 4 athletes who competed in the last Olympic Games were taking creatine... Users of creatine notice an increase in strength levels and in the development of their muscle tissue. This supplement, completely safe, has become the most widely-used in the sports world" (Optimum creatine monohydrate®).

"A natural product which enables you to obtain muscle mass gains comparable to those obtained from anabolic steroids" (Creatine Pro 4®).

"Creatine, a precursor for bio-energy fuel, restores the muscles' ATP levels during maximum contractions" (Weider).

"This nutriment ...is undoubtedly seen today as the most effective natural alternative to anabolic steroids. Why? ...it has been scientifically proved that a large daily intake of creatine, of the order of 10 to 20 g enables, as with steroid products, a major increase in intramuscular cellular volume through a phenomenon known as osmotic overcompensation. Result: protein synthesis is stimulated (anabolism) and the normal natural elimination of the amino acids present in muscle is reduced (anticatabolism). Muscle gain is thus stimulated much more quickly and more efficiently than normal and with absolutely no danger to the creatine user. The second reason... is that the muscle levels of this substance to a large extent determine the duration for which a muscle can be subjected to maximum effort... It is understandable that in order to cope with intensive and repeated training the body should need massive supplementation with this substance if optimisation of physical performance is required. For this reason, when creatine is absorbed your energy and pure strength can be increased in incredible proportions. Some bodybuilders have reported an increase of 20 to 30% in their max in under 2 weeks! ...recover more easily and especially activate muscle repair and building to the maximum " (Mega Creatine fuel®).

"All university studies are unanimous and conclusive: creatine... is genuinely of worthwhile interest for exercise in general and bodybuilding in particular. In effect this substance, produced naturally by the body, and completely free of side effects, enables the bodybuilder ... taken as a supplement to his diet to both:

- spectacularly increase his energy and pure strength...;*
- considerably reduce his recovery time between sets and training sessions;*
- increase his dry muscle mass in record time unlike any other preparation (especially if creatine is taken along with a diet containing Whey protein!).*

So, Muscle Beach® pure creatine monohydrate, ...should be an essential element of your sports preparation if you want to metamorphose your body in record time and achieve exceptional proportions" (creatine powder®, Muscle Beach®).

"Gain volume, fast muscle bulking, rapid increase in muscle mass, increased strength and endurance, improved recovery during and after working out" (explosive power 100% créatine pure®, Equilibre Attitude).

"Creatine explosion. Now Optimal Creatine Transport System® tablets combine more than 5000 mg of pure creatine monohydrate per dose with a special complex of carbohydrates. As you chew the tablets, you release the carbohydrates which have the effect of creating a temporary insulin peak... which will promote the absorption and retention of a higher quantity of creatine and glucose within the muscle. It is precisely this effect of cell volumisation which enables a greater increase in lean tissue mass than that obtained from ordinary creatine. (Optimal Creatine Transport System®, Genetic Technologies International).

"Pure creatine®. Strength in its pure state! Saturate your muscles with pure creatine! The new precursor product for energy production (ATP), strength and muscle recovery! Pure creatine helps you to increase muscle performance (intensity, strength and duration) and slows the formation of lactic acid and ammonia (prevents cramping)". (pure creatine®, Olymp sport).

"Creatine monohydrate with its high-tech transport system and its special nutritive

compounds of vanadyl sulphate, taurine, zinc, minerals and vitamins to obtain up to 5 kg additional muscle mass in 4 to 6 weeks" (Creamass®)

"A high-tech product for muscle preparation: sterol/prehormone, pyruvate, HMB, DHEA, androstenedione, melatonin... These pre-hormones cause no dangerous side effects, they are found in the most popular supplements in the USA. These are the best products sought after by sports professionals and the most popular as an alternative supplement to steroids." (Nutri search®, the functional food company).

"Advantages: no elements or additives, results scientifically proven, tests show an increase in performance of 5 to 7%. Use is legal, does not contravene sports ethics, not banned by any sports body" (creatine Source®).

It should be noted that these claims featured in magazines published in France in 1999.

In 2000, the claims changed:

"promotes an improvement in muscle strength and power and in faster recovery capacity between training sessions. By enabling intense cellular hydration, a necessary condition for proteinic anabolism, pure creatine® triggers a rapid increase in muscle mass."

Créastim®: stimulates the natural production of creatine, the turbo effect.

"Creatine's effectiveness needs no further proof: taken before a work-out, it enables the release of top level energy and power."

"But the best creatine is still the one your body produces... the best... and at the best dosage! For this reason, Créastim® provides the amino acids L-arginine, L-glycine, L-methionine, essential for the stimulation of endogenous internal creatine production. Créastim® also promotes muscular efficiency and optimum recharging of the nerve impulses conduction function and stress management... (Créastim®, nutrition 21).

"The synergies created by Cell-tech® with 75g of pharmaceutical quality dextrose, 200 mg of lipoic acid and 10g of creatine generate an optimum anabolic response" (Cell-tech®, muscle tech).

"Creatine has a multiplicity of effects on the athlete... raising of ATP levels and increase in muscle fibre volume and therefore their contractile power" (chemical pure creatine®, chemical nutrition, Mr.Olympia).

"A cell growth promoter, creatine... provides a considerable increase in muscle volume, thereby contributing to a remarkable gain in strength and muscle weight. More power, more energy in training" (creatine, Tropicana).

"Cell-tech® is 880% more effective than creatine. During a recent comparative clinical study, the properties of Cell-tech® were compared with those of creatine. Athletes supplemented with cell-tech® had gained 880% more muscle mass than those who had used creatine monohydrate. Cell-tech®'s incredible formula combines 10g pure creatine monohydrate with exactly 75g pharmaceutical quality dextrose and 200 mg alpha-lipoic acid, a substance which potentialises the action of insulin. Cell-tech® also contains other key nutrients, acting in synergy to optimise the absorption of creatine by the muscle cells and to induce an impressive increase in volume, strength and power. The athlete using cell-tech® experiences astonishing progress. Some achieve a gain of 5 kg mass in only one week! Try Cell-tech® and look in the mirror!" (Cell-tech®, muscle-tech).

"Le pack ultra croissance®,[ultra-growth pack] a complete first-use kit which stimulate anabolism in a spectacular fashion. Creatine supragen + 2 prometabol + pure and/or protein +... Creatine increases muscle bulk and strength" (pure explosive creatine®, supragenix).

"Research has shown that creatine supplements enable muscle strength to be increased, tiredness to be delayed, recovery to be facilitated, the production of lactate and ammonia to be reduced and protein synthesis and muscle mass to be increased. Result: strength, explosive muscle power, recovery, fatigue delay, performance" (mega creatine fuel®, Tweenlab).

"As muscle cells can store a not inconsiderable amount of creatine, an additional intake enables the muscles to store up to 50% more" (creatine®, new body).

"Do you want to improve all your performances? A recent study... athletes of a high standard taking creatine for only 5 days enabled all performances to be improved as well as VO₂max (meaning aerobic capacity). And this applies to all team sports: tennis, cycling, running,

football... the capsule formula ... is recommended when seeking performance in aerobic type activities" (creatine, Supragen).

These claims were published in the magazines Flex (Jo Weiders), Jo Weiders Muscle et Fitness, Body Fitness, exercise and nutrition review, and Le Monde du Muscle [World of Muscle].

"No side effects have been recorded when taking creatine."

"For the price of a loaf of bread, the effects of a stick of dynamite. 100 days' loading. Increases muscle mass, fast power boost, increased endurance, improved muscle recovery. Pure creatine, explosive power" (high-tech nutrition, Equilibre Attitude).

"Take the right dose. The muscles are not naturally loaded with enough creatine" (Equilibre Attitude, No. 1 catalogue for sports nutrition).

Several books have been written about creatine (Colgan, 1997; Passwater, 1997; Sahelian and Tuttle, 1998a and b; Burke, 1999). All are North American.

In "Creatine, Nature's Muscle Builder" (Sahelian and Tuttle, 1998): *"sprinters find that creatine boosts their speed, whilst increasing their endurance... Francis Benfatto has always been big. Creatine helps him... to shape his muscle mass to perfection... Jo Lazzaro gained 7 pounds of muscle in one year of taking creatine, compared to an annual gain of 1 or 2 pounds he achieved previously... The improvements brought by creatine to Marlin Duncants's physique were much faster and more visible because she is a vegetarian.... The weightlifting coach, Court Elder, says that his lifters benefited from impressive gains in strength and power after only two weeks of creatine supplementation, martial arts practitioners found that creatine boosted the explosive power of their actions, enabling them to achieve faster combinations of punch and kick... Creatine builds strength endurance and self-confidence in people of any age, including the elderly... Cyclists find that the power, speed and endurance which they obtain from creatine enable them to gain precious seconds on their race times... Because creatine provides a long-term fuel source for muscle movement, boxers maintain more combative strength during their matches... Marlin Duncants made enormous progress on definition and vascularity while she was using creatine... The explosive power of swimmers, obtained from creatine, gives them an advantage in competition... Tennis players find that creatine increases their endurance whilst lowering their reaction time."*

"Cell volumisation: for rapid muscle gain... The more the cell fills with water, the more it attracts amino acids. This results in the stimulation of anabolism. This is what researchers call cell volumisation. This volumisation is easy to understand. If the cell fills with water, it is in danger of getting too large and might burst. In order not to burst, it has to strengthen its structure: a powerful anabolising action is triggered... the cell starts to pump amino acids at a faster rate. It is these amino acids which are going to induce durable muscle gain. However, creatine and glutamine don't stop there. Once in the cell these two nutrients will stimulate the anabolism of proteins even more than cell volumisation..."

"Creatine and muscle mass...the authors of this study state that creatine has a direct anabolising effect on the muscles, which explains these gains."

"Creatine and strength. It is not only American doctors of sports medicine who are interested in the effects of creatine. After many years of concentrating on the effects of anabolic steroids on the muscles, the former Soviet researchers have turned to the study of more natural products... in a Performance Research Institute in Lithuania... they used creatine from Ultimate Nutrition®."

"Creatine is safe."

Several websites, mainly North American, sell sports nutrition products by mail order, especially creatine. Not surprisingly, they make very varied claims...

On the other hand, some well-known and well-respected members of sports institutions, both doctors and scientists, describe creatine to top level athletes as having no effect at all on

performance. Others put forward some effects but raise doubts on its safety, in particular when bought from abroad by mail order. Coaches and athletes interviewed told us they were confused and did not understand. The sale of creatine is permitted and is actually freely accessible in several European countries and the USA (but the same applies to melatonin, DHEA, even GH or EPO).

3. Origin and metabolism of creatine

3.1. Status in the body

The body contains approximately 120 g of creatine for an adult male weighing 70 kg; about 95% of the body's creatine (Cr) is stored in the skeletal muscle. About two-thirds is bound with a phosphate in the form of creatine phosphate (CrP), with one third remaining as free creatine. The amount of Cr in the muscles varies according to their type, with white muscle fibres, type 2A or 2B phasic, containing approximately 30% more PCr than the slow red muscles, type 1 tonic, oxidative (Clark *et al.*, 1996b). The content is on average 4 g.kg^{-1} of wet muscle, or 30 mmol.kg^{-1} . Expressed in weight of dry muscle, the content is about 4 times higher, the muscle containing approximately $\frac{3}{4}$ water, or 120 mmol Cr per kg of dry muscle. It should be noted that this content seems to be well regulated as, even in vegetarians and vegans, who eat little or no animal products, the content is of the order of 120 mmol.kg^{-1} dry muscle (Harris *et al.*, 1992). There is some variation in levels between individuals, with a ceiling, however, even when there is supplementation (see below), not exceeding, on average, 160 mmol.kg^{-1} dry muscle (Williams *et al.*, 1999).

3.2. Metabolism of creatine in the body

3.2.1 Endogenous synthesis. The human body is capable of the endogenous synthesis of Cr, which occurs in the liver, kidneys pancreas... (Walker, 1979). In the human body, this synthesis of Cr is achieved from three amino acids or derivatives, two of which are essential, glycine, arginine and methionine. One amidine group is transferred from arginine to glycine to form guanidinoacetic acid. This reaction is followed by the transfer of one methyl group from the S-adenosyl methionine to this acid to form Cr. The synthesis of the Cr seems to be controlled more by the action of amidinotransferase than by that of methyltransferase.

It should be noted that arginine and especially methionine are involved in a number of reactions in the body, but are usually provided in sufficient quantities by the diet.

The endogenous synthesis of Cr is variable, influenced by a number of factors. In particular when there is low availability of Cr in the diet, it is capable of supplementing it, in such a way that the body's content of Cr is maintained with an increase or reduction in the action of the hepatic amidinotransferase.

In people whose diet is balanced and varied and who comply with the advice on dietary reference intake (ANC) in particular for proteins, fats and carbohydrates, endogenous synthesis represents almost half the Cr required daily by the body, the rest being supplied in the diet.

3.2.2. Dietary intake

This varies considerably if a balanced diet is not adhered to, almost nil in vegans; the Cr then comes entirely from endogenous synthesis (Greenhaff, 1997a) and no deficiency or even insufficiency has been described; intramuscular levels of Cr are within the limits of the values described for the rest of the population. In contrast, in individuals who comply with the RDA for proteins, which is approximately $1 \text{ g.kg}^{-1}.\text{d}^{-1}$, 0.5 to 1 g of Cr per day comes from this food. This difference lies in the very varied levels of Cr in food, 4 to 6 g.kg^{-1} for beef, pork or fish (herring, salmon, tuna). Milk, on the other hand only contains 0.1 g.L^{-1} of Cr.

The bioavailability of Cr is very high. Intestinal absorption of ingested Cr is almost total as such, Cr being unaltered by the digestive acid or enzymatic secretions (Harris *et al.*, 1992).

3.2.3. Metabolism in the body

Following its intestinal absorption, the Cr in the plasma is taken up by a number of organs but especially by skeletal muscle; it is found there at high levels. Intracellular transport of Cr is based on two mechanisms enabling its penetration against a concentration gradient, with $\beta 2$ membrane receptors and the action of an Na-K ATPase:

- a) transmembrane transport involves a Na dependent transporter (Clark *et al.*, 1996b), in the membrane sites specific to Cr (Greenhaff, 1997b);
- b) the uptake of Cr by the muscle tissue is also influenced by insulin; an increase of it in the plasma, for example following ingestion of glucose, is accompanied by an increase in the uptake of Cr by the muscle.

The transformation of the Cr into phosphocreatine (PCr) or its binding with other intracellular components promotes its retention, as the PCr cannot usually leave the cell (Walker, 1979).

The entry of Cr into the cell is also accompanied by the transfer of water, from which a probable and important osmotic role for Cr.

3.2.4. Breakdown, excretion

In human, PCr is converted above all reversibly in the presence of creatine kinase (CK), into Cr and irreversibly into creatinine in the muscle itself and in proportion to its mass. The creatinine passes into the bloodstream to be excreted in the urine. Approximately 1.7 to 2.5% of the total Cr is excreted each day in the form of urinary creatinine, or in the sweat during major sweat flows, with strong interindividual variability depending on the muscle mass (MM); this is one way of assessing it.

Physical exercise is accompanied by a moderate increase in creatininuria over 24 hours (Kargotich *et al.*, 1997), this, of course, being in the absence of any pathological condition.

During high intensity exercise, repetitive or over a long period, the PCr is converted into Cr and rapidly resynthesised into PCr. It is the same molecules which are re-used a great many times and in this type of exercise, the amount of Cr used during successive dephosphorylations - rephosphorylations would be about 1 kg of Cr. This is therefore a remarkably reversible reaction; in effect, the current estimation of the irreversible breakdown caused during these reactions is very low, about a gram (Williams *et al.*, 1999).

3.2.5. Needs and RDA of creatine

Due to the urinary excretion of creatinine, about 2 g.d^{-1} for a man weighing 70 kg, at a renewal rate of approximately $1.6 \text{ \%}.\text{d}^{-1}$ of the total CR pool (Balsom *et al.*, 1995 and Williams *et al.*, 1999) and due to the additional protein breakdown in sportsmen, approximately 2 g.d^{-1} are required for the general population and approximately 1 to 2 g.d^{-1} more for the sportsman with major muscle mass and during intensive training.

However, there is no RDA for Cr, as it can be synthesised by the body, based on variable mechanisms which fully satisfy the needs in healthy human.

This particularly applies to the sports population, in particular those involved in strength sports or MM development, who, even more than the general population, benefit from protein intakes which always comply with RDA, even sometimes considerably exceeding them.

3.2.6. Metabolic functions of creatine

3.2.6.1. Energy system. Muscle contractions occur through the sliding of the myofilaments of actin between those of myosin with conversion of the chemical energy originating from the sarcoplasmic ATP into mechanical and heat energy through the ATPase action of the myosin. ATP, the only molecule used by the myofilaments, is found in low concentrations in the muscle, so only allows a few seconds of exercise. The ATP must be resynthesised immediately from the ADP formed. PCr, 3 to 4 times more concentrated than ATP in muscle, enables, very rapidly and at a high rate, from the start of exercise, this resynthesis of ADP into ATP by supplying a phosphate high in energy when CK is present.

The creatine has to be resynthesised into phosphocreatine. The reaction: $\text{PCr} + \text{ADP} \text{ gives } \text{Cr} + \text{ATP}$ is reversible. The ATP will be resynthesised by the other energy systems,

anaerobic glycolysis or, more usually, aerobic, by the oxidation of the glucose and fatty acids. PCr therefore mainly acts as an energy source with the considerable advantage of its almost instant availability for very high intensity exercise, but, however, only in very short bursts, stores of PCr being quite small; they only cover exercises lasting about ten to fifteen seconds, or rapid changes of power, and are then taken over at a lower intensity by other systems. PCr is very useful for exercise at the very start, if it is very high intensity but its action is very short and transitory. The PCr also acts as an energy-bearing molecule, even a signal, between numerous intracellular sites, though it has not been demonstrated that these activities depend on the cellular concentration of Cr, beyond a reference level, habitually found in the cells and their organelles and environment (Wyss and Kaddurah, 2000). The accumulation of ADP in the muscle can have an inhibitor effect on muscle contraction as with a certain number of chemical reactions. The PCr then has a buffer action for this ADP which it converts into ATP: $\text{Cr}^{2+} + \text{ADP}^{3-} + \text{H}^{+}$ gives $\text{ATP}^{4-} + \text{Cr}$.

3.2.6.2 Acid-base buffer action. Cr also has a buffer action for the H^{+} hydrogen ions in the muscle; during muscular contraction, hydrolysis of the ATP is accompanied, with the activating of the calcium and sodium pumps, by the release of protons which are taken up during the resynthesis of the ATP with the following reaction: $\text{H}^{+} + \text{ADP} + \text{PCr}$ gives, reversibly, $\text{ATP} + \text{Cr}$.

During anaerobic lactic exercise, the reduction in the intensity of exercise can be due to the appearance of H^{+} ions, inhibitors of the activity of allosteric enzymes (PFK), which their buffering by the PCr would allow to defer. This seems restricted to high intensity exercise.

3.2.6.3. Osmotic role and effect on protein synthesis. Other functions have been attributed to creatine in healthy human. During its penetration into the cell with the increase in the osmotic pressure, water is then drawn to the cell, leading to intracellular water retention. The hypothesis has been put forward that the Cr could be a signal for the stimulation of protein synthesis due to this increase in intracellular water (Kreider, 1998a and b; Vandenberghe *et al.*, 1997a; Ziegenfuss *et al.*, 1997) (see § 5.2.).

3.2.6.4 In pathology. The administration of creatine for therapeutic reasons is currently having interesting effects demonstrated in anomalies in its synthesis, of genetic origin, and in different pathologies.

This is not within the remit of this study.

4. Methods of creatine supplementation

4.1. Theoretical value. While PCr is in concentrations 3 to 5 times higher than ATP in muscle, in fact, in terms of available energy, it is several hundred times less than that originating from the muscle glycogen stores and several thousand times less than that of the triglycerides in the body. So, the energy reserves of Cr are theoretically not very useful compared with those in other substrates. However, all its value lies in its almost instant availability at the start of exercise in relation to the other energy substrates whose availability is delayed, but whose maximum energy release rate is also less.

PCr acts as an energy shuttle between a number of cell sites, which widens its field of interest without it however being demonstrated that this role restricts the reactions involved (see above).

4.2 Commercial creatine. It is almost always in the form of monohydrate, with the claim of greater effectiveness, rather than in the form of citrate. It is presented in powder form, tablets, capsules, syrup, as a drink, chewing gum or sweets. Some **claims mention greater efficiency of the powder form for strength sports and tablets for endurance sports, without any scientific work having provided any justification at all for these alleged differences.**

Creatine is either alone or combined with carbohydrates with the proven justification of

improved intracellular penetration (see below) or with proteins, vitamins, mineral salts, amino acids and sometimes with herb extracts or other phytochemical products.

Though creatine was initially obtained by extraction from beef, Cr supplements are now produced by chemical synthesis in North America, Asia and Europe. (Williams *et al.*, 1999). While creatine can be synthesised almost completely, it is however, usual to use another component of muscle, sarcosine, as the initial material for this synthesis or otherwise cyanamide. Whatever is used, purification of the initial material is required, with the risk of the presence of contaminants with a toxicity (and for what quantities?) which is poorly defined.

While oral ingestion is the most usual, perfusion of Cr is possible, in particular carried out for medical reasons in cardiac surgery as a cardioplegic, for example in Italy with the product Neoton[®] (Searle Farmaceutici) 0.5, 1 and 5 g, at doses of 5 to 10 g per day. Very few studies seem to have covered the effects of the perfusion of Cr on physical performance or training (Clark, 1996).

Quality controls, carried out to check the purity of the creatine monohydrate, use advanced chemical analysis techniques such as liquid chromatography (HPLC) or high performance capillary electrophoresis, fluorimetry or various methods of humid chemical quantification.

The labelling naturally has to state the ingredients as well as the purity and the checking techniques. And yet, currently no State seems to have put in place a safety and control system for Cr. However, most producers would be obliged to comply with such checks. This means that labelling may be insufficient and the quality of the product should be viewed with caution when the producer is not properly identified, checked by the public authorities and with the opportunity to obtain precise information on quality control by the manufacturer.

Plisk and Kreider (1999) made a request for recommendations on achieving quality control for the sale of Cr supplements: *"the product should be able to be manufactured with the option of an inspection by the United States FDA compatible with current good practice in pharmaceutical production, which covers the whole production line for medicines and special products, from their synthesis to their sale, through all the stages of manufacture, packaging, labelling and sale. Naturally, the product should also comply with the production practices for nutritional supplements. The certificate of analysis should not originate from the distributor or the importer, but from the manufacturer itself, which should be fully identified, with full traceability. Even if it were not compulsory, it would be to the vendor's advantage to provide some information to ensure the product's credibility: its appearance, the analyses conducted using HPLC or HPCE, the density, the size of the grains, the possibilities of pathogenic microbiological contamination, the presence of heavy metals and poisons, the proportion and the content of dry residues and the moisture content and the residues of inorganic materials"*. According to Plisk and Kreider, *"respectable producers which adhere to the industry standard would not hesitate to supply this information and the list of their distributors and retailers."*

This aspect is particularly important. The method of cross-border distribution of creatine is sometimes accompanied by the circulation of products whose labelling and provenance are poorly specified.

4.3. Method of supplementation

The creatine content of food being relatively low, ingestion of large quantities of Cr would have to come from an intake of fish or meat increased by several hundred grams, even up to 2 kg during the loading period. It is estimated at 0.3 g.kg^{-1} of body weight, which is about 20 to 30 g.d^{-1} divided into at least 4 equal doses a day, of 5 to 7 g dissolved in about 250 mL of drink, doses taken early in the morning, at lunchtime, in the afternoon and in the evening for a period of from 5 to 7 days.

Next, during a period of weeks or even months, the maintenance dose is $0.03 \text{ g.kg}^{-1}.\text{d}^{-1}$, or about 2 to 3 g.d^{-1} (Hultman *et al.*, 1996). Up to 5 g.d^{-1} is sometimes advised during the maintenance period: almost all is absorbed and the excess amount ingested, not fixed in the muscle, is excreted in the urine. **It should be noted that over 3 g.d^{-1} or more, this is definitely a supplement, well in excess of needs. With 2 or 3 g.d^{-1} , the value of the supplementation is highly disputable, as the excess intake is low. The creatine**

ingested is added to that in the diet but replaces that synthesised by the human body which is then inhibited. The benefit is then very slight, at least for an athlete...

The loading phase can be more gradual, with an intake of 3 g.d⁻¹ for one month (Hultman *et al.*, 1996) with similar effects described.

Naturally, to be more precise, the dose should be related to kg of muscle mass.

4.4. Kinetics of the ingested creatine

The intestinal absorption of Cr supplements is total, with no increase in Cr or creatinine in the stools following supplementation (Williams *et al.*, 1999).

The plasmatic peak of Cr appears in the hour following its ingestion and, to maintain a sufficient peak for good intracellular penetration, repetition of the ingestion is recommended in sufficient quantities, 4 to 5 times per day during the loading phase (Harris *et al.*, 1992). It should be noted that Greenhaff (1997a) estimated that over 20 g.d⁻¹ after 5 days "*had no additional beneficial effect and moreover was very hard on the wallet!*"

A few hours after the peak, the Cr is cleared from the plasma.

At the start of the loading phase, a reduction in diuresis (- 0,6 L.d⁻¹ approximately) is noted for the first 2-3 days, evidence of water retention. This is confirmed by an increase in body weight (see § 5.1.).

Intramuscular content was assessed by biopsy or by nuclear magnetic resonance or by phosphorus 31 spectroscopy (Kreis *et al.*, 1997).

During the loading period, only some of the Cr was retained and on the first day, 25 to 40% was found in the urine and on the third or fifth day, 48.5 to 68%, so half or more (Harris *et al.*, 1992; Maganaris and Maughan, 1998).

Acute supplementation with Cr was accompanied by an almost 90-fold increase in urinary concentration, with clearance increased 26.1 times, which is 60% of the Cr ingested (Poortmans *et al.*, 1997). Moreover, no significant difference was noted in the levels of creatinuria or creatinine clearance during the first days of loading.

With Cr supplementation, endogenous synthesis markedly diminishes (Walker, 1979) but would be completely reversible (Greenhaff, 1995) within 4 weeks following the end of supplementation. This would seem to occur through an inhibition of the action of amidinotransferase, which specifically controls the biosynthesis of Cr, rather than methyltransferase.

The return of the muscle Cr to its initial level, following the end of supplementation, is a very slow phenomenon, in 4 to 5 weeks, with its conversion into creatinine.

4.5. Creatine supplementation, storage and muscle level (Table 1)

Table 1. Variation in the muscle level of creatine during creatine supplementation (from Williams *et al.*, 1999)

Authors	Year	Number	Population	Results
Harris <i>et al.</i>	1992	12 5	Men (M) Women (W)	20 % incr * TCr 36 % incr PCr
Greenhaff <i>et al.</i>	1993a	10 2	M W	20 % incr PCr 11 % incr PCr
Greenhaff <i>et al.</i>	1994a	8	M	15 % incr TCr
Balsom <i>et al.</i>	1995	7	M	18 % incr TCr
Febbraio <i>et al.</i>	1995	6	M	Incr NP
Lemon	1995	7	M	8 % incr PCr/ β -ATP
Casey <i>et al.</i>	1996	9	M	15 % incr TCr
Green <i>et al.</i>	1996a	21	M: Cr : glucose only Cr + glucose	18 % incr TCr 22 % incr glycogen and 4 % decr TCr 27 % incr TCr 48 % incr glycogen

Hultman <i>et al.</i>	1996	31	M	20 % incr TCr
Myburgh <i>et al.</i>	1996	13	Trained cyclists	21 % incr TCr
Rossiter <i>et al.</i>	1996	19	Rowers	25 % incr TCr approx
Ruden <i>et al.</i>	1996	5 4	M W	15 % incr
Thompson <i>et al.</i>	1996	10	Female swimmers	NS
Vandenberghe <i>et al.</i>	1996a	9	M	4 to 6 % incr PCr
Kurosawa <i>et al.</i>	1997	4 1	M W	11to 23 % incr (T/NT) °
Odland <i>et al.</i>	1997	9	M	Incr TCr / ATP
Vandenberghe <i>et al.</i>	1997a	19	W untrained	6 % incr TCr
Zehnder <i>et al.</i>	1998	8 1	M W	21 % incr PCr 9 % incr ATP
Vandenberghe <i>et al.</i>	1999	9	M	11 to 16 % incr PCr
Volek <i>et al.</i>	1999	19	M	22 % incr TCr

TCr: total muscle creatine CrP: creatine phosphate

* incr: increase ° T/NT: trained / untrained

There are consistent reports of a maintenance or an increase in levels of total Cr, of intramuscular Cr and PCr during supplementation, both acute and chronic. This has been observed much more clearly in men than women, in studies involving between 5 and 31 people.

Increases are extremely variable, in general higher in sedentary and vegetarian patients. The average increase is, depending on the study, from 15 to 23%, with maximum levels of 30% and in one, exceptionally, 52% (see Williams *et al.*, 1999). In mmol.kg⁻¹, this represents an average increase of 22 mmol.kg⁻¹ of dry muscle going from 18 to 27 mmol.kg⁻¹, the level going on average from 120-140 to 160 mmol.kg⁻¹ dry muscle (Harris *et al.*, 1992; Greenhaff *et al.*, 1993a et 1994a; Balsom *et al.*, 1995; Febbraio *et al.*, 1995; Gordon *et al.*, 1995; Lemon, 1995; Casey *et al.*, 1996; Green *et al.*, 1996a; Hultman *et al.*, 1996; Myburgh *et al.*, 1996; Rossiter *et al.*, 1996; Ruden *et al.*, 1996; Thompson *et al.*, 1996; Vandenberghe *et al.*, 1996a; Kurosawa *et al.*, 1997; Odland *et al.*, 1997; Vandenberghe *et al.*, 1997a; Zehnder *et al.*, 1998; Vandenberghe *et al.*, 1999; Volek *et al.*, 1999).

By combining the ingestion of Cr with glucose, simple carbohydrate with a very high glucose content and strongly insulinosecretor, or proteins (Steenge *et al.*, 2000), transport of the Cr into the muscle increases significantly (10 %), associated with hyperinsulinaemia (Green *et al.*, 1996 a and b).

Muscle exercise, at the time Cr is ingested, is a factor in the increase of its penetration and intracellular storage (Green *et al.*, 1996 b). However, when exercise and the ingestion of carbohydrates are combined, there is no increased effect on muscle Cr level.

The maximum level of intramuscular Cr achieved is an average of 160 mmol.kg⁻¹ dry muscle, therefore apparently bringing into play regulatory mechanisms, with however a small number of subjects who slightly exceeded this level.

Thus, one quarter of subjects respond better and one quarter less well, with maximum levels slightly higher or markedly lower than this value of 160 mmol.kg⁻¹.

The average rate of an 18-20% increase is the one to remember; consequently, any claim stating a higher increase does not correspond to facts which have been scientifically demonstrated in a reproducible manner.

It should be carefully noted that it is the subjects with the lowest initial muscle Cr levels who benefit from the most significant increases, in particular when they are vegetarians, which is not very common in sportsmen developing lean tissue mass! We should also repeat the fact that the percentage increase of 52 put forward is based on exceptional cases and can therefore not be presented as normal.

The few studies which also monitored the changes in the muscle level of ATP (Harris *et al.*, 1992; Febbraio *et al.*, 1995; Vandenbarghe *et al.*, 1996a and 1997a; Zehnder *et al.*, 1998) did not show in the first cases any change in the ATP muscle level and in the fourth a slight increase of 9%. In 1999, Volek *et al.* did not observe any increase in ATP although here again the level of total intramuscular PCr was significantly increased, by 22% on average.

In consequence, any claim concerning an increase in intramuscular ATP has not been scientifically proven to date.

5. Creatine supplementation, physical exercise and body composition

5.1. Weight variation (Table 2). Most of the publications concerning Cr ingestion by sportsmen have described the effects on the weight or the body mass, very rarely on body composition which is more difficult to evaluate, bioelectric impedancemetry or biphotonic absorptiometry being less common than scales. As regards the measurement of skin folds, this does not directly assess lean tissue mass and its reliability is insufficient for measuring small variations in composition.

Table 2. Effects of creatine supplementation on body weight and/or composition (from Williams *et al.*, 1999, and Poortmans and Francaux, 1999, completed)

Authors	Year	Population	N	Δ %
Balsom <i>et al.</i>	1993	Men (M) highly trained	18	1.2
Balsom <i>et al.</i>	1993	Active M highly trained	16	1.3
Greenhaff <i>et al.</i>	1994a	Leisure athletes	8	2
Stroud <i>et al.</i>	1994	Physically active	8	1.3
Viru <i>et al.</i>	1994	Middle distance runners	10	2.5
Balsom <i>et al.</i>	1995	Physically active	7	1.4
Dawson <i>et al.</i>	1995	Healthy active M	22	0.9
Earnest <i>et al.</i>	1995	Weightlifters		1,9
Barnett <i>et al.</i>	1996	Active in leisure	17	NS
Green <i>et al.</i>	1996a	M	21	1,1
Green <i>et al.</i>	1996b	Healthy M	22	2.6
Mujika <i>et al.</i>	1996	Swimmers	20	1
Redondo <i>et al.</i>	1996	Highly trained athletes	22	NS
Thomson <i>et al.</i>	1996	Swimmers		NS
Vandenbergh <i>et al.</i>	1996	Active M		NS
Becque <i>et al.</i>	1997	Weightlifters	23	2.3
Cooke and Barnes	1997	Active M	80	1.2
Godly et Yates	1997	Highly trained cyclists	16	NS
Goldberg and Bechtel	1997	Am football players and athletes	34	0.9
Grindstaff <i>et al.</i>	1997	Junior swimmers	18	NS
Hamilton-Ward <i>et al.</i>	1997	Athletes	20	NS
Kirksey <i>et al.</i>	1997	Athletes	36	2
Prevost <i>et al.</i>	1997	Active college students	18	NS
Stout <i>et al.</i>	1997	Football players		NS
Terrillion <i>et al.</i>	1997	Runners	12	NS
Vandenbarghe <i>et al.</i>	1997a	Healthy sedentary subjects	19	0 * / 2
Volek <i>et al.</i>	1997a	Active healthy M	14	1.8
Bermon <i>et al.</i>	1998	Older or in resistance training	32	NS
Ensign <i>et al.</i>	1998	U.S. Navy sailors	24	NS
Kelly et Jenkins	1998	Trained weightlifters	18	3.2
Knehans <i>et al.</i>	1998	Junior American football players	25	4.4 °
Kreider <i>et al.</i>	1998	American football players	25	2.5°°

Larson <i>et al.</i>	1998	Football players	14	NS
Maganaris and Maughan	1998	Weightlifters	10	2.2
McNaughton <i>et al.</i>	1998	Advanced canoeists	16	2.3
Miszko <i>et al.</i>	1998	NCAA IA softball players	14	NS
Noonan <i>et al.</i>	1998b	College athletes	39	2.58
Ööpik <i>et al.</i>	1998	Karateka	6	1,3
Snow <i>et al.</i>	1998	Active people not in training		1.4
Stone <i>et al.</i>	1998	American college football players	9	2.5
Thompson <i>et al.</i>	1998	Swimmers	10	NS
Ziegenfuss <i>et al.</i>	1998a	Omnivores	16	1.8
Ziegenfuss <i>et al.</i>	1998b	Runners	10	2.0
Wood <i>et al.</i>	1998	People in strength training	44	NS
Francaux and Poortmans	1999	People in resistance training or not	25	2.9
Pearson <i>et al.</i>	1999	American college football players	16	1.3
Peeters <i>et al.</i>	1999	People in strength training	35	3.5
Rawson <i>et al.</i>	1999	Older subjects	20	NS
Stone <i>et al.</i>	1999	American college football players	11	3,6
Stout <i>et al.</i>	1999	American football players	24	NS
Volek <i>et al.</i>	1999	People in resistance training	19	2.0 ** 6.3 **
Becque <i>et al.</i>	2000	Volunteers	23	2.3
Deutekom <i>et al.</i>	2000	Highly trained rowers	23	1.9
Jakobi <i>et al.</i>	2000	Fairly active M	14	1.4
Shomrat <i>et al.</i>	2000	Vegetarians vs meat eaters	NP	1.5
Brenner <i>et al.</i>	2000	Lacrosse players	16	x
Rawson and Clarkson	2000	Older M	76	0.6
Vogel <i>et al.</i>	2000	M	16	1.5 vs 0.8

* stable according to Poortmans, approximately 2% according to Williams *et al*

** after 1 and 4 weeks, in training, in absolute value (not compared with the control group and no deduction made of effects of training and the ingestion of other products)

° Variation in lean tissue mass (by hydrostatic densitometry or bioimpedancemetry)

°° 1% according to Poortmans and Francaux

x reduction of percentage of fat tissue mass (NP), calculated from the measurement of the thickness of skin folds

About one third of the many publications which have dealt with Cr supplementation in the sportsman report no significant variations in weight. The other two-thirds show variations going from 0.8 to 2.9%, at the most, in bodyweight, achieved in the first few days, with no subsequent alteration, while Cr only supplementation is continued.

Some publications, in which the experimental conditions are badly defined, report higher percentages: but the ingestion of Cr is probably accompanied by the taking of other products, some not controlled, and by training which may be intensive. Results should be based on a comparison with work in identical conditions, with the taking of Cr as the only difference.

It was therefore a maximum of 0 to 2.5 kg of bodyweight which was gained. This increase in weight can be an annoying factor for sportsmen in weight categories. It must be systematically stated, as most of the responsible authors do, that sportsmen belonging to these categories (wrestling, judo, boxing, even weightlifting...) must be especially careful with any ingestion of Cr as they will have greater difficulty in controlling their bodyweight.

All except 5 of these studies concern men. In women taking Cr supplements, no significant variation in weight has been reported to date (Poortmans and Francaux, 1999).

The reason for the inter-individual variability in weight gain, effectively limited as it does not

exceed 3%, has not yet been clearly explained. It would seem to be broadly connected to daily diet on the one hand and on the other hand to pre-existing Cr status. This clearly emphasises that variation in weight is largely dependent on the increase in intramuscular Cr. **Consequently, any reported increase in bodyweight of over 3% can be considered as not being solely the result of the ingestion of Cr. Claims stating that superior weight gain has been achieved in a few weeks solely as a result of the ingestion of Cr are therefore false.** The use of other products is a strong possibility, very common in strength related sports, for which the creatine pretext provides good camouflage, a very convenient alibi.

5.2. Cause of weight variation

5.2.1. This seems to result from *water retention* caused by the osmotic effect produced by the increase in intracellular Cr in the muscle. This could explain why after stopping Cr supplementation, weight increase falls over several weeks, concurrently with Cr levels. It seems to have been well demonstrated that the weight increase involves mainly lean tissue mass, with a retention of intracellular water especially in the muscle, and not dry mass: proof of this lies in the fall in diuresis of about 0.6 l from the first few days of supplementation (Hultman *et al.*, 1996). Use of bioimpedancemetry enabled the demonstration of an increase in total body water, especially intracellular (Ziegenfuss *et al.*, 1997 and 1998b). It was possible to calculate (Williams *et al.*, 1999) that for 30 to 40 g of Cr retained in the body during the first few days of supplementation, approximately 0.5 to 1 kg of body weight was gained, with about 15 ml of water fixed by per g of Cr retained and the possible role of sodium: cell uptake of the Cr is sodium dependent. This is currently only a hypothesis.

5.2.2. *The uptake of amino acids with increased protein synthesis* is another hypothesis. While *in vitro* (culture of muscle cells, mononuclear or in differentiation phase, or cardiac tissue from mouse fetuses) stimulation of the synthesis of the two major contractile proteins, myosin and actin, has been demonstrated (Ingwall *et al.*, 1972, 1974 and 1976, Bessman and Mohan, 1992, Flisinska-Bojanowska 1996), in contrast other, more recent work does not confirm these initial observations (Brannon *et al.*, 1997 and Fry and Morales, 1995). Similarly, no publication has yet reported significant effects of Cr on muscle protein synthesis in healthy Man.

According to Poortmans and Francaux, 1999 "from all this work, one cannot conclude a fundamental role for Cr in protein synthesis observed in vivo. There is currently no experimental evidence from human subjects".

The only preliminary evidence reported of an increase in nitrogen status (reduction in breakdown or increase in synthesis), measured using glycine N15 in weightlifters following brief Cr supplementation, was presented by Ziegenfuss *et al.* (1997). But in fact it *"transpires that this is speculation and research is needed to confirm it"* (Williams *et al.*, 1999).

Naturally, an increase in dry mass has been proposed in addition to hydric mass, in the majority of cases. Several studies have shown an increase in dry muscle mass with Cr supplementation greater than with the use of other amino acids (Kreider *et al.*, 1998b; Williams *et al.*, 1999; Francaux and Poortmans, 1999). In fact, these are hypotheses and no scientific argument has been made in favour of a change in the muscle protein metabolism and one author recently stated that *"it was advisable that this research be confirmed"*.

Consequently, any claim mentioning an increase in the muscle mass implying that of a protein type or an effect on protein synthesis resulting from Cr supplementation, should be considered as having no scientific basis.

In addition, during loss of bodyweight, the ingestion of Cr could be a factor in slowing this weight loss (Ööpik *et al.*, 1998). Thus, karatekas following a hypoenergetic regimen lost 4.3% weight in 5 days and only 3% if under the same regimen they ingested Cr. Moreover, with Cr supplementation, due to the hypoenergetic regimen with a reduction in carbohydrate intake, storage of intramuscular Cr is reduced and as a result, the effect on sports

performance (see below) is greatly reduced.

This increase in bodyweight may therefore have damaging consequences on performances involving the mobilisation of bodyweight with elevation of the centre of gravity, or with strong drag in forward movement as in swimming (hydrodynamic). This could be one explanation for poorer performances during competitive running, swimming or high jump (Balsom *et al.*, 1993b; Mugika *et al.*, 1996; Miszko *et al.*, 1998). But this involves a few studies, others do not report such ergolytic effects resulting from the increase in bodyweight (see below).

6. Creatine supplementation and ergogenic effects

6.1. Methodology. A large number of publications are currently available which describe the effects of acute or chronic supplementation on sporting performance. The difficulty lies in the credibility which can be attached to their results. In effect, a majority of published work appears in documents, journals, magazines, even brochures which do not state the conditions under which results were obtained and the control methods for their publication. And yet, on reading a number of reports, it would appear that one or more criteria acknowledged as essential for a scientific study have not been complied with, with some serious bias. These are the criteria in question, which are fully recognised by scientists (Williams *et al.*, 1999):

"Conditions for a study of creatine supplementation".

Properly controlled studies exploring the effects of creatine supplementation on different types of exercise or sports performance, body mass and composition and state of health, normally comply with the following conditions:

- *use of subjects trained for exercise or sport;*
- *use of validated and reproducible tests;*
- *use of a placebo control;*
- *randomised designation of subjects given supplementation;*
- *use of a double blind protocol;*
- *control of extrinsic factors;*
- *use of appropriate statistical techniques".*

In the field of epidemiological studies, the data are even more restricted. *"Cr supplementation is widespread, but it is a recent phenomenon and considerable time is still required for possible chronic health problems to develop and for this reason, we currently have very little epidemiological data concerning damaging health effects of chronic Cr supplementation on large populations of individuals".* (Williams *et al.*, 1999).

On this basis, Williams *et al.* (1999) were able to publish a book based on a process of scientific analysis (meta-analysis), of 250 pages, covering 80 publications, 70 research abstracts and 35 journal articles.

This is worth emphasising. **In effect, a great many claims refer to studies which are in fact only pseudo-scientific, as they do not comply with one or several of the required criteria, quoted above and recognised by the whole scientific community. In these conditions, the claim is unjustified.**

6.2. Intramuscular creatine and theoretical ergogenic effects

Maximal anaerobic alactic (AA) capacity (Cmax) is the amount of energy (in Joules) which can be supplied from the AA system, muscle ATP and PCr. In theory, all the exercises, and only these, associated with this should benefit from an increase in the level of muscle Cr proportionally to it. For the other energetic systems, Cr shuttle does not seem to be limiting factor.

With an increase in initial muscle PCr level, in addition to AA Cmax, regeneration of PCr could be faster, thus enabling short and intensive exercises to be repeated more effectively. This should therefore mainly concern high intensity, repeated exercises lasting up to 15 seconds or to a lesser extent, 30 sec., 1 minute at the most, with fewer and fewer significant

effects after 10-15 sec.

As a general rule, when one compares the claims with the publications to which they refer, one can be surprised that hypotheses which appear in these publications are presented as accepted facts. Even negative results, the absence of effect of Cr on certain markers, are sometimes deemed positive for the sole reason that their authors have taken the trouble to measure them. This applies, for example, to plasma levels of lactate and ammonia.

Due to the great many sportsmen taking Cr, the wide variety of the claims and the diversity of the types of physical and sporting activity, the effects of Cr ingestion on the different performances will be detailed based on the type of exercise.

6.3. Exercises based on the anaerobic alactic system, high intensity and lasting less than 30 seconds, single or repeated.

6.3.1. Exercises involving maximal voluntary isometric strength (MVS) (Table 3).

Table 3. Effects of creatine supplementation on brief and intensive exercises, with a duration of less than 30 sec., single or repeated:

Exercises based on isometric strength (from Williams *et al.*, 1999, completed)

M: man; W: women; Ergogenic effect: Y: yes; N: no; Δ%: percentage variation: NS not significant; NP: not provided

Authors	Year	Type of population	N	Ergogenic effect	Δ %
Lemon <i>et al.</i>	1995	Physically active	7	Y	11
Vandenberghe <i>et al.</i>	1996a	Healthy M	9	N	
Kurosawa <i>et al.</i>	1997	Healthy M	5	Y	20
Tarnopolsky <i>et al.</i>	1997	Patients intolerant of exercise	7	Y	19
Bermon <i>et al.</i>	1998	Elderly people	32	N	NS
Maganaris, Maughan	1998	Healthy M	10	Y	10
Rawson <i>et al.</i>	1998	Older M	16	N	NS
Stevenson et Dudley	1998	Resistance trained	19	N	
Urbanski <i>et al.</i>	1999	Trained college students	10	Y m inf/N m sup	NP
Jakobi <i>et al.</i>	2000	Active men	14	N	NS

These are maximal very short exercises, for which the muscle contractions develop a closed kinetic chain strength in such a way that there is no visible shortening or movement (measure carried out using dynamometer, see Vandewalle *et al.*, 1987).

In the ten or so studies carried out, half show effects of an increase in VMF with Cr supplementation, on average 15%; for the others, the effect is not significant. No reduction effect was observed.

Consequently, claims referring to an improved maintenance of isometric strength during the repetition of exercises of this type seem to be unjustified, with an effect at best of an average of 15%.

6.3.2. Creatine supplementation and isotonic strength (Table 4)

Table 4. Effects of creatine supplementation on brief and intense exercises, with a duration of less than 30 sec., single or repeated:

Exercises based on isotonic strength (from Williams *et al.*, 1999, completed)

M: man; W: women; Ergogenic effect: Y: yes; N: no; Δ%: percentage variation: NS not significant; NP: not provided

Authors	Year	Population	N	Ergogenic effect	Δ %
Earnest <i>et al.</i>	1995	Weight trained	8	Y	6
Becque <i>et al.</i>	1997	Weightlifters	23	Y	28
Volek <i>et al.</i>	1997a	Healthy active men	14	Y	28
Goldberg and Bechtel	1997	Football players and athletes	34	N	
Hamilton-Ward <i>et al.</i>	1997	Athletes	20	N	
Crowder <i>et al.</i>	1998	American footballers	31	Y	NP
Kelly and Jenkins	1998	Weightlifters	18	Y	7.8
Knehans <i>et al.</i>	1998	American footballers	25	Y	4.9 and 8
Kreider <i>et al.</i>	1998b	American footballers of a high standard	25	Y	40
Larson <i>et al.</i>	1998	Football players	14	Y	NP
Noonan <i>et al.</i>	1998b	Young athletes	39	Y	5.8
Pearson <i>et al.</i>	1998	American footballers	16	Y Y	3.4 21.5
Warber <i>et al.</i>	1998	Soldiers	25	Y	14.4
Bermon <i>et al.</i>	1998	Older M and W	32	N	
Stevenson and Dudley	1998	Resistance trained	19	N	
Syrotuik <i>et al.</i>	1998	Subjects starting resistance training	21	N	
Wood <i>et al.</i>	1998	Weight trained	44	N	
Peeters <i>et al.</i>	1999	Strength trained	35	Y	9.6
Stone <i>et al.</i>	1999	American footballers	42	Y Y	10.2 8.9
Stout <i>et al.</i>	1999	American footballers	24	Y	NP
Volek <i>et al.</i>	1999	Resistance trained	19	Y	24 32
Vukovich and Michaelis	1999	M	48	Y	NP
Stout <i>et al.</i>	1999	American footballers	24	N	
Brenner <i>et al.</i>	2000	Lacrosse players	16	Y	6.2 vs 2.8
Becque <i>et al.</i>	2000	Trained M with additional weights	23	Y	28.3 vs 16.1
Syrotuik <i>et al.</i>	2000	Resistance trained	21	N	

* Creatine and various supplements (pyruvate...)

A large number of studies concern the effect of Cr on the development of isotonic strength, with single or repeated movements, most often found in weightlifting. Most of the published studies, twenty out of thirty, show an increase or more often a maintenance, while without creatine this reduces, in isotonic strength during repeated movements with varying recovery intervals.

As a result of training, the number of repetitions prior to exhaustion, wrongly called local anaerobic fatigue, is higher with Cr in three-quarters of cases. This has almost always only been observed in men. A single study demonstrates an ergogenic effect in women. Very few studies show no significant ergogenic effect with Cr without it being possible to state the reasons for this.

Consequently, any claim referring to an improved maintenance of isotonic strength during repeated movements as found in weightlifting in men would seem to be

acceptable, if it states, however, that the effects are not observed consistently. In women, there are no proven claims.

6.3.3. Isokinetic strength and torque (Table 5)

Table 5. Effects of creatine supplementation on brief and intense exercise, with a duration of less than 30 sec., single or repeated:

Exercises based on isokinetic strength (from Williams *et al.*, 1999, completed)

M: man; W: women; Ergogenic effect: Y: yes; N: no; Δ%: percentage variation: NS not significant; NP: not provided

Author	Year	Population	N	Ergogenic effect	Δ %
Greenhaff <i>et al.</i>	1993b	Physically active	12	Y	6.8
Brees <i>et al.</i>	1994	Vegetarians vs meat eaters	20	N	
Grindstaff <i>et al.</i>	1995	Resistance trained	18	Y	6
Almada <i>et al.</i>	1995	Resistance trained	18	N	
Vandenberghe <i>et al.</i>	1996a	Healthy volunteers	9	Y	23
Kreider <i>et al.</i>	1996	Football players	43	N	
Johnson <i>et al.</i>	1997	Healthy volunteers	18	Y/N	6/NS
Vandenberghe <i>et al.</i>	1997a	Healthy sedentary subjects	19	Y	25
Ziegenfuss <i>et al.</i>	1998a	Omnivores	16	Y	7.4
Hamilton-Ward <i>et al.</i>	1997	Athletes	20	N	
Kreider <i>et al.</i>	1995	Resistance trained	18	N	
Gilliam <i>et al.</i>	1998	Active, not trained	23	N	
Rawson <i>et al.</i>	1999	Older people	16	N	
Vandenberghe <i>et al.</i>	1999	Healthy volunteers	9	Y	5-13
Rossouw <i>et al.</i>	2000	Well-trained weightlifters	13	Y	2.6

This is the strength developed against resistance in an appliance which enables excursion of the limb at a constant speed. Of the fifteen studies carried out, about half show an increase with Cr in the isokinetic torque of a mean of 14% with a median of 8%. The positive effect appears to concern mainly the repetition of the movement while the absence of effect seen more in the single exercise. No experiment has shown a detrimental effect of Cr on this type of exercise.

Consequently, claims concerning isokinetic strength should be restricted to stating the inconsistent effects on the maintenance of this strength during repeated movements, in the knowledge that no conclusive work has been carried out on angular speed.

6.3.4. Maximal sprint on ergocycle (Table 6)

Table 6. Effects of creatine supplementation on brief and intense exercises, with a duration of less than 30 sec., single or repeated:

Exercises on ergocycle (from Williams *et al.*, 1999, completed)

M: man; W: women; Ergogenic effect: Y: yes; N: no; Δ%: percentage variation: NS not significant; NP: not provided

Authors	Year	Population	N	Ergogenic effect	Δ %
Balsom <i>et al.</i>	1993a	Active subjects	16	Y	NP
Birch <i>et al.</i>	1994	Healthy, fairly well trained	14	Y	10.5

Greenhaff <i>et al.</i>	1994b	Healthy leisure athletes	6	Y	4.9
Balsom <i>et al.</i>	1995	Physically active	7	Y	5
Dawson <i>et al.</i>	1995	Healthy active subjects	22	Y	4.6
Earnest <i>et al.</i>	1995	Healthy / strength training	24/8	Y/Y	12.9/18
Cooke <i>et al.</i>	1995	Untrained	12	N	
Gonzalez de Suso <i>et al.</i>	1995	Trained	19	N	
Casey <i>et al.</i>	1996	Healthy	9	Y	4
Barnett <i>et al.</i>	1996	Leisure active	17	N	
Burke <i>et al.</i>	1996	Swimmers high standard	32	N	
Ruden <i>et al.</i>	1996	College students	9	N	
Kirskey <i>et al.</i>	1997	Athletes	36	Y	13
Prevost <i>et al.</i>	1997	Active college students	18	Y	61
Schneider <i>et al.</i>	1997	Untrained	9	Y	6.5
Ziegenfuss <i>et al.</i>	1997	Power trained	33	Y	NP
Cooke and Barnes	1997	Healthy active	80	N	
Dawson <i>et al.</i>	1995	Healthy active	18	N	
Kirksey <i>et al.</i>	1997	M and W college athletes	36	Y	10.8/3.5
Odland <i>et al.</i>	1997	Healthy active	9	N	
Jones <i>et al.</i>	1998	Hockey players high standard	16	Y	20.7
Kreider <i>et al.</i>	1998b	American football players	25	Y	NP
Kreider <i>et al.</i>	1998a	Trained / untrained	50	Y	NP
Theodoru <i>et al.</i>	1998	Physical education students	20	Y	5.5 and 2.7
Cheltin <i>et al.</i>	1998	Resistance trained	33	N	
Snow <i>et al.</i>	1998	Active	8	N	
Kamber <i>et al.</i>	1999	Well trained students	10	Y	3.5
Vukovich and Michaelis	1999	Resistance trained	48	Y	NP
Ledford and Branch	1999	Trained		N	
Stone <i>et al.</i>	1999	American football players	42	N	
Deutekom <i>et al.</i>	2000	Well-trained rowers	23	N	
Shomrat <i>et al.</i>	2000	Vegetarians / meat eaters	NP	Y	NP
McKenna <i>et al.</i>	2000	Healthy volunteers	14	N	
Vogel <i>et al.</i>	2000	M	16	N	
Miura <i>et al.</i>	2000	M	8	0	13.7/10.9 kJ

This test is very common, being relatively easy to conduct in a laboratory; this explains the large number of publications. Almost 35 studies have been published, the earliest as far back as 1993. From 1993 to 1995, 4/5 ths of the studies are positive; from 1996, only half the studies show a significant increase in the amount of work, or in the power peak, developed during sprints of 10 to 30 seconds. In half the studies, no effect is observed, in particular for the exercises of longest duration, thirty seconds. In fact, at that point, the alactic anaerobic system is replaced by the lactic, which could explain this absence of significant result. The mean increase is 16% and the median 7%.

Consequently, any claim referring to an improved maintenance of quality during short and repeated sprints on an ergocycle in a laboratory, appears to be justified if it states that the effect is significant but is obtained irregularly.

Following the laboratory studies, we present those from the field.

6.3.5. Vertical take-off (Table 7)

Table 7. Effects of creatine supplementation on brief and intense exercise, with a duration of less than 30 sec., single or repeated: Jump exercises (from Williams *et al.*, 1999, completed): Ergogenic effect: Y: yes; N: no; Δ%: percentage variation: NS not significant; NP: not provided

Authors	Year	Population	N	Ergogenic effect	Δ %
Bosco <i>et al.</i>	1997	Sprinters and jumpers	14	Y	12
Goldberg and Bechtel	1997	Football players and athletes	34	Y	2.6
Kirskey <i>et al.</i>	1997	Athletes	36	N	
Miszko <i>et al.</i>	1998	Softball players high standard	14	N	
Noonan <i>et al.</i>	1998b	College athletes	39	N	
Stone <i>et al.</i>	1999	American football players	42	Y/N	3.5/NS
Stout <i>et al.</i>	1999	American football players	24	Y/N	NP/N
Kirksey <i>et al.</i>	1999	M and W college athletes	36	Y	7.0 vs 2.3
Mujika <i>et al.</i>	2000	High standard football players	17	N	

This is a test carried out in a research centre or in the field, assessing explosive power: vertical jump on the spot with or without prior counter movement. From the ten studies published, it appears that a little over half show a significant increase in vertical take-off, either single or, particularly, repeated, with a mean of 5%. These limited effects are generally attributed to the increase in body weight, which, though moderate, is enough to provide an additional load to reduce the height of a vertical take-off. We note none of the studies includes the application of a corrective coefficient to take into account this weight gain in the vertical take-off height, for the calculation of anaerobic power for example.

Consequently, any claim referring to an improved maintenance of the height of vertical take-off during repeated jumps, seems justified if it states that the benefit is limited and irregular. Any claim to a superior jump height is unjustified.

6.3.6. Sprint, running (Table 8)

Table 8. Effects of creatine supplementation on brief and intense exercises, with a duration of less than 30 sec., single or repeated: Running exercises (from Williams *et al.*, 1999, completed)

Ergogenic effect: Y: yes; N: no; Δ %: percentage variation; NP: not provided

Authors	Year	Population	N	Ergogenic effect	Δ %
Redondo <i>et al.</i>	1996	Highly trained athletes	22	N	
Goldberg and Bechtel	1997	Am. footballers and athletes	34	Y	
Javierre <i>et al.</i>	1997	Sprinters	12	N	
Aaserud <i>et al.</i>	1998	Handball players	14	Y	NP
Hutton and Cochrane	1998	Sprinters	7	Y/N	±
Lefavi <i>et al.</i>	1998	Baseball players	11	Y	NP
Lefavi <i>et al.</i>	1998	Basketball players	37	N	
Noonan <i>et al.</i>	1998b	College athletes	39	Y	1.13
Miszko <i>et al.</i>	1998	Softball players	14	N	
Smart <i>et al.</i>	1998	High standard footballers	11	N	
Thorensen <i>et al.</i>	1998	Football players	18	N	
Stout <i>et al.</i>	1999	American football players	24	Y	NP
Mujika <i>et al.</i>	2000	High standard footballers	17	Y	2
Schedel <i>et al.</i>	2000	M	7	Y	1.5
Edwards <i>et al.</i>	2000	Fairly active M	21	N	

From the fifteen studies carried out on single or repeated sprints, over 20 to 150 metres, with

varying recovery times between each one, it appears that half showed a very small improvement in performance, usually in the form of less deterioration in time between the first and last trial. Finally, Cr supplementation seems rather to improve the recovery period of Cr intracellular levels, with better quality sprint repetitions. This would correspond well to an increase in capacity rather than anaerobic power. In addition, the weight gain, even though moderate, is a handicap which can slightly encumber the sprint of a high standard athlete.

Consequently, any claim referring to an improved maintenance of quality during the repetition of short sprint running races should mention the irregular and limited effect. No scientific work has shown an effect on the single sprint or on maximal speed.

6.3.7. Swimming (Table 9)

Table 9. Effects of creatine supplementation on brief and intense exercise, with a duration of less than 30 sec., single or repeated:

Swimming exercises (from Williams *et al.*, 1999, completed)

M: man; W: women; Ergogenic effect: Y: yes; N: no; $\Delta\%$: percentage variation: NS not significant; NP: not provided

Authors	Year	Population	Number	Ergogenic effect	$\Delta\%$
Burke <i>et al.</i>	1996	High standard swimmers	32	N	
Leenders <i>et al.</i>	1996	High standard swimmers	6	N	
Mujika <i>et al.</i>	1996	Swimmers	20	N	
Grindstaff <i>et al.</i>	1997	Good junior swimmers	18	N	
Peyrebrune <i>et al.</i>	1998	High standard swimmers	14	Y/N	2/NS
Leenders <i>et al.</i>	1999	High standard swimmers	32	Y/N	2.5/NS

The swimming performance being in principle 100 metres over fifty seconds or more, the value of ingesting Cr seems less clear, except during training based on repeated sprints of 10 to 50 m. This probably explains the small number of studies found, 6 in total, carried out on swimmers taking Cr supplementation. Only two show significant effects of Cr on performance, envisaged in fact in the form of repetitions of distances of some fifty metres. The other publications show no ergogenic effect from Cr. This is put down to the increase in body weight undoubtedly affecting not density but penetration in the water (hydrodynamics). One can strongly argue as to the validity of this hypothesis, the fact remains that **Cr cannot be considered as having worthwhile effects on swimming performances, whatever they may be (see below also). Therefore to date, no claims have been justified.**

6.3.8. Miscellaneous sports (Table 10)

Ingestion of Cr has been proposed for a number of types of sport in which some of the activity is based on brief, intensive and repeated exercises. In fact, very few studies have been carried out and published which comply with the criteria of scientific rigour.

Table 10. Effects of creatine supplementation on brief and intense exercises, with a duration of less than 30 sec., single or repeated:

Specific exercises for team sports (from Williams *et al.*, 1999)

M: man; W: women; Ergogenic effect: Y: yes; N: no; $\Delta\%$: percentage variation: NS not significant; NP: not provided

Authors	Year	Population	Number	Ergogenic effect	$\Delta\%$
Goldberg and Bechtel	1997	Am footballers and athletes	34	Y	NP
Jones <i>et al.</i>	1998	High standard hockey players	16	Y	3.6
Noonan <i>et al.</i>	1998a	Hockey players	12	N	
Lefavi <i>et al.</i>	1998	Baseball players	10	N	

For basketball and football players, it is generally sprints and vertical jumps which have been measured: refer to preceding paragraphs.

Ice hockey or baseball players performed tests in the field closer to their actuality, sprints on ice or ball throws. It transpired that 2 times out of 3, the Cr had no effect; there is no significant effect particularly in tests exploring velocity or speed; the positive effects were obtained mainly in the repetition of exercises.

Consequently, any claim concerning a team sport should restrict itself to mentioning a possible improved maintenance of the quality of short and repeated sprints and jumps when repeated, and inconsistently.

6.4. Effects of creatine supplementation on the anaerobic lactic energy supply (high intensity exercises of approximately 30 seconds to 2.5 minutes)

6.4.1. *Isometric, isotonic and isokinetic exercises*, repeated for 30 sec. to 2.5 min (Table 11).

Table 11. Effects of creatine supplementation on exercises with a duration of between 30 sec. and 2.5 min: Repeated isometric, isotonic or isokinetic exercises (from Williams *et al.*, 1999, completed) M: man; W: women; Ergogenic effect: Y: yes; N: no; $\Delta\%$: percentage variation: NS not significant; NP: not provided

Authors	Year	Population	Number	Ergogenic effect	$\Delta\%$
Kurosawa <i>et al.</i>	1997	Healthy M	5	N	
Maganaris and Maughan	1998	Healthy M	10	Y	20 to 60
Smith <i>et al.</i>	1998b	Young vs seniors	9	Y	30
Ööpik <i>et al.</i>	1998	Karate	6	N	
Gilliam <i>et al.</i>	2000	Active untrained M	23	N	

Here again, it is difficult to come to a conclusion easily, due to the small number and diversity of results. Plenty of meta-analyses are only partial and what is more, faced with the choice of studies and criteria selected, somewhat biased in favour of the ergogenic effects of Cr. Of the 5 studies conducted, selected by Williams *et al.* (1999), 2 show very positive effects and 3 others no effect of Cr supplementation on the exhaustion time at a given percentage of maximal voluntary strength. Among the negative studies, one shows adverse effects, but this was observed in subjects under moderate calorie restriction with weight loss.

Consequently, in the absence of more results, results which are more significant, any claim referring to an improved maintenance of quality during the repetition of exercises of an isometric, isotonic or isokinetic type in a laboratory, over 30 sec. (to 2.5 min) should be considered as not sufficiently justified.

6.4.2. *Tests on cycleergometer*(Table 12)

Table 12. Effects of creatine supplementation on exercises with a duration of between 30 sec. and 2.5 min.: Pedalling exercises on an ergocycle (from Williams *et al.*, 1999, completed)

M: man; W: women; Ergogenic effect: Y: yes; N: no; $\Delta\%$: percentage variation: NS not significant; NP: not provided

Authors	Year	Population	N	Ergogenic effect	$\Delta\%$
Febbraio <i>et al.</i>	1995	Untrained	6	N	
Jacobs <i>et al.</i>	1997	Physically active	26	Y	8.5
Prevost <i>et al.</i>	1997	Physically active college	18	Y	24

		students			
Schneider <i>et al.</i>	1997	Untrained	9	N	
Nelson <i>et al.</i>	1998	Trained athletes	28	Y	13.6
Smith <i>et al.</i>	1998a	Active M (untrained)	15	Y	10.8
Vanakoski <i>et al.</i>	1998	Trained athletes	7	N	
Stout <i>et al.</i>	1999	Junior M	26	Y	9.4 *

* + 30.7°%: 5.5 g creatine + 33 g glucose (9.4% with creatine only)

In 8 studies, maximal exercises lasting 30 (Wingate test) to 150 sec., 5 showed an improved performance on the cycle ergometer by an average of 14%, especially in the untrained subject and the 3 others showed no significant effect. It should be noted that in one study, the "ergogenic" effect of the ingestion of a small quantity of glucose (33 g) was markedly higher than that of creatine.

Demonstration of the value of Cr on performance on cycleergometer in the laboratory for 30 seconds or more has not been achieved, due to the small numbers of significant studies.

6.4.3. Performances in competitive running, swimming and other sports (Table 13 and 14)

Table 13. Effects of creatine supplementation on exercises with a duration of between 30 sec. and 2.5 min.: Competitive running exercises (from Williams *et al.*, 1999, completed)

M: man; W: women; Ergogenic effect: Y: yes; N: no; Δ%: percentage variation: NS not significant; NP: not provided

Authors	Year	Population	Number	Ergogenic effect	Δ %
Viru <i>et al.</i>	1994	Middle distance runners	10	Y	1
Bosco <i>et al.</i>	1997	Sprinters/jumpers	14	Y	13.2
Earnest <i>et al.</i>	1997	M	11	Y	3.2
Terrillion <i>et al.</i>	1997	Runners	12	N	
Larson <i>et al.</i>	1998	Football players	14	Y	NP
Mujika <i>et al.</i>	2000	High standard football players	17	N	

Table 14. Effects of creatine supplementation on exercises of between 30 sec. and 2.5 min.:

Exercises in swimming and other sports (from Williams *et al.*, 1999, completed)

M: man; W: women; Ergogenic effect: Y: yes; N: no; Δ%: percentage variation: NS not significant; NP: not provided

Authors	Year	Population	Number	Ergogenic effect	Δ %
Burke <i>et al.</i>	1996	High standard swimmers	32	N	
Leenders <i>et al.</i>	1996	High standard swimmers	6	Y	3.9
Mujika <i>et al.</i>	1996	Swimmers	20	N	
Thompson <i>et al.</i>	1996	Swimmers	10	N	
Bosco <i>et al.</i>	1997	Sprinters and jumpers	14	N	
Grindstaff <i>et al.</i>	1997	Junior high standard swimmers	18	N	
Peyrebrune <i>et al.</i>	1998	High standard swimmers	14	N	
Ensign <i>et al.</i>	1998	U.S. Navy sailors	24	N	
McNaughton <i>et al.</i>	1998	High standard canoeists	16	Y (90 s) Y (150 s)	16.2 13.6
Theodoru <i>et al.</i>	2000	Elite swimmers	22	Y/N	1.35/NS

Once again, for tests lasting between 30 sec. and 2.5 min., few studies are available; 6 apparently for competitive running, of which 4 show a positive effect of Cr on performance, both continuous exercise and repeated exercises. In one case, the longitudinal study shows an initial effect which does not increase subsequently. This was reported several times, a significant increase in performance with Cr in the 5 days following the start of acute ingestion, corresponding to the increase in intramuscular levels and without subsequent additional ergogenic effect under the effect of the chronic maintenance dose. According to Williams *et al.* (1999), **"one can, however, consider that there are some results in favour of an improvement in performance in high intensity competitive running relating to anaerobic glycolysis. These results are still too few and therefore require confirmation", before claims are able to mention them.**

Swimming tests, over distances of 100 metres only or of 50 or 100 metres repeated, repeated jumps or courses of obstacles or in canoe, of 90 or 150 sec. were carried out with or without Cr supplementation. Of the ten published studies, it appears that 7 studies show no significant effect from the supplementation. These report a benefit as regards the repetition of middle distance sprints; this is therefore more a condition of training than sports performance.

In conclusion, any claim referring to a beneficial effect from creatine supplementation on sports exercises from 30 sec. to 2.5 min., is not sufficiently justified to date.

6.5. Creatine and aerobic supply (Tables 15 and 16)

Table 15. Effects of creatine supplementation on exercises over 2.5 min.:

Pedalling exercises on a cycleergometer (from Williams *et al.*, 1999, completed)

M: man; W: women; Ergogenic effect: Y: yes; N: no; Δ%: percentage variation; NS not significant; NP: not provided

Authors	Year	Population	N	Ergogenic effect	Δ %
Barnett <i>et al.</i>	1996	Active, as leisure	17	N	
Myburgh <i>et al.</i>	1996	Cyclists	13	N	
Godly and Yates	1997	Well-trained cyclists	16	N	
Engelhard <i>et al.</i>	1998	Triathletes	12	Y	18
Smith <i>et al.</i>	1998a	Untrained, active	15	Y	7.2
Nelson <i>et al.</i>	1998	Trained adults	28	N	
Smith <i>et al.</i>	1998a	Untrained active	15	N	
Vanakoski <i>et al.</i>	1998	Trained athletes	7	N	
Rico-Sanz and Mendez Marco	2000	High standard cyclists	14	Y	18.1

Table 16. Effects of creatine supplementation on exercises of a duration greater than 2.5 min.:

Competitive running exercises and other sports (from Williams *et al.*, 1999, completed)

Ergogenic effect: Y: yes; N: no; Δ %: percentage variation; NP: non provided

Authors	Year	Population	Number	Ergogenic effect	Δ %
Balsom <i>et al.</i>	1993	Well-trained men	18	N	
Viru <i>et al.</i>	1994	Middle distance runners	10	Y	1.7
Stroud <i>et al.</i>	1994	Physically active	8	N	
Bosco <i>et al.</i>	1995	Pilots	14	Y	NP
		Football players	NP	Y	NP

Rositter <i>et al.</i>	1996	Rowers	38	Y	1.1
Thompson <i>et al.</i>	1996	Swimmers	10	N	
McNaughton <i>et al.</i>	1998	High standard canoeists	16	Y	6.6
Mujika <i>et al.</i>	2000	High std football players	17	N	

These are endurance tests: their duration is from 2.5 minutes to several hours.

The effects of Cr on endurance were observed above all during the exercises involving pedalling on the cycleergometer or running. The exhaustion tests lasting one hour, the simulated races over tens of kilometres with or without final sprint, maximal exercises at VO₂max, exhaustion exercise at an absolute or relative exercise power showed, in 4 cases, an ergogenic effect when the endurance exercise was followed by a series of sprints. During exercises lasting 30 min., 40 min or 1 hour with measurement of the distance covered, there was no ergogenic effect observed with Cr supplementation. Finally, a positive effect was sometimes observed in particular conditions, which do not in fact relate solely to the aerobic supply.

Clearly, while Cr can act as an energy exchange, a shuttle, between the mitochondria and the myofilaments, no restricting effect on this has as yet been demonstrated of the Cr or PCr content in healthy Man.

However, this hypothesis is currently being tested and several propositions have led to very interesting hypotheses with fundamental studies (Roussel *et al.*, 2000; Rico-Sanz, 2000; Rico-Sanz and Marco, 2000; Bessman and Luo, 2000).

It is interesting to note that this brings us in fact into the domain of endurance, in the strictest sense, and only here. In effect, the claim "of improving endurance" very often put forward, in fact almost always concerns the repetition of anaerobic exercises; these are therefore effects on alactic anaerobic capacity or on lactic; so one could accept the concept of anaerobic endurance, but this term could lead to confusion and should therefore be rejected in this sense. This is made more serious by the fact that the majority of sportsmen are involved in team or endurance sports, aerobic endurance, being based largely, in terms of energy, on maximal oxygen uptake (VO₂max) and aerobic capacity (maximal aerobic endurance). **To prevent any ambiguity, any claim mentioning any type of beneficial effect of creatine supplementation on endurance should be considered as concerning aerobic endurance and therefore, in terms of scientific work, as unjustified.**

6.6. Creatine supplementation and biochemical indicators of energy metabolism in exercise

6.6.1. Anaerobic alactic exercises

Considered as good indicators of anaerobic glycolysis and the degree of exhaustion during exercise, plasma lactate and plasma ammonia are often measured. We can add that these are also the easiest to measure due to the availability of automatic devices or dry method appliances which appear very easy to use and cost very little. This also means that this facility can lead to abusive use or even interpretation. For this reason, several studies comprising a single, very short and very high intensity exercise lasting a few seconds, present plasma lactates with a rather restrictive interpretation as an insufficient link is made between the possible buffer effect of Cr on muscular acidity on the one hand and the precise interpretation of the plasma lactate, the passage of which from the muscle to the plasma does not necessarily result from simple diffusion...

We have not retained the work referring to pathological states carrying out re-education type exercises.

During brief, single or repeated isotonic exercises, Volek *et al.* (1997a) observed increased or reduced plasma lactate following single or repeated exercises while plasma testosterone and plasma cortisol did not change. According to Greenhaff *et al.* (1993a), plasma ammonia is more likely to be reduced after creatine supplementation during isokinetic exercise.

During brief, high intensity exercises on a cycleergometer, plasma lactate is reduced (Balsom *et al.*, 1995) or unchanged (Birch *et al.*, 1994; Kamber *et al.*, 1999). During more prolonged exercises (Wingate test, 30 seconds), plasma lactate is unchanged (Birch *et al.*, 1994; Earnest *et al.*, 1998; Odland *et al.*, 1997; Snow *et al.*, 1998).

During anaerobic alactic exercise involving anaerobic glycolysis because they last up to 30 sec., plasma lactate undergoes very diverse variations, but the protocols differ greatly and it is not possible to state any general rule at the present time.

Plasma ammonia, in the subject supplemented with creatine compared with one receiving a placebo, is either lower, or not significantly different following isokinetic exercises (Greenhaff *et al.*, 1993a) or on a cycleergometer with markedly an equal distribution between significant effect or absence of effect (Birch *et al.*, 1994; Earnest *et al.*, 1998; Snow *et al.*, 1998).

As regards sprints on foot or swimming, either a tendency towards reduction, or no effect was observed in subjects, whether supplemented or with placebo, on the lactate, ammonia or hyoxanthine in the plasma (Miszko *et al.*, 1998; Smart *et al.*, 1998; Thorensen *et al.*, 1998; Burke *et al.*, 1996; Mujika *et al.*, 1996; Peyrebrune *et al.*, 1998). A majority of authors showed no significant effect on these variables with effects sometimes of increase (Bosco *et al.*, 1995; Volek *et al.*, 1997) or without change or with a reduction in plasma lactate and in only three cases a reduction in plasma ammonia (Andrews *et al.*, 1998; Birch *et al.*, 1994; Greenhaff *et al.*, 1993a, some quoted above).

In conclusion, no claim concerning significant effects on plasma lactate or plasma ammonia from creatine supplementation during short exercises is justified.

6.6.2. Creatine supplementation and biological markers during exercises relating to the anaerobic lactic system (anaerobic glycolysis)

After maximal and repeated exercises of between 10 and 60 seconds, pedalling on an ergocycle, jumps, running, swimming or paddling, plasma lactate was sometimes reduced (Prevost *et al.*, 1997; Burke *et al.*, 1996, as was plasma ammonia: Nelson *et al.*, 1997), sometimes unchanged (Schneider *et al.*, 1997; Vanakoski *et al.*, 1998; Bosco *et al.*, 1997; Terrillion *et al.*, 1997; Mujika *et al.*, 1996; McNaughton *et al.*, 1998; with absence of change in plasma ammonia: Febbraio *et al.* 1995; or a reduction in plasma ammonia: Mujika *et al.*, 1996), or increased again (Earnest *et al.*, 1997; McNaughton, 1998 this involving the 150 sec. test as against the previous 90 sec. one).

As Williams *et al.* (1999) concluded, more research is needed in this area to provide reliable conclusions. One of the reasons for these major differences in results, without any trend being involved, relates to exercises with a different basis, either maximal tests in a given time and in which the higher level of plasma lactate could correspond to an increase in the amount of work done and therefore of the lactate produced with a buffer effect of the muscle creatine on metabolic acidosis; or, if it involves a distance to be covered, the total time is a little shorter and some of the energy may come from the breakdown of phosphocreatine, thus reducing the production of lactic acid.

These different mechanisms are based on hypotheses which would be worth further examination, which reductive claims leave to one side due to an objective which is more result-oriented than scientific.

In conclusion, there is no scientific work providing evidence or conclusions which could justify a claim as to the beneficial and unequivocal effect of creatine supplementation on plasma lactate or plasma ammonia.

6.6.3. Creatine, plasma markers and aerobic system

After exercises lasting a few minutes to multiples of ten minutes, on an ergocycle, running on a track or performances in a canoe, with creatine supplementation compared with a placebo, plasma lactate is either increased (Balsom *et al.*, 1993), or unchanged, which is most common (Barnett *et al.*, 1996; Engelhardt *et al.*, 1998; Vanakoski *et al.*, 1998; Stroud *et al.*, 1994), or reduced (Nelson *et al.*, 1998; but here with possible bias, as randomisation was not observed).

As regards plasma ammonia, hypoxanthine and plasma urea, supplementation had no effect (Myburgh *et al.*, 1996) or reduced it, with the bias reported above (Nelson *et al.*, 1998).

Clearly, in the end no claim can be advanced as to a beneficial effect from creatine supplementation on plasma lactate or plasma ammonia and the other associated markers during exercise of any kind, in a healthy subject.

6.7. Creatine and fatigue

One of the main advantages of creatine supplementation lies in the increase in its levels in the muscle, with the effect of increasing anaerobic alactic capacity. This permits work at a given, very high, intensity, for a little longer (a few seconds at the most) and delay of the anaerobic alactic exhaustion point. It must, however, be emphasised that these are very short term exercises, 15 sec. maximum. After about fifteen seconds, the anaerobic lactic system takes over with the availability of a muscle glycogen level which in terms of energy is some 300 times greater than that of phosphocreatine (see above). We therefore feel it is **erroneous to speak of "pushing back fatigue"** by ingesting creatine through the increase, even by 20%, of its intramuscular levels.

In fact, this is local muscle "fatigue", due to the exhaustion point during very brief, repeated and intense alactic anaerobic exercises, such as sprints, weightlifting or repeated throws. The claims as to maximal anaerobic alactic capacity are the only ones which could be justified (see § 6.3.). The term local "fatigue" is being abused; its use in this context could be considered as seeking to mislead the consumer.

In addition, the rate of anaerobic glycolysis is regulated in particular by allosteric enzymes, such as phosphofructokinase; one of the inhibitors of the process is the level of PCr. When this falls, anaerobic glycolysis gradually starts. Consequently, an increase in intramuscular PCr provides "protection" from the premature onset of anaerobic glycolysis. But the muscle phosphocreatine level in spite of the 20%, at the most, increase due to supplementation, can only be a limited factor compared with the glycogen level; and significant effects are not easy to demonstrate, due to the normal variation of the experimental biological effects observed.

In terms of anaerobic lactic capacity or aerobic capacity, local effects of creatine on the muscle have not been significantly demonstrated.

And no scientific publication to date has covered the effects of creatine on perceived central fatigue which is defined as: "a painful feeling caused by effort, excessive physical or intellectual expenditure".

In conclusion, the many claims mentioning beneficial effects on fatigue are not justified.

6.8. Creatine, physical activity and senior athletes

We found 4 studies from 3 different laboratories which had monitored the effects of creatine supplementation in older people undergoing physical training with an emphasis on strength development.

Exhaustion time during a leg extension exercise using the thigh, repeated to exhaustion, was increased with the ingestion of creatine with a clear increase in intramuscular levels of creatine verified by nuclear magnetic resonance. These preliminary results obtained from 5 young and 4 middle-aged (58 years old) people, with 2 or 3 men and 2 women only per category (Smith *et al.*, 1998), remain to be confirmed.

Creatine supplementation or a placebo in 32 people aged between 67 and 80 years showed after 8 weeks of strength training and the taking of treatments, no effect on maximal dynamic strength or on "endurance (or capacity)" in dynamic and isometric strength (Bermon *et al.*, 1998).

Acute creatine supplementation in 17 men from 60 to 78 years of age, showed a small, not significant increase in isokinetic strength with creatine (Rawson and Clarkson, 2000). Acute then chronic creatine supplementation, for 30 days, showed no significant effect on body

composition or arm flexor strength but only slightly significantly on anaerobic capacity determined by isokinetic dynamometry (Rawson *et al.*, 1999).

In view of these few scientific results, mostly not significant, no claim is justified on the valuable effect of creatine in senior athletes and older people.

7. Creatine supplementation, health effects and safety of use

This area has been explored only relatively recently because the systematic ingestion of creatine by sportsmen began in the 1990s and more specifically in large quantities in 1995.

In addition, it must be emphasised that the approach here is very different from that for the use of creatine as a medicine: this consists in comparing its beneficial effects on different pathologies in relation to any possible secondary effects on different health indicators, both being carefully weighed up. In terms of the medical indicators for creatine, this involves either short treatments (cardiac surgery, etc.) in major pathologies, in which the benefits/risks ratio is high, or long term treatments for people suffering from an enzymatic deficit of creatine synthesis, with replacement to achieve normal levels and no more. This scenario is one of complementation and not supplementation.

As regards the ingestion by the healthy male sportsman, possible side effects are not acceptable, one of the main objectives of physical and sporting activity being improved health and increased pleasure.

Clearly, creatine marketed illicitly, to a greater or lesser extent, cannot come within the remit of this document. Products which contain creatine of animal origin should probably be monitored specifically. Equally, some uncontrolled products might contain toxic substances, some associated with the method of extraction.

According to Benzi (2000), a major point should be considered, that of the quality of the production of the creatine with the quantity of contaminants present. During its synthesis from sarcosine and cyanamide, varying levels of contaminants (dicyanamide, dihydrotriazine, etc.) are formed and the tolerable concentrations (ppm) should be defined by appropriate toxicological research.

7.1. Muscle cramps. These have been described several times as a side effect of creatine. This is the most frequently reported side effect, in particular when there is dehydration in a hot atmosphere. The increased uptake of water by the muscle, caused by the increase in creatine, has been mentioned, but this factor does not seem relevant if the sportsman rehydrates as he should (Strauss, 1998; Clark, 1997). Few epidemiological studies (Kreider *et al.*, 1998; Juhn *et al.*, 1999) have stated the frequency of muscle cramps in the sportsman taking creatine. It is often repeated (claim) that this incidence is anecdotal...

7.2. Other muscle, hepatic and cardiac side effects

An increase in levels in the plasma of enzymes from the muscle or the liver have been observed following intense exercise with creatine, more than with a placebo.

Most studies show that in fact, creatine supplementation has no effect on creatine kinase (CK), lactate dehydrogenase (LDH), aspartate and alanine aminotransferase (ALAT and ASAT) or gamma-glutamyl transaminase (g-GT) (Almada *et al.*, 1996; Kurosawa *et al.*, 1997 and 1998b; Engelhart *et al.*, 1998; Mihic *et al.*, 1998; Ransom *et al.*, 1999). However, a few authors have described increases in CK levels in the plasma with creatine during intensive exercise, but these increases seem transitory and could be put down to increased training with creatine, according to observers (Almada *et al.*, 1996; Kreider *et al.*, 1998b). Comparison with subjects using a placebo shows comparable increases in plasma levels of CK, LDH, ASAT or ALAT (Ransom *et al.*, 1999). A type of counter demonstration consisted in observing the plasma levels of these enzymes with the ingestion of creatine but without exercise or with low intensity exercise (Engelhart *et al.*, 1998; Kurosawa *et al.*, 1998b; Mihic *et al.*, 1998). No difference was shown.

Hepatic problems have been mentioned; they have not been confirmed, in particular from the

study of plasma levels of total protein, creatinine, urea, bilirubin and enzymes of hepatic cytolysis (Earnest *et al.*, 1996).

In terms of cardio-vascular function, an increase in systolic (SAP) and diastolic (DAP) arterial pressure has been observed, inconsistently. No significant effect has been observed (Mihic *et al.*, 1998; Peeters *et al.*, 1998). And yet creatine is mainly consumed by strength sportsmen: their "resistance" training is a factor in the increase of peripheral resistance with demonstrated increase in SAP and especially DAP. This is what has been able to be observed with creatine. A recent study (Derman, comm. pers., 2000) on 10 subjects taking creatine (Cr) and 10 others taking a placebo (PI) showed after several months of mixed training (strength and aerobic) a slight increase in average SAP and DAP with the product and no change with the placebo. In fact in the Cr group, only 2 subjects saw their SAP rise significantly, while for 2 others, the high initial values were maintained. Derman concludes an individual susceptibility and the requirement for regular blood pressure monitoring, with immediate cessation of ingestion at any rise in SAP or DAP, as with any other side effect observed with the ingestion of creatine.

In conclusion, creatine supplementation seems to be a trigger factor for pathologies in predisposed subjects, which preventive measures should detect.

7.3. Creatine and renal function

The accusations made with regard to creatine as to its possible adverse effects on health mainly concern renal function. An alarmist article was published in The Lancet (Pritchard and Kalra, 1998) describing the aggravation of serious renal dysfunction when taking creatine and reporting the death of wrestlers on creatine. The case presented therefore concerned a patient already presenting a renal pathology. When creatine supplementation was stopped, the problems receded. What is more, an in-depth inquiry enabled attribution of the deaths to extreme dehydration, while only one of the subjects may have taken creatine. Updates were then published (Greenhaff, 1998; Poortmans and Francaux, 1998).

Extensive research into renal function has been carried out following ingestion of creatine, acute (5 days), medium term (2 months) or very long term (up to 5 years). No adverse effect has been observed on the renal functions studied, clearance of creatinine, urea and measurement of micro-albuminuria, which show no change in glomerular filtration rates and tubular re-absorption (Poortmans *et al.*, 1997, 1998, 1999a and b). Poortmans and Francaux (1999b) also report that about 60% of the creatine load is excreted daily in the urine; this means that exogenous creatine supplementation is often excessive in terms of its take up by the muscle tissue.

These authors say "we feel that prior to any supplementation, an anamnesis must be conducted of the athletes supposedly in good health, in order to detect any renal problem, however minor. It is enough to measure the glomerular filtration rate (clearance of creatinine) and the urinary excretion of plasma albumin... these tests should, in our view, be repeated regularly (every 3 months) during the supplementation period. Any pathological problem must imperatively result in cessation of the supplementation".

Finally, the most notable fact with creatine supplementation is the considerable increase, up to about 90%, of urinary creatine.

This makes the taking of creatine easy to detect.

And finally, renal excretion is strongly stimulated. What are the very long term effects, when other supplements are also ingested, which are known to stimulate hepatic and renal function strongly?

According to Williams *et al.* (1999), fairly favourable in their book to the presentation of the benefits of creatine, but with solid scientific argument, *"it should be noted, however, that few studies have made an in-depth assessment of the effects of creatine on renal function. Consequently, other research using more precise methods to access renal functions is desirable before definitive conclusions can be drawn"*. We would repeat that monitoring for

longer than 5 years would be desirable, in sportsmen often ingesting more of this than recommended and who might benefit from more organised medical supervision (bodybuilders) to meet the objectives of "health protection".

7.4. Creatine and biological variables

The effects on water retention in the muscle of creatine ingestion have led several authors to carry out biological plasma monitoring. Whether this involves blood haematocrit or haemoglobin, or sodium, chlorine, potassium calcium, phosphorus or the plasma or blood volume, no long-term effects have been observed (Harris *et al.*, 1992; Kreider *et al.*, 1998c; Ööpic *et al.*, 1998, Rasmussen *et al.*, 1999).

In terms of the lipid parameters, creatine supplementation can have a beneficial effect on the plasma profile, with a reduction in total cholesterol and LDL and increase in HDL, over a season and in sportsmen of a high standard (Kreider *et al.*, 1998b; Melton *et al.*, 1999). But one study (Lawson *et al.*, 1998) reported no effect of creatine supplementation on the serum lipid profile.

It is possible to conclude that other research is needed to confirm these preliminary results. Currently, no claim of a proven beneficial or deleterious effect on lipid profile has any scientific basis.

We should indicate that Poortmans and Francaux (1999), Williams *et al.* (1999) and other authors of general reviews reporting possible side effects, indicate the absence of toxicological data on the other organs, sites of the active metabolism of creatine; in addition to the kidneys, the liver and pancreas, there are also the brain, the heart, the sexual organs....

Clearly, research will be necessary to verify effects on these organs, in particular when large quantities of creatine are being ingested for prolonged periods, sometimes recommended and monitored. An increase, even moderate, in intracellular levels of creatine changes the cell's energy state, which must have repercussions.

7.5. Epidemiological data

Alongside these clinical, biological or experimental observations of the possible toxicological effects of creatine, it is possible to refer to the epidemiological databases. While there is a system for pharmacological surveillance in France, it would seem that we do not have a comparable system for the monitoring of any adverse side effects associated with the ingestion of dietary products.

7.5.1. The Office of Special Nutritionals, Center for Food Safety and Applied Nutrition, of the United States Food and Drug Administration, has set up a website: <http://vm.cfsan.fda.gov/~dms/aems.html>, giving access to the "*Special nutritionals adverse event monitoring system Web report*".

A search of this database enables the observation that 2621 adverse effects have been declared relating to 3451 products. For creatine, 32 reports have been made. 26 of these reports concern subjects who have only ingested creatine. The name of the product and that of the company are indicated, they are very diverse. The adverse side effects reported are very varied, quoted in the order they were recorded: dyspnoea, fatigue, "serious pain", diarrhoea, vomiting, polymyositis, aggressive and violent behaviour, stomach cramps, myopathy, venous thrombosis, atrial fibrillation, one death, stomach burns, migraines, facial rash, cardiac arrest with apoplexy and ventricular fibrillation, repeated epistaxis, thoracic, gastric and backbone pain, intracerebral haemorrhage and rhabdomyolysis. The most frequent side effects are digestive.

It should be noted that this list has been very differently interpreted in scientific circles; at best "*it could act as a basis for more in-depth study, with a recommendation of caution whilst waiting for more information*", at worst, treated with derision, seen as a list of anecdotes.

Account must also be taken of the opinion at the top of this list: "*what should you remember when you use this information system? Reporting is voluntary and the information is reported*".

by the consumer or the health professional. This means that only adverse effects reported to the FDA are found in the database. If an adverse side effect occurs and is not reported to the FDA, it will not appear in the database. The absence of information does not necessarily mean that a product or ingredient is not involved or that it probably has no adverse side effects.

It is not certain that a reported adverse side effect can be attributed to a particular product or ingredient. The information available may not be complete enough to lead to this certainty.

The total number of adverse effects cannot be used to estimate the rate of incidence in the population. Not all adverse effects are reported and there are no reliable data on the populations using it.

A report of an adverse effect can be affected by a number of factors including the duration or the time at which the product or ingredient were placed on the market or publicised.

Comparison of one product's safety in relation to another cannot be obtained directly from these data. The information available may be insufficiently complete to enable this comparison.

The inclusion of a product as a special nutritional product in this database does NOT necessarily represent its legal or regulatory status. The information available is not complete enough to enable this determination."

In view of the wide variety of cases reported but in very small numbers, the question remains whether these are anecdotal cases or not. The fact remains that this database exists and that it presents a certain number of cases which could be compared with what has been described elsewhere in the literature and which concurs with it.

7.5.2. *A bibliographical search with the key words "creatine" and "side effects" and/or creatine and "adverse effects" on Medline® (Pubmed®, National Library of Medicine in the USA) was carried out by Juhn and Tarnopolsky (1998). It should be noted that this is a strategy similar to that adopted by the European Commission Scientific Committee on Food, with a research on Medline®, using the key words "creatine" and "safety".*

One could dispute the value of this approach in either case: this database mainly compiles scientific articles published in journals at international level, even though adverse side effects caused by creatine relate more to the description of isolated cases in sportsmen, than to the physiological description of mechanisms.

Juhn and Tarnopolsky (1998) emphasised the paucity of rigorous studies assessing the side effects of creatine supplementation. Finally, they concluded, as regards "the adverse effects on the cardiovascular system, that long-term studies in man were required; in terms of gastro-intestinal side effects, that diarrhoea and gastro-intestinal pain were found more frequently with capsules of creatine, as opposed to creatine in the dissolved form, but that this had not been studied directly; in terms of the hepatic system, that long-term studies on a young and active population are required; in terms of the musculo-skeletal system that studies with a larger number of subjects are required but no direct evidence of a causal relationship between the use of creatine and muscular dysfunction had been demonstrated; in terms of the neurological system that clearly the effects of oral creatine supplementation on the human brain should be studied further".

7.5.3. What do the epidemiological studies show?

In a study carried out on a population of 52 baseball and American football players, Juhn et al, (1999) reported 16 cases of diarrhoea, 13 of muscle cramps...; 14 subjects showed no adverse effects, 40 subjects were prepared to take creatine again or continue with it. Excessive ingestion of creatine in a single dose or on a daily basis was blamed for most of the side effects or problems presented..., without this hypothesis being properly verified. "This raises the problem of the monitoring of prescription by a number of dieticians and other nutritionists in the United States, with the need for these professionals to be more involved in the decision-making process in the monitoring of the athlete's nutrition." (Juhn and Tarnopolsky, 1999).

7.6. Creatine supplementation and mutagenic effects

In terms of possible oncological effects, the phosphocreatine – creatine kinase system could be involved in the processes of cellular oncogenesis. In precise terms, rats supplemented with creatine show an increased growth of Erlisch tumour cells in the ascites (Ohira and Inoue, 1995). However, it has also been shown that creatine inhibits the growth rate of mammary tumours in rats (Miller *et al.*, 1993). But analogues of creatine, which have the opposite effect to those of Cr, reduce the formation of colonies of explanted human tumour cells (Martin *et al.*, 1994). *"Some long-term studies could help to determine if oral creatine supplementation is beneficial, harmful or has no effect on healthy subjects in terms of cellular oncogenesis"*. (Juhn and Tarnopolsky, 1998).

In an exhaustive article on the metabolism of creatine and creatinine (Wyss and Kaddurah-Daouk, 2000), with some 105 pages and 1163 references, published in Physiological Reviews, an extremely complete overview is also presented of all the effects of creatine and its analogues on different metabolisms, from a pharmacological standpoint. Insofar as at least two publications, on sport and creatine, have alluded to relationships between creatine and oncogenesis (Juhn and Tarnopolsky, 1998; Rossi *et al.*, 1998), we considered it important to verify if there was more evidence, as these two articles reported other work.

Some experimental arguments seem to demonstrate *in vitro* and also *in vivo* that the action of uncontrolled mitosis seems to occur in some cases of high levels of intracellular creatine and creatine kinase (CK) and therefore of an abnormally high local energy level. The CK system is involved in tumour growth through the regulation of ATP production or its modulation; these are processes which are fairly well-known, but the fact remains that molecules which interfere with this system may have an impact on tumour growth or development. A number of analogues of creatine and phosphocreatine, at least fifty, have now been studied. In particular, cyclocreatine (cCr) reduces the rate of ATP production through CK. This was shown in a large number of tumours characterised by the expression of high levels of CK (Bergnes *et al.*, 1996). The anti-tumoral action of cyclocreatine has been widely studied. *In vitro*, a correlation has been demonstrated between the CK activity of a tumour and its response to cyclocreatine (Lillie *et al.*, 1993)... In conclusion (Wyss and Kaddurah-Daouk, 2000), *"CK with its substrates creatine and phosphocreatine seems to be associated with the growth of a number of solid tumours and perhaps with metastasis cascade. Further studies are needed to clarify the mechanism of action of the analogues of creatine as anti-tumour agents."*

Clearly, extrapolations are always risky – and we have criticised them enough not to risk abusing them here - and this does not mean that a protumoral effect of Cr and CK observed in certain conditions could be expressed in healthy Man, any more than an anti-tumour effect of analogues of creatine, having the effect of reducing intracellular Cr and PCr, permits the extrapolation of a protumoral effect of creatine when it is used in pharmacological doses in the long-term. However, one must raise the issue of the risk posed to their energy balance by the marked and prolonged increase in creatine in certain cells. And one must also apprehend the risks of poorly-controlled levels of energy activity, especially when very high, in the presence of oxygenated free radicals to DNA, RNA, the membranes... during intensive and repeated exercise.

The other worrying fact is this effect of creatine and β -guanidinopropionic acid on the growth of Erlisch tumour cells in ascites when the concentration of creatine is altered locally (quoted above).

In the same article (Wyss and Kaddurah-Daouk, 2000), **creatine and creatinine** are presented as **probable precursors for mutagens and carcinogens in the category of amino-imidazo-asaarenes (AIA) in cooked food**, especially fried and **grilled**. This mutagenic effect of the AIA compounds formed during the processing of meat products relies on a large number of factors but is well-established, with an effect of increased risk during deep frying or grilling and minimisation during microwave cooking (Ref. 119, 743, 807, 902, 903, 919 and 1009 in Wyss and Kaddurah-Daouk, 2000.). Wyss and Kaddurah-Daouk

present 5 groups of arguments to demonstrate that creatine or creatinine are important precursors of AIA mutagens, referring to validated articles (see Ref. 534, 807, 902, 934, 423, 481, 744, 1066, 721, 904, 236 in Wyss and Kaddurah-Daouk, 2000). But, of course, the basic issue lies in the question: **can what is observed at high temperature be produced at body temperature?** The **incubation** for different periods, of creatine or creatinine, at temperatures from 37 to 250°C in dry or aqueous solution has been carried out, with different compounds and practically all the AIA food mutagens can be produced in these models (Ref. 119, 236, 417, 424, 434, 492, 544, 710, 902 in Wyss and Kaddurah-Daouk, 2000). In a similar fashion to the situation for cooked food, a variety of factors influences mutagen production in different models, with the effects of temperature, incubation time, concentration of antioxidants as well as the type, concentration and proportion of precursors (see Ref. 417, 424, 434, 465 and 902 in Wyss and Kaddurah, 2000).

But above all, **maximal production of mutagens** is obtained **by mixing creatine or creatinine with an amino acid and a sugar** in a molar ratio of 1:1:0.5. Remarkably, almost the same levels between these compounds is found in the muscle (Laser Reuterwärd, 1987). Fructose is more effective than glucose which is more effective than saccharose in this mutagenic effect of creatine or creatinine. Raised levels of carbohydrates, on the other hand, have an inhibitory effect. Of course, one can refer to the Maillard reaction and the Strecker breakdowns to explain these effects, to differences in temperature and incubation periods. While it is true that these reactions are obtained at high temperatures, as regards the formation of certain bodies, a temperature of 60°C (even 37°C) seems to suffice at a pH of 7.4 in an aqueous solution in the presence of sugar or aldehyde (Manabe *et al.*, 1992).

Naturally, we are within the context of pathology when it is written that that patients with chronic renal dysfunction are exposed to an increased risk of cancer. As soon as the increase in creatinine, and possibly of creatine, in the plasma is high, this creates, according to these authors, favourable conditions for the formation of AIA bodies. These have been detected in the dialysate of all patients with uraemia (Yanagisawa *et al.*, 1986). It should be noted that these mutagenic products do not originate from meat consumption (over-grilled, even carbonised) but from *de novo* synthesis (already demonstrated at 37°C, see Manabe *et al.*, 1992).

We should state that AIA are not mutagenic as such but have to be activated by a series of enzymes which will permit them to exercise their mutagenic effect. The presence of oxygenated free radicals and the intervention of the P450 cytochrome enzymes have an important role in this promutagenic transformation (Hammons *et al.*, 1997; Anari *et al.*, 1997; Felton and Gentile, 1997). Of course, **usually, detoxification reactions enable most of the AIA to be metabolised**, once again under the influence of the P450 cytochromes (see Wyss and Kaddurah-Daouk, 2000).

The nitrosation of creatine or creatinine, under the effect of nitrates reduced to nitrites, in the stomach, successively produces sarcosine, N-nitrososarcosine then N-nitrosodimethylamine. Creatine can also, like creatinine, form methylguanidine with successive transformation into methylnitrosocyanamide and methylnitrosourea. Methylnitrosocyanamide is probably the most mutagenic compound (Endo *et al.*, 1973, 1974). N-nitrosodimethylamine originating directly from creatine is also a highly toxic carcinogen formed in the small intestine, which has already been demonstrated in uraemic patients (Lele *et al.*, 1983).

Finally, Wyss and Kaddurah-Daouk (2000) estimate that **it is probable that these reactions exist but are very limited in the digestive tract of healthy Man**. It should be noted that the presence of iron seems to accentuate the carcinogenic risk while Vitamin C, through the inhibition of nitrosation, has a contrary effect, as do lactic bacteria, antioxidants, flavonoids, chlorophyll... (Ref. 20, 153, 235, 328, 363, 416 etc. in Wyss and Kaddurah-Daouk, 2000). When one knows the attacks to which the digestive tract is subject during exercise (ischaemia / reperfusion), again one must raise the issue of risk. We would point out that athletes are generally advised against ingesting creatine a short time before exercise (ineffective, it would seem) and taking iron supplements without medical advice.

Naturally, all these facts provide areas for discussion or exploration and raise issues.

However, Rossi *et al.* (1998) unhesitatingly wrote: ***"The scientific data available on highly trained athletes indicates that this population does not benefit from creatine supplementation. The widespread use of creatine to improve competition performance does not seem to be justified and several questions regarding its use must be posed. In biological systems, creatine in excess undergoes condensation with sugar derivatives to form heterocyclic, carcinogenic amines. In a recent study supplementation of creatine tended to enhance the growth of Ehrlich ascite tumor cells."***

The use of creatine goes against current doping regulations because the International Olympic Committee on doping legislation states that any physiological substance taken in abnormal quantities with the attention of artificially and unfairly increasing performance should be considered doping and violating the ethics of sport. In view of this rule, athletes should consider the legal and ethical position underlying the nutraceutical use of creatine.

The cancer risk related to abuse of this substance is too great to be taken lightly to have an unfair ridiculously low advantage of others in sports competition. Athletes in this way pay too much for penny whistle.

7.7. Creatine supplementation and other mutagenic effects

A search on the Medline® database, PubMed of the National Library of Medicine, an international reference source, using the terms "creatine" and "toxicity...", brought up the articles already mentioned but also one by Yu and Deng (2000); they put forward the hypothesis of a ***"potential toxic effect of the chronic administration of creatine, a nutritional supplement to enhance sports performance"***. Creatine is metabolised to methylamine, then converted into formaldehyde with the role of semi-carbazide-sensitive amine oxydase in a cascade of reactions, requiring enzymes which are already present in the body. Why is this important? It would imply, in effect, the ingestion of creatine in large quantities over a long period and a reduction in renal excretion. The case advanced by the authors, for renal lesions caused by creatine making this risk possible, have until now, been largely invalidated (see Poortmans and Francaux): this line of argument, based on renal lesions to explain increased renal retention, could thus be seen as debatable. But the hypothesis is based on a reduction in renal excretion, to which the hypothetical lesions attempt to give substance. During daily training, whether for team sports, muscle building, bodybuilding or others, several hours are spent on the field or in the gym, often causing considerable sweat production and therefore dehydration, as the exercise is repeated and of high intensity and the environment is often hot (gyms). And most sportsmen do not rehydrate sufficiently. This is a known fact. One may deplore it, write about correcting it, but this is the reality on the ground, and it is undeniable. And episodes of splanchnic ischaemia have been described in the digestive tract and the kidneys, with a considerable reduction in blood flow (Qspl). A figure of 80% has been put forward, which means that Qspl is then 1/5 of that at rest, resulting in a considerable reduction in renal excretion, only very partially compensated by sweat excretion. These are the conditions described by the authors in sportsmen taking quantities of creatine often far higher than what is theoretically recommended (10 g/d and more instead of 2-4 g/d, a small amount, close to the intake and physiological synthesis which they are merely replacing and it is certainly the case that other recommendations are followed for far higher doses), while the alteration in their renal function is admittedly reversible, renal excretion is reduced, for which sweating only partially compensates.

Formaldehyde is a toxic aldehyde; it is known as a "cross-linker" for protein and DNA molecules, which are broken down or unable to replicate and lose their functions, as the physiological repair mechanisms are incomplete (Quievryn and Zhitkovich, 2000). It is implicated in vascular pathologies, nephropathies, diabetes complications (Yu and Deng, 2000) and the onset of neurological disorders; **it is above all responsible for genotoxicity (Headlam *et al.*, 2000) and carcinogenic effects** on the digestive tract (Blasiak *et al.*, 2000). And this carcinogenicity is acknowledged by the authorities. The International Agency

for Research on Cancer (IARC), part of the World Health Organisation (WHO), has a website (and a unit researching nutrition and cancer: Director: Dr Riboli), www.iarc.fr. In one of its sections, over 800 products studied are listed according to their degree of carcinogenic effect. They are categorised as 1, carcinogenic, 2A, potentially and 2B possibly carcinogenic, 3, effects not fully known, and 4 probably not carcinogenic. While creatine has not been studied (there are thousands of eligible chemical substances), **formaldehyde appears in the IARC international classification system as a 2A substance...**

This is clear and serious enough for studies to be conducted to verify whether or not in the actual situation on the ground, these substances are produced in the sportsman.

In conclusion, chronic ingestion of creatine could be the source of major toxicological risks to health, especially in the very long term. These are based mainly on hypotheses, but in view of their extreme gravity and even if adverse incidents may take several decades to appear, scientific proof of the existence or absence of this risk must be provided. And in this instance, as far as the public authorities are concerned, this proof should be provided by the petitioners, the beneficiaries of any future licence for sale, meaning the producers and/or distributors of creatine.

8. Position of the American College of Sports Medicine.

The American College of Sports Medicine Roundtable on the physiological and health effects of oral creatine supplementation. Med. Sci. Sports Exerc, Vol. 32, No.3, pp.706-717, 2000.

"Creatine (Cr) supplementation has become a common practice among professional, elite, collegiate, amateur, and recreational athletes with the expectation of enhancing exercise performance. Research indicates that Cr supplementation can increase muscle phosphocreatine (PCr) content, but not in all individuals. A high dose of 20 g.d⁻¹ that is common to many research studies is not necessary, as 3g.d⁻¹ will achieve the same increase in PCr given time. Coincident ingestion of carbohydrate with Cr may increase muscle uptake; however, the procedure requires a large amount of carbohydrate. Exercise performance involving short periods of extremely powerful activity can be enhanced, especially during repeated bouts of activity. This is in keeping with the theoretical importance of an elevated PCr content in skeletal muscle. Cr supplementation does not increase maximal isometric strength, the rate of maximal force production, nor aerobic exercise performance. Most of the evidence has been obtained from healthy young adult male subjects with mixed athletic ability and training status. Less research information is available related to the alterations due to age and gender. Cr supplementation leads to weight gain within the first few days, likely due to water retention related to Cr uptake in the muscle. Cr supplementation is associated with an enhanced accrual of strength in strength-training programs, a response not independent from the initial weight gain, but may be related to a greater volume and intensity of training that can be achieved. There is no definitive evidence that Cr supplementation causes gastrointestinal, renal, and/or muscle cramping complications. The potential acute effects of high-dose Cr supplementation on body fluid balance has not been fully investigated and ingestion of Cr before or during exercise is not recommended. There is evidence that medical use of Cr supplementation is warranted in certain patients (e.g., neuromuscular disease); future research may establish its potential usefulness in other medical applications. Although Cr supplementation exhibits small but significant physiological and performance changes, the increases in performance are realized during very specific exercise conditions. This suggests that the apparent high expectations for performance enhancement, evident by the extensive use of Cr supplementation, are inordinate."

In view of such divergent views on the health effects: some claims state that no significant harmful effect has been proven and that one can safely try the ingestion of creatine even at high dosage for a significant period; while others, on the other hand, proclaim major hazards to health in the medium or long term; on what principles should one work?

9. Creatine supplementation and the principle of precaution

Clearly, the harmful effects and therefore the potential risks of creatine, in particular those resulting from its ingestion in large quantities, as a loading dose, or chronically by some sportsmen, whether in the short, medium or especially the long term, are poorly defined, even though sport is supposed to be beneficial to the health of presumably healthy sportsmen and women.

We feel, therefore, that the principle of precaution fully applies to a product with proven positive effects on some performances, but not all, and with claims far surpassing what has been demonstrated scientifically, with no proven beneficial effect for the health of a previously and apparently healthy subject, but with possible side effects which are yet to be fully determined.

We should recall that the principle of precaution was envisaged in France, as part of a mission assigned by the Prime Minister to Professors Kourilsky and Vinet (1999, 2000).

It was also dealt with at European level, in the Treaty, in which Article 174 refers to it, in the section devoted to the environment. However, it is clearly stated that its area of application is much wider than the domain of the environment. *"it covers the special circumstances in which scientific data is insufficient, inconclusive or unreliable, but in which, based on indications arising from an objective and preliminary scientific assessment, there are reasonable causes for concern that the potentially dangerous effects on the environment and human, animal or plant health may be incompatible with the chosen level of protection."*

As this involves the health of sportsmen and women, a healthy population carrying out a physical or sporting activity with the aim of improving this health even more and with a connotation of well-being and longevity, we consider that the chosen level of protection should be especially high and that the public authorities should play a role of major responsibility in this choice.

"Recourse to the principle of precaution presupposes that the potentially dangerous effects of a phenomenon, product or process have been identified and that scientific assessment has not enabled the risk to be determined with sufficient certainty."

"The implementation of an approach based on the principle of precaution must start with a scientific assessment which is as comprehensive as possible and if possible, determining at each stage the level of scientific uncertainty."

"Examination, in the light of new scientific data, means that the measures based on the principle of precaution must be maintained as long as the scientific information is incomplete or inconclusive and the risk is still deemed to be too high for society to be subjected to it, in view of the appropriate level of protection. The measures must be regularly re-examined, in the light of scientific advances, and modified where necessary."

"Attribution of the responsibility to provide scientific proof is already a frequent consequence of these measures. Countries which impose prior licensing (licensing for sale) on products with an a priori dangerous reputation, reverse the burden of proof by treating them as dangerous products unless and until the companies carry out the scientific research required to prove that they are not."

"When there is no prior licensing procedure, it may be up to the user or the public authorities to demonstrate the nature of a hazard and the level of risk of a product or process. In such cases, a specific precautionary measure may be taken to place the burden of proof on the producer, manufacturer or importer, but this cannot become a general rule."

(Communication from the European Commission, on recourse to the principle of precaution, 2000).

The Council of the European Union also adopted, on 13 April 1999, a resolution asking the Commission, among other things, *"to allow itself, in the future, to be guided even more by the principle of precaution, during the preparation of draft legislation and within the context of its other activities associated with consumer policy and to produce, as a priority, clear and effective guidelines with a view to the application of this principle."*

Similarly, the book entitled "The Principle of Precaution" (Kourilsky and Vinet, 2000), contains the sentence *"The absence of certainty should not delay the adoption of effective and proportionate measures to prevent serious and irreversible damage. "...*

Consequently, application of this principle of precaution to creatine supplements, whilst awaiting more in-depth studies, would result in its prescription and sale not being authorised and therefore its banning in the future, with this refusal being justified by appropriate information issued to users.

10. Creatine supplementation and sports regulations

There is no significantly increased physiological requirement for creatine in the sportsman and no dietary nutritional intake has been defined, the diet and endogenous synthesis enabling requirements to be met without any deficiency or pre-deficiency having been observed in the sportsman or more generally in healthy subjects.

Any exogenous intake of creatine is therefore based on supplementation, in excess of physiological requirements. At the present time, no upper safety limit has been defined for this product. Furthermore, research into health indicators appears incomplete; no insufficiency of creatine intake has been reported nor have any harmful effects been proven, only the potential for them, but this does not presuppose that none exists.

Sweat loss of creatine or creatinine, unlike that of urea, has not been precisely assessed and even if there were increased loss, diet and especially endogenous synthesis are capable of adapting to satisfy needs.

The concept of sport (see regulations on guidance in sport, AFSVFP, Ethics and illegal drug use, 1999) is mainly based on performance obtained solely by training, to each person's ability, in compliance with the regulations, spirit and ethics of sport, of fair play and non-violence, of exemplarity and ideal. It is true that these are often called into question by repeated acts of cheating and punished to a greater or lesser extent, but the public authorities, like the sports authorities, have decided to control them through laws, decrees and orders.

The alternative to drug-taking lies in a balanced and varied diet, adjusted to the specific needs of the sportsman in accordance with the rules set out in the CEDAP decrees and opinions and the RDAs, and not in supplements. The search, demand for and use of miracle products through supplements is, in fact, a first step in the seeking of performance or sensation by means other than natural ones. This is therefore a cheat's approach, the self-styled search for a compromise which is in fact based on false representations with an erroneous value system, contributing to the dream that performance can be achieved by external means, not actually recognised by the institutions. This damages the value system, the indicators and the integrity of the sporting ethic, insidiously creating confusion in the sportsman's mind, his judgement too often weakened by the pressures and challenges he is facing. He is often defenceless when this is suggested to him, and there is always someone in his circle prepared to do so, with products which are increasingly effective, ultimately illicit and therefore prohibited. (Depiesse and Pérès, 1999).

Creatine contributes to this dream with its tempting claims, the majority of which, it transpires, are unjustified.

The sportsman, through his training and performance programme, exposes himself to a risk which, by means of the rules of sport, is in principle calculated to be a limited one. But in fact, the risk of morbidity and mortality in sport is currently considered to be high, with over one thousand deaths annually on sports fields and several million accidents. The risk is therefore proven and requires preventive measures. It seems questionable to add to this a risk from chemicals, alongside the physical risks. The recourse to the principle of precaution again seems justified here.

The attention of the relevant public authorities, the French Ministry for Sport and Youth and its Departments, the representative Federations and the sports authorities representing the Olympic Committee in France should be drawn to the potential risks, on the one hand to health and on the other hand, to sports regulations and ethics, of the ingestion of creatine in the form of a supplement, the conditions of which provide an encouragement to bend the rules, leading to illegal drug taking.

Bibliography: see French version page 43

Annexes to the report submitted to AFSSA:

- Report of the Scientific Committee on Food on composition and specification of food intended to meet the expenditure of intense muscular effort, especially for sportsmen, pp 36-38, 11 July 2000
- Opinion of the Scientific Committee on Food on safety aspects of creatine supplementation, pp6, 12/9/2000
- The SN/AEMS Web Report Search Results for *creatine* (FDA, CFSAN, OSN)
- Title and abstract: The physiological and health effects of oral creatine supplementation (American College of Sports Medicine). Med Sci Sports Exerc, 2000, 32, 706-717.

Maisons-Alfort, 23 January 2001

OPINION

of the Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments [French Food Safety Agency] on the assessment of the health risks posed by creatine to the consumer and of the veracity of the claims relating to sports performance and the increase of muscle mass

The Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments [French Food Safety Agency] was asked on 17 March 2000 by the Direction Générale de la Consommation, de la Concurrence et de la Répression des Fraudes [General Directorate for Consumer Affairs, Competition and Fraud Prevention] to assess the risks posed by creatine to the consumer and the veracity of the claims relating to sports performance and the increase of muscle mass.

Following consultation of the Expert Committee specialised in Human Nutrition, which met on 18 December 2000 and 22 January 2001 and on the basis of the report in annex to this document, submitted for examination to this committeeⁱ, the French Food Safety Agency has issued the following opinion:

Creatine: sources, requirements, deficiency and function

Considering that creatine is contained in food of animal origin (fish, beef, pork) at levels of 4 to 5 g / kg; the bioavailability of creatine is almost total; the synthesis of creatine may be endogenous in origin (synthesis by the body); this synthesis is variable according to the needs of human; consequently no recommended daily intake of creatine has been established; no deficiency has been observed in healthy human.

Considering that the physiological requirements for creatine are 2 g / d for the general population and an additional 1 to 2 g / d for sportsmen during intensive exercise, these quantities being supplied by the diet and by endogenous synthesis;

Considering that 95% of creatine in the body is stored in the skeletal muscle in the form of phosphocreatine or free creatine; phosphocreatine is the main energy substrate for the anaerobic alactic system;

Supplementation and physiological effects

Considering that the ingestion of creatine, in whatever form and whichever salt is used, at a rate of 0.3 g / d / kg of bodyweight for approximately 5 days, as a loading or acute dose, then at 0.03 g / d / kg in the following weeks or months as a maintenance dose, produces a variable increase in muscle levels; on average this increase is 18%; one fifth to one third of subjects are “non-responders”; one third of subjects increase their muscle levels by 20 to 30%; the same effect is produced by supplementation at 3 g / d for one month (chronic supplementation); the excess creatine ingested (40 to 70%), not fixed in the muscles is excreted in the urine;

Considering that muscle retention of creatine is slightly higher if it is combined with exercise or the ingestion of carbohydrates with a high glucose content; the increase is more significant in subjects with low levels of creatine (vegetarians or sedentary persons); the increase in levels is limited in trained sportsmen of a high standard whose diet is high in meat products and carbohydrates, making the supplementation hardly worthwhile;

Considering that the ingestion of creatine during acute or chronic supplementation increases bodyweight in man by a maximum of 3% and muscle mass by a maximum of 10% through the retention of intramuscular water;

Considering that no confirmed study has shown that creatine supplementation has an effect on protein synthesis;

Considering that supplementation has variable effects on plasma lactate (reduced, increased or unchanged) and it has no proven effect on plasma ammonia;

Considering that the ingestion of creatine is accompanied by a reduction in endogenous synthesis, but it would seem that this is reversible;

Supplementation and sporting performance

Considering that with creatine supplementation, the improvement of sporting performance involves solely brief and/or repeated high intensity exercises lasting 15 seconds or less, based on the anaerobic alactic system namely:

- improved maintenance during repeated movements based on isometric, isotonic or isokinetic strength without increasing maximal strength,
- improved maintenance of speed in short and/or repeated sprints (on ergocycle, running or in team sports) with no effect on maximal speed,
- improved maintenance of height during repeated vertical jumps with no effect on maximal height;

Considering that creatine supplementation has no proven effect on tests lasting more than 30 seconds based on the anaerobic lactic acid or aerobic energy systems;

Considering that creatine supplementation, while it has an effect on anaerobic alactic capacity and the exhaustion time relating to this system, it has no proven effect on endurance, a term which should be reserved exclusively for aerobic exercise, or on general fatigue;

Considering that creatine supplementation has not been followed by a significant effect on physical capacities or performance in the majority of studies carried out on women or senior athletes;

Considering that the risks of creatine, in particular resulting from high levels of ingestion, whether in the short, medium or long term are currently poorly assessed; according to some epidemiological studies, digestive, muscle and cardio-vascular side-effects have been reported; supplementation does not seem to be accompanied by harmful side-effects on renal function in healthy subjects; rigorous scientific studies are required to invalidate or support suspicions that it may be dangerous;

Considering that creatine has not been the subject of specifications, requiring the establishment of good production practices; there is a risk of the presence of impurities and no assessment has been made of their possible toxicity;

Considering that creatine and creatinine could have, under certain conditions, in particular in the presence of simple carbohydrates with a high glucose content and amino acids, possibly carcinogenic effects, for which preliminary experimental evidence *in vitro* and *in vivo* has been provided unequivocally;

The Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments has issued the following opinion:

- people must be reminded of the importance of a balanced and varied diet and of appropriate rehydration, adjusted to the specific needs of the sportsman in conformity with recommended dietary reference intake (French Apports Nutritionnels Conseillés, ANC);
- creatine is supplied in the diet or produced by endogenous synthesis in sufficient quantities to satisfy physiological needs, no deficiency has been reported and there appears to be no need to establish a recommended daily intake;
- with creatine supplementation, increase in bodyweight and in muscle mass remain inferior to 3% and 10% respectively and are above all due to the retention of water and not to protein synthesis;
- all claims, in particular those concerning maximal strength, speed or power, tests, exercises or performances relating to the anaerobic glycolysis or aerobic system, plasma lactate, plasma ammonia, protein synthesis, fatigue, motivation, energy, fitness and aggression, have not to date been supported by recognised and validated scientific studies and are therefore unjustified;
- the only claims supported by significant scientific studies, but which show inconstant results, concern repeated, high intensity exercises, lasting 15 seconds or less;
- creatine supplementation constitutes a hazard, which to date has not been sufficiently assessed, in particular in the long term, to consumer health with a potential carcinogenic risk;
- regular re-assessment requiring the carrying out of scientific studies is essential, as regards both the health effects and the effects on performanceⁱⁱ.

Martin HIRSCH

ⁱ Report produced by Gilbert Pérès, Senior Lecturer, hospital doctor, as part of the request made to AFSSA and subject to examination by the specialist Expert Committee on Human Nutrition, in annex to this opinion.

ⁱⁱ Furthermore, in view of the above conclusions concerning the assessment of the risks posed by creatine to the consumer and of the veracity of the claims relating to sports performance or the increase of muscle mass, the specialist Expert Committee on Human Nutrition considered that *"creatine supplementation whether for training or improvement of sports performance, appears contrary to the regulations, ethics and concept of sport, involving on the part of the institutions responsible for it a thinking with a view to the possible placing of creatine on the list of drugs and products the use of which is prohibited in sport"*.

Dernière page

ISBN en cours- Tirage : exemplaires- Imprimerie Bialec

Agence française de sécurité sanitaire des aliments
23, av. du général de Gaulle BP 19 94701 Maisons-Alfort cedex
www.afssa.fr
