



HAL
open science

Conseils officinaux sur les médicaments et autres produits dispensés aux sportifs : dopage volontaire ou risque de dopage accidentel et conséquences physiopathologiques

Jean-Alexandre Kolodziejczyk

► **To cite this version:**

Jean-Alexandre Kolodziejczyk. Conseils officinaux sur les médicaments et autres produits dispensés aux sportifs : dopage volontaire ou risque de dopage accidentel et conséquences physiopathologiques. Sciences pharmaceutiques. 2013. hal-01731956

HAL Id: hal-01731956

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01731956>

Submitted on 14 Mar 2018

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

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



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE 2013

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 03 octobre 2013, sur un sujet dédié à :

« Conseils officinaux sur les médicaments et autres produits dispensés aux sportifs : Dopage volontaire ou risque de dopage accidentel et conséquences physiopathologiques »

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Jean-Alexandre Kolodziejczyk

né le 05 novembre 1985 à Thionville

Membres du Jury

Président : Mme Béatrice Faivre,

Professeur, Faculté de Pharmacie de Nancy

Juges : M. Cédric Boura,

Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie de Nancy

Mme Nicole Lemau de Talancé,

Maître de Conférences, Praticien Hospitalier, CHU Nancy

M. Benoît Noltet,

Pharmacien d'officine

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2012-2013

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Président du Conseil de la Pédagogie

Bertrand RIHN

Président de la Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Président de la Commission Prospective Facultaire

Jean-Yves JOUZEAU

Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle

Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :

Francine KEDZIEREWICZ

Responsable de la filière Officine :

Francine PAULUS

Responsables de la filière Industrie :

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable du Collège d'Enseignement
Pharmaceutique Hospitalier :**

Jean-Michel SIMON

Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :

Raphaël DUVAL/Bertrand RIHN

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Dominique NOTTER

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

ENSEIGNANTS	<i>Section CNU*</i>	<i>Discipline d'enseignement</i>
PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS		
Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Chantal FINANCE	82	<i>Virologie, Immunologie</i>
Jean-Yves JOUZEAU	80	<i>Bioanalyse du médicament</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Alain NICOLAS	80	<i>Chimie analytique et Bromatologie</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	87	<i>Santé publique</i>
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Biologie cellulaire, Hématologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Pierre LABRUDE	86	<i>Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Pierre LEROY	85	<i>Chimie physique</i>
Philippe MAINCENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Alain MARSURA	32	<i>Chimie organique</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	<i>Parasitologie</i>
Mariette BEAUD	87	<i>Biologie cellulaire</i>
Emmanuelle BENOIT	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François BONNEAUX	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	86	<i>Physiologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël COULON	87	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Natacha DREUMONT	87	<i>Biologie générale, Biochimie clinique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>

ENSEIGNANTS (suite)	Section CNU*	Discipline d'enseignement
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Caroline GAUCHER-DI STASIO	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Frédéric JORAND	87	Environnement et Santé
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie
Francine KEDZIEREWICZ	85	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI	87	Hématologie
Christophe MERLIN	87	Microbiologie
Blandine MOREAU	86	Pharmacognosie
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Francine PAULUS	85	Informatique
Christine PERDICAKIS	86	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
--------------------	----	------------

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

***Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS
DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A
LEUR AUTEUR ».

Remerciements

Je remercie toutes les personnes de la faculté de pharmacie de Nancy qui m'ont aidé à réaliser ce travail, et particulièrement Madame Béatrice Faivre Présidente de ma thèse qui a guidé mes recherches grâce à toutes ses compétences et son savoir, et m'a aidé et corrigé pour l'ensemble de ma rédaction.

Je remercie Monsieur Cédric Boura pour m'avoir aidé et corrigé grâce à toutes ses compétences et son savoir, et pour avoir accepté d'encadrer mon travail.

Je remercie également Madame Nicole Lemau de Talancé et Monsieur Benoît Noltet d'avoir accepté de faire partie des membres du jury de ma thèse et de m'apporter leurs jugements, remarques et conseils.

A mes grands-parents qui auraient tant aimé assister à ma thèse.

A mes parents qui m'ont toujours aimé, guidé et aidé dans tout ce que j'ai réalisé.

A ma sœur, qui m'a tant aidé et supporté durant toutes ces longues années d'études.

Aux autres membres de ma famille qui m'ont toujours aidé.

A mes amis Pierre, Maxime et tous les autres que je n'ais pas cité.

Merci

Table des matières

Introduction

1. Les cibles du dopage	3
A. Les voies énergétiques impliquées dans l'effort	4
B. La prise de masse musculaire	8
C. Modification de la capacité respiratoire	10
D. Les hormones	12
E. Augmenter la résistance à la fatigue en diminuant les métabolites toxiques	14
2. Les classes thérapeutiques concernées disponibles à l'officine et les performances attendues :	15
A. Les broncho-dilatateurs.	15
1. Action des broncho-dilatateurs.	15
a. Les broncho-dilatateurs à action rapide	17
b. Les broncho-dilatateurs à action prolongée	17
2. Les performances attendues en utilisant un broncho-dilatateur	18
B. Les anabolisants	19
C. Les corticoïdes	23
D. Les médicaments modifiant les paramètres sanguins : exemple de l'EPO	24
E. Les compléments alimentaires.	26
1. Définition	26

2. Les différentes classes de compléments alimentaires	28
F. Les stimulants : les amphétamines	28
1. Mode d'action	29
2. Effets résultant de la consommation d'amphétamines.	29
3. Abus et conséquences du dopage sur la santé	36
A. Dopage et dépistage	37
1. Implication des laboratoires	37
2. Les différentes techniques de dépistage	37
a. Dépistage par immunodosage	42
b. Dépistage par électrophorèse	42
c. La détection par méthode chromatographique	42
3. Efficacité du dépistage	43
B .Les conséquences du dopage?	44
1. Le rapport dose dépendance et les résultats visés	45
2. Modifications morphologiques observées et risques physiopathologiques	46
a. Risques engendrés par la surconsommation de broncho- dilatateurs	46
b. Effets secondaires des médicaments ayant un potentiel anabolisant	46
c. Risques de l'utilisation répétée de glucocorticoïdes.	47
d. Effets secondaires d'une hormone comme l'EPO	51
3. Les risques judiciaires	51

a. Les risques pour le consommateur : le sportif	51
b. Les risques pour le dispensateur : les responsabilités du pharmacien	53
c Les risques pour le prescripteur	54
4. Dopage volontaire ou risque de dopage accidentel ?	55
A. Dopage intentionnel ou accidentel : faire la différence lors d'un contrôle positif	55
B. Concilier traitements médicamenteux et compétition : est-ce possible ?	56
1. Les médicaments utilisables par les sportifs sans risques de contrôles positifs	57
2. Les médicaments en vente libre utilisés par les sportifs pouvant poser problèmes	59
5. Pharmacien et dopage	65
A. Les produits ambigus : Les compléments alimentaires	65
1. Mentions légales obligatoires figurant sur les compléments alimentaires	65
2. Reconnaître les produits pouvant présenter un risque du point de vue dopage ?	66
3. Exemple sur un produit comme la créatine	67
4. Recommandations de l'Agence mondiale antidopage (AMA)	67

B. Conseils associés à la délivrance des médicaments à risques	68
1. Attitude à adopter face à une demande de produits dopants : le rôle du pharmacien	68
2. Détecter une demande masquée : le dossier pharmaceutique un outil de choix	69

Conclusion

Table des illustrations

Figure 1 : « La glycogénolyse »	5
Figure 2 : « Contrôle de la lipolyse dans l'adipocyte humain : récepteurs adrénergiques et autres récepteurs de la membrane plasmique, systèmes de transduction du signal et enzymes contrôlant la lipolyse »	6
Figure 3 : « Contribution des différents processus énergétiques en fonction du type d'effort »	7
Figure 4 : « Les caractéristiques des fibres musculaires »	9
Figure 5 : « Le recrutement des fibres en fonction de l'intensité de la charge »	10
Figure 6 : « Fonctionnement de l'hormone de croissance »	13
Figure 7: « Evolution de la concentration d'acide lactique dégagée durant l'effort en fonction de la VO ₂ max »	14
Figure 8 : « Principaux mécanismes moléculaires de la désensibilisation hétérologue des récepteurs bêta adrénergiques »	16
Figure 9 : « Exemple de plusieurs substances anabolisantes »	21

Les médicaments font aujourd'hui l'objet de nombreuses polémiques aussi bien du point de vue de leur innocuité pour les consommateurs que l'intérêt qu'ils présentent à être utilisés.

A la base, le médicament a été créé pour soigner, pour lutter contre la maladie, de manière préventive ou curative. A l'heure actuelle on est bien obligé de constater qu'à coté de ces deux rôles premiers, on observe toute une série de mésusages contre lesquels il faut absolument lutter.

Aujourd'hui, c'est un véritable phénomène de société, on consomme les médicaments de manière abusive, sans réfléchir aux conséquences qui en découlent.

On peut résumer deux types de consommations de médicaments autre que dans un but thérapeutique :

- la recherche de la sensation physique ou psychique.

- la quête de la performance physique et ou intellectuelle.

Ces deux notions sont complémentaires, il paraît difficile de mener une action efficace envers ces mésusages en l'absence d'un minimum de connaissances concernant les produits utilisés.

L'étude de la consommation de produits à des fins de performance fait intervenir en parallèle des disciplines pharmacologiques, cliniques, médicales et de santé publique. Cette étude n'est pas une simple discipline qui met en relation ces différents domaines, on peut plutôt dire que c'est la science de l'interaction qui existe entre l'utilisateur qui est quête d'un idéal personnel et les produits « dopants » qu'il utilise pour y parvenir.

Un bon exemple pour illustrer les mésusages courants et connus est celui du dopage dans le milieu sportif. Ce type de conduite va à l'encontre de toutes les valeurs sportives, il paraît très important de faire une distinction entre le fait d'être le meilleur par l'effort, la persévérance, la ténacité et le fait d'avoir recours à des moyens extraordinaires. Le dopage c'est la victoire à tout prix coûte que coûte, même s'il faut transgresser toutes les valeurs de la discipline que l'on pratique, même s'il faut mettre en péril la santé humaine.

On pourrait croire que le seul fait de penser aux conséquences dramatiques consécutives à l'absorption de produits dopants suffirait à dissuader les sportifs d'avoir recours à ce genre de substances. Malheureusement ce n'est pas le cas, quotidiennement de nombreux sportifs aussi bien professionnels qu'amateurs mettent leur vie en danger en absorbant toutes sortes de produits.

Curieusement, l'athlète n'assimile pas le dopage à une tricherie car les produits lui sont prescrits par un médecin et pour lui la prise de produits n'influe que d'une manière minimale sur ses performances.

Dans la société actuelle, les sportifs de haut niveaux représentent des modèles pour les jeunes, ils incarnent force et détermination, ils s'illustrent par leur courage et leur sang-froid ; ils doivent donner le bon exemple et respecter les valeurs du sport.

Au jour d'aujourd'hui, il est assez difficile de réussir à quantifier l'ampleur du phénomène, cela

s'explique par le caractère interdit des conduites dopantes en compétition et par le fait qu'on ne peut pas contrôler tous les sportifs. Les techniques actuelles de dépistage permettent de déceler de nombreux produits, mais malheureusement il existe en permanence un décalage temporel entre l'apparition de nouvelles substances et les moyens pour les détecter.

Si il y a bien une discipline où les pratiques dopantes occupent une place importante c'est le milieu des courses cyclistes. C'est d'ailleurs bien souvent malheureusement à travers ce sport que les nouvelles techniques de dopage sont mises en avant « la justice a déjà de nombreuses fois brisé la loi du silence, pour aboutir à un constat dramatique : depuis très longtemps, tout le monde du cyclisme professionnel est organisé autour du dopage avec usage massif de produits de toutes sortes, et il n'existe quasiment plus de cyclistes professionnels propres à ce niveau » d'après le docteur Patrick Mallet médecin français spécialisé en médecine du sport et tout particulièrement dans le cyclisme. C'est d'ailleurs pour cela que j'ai choisi cette discipline pour illustrer certains des propos qui suivront. Il faut bien remarquer qu'il n'y a pas que le cyclisme professionnel qui est touché par le dopage, en effet dans le milieu amateur, nombreuses sont les compétitions où il n'y a absolument aucun contrôle médical ce qui laisse place à toutes sortes de dérives.

Un bon moyen d'empêcher la propagation du dopage est de comprendre d'où viennent les produits consommés, comment les sportifs se les procurent?

En règle générale, le moyen de se procurer le produit est en rapport direct avec la nature et le prix des produits consommés.

Le pharmacien en tant que professionnel de santé, spécialiste du médicament, occupe une place primordiale pour pouvoir empêcher ces mésusages. Il a pour rôle de réglementer de manière stricte la délivrance des médicaments, de relever tout comportement suspect et d'en informer les autorités compétentes. Mais il doit s'impliquer aussi activement dans la mise en garde des sportifs quant aux risques liés à l'utilisation de nombreux produits disponibles en pharmacie considérés comme dopants dans le cadre des compétitions. Les conseils associés à la délivrance des médicaments sont indispensables, ils permettent de l'utiliser d'une manière correcte et en toute sécurité et tout particulièrement chez les sportifs qu'il faut protéger d'un effet dopant à l'encontre de leurs volontés.

1. Les cibles du dopage.

Il existe deux types de dopage, celui qui est pratiqué en toute connaissance de cause, qui est volontaire et qui a pour objectif d'augmenter la performance à tout prix coûte que coûte. C'est dans ce genre de pratique que l'on a toujours le même type d'organisation qui se compose d'un sportif qui consomme les produits qui lui sont proposés par un coach lui-même en relation avec une personne du corps médical afin de pouvoir se procurer les produits.

« Est considéré comme dopage le fait d'utiliser sciemment, en vue ou au cours d'une compétition sportive des substances destinées à accroître artificiellement et passagèrement les possibilités physiques d'un sportif, et susceptibles de nuire à sa santé » selon le code de santé publique.

Le second type de dopage que l'on peut trouver correspond au dopage accidentel. Dans ce cas de figure, le sportif a absorbé un produit dont il ne connaissait pas les propriétés dopantes. Il s'est dopé de manière inconsciente.

Il faut bien noter que tous les résultats positifs des contrôles pratiqués sur les sportifs en terme de dopage ne signifient pas forcément qu'il y a eu dopage, il peut s'agir d'une situation ou d'un produit qui rend un test positif pour des raisons purement d'interactions chimiques ou physiques. D'autre part, il faut toujours prendre en compte le paramètre quantitatif vis à vis de la substance retrouvée, il peut permettre de faire la différence entre les deux types de dopage cités ci-dessus.

Dans tous les cas, comme on le montrera plus loin seules les pratiques dopantes intentionnelles sont punissables, elles représentent un danger important pour la santé des sportifs, sans s'en rendre compte, ils sont utilisés comme cobaye afin de tester de nouvelles substances. A ce premier risque, vient s'ajouter une composante pénale de plus en plus sévère et qui n'épargne aucun des acteurs du dopage.

Pour se doper, le sportif a le choix entre plusieurs cibles situées à différents niveaux. En effet, il peut avoir pour objectif d'augmenter ses ressources énergétiques, ce qui va lui permettre de mieux alimenter l'ensemble de sa masse musculaire plus spécialement dans les épreuves d'endurance. Il peut aussi faire le choix d'augmenter de manière directe sa masse musculaire afin d'agir sur ses paramètres de forces. Il peut aussi juger qu'il est limité par son souffle et ainsi vouloir augmenter sa capacité respiratoire. Ces trois cibles sont liées entre elles et constituent des éléments de choix dans l'optique d'améliorer les performances.

A. Les voies énergétiques impliquées dans l'effort :

Le sportif est une personne pratiquant une activité physique qui a des objectifs multiples. Pour certains, il est juste question de se divertir, garder la forme, à l'inverse d'autres pratiquent le sport en compétition. Les objectifs de ces deux catégories de personnes sont radicalement différents, la compétition demande un entraînement régulier et soutenu. Dans tous les cas, la pratique d'une activité physique provoque des modifications physiologiques importantes et en rapport direct avec le niveau d'entraînement.

On dénombre une multitude de sports aussi bien collectifs, qu'individuels et les efforts qu'ils impliquent sont très variables. Globalement, on distingue deux grandes catégories : les sports d'endurance caractérisés par un effort de longue durée de moyenne ou faible intensité, qui s'opposent aux sports d'intensités élevées pratiqués sur une courte durée.

Pour pouvoir fournir un effort le sportif va solliciter de nombreux muscles consommant ainsi beaucoup d'énergie.

-L'adénosine tri phosphate (ATP) constitue une source énergétique pour le muscle, c'est à partir de la dégradation de cette molécule qu'il obtient de l'énergie pour fonctionner.

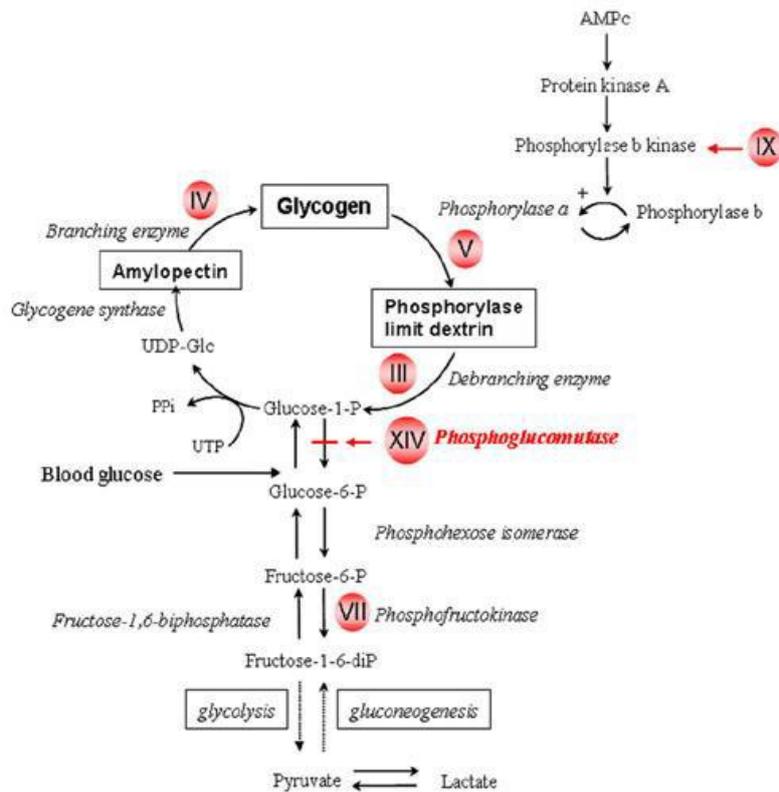
Cette source énergétique est intéressante car elle est directement utilisable (<3s) mais présente en très faible quantité dans l'organisme, ce qui implique un renouvellement important suivant plusieurs types de filières énergétiques :

- L'ATP-Créatine phosphate (ATP-PC) permet l'obtention d'ATP rapidement mais est présente en faible quantité dans l'organisme. Elle permet un effort de forte puissance mais de courte durée (< 1 min)

-La glycogénolyse : à partir du glucose stocké sous forme de glycogène dans le foie et les muscles il sera possible de produire de l'énergie sous forme d'ATP. En absence d'oxygène, la glycogénolyse est suivie de glycolyse anaérobie. Cette filière permet l'obtention rapide d'ATP (< 5sec) mais n'est active que sur une courte durée avec production d'acide lactique : (figure 1). (MALLET, amphora 2011). Elle permet un effort de puissance modérée et de courte durée.

Avec une quantité suffisante d'oxygène, la glycogénolyse sera suivie d'une glycolyse aérobie. Dans ce mode de fonctionnement, la production d'acide lactique est faible (donc plus facile à supporter) et l'obtention d'ATP est de longue durée et c'est l'apport alimentaire de glucose qui va permettre de continuer l'effort.

L'acide lactique produit pendant l'effort est pour ¼ utilisé comme précurseur de la néoglucogénèse hépatique pour reconstituer les réserves du glycogène hépatique et est donc une forte source énergétique.



AMPc Adénosine Mono Phosphate cyclique
 Glc Glucose
 PPi Pyrophosphate
 UTP Uridine Tri Phosphate
 diP diphosphate

Figure 1 La glycogénolyse <http://www.institut-myologie.org/>

-La lipolyse (figure 2), elle correspond à la dégradation des triglycérides de l'organisme en molécules de glucose en vue de fournir de l'énergie à long terme. Ce mode de fonctionnement n'utilise pas les aliments ingérés qui permettent de maintenir une glycémie normale. Il permet de fournir un effort de faible puissance mais sur une longue durée.

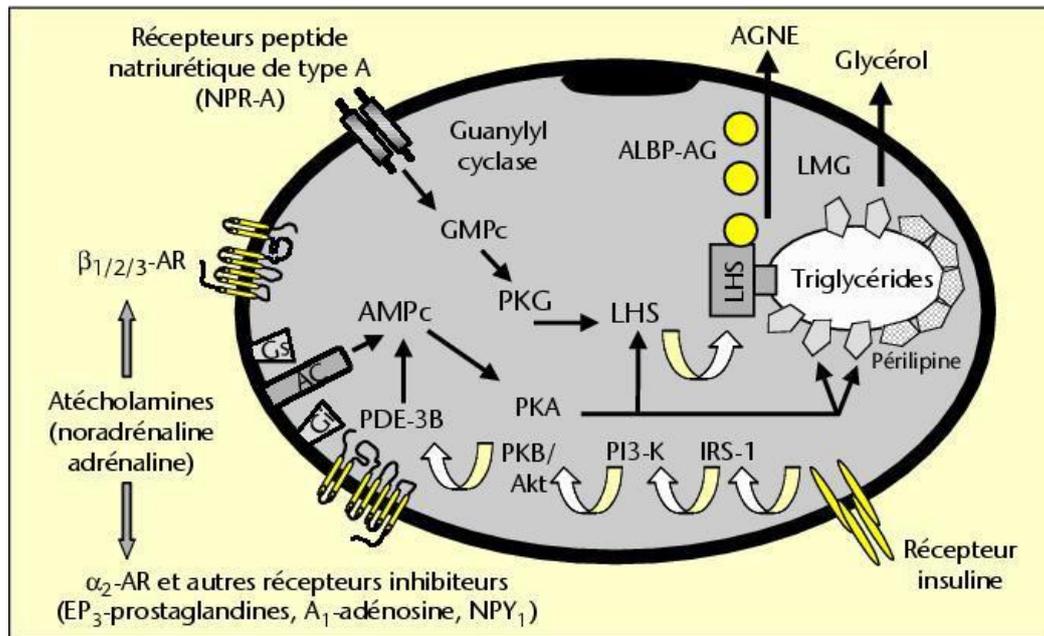


Figure 2 Contrôle de la lipolyse dans l'adipocyte humain : récepteurs adrénergiques et autres récepteurs de la membrane plasmique, systèmes de transduction du signal et enzymes contrôlant la lipolyse. Max Lafontan.

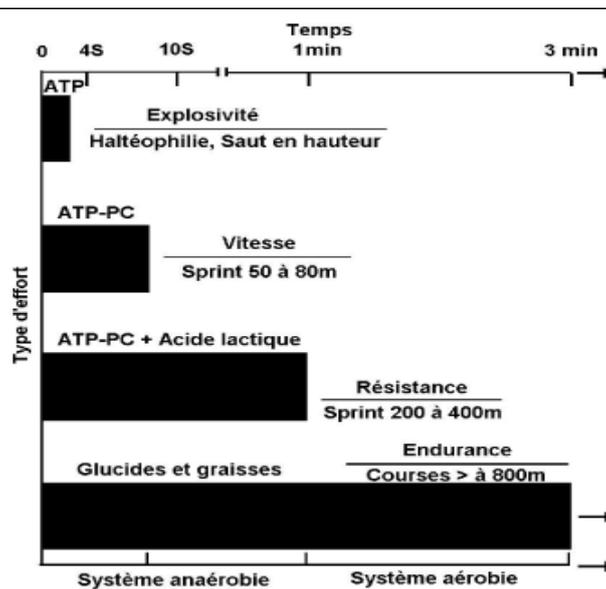
Les récepteurs β - et α_2 -adrénergiques sont couplés positivement ou négativement à l'adénylyl cyclase et à la production d'AMPc par des protéines G hétérotrimériques (Gs et Gi), constituées de trois sous-unités (α et $\beta\gamma$) qui sont fixées à la membrane plasmique par des lipides. La stimulation des récepteurs β - ou α_2 -adrénergiques active les protéines Gs ou Gi respectivement. L'AMPc produit par l'activation de l'adénylyl cyclase active la protéine kinase A (PKA) qui va stimuler la phosphorylation des périlipines, de la lipase hormono-sensible (LHS) et d'autres protéines-cibles de l'adipocyte (non figurées dans le diagramme). Les éléments (récepteur insuline, IRS-1, PI3-kinase et PKB/Akt) impliqués dans la transduction du signal insulinique et l'activation de la phosphodiesterase de type 3B (PDE3B), qui hydrolyse l'AMPc, sont également représentés dans le diagramme car cette voie exerce de puissants effets modulateurs sur la lipolyse adrénergique. Les peptides natriurétiques (ANP et BNP) stimulent l'activité guanylyl cyclase (GC) du récepteur NPR-A des peptides natriurétiques, induisent une augmentation des taux intracellulaires de GMPc, l'activation d'une protéine kinase G (PKG) puis la phosphorylation et l'activation de la LHS. La LHS activée hydrolyse les tri- et di-glycérides. Les monoglycérides sont hydrolysés par une lipase des monoglycérides (LMG). L'activité lipolytique de l'adipocyte humain est sous le contrôle permanent des voies pro-lipolytiques (β -adrénergiques, peptides natriurétiques d'origine cardiaque) et antilipolytiques (insuline, adénosine, prostaglandines, NPY et α_2 -adrénergiques). ALBP-AG : protéine de liaison des acides gras.

Lors d'une compétition, le coureur cycliste fait intervenir majoritairement deux filières énergétiques qui sont la glycolyse aérobie et anaérobie. Son effort alterne endurance et puissance.

Contrairement à un marathonien qui consomme de l'énergie de manière régulière tout au long de la course, le cycliste doit être capable de rouler longtemps et en même temps supporter les changements de rythme, ce sont les « accélérations de la course » qui se traduisent par un

enchaînement soudain d'efforts très intenses durant lesquels se produit une forte quantité d'acide lactique.

Il est très important de noter qu'il n'y a pas de rupture entre les différentes (figure 3) filières énergétiques utilisées, le compétiteur ne s'arrête pas à la suite de la montée d'un col, c'est l'enchaînement des différentes techniques de production d'énergie qui permet de tenir toute la course.



ATP Adénosine Tri Phosphate

ATP-PC Adénosine Tri Phosphate et créatine phosphate

Figure 3 « Contribution des différents processus énergétiques en fonction du type d'effort »
 Institut supérieur d'éducation physique et de kinésithérapie <http://www.ulb.ac.be>

Chaque voie énergétique est interdépendante, lors de la glycolyse aérobie il est possible de dégrader une grande partie d'acide lactique produite en anaérobie. Au même titre, on peut affirmer que chaque voie est saturable, il est par exemple impossible de continuer une course cycliste après un sprint de très haute intensité car les toxines dégagées comme l'acide lactique sont produites en quantité bien trop importante et ne peuvent être dégradées dans l'immédiat.

Ainsi en optimisant le fonctionnement de ces filières énergétiques, en augmentant l'énergie utilisable directement, en diminuant les toxines dégagées lors de l'effort ou en améliorant la résistance de l'organisme à les supporter, il est possible d'augmenter par ces filières les performances sportives. (Angeli et coll, 1994)

B. La prise de masse musculaire

L'augmentation de la masse musculaire chez un sportif est un paramètre qui peut dans de nombreux cas également augmenter la performance. Le paramètre qu'il est possible d'optimiser est la force et cela s'accompagne très souvent d'une prise de poids assez rapide. Le volume musculaire implique la force mais l'inverse n'est pas vrai. En d'autre terme un muscle de volume important est obligatoirement fort, à l'inverse un muscle fort n'est pas nécessairement gros cela découle d'une relation mécanique.

Augmenter sa masse musculaire et donc sa force permet souvent de franchir des paliers dans l'entraînement chez les sportifs. Cette prise de masse musculaire est plus ou moins importante suivant les sports. Pour les sports d'endurance, il est rare de voir de gros volumes musculaires car cela représente un handicap lié à la prise de poids. Pour les sports les plus intenses où la puissance est un facteur déterminant, la prise de masse est un paramètre décisif.

Augmenter sa masse musculaire n'est pas facile et il faut savoir que cela s'accompagne systématiquement d'une prise de masse grasse. Idéalement, il faudrait pouvoir augmenter uniquement la masse musculaire sèche. C'est très difficile car on ne peut se muscler sans augmenter son alimentation. Il faut donc en plus de s'entraîner d'une manière adaptée, manger plus, tout en limitant à tous prix les apports en graisse.

La prise de masse musculaire est une cible très intéressante dans le dopage sportif car elle augmente d'une manière plus importante, avec un meilleur rendement (sans prise de graisse) la performance. (Fox E et coll, 1984)

Etude de la relation entre la Force musculaire et le Volume musculaire.

La possibilité pour un athlète de développer une force importante dépend de différents facteurs. Ils sont de trois types:

- structuraux : touchant à la composition même du muscle
- nerveux : concernant l'utilisation des unités motrices
- en rapport avec l'étirement : lequel potentialise la contraction.

Si on s'intéresse plus particulièrement au paramètre structural du muscle, pendant longtemps la classification des fibres (figure 4) s'est faite à partir d'une technique particulière de coloration de l'ATPase. Cette classification faisait apparaître des fibres IIa et IIb. Aujourd'hui, la détermination du type de fibres se fait grâce à la myosine, plus précisément à partir des chaînes de myosine lourde (MHC : Myosin Heavy Chain).

Les fibres musculaires de type I qui sont à contraction lente de petite taille, elles sont à seuil d'act

ivation bas et donc très souvent stimulés pour des efforts de faible intensité.

Les fibres de type II qui interviennent pour les efforts de moyennes et fortes intensités comprennent :

- des fibres IIa qui sont mixtes à métabolisme anaérobie et aérobie.
- des fibres IIx qui sont rapides par excellence car à métabolisme anaérobie uniquement. Les fibres IIb n'existent en fait que chez certains animaux (rongeurs) l'homme possède le gène de ces fibres mais celles-ci n'apparaissent pas. Toutefois on admet encore cette terminologie IIb. Les fibres qui étaient répertoriées IIb dans la classification basée sur la coloration d'ATPase contiennent en fait de la MHC de type IIx). (Schiaffino et coll, 1996)

Les trois types de fibres sont donc : I, IIa et IIb

fibres	taille	force	résistance à la fatigue
LENTES ou I		↑ faible	→ importante
IIa ↙ RAPIDES ou II		↑ moyenne	→ moyenne
↘ IIb		↑ importante	→ faible

Figure 4 « les caractéristiques des fibres musculaires » les méthodes modernes de musculation, tome 1, Cometti G, 1989.

Le recrutement spatial :

Le recrutement des fibres musculaires est expliqué classiquement par la loi d'Henneman ou "size principle", qui montre comment les fibres lentes sont recrutées avant les fibres rapides (figure 5) quel que soit le type de mouvement. Il y a donc dans ce cas un passage obligé par les fibres lentes ce qui n'est pas intéressant dans le cas de mouvements explosifs. Une charge légère entraîne un

recrutement des fibres lentes (I). Une charge moyenne entraîne le recrutement des fibres lentes et de fibres IIa. Une charge lourde entraîne le recrutement des fibres lentes et, des fibres rapides IIa IIb. Aujourd'hui les avis sont partagés quand il s'agit de mouvements rapides de type "balistique" : la loi d'Henneman serait prise en défaut et les unités motrices de types II pourraient être recrutées directement sans solliciter les unités motrices lentes (Grimby L et coll, 1979). Toutefois, certains auteurs (Desmedt J et coll, 1980) pensent que même dans les mouvements rapides la loi d'Henneman soit respectée. Il semblerait que cette loi soit valable pour des muscles ayant plusieurs fonctions possibles, uniquement dans leur fonction première.

Pourcentage de la force musculaire

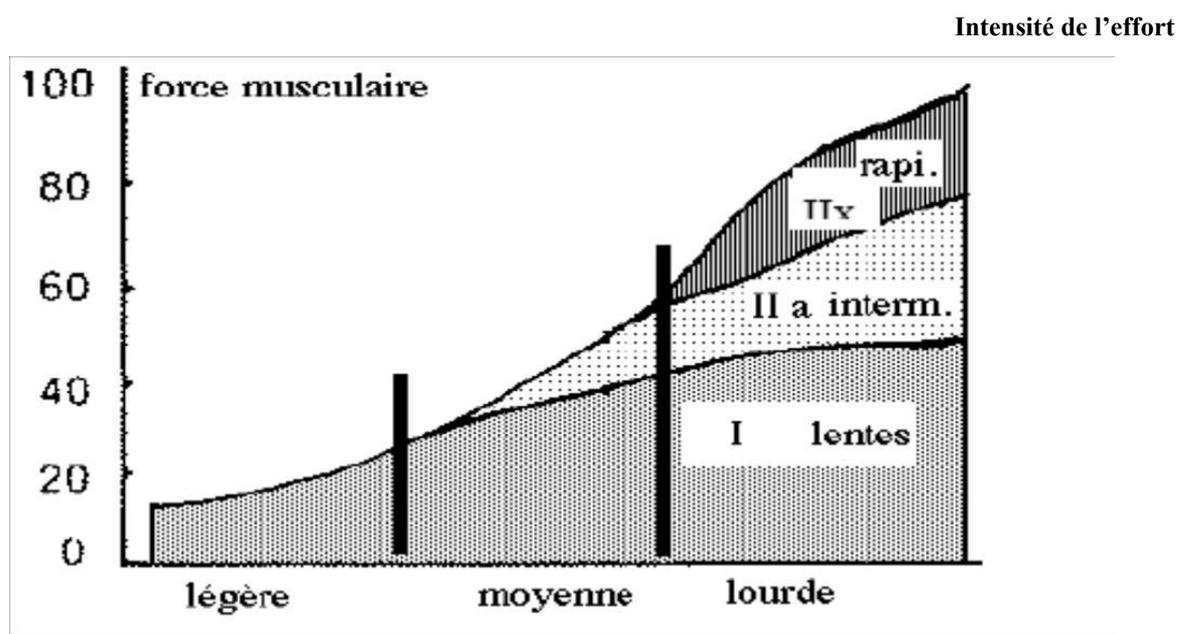


Figure 5 : le recrutement des fibres en fonction de l'intensité de la charge Costill DL *inside running : basics of sports physiology*. Benchmars press, 1986

Ce graphique montre clairement que si on veut obtenir la force maximale lors de l'effort, les fibres de types II doivent entrer en action comme nous l'avons vu précédemment, ce sont les fibres structurales des gros muscles.

C. Modification de la capacité respiratoire.

Lors de l'effort les fréquences cardiaques et respiratoires sont modifiées. Elles varient de manière régulière et liée tant qu'on se trouve dans la zone aérobie. Cela signifie que plus l'intensité de l'effort est élevée et plus le volume d'oxygène consommé par unité de temps est important.

Pour fonctionner, les cellules musculaires captent le dioxygène transporté dans le sang au niveau de

l'hémoglobine des globules rouges. Ainsi pour augmenter les apports en oxygène, il faut une augmentation simultanée du volume d'air et donc de dioxygène au contact des poumons et de la capacité à prélever ce dioxygène de l'air et à le transporter jusqu'à la cellule musculaire.

Pour augmenter le volume de dioxygène au niveau pulmonaire, il est nécessaire de dilater les alvéoles à l'aide de bronchodilatateurs de courtes, moyennes ou longues durées d'action. La consommation de dioxygène maximale ($VO_2 \max$) d'une personne non sportive est d'environ 40ml/min/kg, il est possible de la faire augmenter de 10 à 30 % avec l'entraînement. Chez les personnes comme les cyclistes professionnels, l'augmentation est de l'ordre de 50 % par rapport à un amateur.

Pour ce qui est du transport du dioxygène, il est possible de l'améliorer en augmentant le nombre de globules rouges. Ainsi plus l'hématocrite est élevé et plus il y a d'hémoglobine transportant des molécules de dioxygène.

Il est important de noter que le cœur a ici un rôle prépondérant car c'est lui qui permet de faire circuler le sang chargé de dioxygène au sein de l'organisme. Ceci explique qu'il est impossible de fournir un effort sans qu'il y ait une augmentation sensible du rythme cardiaque.

Chez les sportifs, l'objectif premier est d'augmenter ce qu'on appelle la puissance maximale aérobie (PMA). Cette PMA est la puissance maximale que le sportif peut produire durant une durée moyenne avant de passer en effort anaérobie qui sera de courte durée. Augmenter ses capacités respiratoires, c'est un très bon moyen d'augmenter sa PMA. Chez les sportifs de hauts niveaux, l'augmentation de la PMA est très compliquée car ils doivent monter à des niveaux d'intensités d'efforts extrêmes pour espérer une progression.

Dans une étude récente sur l'entraînement et la $VO_2 \max$, des sujets ont réalisé un protocole d'entraînement qui s'est déroulé sur une durée de 3 semaines composées de 2 séances d'interval-training (efforts violents répétés plusieurs fois séparés par des périodes de courtes récupération) en course à pied par semaine soit un total de 6 séances d'interval-training. En dehors de ces séances il a été demandé aux sujets de maintenir constant leur niveau d'entraînement hebdomadaire (volume et intensité) durant l'étude et de n'effectuer aucune séance au-dessus de 60% $VO_2 \max$ (consommation maximale d' O_2 enregistrée) tout ceci afin d'obtenir la plus grande précision dans les résultats. Les séances d'interval-training ont été calibrées en tenant compte de différents paramètres (BILLAT, 2001) comme :

-l'intensité des séances qui a été déterminée en fonction du résultat obtenu sur un test progressif maximal.

-Le temps total de course effectué à $vVO_2 \max$ (vitesse à la consommation maximale en oxygène) qui était égal à 2 fois le temps moyen de soutien à 100% $vVO_2 \max$ soit 6'.

-Le ratio (effort récupération) qui était fixé à 2:1 par rapport à la population étudiée composée de sujets entraînés.

Les résultats de cette étude montrent que les valeurs moyennes de $vVO_2 \max$ obtenues en pré-test par rapport au post-test sont significativement différentes ($P < 0,05$), ce qui montre une amélioration de $vVO_2 \max$ (+2,17%) sous l'effet de l'entraînement.

(MARRADIA, 2006)

Cette étude montre donc clairement que la capacité respiratoire est un facteur limitant de la performance, qui peut être largement optimisé sous l'effet de l'entraînement.

D. Les hormones.

Les hormones agissent comme de véritables messagers au sein de l'organisme, elles jouent un rôle de régulation, de modulation très important sur de nombreux paramètres physiologiques. On distingue deux catégories d'hormones :

-les hormones endogènes qui sont produites directement au sein de l'organisme, leur sécrétion est soit périodique, soit ponctuelle.

-les hormones exogènes ou synthétiques qui agissent comme des médicaments, leur utilisation permet de combler des carences au sein de l'organisme, d'exercer des actions précises sur des voies métaboliques données.

L'organisme humain renferme un certain nombre de glandes endocrines capables de sécréter des hormones différentes : l'hypophyse, la glande pinéale, la thyroïde, les surrénales, les glandes sexuelles, la parathormone, le pancréas, le foie, les reins.

Les hormones sont produites par des glandes et leurs cibles sont des récepteurs spécifiques. Pour arriver à ces récepteurs, les hormones utilisent le sang comme véhicule, ce qui permet une très bonne distribution tissulaire. Leur séjour au sein de l'organisme est très variable et certaines hormones agissent un temps extrêmement court comme par exemple l'adrénaline qui est sécrétée par les glandes surrénales lors d'un stress.

Au niveau du dopage, elles constituent un groupe de molécules important car ces substances agissent sur divers paramètres susceptibles « d'optimiser les performances » et si on s'intéresse à celles utilisées dans le milieu sportif elles proviennent de l'hypophyse, des glandes surrénales et de l'appareil sexuel mâle. Plus particulièrement on peut citer l'hormone de croissance, l'érythropoïétine ou encore la testostérone qui sont les plus connues.

L'industrie pharmaceutique est capable de fabriquer des hormones dites synthétiques qui présentent de très fortes similitudes avec celles produites de manière naturelle.

Pour mieux comprendre le fonctionnement de ces substances et donc leur intérêt, on s'intéresse à

l'hormone de croissance, la somatotropine, appelé couramment G.H pour growth hormone et présentée sur la figure 6.

L'action de cette hormone est principalement anabolisante, sa demi-vie varie de 20 à 30 minutes, chez un adulte, sa concentration est d'environ 5mg/l alors que chez un enfant, elle se situe entre 30 et 70mg/l.

L'hormone de croissance agit en particuliers sur tous les tissus de l'organisme et surtout sur les os. Elle est indiquée dans plusieurs cas comme les retards de croissance et les dysfonctionnements hormonaux. Elle provoque une augmentation du taux de testostérone avec des conséquences imaginables telles que des problèmes de stérilité, des troubles comportementaux avec une augmentation de nervosité très marquée, des hypertrophies musculaires... (Noret A, 1990)

Elle est indiquée dans les cas de nanisme en permettant une hypertrophie hypophysaire et une meilleure utilisation du glucose.

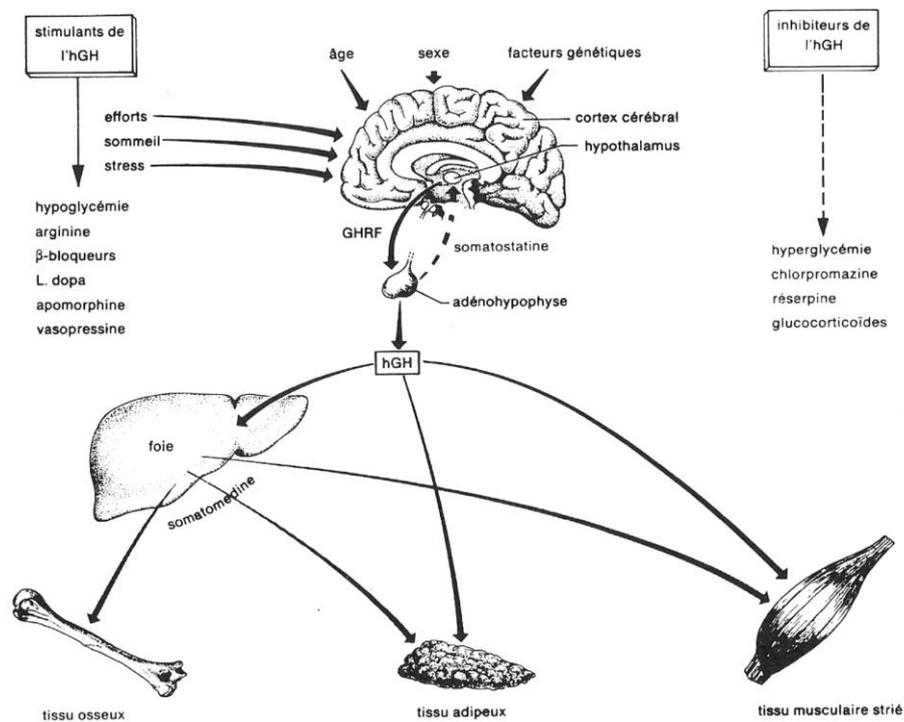


Figure 6 Fonctionnement de l'hormone de croissance.

L'intérêt de la GH par rapport à la testostérone est que la première augmente la production de testostérone et aussi de l'épi-testostérone. Il devient alors très compliqué lors des tests antidopages de détecter un rapport testostérone/épi-testostérone anormal signalant la prise de testostérone.

L'utilisation de l'hormone GH est présente dans tous les sports, c'est l'effet « testostérone » qui est

recherché, dans les sports d'endurance dans lesquels on retrouve bien entendu le cyclisme. (Terroille E, 1999)

E. Augmenter la résistance à la fatigue en diminuant les métabolites toxiques.

Depuis toujours, l'objectif du dopage est une optimisation de la performance en augmentant la force ainsi que la puissance que le sportif est capable de produire.

Aujourd'hui, on voit apparaître de nouvelles techniques qui visent à diminuer « la souffrance physique » du sportif afin qu'il puisse produire son effort plus longtemps que les autres, qu'il supporte mieux les toxines qui sont dégagées lors d'un effort intense.

La notion de fatigue est directement liée à l'effort physique dont elle est la conséquence. Elle se manifeste par une diminution des capacités musculaires, ainsi qu'une diminution des performances intellectuelles. Le principal toxique produit lors de l'effort provient de l'utilisation du glycogène, c'est l'acide lactique (figure 7) ou plutôt la production de lactates qui entraîne une acidification des tissus. (Hausswirth C et coll)

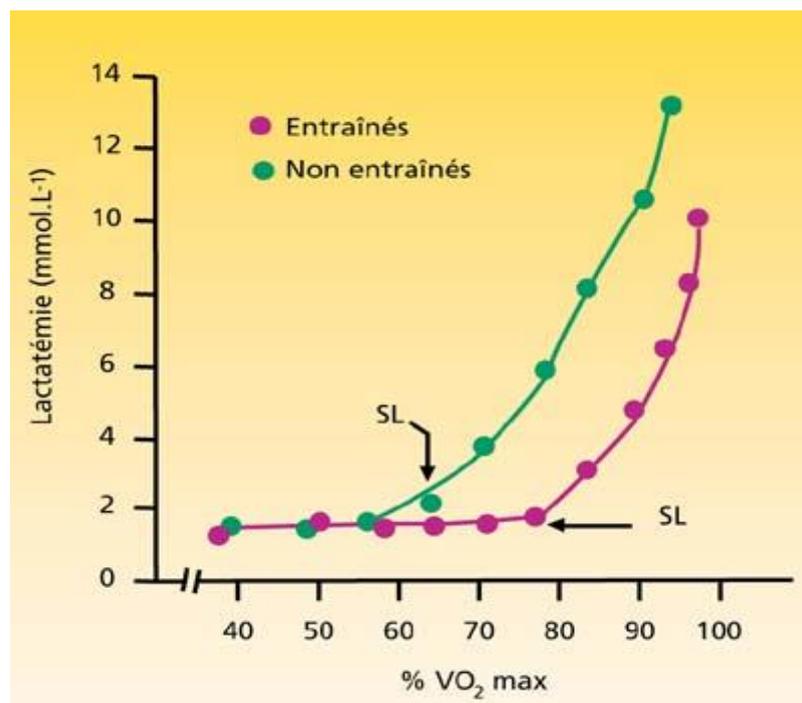


Figure 7: Evolution de la concentration d'acide lactique dégagée durant l'effort en fonction de la VO₂max. SL seuil limite qui correspond au pourcentage de la valeur maximale VO₂max pour lequel il y a dégagement significatif d'acide lactique. Hausswirth C

Cette acidité persiste un certain temps dans les muscles après l'effort et détermine les phases de repos ce qui allonge la période de récupération. Bien souvent, on peut entendre que la production de lactate se fait uniquement en effort anaérobie, c'est faux car lors de l'effort aérobie l'organisme en produit également mais en quantité faible qu'il est capable de réutiliser comme substrat énergétique. On parle de « navette du lactate » mettant en jeu des transporteurs de lactates au niveau de la membrane des cellules musculaire, de cette manière le lactate est plus un intermédiaire métabolique.

Ainsi, en diminuant la production de lactates ou alors en augmentant les capacités de l'organisme à les retraiter, il sera facile de produire un effort intense plus longtemps et de diminuer la durée des phases de repos.

Actuellement, de nombreux produits susceptibles d'améliorer les performances (avec ou sans prescription médicale) sont disponibles en pharmacie et ceux-ci sont susceptibles d'affecter les paramètres physiologiques de leurs utilisateurs selon les principes décrits précédemment. L'utilisation de ces substances en toute connaissance de cause constitue un acte de dopage. Le fait d'utiliser ces produits dans le but d'augmenter ses performances sportives comporte de nombreux risques qui sont bien souvent prépondérants par rapport aux bénéfices escomptés. Au jour d'aujourd'hui, ces risques sont encore peu pris en considération par les sportifs qui se dopent et cela au détriment de leur santé.

2. Les classes thérapeutiques concernées disponibles à l'officine et les performances attendues :

A. Les broncho-dilatateurs.

Les broncho-dilatateurs sont une classe de médicaments qui est bien connue du public car très utilisés chez toutes les personnes qui présentent des difficultés respiratoires. Ces médicaments sont très souvent délivrés en officine et peuvent être prescrits pour la majorité par un médecin généraliste.

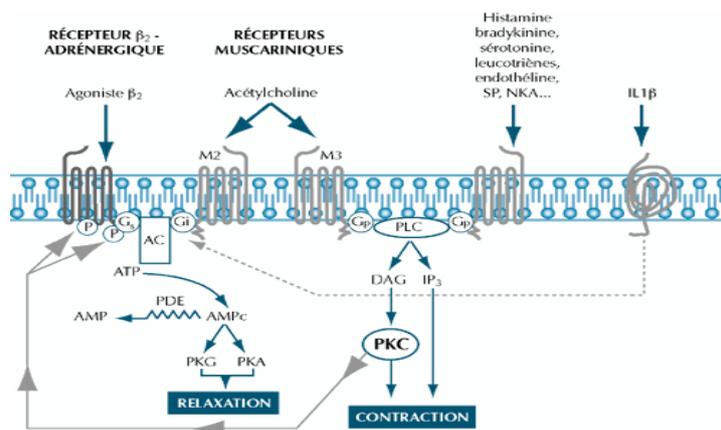
1. Action des broncho-dilatateurs.

Les broncho-dilatateurs agissent au niveau respiratoire, précisément sur les bronches. On entend par broncho-dilatateurs tous les médicaments destinés à améliorer les difficultés respiratoires chez des patients qui présentent une obstruction des bronches : broncho-pneumopathie chronique obstructive, asthme. Ces substances agissent au niveau des muscles lisses qui entourent les bronches afin

qu'elles se détendent (figure 8) et diminuent la quantité de mucus secrétée due à cette contraction. La quasi totalité des broncho-dilatateurs s'administrent par voie inhalée, ceci permet d'atteindre très rapidement et directement la cible. Il existe 3 grandes classes de broncho-dilatateurs :

- les bêta-2-mimétiques : ce sont des agonistes des récepteurs beta-2-adrénergiques situés dans les bronches qui provoquent une broncho dilatation par relâchement des muscles lisses.
- les anti-cholinergiques : entraînent aussi le relâchement des muscles lisses au niveau bronchique grâce à leur effet para-sympholytique et leur action localisée ce qui limite les effets systémiques.
- les bases xanthiques : la théophylline, la caféine et la théobromine sont les substances les plus connues, elles agissent aussi au niveau du muscle lisse en le relâchant mais selon une action directe, elles sont musculotropes contrairement aux deux classes citées auparavant qui sont neurotropes et agissent via le système nerveux central. Ces substances inhibent sélectivement une phosphodiésterase qui dégrade normalement l'AMPc, ce qui entraîne un relâchement des fibres musculaires.

Avec ces bases xanthiques, au niveau cardiovasculaire, on note un effet marqué en ce qui concerne l'énergie des contractions cardiaques et cela entraîne une vasodilatation des vaisseaux coronaires avec amélioration de la nutrition cardiaque et ce surtout avec la caféine. (Noret A, 1990)



- .AC : adénylate cyclase
- DAG : diacylglycérol ;
- IP3 : inositol triphosphate
- PDE : phosphodiésterase
- PKA, C et G : protéines kinase A, C et G ;
- PLC : phospholipase C.

Figure 8 Principaux mécanismes moléculaires de la désensibilisation hétérologue des récepteurs beta 2 adrénrgiques.

Hormis la famille à laquelle ils appartiennent, on peut les classer en deux grandes catégories : les broncho-dilatateurs à action rapide et ceux à action longue.

a. Les broncho-dilatateurs à action rapide.

La principale molécule commercialisée à ce jour est un bêta 2 mimétique : le salbutamol. Ce médicament est indiqué dans le traitement de la crise d'asthme, il agit dans un délai très court, de l'ordre de deux à trois minutes, il permet de soulager les patients qui ressentent des difficultés à respirer.

L'utilisation de ce type de broncho-dilatateur n'est pas sans risque, étant donné que le cœur possède aussi des récepteurs bêta-adrénergiques. Le principal effet indésirable lié à l'administration de salbutamol est l'accélération du rythme cardiaque dû à une faible action sur les récepteurs bêta 1 . En plus de ce phénomène, l'administration de salbutamol à forte dose entraîne une hypokaliémie marquée donnant souvent lieu à des crampes ou des arythmies du type torsade de pointe.

Compte tenu de ces effets secondaires, il faut utiliser avec prudence ces molécules chez les sujets cardiaques.

La seule contre-indication médicamenteuse qu'ils présentent, est une utilisation simultanée avec des bêta-bloquants du type propranolol donnant lieu à un antagonisme d'action et conduisant à une inefficacité.

b. Les broncho-dilatateurs à action prolongée.

On trouve plusieurs spécialités commercialisées sur le marché comme le bambutérol, formotérol (Foradil), le bromure d'ipratropium (Atrovent), la théophylline (Theostat). Ils sont indiqués dans le traitement de l'asthme en prévention, la BPCO.

Bien souvent ils sont prescrits avec des broncho-dilatateurs à action rapide en inter dose afin d'augmenter l'efficacité au niveau pulmonaire. Leur action est assez instantanée (environ 5 minutes), se fait sur une longue durée généralement de 8 à 12 h et jusqu'à 24h. Bien souvent leur administration est quotidienne ou bi-quotidienne par voie inhalée dans la majorité des cas. Il existe des exceptions comme la terbutaline qui est un bronchodilatateur d'action longue en comprimé.

Ces broncho-dilatateurs à action longue présentent le même type de contre-indications que ceux d'action rapides. Au niveau des effets secondaires, on peut observer parfois une sécheresse buccale mais uniquement pour les anticholinergiques, sinon les effets indésirables sont identiques à ceux précédemment cités. (Devillier P et coll, 1999)

2. Les performances attendues en utilisant un broncho-dilatateur.

Remarque : L'utilisation d'un broncho-dilatateur chez un sportif ne souffrant d'aucune pathologie

respiratoire est absolument interdite, tout compétiteur détecté positif pour la consommation de ce type de substance est considéré comme dopé.

L'effet recherché en premier lieu par les sportifs qui utilisent cette classe médicamenteuse est d'augmenter leur masse musculaire afin d'augmenter la force qu'ils sont capables de produire.

Depuis quelques années, on a vu naître une maladie encore inconnue chez les sportifs de haut niveau : l'asthme. (Mallet P, 2011)

Pour bien comprendre l'effet des broncho-dilatateurs sur la physiologie des sportifs qui les utilisent pour se doper, il faut s'intéresser à l'action de la molécule utilisée en fonction de la dose administrée, en gardant toujours à l'esprit que plus on augmente la dose moins on est sélectif et plus les effets secondaires cités précédemment sont marqués.

Exemple de l'effet des béta deux mimétiques :

Une étude a été réalisée sur un groupe de 8 sujets sains et actifs qui ont accepté de réaliser trois sprints de quatre secondes sur ergocycle avant et après un traitement oral aiguë (6 mg de salbutamol) et un traitement chronique (12 mg par jour pendant 3 semaines) et un traitement placebo (gélatine) selon un protocole en double aveugle.

Afin de doser le lactate, des échantillons de sang ont été collectés au repos, à la 2^{ème}, 5^{ème} et 8^{ème} min après les sprints grâce à un cathéter placé dans la veine antécubitale. En parallèle une analyse de covariance a été utilisée pour tester l'existence d'un effet des différents traitements sur la relation force - vitesse de contraction. Pour terminer un test statistique de Friedman a été employé afin d'identifier les différences de lactatémie entre les trois traitements.

A l'issue de ces tests un effet significatif des traitements sur la relation force-vitesse a été noté ($p < 0,001$). Pour une vitesse de contraction donnée, la force était en moyenne 13% plus élevée ($p < 0,001$) avec le traitement aigu de salbutamol par rapport à celui placebo. Cependant, l'effet du salbutamol s'estompait en situation chronique et la force n'augmentait plus que de 8% ($p < 0,05$) par rapport à la situation contrôle. Par rapport à l'état de repos, les concentrations sanguines de lactate augmentaient significativement ($p < 0,05$) à l'issue des sprints pour tous les traitements administrés. Pour finir pendant la récupération, des concentrations sanguines plus élevées ($p < 0,05$) de lactate ont été notées après les traitements aigu et chronique de salbutamol par rapport au placebo. (Candau R, 2002)

Cela met clairement en évidence un potentiel anabolisant du salbutamol, c'est à dire qui augmente la masse musculaire, et par conséquent la force musculaire. Cette augmentation de la force musculaire

peut s'expliquer par une hypertrophie musculaire locale marquée chez les sujets traités au salbutamol par voie orale. Cette hypertrophie musculaire s'accompagne d'une conversion de la structure des fibres musculaires striées de type 1 fibres lentes vers une structure de type 2 fibres rapides. C'est pour cette raison que les bronchodilatateurs sont très utilisés comme dopant dans les courses cyclistes et chez les athlètes en course à pied.

Contrairement à ces beta 2 agonistes, les anti cholinergiques inhalés et les bases xanthiques comme la théophylline, présentent une action uniquement au niveau broncho pulmonaire avec un effet similaire et n'ont pas d'effet ergogénique ce qui est moins « intéressant » pour cet usage détourné.

B. Les anabolisants.

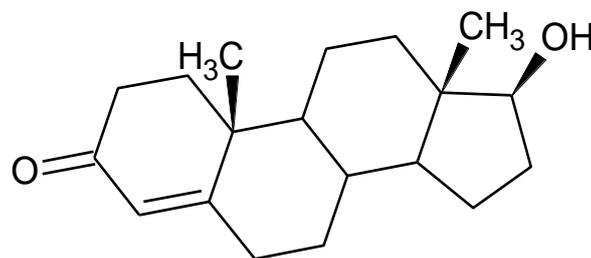
Cette classe de substances est composée de deux sous classes. Ces produits sont très surveillés car ils font l'objet de nombreux usages détournés notamment dans le milieu sportif.

Cette famille de molécules est particulière car l'utilisation de ces substances se traduit directement par une métamorphose physique due à une prise de masse musculaire importante variable suivant les molécules utilisées pouvant pour certaines apparaître en l'espace de quelques semaines.

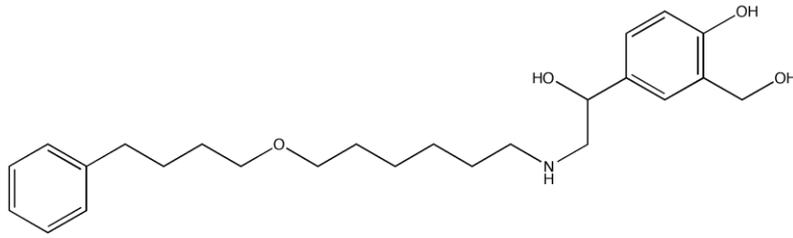
On distingue deux classes principales d'anabolisants :

-Les substances bêta-agonistes cités auparavant, anabolisants masqués

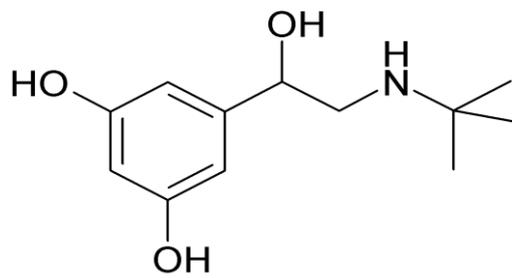
formotérol



salmétérol

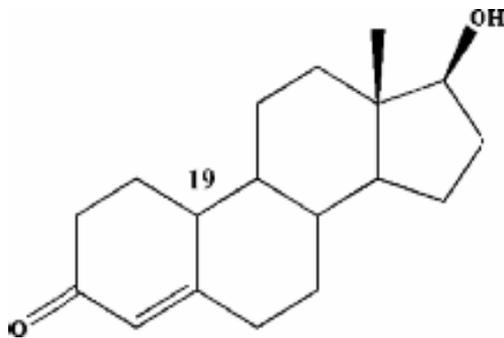


terbutaline

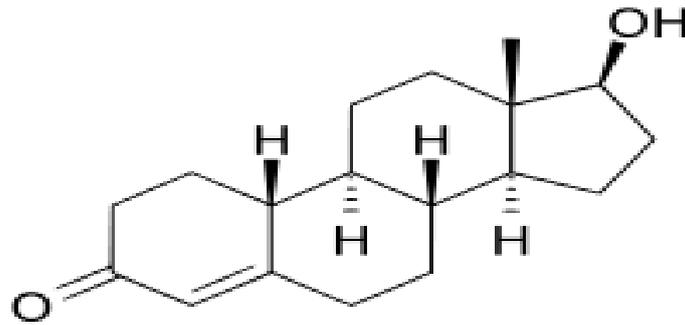


-Les stéroïdes dérivés de la testostérone, anabolisants connus :

testostérone



nandrolone



noréthandrolone

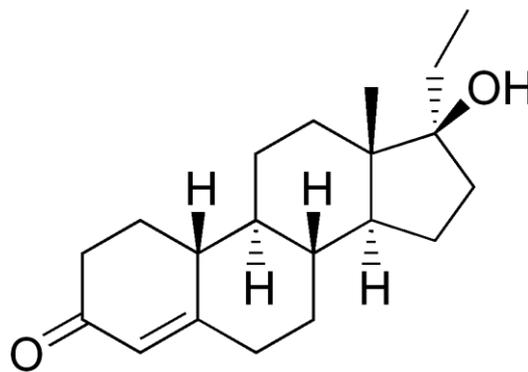


Figure 9 : Exemple de plusieurs substances anabolisantes.

Est considéré comme anabolisant, toute substance capable de favoriser la construction d'un tissu vivant à partir de matière nutritive. Les hormones stéroïdiennes sont les principaux représentants de ce groupe de produits. Elles dérivent d'une hormone masculine : la testostérone qui a pour principal effet de favoriser le développement des tissus musculaire chez l'homme, c'est l'effet anabolisant, ainsi que l'ensemble des caractères sexuels masculins secondaires ce qui correspond à l'effet androgène.

La testostérone et ses dérivés vont agir directement au niveau du noyau de la cellule musculaire en augmentant la transcription de l'ADN. Cette action est possible que si celle-ci agit de manière directe par injection, l'administration par voie orale n'a que très peu d'effet dû à une élimination hépatique importante.

L'action de la testostérone, ainsi que les stéroïdes anabolisants, ont aussi une composante anti catabolique qui a pour effet de diminuer la dégradation des tissus. (Bigard A, 2008)

Lorsqu'un compétiteur utilise des anabolisants c'est bien souvent dès l'entraînement afin d'accroître de manière conséquente sa masse musculaire pour les compétitions.

En augmentant la masse musculaire, il va obligatoirement augmenter la force de ses muscles. Les anabolisants sont principalement utilisés dans des sports comme le lancer de poids, en haltérophilie, body building et aussi dans les courses cyclistes. Cette augmentation de la masse musculaire est indissociable d'une prise de poids plus ou moins importante selon la substance utilisée parmi celles citées auparavant.

Si on considère une période inférieure à dix semaines, la prise de poids est modérée de l'ordre de deux à cinq kilos entre le sujet ayant reçu un placebo et un sujet sous 200 mg de nandrolone en injection par semaine. Si la quantité d'anabolisant augmente, la prise de poids peut légèrement augmenter, de trois à sept kilos pour une exposition toujours inférieure à dix semaines. (De Mondenard JP, 2002) Il existe un effet dose dépendance lors de l'exposition aux stéroïdes anabolisants et évidemment cela peut donner l'envie d'augmenter les doses afin d'obtenir de meilleurs résultats !

Parfois, on peut observer qu'un sportif prend ce type de produits afin de faire diminuer sa masse maigre. Cet effet n'est observé qu'avec l'administration de doses très élevées d'anabolisants. Cet effet est souvent recherché dans les sports où l'esthétique occupe une grande importance comme par exemple le body building.

En plus de l'augmentation de la masse musculaire, on constate une augmentation du volume musculaire. En d'autres termes sous stéroïdes anabolisants, on acquiert un volume musculaire plus important ce qui est recherché par exemple chez les cyclistes en injection intra musculaire au niveau des muscles quadriceps. Le phénomène d'hypertrophie musculaire est observable aux niveaux de tous les types de fibres aussi bien lentes que rapides. De plus, il a été démontré (Sinha H, 1999) qu'en exposant des sujets à la prise de 60 à 200 mg de testostérone semaine, il était possible de mettre en évidence une relation linéaire entre la prise de stéroïdes anabolisants et l'augmentation du calibre des fibres musculaires aussi bien de type 1 lentes que de type 2 rapides. Par contre, il est très difficile de montrer que ce phénomène d'hypertrophie des fibres musculaires striés est lié à une augmentation du nombre de cellules musculaires, phénomène hyperplasique.

L'hypertrophie musculaire a pour conséquence d'augmenter la capacité à délivrer de la force, puisque la force est directement dépendante de la masse et du volume musculaire présente et non du type de fibres.

C. Les corticoïdes.

Cette classe médicamenteuse regroupe les anti-inflammatoires dits stéroïdiens appelés AIS.

Certaines de ces substances sont produites au sein de l'organisme comme par exemple le cortisol.

Au niveau des corticoïdes AIS on distingue deux sous catégories : - les glucocorticoïdes.

-les minéralocorticoïdes.

En matière de dopage, les glucocorticoïdes concernés sont par exemple : la prednisolone, la bétaméthasone, la prednisone. Les principaux effets recherchés sont l'augmentation de la force mentale, la diminution de la sensation de la fatigue et des états inflammatoires. A l'inverse les effets secondaires sont nombreux en utilisation prolongée avec possibilité de troubles électrolytiques graves caractérisés par une très importante rétention d'eau, une fragilisation osseuse marquée, trouble du métabolisme des glucides, insuffisance surrénale grave myopathie avec atrophie musculaire... En matière de dopage la principale voie utilisée est la voie générale sous forme inhalée, par voie orale, ou en injection. (Mignot Liauttier G, 2011)

Pour les anti-inflammatoires non stéroïdiens AINS, c'est une famille assez hétérogène qui regroupe de nombreuses molécules indiquées dans les traitements symptomatiques, cette sous classe médicamenteuse n'est pas considérée comme dopante.

Action des glucocorticoïdes.

Les corticoïdes de types glucocorticoïdes sont produits physiologiquement au niveau des glandes surrénales et présents dans le corps sous forme de cortisone et cortisol, ils vont avoir plusieurs actions en terme de dopage, en plus de celle anti allergique par inhibition de la dégranulation des mastocytes.

D'une part ils vont agir au niveau du métabolisme des glucides en favorisant la néoglucogenèse d'une manière similaire à l'action des hormones du type adrénaline afin de pouvoir fournir du glucose lors d'une stimulation importante au niveau musculaire. De plus, l'utilisation des corticoïdes dans le sport va permettre de favoriser la reconstitution des réserves énergétiques de type glycogène grâce à l'activation d'une glycogène synthase.

Un autre effet important des corticoïdes se fait grâce à une action antalgique, anti douleur, due à leur puissante action anti-inflammatoire, notamment au niveau des muscles, lorsque la stimulation lors de l'effort est trop importante et devient douloureuse.

C'est trois premiers effets se manifestent à des doses assez importantes de corticoïdes. Si on prend pour exemple la prednisolone (Solupred) ou la prednisone (Cortancyl) ces effets se manifestent

rapidement à partir d'une dose de 1mg par kg et par jour et cela au-delà de quelques jours.

Mais l'utilisation de ces substances en utilisation prolongée à ces fortes doses expose le sportif à des effets secondaires très importants de type rétention hydrosodée avec apparition d'œdèmes, atrophie et fonte musculaire généralisée, trouble de l'humeur avec forte nervosité.

Au vue de ces importants effets secondaires, l'utilisation des corticoïdes chez les sportifs est faite dans un autre objectif. C'est un effet au niveau du système nerveux central qui est recherchée, cette action est obtenue avec des doses plus faibles (ex : de l'ordre 0,25 mg par kg par jour pour la prednisolone) et ne nécessite pas une longue durée de prise, ce qui permet d'éliminer les effets secondaires. L'administration de cortisone chez un sportif semble agir comme un stimulant du SNC en provoquant un sentiment de force, un état d'excitation important, une envie de gagner permettant d'oublier la sensation de fatigue, en quelques sorte une euphorie artificielle. (De Mondenard JP, 1993)

D. Les médicaments modifiant les paramètres sanguins : exemple de l'EPO

Dans le milieu du dopage, chez les sportifs, la substance optimisant les paramètres sanguins la plus utilisée est l'érythropoïétine mieux connue sous le nom d'EPO.

L'EPO est une hormone peptidique produite physiologiquement au sein de l'organisme, son action permet d'augmenter la production de globules rouges. Cette hormone est produite au niveau du rein et en une plus faible quantité au niveau du foie, et sa production est contrôlée par le taux d'oxygénation des tissus. Moins les tissus sont oxygénés et plus la production d'EPO augmente. Contrairement aux idées reçues ce n'est pas le taux d'hématocrite (nombre de globules rouges présents dans le sang par unité de volume) qui contrôle la production d'EPO.

L'EPO va agir au niveau de la moelle osseuse et entraîner la différenciation et la division de précurseurs d'érythroblastes en érythrocytes.

L'EPO endogène intervient principalement lorsque la pression d'oxygène PO₂ dans le sang et la pression en oxygène rénale sont basses. L'EPO agit alors sur les précurseurs érythroïdes en empêchant leur mort, ce qui permet la prolifération de ces précurseurs. En cas de diminution du taux d'oxygénation dans le sang, le rein produit de l'EPO, qui agit sur la moelle osseuse en augmentant la production de précurseurs d'érythrocytes. Cette dernière fabrique d'avantage de globules rouges. En retour, la capacité de transport de l'oxygène augmente, ce qui vise à rétablir le niveau d'oxygénation sanguine.

Modification de la performance physique suite à l'administration d'EPO

Quel est l'effet quantitatif de l'EPO recombinante sur la performance au niveau de la mer à l'altitude 0 mètre ? Les études (Ekblom B et coll, 1991) indiquent une augmentation de la VO₂ max entre 5 et 10 %, lorsque le sujet est soumis au traitement par EPO de façon prolongée sur plusieurs semaines. Les performances en endurance augmentent quant à elles de 50 % sur de longues durées. Deux chercheurs suédois, Ekblom et Berglund ont montré de façon indiscutable les effets de l'EPO sur la VO₂ max dans un groupe d'une quinzaine d'étudiants en sport. Après leur avoir administré de faibles doses d'EPO recombinante sur une période de six semaines leur taux d'hémoglobine avait augmenté de 10 % et leur paramètre VO₂max s'élevait en moyenne de 7 % et cela peut importe leur niveau de base. En complément de cette expérience, ces quinze étudiants ont participé à un autre exercice qui consistait à soutenir le plus longtemps possible un rythme très élevé en course à pieds. A l'issue de ces expériences on note une amélioration de 16% sur un effort de 8 minutes ce qui correspond à un gain de 1 Minute et 23 secondes par rapport à un individu non traité par EPO. Cette progression est très importante en sachant qu'ils n'ont modifié en rien leur méthode d'entraînement habituel. (Ekblom B et coll, 1991)

A quoi est due cette augmentation de performance ?

En cas de traitement à l'EPO recombinante, nous remarquons une augmentation du volume de globules rouges, de l'ordre de 10 %, ce qui influe sur l'augmentation du CaO₂ et donc sur la performance. Dans le même temps, nous remarquons une contraction du volume plasmatique équivalente. Celle-ci contribue à augmenter le contenu artériel en oxygène. En ce qui concerne les modifications cardiovasculaires, il n'y a pas de changement dans le débit cardiaque, par contre une légère augmentation du débit sanguin musculaire dans les jambes. Une étude récente (Robach P, 2013) s'est intéressée aux origines de la fatigue en hypoxie et a montré qu'en cas d'hypoxie modérée, la fatigue musculaire périphérique est principalement concernée. Cette étude montre également qu'en cas d'hypoxie plus sévère, l'hypoxie du système nerveux central limite la performance. Ainsi, lors d'une administration d'EPO recombinante en haute altitude, un niveau d'hypoxie suffisant est atteint pour que le cerveau mette fin à l'exercice musculaire, afin de ne pas compromettre l'oxygénation de certains organes vitaux. Il s'agit d'une hypothèse qui expliquerait cette absence d'effet ergogénique de l'EPO en haute altitude.

Le gain de performance est donc réel après administration de l'EPO, non seulement au niveau de la mer, mais de façon encore plus marquée en moyenne altitude, ce qui a des conséquences en matière de performance sportive. La problématique du dopage sanguin concerne donc potentiellement les sports d'endurance se déroulant en moyenne altitude. Nous constatons également que les effets

périphériques de l'EPO restent à démontrer. La détection du dopage sanguin à l'EPO recombinante reste compliquée, même si des tests ont déjà fait leurs preuves. De nouvelles études porteront certainement dans le futur sur des molécules induites par l'EPO, dont la demi-vie est plus longue et qui sont donc plus faciles à tracer. Il est difficile de mettre en évidence les effets indésirables de l'EPO chez le sujet sain, car ils sont peu documentés. Nous pouvons toutefois noter certaines études une augmentation de la pression artérielle du fait de l'EPO, ainsi qu'une accumulation de fer dans les tissus musculaires après un traitement prolongé à l'EPO.

E. Les compléments alimentaires

1. Définition

« les compléments alimentaires sont des denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique, seuls ou combinés ». Il est précisé dans cette directive que les compléments alimentaires sont « commercialisés sous forme de dose, à savoir les formes de présentation telles que les gélules, les pastilles, les comprimés..., et les autres formes analogues de préparation liquide ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité. »

Pour être exact les compléments alimentaires devraient être scindés en deux sous catégories:

- les compléments nutritifs destinés à combler les carences des personnes ayant un régime alimentaire normal.
- les produits de la performance ayant des propriétés ergogéniques.

Depuis 1997, le marché des compléments alimentaires est en très forte augmentation environ 37,8% au niveau mondial. (Fouillot JP, 2006) (Fouillot JP, 2009)

Exemple de la créatine

La créatine est au jour d'aujourd'hui un complément alimentaire bien connue dans le milieu sportif, et son utilisation paraît assez fréquente sans que l'on puisse réellement annoncer des chiffres quant au nombre de sportifs qui l'utilisent.

La créatine est une substance présente au sein de l'organisme, on la retrouve plus précisément au niveau de la musculature sous une forme phosphorylée. La concentration présente dans le corps humain ne semble pas varier avec l'activité sportive individuelle et la quantité que l'on retrouve au niveau des muscles est un paramètre variable en fonction des personnes. Le renouvellement de la quantité de créatine présente au sein de l'organisme se fait d'une part grâce à une synthèse

endogène via l'arginine, la glycine et la méthionine. En plus de cette synthèse endogène, la nourriture en apporte aussi en particuliers le poisson et la viande.

Pour le sportif, l'effet recherché est d'augmenter sa force musculaire en supplémentant les réserves de créatine au niveau du muscle. A l'inverse la créatine ne présente que peu d'intérêt pour les efforts de longue durée, en effet l'augmentation de la force musculaire s'accompagne d'une augmentation du volume, de la masse musculaire et donc du poids du sportif ce qui peut être gênant dans les sports d'endurance. (Gremion G et coll, 1996)

Mécanisme d'action

-La créatine, dont 99% est située dans le muscle, a un rôle important dans le métabolisme anaérobie aide à la reconstitution de l'ATP et constitue la principale source d'énergie lors d'efforts maximaux de 5-10s).

-La créatine a également un rôle de neutralisation (tamponnage) des ions d'hydrogène produits dans la cellule musculaire par le métabolisme anaérobie lactique .

- Enfin, la créatine permet également de transporter l'ATP dans la cellule musculaire lorsque le métabolisme aérobie est en activité.

(Plisk et coll, 1999)

Attention, l'utilisation de la créatine n'est pas sans risque, en effet on observe deux types d'effets secondaires principaux :

- l'apparition de crampes importantes car la créatine augmente l'eau intracellulaire.

- une potentiel fatigue rénale car la créatine est le précurseur d'un métabolite filtré par le rein qui est la créatinine. Un apport supplémentaire de créatine a pour conséquence d'augmenter la quantité de créatinine à filtrer.

Actuellement, la consommation de créatine chez les sportifs est un vrai problème car son utilisation est autorisée mais on assiste aujourd'hui à une contamination de la créatine commercialisée pour les sportifs et on y retrouve de nombreuses substances comme :

- Pseudoéphedrine, Ephedrine

- Caféine (si consommée en quantité suffisante pour produire une concentration urinaire de >12 µg/ml)

- Dehydroepiandrosterone (DHEA); peut provoquer un ratio testostérone/épitestostérone élevé

- Androstenedione, androstenediol; effets identiques à DHEA

-19-norandrostenedione, 19-norandrostenediol et composants associés (pro-hormones qui peuvent provoquer un test positif à la nandrolone)

Ainsi même une consommation autorisée de créatine peu engendrer un contrôle positif au dopage au vue des produits « contaminants » que l'on peu y retrouver. (Burke L, 2001)

2. Les différentes classes de compléments alimentaires.

-Les plantes et extraits de plantes:

Toutes les plantes décrites comme alimentaires sont autorisées. A l'inverse, les plantes ou toutes préparations comportant des plantes possédant des vertus pharmacologiques sont exclues de la classe des compléments alimentaires. Dans la pratique, le code de la santé publique fait rapport que de trente cinq plantes ou préparations pouvant être commercialisées.

-Les hormones et pro hormones.

A l'heure actuelle, la catégorie de compléments alimentaires, qui inclue les hormones et leurs précurseurs (les pro-hormones) est la plus surveillée car c'est dans celle-ci que l'on retrouve de nombreux produits strictement interdits mais malheureusement commercialisés librement comme les molécules de type :

Androstènedione, la DHEA, l'Androstenediol, la Norandrostenedione et le Norandrostendiol. Ces substances provoquent chez les sportifs qui les utilisent une augmentation de la testostérone et des oestrogènes. Il semblerait qu'il n'y est pas d'effet d'augmentation de la performance, de la force musculaire ou de l'endurance ni de la VO2 max.

En revanche, l'utilisation de ces substances provoque un dérèglement de la répartition des graisses au niveau de l'ensemble du corps. Ce qui explique souvent le profil de certains anciens sportifs qui semble avoir énormément pris du poids. De plus, on note également des effets néfastes au niveau cardiaque avec apparition de phénomènes d'arythmies.

-Les produits stimulants, ergogènes, dynamogènes.

C'est dans cette catégorie de produit que l'on retrouve des produits comme l'éphédrine, la caféine et d'autres stimulants. L'utilisation de ces substances présente de nombreux risques car les doses utilisées sont bien supérieures à celle utilisées en thérapeutique classique. Ces risques sont comparables à ceux rencontrés lors de l'utilisation d'amphétamines, c'est à dire risques de mort subite, hypertension artérielle très marquée, syndrome psychotique, paranoïaque, dépression...

F. Les stimulants : les amphétamines

1. Mode d'action

Les amphétamines ont une action directe au niveau du système sympathique, en agissant sur des neurones utilisant la dopamine et la noradrénaline en augmentant leur concentration dans la fente synaptique de plusieurs manières :

- en inhibant la dégradation enzymatique via les oxydases
- en accélérant la libération de neurotransmetteurs dans la fente synaptique.
- en inhibant la recapture des médiateurs.

2. Effets résultant de la consommation d'amphétamines.

La consommation d'amphétamines dans le cadre du dopage provoque de nombreux effets surtout au niveau psychique. Elles permettent d'augmenter la volonté et la confiance en soi comme des produits comme la cocaïne. De plus, les amphétamines, un peu de la même manière que les corticoïdes, vont permettre de diminuer fortement la sensation de fatigue durant l'effort et elles augmentent la volonté du sujet qui en consomme en provoquant un sentiment de puissance.

L'action des amphétamines s'explique de manière générale par une stimulation du système nerveux central.

L'ensemble de ces effets ne sont que passagers ce qui incite les sujets à en reprendre rapidement et à augmenter les doses. (Poirot P, 2006)

Un exemple de produit à action amphétaminique délivré couramment en pharmacie : l'éphédrine

L'éphédrine est un alcaloïde stimulant extrait de l'éphédra, ses propriétés sont très semblables à celle de l'adrénaline. A dose thérapeutique, l'action de l'éphédrine est stimulante mais beaucoup moins que les amphétamines pures, ses actions premières sont la vasoconstriction dans les écoulements nasaux, les crises d'hypotension, ou encore pour son effet mydriatique car elle dilate la pupille sous sa forme collyre.

L'éphédrine devient aussi toxique que les amphétamines dans la mesure où de nombreux sportifs en consomment à très haute dose. Elle est très souvent utilisée chez les sprinters car elle facilite la mise en action en réduisant le temps de réaction.

Les effets indésirables suite à la consommation d'éphédrine sont nombreux et les plus importants sont les palpitations, les arythmies, les tremblements, l'anxiété et les troubles psychiatriques avec hallucinations. De plus, ces effets sont doses dépendants ce qui expose de manière importante les sujets qui en consomment beaucoup comme les sportifs dans le cadre du dopage.

En officine, l'éphédrine et ses dérivés (pseudoéphédrine, nordpseudoéphédrine...) sont présents dans de nombreux médicaments conseils comme :

Rhinadvil : qui est indiqué dans les états grippaux avec écoulement nasal, ce médicament contient de la pseudoéphédrine 30mg et de l'ibuprofène.

Dolirhume : possède la même indication que rhinadvil, il contient de la pseudo éphédrine 30mg et du paracétamol.

Sudafed : indiqué dans les écoulements nasaux contient 60 mg de pseudo-éphédrine.

Actifed rhume jour nuit, Humex...

Ces médicaments sont sans prescription médicale et cela laisse place à de nombreux abus en termes de consommation. (Mondenard JP, 1991)

La seule consommation de chacun de ces différents médicaments peut entraîner un résultat positif au contrôle anti dopage si l'écart de temps entre la prise et la compétition n'est pas assez long. A noter que la concentration maximale retrouvée dans les urines est détectée dans les 6 à 20H post prise.

Liste des substances interdites

S0. SUBSTANCES NON APPROUVÉES

Toute substance pharmacologique non incluse dans une section de la Liste cidessous et qui n'est pas actuellement approuvée pour une utilisation thérapeutique chez l'Homme par une autorité gouvernementale réglementaire de la Santé (par ex. médicaments en développement préclinique ou clinique ou qui ne sont plus disponibles, médicaments à façon, substances approuvées seulement pour usage vétérinaire) est interdite en permanence.

S1. AGENTS ANABOLISANTS

Les agents anabolisants sont interdits.

1. Stéroïdes anabolisants androgènes (SAA)

a. SAA exogènes*

, incluant :

1-androstènediol (5 α -androst-1-ène-3 β ,17 β -diol); 1-androstènedione (5 α -androst-1-ène-3,17-dione); bolandiol (estr-4-ène-3 β ,17 β -diol); bolastérone; boldénone; boldione (androsta-1,4-diène-3,17-dione); calustérone; clostébol; danazol ([1,2]oxazolo[4',5':2,3]prégna-4-ène-20-yn-17 α -ol déhydrochlorméthyltestostérone (4-chloro-17 β -hydroxy-17 α -méthylandrosta-1,4-diène-3-one); désoxyméthyltestostérone (17 α -méthyl-5 α -androst-2-ène-17 β -ol); drostanolone; éthylestrénol (19-norprégna-4-ène-17 α -ol); fluoxymestérone; formébolone; furazabol (17 α -méthyl[1,2,5]oxadiazolo[3',4':2,3]-5 α -androstane-17 β -ol); gestrinone; 4-hydroxytestostérone (4,17 β -dihydroxyandrost-4-ène-3-one); mestanolone; mestérolone; méténolone; méthandiénone (17 β -hydroxy-17 α -méthylandrosta-1,4-diène-3-one); méthandriol; méthastérone (17 β -hydroxy-2 α ,17 α -diméthyl-5 α -androstane-3-one); méthyl-diéniolone (17 β -hydroxy-17 α -méthylestra-4,9-diène-3-one); méthyl-1-testostérone (17 β -hydroxy-17 α -méthyl-5 α -androst-1-ène-3-one); méthyl-nortestostérone (17 β -hydroxy-17 α -méthylestr-4-en-3-one); méthyltestostérone; métribolone (méthyltriéniolone, 17 β -hydroxy-17 α -méthylestra-4,9,11-triène-3-one); mibolérone; nandrolone; 19-norandrostènedione (estr-4-ène-3,17-dione); norbolétone; norclostébol; noréthandrolone; oxabolone; oxandrolone; oxymestérone; oxymétholone; prostanazol (17 β -[(tétrahydropyrane-2-yl)oxy]-1'H-pyrazolo[3,4:2,3]-5 α -androstane); quinbolone; stanazolol; stenbolone; 1-testostérone (17 β -hydroxy-5 α -androst-1-ène-3-one); tétrahydrogestrinone (17-hydroxy-18ahomo-19-nor-17 α -prégna-4,9,11-triène-3-one); trenbolone (17 β -hydroxyestr-4,9,11-triène-3-one); et autres substances possédant une structure chimique similaire ou un (des) effet(s) biologique(s) similaire(s).

b. SAA endogènes** par administration exogène :

androstènediol (androst-5-ène-3 β ,17 β -diol); androstènedione (androst-4-ène-3,17-dione); dihydrotestostérone (17 β -hydroxy-5 α -androstane-3-one);

prastérolone (déhydroépiandrostérolone, DHEA, 3 β -hydroxyandrost-5-ène-17-one);
testostérolone ; et les métabolites et isomères suivants, incluant sans s'y limiter :
5 α -androstane-3 α ,17 α -diol; 5 α -androstane-3 α ,17 β -diol; 5 α -androstane-
3 β ,17 α -diol; 5 α -androstane-3 β ,17 β -diol; androst-4-ène-3 α ,17 α -diol;
androst-4-ène-3 α ,17 β -diol; androst-4-ène-3 β ,17 α -diol; androst-5-ène-
3 α ,17 α -diol; androst-5-ène-3 α ,17 β -diol; androst-5-ène-3 β ,17 α -diol;
4-androstènediol (androst-4-ène-3 β ,17 β -diol); 5-androstènedione (androst-5-
ène-3,17-dione); épi-dihydrotestostérolone; épitestostérolone;
étiocolanone; 3 α -hydroxy-5 α -androstane-17-one; 3 β -hydroxy-5 α -
androstane-17-one; 7 α -hydroxy-DHEA ; 7 β -hydroxy-DHEA ; 7-keto-DHEA;
19-norandrostérolone; 19-norétiocolanone.

2. Autres agents anabolisants, incluant sans s'y limiter :

Clenbutérol, modulateurs sélectifs des récepteurs aux androgènes
(SARMs), tibolone, zéranol, zilpatérol. Liste des interdictions 2013

10 septembre 2012 4

Pour les besoins du présent document:

* « exogène » désigne une substance qui ne peut pas être habituellement produite
naturellement par l'organisme humain.

** « endogène » désigne une substance qui peut être produite naturellement par
l'organisme humain.

S2. HORMONES PEPTIDIQUES, FACTEURS DE CROISSANCE ET SUBSTANCES APPARENTÉES

Les substances qui suivent et leurs facteurs de libération sont interdits :

1. Agents stimulants de l'érythropoïèse [par ex. érythropoïétine (EPO), darbépoétine (dEPO), méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta (CERA), péginesatide (Hématide), stabilisateurs de facteurs inductibles par l'hypoxie (HIF)];
2. Gonadotrophine chorionique (CG) et hormone lutéinisante (LH), interdites chez le sportif de sexe masculin seulement;
3. Corticotrophines;
4. Hormone de croissance (GH), facteur de croissance analogue à l'insuline-1 (IGF-1), facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF), facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF), facteur de croissance des hépatocytes (HGF), facteurs de croissance fibroblastiques (FGF), facteurs de croissance mécaniques (MGF), ainsi que tout autre facteur de croissance influençant, dans le muscle, le tendon ou le ligament, la synthèse/dégradation protéique, la vascularisation, l'utilisation de l'énergie, la capacité régénératrice ou le changement du type de fibre; et autres substances possédant une structure chimique similaire ou un (des) effet(s) biologique(s) similaire(s).

S3. BÊTA-2 AGONISTES

Tous les bêta-2 agonistes, y compris tous leurs isomères optiques (par ex. d- et l-) s'il y a lieu sont interdits, sauf le salbutamol inhalé (maximum 1600 microgrammes par 24 heures), le formotérol inhalé (dose maximale délivrée de 54 microgrammes par 24 heures) et le salmétérol administré par inhalation conformément aux schémas d'administration thérapeutique recommandés par les fabricants.

La présence dans l'urine de salbutamol à une concentration supérieure à 1000 ng/mL ou de formotérol à une concentration supérieure à 40 ng/mL sera présumée ne pas être une utilisation thérapeutique intentionnelle et sera sur la Liste des interdictions 2013 le 10 septembre 2012 considérée comme un résultat d'analyse anormal, à moins que le sportif ne prouve par une étude de pharmacocinétique contrôlée que ce résultat anormal est bien la conséquence de l'usage d'une dose thérapeutique par inhalation jusqu'à la dose maximale indiquée ci-dessus.

S4. MODULATEURS HORMONAUX ET MÉTABOLIQUES

Les substances suivantes sont interdites:

1. Inhibiteurs d'aromatase, incluant sans s'y limiter: aminoglutéthimide, anastrozole, androsta-1,4,6-triène-3,17-dione (androstatriènedione), 4-androstène-3,6,17 trione (6-oxo), exemestane, formestane, létrozole, testolactone.
2. Modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes (SERM), incluant sans s'y limiter: raloxifène, tamoxifène, torémifène.
3. Autres substances anti-œstrogéniques, incluant sans s'y limiter : clomifène, cyclofénil, fulvestrant.
4. Agents modificateurs de(s) la fonction(s) de la myostatine, incluant sans s'y limiter : les inhibiteurs de la myostatine.
5. Modulateurs métaboliques:
 - a) Insulins
 - b) les agonistes du récepteur activé par les proliférateurs des peroxyosomes δ (PPAR δ) (par ex. GW 1516) et les agonistes de l'axe PPAR δ -protéine kinase activée par l'AMP (AMPK) (par ex. AICAR).

S5. DIURÉTIQUES ET AUTRES AGENTS MASQUANTS

Les agents masquants sont interdits. Ils incluent :

Diurétiques, desmopressine, probénécide, succédanés de plasma (par ex : glycérol; administration intraveineuse d'albumine, dextran, hydroxyéthylamidon et mannitol), et autres substances possédant un (des) effet(s) biologique(s) similaire(s). L'administration locale de la félypressine en anesthésie dentaire n'est pas interdite.

Les diurétiques incluent :

Acétazolamide, amiloride, bumétanide, canrénone, chlortalidone, acide étacrynique, furosémide, indapamide, métolazone, spironolactone, thiazides (par ex. bendrofluméthiazide, chlorothiazide, hydrochlorothiazide), triamtérène, et autres substances possédant une Liste des interdictions 2013 10 septembre 2012 6 structures chimique similaire ou un (des) effet(s) biologique(s) similaire(s) (sauf la drospirénone, le pamabrome et l'administration topique de dorzolamide et brinzolamide, qui ne sont pas interdits).

L'usage en compétition, et hors compétition si applicable, de toute quantité d'une substance étant soumise à un niveau seuil (c'est-à-dire formotérol, salbutamol, cathine, éphédrine, méthyléphédrine et pseudoéphédrine) conjointement avec un diurétique ou un autre agent

masquant, requiert la délivrance d'une autorisation d'usage à des fins thérapeutiques spécifique pour cette substance, outre celle obtenue pour le diurétique ou un autre agent masquant. Liste des interdictions 2013

S6. STIMULANTS

Tous les stimulants, y compris tous leurs isomères optiques (par ex. d- et l-) s'il y a lieu, sont interdits, à l'exception des dérivés de l'imidazole en application topique et des stimulants figurant dans le Programme de surveillance 2013*.

Les stimulants incluent :

a : Stimulants non spécifiés :

Adrafinil, amfépramone, amiphénazole, amphétamine, amphétaminil, benfluorex, benzphétamine, benzylopipezazine, bromantan, clobenzorex, cocaïne, cropropamide, crotétamide, diméthylamphétamine, étilamphétamine, famprofazone, fencamine, fenétylline, fenfluramine, fenproporex, furfénorex, méfénorex, méphentermine, mésocarbe, méthamphétamine (d-), p-méthylamphétamine, méthylènedioxyamphétamine, méthylènedioxyméthamphétamine, modafinil, norfenfluramine, phendimétrazine, phenmétrazine, phentermine, 4-phenylpiracétam (carphédon), prénylamine, prolintane.

Un stimulant qui n'est pas expressément nommé dans cette section est une substance spécifiée.

b : Stimulants spécifiés (exemples) :

Adrénaline**, cathine***, éphédrine****, étamivan, étiléfrine, fenbutrazate, fencamfamine, heptaminol, isométhéptène, levmétafétamine, méclofenoxate, méthyléphédrine****, méthyl-héxaneamine (diméthylpentylamine), méthylphenidate, nicéthamide, norfénefrine, octopamine, oxilofrine (méthylsynéphrine), parahydroxyamphétamine, pémoline, pentétrazole, phenprométhamine, propylhexédrine, pseudoéphédrine*****, sélégiline, sibutramine, strychnine, tuaminoheptane ; et autres substances possédant une structure chimique similaire ou un (des) effet(s) biologique(s) similaire(s).

* Les substances figurant dans le Programme de surveillance 2013 (bupropion, caféine, nicotine, phényléphrine, phénylpropanolamine, pipradrol, synéphrine) ne sont pas considérées comme des substances interdites.

** L'usage local (par ex. voie nasale ou ophtalmologique) de l'adrénaline ou sa co-administration avec les anesthésiques locaux ne sont pas interdits.

*** La cathine est interdite quand sa concentration dans l'urine dépasse 5 microgrammes par millilitre.

**** L'éphédrine et la méthyléphédrine sont interdites quand leurs concentrations respectives dans

l'urine dépassent 10 microgrammes par millilitre.

***** La pseudoéphédrine est interdite quand sa concentration dans l'urine dépasse 150 microgrammes par millilitre.

S7. NARCOTIQUES

Ce qui suit est interdit :

Buprénorphine, dextromoramide, diamorphine (héroïne), fentanyl et ses dérivés, hydromorphone, méthadone, morphine, oxycodone, oxymorphone, pentazocine, péthidine.

S8. CANNABINOÏDES

Le Δ^9 -tétrahydrocannabinol (THC) naturel (par ex. le cannabis, le haschisch, la marijuana) ou synthétique et les cannabimimétiques (par ex. le « Spice », le JWH018, le JWH073, le HU-210) sont interdits.

S9. GLUCOCORTICOÏDES

Tous les glucocorticoïdes sont interdits lorsqu'ils sont administrés par voie orale, intraveineuse, intramusculaire ou rectale.

(Afld, 2013)

3. Abus et conséquences du dopage sur la santé

Lorsqu'un sportif utilise des substances dopantes, bien souvent il ne voit que l'objectif qu'il souhaite atteindre, la potentielle augmentation de ses performances. A l'inverse, il ignore dans la quasi totalité des cas l'aspect néfaste que les produits peuvent avoir sur sa santé. Les personnes lui procurant les substances dopantes se gardent bien de mettre en avant les nombreux risques liés à l'utilisation de ces produits et dans l'immense majorité des cas les coachs, médecins ou pharmaciens qui leur fournissent déclarent bien connaître les produits utilisés et prétendent maîtriser leur utilisation ce qui est très souvent faux.

Au delà des risques très importants liés à l'usage des substances dopantes, le sportif se retrouve dans une situation de dépendance, d'addiction : « le dopage sportif avec son cortège de pharmacodépendances est la voie royale vers la consommation de drogue de toute nature que ce soit ». (Trabal P et coll, 2008)

On passe très rapidement d'une situation de pharmacoassistance à celle de pharmacodépendance.

A. Dopage et dépistage

1. Implication des laboratoires

Dans le contexte du dopage sportif, on met bien souvent plus en avant les consommateurs de produits dopants que ce qui les produisent. Ce serait oublier de parler d'une grande partie du problème car il s'agit de l'origine du phénomène.

En effet, tous les produits utilisés dans le milieu du dopage ne sont pas des produits qui font l'objet d'un usage détourné. En d'autres termes, les produits utilisés pour se doper ne sont pas tous des médicaments connus dont on a fait une utilisation abusive et détournée. Cela signifie que les sportifs utilisent aujourd'hui des molécules qu'on ne trouve pas dans le commerce qui n'ont aucune autorisation de mise sur le marché. Ce qui laisse place à de nouveaux produits qui présentent des risques très importants en matière de toxicité pour l'organisme. Globalement, on utilise des substances dont on sait qu'elles ont une potentielle capacité à augmenter la performance, mais on ne connaît pas grand chose quand aux risques liés à leur utilisation aussi bien à court terme qu'à long terme.

Les principaux responsables de ce phénomène sont les unités de production clandestines et autres laboratoires qui ont fait un usage détourné de leurs connaissances et compétences afin de répondre à une demande dans le seul but de réaliser des profits économiques importants.

Quelle est la place des laboratoires pharmaceutique dans le monde du dopage, sont ils les principaux acteurs de l'approvisionnement des produits dopants dans le milieu sportif ?

Globalement on distingue deux phénomènes actuellement :

-les laboratoires qui sous couvert d'un médecin procurent des produits à visés dopantes aux équipes sportives sous prétexte de pathologies totalement fictives.

-Les laboratoires qui s'orientent vers la production de nouvelles substances absolument inconnues du grand public et bien souvent encore méconnues des laboratoires de l'agence de lutte anti dopage. Ces recherches de nouveaux produits sont réalisées à la demande des équipes sportives de manière illégale et clandestine.

2. Les différentes techniques de dépistage

On entend par dépistage l'ensemble des techniques permettant d'affirmer ou d'infirmer la présence de substance au sein de l'organisme d'un sportif.

La notion de dépistage est assez vague car on dépiste que ce que l'on connaît. Cela signifie que le dépistage est totalement dépendant de l'avancée des connaissances en matière de nouveaux produits

dopants. Le principal problème réside dans le décalage qui existe entre l'avancé des nouvelles techniques de dépistage et les dernières substances sur les marchés clandestins.

La première étape dans un protocole de dépistage est le choix du prélèvement à réaliser. Actuellement, dans l'immense majorité des cas les prélèvements réalisés sur les sportifs destinés à être analysé en vue de réaliser un dépistage anti dopage sont de trois natures :

- Le sang, nécessite un acte invasif et donc moins facile a obtenir, les volumes prélevés sont de l'ordre de quelques ml, la concentration des produits recherchés est de dix à cent fois inférieure à ceux recherchés dans l'urine. Néanmoins, la quantité de produits recherchée est dans certains cas en quantité bien supérieure dans le sang que dans les urines. Le sang est un échantillon très adapté pour la détection de toutes les hormones, on peut facilement faire la différence entre les substances endogènes et leurs analogues réalisés par génie génétique. Le dépistage à partir d'échantillons sanguins réside dans le fait qu'il existe une corrélation entre la quantité de produit absorbé et l'effet pharmacologique observé. Grâce à ce rapport direct, en étudiant la concentration de métabolites ou bien encore le rapport de la concentration mère comparé à celle du métabolite cela permet de différencier la prise chronique de substance ou à l'inverse une prise aiguë de substance dopante. La fenêtre de détection des substances recherchées dans le sang est très brève, de quelques minutes à quelques heures ce qui n'est pas le cas de l'urine.

-L'urine, est facile à recueillir sans pratiquer d'acte invasif, et le volume nécessaire est d'environ 75 ml. Les échantillons offrent la possibilité dans certain cas de permettre des contres expertises pratiquées un temps après les primo analyses. Dans la majorité des cas, les substances médicamenteuses sont filtrés par le foie et transformées en métabolites polaires afin d'être plus facilement éliminé dans les urines.

L'élimination urinaire de la majorité des métabolites, substances généralement chimiquement polaires, est rapide et complète. Il est donc naturel de trouver les métabolites d'une substance médicamenteuse en concentrations plus élevées que la drogue elle-même dans l'urine. C'est pour cela que de nombreux tests immunologiques urinaires destinés à la détection des drogues mettent en jeu des anticorps dirigés vers les métabolites plutôt que les drogues elles-mêmes. (Brohm JM, 2009) (Rivier L, 1999)

-La salive : bien que cela nécessite des méthodes de détection très sensibles, il est possible de détecter presque toutes les substances médicamenteuses dans la salive. Si l'on fait abstraction des problèmes de contamination buccale, des corrélations satisfaisantes ont été obtenues entre les

concentrations de nombreux médicaments dans la salive et les effets physiologiques et comportementaux observés chez les patients traités. On peut donc espérer que prochainement il sera possible d'appliquer le test salivaire dans de nouveaux domaines une fois que les mécanismes contrôlant l'entrée des xénobiotiques dans la salive seront mieux compris. La récolte de l'échantillon de salive est facile.

Plusieurs moyens sont proposés (Omni-Sal®, OraSure® or Salivette®), pouvant récolter jusqu'à 2 ml de liquide. Le changement de pH avec de l'acide citrique, ou l'adjonction de goûts particuliers va modifier la stimulation du flux de salivation. Le recours au Parafilm® peut stimuler aussi la salivation, mais ce matériau peut absorber directement le ou les substances qui nous intéressent. Si le recueil de salive est trop rapide par une stimulation trop forte, l'échantillon peut ne pas être représentatif de la concentration plasmatique de la substance. Si, au contraire, l'échantillonnage est trop long, la concentration sera d'ordre cumulatif. (Kintz P, 1998)

Au niveau des tests de dépistage on peut les classer en deux grandes familles :

-les tests directs qui recherchent le produit considéré comme dopant par exemple sur la base du principe anticorps antigène.

Ces types de tests permettent directement de valider ou non la présence de telle ou telle substance généralement dans des délais très courts.

A l'inverse, ils présentent un certain nombre de limites car ils sont spécifiques de chaque substance ce qui est un avantage car ils ont une très forte sélectivité, mais cela peut devenir un handicap car ça implique au vu de la multitude de produits existant sur le marché de réaliser une multitude de tests simultanément pour pouvoir vérifier l'ensemble des produits existants.

De plus les méthodes directes ne sont applicables que dans une courte fenêtre temporelle car les substances dopantes ayant une demi-vie courte sont bien souvent très rapidement éliminées de manières hépatiques ou rénales. Ainsi, il devient très difficile de dire pour des substances comme les hormones dont les concentrations sont extrêmement faibles si il y a eu ou non consommation de substance dopante.

-les tests de diagnostics indirects permettent la détection de produit dopant via l'analyse de la concentration de certains marqueurs qui fluctuent lors de la consommation de produit. Ce type de technique possède une spécificité moins importante que les techniques de dépistage direct et les résultats provenant de ces méthodes de détection sont toujours annoncés avec des données de probabilités de faux positifs que l'on ne peut pas exclure.

Par contre, ces techniques de dépistage indirect présentent l'énorme avantage de mettre en avant la prise de produits même s'ils ont une demi-vie courte. Les techniques indirectes permettent

également de mettre en avant ce que l'on appelle les conduites dopantes; c'est à dire la consommation à répétition de produits dopants en faibles quantités.

- Exemple de l'utilisation d'une méthode de dépistage indirect dans la recherche de la consommation d'EPO chez les sportifs :

L'érythropoïétine est une hormone permettant de favoriser la synthèse du globule rouge au niveau de la moelle rouge des os, elle est physiologiquement produite au niveau rénal.

Dans le contexte, du dopage sportif l'EPO est utilisé afin d'augmenter les performances grâce à une amélioration du transport de l'oxygène par l'augmentation du nombre de globules rouges. Cette consommation d'EPO entraîne immédiatement des modifications de plusieurs types sur la lignée érythrocytaire au niveau sanguin ce qui a permis de développer un certain nombre de techniques de détection.

Le principe de cette méthode de dépistage indirect consiste à rechercher des composés endogènes et marqueurs biologiques qui varieraient au delà de leur valeurs physiologiques normales du à l'administration d'EPO.

Autrement dit, dans cette approche on ne recherche plus la substance incriminée mais plutôt les variations qu'elle entraîne à travers certains autres marqueurs.

Pour mettre en évidence la consommation de l'érythropoïétine, on peut s'intéresser à quatre marqueurs principaux :

-La modification de la morphologie érythrocytaire

La prise d'EPO entraîne au niveau sanguin une modification structurale des globules rouges.

On constate une augmentation du volume globulaire moyen et une diminution de la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine. (Caya JL et coll, 1999) Il serait possible de détecter la prise d'EPO exogène en mesurant le rapport entre le volume globulaire et la teneur corpusculaire en hémoglobine. Le pourcentage de cellules hypochromes serait un moyen permettant la différenciation chez les sujets sains, entre ceux ayant suivi un traitement à l'EPO ou non.

-Fibrinolyse

Au niveau du sang, lorsqu'il y a une consommation d'EPO, cela entraîne une hyperviscosité.

Cette hyperviscosité laisse place à des réactions de coagulation localisées. Ces réactions de coagulation mettent en évidence la conversion du fibrinogène en fibrine.

Des études réalisées en laboratoires sur des lapins après injection de 200 UI/kg d'EPO ont mis en évidence une nette augmentation des fragments de D dimères de fibrine qui reflète le phénomène de fibrinolyse. Ces expériences ont permis la mise en place de nouvelles techniques de détection de la

consommation d'EPO exogène en se fondant sur les produits de dégradation de la fibrine.

-Les récepteurs à la transferrine.

La transferrine est une protéine de transport située au niveau du foie, elle permet de délivrer le fer aux cellules par l'intermédiaire d'un récepteur membranaire spécifique à la transferrine. Une étude réalisée par Audran (Audran M, 2000) a permis de mettre en évidence l'intérêt du suivi du rapport concentration plasmatique du récepteur soluble de la transferrine sur ferritine. L'augmentation de la production d'érythrocytes provoque une élévation de la concentration plasmatique des récepteurs à la transferrine et un abaissement de celle de la ferritine.

-Le taux d'hématocrite.

L'EPO provoque une augmentation de l'hématocrite, hors ce taux peut augmenter pour d'autres raisons notamment lorsqu'une personne séjourne pendant une période en altitude, on assiste à une réaction réflexe de la part de l'organisme qui va reproduire des globules rouges car il y a un phénomène de raréfaction de l'oxygène. C'est un mécanisme compensatoire. Si on considère le taux d'hématocrite masculin, celui-ci est compris entre 40 et 54% chez l'adulte. Ainsi, lorsqu'on réalise une mesure du taux d'hématocrite, il est impossible d'affirmer que le sportif est dopé car l'EPO n'est pas le seul moyen d'augmenter le nombre de globules rouges par unité de volume sanguin, en conséquence, les athlètes présentant un taux d'hématocrite supérieur à la normale seraient déclarés inaptes à la pratique sportive.

De ce fait, en l'état actuel de nos connaissances, le dépistage de la consommation d'EPO doit être majoritairement réalisé sur des échantillons urinaires par détection indirecte en mesurant le taux de récepteurs à la transferrine. Pour cela, il devra être suffisamment performant pour permettre de faire la différence entre les athlètes traités par EPO et ceux revenant d'un stage en altitude ou ayant subi des entraînements en hypoxie. L'étude des paramètres hématologiques et biochimiques ne permettant pas cette discrimination avec les exigences requises, d'autres méthodes doivent être envisagées.

La biologie moléculaire via la méthode SAGE (méthode d'analyse de l'expression des gènes) serait une solution, afin de rechercher tous les gènes dont l'expression pourrait être affectée par l'administration de doses supra physiologiques d'EPO, et d'utiliser la quantification de ces gènes pour réaliser un dépistage indirect de l'EPO. (Audran M, 2000)

a. Dépistage par immunodosage

La technique de dépistage en matière de lutte anti dopage par immunodosage fait partie de la première phase de détection qui est la phase de criblage qui précède la phase d'identification. La technique d'immunodosage repose sur la complémentarité qui existe entre anticorps et antigène, elle est aussi appelée méthode sandwich.

Afin de mettre en évidence la complémentarité anticorps antigène on utilise soit des marqueurs radioactifs qui seront révélés par compteur à scintillation, soit des techniques où une enzyme dégrade un substrat et où l'on mesure l'activité. (Grall M, 2010)

b. Dépistage par électrophorèse

Le dépistage par électrophorèse est basé sur la technique de différenciation structurale des molécules (la plupart du temps des hormones) endogènes et exogènes. Si on considère l'exemple de l'EPO on remarque que la mobilité électrophorétique des molécules endogènes diffère de celles de synthèse.

Cette technique est applicable à partir d'échantillons sanguins mais aussi plus récemment, elle peut être réalisée sur des échantillons d'urine. Cependant, lorsque ce test est réalisé à partir d'urine, la préparation de l'échantillon est assez importante car les concentrations en hormones retrouvées dans les urines sont très faibles. Cette préparation consiste à concentrer l'échantillon au maximum via un procédé d'ultrafiltration. Bien souvent, on peut coupler à la technique d'électrophorèse une technique de chimioluminescence afin de pouvoir mesurer la quantité d'EPO présente dans l'échantillon. La technique de détection par électrophorèse reste une technique de dépistage très coûteuse et elle est assez longue à mettre en place si on la compare à la technique d'immunodosage. De plus, cette technique est facilement perturbable par les molécules pouvant subsister dans l'échantillon à l'issue de la préparation. (Grall M, 2010)

c. La détection par méthode chromatographique

En matière de dépistage par chromatographie, la technique la plus utilisée est la chromatographie en phase gazeuse souvent couplée à la spectrométrie de masse. Cette technique est très intéressante car elle permet d'effectuer un dosage très précis des substances recherchées mais malheureusement la mise en place de ce type de détection présente un coût extrêmement élevé. De ce fait, cette méthode de détection ne peut être utilisée en routine et elle est souvent utilisée uniquement pour confirmer des résultats d'analyses, notamment des analyses urinaires.

En utilisant la salive comme échantillon, cela permet de faciliter encore plus la réalisation des tests de dépistages de consommation de produits dopants. La salive est un échantillon très facile à prélever et ce test peut être réalisé partout et à n'importe quel moment. L'excrétion des substances dopantes surtout en ce qui concerne les produits amphétaminiques vers la salive est relativement faible dès que l'on s'éloigne du moment de la prise de la substance. En moyenne, elle reste détectable durant quatre à six heures. Cette technique est très intéressante en ce qui concerne les dépistages de masse et elle constitue une technique d'avenir de part sa facilité de mise en œuvre. (Poirot P, 2006)

3. Efficacité du dépistage

En matière de dépistage dans le milieu du dopage, l'efficacité des contrôles effectués relève de plusieurs facteurs.

L'efficacité lors des contrôles antidopage correspond à la capacité à affirmer ou à infirmer avec précision quels sont les individus ayant consommé des produits dopants au sein d'un échantillon soumis au test de dépistage. Pratiquement avant de débiter l'analyse des échantillons mis à disposition, le biologiste n'a aucune idée du produit qui a été consommé par le sportif.

Afin de ne passer à côté d'aucune substance si substance dopante il y a, l'analyse doit porter sur des échantillons de plusieurs types : ex : sang et urines. En effet, il y a des tests qui sont applicables que sur certaines matrices biologiques et se restreindre à un seul type d'échantillon c'est risquer de passer à côté d'un échantillon positif.

Une fois les techniques d'analyses sélectionnées, on doit considérer un second paramètre essentiel qui conditionne à lui tout seul la réussite du test, c'est le temps qui sépare le prélèvement et l'analyse réalisée. Ce paramètre est dépendant de plusieurs autres qui sont directement liés au produit recherché et à la technique utilisée pour effectuer la recherche.

Le temps est un critère extrêmement important car c'est ce paramètre qui peut mettre en cause des personnes ayant consommé des médicaments à des fins exclusivement thérapeutiques et non dopantes simplement par le fait que la prise a été trop rapprochée de l'épreuve sportive laissant ainsi apparaître des traces de substances interdites dans l'échantillon testé.

Paramètre temps : Si on prend l'exemple de dopage à l'hormone de croissance, la technique de détection est basée sur la mesure sérique de l'hormone GH ou plutôt du rapport de deux isoformes de deux poids différents de cette hormone. Lorsqu'il y a dopage à l'hormone de croissance par apport d'une quantité supra physiologique d'hormone, le rapport précédemment cité va augmenter

de manière significative (dans ce test la simple mesure de la GH ne peut pas être suffisante car la variabilité individuelle fait que les taux sont extrêmement variables et il est ainsi difficile d'établir des valeurs de référence).

En considérant cette technique de dépistage, il apparaît que le test reste fiable que dans un délai de 3 heures suivant l'administration de GH exogène. Ce paramètre met en avant le fait qu'il est impossible d'utiliser cette technique de détection lors des jours de compétition mais exclusivement lors des entraînements. (Wallace et coll, 2001)

-La sélectivité est la capacité d'une procédure analytique à déceler plusieurs substances différentes présentes dans un échantillon sans interférence réciproque et permettant, de les identifier sans ambiguïté.

-La spécificité est la capacité d'une méthode à mesurer un analyte particulier dans un échantillon sans que cette mesure soit faussée par d'autres composants de l'échantillon. Il faut noter que lorsqu'on fait appel à une méthode sélective, on peut interpréter directement les résultats pour plusieurs analytes, alors que lorsqu'on utilise une méthode spécifique l'interprétation porte sur un seul analyte. (Verlag, 2000)

-La robustesse de la méthode : elle correspond à la capacité d'une méthode de dépistage à être valable dans des conditions qui sont changeantes.

La notion de robustesse dans les techniques de dépistage dans le milieu du dopage est extrêmement importante car même si les échantillons sont pré traités avant d'être analysés, on ne peut écarter la possibilité de la présence d'un éventuel « contaminant » qui pourrait perturber les conditions d'analyse. Ainsi, plus la technique est robuste et plus son champ d'utilisation devient large.

B. Les conséquences du dopage?

Les conséquences du dopage sont multiples et dans l'immense majorité des cas, elles sont extrêmement néfastes aussi bien au niveau physique qu'au niveau moral.

L'entraînement physique et l'amélioration de la nutrition ne sont pas toujours suffisants afin d'obtenir des résultats souhaités. Malheureusement, les utilisateurs de produits dopants ne mesurent absolument pas l'impact que ces produits peuvent avoir sur leur organisme aussi bien à court terme qu'à long terme.

On voit actuellement une augmentation de la consommation de produits qui visent à augmenter l'envie de gagner et ainsi pousse les utilisateurs à « dépasser leur propres limites physiologiques », ce qui démontre clairement que dopage psychique et physique sont étroitement liés. L'utilisation nocive d'une substance à des fins de dopage se manifeste par une consommation très importante au

niveau quantitatif et cela de manière répétée.

Quoi que l'on en dise même si certains produits n'induisent pas une dépendance physique au sens premier du terme, on retrouve dans tous les cas des personnes en quête d'une satisfaction personnelle morale importante entraînant la prise de produits. (Mondenard JP, 1991)

1. Le rapport dose dépendance et les résultats visés

C'est avec la notion de dose dépendance que l'on peut facilement comprendre que la consommation abusive de médicaments à des fins de dopage place le sujet qui les consomme dans une situation addictive qu'il ne remarque généralement pas lui-même mais qui est bien perceptible dans la pratique. En effet, c'est en pensant que les capacités du corps humain sont sans limites que le sportif va consommer de plus en plus de produit et va devenir directement dépendant. Cette situation de dépendance est dans la réalité masquée par l'attente de meilleurs résultats. C'est bien là tout le danger du dopage, le sportif ne se considère pas comme « drogué » mais juste aidé par les produits qu'il s'administre. (Mondenard JP, Masson 1991)

On comprend facilement que le dopage est aussi toxique pour l'organisme physiquement que moralement. Ces deux actions sont intimement liées, en l'absence des résultats attendus l'athlète se sent mal et malheureusement pense trouver la solution en augmentant les doses de produits qu'il s'administre, et cela sans mesurer les risques auxquels il s'expose. Le danger est d'autant plus grand que pour bon nombre de produits les conséquences néfastes apparaissent lors d'exposition prolongées (ex : fonte musculaire lors de l'injection de corticoïdes sur des périodes prolongées, risques de thrombose par transfusion autologue ...).

En ce qui concerne l'utilisation des médicaments utilisés en pathologies courantes on distingue deux types de situations:

- les sportifs non encadrés ou qui se dopent sans être sous l'influence d'un tiers. Dans ce cas de figure dans l'immense majorité des cas les doses consommées de médicaments sont importantes, voir très importantes car pour l'utilisateur il garde en tête qu'il absorbe un médicament et cela ne présente qu'un faible risque pour sa santé.

- l'athlète au sein d'un club, d'une équipe, encadré par un suivi médical impliqué dans les pratiques dopantes qui connaît très bien les produits facilement repérables et directement recherchés, qui vont guider la conduite du sportif afin qu'il s'administre des produits dits « non détectables » à leur sens et qui sont au jour d'aujourd'hui de moins en moins souvent des molécules utilisées en médecine de routine, ce qui n'exclue pas l'utilisation de doses très importantes avec la toxicités qui en découle.

Dans le premier cas de figure on assiste à une sorte de déculpabilisation du consommateur du fait

que les produits qu'il utilise sont ni plus ni moins que des médicaments de grande consommation. Après tout il en a juste absorbé « un peu plus » que les autres. C'est là où se situe tout le danger d'un tel comportement car dans la majorité des cas c'est la dose qui fait le poison.

2. Modifications morphologiques observées et risques physiopathologiques

En matière de dopage, les risques physiopathologiques qu'encourent les consommateurs de produits dopants sont extrêmement variés et leurs degrés de gravité sont très différents mais ils sont dans l'immense majorité des cas imprévisibles étant donné que les produits consommés sont utilisés à des fins complètement différentes de celles pour lesquelles ils ont été destinés.

a. Risques engendrés par la surconsommation de broncho-dilatateurs

-Les bêta deux mimétiques de courte et longue durée d'action peuvent entraîner des troubles du rythme cardiaque de type tachycardie sinusale, tremblements. Ces effets sont observés lors de l'administration de manière prolongée pour des consommations dépassant les quinze bouffées par jour si on prend l'exemple du salbutamol présent dans la *Ventoline* ce qui correspond à une quantité dépassant les 1500 microgrammes par jour. Au niveau musculaire les possibilités de crampes sont très violentes et invalidantes. Au point de vue cérébral, on peut observer une apparition de céphalées et vertiges.

-Les broncho-dilatateurs anti cholinergiques :

Si on prend l'exemple du bromure d'ipratropium présent dans la spécialité *Atrovent* et en association dans d'autres spécialités comme *Combivent*, un effet secondaire courant de ce type de bronchodilatateur est une sécheresse buccale importante pouvant aller jusqu'au blocage de la sécrétion par les glandes salivaires. Sur le plan rénal, une dysurie ou, une rétention urinaire peut être observée. Enfin sur le plan cardiaque, on peut voir apparaître de la tachycardie.

b. Effets secondaires des médicaments ayant un potentiel anabolisant

D'une part, les effets secondaires observés sont ceux des substances bêta agonistes citées précédemment utilisés à très haute dose.

En ce qui concerne l'utilisation des hormones proprement dites, les effets secondaires sont très divers mais globalement, ils se manifestent par des risques de développement de cancer, notamment au niveau hépatique, des phénomènes de masculinisation très marqués avec l'utilisation de testostérone chez la femme comme par exemple la rauçité de la voix, apparition d'une pilosité très importante. Chez l'homme, plus particulièrement, l'utilisation de stéroïdes exerce un rétrocontrôle

négatif au niveau de la LH et FSH qui aboutit à une inhibition de la production de testostérone endogène pouvant aboutir à des gynécomasties marquées et à une azoospermie ainsi que le développement d'une hyper séborrhée et d'acné. L'apparition d'une hypertrophie clitoridienne chez la femme. On peut aussi observer des phénomènes de métrorragies en raison de la conversion de l'hormone mâle en œstrogène.

Au niveau des effets non gonadiques on peut noter une nette augmentation de la glycémie à jeun due à une résistance à l'insuline.

A très forte dose, une diminution de la spermatogenèse chez l'homme et apparition de gynécomastie.

Lors de l'utilisation très importante de testostérone ou de ses dérivés on peut observer une nette augmentation du cholestérol sanguin ainsi que des triglycérides accompagnés d'une forte hausse des protéines à faibles densités (LDL).

Chez les deux sexes apparition d'œdèmes de manière générale expliquant parfois un physique « gonflé » chez les gros consommateurs comme les personnes pratiquant l'haltérophilie. De plus l'utilisation d'hormone comme la testostérone provoque des modifications comportementales comme une très nette augmentation de l'agressivité s'accompagnant d'événements colériques incontrôlables, ou bien encore des épisodes dépressifs majeurs sans réelle justification. (George AJ, 2003)

c. Risques de l'utilisation répétée de glucocorticoïdes

« L'euphorie des performances mais aussi la certitude des défaillances et des complications » (Mondenard JP, 2002)

La surconsommation de produits de type glucocorticoïdes est à l'origine de très importants effets secondaires d'ordre métaboliques.

Il est important de noter que l'ensemble des effets secondaires entraînés par les corticoïdes ne se manifestent que lors d'une exposition prolongée, c'est à dire lorsque la prise s'effectue au minimum sur une quinzaine de jours. En exposition ponctuelle, on n'observe quasi aucun effet apparent.

Les effets secondaires observés lors de l'exposition prolongée aux glucocorticoïdes sont :

-déséquilibre hydro-électrique très importants avec apparition d'œdèmes et augmentation du poids corporel.

Les corticoïdes du type hydrocortisone sont responsables d'une rétention de sodium et d'eau ainsi que d'une perte importante de potassium, de calcium et de phosphore au niveau urinaire.

Cette perte de potassium va souvent engendrer des crampes très importantes ce qui s'oppose

totale­ment au gain de performance recherché par le sportif. Cette accumulation d'eau est reliée directement à la dose de cortisone absorbée si le temps d'exposition dépasse les deux semaines, cela a pour conséquence une possibilité d'œdème pulmonaire et par la même occasion on peut voir apparaître une insuffisance cardiaque avec un dysfonctionnement ventriculaire.

-Très nette élévation de la glycémie et apparition de glycosurie, nette diminution de la captation du glucose périphérique.

On voit fréquemment apparaître, au bout d'une période d'environ six à douze semaines de traitement, un diabète due à une néoglucogenèse hépatique. Il y a une recrudescence de la mise en réserve de glucose hépatique sous forme de glycogène et l'utilisation du glucose au niveau périphérique est augmentée dans les tissus adipeux, les fibroblastes, dans la peau est diminuée et la production de glucagon est augmentée. Tous ces mécanismes concourent donc à une élévation de la glycémie. (Wechsler B, 1997)

-Diminution de la nutrition des muscles et phénomène très important de fonte musculaire qui provoque la libération d'acides gras libres qui vont majoritairement se fixer sur la nuque et au niveau du visage.

De plus, il est clairement démontré que trois quarts des patients traités par corticoïdes systémiques souffrent d'une perturbation transitoire de leur capacité d'apprentissage et de leur rythme de sommeil. On note chez vingt à cinquante pour cents des patients traités des épisodes dépressifs. Le mécanisme à l'origine de cette dépression semble due a une destruction neuronale au niveau de l'hippocampe. Ces symptômes peuvent ainsi justifier l'instauration d'un traitement antidépresseur de type ISRS (Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Serotonine). Les femmes semblent plus souvent sujettes à ce type de psychoses, les antécédents de troubles bipolaires et l'âge semblent aussi jouer en faveur du développement de ces troubles psychotiques.

-Au niveau cutané, on note plusieurs changements liés à l'utilisation des glucocorticoïdes à doses élevées, ils se manifestent par un dysfonctionnement du système de cicatrisation avec possibilité d'apparition de plaie chronique.

L'effet le plus souvent observé est le phénomène d'atrophie cutanée qui est due à une diminution de la production de cellules et de synthèse des protéines, de plus la diminution de l'activité des fibroblastes et des kératinocytes est également mise en cause. (Jacob A, 2008)

-Réceptivité aux infections par diminution des anticorps et suppressions des réactions naturelles de défense de l'organisme. Des doses de corticoïdes élevées (supérieures à quarante mg de prednisone journalier au delà de quinze jours) entraînent une nette diminution des défenses humorales et cellulaires facilitant ainsi le développement de souche bactérienne et mycosique.

-Troubles oculaires :

Au niveau visuel, le traitement par corticoïdes de manière prolongé entraîne une augmentation accrue des risques d'opacification du cristallin (jusqu'à 18 fois supérieur).

Lors d'un traitement au long cours on peut aussi voir apparaître un glaucome avec une fréquence plus ou moins importante en fonction du corticoïde utilisé car la pénétrance au niveau de la chambre antérieure de l'œil est plus ou moins importante.

-syndrome de manque aux corticoïdes : anorexie, asthénie, dépression et amaigrissement. (Schacke H, 2002)

-risque d'ostéoporose : l'ostéoporose induite par corticoïdes n'est toujours pas prévenue efficacement en raison du long délai qui sépare l'instauration de la corticothérapie des premières manifestations fracturaires. L'efficacité de l'intervention repose sur des règles simples : début de la prévention au cours du premier mois de la corticothérapie et apports suffisants de calcium ($\geq 1\ 500$ mg/j) et de vitamine D₃(2 000 UI/j).

Plusieurs études randomisées en double aveugle ont démontré qu'un traitement précoce par bisphosphonates permet de maintenir la masse osseuse. (Weryha A G et coll, 1998)

-Le risque d'insuffisance surrénalienne

L'insuffisance surrénalienne peut survenir dès la première administration de glucocorticoïdes; elle est imprévisible et indépendante de la dose administrée, cependant plus l'administration est prolongée, plus la dose est élevée et plus la cortisolémie basale est basse, plus le risque augmente. La survenue d'une asthénie brutale inexplicée lors de l'administration de glucocorticoïdes ou plusieurs jours après l'arrêt du traitement doit par conséquent faire suspecter une insuffisance surrénalienne. Même lorsqu'ils ont suivi une corticothérapie plusieurs mois auparavant, certains sportifs semblent susceptibles de présenter une cortisolémie inférieure ou dans les limites de la normale. La survenue d'une insuffisance surrénalienne aiguë, dans un contexte de stress, est alors plus probable. Or, l'insuffisance surrénalienne aiguë peut être associée à un risque de décès en cas de stress sévère (par exemple dû à un traumatisme ou une infection).

VOIE D'ADMINISTRATION ET RISQUES POTENTIELS

Les risques lors de l'utilisation de glucocorticoïdes (comme tout autre produit dopant) sont variables suivant la voie d'administration qui est utilisée. Les risques potentiels sont très importants plus la concentration sanguine est importante, et dans ce cas les conséquences sont d'ordre généraux :

-Injection locale

Lorsque les corticoïdes sont administrés en injection les complications sont d'ordres septiques, ou peuvent engendrer des atrophies musculaires avec perte de masse. Au niveau de la peau on peut voir apparaître une dépigmentation avec apparition de tâches blanches. On peut aussi voir des ruptures tendineuses à l'effort.

-Applications cutanées

Lors d'une corticothérapie locale prolongée en application cutanée il y a un risque de voir survenir des atrophies dermo-épidermique, des vergetures. En sachant que les corticoïdes induisent une baisse de la réponse immunitaire, en cas de plaie on assiste à un retard de cicatrisation.

Comme dans le cas des injections et même plus souvent on voit aussi des cas de dépigmentation cutanés. Le risque de syndrome de Cushing ne peut être éliminé, en cas d'application sur une surface lésée ou étendue.

-Administration par voie nasale

Dans le cas d'une administration par voie nasale on constate des troubles du goût et de l'odorat. Toujours pour des raisons d'immunodépression induite par les corticoïdes il y a très souvent des cas de candidoses nasales ou pharyngée.

-Administration par voie auriculaire

Lorsque l'administration est faite au niveau de l'oreille on peut observer des cas de candidoses pour les mêmes raisons qu'auparavant ainsi que des irritations des muqueuses auriculaires.

-Administration par voie buccale

C'est par cette voie qu'on voit le plus souvent apparaître des mycoses si il n'y a pas de rinçage buccale effectué après l'administration du produit.

-Administration systémique

C'est bien évidemment la voie où il y a le plus d'effets secondaires observés car la concentration sanguine du corticoïde est élevée. En ce qui concerne le système rénal la corticothérapie par voie générale induit une insuffisance surrénalienne aiguë. On voit aussi très souvent apparaître des problèmes osseux de type ostéonécrose aseptique.

Au niveau sanguin on assiste à une importante modification du métabolisme des glucides avec

apparition d'un diabète. A cela s'accompagne une très importante rétention d'eau.

d. Effets secondaires d'une hormone comme l'EPO

L'utilisation d'EPO chez une personne dans le but de se doper présente des risques très importants :

-L'effet secondaire le plus fréquent lors du traitement par EPO est une augmentation de la pression artérielle dose dépendante. Cette hypertension est multifactorielle elle est due à la fois à une augmentation de la viscosité du sang, un dysfonctionnement du système d'adaptation vasculaire au niveau des artérioles avec une disparition des facteurs de relaxation des vaisseaux : EDRF. C'est un effet propre à l'EPO de manière directe ou non avec potentialisation des effets de l'angiotensine (Mion C et coll, 1998).

-Crises convulsives de type grand mal, lorsque l'administration d'EPO est prolongée notamment dans les trois premiers mois de traitement avec une prévalence de 1,5% chez les patients traités à des doses thérapeutique ce qui laisse sous entendre une prévalence plus importante dans le milieu du dopage sportif.

-Augmentation du travail cardiaque avec très nette augmentation des risques d'accident cardiovasculaire.

3. Les risques judiciaires

La consommation de produits considérés comme dopants inscrits dans la liste des « substances interdites » en France est passible de sanctions judiciaires très lourdes.

a. Les risques pour le consommateur : le sportif.

Au départ, au niveau national l'organisme chargé des missions répressives a été le Conseil National De Lute Contre Le Dopage CNLD de 1989 jusqu'à la date du 23 mars 1999 ou la loi Buffet met en place le Conseil De Prévention De Lutte Contre le Dopage qui possède à la foi un rôle préventif et répressif. Au niveau régional, il y a création d'Antenne Médical De Lutte Contre Le Dopage, elles sont localisées dans des lieux publics avec la présence d'un médecin avec des compétences spécifiques en pharmacologie et ou en toxicologie.

Le rôle de ces antennes est multiple, en intervenant aussi bien au niveau prévention, dans tout le domaine de la recherche, ou bien encore dans des missions d'accompagnement des sportifs.

En 2006, c'est la loi Lamour qui précise le cadre juridique de la loi contre le dopage en s'accordant avec l'agence mondial de lutte antidopage (AMA) et améliore la protection des sportifs en imposant

une surveillance obligatoire de la part des fédérations sportives pour tous les licenciés compétiteurs.
(Le journal officiel, 2006) (Pruvost J, 2008)

Lorsqu'un dépistage s'avère positif, ou même lorsqu'on peut prouver que le sportif ou son équipe sont en possession de produits potentiellement dopants la procédure disciplinaire mise en place comporte plusieurs étapes, celle-ci sont fixées par l'agence française de lutte anti dopage.

Procédure disciplinaire :

-La notification au sportif poursuivi

Information du sportif ou de l'équipe afin de mettre par écrit les faits qui lui sont reprochés et qu'il fait l'objet d'une poursuite disciplinaire. Dans le cas où la poursuite fait suite à un contrôle positif, il lui est proposé d'effectuer un deuxième contrôle de son échantillon. Le sportif est aussi informé sur le fait qu'il peut être momentanément suspendu. Les décisions de suspension et d'information peuvent être intégrées dans le même courrier.

Cas du sportif possédant une Autorisation d'Usage à des fins Thérapeutiques (AUT) :

La fédération, prévoit qu'en cas d'infraction révélant la présence d'une substance interdite, dans les prélèvements du sportif, dont l'utilisation :

a/ a été autorisée ou reconnue par l'AFLD par le biais d'une AUT, délivrée par l'Agence dans les conditions prévues à l'article L.232-2 du code du L.232-2 du code du sport.

b/ ou est justifiée par une raison médicale, le président de l'organe disciplinaire de première instance peut décider, après avis du médecin fédéral (et éventuellement après consultation du médecin de l'Agence), de classer sans suite le dossier, sans avoir à réunir l'organe disciplinaire.

Cette décision doit être notifiée à l'intéressé(e) et, accompagnée d'une copie du dossier afférent, à l'Agence, cette dernière pouvant, le cas échéant, exercer son pouvoir de réformation de la décision de classement.

-Rédaction d'un rapport complet.

Il y a nécessairement rédaction d'un rapport récapitulatif des faits, afin de le faire parvenir à l'organe disciplinaire qui le reçoit et pour ce faire un rapporteur est désigné.

-Convocation à la séance de l'organe disciplinaire

La convocation doit être notifiée à l'intéressé(e) par lettre recommandée avec accusé de réception (ou lettre remise contre récépissé), au minimum 15 jours avant la date de la séance disciplinaire au cours de laquelle son dossier sera examiné.

-La réunion de l'organe disciplinaire

Les membres de la commission disciplinaire doivent statuer et prendre une décision dans un délai de dix semaines à partir du moment où il ya eu information de la commission présumée de l'infraction reprochée au sportif. Dans le cas où aucune décision n'est rendue, le dossier est alors retransmis à un organe disciplinaire d'appel et celui-ci dispose d'un délai de quatre mois pour rendre une décision. Selon le code du sport, si aucune décision n'a été prise dans ce délai, l'organe disciplinaire est saisi du dossier au profit de l'AFLD.

En ce qui concerne les peines proprement dites, elles sont variables, mais dans tous les cas, il y a une exclusion de la compétition avec un délai d'interdiction de se représenter à un autre événement sportif qui peut varier d'une durée de deux ans à six ans.

S'il est prouvé que le sportif s'est réinscrit à une autre compétition durant sa période d'exclusion la loi prévoit une peine de six mois de prison ferme pour non respect des sanctions prononcées à son égard ainsi qu'une amende pouvant aller jusqu'à sept mille cinq cent euros.

Le sportif n'est pas le seul passible de poursuite, tout l'entourage lui ayant permis de se procurer les produits dopants, ayant participé de près ou de loin au fait qu'il se soit dopé est passible d'une peine pouvant aller jusqu'à cinq ans d'emprisonnement et soixante quinze mille euros d'amende, avec circonstances aggravantes lorsque les faits concernent un mineur.

b. Les risques pour le dispensateur : les responsabilités du pharmacien

Tout pharmacien étant impliqué de manière directe ou indirecte dans des affaires de dopage s'expose à des poursuites. En effet, comme le prévoit le code de déontologie de la pharmacie son devoir est de lutter contre l'utilisation frauduleuse ou détournées des spécialités qu'il dispense.

Selon l'article L4234-6 du code de la santé publique tout pharmacien ayant effectué des actes considérés comme exercice illégale de la pharmacie comme l'utilisation, l'approvisionnement de substances dopantes à un tiers s'expose aux sanctions suivantes d'un point de vue disciplinaire :

1° L'avertissement ;

2° Le blâme avec inscription au dossier.

3° L'interdiction temporaire ou définitive de servir une ou la totalité des fournitures faites, à quelque titre que ce soit, aux établissements publics ou reconnus d'utilité publique, aux communes, aux départements ou à l'Etat ;

4° L'interdiction, pour une durée maximum de cinq ans avec ou sans sursis, d'exercer la pharmacie ;

5° L'interdiction définitive d'exercer la pharmacie.

Les deux dernières sanctions comportent l'interdiction définitive de faire partie d'un conseil de l'ordre.

Si, pour des faits commis dans un délai de cinq ans à compter de la notification d'une sanction assortie d'un sursis, dès lors que cette sanction est devenue définitive, la juridiction prononce la sanction prévue au 4°, elle peut décider que la sanction, pour la partie assortie du sursis, devient exécutoire sans préjudice de l'application de la nouvelle sanction. Lorsque les conseils régionaux de la section A et les conseils centraux des autres sections de l'ordre prononcent une peine d'interdiction d'exercer la profession, ils fixent la date de départ de cette interdiction. Les décisions prononcées par ces conseils, non frappées d'appel dans les délais légaux, ont force exécutoire.

Les deux dernières sanctions comportent l'interdiction définitive de faire partie d'un conseil de l'ordre. (Code de la santé publique, 2013)

Il faut noter en plus que la loi de 2006 prévoit une forte aggravation des sanctions pénales envers les trafiquants et les pourvoyeurs de produits interdits. Ces sanctions peuvent aller jusqu'à une peine d'emprisonnement de sept années de prison et des amendes allant jusqu'à 150000 euros si les faits reprochés sont commis en « bande organisée » et ou à l'encontre des mineurs. Des peines complémentaires existent pour les pourvoyeurs : elles relèvent de l'interdiction d'exercer. (Code de la santé publique, 2013)

c. Les risques pour le prescripteur

En matière de dopage le médecin est un acteur souvent très impliqué au même titre que le pharmacien. C'est en effet lui qui peut « aider » le sportif à se doper aussi bien du point de vue du choix de la méthode à utiliser, mais il peut aussi participer à l'administration du

traitement. Ces actes constituent des manquements évidents au respect du code de déontologie médicale et sont sanctionnés par le code de la santé publique.

4. Dopage volontaire ou risque de dopage accidentel ?

Dans le milieu du dopage lorsqu'une personne est suspectée et qu'elle est contrôlée positive au test antidopage, il lui est toujours possible d'affirmer qu'elle est victime d'une erreur liée à la prise d'un médicament non pas pour se doper mais simplement pour se soigner. C'est la toute l'ambiguïté du problème des contrôles anti dopage.

A. Dopage intentionnel ou accidentel : faire la différence lors d'un contrôle positif

En cas de contrôle positif, la responsabilité du sportif est dite objective : la seule présence d'une substance interdite dans un prélèvement suffit à fonder la violation des règles, sans qu'il soit nécessaire de prouver l'intention d'améliorer, par cette prise, ses performances sportives. Au final, le sportif est tenu responsable de toute substance qu'il absorbe, qui lui est administrée ou appliquée.

Afin de prévenir, autant que faire se peut, les situations ou comportements à risque, l'attention de tout sportif, quel que soit le niveau de sa pratique, est attirée sur les recommandations qui suivent.

-Recommandations pour éviter le dopage accidentel :

Dans le cas d'un dopage accidentel l'une des premières causes mise en avant est l'automédication. Elle se définit de la manière suivante : *« L'utilisation, hors prescription médicale, par des personnes pour elles-mêmes ou pour leurs proches et de leur propre initiative, de médicaments considérés comme tels et ayant reçu l'Autorisation de mise sur le marché, avec la possibilité d'assistance et de conseils de la part des pharmaciens ».*

-Le sportif doit prendre conscience que le réel danger de l'automédication vient du fait que les produits sont en vente libre et qu'il n'existe aucun frein, aucune barrière qui vise à empêcher la consommation de produits ayant une quelconque activité dopante. Le seul outil préventif à ce phénomène est la consultation d'un pharmacien pour obtenir l'information relative au pouvoir dopant du médicament concerné. Dans le cas où vous n'avez pas la possibilité d'obtenir de conseils actuels, il est impératif de consulter la notice informative du médicament et d'aller vérifier dans les recommandations de l'agence française de lutte antidopage AFLD.

- Au vu de la loi L.232-2 du code du sport, tout sportif en consultation chez un médecin doit informer le professionnel de santé de son activité sportive. Lorsque cela est possible il faudra

toujours dans la mesure du possible privilégier la prescription dépourvue de produits figurant dans la liste des substances interdites de l'AFLD.

Dans le cas où la pathologie oblige à faire appel à des produits considérés comme dopants, il y a obligation d'effectuer une demande d'autorisation d'usage à des fins thérapeutiques (AUT) auprès de l'Agence française de lutte antidopage. Lorsque la demande est effectuée et que l'ensemble des documents sont rassemblés, l'AFLD valide la prise en compte du dossier, elle doit rendre une réponse dans un délai de trente jours. Durant cette période le dossier est examiné par trois médecins indépendants de l'AFLD. En cas de refus, le sportif reçoit, sous pli cacheté, l'avis médical complet motivant ce refus. En cas de décision de refus, le demandeur peut déposer un recours pour excès de pouvoir devant le Conseil d'État, dans un délai de deux mois à compter de la notification de la décision. Si l'Agence ne s'est pas prononcée dans le délai de trente jours, l'AUT n'est pas pour autant automatiquement accordée. Elle est en revanche considérée comme implicitement accordée au-delà de deux mois. (Agence Française de lutte anti dopage, 2013)

B. Concilier traitements médicamenteux et compétition : est-ce possible?

Il est bien évidemment possible de concilier la prise d'un traitement médicamenteux et la participation à une compétition.

Pour ce faire, il est fortement recommandé de solliciter l'avis d'un médecin lorsqu'il s'agit d'un médicament en prise chronique (traitement de fond) qui vous aidera à réaliser une démarche, auprès de l'Agence française de lutte contre le dopage pour l'obtention d'une autorisation temporaire d'utilisation du produit, ou alors solliciter l'aide d'un pharmacien lorsqu'il s'agit d'un produit conseil en cas d'événement aiguë de la prise passagère d'une molécule.

Dans tous les cas, il faut absolument que la molécule consommée par le sportif, quel qu'en soit la posologie soit exclue de la liste des substances interdites des produits utilisables en compétition.

Il existe trois cas de figure:

- Le produit visé fait partie de la liste des substances interdites et sa consommation est exclue en et hors compétition.
- Le produit ne fait pas partie de la liste des substances interdites et son usage est autorisé en compétition sous certaine condition (obtention d'une AUT).
- Le produit est utilisable en compétition mais à des doses très restreintes sans quoi il déclenche un résultat positif au test anti dopage.

Afin de pouvoir se soigner au mieux, sans risques d'être dépisté positif au dopage, on peut citer une liste de médicaments utilisables sans risques en compétition.

1. Les médicaments utilisables par les sportifs sans risques de contrôles positifs

Allergies, rhume des foins

ANTISTIN-PRIVIN BECONASE CLARITINE 10 mg CROMODYN FENIALLERG LIVOSTIN LOMUSOL OPTICROM SPERSALLERG TAVEGYL ZADITEN OPHTA ZYRTEC 10 mg

Acné

ACNE CRÈME LOT WIDMER AKNECOLOR ACNECOLOR AKNEFUG ACNEFUGE BP 5 LUBEXYL TASMADERM

Conjonctivite

COLLYPAN DESOMEDIN OCULOSAN REXOPHTAL N VISINE CLASSIC

Diarrhée

BINALDAN BIOFLORIN CARBOLEVURE ELOTRANS IMODIUM LACTOFERMENT LOPERAMID NORIT KOHLE NORMOLYTORAL PERENTEROL

Grippe / Fièvre, grippe

ALCA-C ALCACYL ALCACYL INSTANT ASPEGIC ASPIRIN-C INFLUBENE C NEO CITRAN GRIPPE PANADOL C ZOLBEN

Mycoses

CANESTEN DAKTARIN FUNGOTOX LAMISIL PEVARYL TERZOLIN UNDEX

Maux de gorge

AMYGDIRECTOL BETADINE BUCCO-TANTUM COLLUNOSOL N HEXTRIL

LEMOCIN LYSOPAIN MEBUCAINE F MEBUCASOL F NEO ANGIN RECTOSEPTAL Neo
SANGEROL SOLMUCAINE TYROQUALIN

Hémorroïdes

DOXIPROCT PROCTOLOG

Toux, bronchite

FLUIMUCIL NITUX MUCOSTOP RHINATHIOL SOLMUCOL

Immunostimulants

ECHINACIN ECHINADORON ECHINAFORCE

Brûlures d'estomac

RENNIE Acid Reducer ZELLER

Douleurs, maux de tête

DOLIPRANE ASPEGIC ASPIRIN DAFALGAN SPEDIFEN NUROFEN

Nausées et vomissements

MOTILIUM MOTILYO

Troubles digestifs, flatulences

CARBOSYMAG METEOXANE

Constipation

DULCOLAX DUPHALAC IMPORTAL MUXOL PURSENNID TRANSIPEG

(Afd, 2013)

2. Les médicaments en vente libre utilisés par les sportifs pouvant poser problèmes

Bien que non classés dans la liste des substances interdites certains médicaments sont susceptibles de donner des résultats positifs aux contrôles anti-dopage. En effet leurs composants principaux ne sont pas inscrits dans la liste des substances interdites.

Exemple des veinotonique et antalgiques posant problème :

-Les veinotoniques :

Ginkort Fort

La spécialité Ginkort Fort est un médicament commercialisé en France et qui est présentée comme possédant des propriétés veinotoniques vasculo protectrices qui permettent de stimuler le retour veineux et ainsi de réduire la sensation de jambe lourdes. La molécule active présente dans ce médicaments est de l'extrait de Ginkgo Biloba, de la troxérutine et de l'heptaminol.

Dans le commerce le principe actif que l'on retient est l'extrait de Ginkgo de part la similitude avec le nom du produit. Hors la présence d'heptaminol rend l'utilisation impossible en compétition en effet ce principe actif est inscrit dans la liste des substances interdites des stimulants.

On retrouve aussi cette substance dans :

Ampecyclal

Heptamyl

-Les médicaments contenant de la codéine peuvent rendre positifs un contrôle anti dopage (métabolites morphiniques de la codéine) :

Ces médicaments sont indiqués dans le traitement des douleurs moyennes, ils ne sont pas considérés comme dopants par eux-mêmes mais lorsqu'ils sont utilisés dans l'organisme ils engendrent des métabolites morphiniques.

Aspégic codéiné

Claradol codéiné

Dinacode avec codéine sirop, suppositoires

Gaosédal codéiné

Codoliprane

Novacetol

Néocodion

Demande d'Autorisation d'usage à des fins Thérapeutiques (AUT)

1. Renseignements sur le (la) sportif(ve) EN LETTRES MAJUSCULES

À remplir par l'intéressé(e)

Nom * : Prénom * :

Pour les mineurs, identité d'un des parents ou du tuteur légal

Père Mère autre

Nom * : Prénom * :

Sexe * : Femme Homme Date de naissance * (jj/mm/aa) :

Adresse * :

Ville * : Code Postal * : Pays * :

Tél. * : Courriel :

Fédération * : Sport * : Discipline :

Niveau de compétition le plus élevé atteint au cours de la présente saison sportive :

SHN PROFESSIONNEL NATIONAL RÉGIONAL DÉPARTEMENTAL

-Vous participez à des compétitions internationales, l'AMA ou votre fédération internationale

-Vous a informé que vous faisiez partie des sportifs soumis à leurs contrôles * :

Oui / Non

Organisation sportive nationale :

Si handicap, précisez * :

Votre formulaire doit être complété lisiblement en français ou en anglais.

La demande doit être accompagnée d'un chèque d'un montant de 30 € libellé à l'ordre de : « agent comptable de l'AFLD », correspondant à la participation forfaitaire aux frais d'instruction. Le rejet de la demande d'AUT n'ouvre pas droit au remboursement de cette participation. Sauf urgence médicale, état pathologique aigu

ou circonstances exceptionnelles, le dossier complet de la demande doit être déposé trente jours avant la première compétition pour laquelle l'autorisation est demandée. Après avoir complété le formulaire, le (la) sportif(ve), ou son représentant légal s'il est mineur ou majeur protégé, doit le transmettre à l'AFLD par courrier avec accusé de réception et en conserver la copie.

Le dossier est à envoyer à :

AFLD - Cellule médicale

229 boulevard Saint-Germain, 75007 Paris

ou par télécopie au 01 40 62 76 83

Si le dossier de demande est incomplet, l'AFLD notifiera les pièces manquantes. Le délai de trente jours pour examiner le dossier ne commence qu'à réception par l'Agence de l'ensemble des pièces nécessaires. Un guide d'informations à destination des utilisateurs est consultable sur le site www.afld.fr dans la rubrique

AUT.CONFIDENTIEL

Formulaire 2013, délibération n° 263 du 20 décembre 2012

Déclaration du (de la) sportif(ve) - À remplir par l'intéressé(e)

Avez-vous déjà demandé une AUT * ? Oui Non

À quel organisme * ?

Pour quelle(s) substance(s) * ?

Décision * : Acceptée Refusée

À quelle date ?

Si vous êtes licencié(e) d'une fédération française, avez-vous informé celle-ci de la présente demande d'AUT * ?

Oui/ Non

N° de licence : Fédération :

Première compétition pour laquelle vous souhaitez bénéficier de cette autorisation (date) :

Si cette compétition a lieu dans moins de trente jours à compter de la demande, justifier l'urgence médicale, l'état pathologique aigu, ou les circonstances exceptionnelles :

Je soussigné(e) * ,

certifie que les renseignements des points 1. Renseignements et 2. Déclaration sont exacts et que je demande l'autorisation d'utiliser une substance ou méthode qui fait partie de la liste des interdictions en vigueur en France.

Signature(s) :

- du (de la) sportif(ve) * : Date * :

- d'un des parents du sportif mineur

ou du tuteur légal *

Date * :

Toutes les mentions obligatoires sont identifiées par un astérisque (*).

Le responsable du traitement administratif du dossier est le médecin de l'Agence française de lutte contre le dopage. Les informations recueillies font l'objet d'un traitement informatique destiné à instruire les demandes d'AUT.

Les destinataires des données sont :

- Le médecin de l'Agence française de lutte contre le dopage ;
- Le comité de médecins experts placé auprès de l'Agence est destinataire des seules données médicales, la partie des informations relatives à l'identité étant occultée préalablement à la transmission.

Conformément à la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous bénéficiez d'un droit d'accès et de rectification aux informations qui vous concernent, que vous pouvez exercer en vous adressant au service médical de l'Agence française de lutte contre le dopage, 229 boulevard Saint-Germain - 75007 Paris.

Vous pouvez également, pour des motifs légitimes, vous opposer au traitement des données vous concernant. CONFIDENTIEL

Formulaire 2013, délibération n° 263 du 20 décembre 2012

Renseignements médicaux - À remplir par le médecin de votre choix :

La preuve médicale justifiant la présente demande doit être jointe à celle-ci. La preuve médicale doit inclure l'histoire médicale et les résultats de tout examen pertinent, les analyses de laboratoire et d'imagerie. Les copies des rapports originaux ou des courriers doivent être également jointes.

Diagnostic argumenté avec l'information médicale nécessaire * :

Lorsqu'une substance autorisée ne peut être adaptée au traitement de la pathologie, fournir un argumentaire clinique justifiant l'utilisation d'une substance interdite * :

4. Médicament(s) concerné(s) - EN LETTRES MAJUSCULES * À remplir par le médecin

Précisez la date de début (jj/mm/aa) et la durée du traitement * :

Nom du

médicament *

Substance active selon la

Dénomination commune

internationale *

Posologie *

Voie

d'administration *

Fréquence

d'administration *

1.

2.

3.

4. CONFIDENTIEL

Formulaire 2013, délibération n° 263 du 20 décembre 2012

Page 4 sur 6

5. Déclaration du médecin – EN LETTRES MAJUSCULES * À remplir par le médecin

Je soussigné(e) *,

(Nom et prénom du prescripteur), certifie que le traitement mentionné ci-dessus est médicalement adapté et que l'usage de médicaments alternatifs n'apparaissant pas dans la liste des interdictions serait inadéquat pour le traitement de l'état pathologique décrit cidessus.

Spécialité médicale * :

N° d'enregistrement au Conseil National de l'Ordre * :

Adresse * :

Tél. : Télécopie :

Courriel :

Signature du médecin * : Date * :

Tampon * :

DURÉE DE VALIDITÉ

ET CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

(Afd, 2013)

Le dopage accidentel est-il punissable?

Le dopage accidentel est reconnu en tant que tel à partir du moment où le sportif a consommé des substances sans avoir demandé une autorisation d'utilisation temporaire à des fins thérapeutiques.

C'est dans ces circonstances qu'il faut bien comprendre qu'il existe deux possibilités lorsqu'on parle de dopage accidentel :

- il y a eu usage de produit dont l'utilisation est strictement interdite en compétition mais **aussi hors compétition** dès l'instant où le sportif a l'intention d'y participer.
- il y a eu utilisation de médicament en vue de soigner une pathologie sans avoir fait la demande d'une autorisation d'utilisation à des fins thérapeutiques.

Dans ces deux cas de figure le sportif s'expose aux peines énoncées précédemment.

5. Pharmacien et dopage

A. Les produits ambigus : Les compléments alimentaires

L'usage de compléments alimentaires est une cause potentielle de dopage par inadvertance, de plus la consommation de compléments contaminés ou mal étiquetés rend également les sportifs vulnérables à des problèmes de santé et de sécurité.

Comment faire la différence entre les différents produits afin de ne pas tomber dans un piège évident celui d'absorber des substances considérées comme dopantes ?

Auparavant nous avons cité les trois classes majeures de compléments alimentaires que l'on peut retrouver sur le marché qui étaient les suivantes :

- Les plantes et extraits de plantes
- Les hormones et pro hormones
- Les stimulants

1. Mentions légales obligatoires figurant sur les compléments alimentaires

Les mentions obligatoires sur l'étiquette sont les suivantes:

- Le terme « complément alimentaire » doit figurer sur l'emballage, ainsi que le nom des familles de nutriments utilisées (par exemple : vitamines ou minéraux).
- La liste complète des ingrédients est obligatoire. Comme pour les aliments, ceux-ci sont indiqués par ordre décroissant en quantité, avec l'ingrédient le plus abondant en premier.
- Des conseils d'utilisation doivent être proposés, accompagnés de précautions d'emploi comme la

dose quotidienne maximale.

- Les quantités de nutriments doivent être indiquées en pourcentage de l'apport journalier recommandé (AJR) pour une dose quotidienne.
- Une date de péremption doit être indiquée, ainsi que des informations sur les conditions de conservation.
- La présence de substances pouvant provoquer des allergies doit être mentionnée.
- Les industriels sont incités à donner des conseils d'hygiène de vie pouvant renforcer les effets du complément.
- Il leur est interdit de suggérer qu'une alimentation équilibrée et variée ne constitue pas une source suffisante de nutriments. (Vidal, 2011)

Composition qualitative

Dans les compléments alimentaires il existe seulement 13 vitamines pouvant être utilisées pour la fabrication des compléments alimentaires en Europe :

- vitamine A, D, E, B1, B2, B3, B5, B6, B8, B9, B12, C

15 minéraux peuvent être utilisés pour la fabrication des compléments alimentaires en Europe :

- Calcium, Magnésium, Fer, Cuivre, Iode, Zinc, Manganèse, Sodium, Potassium, Sélénium, Chrome, Molybdène, Fluorure, Chlorure, Phosphore. (Ezzedine N, 2009)

2. Reconnaître les produits pouvant présenter un risque du point de vue dopage ?

Le premier problème se situe au niveau de l'aspect réglementaire car en effet suivant les pays les réglementations sont complètement différentes.

La réglementation diffère d'un pays à l'autre et d'un continent à l'autre. Cela est problématique car de nombreux achats sont réalisés via Internet et les produits proviennent fréquemment des Etats-Unis d'Amérique. Depuis 1994, tout produit vendu comme un complément alimentaire peut être mis sur le marché librement, la Food and Drug Administration (FDA) doit prouver l'éventuelle toxicité pour le retirer du marché. Ainsi le lobbying de l'industrie américaine orchestrée et représenté par la Dietary Supplement Health and Education Act (DSHEA) a réussi à imposer que toute substance naturelle, même celle non présente dans l'alimentation (DHEA, anabolisant, hormone de croissance, créatine,...), peut être vendue comme complément alimentaire.

Pour ce qui est du marché Européen les notions réglementaires sont totalement différentes, la

réglementation est beaucoup plus stricte et cohérente (Novel Food, Règlement CE N°258/97 du 27 janvier 1997). La législation française est la plus stricte en la matière, car ces aliments doivent être absolument sans danger pour la santé. La mise sur le marché d'un complément alimentaire nécessite l'approbation de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire (ANSES). Ils sont considérés comme des denrées alimentaires (aliments) et ne doivent contenir que des ingrédients autorisés. (Coste O, 2006)
Le risque des contaminants un véritable problème.

Après avoir effectué de nombreux contrôles les conclusions de l'Agence Mondiale Anti-dopage (AMA) sont alarmantes quant à la pureté des produits adressés aux sportifs. En effet sur de nombreux produits il a été constaté la présence de contaminants bien souvent de nature hormonale interdite.

3. Exemple sur un produit comme la créatine

La présence des métabolites de la nandrolone (norandrostérone (NA) et noretiocholanolone (NE))¹⁴⁻¹⁶ à une concentration supérieure à 2 ng/ml, dans les urines, entraîne un contrôle antidopage positif. Afin de vérifier si la contamination de produit avec des précurseurs de la nandrolone provoque une apparition de NA et NE urinaires, la créatine contaminée avec de la norandrostenedione (précurseur de la nandrolone) a été administrée à un volontaire, durant trois jours aux doses indiquées par le fabricant. Les urines ont été récoltées durant quatre jours puis analysées afin de déterminer la concentration urinaire des deux métabolites de la nandrolone. Les résultats obtenus démontrent clairement la présence de NA et NE dans les urines. De plus, leurs concentrations mesurées sont proches de la limite de 2 ng/ml, fixée par l'AMA. Une prise prolongée d'un produit comme la créatine en question aurait certainement engendré des concentrations significativement supérieures à 2 ng/ml, correspondant à un contrôle antidopage positif.

4. Recommandations de l'Agence mondiale antidopage (AMA)

- Faire appel aux pharmaciens, professionnels de santé qui connaissent les risques associés à l'utilisation de compléments et qu'ils examinent la liste des interdictions de l'AMA.
- Examinez si vous avez vraiment besoin d'un complément en déterminant si vous avez d'autres options telles qu'un changement de votre programme de nutrition.
- Ne jamais utiliser un complément parce qu'un collègue ou un compétiteur l'utilise ou le recommande.
- Les vitamines et les minéraux présentent une préoccupation moindre que les produits qui

s'appuient sur des avantages au niveau du rendement.

-Les produits achetés d'un fournisseur fiable ou directement d'une entreprise réputée sont habituellement associés à un risque moins élevé de dopage par inadvertance. Dans la mesure du possible, déterminer si le fabricant offre des produits contenant des substances qui se trouvent sur la liste des interdictions de l'AMA, dans ce cas, il pourrait y avoir un plus grand risque de contamination croisée entre les produits.

B. Conseils associés à la délivrance des médicaments à risques

1. Attitude à adopter face à une demande de produits dopants : le rôle du pharmacien

En tant que professionnel de santé, le pharmacien a un rôle prépondérant au niveau préventif en ce qui concerne l'utilisation des médicaments. Lors de la délivrance, il doit s'assurer qu'aucun médicament ne fasse l'objet d'un usage détourné notamment de part son origine, mais aussi par des posologies abusives. Il doit aussi être capable de déceler des associations médicamenteuses permettant de masquer des conduites dopantes.

La vigilance du pharmacien doit s'exercer aussi bien sur les produits nécessitant une prescription médicale que ceux en vente libre qui permettent aussi de se doper en fonction des quantités consommées.

C'est précisément en ce qui concerne les médicaments en vente libre que le dossier pharmaceutique joue un rôle prépondérant en permettant de voir les produits délivrés dans une autre officine. (Lefort L, 2008)

C'est de cette manière que le pharmacien pourra déceler une consommation abusive de médicament. Au vu d'un tel comportement, il a deux obligations bien définies qui sont d'une part d'orienter le patient vers une structure spécialisée et d'autre part d'adresser une déclaration au centre d'étude et d'information de pharmacodépendance CEIP de la région. C'est ce centre qui transmettra le dossier à l'ANSM qui pourra ainsi réaliser des études au niveau national.

Selon 88% des pharmaciens, le dopage est un problème de santé publique et 69% d'entre eux pensent qu'il s'agit d'une forme de toxicomanie.

Ils estiment dans l'immense majorité des cas avoir un rôle à y jouer et d'après eux les jeunes constituent des cibles prioritaires en matière de prévention. En règle générale les pharmaciens adhèrent volontiers aux campagnes de prévention et de sensibilisation. Toutefois, nombreux s'accordent à dire qu'ils sont très mal formés en matière de prévention de dopage et seulement 6% d'entre eux prétendent avoir eu des cours spécifiques durant leur cursus universitaire.

Dans leur exercice quotidien, les pharmaciens doivent se former et être en mesure de répondre aux questions sur les produits dopants, autrement qu'en évoquant les seuls aspects réglementaires et les risques encourus. (Restout Ph et coll, 1991)

Fin 2007, une étude via une enquête téléphonique par questionnaire standardisé menée auprès de 300 pharmaciens d'officine sélectionnés par tirage au sort en France à été réalisée. Les répondants se composent de 48% de femme et de 52% d'homme possédant des pharmacies dans des villes de 20000 à 100000 habitants.

Seuls 82,3% des pharmaciens disent détenir la liste des produits dopants dans leur pharmacie alors que 100% possède un dictionnaire VIDAL incluant cette liste.

Les pharmaciens estiment que le pourcentage de sportifs amateurs ayant recours au dopage, toutes disciplines confondues, est de 16,7% en sachant que 48% d'entre eux ne se prononcent pas.

Selon 94% des répondants, la prévalence du dopage est supérieure chez les professionnels.

En outre, au cours des douze mois de l'étude, 17 % des pharmaciens se sont vus présenter une ordonnance jugée suspecte de prescrire un produit dopant. Dans la majorité des cas, on sollicite leur avis sur l'usage de produits en particuliers des anabolisants, et pour le reste, ils sont interrogés sur la liste des substances interdites.

Enfin, 6% des pharmaciens expliquent qu'on leur a déjà demandé en échange d'argent de fournir des produits pour un groupe de sportifs tout entier (club). (Lapyere-Mestre M et coll, 1997)

2. Détecter une demande masquée : le dossier pharmaceutique un outil de choix.

Rappel réglementaire :

Article R.5015-2 :

Le pharmacien exerce sa mission dans le respect de la vie et de la personne humaine, il doit contribuer à l'information et à l'éducation du public en matière sanitaire et sociale. Il contribue

notamment à la lutte contre la toxicomanie, les maladies sexuellement transmissibles et le dopage.

Cet article est un des plus importants en matière de prévention des conduites dopantes. Il exprime de manière très explicite le devoir du pharmacien dans la lutte contre le dopage. Le pharmacien n'est donc pas autorisé à délivrer des produits lorsqu'il reconnaît que ces derniers seront détournés de leurs usages thérapeutiques. Cependant un article vient imposer la délivrance du produit. (Biondaro B, 2003)

« Les pharmaciens doivent dispenser dans leur officine les drogues simples, les produits chimiques et les préparations décrites par la pharmacopée. Les substances dispensées doivent répondre aux spécifications de la dite pharmacopée ». (Code de la santé publique, 2013)

« Lorsque l'intérêt de la santé du patient lui paraît l'exiger, le pharmacien doit refuser de dispenser un médicament. Si ce médicament est prescrit sur une ordonnance, le pharmacien doit informer immédiatement le prescripteur de son refus et le mentionner sur l'ordonnance » (Code de la santé publique, 2013)

Lors de l'analyse de l'ordonnance par le pharmacien de nombreux critères interviennent et permettent de détecter une prescription à usage détournée en vue de se doper.

En effet l'inadéquation entre les doses, les formes et la supposée pathologie permettent en premier lieu de détecter une utilisation frauduleuse des médicaments demandés.

En matière de dopage on retrouve en permanence un paramètre très important qui est celui de la dose de médicaments utilisée. Dans la majorité des cas les doses de produits utilisées sont très importantes ce qui oblige le sujet dopé à en utiliser une quantité assez conséquente.

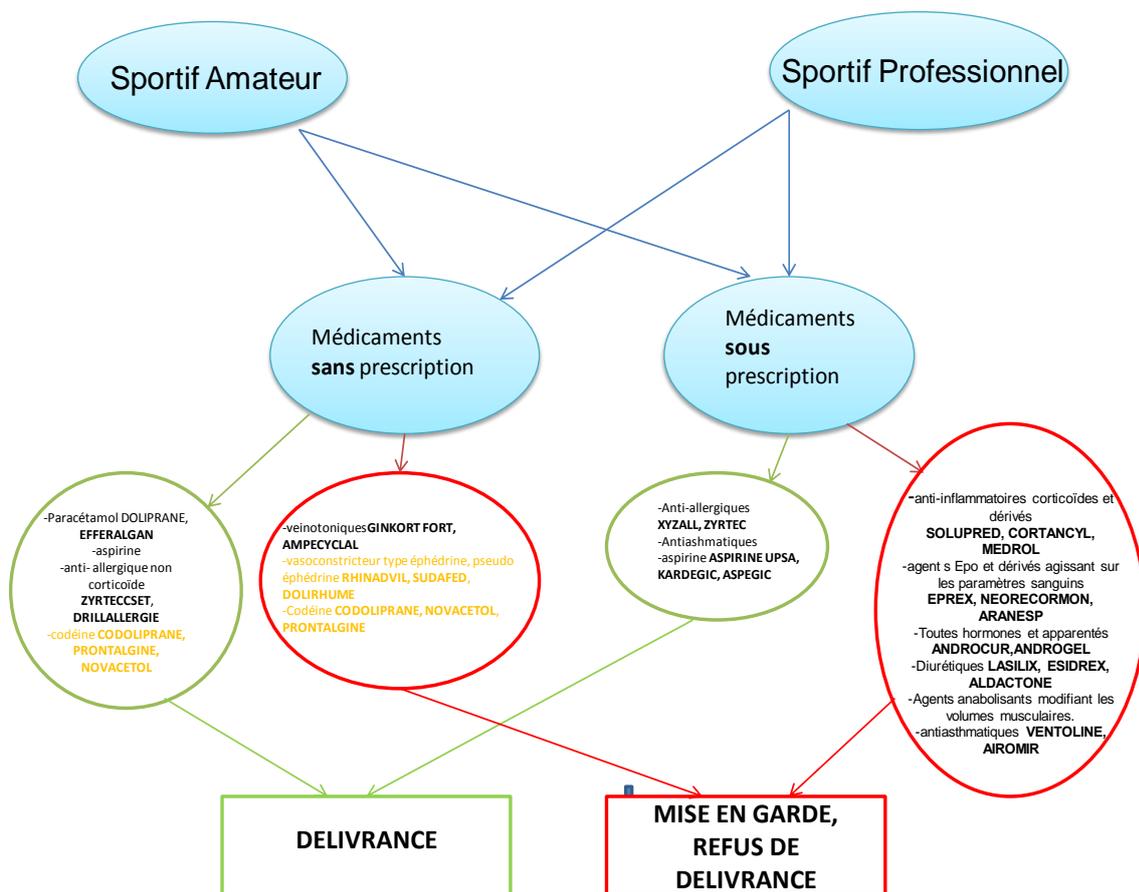
Le dossier pharmaceutique ou encore DP constitue un très bon outil qui permet de déceler ces problèmes de surconsommation médicamenteuses suspectes. L'intérêt principal du dossier pharmaceutique et qu'il met en avant un point essentiel dans le comportement des patients dopés c'est le nomadisme médical.

Principe de fonctionnement du dossier pharmaceutique :

- Fonctionne avec la carte vitale patient et la carte professionnel de santé.
- Contient identité, quantité délivrée, date de délivrance avec codage des données.
- Information consultable durant 4 mois après la dispensation.

C'est grâce à ce paramètre délais de 4 mois de conservation des données que le pharmacien va pouvoir déceler des consommations abusives de médicaments lié à un nomadisme qui trahit bien souvent les sportifs dopés. (Adenot I, 2011)

Quel médicament prendre sans risque d'être dépisté positif ?



Conclusion

A l'heure actuelle le dopage est un fléau dans le milieu sportif aussi bien amateur que professionnel. Les techniques et les produits utilisés sont multiples et il devient de plus en plus difficile d'effectuer des contrôles fiables vu la multitude de substances existantes.

Comme nous l'avons vu précédemment, on y retrouve de nombreuses classes thérapeutiques d'utilisation courantes. Cela pose donc un double problème, d'une part il devient facile de se procurer les produits car ils sont pour la majorité disponibles en pharmacie avec ou sans ordonnance. D'autre part, il faut rester très vigilant au niveau de l'utilisation des médicaments car il devient possible pour un individu naïf de se doper contre sa volonté. Le pharmacien en tant que professionnel de santé à un rôle de première importance en matière de lutte contre le dopage, en effet grâce à ses connaissances, il a pour mission de veiller sur la bonne utilisation des médicaments, il doit essayer de détecter l'usage des produits à des fins de dopage. Il doit être capable d'informer et de conseiller au mieux les patients sur les risques potentiels liés à l'utilisation de certains médicaments considérés comme dopants. A ce jour, le seul moyen efficace pour les sportifs d'être bien informé sur les risques potentiels de dopage accidentels liés à l'utilisation des médicaments est de demander conseil à leur pharmacien.

Bibliographie

- ANGELI M, « *Cours de cyclisme sportif, Paris* » : ed De Vecchi, 1994, 154p
- AUDRAN Michel, « *méthodes indirect de dépistage dans la lutte antidopage* », laboratoires de biophysiques et bioanalyse de Montpellier, Ann toxicol Anal volume 12, number 1, 2000, 73 p
- BILLAT V, “*Interval Training for Performance: A Scientific and Empirical Practice. Special Recommendations for Middle-and Long-Distance Running Part I: Aerobic Interval Training*” Sports Med, 2001, 31 (1): 13-31
- BIONDARO Benoit, « *La prévention des conduites dopantes par le pharmacien d'officine* », thèse d'exercice faculté de pharmacie université Henri Pointcaré, Nancy, 2003. p 108
- BROHM Jean-Marie, préface, « *dopage, substance procédés, conduites et dangers* », ed Masson, 2004, 237p
- CANDAU R, « *effet d'une ingestion chronique de salbutamol sur la force et la vitesse de contraction du muscle squelettique* » Laboratoire national de dépistage du dopage Chatenay-Malabry, France, 2002
- CAYA J.-L, DUVALLET A, CONCONI, « *érythropoïétine : dépistage d'apport exogène* », Presse Med F vol 28 n° 18 ,1999
- DE MONDENARD, Jean Pierre, « *stéroïdes et hormones mâles* », revues 129 AEFA, 1993
- DE MONDENARD, Jean- Pierre, « *Cortisone et corticoïdes. L'euphorie des performances mais aussi la certitude des défaillances et des complications* », Courrier des Addictions (Le), 2002, 4, (2), 79-85
- DE MONDENARD², Jean-Pierre, « *substances, procédés, conduites et dangers* », le dictionnaire

du dopage ed Masson, 1991, 237p

-DESMEDT JE, GODAUX E, “*The tonic vibration reflex and the vibration paradox in limb and jaw muscles in man. In: Desmedt JE (Ed) Spinal and supraspinal mechanisms of voluntary motor control and locomotion*”. Karger, Basel, 1980

-DEVILLIER Philippe, ADVENIER Charles, MOLIMARD Mathieu, « *Médecine thérapeutique, Les bêtas deux mimétiques dans l'asthme* », Volume 2, numéro 3, mai juin, 1999

-EKBLÖM B, BERGLUND B, ” *effects of erythropoietin administration on maximal aerobic power in man*”, Med Sci Sports, 1991.

-EZZEDINE Nader, « *L'industrie des compléments alimentaires* », Mémoire de Faculté de pharmacie Université de Montpellier, 2009, 38p

-FOUILLOT Jean-Pierre, « *Actualité du dopage par les compléments alimentaires* », journal du 22 avril 2006, Paris 2006

-FOX E, MATTHEWS D, « *bases physiologiques de l'activité physique* », Paris : ed Vigot, 1984, 404p

-GEORGE Alan James, « *actions et effets secondaires de l'abus de stéroïdes anabolisants dans le sport et la vie sociale* », Genève Suisse n°19, Springer Paris, 2003, 14p.

-GRALL Morgane, « *contrôle antidopage de l'hormone de croissance recombinante équine chez le cheval : approche direct et indirect* », Thèse d'exercice médecine vétérinaire université Paul Sabatier, Toulouse, 2010. 118p

-GREMION G, JENOURE PJ, « *Supplémentation de monophosphate de créatine : effets sur la performance sportive = Supplementation of creatine : effects in the sports performance* », Médecine et hygiène, 1996, vol. 54, n°2125, pp. 1397-1401

-GRIMBY L, HANNERTZ J, HEDMAN B, ” *Contraction time and voluntary discharge properties*

of individual short toe extensor motor units in man”. *J Physiol*, 1979, Apr; 289:191–201

-JACOB A, « *La corticothérapie orale prolongée chez l’adulte: rôle du pharmacien d’officine dans la prévention des effets secondaires cortico-induits* ». Thèse d’exercice. Strasbourg : Université Louis Pasteur, 2008

-KINTZ P., CIRIMELE V. and LUDES B, « *Codeine testing in sweat and saliva Drugwipe* » , *International Journal of Legal Medicine* 111,1998, 82 p.

-LAPEYRE-MESTRE M, DAMASE-MICHEL C, MICHAUD P, MONTASTRUC, “ *Falsified or forged medical prescriptions as an indicator of pharmacodependance : a pilot study*”. *Community pharmacists of the Midi-Pyreneess*, *Eur.J.Clin.Pharmacol*, Faculté de médecine, France, *Eur J Clin Pharmacol*, 1997; 52(1):37-9

-LEFORT L, « *libre accès : toutes les spécialités en avant première* », *Le moniteur des pharmacies et des laboratoires* n°2723, 2008, 8-12p

-LE JOURNAL OFFICIEL “*Condition de fonctionnement d’agrément des antennes médical de lutte contre le dopage*” république française, n°2006-1830, 31 décembre 2006, 20419 p

-MALLET Patrick, « *Cyclisme moderne, principes, méthodes, surveillance médicale* », Paris : ed Amphora, 2011, 22p

-MARRADI Audrey, « *Effet de 6 séances d’interval-training sur l’optimisation de la performance aérobie* », Diplôme universitaire « évaluation et preparation physique ». Université Victor Segalen. Bordeaux 2, 2006

-MIGNOT LIAUTIER G, « *Etude d’un cas de dopage accidentel aux corticoïdes* », antenne médical de prévention du dopage, CHRU Lapeyronie Montpellier, 2011, 5p

-MION C, CANAUD B, POLITO C, « *hypertension artérielle et érythropoïétine humaine : aspects cliniques* », physiopathologiques et thérapeutiques, 1998

-NORET André, « *le dopage deuxième édition, pharmacologie des médicaments les plus utilisés*

par les sportifs », Paris : ed Vigot, 1990

-NORET, André, « *Le dopage 2ème édition* », ed Virgot, Paris, 1990, 293p

-PLISK, KREIDER, “*Creatine Controversy*”, le Strength and Conditioning Journal de février 1999

-POIROT Pascal, « *les principales substances impliquées dans les conduites dopantes* », Thèse faculté de pharmacie université Henri Poincaré, Chapitre 2, Nancy, 2006, 111p

-PRUVOST J, « *le dopage Direction Régionale et Départementale de la jeunesse et des sports, journal performances et santé* », article de juillet août septembre 2008, 12p

-RESTOUT Ph, DUNEAU M, LAFARGE JP, « *Pharmacien d'officine et prévention du dopage*, article de revue », Actualité pharmaceutiques, n°277, 1991, 30-47p

-RIVIER Laurent, « *une zone grise du dopage sportif* », laboratoire suisse d'analyse du dopage institut universitaire de médecine légale, Médecine et hygiène 1999, 57p

-SCHÄCKE H, DÖCKE W.-D., ASADULLAH K, “*Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoid*”, Pub med Pharmacology & Therapeutics, Germany, Octobre 2002, 43p

-SCHIAFFINO S, REGGIANI C, “*Molecular diversity of myofibrillar proteins: gene regulation and functional significance*”, Physiol Rev, 1996, Apr ; 76(2): 371-423

-SINHA Hikin, “*Hormonal and genetic control of germcell apoptosis in the testis*”. Rev Reprod, 1999 ; 4:38–47.

-TERROILLE Emmanuel, « *Hormones peptidiques et dopage sportif* ». Thèse faculté de pharmacie Université Henri Poincaré. Nancy, 1999

-THE WORLD DOPING AGENCY, “*Minimum Required Performance Limits for Detection of Prohibited Substances*”, version 1, 2004

-TRABAL Patrick, LE NOE Olivier, « *Drogues, santé et société* », vol. 7, n° 1, 2008, p. 191-236

-VERLAG, KROMIDAS, "Handbuch Validierung in der Analytik", Wiley VCH, Weinheim, ISBN 3-527-29811-8, 2000

- VIDAL, "Savoir lire les étiquettes des compléments alimentaires" en ligne, août 2011

-WALLACE J-D, CUNEO R-C, BIDLINGMAIER M.J, "The response of molecular isoforms of growth hormone to acute exercise in trained adult males", The journal of clinical endocrinology & metabolism, archive 2000 86(1), 2001

-WECHSLER B, CHOSIDOW O, « corticoïdes et corticothérapie », Libbey eurotext, Condé sur Noireau, 1997, 175p

-WERYHA AG, KLEIN, M, PASCAL-VIGNERON, LECLERE, J, « Journées Françaises d'Endocrinologie » Clinique, Nutrition et Métabolisme N°18, Paris, FRANCE, vol. 39, n° 4-5 (230 p.) (42 ref.), pp. 215-222, 1998

Sites internet :

-ADENOT Isabelle, « Le-Dossier-Pharmaceutique », ordre national des pharmaciens, 2011 disponible sur <http://www.ordre.pharmacien.fr> (consulté le 18 mars 2013)

-AFSSAPS, « Utilisation des glucocorticoïdes chez le sportif atteint de pathologies traumatiques, allergiques, infectieuses ou cutanées : état des lieux et conduite à tenir », 10 avril 2008, disponible sur <http://www.afssaps.fr> (consulté le 08 mars 2013)

-Agence de lutte anti-dopage, « listes des substances interdites », disponible sur <http://www.afld.fr>, 2013 (consulté le 13 juillet 2013)

-Agence française de lutte anti-dopage, « les autorisations temporaires d'utilisation », disponible sur <http://www.afld.lesaut.fr>, 2012 (consulté le 06 mars 2013)

-BIGARD Andre-Xavier, médecin chercheur, « *les stéroïdes anabolisants, conséquences objectives sur les muscles squelettiques* », centre de recherche du service des armées 8^{ème} colloque national Grenoble ,2008 89-95p disponible sur <http://www.franceolympique.com> (consulté le 4 février 2013)

-BURKE Louise, « *Positive Drug Tests from Supplements* », Sports science 4(3), disponible sur [http:// www.sportsci.org](http://www.sportsci.org), 2001 (consulté le 25 juillet 2013)

-Code de la santé publique, *Article R5015-60* disponible sur <http://www.legifrance.fr>, (consulté le 6 février 2013)

-Code de la santé publique, *Article L596* disponible sur <http://www.legifrance.fr> (consulté le 6 février 2013)

-Code de la santé publique, *Loi 2006-405* du 5 avril 2006 relative à la lutte contre le dopage et à la protection de la santé des sportifs, disponible sur <http://www.legifrance.fr> (consulté le 14 mars 2013).

-Code de la santé publique, *Article L4234-6* Version en vigueur au, 16 janvier 2004 disponible sur <http://www.legifrance.gouv.fr> (consulté le 08 mars 2013)

-COSTE Olivier, « *Compléments alimentaires : soyez vigilant* », médecin Ligue Languedoc Roussillon de triathlon et duathlon, 2006 disponible sur <http://www.onlinetri.com> (consulté le 2 février 2013)

-FOUILLOT Jean-Pierre², « Médecin du comité régional de l'antenne médicale de prévention du dopage d'Ile-de-France *Le point sur les compléments alimentaires* », Ile de France disponible, 2009 <http://www.franceolympique.com> (consulté le 26 mars 2013)

-HAUSSWIRTH Christophe, « *Entraînement aérobie : du laboratoire au terrain* », Paris disponible sur <http://www.msport.net/>(consulté le 12 mars 2013)

-PIRON-CONDEMINE Claire, « *Lettre d'actualités mensuelles de l'Antenne Médicale Prévention du Dopage Languedoc Roussillon* », 2006 disponible sur <http://www.chu-montpellier.fr> (consulté le

14 août 2013)

-ROBACH Paul, « *Erythropoïétine recombinante et performance aérobie : facteurs centraux vs périphériques* », Paris disponible sur <http://www.franceolympique.com>(consulté le 12 mars 2013)

Liste des abréviations

AMPc Adénosine Mono Phosphate cyclique

Glc Glucose

PPi Pyrophosphate

UTP Uridine Tri Phosphate

diP diphosphate

ATP-PC Adénosine Tri Phosphate et créatine phosphate

AC : adénylate cyclase

DAG : diacylglycérol ;

IP3 : inositol triphosphate

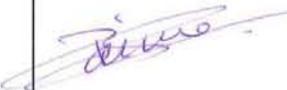
PDE : phosphodiesterase

PKA, C et G : protéines kinase A, C et G ;

PLC : phospholipase C

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : Jeudi 3 octobre 2013

<p align="center">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par : Jean-Alexandre Kolodziejczyk</p> <p align="center"><u>Sujet :</u> « Conseils officinaux sur les médicaments et autres produits dispensés aux sportifs : Dopage volontaire ou risque de dopage accidentel et conséquences physiopathologiques »</p> <p><u>Jury :</u> Président : Béatrice Faivre, Professeur, Pharmacien Directeur : Cedric Boura, MCU Juges : Mme Nicole Lemau de Talancé, MCU-PH, Médecin Mr Benoît Noltet, Pharmacien</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 05 septembre 2013</p> <p>Le Président du Jury Directeur de Thèse B. FAIVRE C. BOURA</p>  
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 6.09.2013</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p>  <p align="center">Francine PAULUS</p> 	<p align="center">Vu, Nancy, le 24.09.2013</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p>  <p align="center">Vice-Président et par délégation Vice-Président Le Président Marcial DELIGNON</p> <p align="center">Pierre MUTZENHARDT</p> <p>N° d'enregistrement : 6587</p>

