



HAL
open science

Dopage chez le sportif de haut niveau : les glucocorticoïdes

Simon Echeverria

► **To cite this version:**

Simon Echeverria. Dopage chez le sportif de haut niveau : les glucocorticoïdes. Sciences pharmaceutiques. 2015. dumas-01153963

HAL Id: dumas-01153963

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01153963>

Submitted on 20 May 2015

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.

Université de Bordeaux
U.F.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2015

Thèse n° 27

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
Le 06 mars 2015 à Bordeaux

Par ECHEVERRIA Simon
Né le 14 Janvier 1988 à Bayonne (64)

**DOPAGE CHEZ LE SPORTIF DE HAUT NIVEAU :
LES GLUCOCORTICOIDES**

Directeur de thèse :
MONSIEUR A. COURTOIS

Jury

Monsieur A. COURTOIS	Maître de conférences	Directeur
Monsieur C. TOUSSAINT	Maître de conférences	Président
Monsieur J.P. LALUQUE	Docteur en pharmacie	Juge

**DOPAGE CHEZ LE SPORTIF DE HAUT NIVEAU :
LES GLUCOCORTICOIDES**

A mes parents,

Pour m'avoir soutenu et encouragé.

Vous m'avez permis d'en arriver là.

Cette thèse est pour vous : merci

Ma sœur,

Pour avoir cru en moi.

A Marika,

Pour avoir toujours été à mes côtés et m'avoir soutenu.

A mes amis,

Pour m'avoir apporté leur soutien.

Sans vous ces années n'auraient pas été aussi belles !

Merci pour ces bons moments.

A MON DIRECTEUR DE THESE

Monsieur A. COURTOIS

Professeur de Toxicologie à l'université de pharmacie bordeaux 2

Je vous remercie sincèrement pour votre aide et votre disponibilité. Vous m'avez suivi et encadré tout au long de cette thèse. Merci pour votre écoute et vos conseils.

A MES JUGES

Monsieur C. TOUSSAINT

Président de cette thèse

Professeur de pharmacologie de l'université de pharmacie bordeaux 2

Monsieur J.P. LALUQUE

Docteur en pharmacie

Pour avoir aimablement accepté de participer à mon jury de thèse.

REMERCIEMENTS PARTICULIERS



Mathieu UGALDE joueur de rugby professionnel de l'Aviron Bayonnais.

Merci pour ta gentillesse et ta disponibilité.

Merci de m'avoir accordé ton interview.

Table des matières

INTRODUCTION.....	10
1 ^{ère} Partie : LES HORMONES STEROIDES	14
I. LES DIFFERENTES HORMONES STEROIDES.....	15
A. Généralités.....	15
1. Rappels	15
2. Classification des hormones.....	16
3. Le cholestérol point de départ.....	17
4. Synthèse de la pregnénolone	19
B. Les hormones stéroïdes d'origine surrénalienne.....	20
1. Rappel sur les surrénales.....	20
2. Synthèse des glucocorticoïdes.....	21
3. Synthèse des androgènes cortico-surréaliens.....	25
4. Synthèse des minéralocorticoïdes.....	26
C. Les hormones stéroïdes d'origine sexuelle.....	28
1. Les androgènes testiculaires.....	28
2. Les œstrogènes.....	30
II. LES GLUCOCORTICOÏDES.....	32
A. Mécanisme d'action des glucocorticoïdes.....	32
1. Pénétration de l'hormone dans la cellule cible.....	32
2. Les récepteurs.....	32
3. Relation Structure Activité (RSA).....	34
B. Les propriétés des glucocorticoïdes.....	41
1. Effet anti-inflammatoire.....	41
2. Effet immunosuppresseur.....	43
3. Effet antiallergique.....	44
4. Effet sur les éléments figurés du sang.....	44
5. Effet sur le métabolisme.....	45
C. Glucocorticothérapie.....	47
1. Indications.....	47
2. Interactions médicamenteuses.....	48
3. Effets indésirables.....	49

4. Contre indications.....	52
2 ^{eme} Partie : LE DOPAGE	53
I. LES GLUCOCORTICOIDES DANS LE DOPAGE.	54
A. Le dopage.	54
1. Définition	54
2. Pourquoi se doper ?.....	55
B. La place des glucocorticoïdes dans le dopage.	56
1. Données statistiques.	56
2. La réglementation des glucocorticoïdes dans le sport.	57
3. Expérimentations.....	58
4. Effets recherchés en tant que dopant.	60
II. LES RISQUES.	61
A. Pour la santé.....	61
1. Troubles vasculaires.	61
2. Troubles glucidiques	62
3. Atrophie cérébrale.....	62
4. Insuffisance surrénalienne.....	63
5. Ruptures tendineuses	63
6. Dépendance.....	64
7. Cancers.	64
B. Pour le sport de façon générale.	65
1. Pour le sportif.	65
2. Pour son club.	68
3. Pour son sport.	68
III. LES MOYENS DE LUTTE ANTI-DOPAGE.....	69
A. Dépistage.....	69
1. Définition	69
2. Déroulement d'un contrôle antidopage	69
3. Techniques de dépistage utilisées par les laboratoires d'analyses.	71
4. Les limites du dépistage.....	77
5. Le passeport biologique.....	77
B. Les organisations luttant contre le dopage.	79

1. L'Agence Mondiale Antidopage (AMA).	79
2. L'Agence Française de lutte contre le dopage (AFLD).	82
3. Les principales lois.	83
4. Autorisation d'Usage thérapeutique (AUT).	86
C. La prévention.....	87
1. Par les professionnels de santé.	87
2. Par les éducateurs	90
3. Exemples de sites internet d'information sur le dopage.	90
4. Interview d'un joueur de rugby professionnel.	91
5. Le dopage vu part 10 personnes au hasard.	94
CONCLUSION.....	96
Figures.....	114
Annexes.....	115
Tableaux.....	116
Bibliographie	117

INTRODUCTION.

Ah ! Le sport de haut niveau! Sa simple évocation suffit à nous faire vibrer. Qui n'a jamais rêvé d'être sur la plus haute marche du podium et de brandir la coupe devant une foule en délire tout en entendant retentir la Marseillaise.

Depuis plusieurs années le sport de haut niveau a pris une nouvelle dimension avec la mise en place de structures spécialisées, de fédérations et les médias permettant à de nombreux sports de se professionnaliser. Ex : le rugby, le handball...

Par ces changements, les sportifs sont encore plus mis en avant et doivent faire face à un nouveau statut de « star ». La médiatisation, l'enchaînement des compétitions, l'attente des sponsors et des supporters peuvent les amener à se doper pour pouvoir rester toujours au meilleur niveau.

L'une des raisons qui m'a poussé à faire cette thèse est la méconnaissance du dopage. Le sportif ne connaît pas forcément les produits qui lui sont interdits et surtout il ne connaît pas non plus les risques auxquels il s'expose. Je voulais également choisir une classe de produits dopants que l'on dispense couramment en pharmacie à des fins thérapeutiques pour que cette thèse me serve dans ma future vie de pharmacien d'officine et montrer que parfois la limite est étroite entre traitement et dopage. J'avais le choix entre plusieurs familles comme les β bloquants, l'érythropoïétine (EPO), les glucocorticoïdes... J'ai retenu ces derniers.

Dans cette thèse nous étudierons dans une première partie la voie générale de la biosynthèse des hormones stéroïdes en général puis on se focalisera sur les glucocorticoïdes et leurs propriétés. Puis la deuxième partie abordera le thème du dopage avec les risques encourus par le sportif, autant physiques que disciplinaires pour finir par les moyens de lutte anti-dopage.



Benoit MANDAGARAN arrière français professionnel à Cesta Punta.



1^{ère} Partie : LES HORMONES STEROIDES

I. LES DIFFERENTES HORMONES STEROIDES.

A. Généralités.

1. Rappels. [1], [2]

Hormones : substance sécrétée par une glande endocrine, libérée dans la circulation sanguine et destinée à agir de manière spécifique sur un ou plusieurs organes cibles par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques afin d'en modifier le fonctionnement.

Stéroïdes : tout corps chimique qui possède une structure de type stérane (ou perhydrocyclopentaphénanthrénique) et qui est synthétisé à partir du cholestérol [figure1].

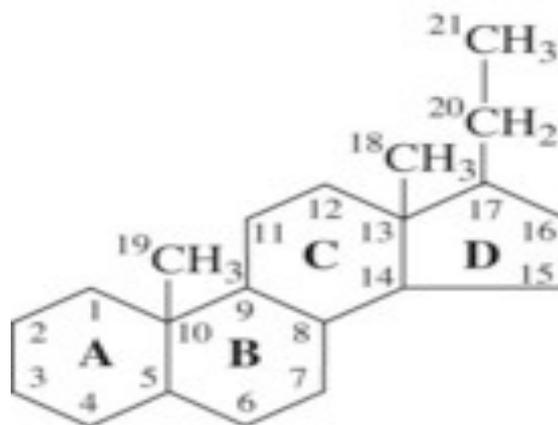


Figure 1 : schéma d'un stéroïde quelconque.

Corticoïdes ou corticostéroïdes : hormones stéroïdiennes naturellement sécrétées chez les humains par les surrénales.

Glande endocrine : organe qui a pour fonction de sécréter des hormones qui vont être relarguées dans la circulation sanguine (par exemple : pancréas, testicules...).

L'équipement enzymatique diffère en fonction du tissu où se déroule la synthèse, et conditionne l'orientation vers telle ou telle voie. On n'aura donc pas les mêmes hormones qui seront synthétisées en fonction du tissu.

2. Classification des hormones. [3], [4]

Les hormones peuvent être classées en fonction de différents critères comme :

- leur lieu de production. Ex : hormones gonadiques, hypothalamiques...
- leur action (anabolique, hyperglycémiant...)
- leur solubilité.

Les hormones stéroïdiennes sont liposolubles et donc hydrophobes. On peut les regrouper en 5 catégories selon leurs récepteurs :

- les glucocorticoïdes (cortisol)
- les minéralocorticoïdes (aldostérone)
- les androgènes (testostérone)
- les œstrogènes (œstradiol)
- les progestagènes (progestérone)

Ces 3 dernières forment les stéroïdes sexuels.

On aurait pu inclure aussi dans une 6^{ème} catégorie la vitamine D qui possède un système hormonal proche des précédents.

Elles sont sécrétées

- Par les gonades (androgènes, œstrogènes, progestagènes et dérivés). Pour ces hormones, on parle souvent d'anabolisants stéroïdiens.
- Par les corticosurrénales (glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes, androgènes surrénaliens)

Ces hormones étant liposolubles ; elles sont donc peu solubles dans l'eau et par conséquent dans le plasma sanguin. De ce fait une faible partie circule dans le sang sous forme libre. La majeure partie est donc liée à une protéine transporteuse (binding protein). A contrario elles peuvent franchir facilement les membranes cellulaires et agir sur des cellules cibles après fixation sur des récepteurs situés à l'intérieur des cellules.

3. Le cholestérol point de départ.

a. Quelques chiffres. [5], [6]

C'est une molécule lipidique essentielle au bon fonctionnement de l'organisme. Il permet la synthèse des membranes cellulaires, la construction des os, la digestion des graisses et bien sur ; est à l'origine des hormones stéroïdes. Cependant un taux trop élevé est un facteur de risque de maladie cardio-vasculaire. Les valeurs de références sont :

- Cholestérol total : inférieur à 2.2 g/L
- HDL cholestérol (vulgairement appelé bon cholestérol) : supérieur à 0,45 g/L chez l'homme et 0,55 g/L chez la femme
- LDL cholestérol (ou mauvais cholestérol) : inférieur à 1,30 g/L

Il a une origine endogène dans environ 80% des cas, synthèse importante au niveau du foie et de l'intestin. Les 20% restant correspondent à une origine exogène fournie donc par l'alimentation [Tableau 1]; au niveau de l'intestin on a une absorption du cholestérol alimentaire et des sels biliaires (cycle entérohépatique).

Cervelle	1825 mg	Viande de bœuf	70 à 100 mg
Abats	250 mg	Viande de volaille	90 mg
Beurre	250 mg	Viande de porc	60 à 90 mg
Crevettes	250 mg	Poissons	50 mg
Un jaune d'œuf	250 mg	12 huîtres	250 mg

Tableau 1: Teneur en cholestérol en mg pour 100g d'aliments.

Les apports quotidiens en cholestérol doivent être les plus bas possibles, et ne doivent pas dépasser la valeur maximale de 300mg. On peut noter qu'il n'y a pas de cholestérol dans la viande de cheval.

b. Synthèse. [7]

Pour la synthèse du cholestérol [figure 2] on part de 3 acétyl-CoA amenant à l'HMG-CoA (3-hydroxy-3-méthylglutaryl-Coenzyme A) par l'intermédiaire de l'HMG-CoA synthétase. Ensuite on obtient du mévalonate grâce à l'HMG-CoA réductase. Puis par un enchaînement de réactions ayant plusieurs intermédiaires phosphorylés on obtient un squalène et enfin du cholestérol par cyclisation.

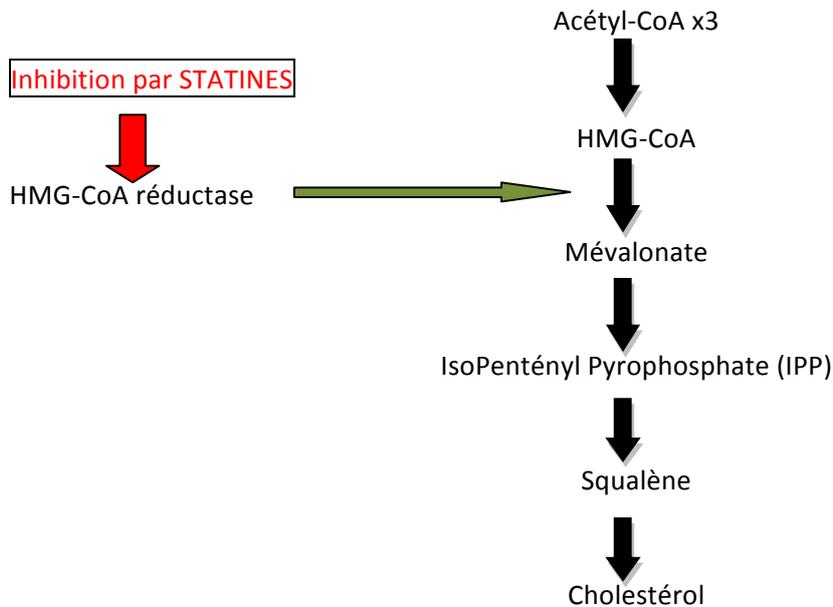


Figure 2 : Synthèse du cholestérol.

c. Régulation. [8]

La régulation de la biosynthèse du cholestérol est destinée à ne produire que le complément nécessaire au cholestérol d'origine exogène. Elle se fait à un seul niveau de la synthèse, sur l'activité de l'HMG-CoA réductase, à court terme et long terme. C'est également à ce niveau qu'agissent les statines. La régulation à court terme se fait par :

- Régulation allostérique : L'HMG-CoA réductase est inhibée par son produit direct le mévalonate et le produit final le cholestérol.
- L'HMG-CoA réductase existe sous deux formes :
 - o une forme phosphorylée inactive. (la kinase est activée par le glucagon)
 - o une forme déphosphorylée active. (la phosphatase est activée par l'insuline)

L'insuline stimule donc la synthèse du cholestérol à l'opposé du glucagon.

La régulation à long terme est une régulation transcriptionnelle. L'augmentation des taux intracellulaires du cholestérol entraîne une diminution de l'expression de l'HMG-CoA réductase et une diminution des récepteurs aux LDL. Donc une diminution de la synthèse du cholestérol. A l'état normal, il existe un équilibre entre la synthèse du cholestérol et son élimination. Si notre organisme est capable de construire le noyau stérane, il est incapable d'en assurer sa dégradation. D'autre part s'agissant d'une molécule peu soluble, elle circule dans le sang grâce à des transporteurs ou lipoprotéines. La seule voie d'élimination envisageable est donc la voie intestinale.

4. Synthèse de la pregnénolone. [9]

Cette première étape a lieu dans les mitochondries et est commune à toutes les synthèses stéroïdiennes. A partir du cholestérol, il y a une hydroxylation en C20 et C22, puis action d'une desmolase qui coupe la liaison entre le carbone 20 et 22. On obtient ainsi la pregnénolone et une chaîne à 6 atomes de carbone ou isocaproaldéhyde [Figure 3].

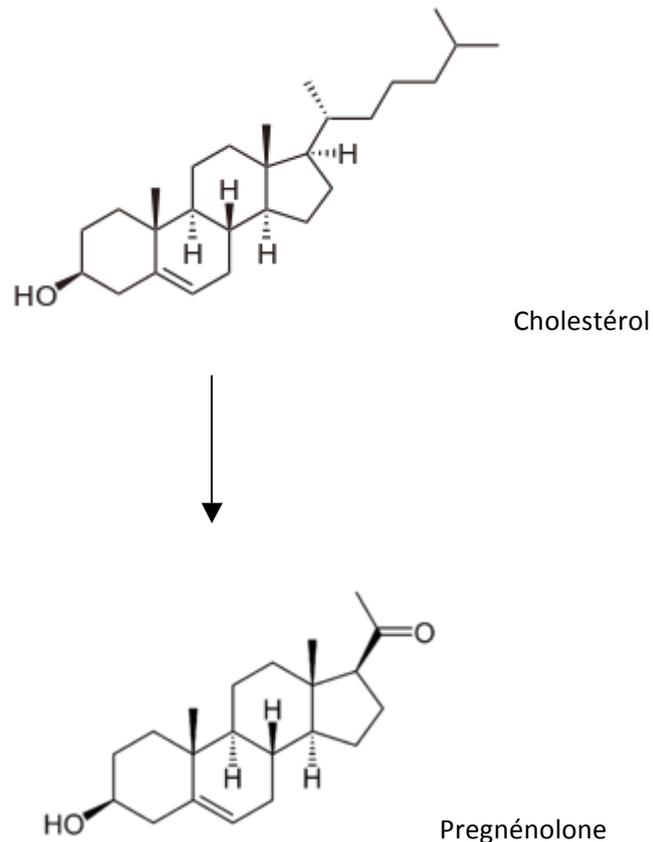


Figure 3 : Synthèse de la pregnénolone.

Cette biosynthèse est régulée

- par l'ACTH (hormone corticotrope ou Adrénocorticotrophine) au niveau des surrénales
- par la LH (Hormone Lutéinisante) dans les ovaires et testicules

A partir de la pregnénolone on a plusieurs possibilités et plusieurs hormones qui vont être synthétisées en fonction du tissu où l'on se trouve.

B. Les hormones stéroïdes d'origine surrénalienne.

1. Rappel sur les surrénales. [10], [11], [12]

Ce sont des glandes endocrines situées au-dessus des reins [Figure 4], pesant de 4 à 6 grammes et qui sont en forme de trapèze.

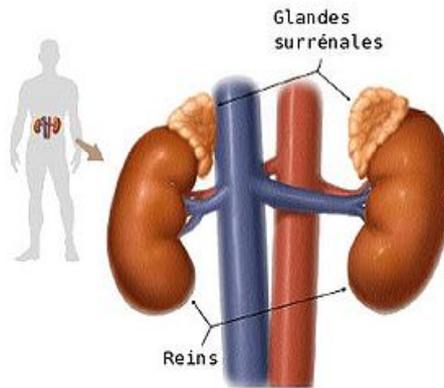


Figure 4 : Localisation des glandes surrénales.

Lors d'une coupe transversale [Figure 5], on observe un tissu adipeux en périphérie puis une capsule à l'intérieur de laquelle on trouve 2 zones distinctes ; la médullosurrénale et la corticosurrénale qui l'entoure.

La corticosurrénale assure la synthèse de stéroïdes et comprend de l'extérieur vers l'intérieur :

- la zone glomérulée
- la zone fasciculée
- la zone réticulée

La médullosurrénale se trouve toute au centre de cette glande et assure la synthèse de catécholamines ou amines telles que l'adrénaline et la noradrénaline.

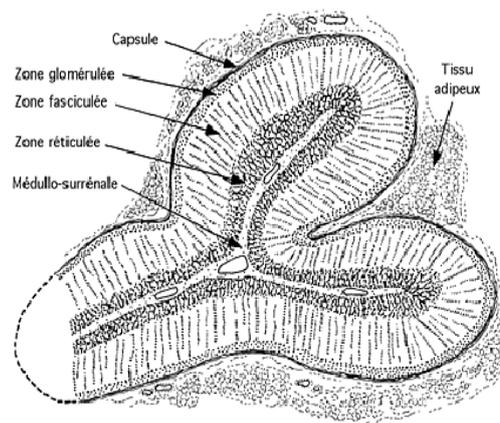


Figure 5 : Coupe transversale des surrénales.

2. Synthèse des glucocorticoïdes.

a. Synthèse. [13]

Les glucocorticoïdes présentent 21 atomes de carbone et sont formés dans la corticosurrénale, plus précisément dans la zone fasciculée.

Le chef de file est le cortisol. Ils sont formés de 4 cycles (A, B, C, D) qui en fonction des groupements et des doubles liaisons s'y trouvant auront une conséquence directe sur leurs propriétés.

A partir de la pregnénolone il y a synthèse de la 17- α hydroxyprogestérone qui est un intermédiaire, grâce à 2 enzymes dont peut importe l'ordre d'intervention. Ces 2 enzymes sont la 17-hydroxylase et la 3-oxydase.

- Si la 17-hydroxylase agit en premier, il y a apparition d'un groupement OH en position 17 sur la pregnénolone. On obtient donc la 17- α hydroxypregnénolone. Ensuite il se produit une oxydation en C3 par la 3-oxydase avec formation d'une fonction cétone. On arrive ainsi à la 17- α hydroxyprogestérone.

- Si la 3-oxydase fonctionne en premier, il y a apparition d'une fonction cétone sur le C3 de la pregnénolone donnant comme intermédiaire cette fois la progestérone. Ensuite agit la 17-hydroxylase et on arrive à la 17- α hydroxyprogestérone.

Par la suite ce dernier substrat subit une série d'hydroxylation. Une première par la 21-hydroxylase en position 21 donnant le 11- désoxycortisol et une seconde en position 11 par la 11- β hydroxylase amenant au cortisol [Figure 6].

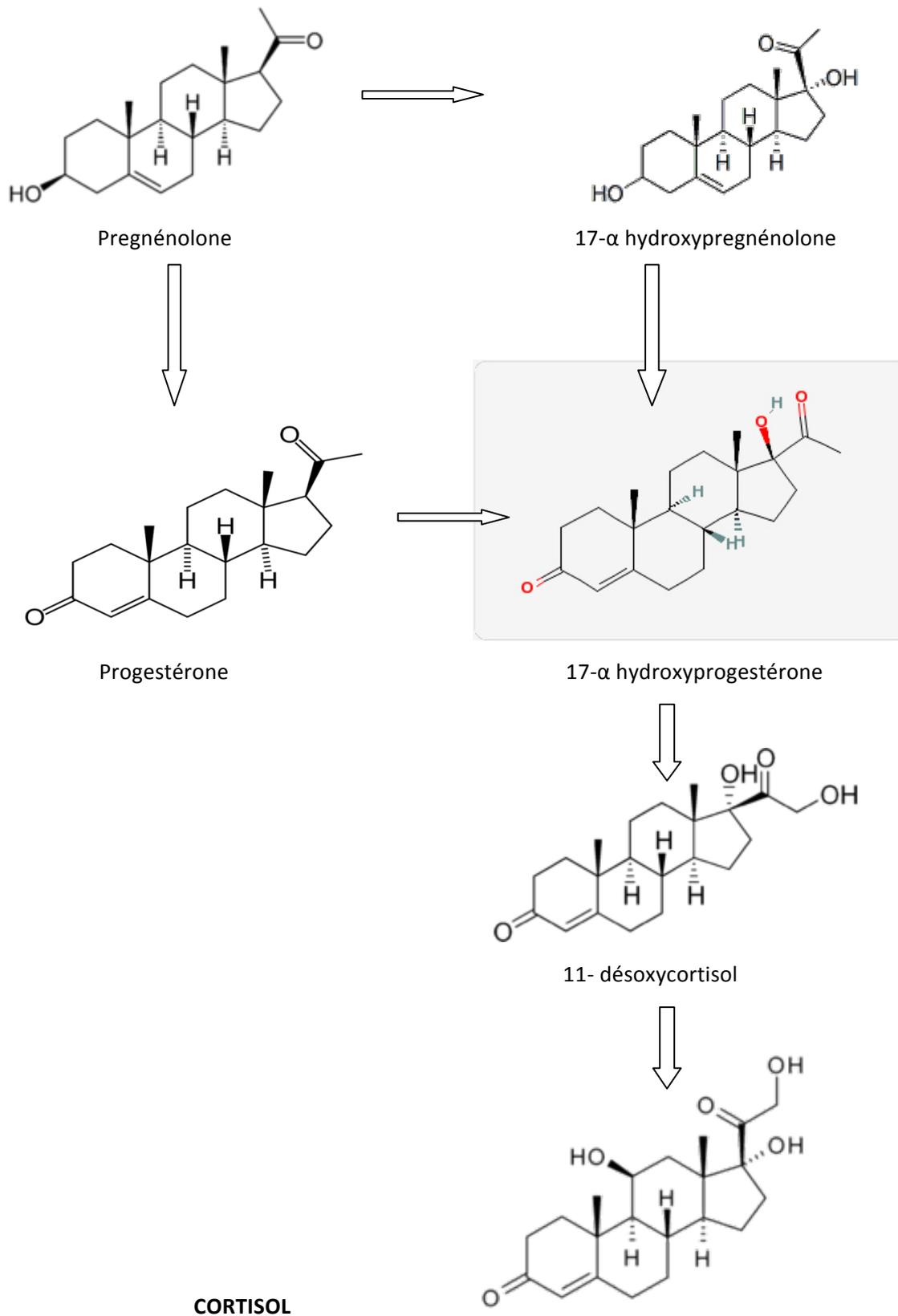


Figure 6 : Synthèse du Cortisol.

b. Régulation. [14], [15], [16]

La régulation de la synthèse du cortisol est sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Sa sécrétion est déclenchée par l'ACTH (hormone corticotrope ou adrénocorticotrophine), hormone antéhypophyse. La libération de cette dernière dépend de la CRH hypothalamique (Corticotropin Releasing Hormone) et du taux sanguin en cortisol. La CRH est aussi connue sous le nom de CRF (Corticotropin Releasing Factor).

La CRF est libérée lors d'un stress (peur, brûlure). L'augmentation de CRF d'origine hypothalamique entraîne une libération d'ACTH qui va agir sur la zone fasciculée des surrénales et provoquer une augmentation de la production de cortisol.

L'ACTH exerce deux effets sur la surrénale :

- une action rapide, quasi immédiate qui entraîne la libération d'hormones dans le torrent circulatoire.
- une action différée, se traduisant par la croissance du tissu surrénalien avec synthèse protéique importante.

Dans des situations d'urgences ou d'efforts intenses, notre organisme consomme beaucoup de cortisol d'où une accélération de la libération d'ACTH.

Le cortisol exerce un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire [Figure 7]. Lorsque le taux sanguin de cortisol est élevé, celui-ci inhibe la libération d'ACTH. Ceci peut s'observer après administration de cortisol ou d'un dérivé synthétique (dexaméthasone). Si l'administration se fait sur une longue durée, il se produit une atrophie cortico-surrénalienne.

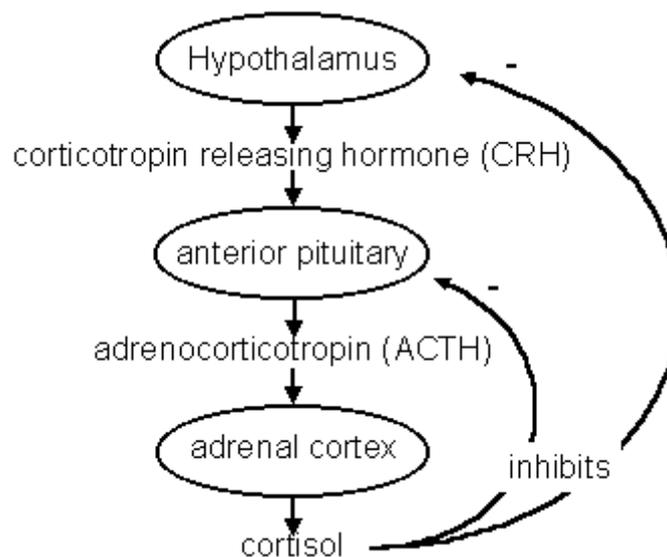


Figure 7 : Régulation par rétrocontrôle négatif ou negative feedback.

Sa sécrétion s'effectue de façon pulsatile [Figure 8]. On parle de rythme nycthéral. Le rythme circadien du cortisol présente un maximum de sécrétion à 8h du matin. Si on suspecte un déficit de cette hormone, on devra la doser à ce moment.

Le minimum de sécrétion du cortisol est à minuit. Si on suspect un hypercorticisme, on dosera le cortisol à cette heure.

Le cortisol est sécrété sous forme de pics. Les pics sont de grandes ampleurs le matin, puis ils diminuent en intensité au cours de la journée.

La perte de ce rythme peut avoir pour conséquences certaines pathologies, c'est donc un critère de diagnostic.

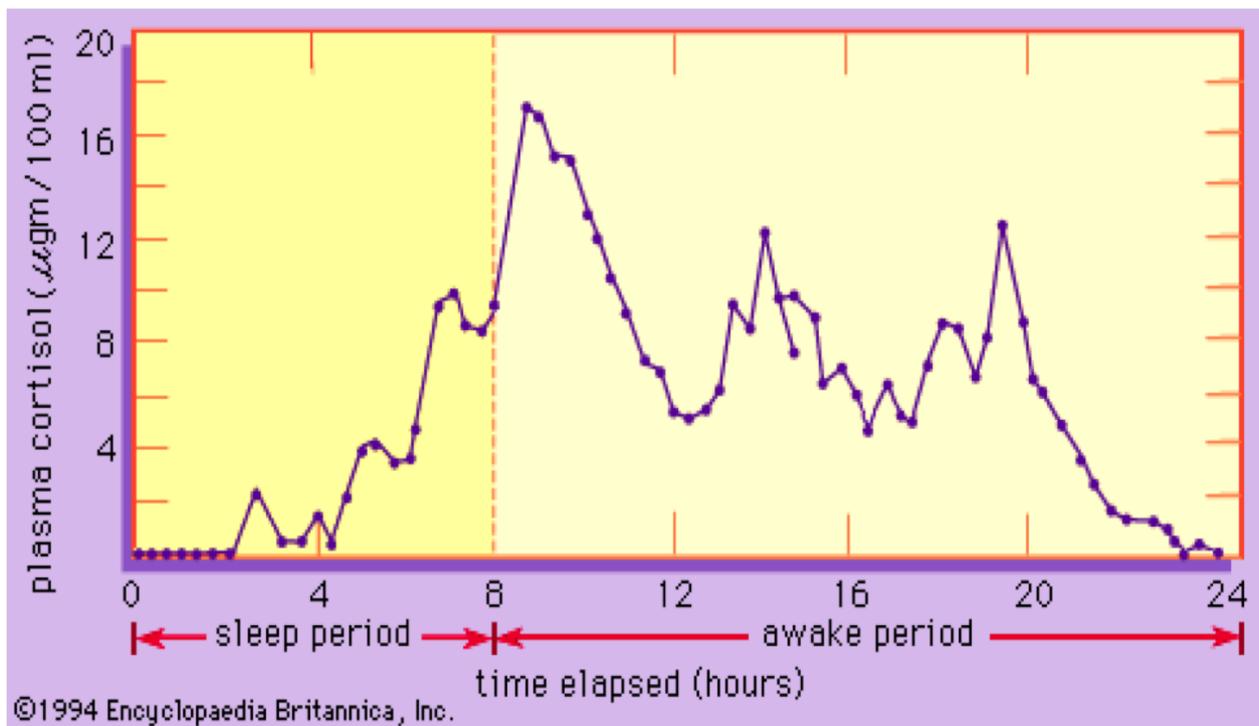


Figure 8 : Variation des concentrations plasmatiques du cortisol au cours de la journée.

c. Transport. [17], [18]

Comme les corticoïdes sont liposolubles, ils circulent essentiellement sous forme liée dans le plasma sanguin. Il existe deux transporteurs :

- L'albumine, qui est un transporteur aspécifique. Elle est présente en grande quantité dans le sang (environ 40g/l) et peut lier tous les stéroïdes.
- CBG (cortisol binding protéine) ou transcortine qui est un transporteur spécifique. Elle se fixe avec tous les stéroïdes à 21 atomes de carbone. Sa quantité dans le sang est moins importante que l'albumine, soit environ 30mg/L.

Le cortisol circule donc liée à la transcortine (α -globuline synthétisé par le foie) principalement (environ 75%). C'est un transport de forte affinité. Cependant le cortisol libre contrairement au lié est directement actif et représente 5% du cortisol total. Sa demi-vie est de 90 min. La forme liée représente une forme de réserve dont on disposera en fonction des besoins. Le complexe cortisol-CBG constitue une protection contre la dégradation hépatique et l'élimination rénale.

d. Métabolisme et élimination. [19]

Le cortisol est métabolisé au niveau du foie. Il est transformé par une 11- β déshydrogénase en cortisone d'activité biologique pratiquement égale à celle du cortisol. S'en suit une série d'hydrogénation et de conjugaison. Une faible partie est éliminée sous forme libre, la majorité sous forme hydrogénée ou glucurono-conjuguée.

Ainsi les hormones deviennent hydrophiles et par conséquent lipophobes pouvant être éliminées dans les urines. Les urines sont la voie principale d'excrétion de toutes les hormones stéroïdes. C'est également dans ce compartiment qu'il est possible d'avoir accès à leurs dosages.

3. Synthèse des androgènes cortico-surréaliens. [13]

Ils sont synthétisés dans la zone réticulée du cortex surréalien.

Les principaux androgènes surréaliens sont :

- Le sulfate de déhydroépiandrostérone ou DHEA
- L'androsténedione
- 11- β -hydroxyandrosténedione

Il existe un équilibre entre les formes sulfo-conjuguées qui sont des formes de réserves, inactives que l'on peut mobiliser en fonction des besoins et les formes libres qui sont biologiquement actives et se lient aux récepteurs.

Une grande partie des androgènes sont synthétisés dans les organes de reproduction : les testicules et les ovaires.

4. Synthèse des minéralocorticoïdes.

a. Synthèse. [20]

Les minéralocorticoïdes présentent également 21 atomes de carbone. Leur principal représentant est l'aldostérone. Ils sont produits dans la zone glomérulée de la corticosurrénale. Cette zone a la particularité d'être dépourvue de 17-hydroxylase. Donc à partir de la pregnénolone on n'obtient que de la progestérone comme intermédiaire. Cette dernière subit une série d'hydroxylation en position 21, 11 β , et 18 [Figure 9].

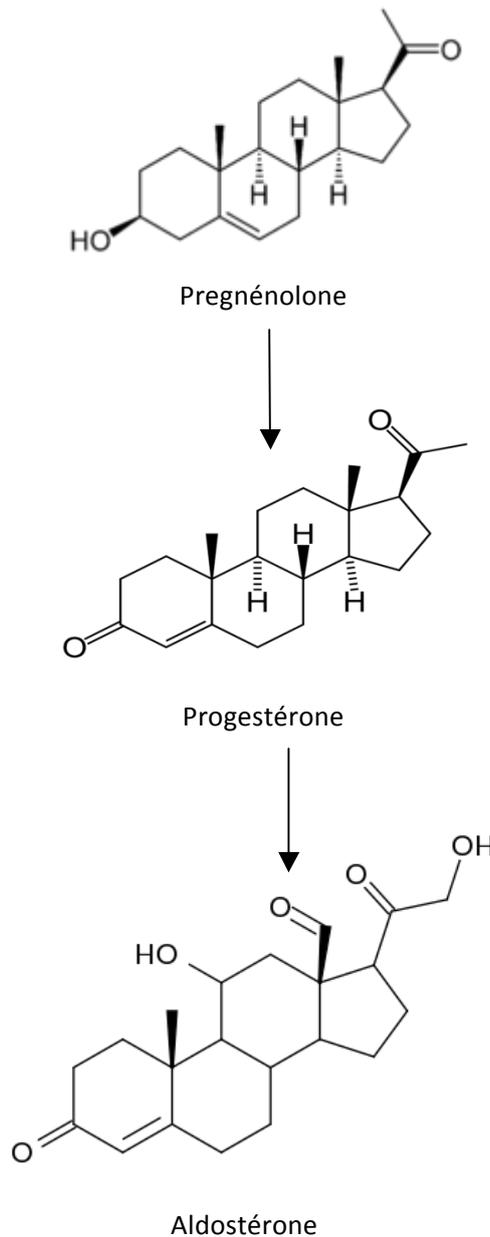


Figure 9 : Synthèse de l'aldostérone.

b. L'aldostérone. [21]

La régulation de la synthèse de l'aldostérone est double :

- Par l'axe hypothalamo-hypophysaire.
- Par le système rénine-angiotensine.

Le plus important stimulus à la synthèse et à la sécrétion d'aldostérone est l'angiotensine II. Celle-ci est le produit de l'activation de la rénine. La rénine est une enzyme protéolytique synthétisée par les cellules de l'appareil juxta-glomérulaire obtenue à partir de la pro-rénine. La rénine scinde une protéine plasmatique (l'angiotensinogène ou hypertensinogène) synthétisée dans le foie par les hépatocytes et en libère un peptide de 10 acides aminés ou angiotensine I. Une enzyme appelée l'enzyme de conversion, située dans le plasma et surtout dans l'endothélium vasculaire (pulmonaire essentiellement), coupe l'angiotensine I en un octopeptide, l'angiotensine II. Ce dernier peptide est le plus puissant hypertenseur connu à ce jour. Il possède la propriété de stimuler la synthèse de l'aldostérone, action partiellement partagée par l'angiotensine I, qui est par ailleurs dépourvue de toute activité pressive. La sécrétion de la rénine qui déclenche cette cascade d'activation est provoquée par des pertes ou de simples déplacements du liquide extracellulaire provoquant une déplétion du contenu sanguin (hypovolémie) dans les artères rénales.

La sécrétion d'aldostérone est donc également stimulée par :

- L'hyponatrémie
- L'hypovolémie
- L'hyperkaliémie
- La posture ; la position debout multiplie par 2 la rénine et par 3 l'aldostérone

Le principal tissu cible de cette hormone est le rein avec en particulier le tube contourné distal où elle stimule la réabsorption du sodium Na^+ et l'élimination du potassium K^+ puisqu'il existe un échange Na^+/K^+ au niveau rénal.

Grace à l'aldostérone on observe donc une augmentation du sodium plasmatique et une diminution du potassium plasmatique.

De plus comme il existe un échange Na^+/H^+ , il y aura une élimination d'ions H^+ dans les urines.

C. Les hormones stéroïdes d'origine sexuelle.

1. Les androgènes testiculaires. [13]

Les androgènes possèdent tous 19 atomes de carbone. Pour synthétiser les androgènes [Figure 10], il existe 3 voies différentes : 2 majeures et 1 mineure.

La voie $\Delta 5$, voie majeure : on part de la pregnénolone qui subit une hydroxylation par la 17 hydroxylase. On obtient la 17 hydroxypregnénolone. Puis action d'une 17, 20 desmolase qui donne la déhydroépiandrostérone (DHEA). Par hydroxylation de la fonction 3β -hydroxyl de la DHEA et isomérisation de la double liaison 5-6 on arrive à de l'androsténedione.

La voie $\Delta 4$, voie mineure : on part toujours de la pregnénolone. L'intermédiaire formé est la progestérone, puis l'hydroxyprogestérone pour enfin avoir la DHEA.

La voie des sulfates, voie majeure : elle est peut importante quantitativement mais a un rôle important car ces formes sont des formes de réserves. Les hormones sont mises en réserve sous forme de sulfates par estérification réversible. On a un équilibre entre les formes sulfatées et les formes non sulfatées. Le composé le plus important est le sulfate de DHEA que l'on peut doser.

Ces étapes sont présentes dans les testicules mais aussi dans la zone réticulée des corticosurrénales.

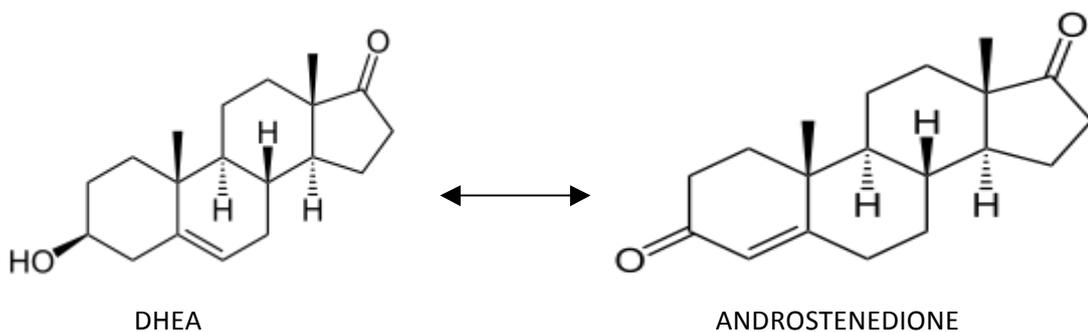


Figure 10 : Androgènes testiculaires.

a. La testostérone. [17]

Elle est formée presque exclusivement dans les testicules grâce à la réduction de l'androsténone en testostérone [figure 11] par une 17β oxydo-réductase. Cette transformation est réversible. La majeure partie (environ 75%) de la testostérone est sécrétée par les cellules de Leydig des testicules et correspond à une production journalière voisine de 5 à 10 mg.

Une petite quantité sera produite par les surrénales et par l'intermédiaire de précurseurs déhydroépiandrostérone (DHEA) notamment, mais constitue une part mineure.

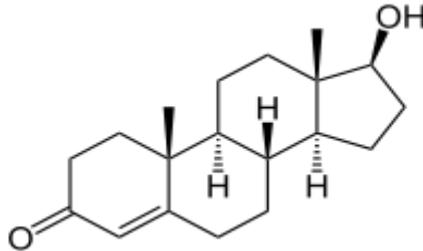


Figure 11 : La testostérone

b. La dihydrotestostérone (DHT). [22]

Le testicule sécrète une petite quantité de dihydrotestostérone [Figure 12] mais la majeure partie de ce stéroïde provient de la réduction en 5α de la testostérone par les tissus périphériques. C'est la forme active de la testostérone.

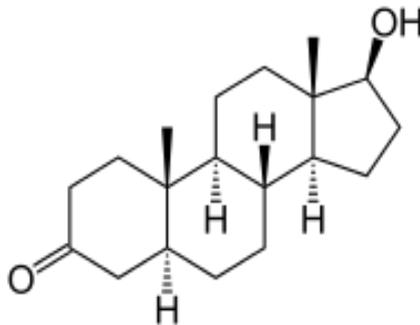


Figure 12 : La DHT

c. L'androsténone. [22]

L'androsténone est sécrétée à la fois par les surrénales (70%) et les testicules (30%). La production physiologique est de l'ordre de 1,4mg/h (Voir représentation page 22).

Tous ces androgènes sont des anabolisants. La testostérone et la DHEA peuvent être utilisés comme produits dopants pour augmenter la masse musculaire.

2. Les œstrogènes. [13], [23]

Ce sont des hormones stéroïdes à 18 carbones [Figure 13] qui dérivent des androgènes. Ils ont un noyau aromatique et au moins un hydroxyle en position 3. Les principaux composés sont synthétisés à l'intérieur des ovaires.

A partir de l'androsténone on obtient de l'œstrone et à partir de la testostérone on a de l'œstradiol. S'il y a hydroxylation de l'œstradiol on aboutit à l'œstriol.

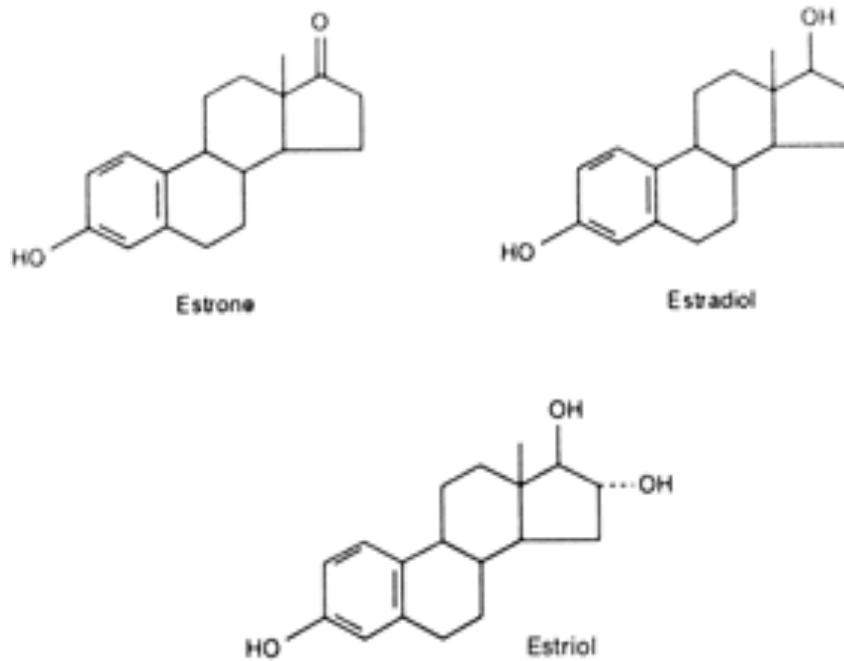


Figure 13 : Les œstrogènes

En résumé [Figure 14] toutes les hormones stéroïdes sont formées à partir du cholestérol et possèdent 4 cycles. En fonction du tissu ou elles se trouvent et des enzymes disponibles on n'obtiendra pas les mêmes hormones.

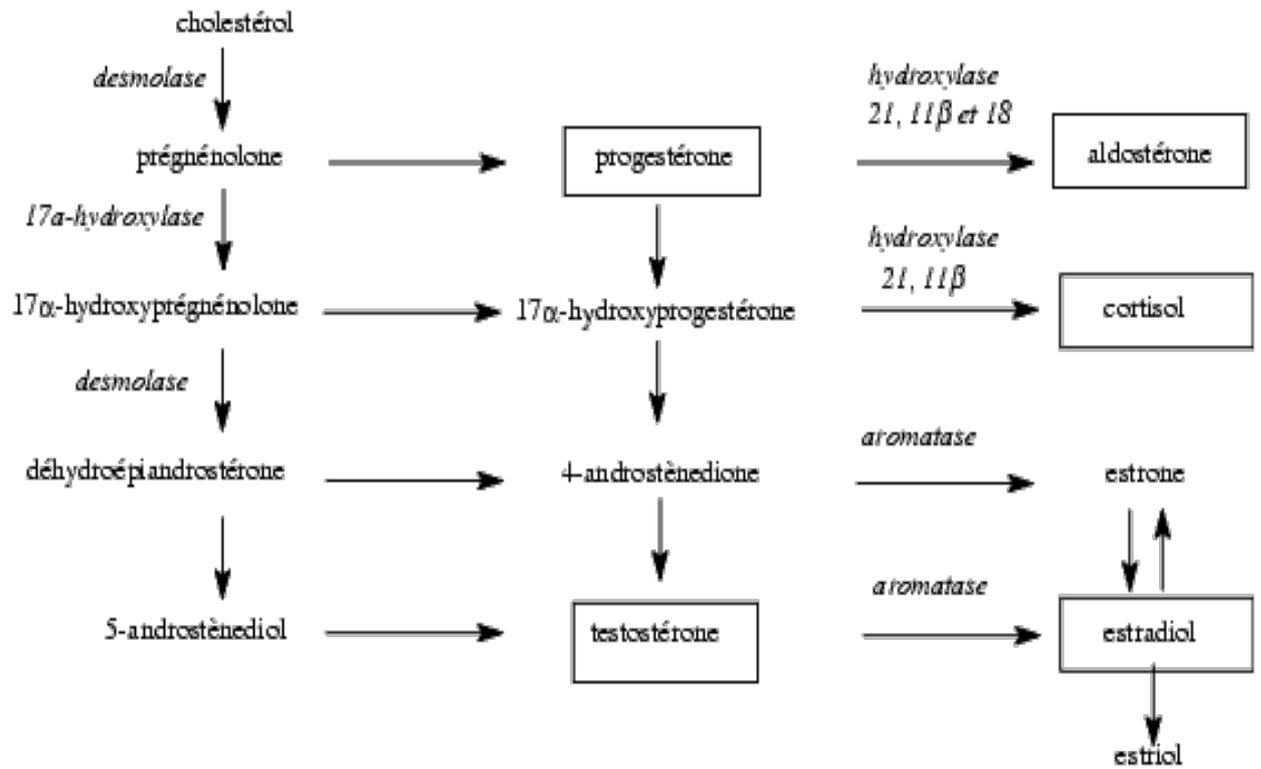


Figure 14 : RESUME DE LA SYNTHÈSE DES HORMONES STÉROÏDES

II. LES GLUCOCORTICOÏDES.

Les glucocorticoïdes sont des hormones stéroïdiennes ou corticostéroïdes. Ils peuvent avoir une origine naturelle en provenant des corticosurrénales comme le cortisol ou alors une origine synthétique comme la méthylprednisolone. Tous les glucocorticoïdes fonctionnent sur le même mécanisme.

A. Mécanisme d'action des glucocorticoïdes.

Les hormones stéroïdes vont avoir des organes cibles, c'est-à-dire des organes sur lesquels elles vont agir. Leurs activités sont extrêmement variées. Cependant au niveau du mécanisme d'action et au niveau moléculaire, il y a une grande similitude pour toutes les hormones stéroïdes.

1. Pénétration de l'hormone dans la cellule cible. [24]

Les récepteurs aux hormones stéroïdiennes ne sont pas présents à la surface de la cellule. Ils sont intracellulaires. Donc dans un premier temps, l'hormone lipophile va pénétrer à travers la membrane plasmique par un phénomène de diffusion plus ou moins passive afin d'atteindre son récepteur spécifique.

2. Les récepteurs.

a. Aspects structuraux des récepteurs. [24]

Le principal mécanisme d'action de l'ensemble des hormones stéroïdiennes, et donc des glucocorticoïdes, repose initialement sur une liaison stéréospécifique avec un récepteur. Le récepteur est une protéine oligomérique cytoplasmique.

Le récepteur des glucocorticoïdes est une protéine de 777 acides aminés. Il possède 3 domaines fonctionnels majeurs qui sont de N-terminal en C-terminal :

- le domaine d'activation du gène (aussi appelé domaine de régulation transcriptionnelle ou domaine immunogénique).
- le domaine de liaison à l'ADN.
- le domaine de liaison au ligand, qui est à l'origine de la fixation de l'hormone (résidus 528 à 577)

Le récepteur des glucocorticoïdes est présent sous forme inactive dans le cytosol lorsque le domaine de liaison au ligand est libre. Ce domaine libre inhibe l'activité du récepteur. L'inhibition en l'absence de ligand peut résulter de la fixation de protéines inhibitrices spécifiques hsp 90 (Heat-Shock Protein) par exemple.

La liaison du ligand sur le récepteur, lève l'inhibition en modifiant la conformation générale de l'ensemble et permettant au domaine de liaison à l'ADN d'être exposé en surface. Cela va provoquer la dissociation du complexe protéique et l'ensemble ligand-récepteur migre dans le noyau. C'est une translocation nucléaire.

Après la formation de dimères, le récepteur change de configuration, lui permettant d'interagir par l'intermédiaire de 2 atomes de zinc avec l'ADN au niveau de sites accepteurs appelés glucocorticoids-responsive-elements ou GRE. Le complexe hormone-récepteur, une fois en situation intracellulaire peut se fixer à des GRE dit « positifs » et induire la transcription de gènes ou se fixer à des GRE dits « négatifs » et supprimer la transcription de gènes.

b. Spécificité d'hormone. [25]

Les récepteurs ont une affinité envers un substrat donné.

Par exemple les récepteurs des œstrogènes qui lient étroitement l'œstradiol, un peu moins l'œstrone et l'œstriol, mais qui n'ont aucune affinité pour la progestérone ou le cortisol. Les récepteurs des hormones sexuelles ont majoritairement une localisation nucléaire tandis que ceux des glucocorticoïdes se trouvent au niveau du cytoplasme.

Il existe deux types de récepteurs aux glucocorticoïdes :

- type I, récepteur minéralocorticoïde (MR)
- type II, récepteur glucocorticoïde (GR)

Les récepteurs de type II (GR) ont une affinité élevée pour la dexaméthasone (dermocorticoïde de synthèse), puis la Ru 28362 (agoniste glucocorticoïde de synthèse), mais leur affinité pour la corticostérone et l'aldostérone est beaucoup plus faible que les récepteurs MR. Plus précisément l'affinité des récepteurs de type II pour la corticostérone est 10 fois plus faible que celle des récepteurs de type I. Les GR sont largement inoccupés dans les conditions basales et ne sont donc occupés que lorsque la sécrétion de corticostérone est importante comme lors d'un stress ou en début de journée. Le facteur limitant du signal transmis par les récepteurs de type II est donc le degré d'occupation du récepteur.

A contrario pour les MR, ils seront facilement occupés en présence de faibles quantités de corticostérone. Les taux circulants de glucocorticoïdes sont beaucoup plus élevés que ceux des minéralocorticoïdes et cependant, l'affinité des récepteurs de type I pour les deux groupes d'hormones est quasi identique. Ils sont pratiquement occupés dans toutes les conditions mais ce sera leur nombre qui représentera le facteur limitant.

En résumé :

- Type I (MR) : affinité corticostérone=aldostérone>dexaméthasone>>Ru28362
- Type II (GR) : affinité dexaméthasone=RU28362>corticostérone>>aldostérone

c. Spécificité d'organe. [25], [26]

Le choix de la dénomination des récepteurs varie selon leur localisation.

En fonction des organes cibles, au niveau du tissu cible, on aura un plus ou moins grand nombre de récepteurs qui peut aller de quelques milliers à quelques dizaines de milliers de molécules par cellule cible.

Les récepteurs de type I (MR) sont, en périphérie principalement localisés au niveau du rein, de la parotide, du colon et du muscle cardiaque. Au niveau central, ils sont majoritairement présents dans le système limbique, notamment l'hippocampe, le gyrus dentelé, le septum latéral l'amygdale centrale et médiane. On les trouve également dans le noyau olfactif et les neurones moteurs et sensoriels du mésencéphale.

Les récepteurs de type II sont localisés en périphérie au niveau du foie, du muscle squelettique, du colon et des os. Au niveau central ils sont répartis de façon homogène tant dans les neurones que dans les cellules gliales. On les trouve en grande quantité dans l'hippocampe (cellules pyramidales des champs CA1, CA2, CA3), le gyrus dentelé, le septum latéral, les noyaux paraventriculaires, arqués et supraoptiques de l'hypothalamus et les neurones monoaminergiques du mésencéphale.

La sélectivité de ces récepteurs pour l'aldostérone au niveau périphérique et dans certaines régions du système nerveux central a probablement pour origine la présence d'une enzyme : la 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase. Cette enzyme catalyse la transformation du cortisol en cortisone et la corticostérone en déhydrocorticostérone. Ces dérivés présentent une très faible affinité pour les récepteurs aux minéralocorticoïdes qui laisseraient l'accès libre à l'aldostérone.

3. Relation Structure Activité (RSA).

a. Le cortisol produit de référence. [24]

Les corticostéroïdes naturels synthétisés par les surrénales ont, soit une activité glucocorticoïde prédominante, comme le cortisol ; soit une activité minéralocorticoïde(MC) prédominante comme l'aldostérone.

A partir du cortisol, ont été synthétisés des dérivés glucocorticoïdes de durée d'action plus longue, d'activité anti-inflammatoire (AI) plus importante et de propriétés minéralocorticoïdes moindre que la molécule mère. Dans tous les glucocorticoïdes de synthèse, il y a toujours une partie minéralocorticoïde(MC), en général non souhaitée car elle se traduit par une rétention hydrosodée et par une perte de potassium. Au fil du temps, l'usage a réservé le terme « corticostéroïdes » aux glucocorticoïdes utilisés en thérapeutique pour leur activité anti-inflammatoire.

Comme vue précédemment la structure de base des glucocorticoïdes est le squelette pregnane avec 4 cycles (A, B, C, D) formé en tout de 21 atomes de carbone. Le glucocorticoïde de référence étant le cortisol.

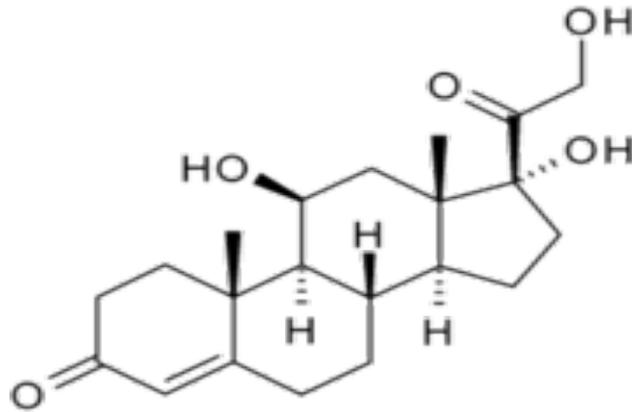


Figure 15 : Le cortisol.

Le cortisol [Figure 15] possède un groupement méthyl sur le carbone C18 situé à la jonction des cycles C et D. On parle de groupement méthyl angulaire.

Il possède un deuxième méthyl angulaire entre les cycles A et B en C19.

On trouve également un groupe éthyl (chaîne formée de 2 carbones) sur le C17 en position β . On a une fonction cétone et un alcool : CO-CH₂-OH on peut parler de céto.

Il y a aussi un groupe hydroxyl en C11 en position β et un en C 17 en position α .

Enfin on a une fonction cétone sur le C3 conjuguée à une double liaison en 4-5.

Le cortisol et l'hydrocortisone ont la même structure. On parle de cortisol quand il s'agit de l'hormone circulante dans le sang et d'hydrocortisone lorsque c'est le médicament de synthèse.

En fonction des modifications apportées sur tels ou tels site et sur les cycles, on n'arrivera pas aux mêmes glucocorticoïdes et donc les effets obtenus seront différents [figure 16].

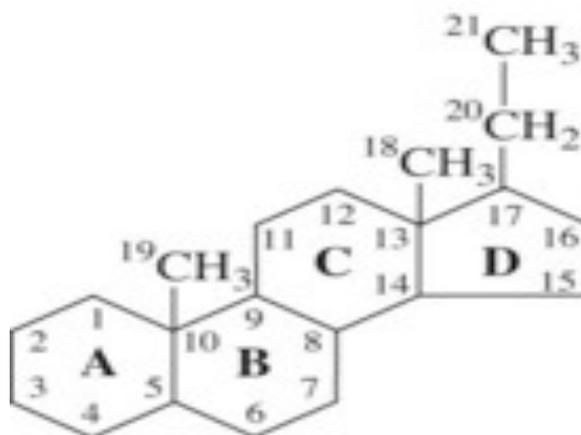


Figure 16 : Schéma d'un stéroïde quelconque.

b. Modification sur le cycle A. [27]

L'hydrocortisone est un anti-inflammatoire, substance de référence (valeur=1). Son activité anti-inflammatoire (AI) est égale à celle du cortisol et sa demi-vie plasmatique est de 90 minutes.

Si l'on ajoute sur le cycle A une double liaison en position 1 et 2, on obtient alors la prednisolone [Figure 17]. L'ajout de cette double liaison va entraîner un ralentissement du métabolisme et donc une augmentation de la demi-vie plasmatique. On a aussi une augmentation de l'activité anti-inflammatoire qui est multiplié par 4 par rapport à l'hydrocortisone sans toucher à l'activité minéralocorticoïde (MC).

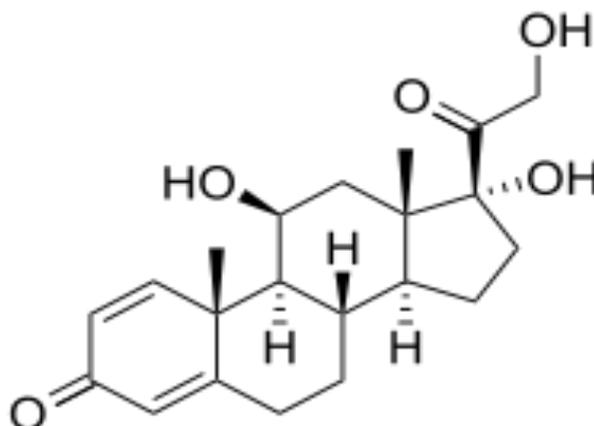


Figure 17 : Prednisolone.

c. Modification sur le cycle B. [27]

Au niveau du cycle B, les sommets 6 et 9 ont un rôle important au niveau de la biochimie. Ils sont vulnérables à l'hydroxylation enzymatique. Ils vont subir une sulfo ou glucuronocouplage. Le métabolite sera alors hydrosoluble et donc éliminable. Ces sommets 6 et 9 interviennent dans la liaison des corticoïdes aux protéines circulantes et donc surtout dans la liaison avec la CBG. Cette liaison se fait grâce aux atomes d'hydrogène présent en 6 et 9.

Si l'on essaie d'introduire des groupements de type méthyl ou des halogènes (F, Cl) sur ces sommets 6 et 9 ; la substitution va s'opposer au métabolisme par hydroxylation et on va donc avoir une augmentation de la demi-vie plasmatique du produit. De plus en remplaçant les H, on bloque la liaison à la CBG, d'où une augmentation des formes libres circulantes et donc augmentation de l'activité anti-inflammatoire.

Si on part de la prednisolone et qu'on ajoute un méthyl en 6 α , on obtient la méthyl-prednisolone (ex : Solumédrol®). Son AI est également à 5 et l'on n'a pas touché à son MC égal à 1.

Si on démarre de l'hydrocortisone et que l'on introduit un Fluor (F) en 9 α on multiplie par 10 l'activité inflammatoire et par 300 l'activité minéralocorticoïde. Par conséquent on ne peut pas utiliser ce produit de synthèse qui est la fludrocortisone [Figure 18] comme anti-inflammatoire. Elle est utilisée en cas de déficience en minéralocorticoïde commercialisée sous le nom de Flucortac[®].

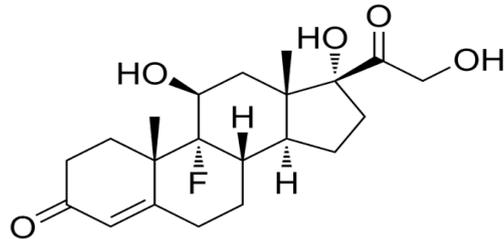


Figure 18 : Fludrocortisone.

d. Modification sur le cycle D. [27]

Si on démarre de la fludrocortisone, il va être possible d'annuler ses inconvénients en agissant sur le sommet 16.

- S'il y a une hydroxylation en 16 α , on arrive à un dérivé trihydroxylé en C21, C17 α et C16 α qui est la triamcinolone [Figure 19] (ex : Kénacort retard[®]). Il a pour caractéristique AI=30 et MC=0.

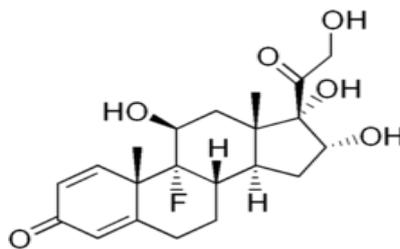


Figure 19 : Triamcinolone.

- S'il y a une méthylation en 16 selon le positionnement :
 - En α cela donne la dexaméthasone. On peut citer le Tobradex[®] qui est un collyre formé de l'association de dexaméthasone avec la tobramycine qui est un antibiotique.
 - En β cela donne la bétaméthasone [Figure 20]. On a pour exemple la Célestamine[®] ou encore le Célestène[®].

Ces deux produits ont le même type de profil avec AI= à 30 et MC=0.

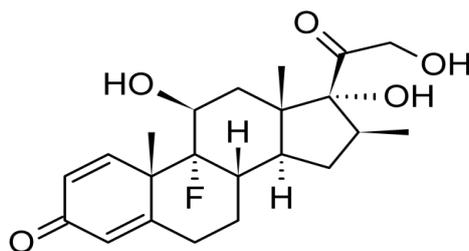


Figure 20 : Bétaméthasone.

e. Modification pour l'obtention de corticoïdes injectables. [28], [24]

Pour l'obtention de formes injectables on va essayer d'augmenter soit l'hydrosolubilité soit la liposolubilité.

Pour arriver à une forme hydrosoluble, on va avoir recours à une estérification sur le OH en 21 puis à une salification. Pour cela on peut utiliser l'acide succinique ou l'acide phosphorique pour aboutir à des sels de sodium hydrosolubles injectables par voie intraveineuse [Figure 21].

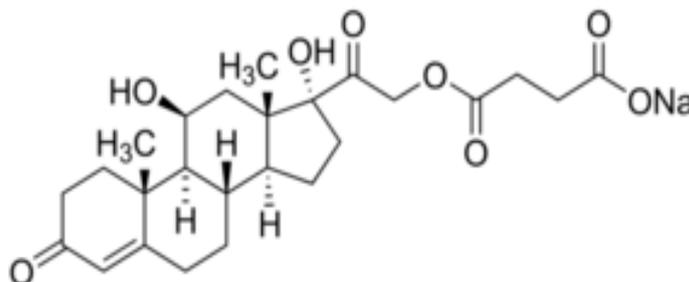


Figure 21 : Hémissuccinate sodique d'hydrocortisone.

Pour arriver à une forme liposoluble on forme soit des esters à partir de monoacides à plus ou moins longue chaîne comme l'acide propionique. Ces esters n'étant pas spécifiques des glucocorticoïdes. Soit on forme des acétonides [Figure 22], eux étant spécifiques des glucocorticoïdes. Le but recherché en réalisant des esters ou des acétonides est de ralentir la métabolisation des molécules. L'augmentation de la lipophilie va permettre aussi l'obtention de pommades. Le caractère hydrophobe de ces formes permet le stockage des molécules au niveau du tissu adipeux entraînant un effet retard qui est aussi dû au blocage des OH indispensables à l'activité.

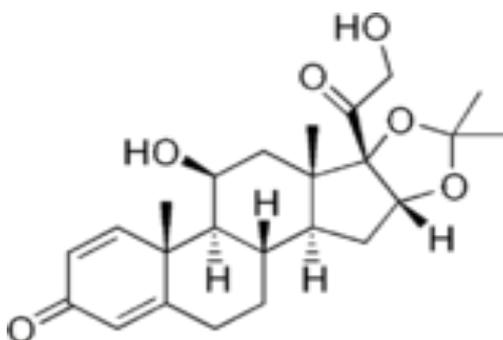


Figure 22 : Désonide.

Afin d'obtenir un corticoïde injectable liposoluble à très longue durée d'action, l'une des solutions est de cumuler l'ester et l'acétonide sur la même molécule. On peut ainsi obtenir l'hexacétonide de triamcinolone.

Il existe une autre solution qui est le cas du Cortivazol ou Altim® [Figure 23] où on effectue 3 modifications :

- introduction d'un cycle supplémentaire sur le cycle A provoquant un encombrement stérique et protégeant ce dernier des métabolisations.
- le cycle B, méthylation en 6 avec une double liaison en 6-7.
- sur le cycle D, méthylation en 16.

Ce cumul de blocages des sites de métabolisation va augmenter la demi-vie plasmatique et inhiber les interactions avec la CBG, d'où une augmentation des hormones libres et donc de l'activité. La puissance de l'activité est considérable. Le cortivazol est le glucocorticoïde le plus puissant au niveau anti-inflammatoire. Il est 50 à 60 fois plus actif que le cortisol.

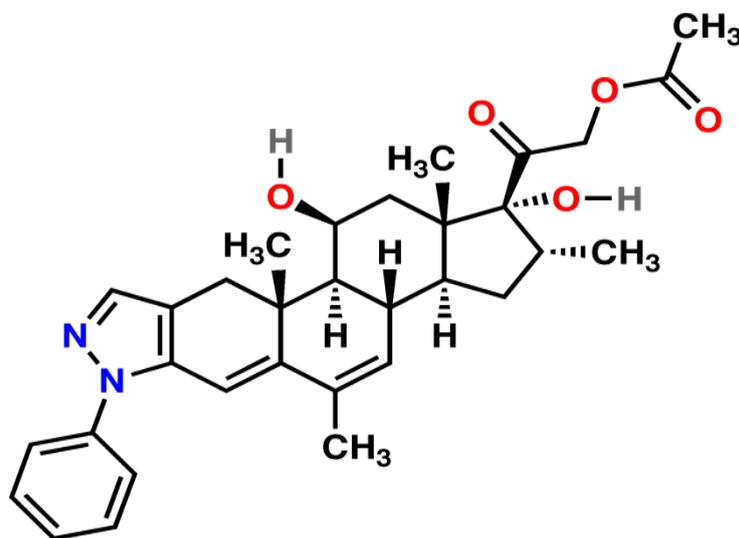


Figure 23 : Cortivazol

Autant une séparation entre activité glucocorticoïde et activité minéralocorticoïde est possible [Tableau 2 et 3], autant il est impossible de dissocier l'effet anti-inflammatoire, principalement recherché en thérapeutique des autres effets des glucocorticoïdes.

Finalement, choisir un glucocorticoïde c'est trouver le compromis acceptable entre une activité anti-inflammatoire suffisante et des inconvénients inévitables tolérables. Aussi peut-on dire que les corticoïdes dont la durée d'action est moyenne (demi-vie 12 à 36 heures) restent encore actuellement les dérivés les plus maniables. Ce sont les corticoïdes de référence en thérapeutique : prednisone (cortancyl®) et prednisolone (solupred®), auxquels il faut ajouter la méthylprednisolone (solumedrol®). La demi-vie plasmatique de ces trois médicaments est d'ailleurs superposable de l'ordre de 1,5 à 3,5 heures.

Structure chimique/groupement	Activité glucocorticoïde	Activité minéralocorticoïde
Double liaison 4-5 (cycle A)	Indispensable	Indispensable
Cétone C3 (cycle A)	Indispensable	Indispensable
Cétone C20	Indispensable	Indispensable
Hydroxyl en 11 β (cycle C)	Indispensable	
Hydroxyl C21 (cycle D)		Indispensable
Hydroxyl 17 α (cycle D)	Augmentation	
Double liaison 1-2 (cycle A)	Forte augmentation	Faible augmentation
Fluor 9 α (cycle B)	Forte augmentation	Forte augmentation
Méthyl/hydroxyl C16 (cycle D)		Suppression
Méthyl 6 α (cycle B)	Augmentation	Effet variable

Tableau 2 : Résumé relation structure activité

Dénomination	Activité anti-inflammatoire	Activité minéralocorticoïde	Equivalence de doses
Hydrocortisone	1	1	20mg
Cortisone	0,8	0,8	25mg
Prednisolone	4	0,8	5mg
Méthylprednisolone	5	0,5	4mg
Triamcinolone	5	0	4mg
Paraméthasone	10	0	2mg
Bétaméthasone	25	0	0,75mg
Déxaméthasone	25	0	0,75mg
Cortivazol	60	0	0,3mg

Tableau 3 : Résumé des activités relatives et des équivalences de doses des principaux corticoïdes.

B. Les propriétés des glucocorticoïdes.

Les glucocorticoïdes et notamment leur chef de file physiologique le cortisol, exercent leurs activités physiologiques dans diverses fonctions essentielles pour l'organisme et son homéostasie. Les glucocorticoïdes font partis des anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) par opposition aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) comme l'ibuprofène (Nurofen®) ou le célécoxib (Célébrex®).

1. Effet anti-inflammatoire.

a. L'inflammation. [28], [29]

L'inflammation peut avoir de nombreuses origines : agression physique ou chimique, infection, dérèglement immunologique... Dans tous les cas, elle concerne le tissu conjonctif et se trouve schématiquement marquée par trois phases :

- Une phase vasculaire survenant précocement et qui se traduit par une vasodilatation, une augmentation de la perméabilité capillaire, œdème, gonflement des tissus et douleur. Il y a alors libération de nombreux médiateurs humoraux et cellulaires tels que les prostaglandines, l'histamine, les leucotriènes...
- Une phase cellulaire qui est plus retardée et caractérisée par une vague de leucocytes attirés par chimiotactisme. Les polynucléaires neutrophiles arrivent en premier sur le site de l'inflammation suivis par les macrophages. Ces cellules phagocytent les éléments particuliers puis les détruisent. La cellule meurt sur place après ingestion entretenant la réaction inflammatoire. La participation lymphocytaire est caractérisée par le relargage de divers médiateurs (lymphokines) participant à l'amplification de la réponse inflammatoire.
- Une phase de réparation qui met un terme au processus inflammatoire par prolifération de fibroblastes assurant la synthèse de fibres de collagène et de mucopolysaccharides, composant la trame d'un tissu conjonctif néoformé. Peu à peu la circulation normale sanguine est rétablie et la production de médiateurs pro-inflammatoires diminue. Parfois cette phase peut être différée, voire incomplète ou même inexistante.

b. Impact des glucocorticoïdes. [25], [30]

Les glucocorticoïdes limitent la vasodilatation et la perméabilité vasculaire, en s'opposant ainsi à l'œdème des tissus et à la douleur en résultant. Ils s'opposent donc à la phase I de l'inflammation. Ils limitent l'auto entretien de l'inflammation installée en réduisant à la fois le chimiotactisme, et donc l'afflux de leucocytes, et la phagocytose mais aussi en stabilisant les membranes lysosomiales des polynucléaires et des macrophages, ce qui empêche la libération des protéases. Ils agissent donc sur la phase II de l'inflammation. A un stade plus tardif, les glucocorticoïdes affectent la prolifération de fibroblastes et perturbent la synthèse du collagène comme celle des mucopolysaccharides. Ils agissent donc aussi sur la phase III.

Les glucocorticoïdes sont anti-inflammatoires selon plusieurs mécanismes qui impliquent tous une interaction avec leur récepteur : réduction de la perméabilité capillaire, réduction de la production de facteurs chimiotactiques, réduction de la phagocytose, blocage de la libération de sérotonine, d'histamine et de bradykinine...

Une partie des effets anti-inflammatoires des corticoïdes passe par l'inhibition de la production de médiateurs de l'inflammation comme les prostaglandines et les leucotriènes. Ils inhibent l'action de la phospholipase A₂ [Figure 24]. Ce blocage est obtenu par l'induction de la synthèse de la lipocortine au niveau des leucocytes humains (protéine de 40 kKa) qui inhibe directement l'interaction de la PLA₂ avec les lipides membranaires par simple encombrement stérique. Ce blocage empêche donc la production du facteur d'activation des plaquettes (PAF) d'un côté et de l'autre côté d'acide arachidonique et des médiateurs de l'inflammation en découlant. Ce mécanisme pourrait, au moins en partie, expliquer la supériorité des effets anti-inflammatoires des AIS par rapport aux AINS qui ne bloquent que la formation des prostanoides.

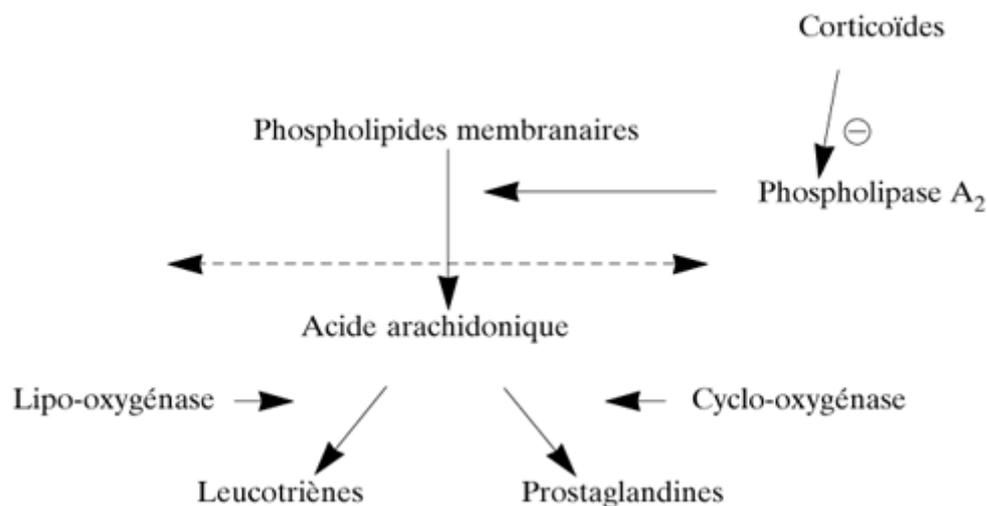


Figure 24 : Inhibition de la phospholipase A₂ par les glucocorticoïdes.

Les glucocorticoïdes agissent également sur la production cellulaire des cytokines pro-inflammatoire en inhibant leur synthèse grâce à des GRE dit « négatifs ». Ainsi ils empêchent la formation d'IL1, IL6 et de TNF α .

D'une manière générale la fixation du complexe glucocorticoïdes/récepteur aux GRE entraîne une modification de la transcription de certains gènes, soit l'activation de gènes codant pour des protéines anti-inflammatoires, soit la répression de gènes codant pour des protéines inflammatoires. Ce mécanisme d'action est nommé l'action génomique des glucocorticoïdes. Les glucocorticoïdes peuvent également agir sur l'inflammation par effet non génomique en stabilisant les membranes cellulaires par exemple.

2. Effet immunosuppresseur.

a. La réponse immunitaire. [31]

La réponse immunitaire résulte de l'activité d'un certain nombre de cellules et de facteurs solubles qui peuvent être grossièrement regroupés selon qu'ils interviennent dans la réponse adaptative (acquise) ou naturelle (innée).

L'immunité adaptative est spécifique de l'agent qui l'a induite et se caractérise par une augmentation de la réponse à chaque rencontre avec cet agent. Ainsi les caractéristiques majeures de la réponse immune adaptative sont la spécificité et la mémoire.

L'immunité naturelle (innée) est le fait de mécanismes effecteurs divers qui ne sont ni spécifiques d'un agent infectieux particulier, ni plus efficaces après de multiples rencontres avec ce même agent.

La réponse immune est constituée par 3 étapes :

- Reconnaissance de l'antigène. Une fois l'antigène capté par les éléments figurés du système immunitaire (lymphocytes B, macrophages...) des fragments antigéniques, associés aux molécules HLA-D, sont alors exprimés à la surface de la cellule. Ces molécules sont la base de l'activation des lymphocytes T spécifiques.
- Amplification de la réponse. Une fois l'antigène identifié, les cellules compétentes (lymphocytes) se multiplient et s'activent contre l'antigène.
- Phase effectrice de la réponse.

b. Action immunosuppressive. [28]

L'effet immunosuppresseur des glucocorticoïdes est basé essentiellement sur deux propriétés : leur activité anti-inflammatoire et l'inhibition de la reconnaissance antigénique et des mécanismes d'amplification qui s'en suivent normalement. De nombreux processus inflammatoires résultent de l'activation de phénomènes immuns ou auto-immuns. Ces actions extrêmement importantes, passent par l'inhibition de la production de cytokines (interleukines 1, 2, 3 et 6 ; interféron γ , TNF α) et se répercutent sur l'immunité à médiation aussi bien cellulaire qu'humorale. En effet, les glucocorticoïdes diminuent l'immunité cellulaire en inhibant les gènes codant les cytokines suivantes: IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8 et TNF- α . Une production diminuée de cytokines a pour conséquence la réduction de la prolifération des lymphocytes T. Ceci diminue leur activité et l'expansion clonale des cellules CD4+.

Cependant ils n'agissent que fort peu sur la production d'anticorps ; au contraire, ils tendent à stimuler leur production par les lymphocytes B en sensibilisant ces cellules à l'action des interleukines 1 et 6.

3. Effet antiallergique. [32]

La réaction allergique résulte de la fixation d'IgE activée par l'allergène sur des récepteurs spécifiques exprimés par les mastocytes et les basophiles. Une cascade de réactions initiée par la scission du phosphatidylinositol diphosphate intra membranaire est alors activée, dont la conséquence ultime est la dégradation des médiateurs de l'allergie (sérotonine, histamine, leucotriène, PAF acéther...)

Les corticoïdes agissent de façon puissante et précoce en inhibant la scission du phosphatidylinositol, d'où le blocage du relargage des médiateurs : de ce fait, l'IgE fixée sur le basophile ou le mastocyte ne peut plus activer cette cellule. Il n'y a pas de dégranulation des mastocytes et donc pas de libération d'histamine.

Les glucocorticoïdes à fortes doses suppriment l'induction d'hypersensibilité retardée par :

- blocage de la production des IL-1 et IL-2
- diminution des lymphocytes T circulants

A faible doses, ils inhibent transitoirement l'expression de l'hypersensibilité, qui réapparaît à l'arrêt du traitement corticoïde.

4. Effet sur les éléments figurés du sang. [32]

Les glucocorticoïdes tendent à augmenter la concentration en hémoglobine et la population des hématies. En effet le syndrome de Cushing (hypercorticisme) s'accompagne souvent d'une polycythémie, alors que la maladie d'Addison (hypocorticisme) s'accompagne d'une anémie monochrome. La capacité de ces molécules à retarder l'érythrophagocytose expliquerait cette polycythémie.

De même les glucocorticoïdes affectent les populations de cellules blanches. Thomas Addison observa qu'une importante augmentation du tissu lymphoïde accompagnait une insuffisance adrénocorticale, avec lymphocytose. Inversement, un syndrome de Cushing est souvent caractérisé par une lymphocytopenie et une diminution de la masse de tissu lymphoïde. Une corticothérapie induit une rapide diminution des populations de lymphocytes, éosinophiles, monocytes et basophiles.

Cette inhibition de prolifération cellulaire, notamment des lignées lymphocytaires joue un rôle important sur les caractéristiques anti-inflammatoires et immunosuppressives des glucocorticoïdes.

5. Effet sur le métabolisme.

Les effets métaboliques du cortisol s'exercent à différents niveaux:

a. Action sur le métabolisme glucidique. [32]

Au niveau du foie, on a une induction de l'activité de diverses enzymes hépatiques intervenant dans la gluconéogenèse. Par exemple, induction de glucose-6-phosphatase, catalysant la transformation du glucose-6-phosphate en glucose.

Les glucocorticoïdes favorisent donc la synthèse du glycogène à partir du glucose comme de tous les précurseurs de la néoglucoenèse (lactate, pyruvate...). Les glucocorticoïdes inhibent de surcroît la sécrétion d'insuline et diminuent l'activité du récepteur à cette hormone, ce qui fait diminuer l'utilisation périphérique du glucose et donc la tolérance glucidique cellulaire. Ils augmentent en revanche la sécrétion du glucagon. Il en découle globalement une augmentation de la glycémie de repos et une abolition de l'élévation de la glycémie lors d'un exercice physique sous corticothérapie. Les glucocorticoïdes sont donc hyperglycémisants. On peut parler de diabète cortisonique.

b. Action sur le métabolisme lipidique. [32]

Les glucocorticoïdes augmentent la lipolyse en agissant indirectement, par le biais d'autres hormones. Ils inhibent la synthèse des acides gras à longue chaîne et sont indispensables à l'activité des hormones lipolytiques (catécholamines, glucagon, hormone de croissance). On a une modification de la répartition du tissu adipeux, avec distribution centripète facio-tronculaire caractéristique (faciès « cushingoïde ») [Figure 25]. La nouvelle répartition de la masse grasse proviendrait d'une hétérogénéité de réponse des diverses zones de la masse grasse aux stimuli lipolytiques :

- les adipocytes périphériques sont peu sensibles à l'insuline et « fondraient » du fait de la lipolyse stimulée par les corticoïdes
- les adipocytes du tronc (visage, face postérieure du cou, régions sus-claviculaires) sont sensibles à la réponse insulinaire consécutive à l'hyperglycémie induite par les corticoïdes. Leur lipogénèse est donc stimulée aboutissant à l'hypertrophie de ces zones tissulaires.



Figure 25 : faciès cushingoïde.

c. Action sur le métabolisme protidique. [32], [33]

Sous l'action des glucocorticoïdes, les acides aminés circulants et le glucose sont moins facilement incorporés dans les muscles, la peau et le tissu adipeux. Ceci s'accompagne d'une accélération de la dégradation de l'ARN et des protéines, et de la libération des acides aminés. Cliniquement, on peut voir apparaître une réduction de la masse musculaire, entraînant une amyotrophie musculaire qui peut être importante. L'action catabolique protéique et l'activité anabolique glucidique sont donc étroitement liées.

d. Actions sur le tissu osseux. [32], [33]

Au niveau osseux, l'ostéoporose constitue une des complications majeures des hypercorticismes endogènes ou iatrogènes. Il s'agit d'un effet direct par l'intermédiaire de récepteurs aux stéroïdes présents dans les ostéoblastes. Les glucocorticoïdes diminuent la prolifération des précurseurs ostéoblastiques et l'activité ostéoblastique, avec réduction de la production de collagène par les ostéoblastes différenciés. Cette complication persiste tant que le traitement corticoïde est poursuivi. Elle est réversible à son arrêt. Parallèlement, ils entraînent indirectement une augmentation de la résorption ostéoclastique.

Ils diminuent également l'absorption intestinale du calcium, c'est leur activité anti-vitamine D, ainsi que sa réabsorption tubulaire. Il s'en suit une négativation du bilan calcique, avec hypercalciurie et risque de lithiase rénale. La corticothérapie raréfie et fragilise l'os.

e. Actions diverses. [33]

Le cortisol et les glucocorticoïdes ayant une activité minéralocorticoïde résiduelle vont agir sur le tubule distal et les tubes collecteurs rénaux en augmentant la réabsorption hydrosodée. Il y aura aussi élimination d'ion K^+ et H^+ . Cette activité sur l'équilibre sodé explique les effets indésirables au niveau cardio-vasculaire de la corticothérapie. On va avoir une hypertension cortisonique avec augmentation du débit cardiaque. Au contraire lors d'un hypocorticisme on observera une réduction de la volémie avec augmentation de la viscosité, hypotension et collapsus.

Sur le muscle, la fuite potassique caractérisant les mêmes molécules peut se traduire par une sensation d'extrême fatigue musculaire. L'activité sur le métabolisme protidique explique également des fontes musculaires parfois spectaculaires en cas d'hypercorticisme ; les acides aminés n'étant plus incorporés et au contraire mobilisés en direction du foie.

Ils exercent également un effet psychostimulant sur le cerveau qui peut se traduire par une insomnie, euphorie ou divers troubles comportementaux et de l'humeur. L'action des glucocorticoïdes sur le cerveau permet une optimisation du niveau de vigilance ou d'attention de l'individu lorsqu'il est soumis à un stress.

C. Glucocorticothérapie.

1. Indications. [34], [35]

Des propriétés des glucocorticoïdes vont découler leurs indications thérapeutiques. Ils sont donc essentiellement utilisés comme anti-inflammatoires en rhumatologie, traitement de fond dans l'asthme, immunosuppresseurs lors de greffe et antiallergiques. Ils peuvent également être utilisés par différentes voies d'administrations qui seront fonctions de l'indication et du glucocorticoïde de synthèse utilisé. En effet les glucocorticoïdes existent sous beaucoup de formes : comprimés à avaler, oro-dispersibles ou effervescents, pommades, crèmes, suppositoires, collyres et formes injectables (IV ou IM)... La prise du traitement par voie orale se fait de préférence le matin en mangeant et les formes inhalées nécessitent de se rincer la bouche après pour éviter le risque de mycoses buccales. Les doses les plus importantes correspondent à l'initiation du traitement, jusqu'à un traitement d'entretien ou un arrêt. Une corticothérapie de longue durée n'est jamais arrêtée de façon brutale, on diminue progressivement la dose administrée par pallier jusqu'à l'arrêt du traitement. La durée de la corticothérapie est également fonction de l'indication ainsi que de la réponse.

Les glucocorticoïdes les plus délivrés en pharmacie sur présentation d'ordonnances sont la prednisone (cortancyl®) et la prednisolone (solupred®). Ils sont destinés à la voie orale et existent sous forme de comprimés à avaler pour le premier et sous forme de comprimés effervescents ou oro-dispersibles pour le second. Leur posologie de référence chez l'adulte est de 1mg/kg/jour en traitement d'attaque et de 5 à 15 mg/jour en traitement d'entretien. Ces deux médicaments peuvent être prescrits dans les broncho-pneumopathies obstructives, l'asthme, les sinusites, les rhinites allergiques...

Voici une liste non exhaustive des indications des glucocorticoïdes :

- Réactions allergiques : rhinites allergiques, urticaires...
- Réactions inflammatoires sévères : œdème laryngé ou pulmonaire, laryngite suffocante, uvéite, otite séreuse...
- Affection pulmonaire : asthme, sarcoïdose évolutive, pneumopathie interstitielle diffuse
- Hypocorticisme : maladie d'Addison.
- Maladies auto-immunes : anémie hémolytique auto-immune, purpura thrombopénique auto-immun, lupus, hépatite chronique auto-immune, polyarthrite rhumatoïde...
- Divers : maladie de Crohn, maladie de Horton, rhumatisme articulaire aigu, sclérose en plaques, transplantation d'organes, traitement d'appoint de certains cancers notamment du myélome avec hypercalcémie...

Les glucocorticoïdes sont également utilisés comme traitement d'urgence dans les œdèmes aigus pulmonaires ou cérébraux, œdèmes de Quincke, les états de choc anaphylactiques...

2. Interactions médicamenteuses.

a. Associations déconseillées. [35], [36]

Leur association est déconseillée avec les médicaments hypokaliémiants à cause de la fuite potassique provoquée par l'activité minéralocorticoïde. L'hypokaliémie est un facteur favorisant l'apparition de troubles du rythme cardiaque (torsades de pointes notamment) et augmentant la toxicité de certains médicaments, par exemple la digoxine. De ce fait, les médicaments qui peuvent entraîner une hypokaliémie sont impliqués dans un grand nombre d'interactions. Il s'agit des diurétiques hypokaliémiants, seuls ou associés, des laxatifs stimulants, et de l'amphotéricine B (voie IV). Ils seront donc déconseillés avec les médicaments entraînant des torsades de pointe comme l'amiodarone (Cordarone®), sotalol (Sotalex®), amisulpride (Solian®), tiapride (Tiapridal®), hydroquinidine...

Ils sont aussi déconseillés avec les vaccins vivants atténués. A cause de l'immunodépression qu'ils provoquent il existe un risque de maladie vaccinale généralisée, potentiellement mortelle. Ils interagissent aussi avec les AINS et salicylés augmentant le risque hémorragique.

b. Associations à utiliser avec précaution. [35], [36]

Leur association nécessite des précautions d'emploi avec les anticoagulants oraux. Il y aurait un impact éventuel de la corticothérapie sur le métabolisme de l'anticoagulant oral et sur celui des facteurs de la coagulation.

Leur délivrance avec des anticonvulsivants inducteurs enzymatiques comme la carbamazépine (Tégrétol®), phénobarbital (Gardenal®), phénytoïne, rifampicine nécessite des précautions d'emploi. En effet on a une diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique par l'inducteur ; les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens traités par hydrocortisone et en cas de transplantation.

c. Associations à prendre en compte. [35], [36]

Enfin il y a des associations à prendre en compte comme par exemple avec les antihypertenseurs, les fluoroquinolones (possible majoration du risque de tendinopathie, voire de rupture tendineuse), avec la ciclosporine, les interférons α ...

La prise de topiques gastro-intestinaux, antiacides et charbon provoque la diminution de l'absorption digestive des glucocorticoïdes. Il faut alors les prendre à distance des glucocorticoïdes (plus de 2 heures si possible).

3. Effets indésirables.

Ici seront cités les effets indésirables les plus fréquents [Figure 26], le plus souvent découlant des propriétés métaboliques des glucocorticoïdes. Cette liste d'effets indésirables est non exhaustive.

La fréquence des effets secondaires est fonction de nombreux facteurs dont le terrain (âge, antécédents pathologiques), la posologie quotidienne, la dose totale, la durée du traitement, la nature du glucocorticoïde utilisé, la voie et le mode d'administration, la maladie traitée, etc.

La majorité des effets secondaires pouvant survenir au cours d'une corticothérapie générale sont prévisibles, car liés à l'effet pharmacologique. Dans ce cas, ils peuvent être combattus par des mesures préventives diététiques et ou médicamenteuses. Mais certains effets secondaires sont indépendants de l'activité pharmacologique des glucocorticoïdes et sont donc imprévisibles.

a. Effets prévisibles. [37], [38]

Plus le traitement sera de longue durée plus on aura de probabilités de voir apparaître ces effets indésirables. Une partie des effets prévisibles peuvent être dus à un hypercorticisme iatrogène entraînant :

- Obésité faciotronculaire, syndrome de Cushing
- Troubles endocriniens : diabète, inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire, aménorrhée, altération des fonctions sexuelles
 - Hyperlipidémie
 - Hyper catabolisme protidique
 - Troubles hydro électrolytiques : rétention hydrosodée avec hypertension, hypokaliémie
- Pathologie rhumatologique : ostéoporose, ostéonécrose aseptique, retard de croissance
- Myopathie cortisonique, ruptures tendineuses
- Effets cutanées : acné, folliculites bactériennes et autres pathologies infectieuses cutanéomuqueuses, vergetures, érythroses, purpura, retard de la cicatrisation...

D'autres effets secondaires prévisibles ont pour origine un accident de sevrage et un hypocortisolisme endogène induit avec :

- Insuffisance surrénale aiguë
- Reprise évolutive de l'affection initiale
- Syndrome de sevrage
- Hypertension intracrânienne bénigne de l'enfant

On peut également prévoir des accidents digestifs :

- Ulcères gastroduodénaux, ulcération de l'œsophage, de l'intestin grêle, du colon, du rectum
- Perforations
- Pancréatite aiguë, pancréatite chronique

Les glucocorticoïdes engendrent une immunosuppression qui peut s'accompagner :

- Risque infectieux : bactéries de type pyogène ou à croissance lente, tuberculose, herpès, varicelle-zona, pneumocystose, toxoplasmose, gale...
- Maladie de kaposi

Afin d'éviter ces différents effets connus des mesures préventives peuvent être mises en place. Elles concernent les traitements de longue durée ; un traitement de courte durée (environ 5 jours) ne nécessite pas de surveillance particulière et pourra être arrêté brutalement même sans diminution progressive de la posologie. Par contre lors d'un traitement de longue durée ou chez des personnes à risque, un régime alimentaire avec diminution du sel (éviter l'hypertension), des glucides et des lipides peut être mis en place. Parallèlement ce régime sera riche en protéides, calcium et potassium.

On aura une surveillance clinique et biologique du patient. On contrôlera sa tension artérielle, sa kaliémie, calcémie ainsi que sa glycémie.

Enfin on surveillera le risque d'ostéoporose pour les glucocorticothérapies de longue durée surtout chez les femmes en période de ménopause.

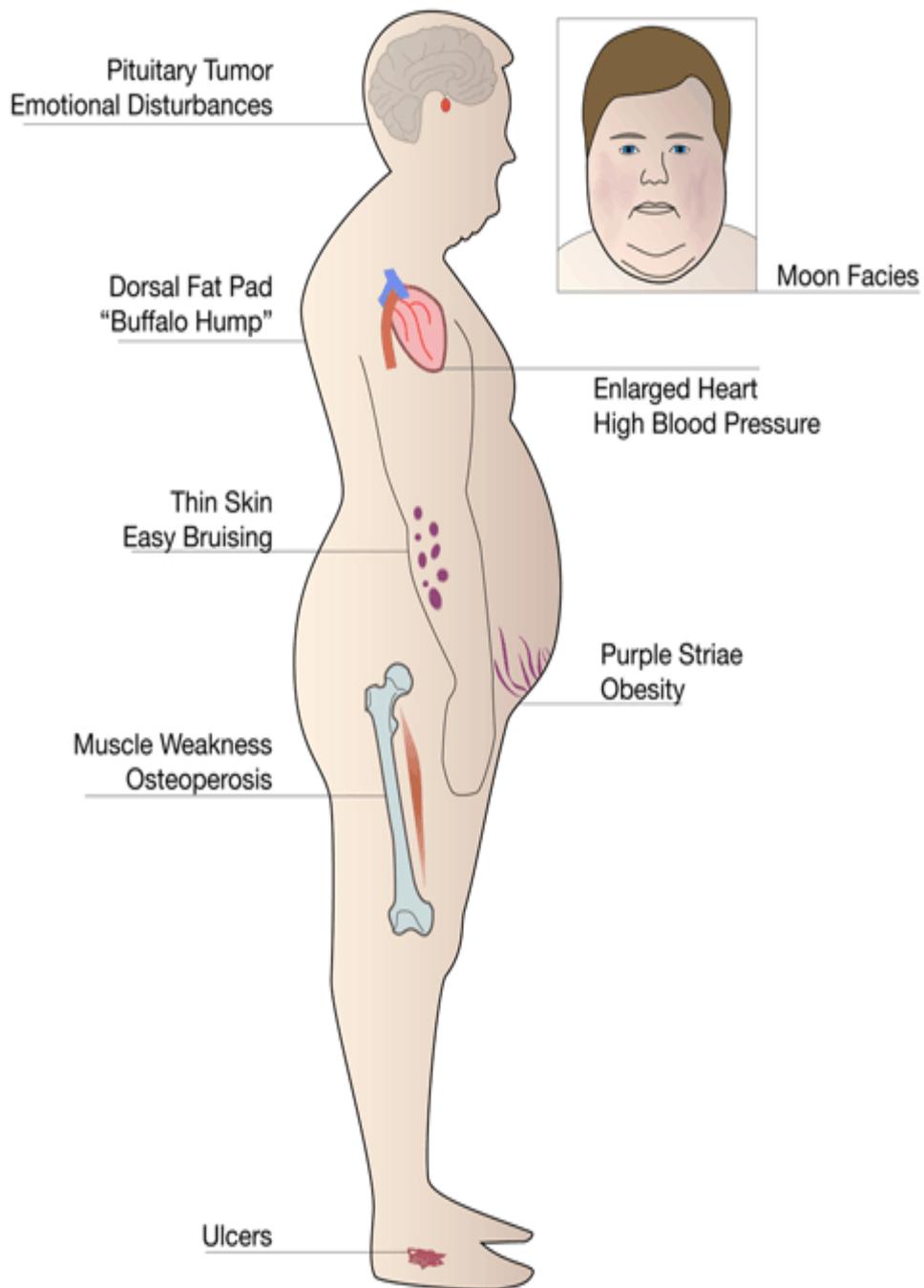


Figure 26 : Résumé des différents troubles prévisibles induit par les glucocorticoïdes.

b. Effets imprévisibles. [37], [38]

Certains effets sont imprévisibles, on peut citer :

- Troubles neuropsychiques : effets stimulants, insomnie, troubles psychotiques
- Effet oculaire : cataracte postérieure sous-capsulaire, glaucome à angle ouvert, kératite herpétique, endophtalmie purulente
- Réaction d'hypersensibilité
- Thromboses veineuses

4. Contre indications. [37]

Pour un traitement de courte durée ; il n'y a pas de contre indications absolues. Elles s'appliquent pour les traitements prolongés. Cependant il n'existe aucune contre indication absolue lorsque l'intérêt est vital pour le patient. En règle générale, avant la mise en place de ce traitement on évalue la balance bénéfique/risque. On ne mettra pas en place ce traitement si le patient souffre :

- Ulcère cornéen
- Maladie infectieuse importante : tuberculose, varicelle, zona
- Psychose non régulée
- Insuffisance rénale chronique
- Hypersensibilité à un des composants du médicament

2^{eme} Partie : LE DOPAGE

I. LES GLUCOCORTICOIDES DANS LE DOPAGE.

A. Le dopage.

Aujourd'hui, le sport a acquis une importance sociale, culturelle, économique et politique considérable et fait partie intégrante de notre société. Loin des discriminations ethniques, linguistiques ou culturelles, il est un vecteur de socialisation et de communication indéniable. Le respect des règles de l'éthique, qui fonde les principes de la pratique sportive, est la base de ceux qui régissent la démocratie. Or, ces règles et ces principes sont aujourd'hui transgressés dans le monde du sport professionnel ou amateur. Les sondages actuels font état d'une inquiétude de la proportion du dopage prise dans le sport. Ces sondages soulignent également que les instances nationales et internationales devraient s'investir davantage dans la lutte antidopage.

1. Définition. [39], [40]

« Le dopage est entendu comme l'usage de substances ou de procédés qui ont pour but soit de modifier artificiellement les capacités d'une personne exerçant une activité sportive, quelle que soit la discipline, quelles que soient les conditions dans lesquelles cette activité est pratiquée, soit de masquer l'emploi de substances ou de procédés ayant cette propriété. Ces substances et ces procédés sont dûment énumérés par les états ou structures compétentes. Un sportif peut recourir au dopage soit directement à l'occasion d'une compétition ou d'une manifestation sportive, soit lors de la préparation à une épreuve par exemple pour accroître le volume et l'intensité des efforts réalisés à l'entraînement ou pour réduire la durée des phases de récupération. »

L'Agence Mondiale Antidopage prend en considération les critères suivants pour l'inscription d'une substance ou d'un procédé sur la liste des interdictions.

Soit elle remplit deux des trois critères suivants :

- Avoir le potentiel d'améliorer la performance sportive
- Présenter un risque réel ou potentiel pour la santé de l'athlète
- Etre contraire à l'esprit sportif

Soit elle a la faculté de masquer l'usage d'autres substances ou méthodes interdites.

La première dimension internationale du dopage se fait lors du colloque européen les 26 et 27 janvier 1963 à Uriage les bains. Mais cela ne fut pas suffisant car le dopage évolua s'accompagnant parfois de décès suspects et de produits jusque là inconnus. Des lois ont alors été mises en place et ont évoluées en même temps que le dopage malheureusement parfois en ayant un train de retard...

2. Pourquoi se doper ?

Pourquoi le sportif se dope-t-il ? Qu'est-ce qui l'a amené à se doper ? Est-ce que s'il avait connu les risques pour sa santé et pour la suite de sa carrière se serait-il dopé ?

Les motivations du dopage sont multiples. La difficulté réside dans le fait de savoir si le sportif va de lui-même recourir à des méthodes interdites ou va-t-on l'inciter et le pousser à se doper...

La raison qui semble la plus évidente est celle de devenir plus « fort, meilleur ». Le sportif va se doper pour accroître ses capacités et ainsi pouvoir réussir. En ayant recours à ses méthodes il espère gagner. Dans le milieu amateur, ils vont faire appel au dopage pas seulement pour gagner mais aussi pour se faire repérer par des structures professionnelles. En effet, pour passer du sport amateur au sport professionnel, il faut être parmi les meilleurs, franchir un cap et donc avoir des résultats. Le sportif ne va plus se doper non seulement pour gagner mais aussi pour tout ce que les bons résultats engendrent : reconnaissance, notoriété, intéressement de clubs professionnels.

Cela est également vrai pour le sportif de haut niveau qui a recours au dopage non seulement pour ses performances mais pour tout ce qui va de pair. La médiatisation du sport professionnel surtout du football, l'attente des spectateurs et des supporteurs, la pression des sponsors et du club vont pousser le sportif à franchir « la ligne blanche ». L'athlète souhaite être en haut de l'affiche et avec l'époque que nous vivons nous sommes tellement vite mis plus bas que terre et enterrés que le sportif pour exister et rester parmi les meilleurs va avoir recours au dopage.

On peut se doper aussi pour l'argent. Certaines personnes sont avides, et sont prêtes à tout pour de l'argent. En trichant, elles pensent gagner et avoir la récompense qui va avec. En effet meilleur sera le résultat meilleure sera la paye. Elles vont aussi toucher la prime versée par leur club ou fédération et même parfois en plus une prime versée par les sponsors.

Le sportif actuel est soumis à de nombreuses pressions que ce soit par son club, ses coéquipiers (si tu n'es pas bon tu pénalises l'équipe) mais aussi par sa famille et son entourage. Il ne veut pas les décevoir et pour cela va se doper. Parfois le sportif se dope aussi pour gérer son propre stress : la peur de rater, de faire une grosse erreur devant les caméras... Il va alors consommer des substances interdites tels que de l'alcool, des psychotropes ou cannabinoïdes... De plus avec ces substances peut se développer un phénomène de dépendance. L'addiction est parfois physique et réelle par exemple avec l'alcool ou le cannabis, mais elle peut être aussi psychologique (si je ne prends pas mon produit je serai moins fort).

L'enchaînement des compétitions, des matchs, des entraînements et des déplacements parfois avec décalages horaires vont pousser l'athlète dans ses derniers retranchements physiques et psychologiques. Lors d'un grand tournoi de tennis vous jouez tous les 2 jours, lors d'un grand tour cycliste vous courez tous les jours environ, et les coupes du monde de rugby et de football s'enchaînent à la fin d'une saison régulière déjà surchargée ; c'est ce qui va pousser le sportif à se doper pour éviter la fatigue, les blessures et pouvoir continuer à s'entraîner pour progresser et participer à la compétition.

Enfin, une des dernières raisons qui peut pousser au dopage est la notion de « tous dopés ». Les autres se dopent et pas moi ? Comment vais-je réussir ? Rivaliser avec eux ? Du coup le compétiteur va se doper pour espérer être au même niveau que ses adversaires et se mesurer à eux à armes égales. C'est là que le dépistage est important. Il permet de punir les tricheurs, de les protéger d'éventuels risques pour leur santé futur mais aussi il permet de préserver ceux qui sont « propres ».

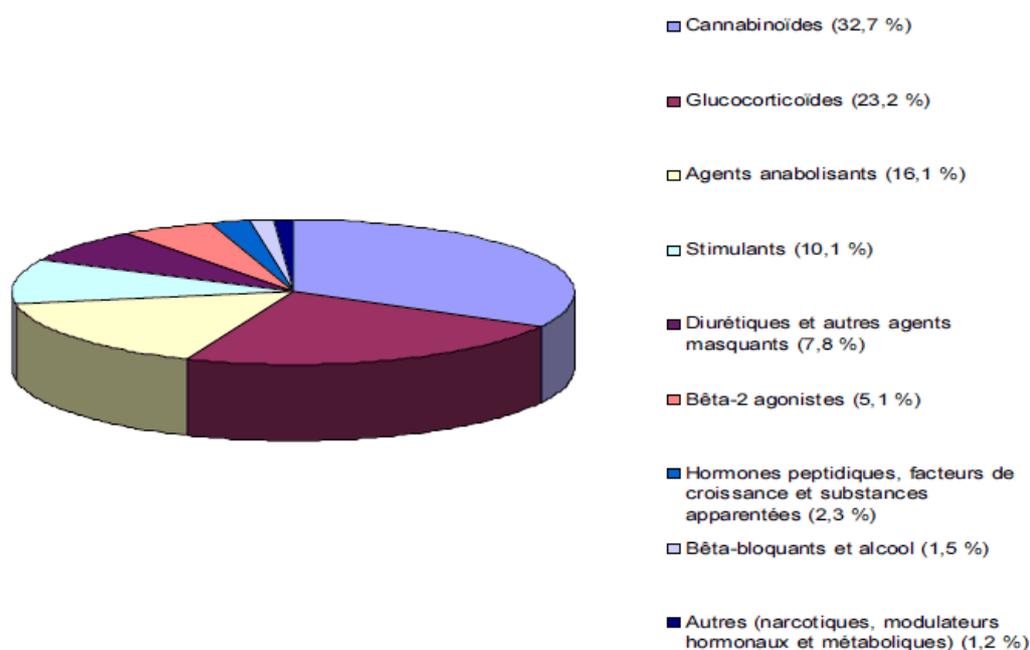
B. La place des glucocorticoïdes dans le dopage.

1. Données statistiques. [41]

Les statistiques peuvent donner une idée du dopage mais elles sont limitées au nombre de prélèvements effectués (on ne peut pas contrôler tous les sportifs), et au sport contrôlé. Certains sports font l'objet de contrôles plus réguliers et plus importants que d'autres notamment le cyclisme. De plus certains produits ou pratiques sont interdits dans une discipline et pas une autre, en compétition et pas en hors compétition (entraînement), dans un pays et pas dans un autre.

Les chiffres sur le dopage sont éloquentes : les glucocorticoïdes représentent 42 % des substances mises en évidence en 2002 lors des contrôles antidopage en France, et 24,6 % des contrôles antidopage positifs lors du Tour de France 2002 (données du Conseil de Prévention et de Lutte contre le Dopage remplacé par l'Agence Française de Lutte contre le Dopage).

Importance relative des différentes classes de substances détectées dans le total des infractions pour contrôle positif constatées par l'AFLD entre 2007 et 2012



Source : AFLD - Section juridique - Statistiques relatives aux infractions aux règles antidopage constatées entre 2007 et 2012

Figure 27 : Produits dopants les plus utilisés entre 2007 et 2012

Entre 2007 et 2012 les cannabinoïdes représentent 32.7% des substances détectées. Ils sont de loin en première position. Tous les sports sont touchés en particulier le football (11,8 % des cas), le rugby (8,8 %), le handball (8,4 %) et le hockey sur glace (8 %).

Les Glucocorticoïdes sont en deuxième position avec 23,2% et représentent plus d'un cinquième des substances détectées dont la présence est constitutive d'une infraction. Le cyclisme est le plus touché (28,9 % des cas), suivi par l'athlétisme (12,1 %) et le triathlon (7,6 %).

Au niveau international, les statistiques relatives aux contrôles antidopage sont rendues publiques chaque année par l'Agence mondiale antidopage (AMA) à partir des chiffres que doivent lui transmettre les laboratoires et d'analyses accrédités, les agences nationales antidopage et les fédérations sportives internationales. C'est un des rôles de l'AMA parmi d'autres (Cf page 80).

Il ressort de ces données, qu'en 2011, parmi le total mondial des 243 193 échantillons analysés, 4 856 ont donné des résultats suspects nécessitant des analyses complémentaires, ce qui correspond à 2%. Ce taux est relativement stable au cours du temps.

La proportion de résultats anormaux atteint quant à lui 1,2% en 2011. Il s'agit du taux le plus élevé depuis 2008. Cependant le nombre de résultats anormaux ne correspond pas nécessairement au nombre d'infractions pour contrôle positif car les analyses effectuées par les laboratoires sont soumises à une procédure de gestion des résultats menée par les agences nationales antidopage. Cette procédure vise à vérifier l'existence d'une autorisation d'usage à des fins thérapeutiques (AUT) légitimant la présence de substances ou de méthodes interdites dans l'échantillon. Les AUT permettent d'utiliser des substances normalement interdites mais dans un cadre bien défini, réglementé et à des fins uniquement thérapeutiques (Cf page 86).

L'AMA indique que ce pourcentage est un peu plus élevé pour les sports non olympiques (1,5 %) que pour les sports olympiques (1 %). Ce dernier chiffre montre que tous les sports sont concernés par le dopage.

2. La réglementation des glucocorticoïdes dans le sport. [42]

Les glucocorticoïdes appartenant à une classe thérapeutique de médicaments, la difficulté va être de faire la différence entre un traitement nécessaire pour traiter une pathologie du sportif et un usage détourné.

En période de compétition tous les glucocorticoïdes sont interdits lorsqu'ils sont administrés par voie générale c'est-à-dire : voie orale, intraveineuse, intramusculaire ou rectale. Hors compétition les glucocorticoïdes sont autorisés quelque soit la voie d'administration. Par contre on attendra environ 7 jours entre la fin du traitement et la reprise de la compétition.

Leur éventuelle utilisation relève donc d'une demande d'autorisation à des fins thérapeutiques (AUT), dont le formulaire est à télécharger sur le site de l'agence française de lutte contre le dopage, et à renseigner par le sportif et son médecin prescripteur du médicament intéressé.

Les glucocorticoïdes administrés par voie intra-articulaire, péri-articulaire, péri-tendineuse, péri-durale, intradermique et par inhalation ne sont soumis à aucune réglementation même en période de compétition. Il n'y a pas besoin d'AUT. Si le sportif est contrôlé positif, il fournira alors les justificatifs de son traitement (ordonnance, coordonnées médecin, dossier médical).

Depuis 2008, il y a eu une volonté de l'AMA de simplifier la réglementation des AUT. En 2008 il existait les AUT S (Autorisation d'Utilisation Thérapeutique Standard) et les AUT A (Autorisation d'Utilisation Thérapeutique Abrégé). Par exemple pour les glucocorticoïdes, si un sportif avait une administration par voie générale il devait posséder une AUT S et si l'utilisation était par voie périphérique il devait posséder une AUT A.

Puis en 2009, les AUT S et AUT A ont disparu laissant place aux AUT et aux déclarations d'usage. Les déclarations d'usage avaient servi à remplacer les AUT A ce qui réduisit le nombre générale d'AUT. Par exemple un sportif qui utilisait un glucocorticoïde par voie inhalée ou bien intra-articulaire n'avait besoin que d'une déclaration d'usage. Aujourd'hui il n'en a plus besoin.

Comme vu précédemment les glucocorticoïdes sont beaucoup utilisés en thérapeutique. Ils sont donc également utilisés par le sportif pour traiter ses pathologies. Parmi les plus fréquentes on retrouve :

- L'asthme et l'asthme d'effort : traités par des glucocorticoïdes inhalés. Parmi les sportifs les plus concernés on aura ceux exposés à des allergènes. Ce sont les cyclistes (pollens, pollution atmosphérique), les nageurs (chlore) et les skieurs (froid). Si le sportif est contrôlé positif il devra effectuer des tests démontrant sa gêne respiratoire et justifiant son traitement.
- Rhinites allergiques : Le traitement est le plus souvent administré par voie nasale avec parfois un collyre ou un antihistaminique associé.
- Pathologies atopiques : Les dermocorticoïdes sont utilisés dans le traitement de l'eczéma de contact, de dermatites atopiques ainsi que dans d'autres troubles cutanés.
- Blessures et pathologies traumatiques : Ils sont utilisés pour traiter des lésions aiguës ou chroniques telles des lésions tendineuses, arthropathies...

3. Expérimentations.

a. Etudes chez l'homme. [43], [44], [45]

Trois études ont été réalisées chez l'homme.

La première a montré que l'administration de 4,5 ou 13,5 mg de dexaméthasone pendant quatre jours à des sujets modérément entraînés n'induisait pas d'effet notable sur la capacité maximale aérobie (VO_2 max) par rapport au groupe placebo. Au contraire, il a été noté un effet bradycardisant de la dexaméthasone, ce qui dénote plutôt un effet indésirable car un des facteurs qui conditionne VO_2 max est le débit cardiaque.

Dans le travail de Pétrides et al., les sujets ont réalisé une série de dix exercices sous maximaux brefs (10 fois 30 secondes à 90 % VO_2 max). La prise de 4 mg de dexaméthasone quatre heures avant l'exercice n'a pas modifié la consommation d'oxygène ni la réponse métabolique à l'exercice.

Enfin, Del Corral et al. ont montré que si on bloquait, par la prise préalable de Métopirone, l'augmentation de cortisol induite par deux heures d'exercice à 60 % VO_2 max (la cortisolémie n'est pas indosable mais elle reste dans des valeurs basses de l'ordre de 150 nmol/l, alors que dans la situation d'exercice sans Métopirone, elle atteint 650 nmol/l), on observait une diminution significative de la lipolyse, de la cétogenèse et de la protéolyse. En revanche, la glycémie restait maintenue dans une fourchette normale grâce à la diminution de l'insuline et à l'augmentation des hormones de la contre-régulation (GH, glucagon, catécholamines). Par rapport au groupe témoin, il n'y avait aucune différence de fréquence cardiaque, pression artérielle, scores de fatigue ni dans la capacité à réaliser un exercice de ce type.

Ces résultats ne signifient pas que les glucocorticoïdes n'ont pas d'effet sur la performance. Car, dans ces études, l'effet sur la performance a été apprécié soit sur la VO₂ max (durée maximale 10–12 minutes) ou sur une faible série d'exercices sous-maximaux mais dans aucun cas lors d'une épreuve d'endurance prolongée menée jusqu'à épuisement ni sur une série d'exercices brefs et maximaux où la perception de la douleur et de la fatigue peut probablement être atténuée par la prise de glucocorticoïdes.

En effet, certaines propriétés pharmacologiques des glucocorticoïdes laissent supposer que ceux-ci pourraient améliorer la performance et expliquer leur utilisation dans le milieu sportif. Les effets psychostimulants exercés par l'intermédiaire des récepteurs aux glucocorticoïdes cérébraux permettraient de réduire les effets centraux de la fatigue, les effets anti-inflammatoires et antalgiques limiteraient les sensations douloureuses musculaires à l'effort et permettraient de repousser le seuil de fatigue ; les effets métaboliques induisent une augmentation des stocks de glycogène musculaire et facilitent la lipolyse et la glycolyse induites par les catécholamines et la GH, permettant ainsi une meilleure utilisation de substrats énergétiques par le muscle au cours de l'exercice.

b. Etude chez l'animal. [46], [47]

Les travaux menés en expérimentation animale mettent en évidence des effets des glucocorticoïdes sur la performance. Ainsi, des rats ayant un accès volontaire à une roue d'activité augmentent de façon très significative leur activité dans la roue (en nombre de km courus par 24 heures) quand on leur injecte en sous-cutané de la corticostérone (l'analogue du cortisol chez le rat). En plus de cet effet stimulant de la corticostérone en aigu, l'administration de doses croissantes de corticostérone (par implantation de capsules délivrant de façon continue pendant dix jours de la corticostérone à doses constantes) chez des rats préalablement surrénalectomisés augmente de façon dose-dépendante l'activité de course dans la roue de ces mêmes rats. Ces résultats montrent que les glucocorticoïdes ont à la fois un effet stimulant en aigu (injection de corticostérone) et en chronique (implantation sous-cutanée de capsules délivrant de façon continue de la corticostérone) sur l'activité de course des rats. Cet effet serait lié à une stimulation de la production de dopamine au niveau du nucleus accumbens (mais aussi à l'activation d'autres régions du cerveau impliquées dans l'activité motrice).

Sur le plan métabolique, la dexaméthasone augmente la néoglycogénèse musculaire après un exercice musculaire (alors que le stockage de glycogène est moindre au repos par rapport aux rats du groupe placebo, du fait de l'insulinorésistance induite par la dexaméthasone). Cette synthèse accrue de glycogène en post-exercice favorise la récupération métabolique et est un facteur impliqué dans la performance.

Tous ces éléments concourent à supporter l'hypothèse d'un effet ergogène (capable d'augmenter l'activité musculaire) des glucocorticoïdes chez l'animal et renforcent la probabilité d'un effet positif des glucocorticoïdes sur la performance chez l'homme. En revanche, les risques pour la santé des sportifs utilisant les glucocorticoïdes sont bien démontrés.

4. Effets recherchés en tant que dopant.

Les effets recherchés par les utilisateurs de glucocorticoïdes sont essentiellement : l'euphorie, la stimulation psychique, le recul du seuil de fatigue avec augmentation de l'endurance, action anti-inflammatoire et antalgique. Ces propriétés recherchées ont conduit l'Agence Mondiale Antidopage (AMA) à interdire l'administration par voie générale de l'ensemble des glucocorticoïdes.

a. Amélioration de la performance. [33], [48], [49]

Si la prise de glucocorticoïdes par les sportifs, bien qu'interdite par administration systémique, semble relativement fréquente, il n'existe à l'heure actuelle que peu de travaux scientifiques étudiant les éventuels effets ergogéniques liés à la prise de ces substances. C'est pourquoi Arlettaz A. s'est intéressé tout d'abord aux effets d'une prise aiguë de glucocorticoïdes sur la performance lors d'un exercice sous-maximal intense. Aucune amélioration de performance n'a été observée. Par la suite, il a étudié les effets d'une prise aiguë de glucocorticoïdes sur l'utilisation des substrats énergétiques au cours d'un exercice sous-maximal, ce travail ayant mis en évidence une augmentation de l'oxydation des lipides sous corticoïdes. Enfin, sa troisième étude a montré qu'une prise de courte durée de glucocorticoïdes (60mg de prednisolone sur 7 jours) améliore significativement la performance lors d'un exercice sous-maximal en modifiant parallèlement un grand nombre de paramètres métaboliques et hormonaux (augmentation du glucose, insuline et des lactates, baisse ACTH et DHEA). A la vue de ces résultats, il apparaît clairement qu'une prise thérapeutique de courte durée de glucocorticoïdes peut être utilisée à visée dopante par les sportifs.

b. Optimisation du métabolisme glucidique. [33], [25], [48], [49]

L'administration de glucocorticoïdes induit donc une hyperglycémie avec augmentation de la réserve hépatique du glycogène. Par ailleurs, ils ont le pouvoir d'activer la voie de la néoglycogénèse en fabricant des glucides à partir de protéines de structure (effet catabolique) et d'accroître la mobilisation des acides gras. L'ensemble de ces actions concourt à améliorer l'apport énergétique au cours d'un exercice intense et prolongé. Ils vont permettre d'effectuer un effort intense durant une période plus longue en repoussant le seuil de fatigue par une mobilisation énergétique optimale. Ils évitent l'hypoglycémie pendant l'effort et permettent aussi une récupération plus rapide en reconstituant plus rapidement le stock de glycogène qui a été utilisé pendant l'effort.

c. Effet stimulant. [25]

Enfin, les glucocorticoïdes ont des effets anti-inflammatoires, antalgiques, stimulants et euphorisants qui vont permettre de résister plus longtemps à des efforts intenses. Ils permettent d'effectuer un effort même si on est blessé en inhibant cette douleur. Ils augmentent la tolérance à la douleur. Le cerveau est riche en récepteurs aux glucocorticoïdes et comme ce sont des hormones lipophiles, elles passent facilement la barrière hémato-encéphalique. Elles vont agir sur les régions préfrontales et limbiques (gyrus parahippocampique, hippocampe...).

II. LES RISQUES.

A. Pour la santé.

Les risques pour la santé dus au dopage sont en rapport avec les effets indésirables observés en thérapeutique. En effet, les complications liées à la prise de glucocorticoïdes en thérapeutique et de façon prolongée sont bien démontrées (Cf page 49). Les conséquences plus fréquentes sont : osseuses (ostéoporose), métaboliques, vasculaires (hypertension artérielle, risque d'athérosclérose). Enfin, des cas de pharmacodépendance aux glucocorticoïdes ont été rapportés. Mais à côté de ces effets classiques, d'autres complications apparaissent chez les dopés.

1. Troubles vasculaires. [50], [51], [52]

La prise de prednisone (0,5 mg/kg/jour) pendant six jours chez des sujets jeunes en bonne santé s'accompagne d'une diminution de 25 % du débit vasculaire de la jambe. Ces résultats rejoignent ceux d'un travail chez le porc qui avait montré qu'une prise unique à doses pharmacologiques de prednisone induisait une diminution importante du flux sanguin au niveau des muscles, de la peau et de l'os (région de la hanche). De plus, il s'agissait d'un effet rapide des glucocorticoïdes puisque cette réduction était mise en évidence en moins d'une heure et persistait au moins 24 heures après la prise, suggérant qu'il s'agit d'effets non génomiques des glucocorticoïdes. L'hypothèse d'une diminution de la relaxation endothéliale NO-dépendante sous l'action des glucocorticoïdes est la plus probable. Iuchi et ses collègues ont précisé le rôle des radicaux libres dans ce phénomène et leur lien avec les glucocorticoïdes.

Quand on crée une hyperhémie transitoire en réaction à une obturation du débit sanguin de l'avant-bras par mise en place d'un garrot (brassard gonflé à 250 mmHg pendant cinq minutes), on observe chez les sujets sains, à la levée du garrot, une augmentation du débit sanguin de l'avant-bras qui est rendue possible par une vasodilatation de l'endothélium vasculaire NO-dépendante. Quand on fait cette mesure chez des sujets traités par glucocorticoïdes, on note une diminution de 43 %. Les mêmes auteurs ont montré sur des cellules endothéliales en culture que les glucocorticoïdes induisaient de façon dose-dépendante une augmentation de la production de radicaux libres. Les radicaux libres diminuent la disponibilité en NO induisant une dysfonction endothéliale qui peut conduire à l'HTA et à l'athérosclérose, complications cardiovasculaires majeures liées à l'excès de glucocorticoïdes.

Cette production augmentée de radicaux libres sous l'action des glucocorticoïdes provient de la chaîne de transfert d'électrons mitochondriale, suggérant un dysfonctionnement mitochondrial. Il a été montré chez le rat qu'une augmentation prolongée de la sécrétion de corticostérone liée à des stress répétés induisait une diminution du nombre de mitochondries musculaires et qu'il existait une courbe dose-réponse entre la concentration plasmatique de corticostérone et le nombre de mitochondries musculaires. D'autres études avaient montré dans les années 1970–1980 que les glucocorticoïdes de synthèse à doses pharmacologiques induisaient une diminution du nombre de mitochondries musculaires. Cela soulève la question des effets sur le métabolisme mitochondrial musculaire du dopage par glucocorticoïde de synthèse.

2. Troubles glucidiques. [55], [56], [57]

Un autre travail mérite réflexion. La réponse à un stress se fait en 3 phases :

- Une phase d'alerte faisant intervenir les catécholamines synthétisées par la médullosurrénale (adrénaline, noradrénaline) et visant à protéger l'organisme.
- Une phase de résistance faisant intervenir la zone fasciculée et donc les glucocorticoïdes avec tous les effets que l'on leur connaît notamment l'hyperglycémie.
- Une phase d'épuisement, elle apparaît en cas de stress chronique et bascule le sujet dans la pathologie. (HTA, épuisement des ressources...). En effet, l'organisme est désadapté et il n'y a plus d'homéostasie.

Plusieurs études ont montré qu'augmenter la cortisolémie (par perfusion de cortisol ou d'ACTH) à des valeurs de stress (880 et 1100 nmol/l) induisait une diminution de la réponse des hormones hyperglycémiantes (adrénaline, noradrénaline, glucagon) et donc de la production hépatique de glucose à une hypoglycémie subséquente (induite pharmacologiquement). Lors d'exercices en endurance prolongés (plusieurs heures), la glycémie diminue de façon significative (mais sans atteindre chez un sujet en bonne santé des chiffres en dessous de 0,7 à 0,6 g/l, en règle générale, bien que quelques cas d'hypoglycémie vraie aient pu être décrits après un marathon ou un ultramarathon). Dans le cas d'épreuves sportives prolongées et répétées sur plusieurs jours (course cycliste, marathon des sables, raids...), ces troubles de la contre-régulation glycémique pourraient aussi expliquer certains malaises, « coups de pompe », diminution de performances inexplicables pouvant conduire à l'abandon de l'épreuve chez des sportifs ayant utilisé des glucocorticoïdes à doses pharmacologiques le jour précédent. L'organisme qui a été exposé à des efforts intenses et répétés semblables à un stress chronique finit par se retrouver dans un état d'épuisement où tout son équilibre physiologique est perturbé.

3. Atrophie cérébrale. [56], [57], [58]

Enfin, un travail récent montre les conséquences d'un hypercorticisme prolongé (syndrome de Cushing) sur le volume cérébral (TDM [tomodensitométrie de masse], IRM [imagerie à résonance magnétique]) avec une perte de volume cérébral significative dans 86 % des cas. Il avait déjà été rapporté une atrophie cérébrale de 10 % dans une population de sujets jeunes recevant des doses pharmacologiques de glucocorticoïdes. De même, chez les enfants traités pour une hyperplasie congénitale des surrénales par des doses faiblement supraphysiologiques de glucocorticoïdes, une augmentation de la prévalence de l'atrophie du lobe temporal (IRM) a été retrouvée. D'autres études avaient démontré un possible lien entre une augmentation de l'activité de l'axe corticotrope et l'atrophie cérébrale dans le contexte de l'alcoolisme, de la dépression ou du stress. On ne peut bien entendu pas comparer l'hypercorticisme exogène « ponctuel » induit par la prise de glucocorticoïdes chez le sportif, que cette prise soit justifiée médicalement ou utilisée par le sportif à des fins ergogènes, à l'hypercorticisme observé lors des syndromes de Cushing. D'autant plus qu'il est important de souligner qu'un sujet entraîné en bonne santé (et sans signe de surentraînement) ne présente pas d'hyperactivité corticotrope. En d'autres termes, un sportif entraîné présente au repos une sécrétion de cortisol sur 24 heures normale avec un rythme nyctéméral de la sécrétion du cortisol respecté. Cependant, on peut se poser la question de l'effet à long terme sur les fonctions cérébrales (apprentissage, mémoire) de la prise répétée de glucocorticoïdes à des fins de dopage comme cela est observé dans certaines disciplines sportives.

4. Insuffisance surrénalienne. [59], [60], 61], [62]

En plus des effets chroniques, une complication importante menaçant le pronostic vital peut survenir à l'arrêt de la prise de corticoïdes : l'insuffisance surrénalienne aiguë. Ce risque existe et n'est pas anecdotique. Lors du suivi longitudinal des cyclistes élités de la Fédération française de cyclisme, il a été mis en évidence la présence d'un nombre non négligeable d'insuffisances surrénaliennes vraies (cortisol indosable, absence de réponse au synacthène analogue synthétique de l'ACTH). Ainsi, sur 475 cyclistes élités suivis entre janvier et juillet 2001, 28 sur 475 soit 6 % avaient des cortisolémies basses. Plus grave, sur les 28 cyclistes, 15 sujets ont accepté la réalisation d'un test au synacthène afin d'apprécier la profondeur de l'insuffisance surrénalienne, 8 coureurs avaient une insuffisance surrénalienne vraie (cortisol bas et non stimuable par le synacthène).

Les effets de l'administration chronique de corticoïdes sur la production endogène de cortisol sont connus. C'est ce qui justifie le maintien des glucocorticoïdes sur la liste des produits interdits. Cette suppression de production de corticoïdes endogènes a été documentée pour de petites doses de corticoïdes administrés. Ainsi, Henzen et al. ont mis en évidence une insuffisance surrénalienne chez 45 % des sujets qui avaient reçu une corticothérapie courte (< 1 mois) par voie générale à des doses supérieures ou égales à 25 mg d'équivalent prednisone. Broide et al. et Kannisto et al. ont trouvé respectivement 25 et 35 % d'insuffisances surrénaliennes frustes chez des enfants asthmatiques traités par corticoïdes inhalés. La durée de freination de l'axe hypothalamohypophysosurrénalien varie de deux à quatre semaines pour des doses équivalentes à 25 mg d'équivalent prednisone (doses faibles) mais peut atteindre plusieurs mois. Une insuffisance corticosurrénalienne se traduit par une faiblesse, fatigue, inappétence, perte sodée, hypoglycémie, douleurs abdominales, hypotension orthostatique, arthralgies, voire même une crise addisonienne avec collapsus circulatoire.

Le plus souvent le dysfonctionnement de l'axe corticotrope est infraclinique et pourrait expliquer certaines diminutions de performance qui passent inaperçues chez un sportif de haut niveau avec des charges d'entraînement et/ou de compétitions importantes. Mais, en cas de stress surajouté (infection, traumatisme nécessitant une intervention chirurgicale...), il existe un vrai risque d'insuffisance surrénalienne aiguë avec mise en jeu du pronostic vital.

5. Ruptures tendineuses. [25]

Elles sont plus fréquentes en cas d'injections locales qu'avec la corticothérapie par voie générale. Elles peuvent se produire en particulier lors de l'utilisation intra-articulaire (qui n'est pas une voie interdite) de glucocorticoïdes si l'injection est réalisée directement dans un tendon.

6. Dépendance. [63]

Les glucocorticoïdes induisent la production de dopamine, neuromédiateur impliqué notamment dans le plaisir. Les glucocorticoïdes facilitent l'effort et sont des stimulants. Ils provoquent une certaine euphorie qui peut donner au sujet une envie de renouveler l'expérience. Ainsi, plus il va y avoir recours plus il va en avoir envie. C'est comme une drogue avec un effet dose dépendant. Il va y avoir des effets psychologiques et aussi physiques. Si le sportif utilise ces substances et qu'il observe une amélioration de ses capacités et/ou de ses résultats, il ne va pas pouvoir s'en passer car sans ça il aura la certitude d'être moins performant. Cependant chaque individu est différent, et chacun aura sa propre vulnérabilité et ainsi qu'une réponse qui lui est propre.

La poursuite de la prise de glucocorticoïdes par le sportif malgré les risques d'effets indésirables, de dépendance, alors que son traitement devrait être fini ou qu'il n'en a pas besoin, ou encore si dans des cas extrêmes il a recours à des détournements d'ordonnances sont des comportements à risques et des arguments pour diagnostiquer cette pharmacodépendance et en caractériser sa gravité.

Les glucocorticoïdes induisent un effet de renforcement positif et favorisent la rechute de la cocaïnomanie : cet effet serait lié à l'interaction des glucocorticoïdes avec les projections dopaminergiques sur le nucleus accumbens. Chez l'homme, l'administration aiguë de cortisol déclenche du « craving » (besoin impérieux) chez les dépendants à la cocaïne : c'est un facteur de stress qui peut favoriser les pharmacodépendances à plusieurs substances.

Les risques de dépendance aux glucocorticoïdes ont déjà été décrits lors de corticothérapie de longue durée ou à forte dose. Le syndrome de sevrage aux glucocorticoïdes incluse : anxiété, dépression, apathie, agitation, et épisodes psychotiques brefs d'où leur contre indication.

7. Cancers. [64], [65]

Aucun lien n'a pu être établi entre un dopage aux glucocorticoïdes et le développement d'un cancer. Cependant on observe que beaucoup de sportifs de haut niveau ont développé un cancer.

Le cancer du testicule est le plus fréquent des cancers chez l'homme entre 15 et 35 ans. Cependant il ne représente que 1% des cancers et c'est le plus représenté chez les sportifs masculins...

D'une manière générale et indépendamment du produit dopant utilisé, on peut se poser la question : est-ce que le dopage favorise l'apparition de cancers ? Et notamment celui du foie ? Il est l'organe de détoxification majeur. Donc si on se dope et surtout si on prend un cocktail de produits, le foie aura plus de travail à fournir, il risquera d'être saturé. Travaillera-t-il moins bien ? Y aura-t-il production de métabolites toxiques ? Y-aura-t-il un risque d'hépatocarcinome ?

Patrick LAURE médecin lors d'une interview à libération en 2009 déclaré :

« On a montré des liens entre la prise prolongée et à forte dose de stéroïdes anabolisants et le cancer du foie, voire du colon. D'autres cas suggèrent que la testostérone à forte dose et prise par voie orale favorise le cancer de la prostate. » Les anabolisants stimulent la reproduction de toutes les cellules et donc des cellules cancéreuses.

Le risque de cancers sera sûrement plus élevé si le nombre de produits dopants pris est élevé.

B. Pour le sport de façon générale.

1. Pour le sportif.

a. Qui sanctionne ? [66], [67]

D'après les articles L. 230-2 et L. 230-3 du code du sport la notion de sportif détermine les obligations auxquelles sont soumis les sportifs en matière de lutte contre le dopage. Pour être un sportif au sens du code du sport, il faut participer ou se préparer à une manifestation sportive nationale ou internationale.

Les articles L. 232-9 et L. 232-17 du code du sport définissent ce qui est interdit à un sportif, c'est-à-dire : de détenir ou d'utiliser, ou de tenter de le faire, des substances ou méthodes interdites. Cette interdiction ne s'applique pas aux sportifs détenteurs d'une ordonnance ou d'un autre document attestant d'une « raison médicale justifiée ».

L'utilisation d'une substance interdite peut être légale si le sportif est détenteur d'une « autorisation d'usage à des fins thérapeutiques ».

Il est interdit de se soustraire, de tenter de le faire, de refuser de se soumettre aux contrôles, ainsi que de ne pas se soumettre aux obligations en matière de localisation des sportifs.

S'il a commis un agissement interdit le sportif licencié encourt des sanctions disciplinaires, qui sont infligées par l'organe disciplinaire dopage de première instance de la fédération dont il relève, et, en appel, par l'organe disciplinaire dopage fédéral d'appel. Si l'organe disciplinaire fédéral dopage de première instance n'a pas statué dans le délai de 10 semaines l'affaire est transmise à l'organe d'appel qui doit statuer dans les 4 mois.

En cas de carence de l'organe disciplinaire dopage fédéral, l'Agence française de lutte contre le dopage s'autosaisit dès l'expiration de ces délais. Elle peut également aggraver la sanction prononcée par la fédération sportive.

Le sportif non licencié est susceptible de se voir infliger des sanctions dopage par l'Agence française contre le dopage.

L'Agence française de lutte contre le dopage peut réformer, soit sur saisine des parties, soit par auto saisine, les sanctions dopage infligées par l'organe disciplinaire dopage fédéral : dans ce cas, elle se prononce dans les 2 mois de la réception du dossier complet. Elle peut également décider l'extension d'une sanction disciplinaire dopage fédérale.

La sanction infligée par un organe disciplinaire dopage fédéral est susceptible de recours devant le tribunal administratif territorialement compétent, dans les délais de recours contentieux, qu'elle fasse ou non l'objet d'une saisine de l'Agence française de lutte contre le dopage.

La sanction infligée par l'Agence française de lutte contre le dopage est susceptible de recours devant le Conseil d'Etat, dans les délais de recours contentieux.

Au niveau international, les fédérations internationales sont compétentes pour les sanctions relatives à des contrôles en compétitions internationales ou des contrôles inopinés sur son groupe-cible. La sanction ne peut alors faire l'objet d'un appel qu'auprès du Tribunal Arbitral du Sport (TAS), conformément à l'article 13.2.1 du code mondial.

Le Tribunal arbitral du sport de Lausanne (TAS) est une juridiction privée indépendante des ordres juridiques nationaux qui fait office de juridiction suprême pour le sport mondial. Le CMA confie une compétence d'appel exclusive au TAS pour les sportifs de niveau international. Les sentences du TAS ne sont pas susceptibles d'appel, sauf, dans des cas très limités, devant le tribunal fédéral suisse. La compétence d'appel du TAS vaut pour les sanctions prononcées par les fédérations internationales, mais aussi pour celles prononcées par les fédérations nationales pour le compte de la fédération internationale suite à un contrôle positif lors d'une compétition internationale.

b. Quelles sanctions ? [66], [67]

Lorsqu'une analyse d'échantillons fait apparaître la présence d'une substance interdite en l'absence d'autorisation d'usage à des fins thérapeutiques, une procédure de sanctions du sportif est engagée par l'autorité antidopage. Cependant, il convient de rappeler que le contrôle positif n'est pas le seul fondement sur lequel une violation des règles antidopage peut être constatée et sanctionnée : il peut également s'agir d'un manquement (répété) à l'obligation de localisation ou encore d'un faisceau de preuves matérielles (témoignages, preuves de détention de produits, etc.) non analytiques.

Le règlement disciplinaire concernant le dopage des fédérations sportives s'appuie sur les articles 36 à 39.

L'échelle des sanctions peut aller de l'avertissement, à la suspension temporaire ou définitive de participer aux manifestations sportives nationales ou internationales, avec ou non retrait provisoire de la licence et/ ou radiation.

Article 36 :

« Sans préjudice des sanctions pénales éventuellement encourues en application de la section 6 du chapitre II du titre III du livre II du code du sport, les sanctions applicables à l'encontre des licenciés en cas d'infraction aux articles L. 232-9, L. 232-10, L. 232-15, L. 232-17 du code du sport sont des sanctions disciplinaires choisies parmi les mesures ci-après :

- 1° Un avertissement
- 2° Une interdiction temporaire ou définitive de participer aux manifestations mentionnées au 1° de l'article L. 230-3 du code du sport
- 3° Une interdiction temporaire ou définitive de participer directement ou indirectement à l'organisation et au déroulement des compétitions et manifestations sportives mentionnées au 1° de l'article L. 230-3 du code du sport et aux entraînements y préparant
- 4° Une interdiction temporaire ou définitive d'exercer les fonctions définies à l'article L. 212-1 du code du sport
- 5° Le retrait provisoire de la licence
- 6° La radiation. »

Le barème des sanctions est fixé par le Code mondial antidopage auquel le règlement disciplinaire dopage fédéral renvoie dans son article 39. S'il est avéré qu'il était positif lors de compétitions qu'il a remportées, il devra restituer ces trophées qui seront annulés.

Concernant les sanctions pénales (article L. 232-26 – §1), elles ne concernent que la détention de substances et de méthodes interdites et non l'utilisation des substances et méthodes interdites. Leur détention est punie d'un an d'emprisonnement et de 3 750€ d'amende.

Ces sanctions ne s'appliquent pas aux sportifs détenteurs d'une ordonnance ou d'un autre document attestant d'une « raison médicale justifiée ».

Chaque année l'AMA met à jour et à disposition la liste des substances et méthodes dont la détention par le sportif est interdite en application de l'article L. 232-26 du code du sport.

Lorsqu'un sportif professionnel se retrouve sanctionné pour dopage par les organismes compétents, c'est son métier qui est mis en jeu et donc ces sources de revenus mais également sa vie personnelle. Au delà de ces sanctions administratives, il va être confronté au regard de son entourage qui sera différent et également à celui des personnes extérieures et du public. Il se sentira constamment jugé.

A tout ceci peuvent s'ajouter des sanctions prises par le club auquel appartient l'athlète. On peut imaginer des sanctions indépendantes de celles prises par la fédération et qui ne dépendent que du club pouvant aller de la retenue sur salaire à la rupture de contrat ou à son non renouvellement.

Le fait d'être contrôlé positif peut avoir des conséquences importantes que n'avait pas mesurées le sportif. Il peut se retrouver seul, sans salaire, sans effectuer son sport qu'il aime et qui représente une grande partie de sa vie et le jour où il aura fini de purger sa sanction des doutes planeront. Est-il propre ? Ne s'est-il pas encore dopé ?

2. Pour son club.

Le fait qu'un licencié d'un club se soit dopé va lui être péjoratif. A chaque fois que l'on parlera du dopage de cet individu, il y aura un lien avec le club auquel il est ou était licencié. Ceci sera d'autant plus important en fonction du sport concerné, de sa médiatisation et de son importance dans la société actuelle. Cela fera une mauvaise image pour le club.

Il se pourrait qu'ensuite, le club ait du mal à recruter d'autres sportifs car son image sera ternie. Des familles qui souhaitent inscrire leurs enfants dans ce club se tourneront du coup vers d'autres associations plutôt que celle-ci. Il en est de même pour les professionnels qui ne voudront pas appartenir à un club qui a une mauvaise réputation où il y a eu des affaires de dopage. Le président du club devra également peut être se séparer du personnel qui encadrerait le sportif en question et qui aurait pu avoir une implication dans le dopage de celui-ci. Si le club connaissait l'agissement du sportif et s'il n'a rien fait, il sera également jugé. Des sanctions seront alors prises à son égard pouvant aller de l'avertissement jusqu'à des sanctions financières. Dans des cas extrêmes s'il y a établissement d'un lien entre le sportif, ses entraîneurs et son club, la justice peut se mêler de l'affaire. Des sanctions pénales seront alors prises pouvant aller de simples amendes à de la prison ferme par exemple s'il y a détention et/ou trafic de substances dopantes.

Si le club est entaché d'affaires de dopage ses partenaires et sponsors peuvent diminuer leur partenariat ou même l'annuler. Ceci aura des conséquences très négatives, puisqu'ils représentent une des sources de revenus majeurs permettant de rémunérer les salariés et joueurs. Il en est de même pour la ville où se trouve le club qui le soutien par le biais de subventions.

Il est donc dans l'intérêt du sportif et du club qu'il ne se dope pas et que ce dernier assure un encadrement sain et un bon suivi.

3. Pour son sport.

En se dopant un sportif véhicule une mauvaise image de lui, qui va avoir des répercussions sur lui, son entourage, son club mais également pour la discipline qu'il pratique. En effet plus un sport est concerné par des cas de dopage plus il sera mal vu. Ceci est d'autant plus vrai de nos jours avec les médias et les réseaux sociaux qui relatent rapidement et fréquemment toutes les informations. De moins en moins de gens voudront se licencier dans ce sport où il y a eu beaucoup de cas positifs. On pourrait croire que dans ce sport il n'y a que des dopés ou encore que pour percer il faut obligatoirement avoir recours à des substances ou procédés interdits. Il peut en résulter une diminution du nombre de licenciés et de l'engouement pour ce sport.

Par exemple en 1998 la Fédération Française de Cyclisme sur Route comptait 78 000 licenciés et après l'affaire Festina en 1999, elle ne comptera plus que 70 000 licenciés au début des années 2000. D'ailleurs dans les années qui suivirent, la FFCR ne dépassera plus les 71 000 licenciés depuis cette affaire de dopage. Ceci est un exemple concret que le dopage nuit à l'image du sport qu'il touche et à son développement.

A l'inverse à la suite du titre de champion du monde de l'équipe de France de football en 1998 et du titre de vice champion du monde de l'équipe de France de rugby en 2011, ces deux disciplines ont vu leur nombre de licenciés considérablement augmenter l'année qui suivie ces compétitions.

III. LES MOYENS DE LUTTE ANTI-DOPAGE.

A. Dépistage.

1. Définition. [68]

Le dépistage du dopage est basé sur la mise en évidence dans l'organisme des substances interdites ou de leurs métabolites. Ces éléments peuvent être mis en évidence ou recherchés dans le sang, l'urine ou bien les cheveux. On recherche directement les produits interdits, c'est donc une méthode de dépistage direct.

Dans le dépistage, on peut aussi avoir recours à des méthodes indirectes. Elles sont basées sur l'observation de paramètres biologiques dont les variations anormales sont liées à la prise d'une substance ou d'une classe de substances. On a souvent recours à ces méthodes lorsque pour une substance donnée comme par exemple l'insuline, il n'existe pas de méthode de dépistage direct.

Les glucocorticoïdes sont naturellement présents dans l'organisme. La difficulté réside dans le fait de différencier les glucocorticoïdes endogènes des glucocorticoïdes naturels ou synthétiques administrés à visée dopante.

2. Déroulement d'un contrôle antidopage. [69]

Les organisations antidopage ainsi que les fédérations pour assurer un sport sain, une compétition équitable et garantir la santé des sportifs ont la responsabilité de mettre en œuvre les contrôles. Ces contrôles sont basés sur la détection de toutes substances ou de toutes méthodes interdites. Les préleveurs chargés des contrôles antidopage sont des personnes agréées par l'AFLD et assermentées par le tribunal de grande instance de leur lieu de résidence. Pour procéder à un contrôle antidopage, ils disposent d'un ordre de mission délivré par l'AFLD ou, par délégation, par une Direction Régionale de la Jeunesse, des Sports et de la Cohésion Sociale (DRJSCS). Tout sportif est susceptible d'être contrôlé soit lors d'une compétition nationale, régionale ou départementale, soit lors d'un entraînement préparant une compétition. Le sportif contrôlé est choisi soit par désignation, soit en fonction de son classement dans la compétition soit par tirage au sort. On lui fournit une notification individuelle à contresigner attestant qu'il a participé au contrôle. Les contrôles s'effectuent dans une salle à part où ne se trouvent que les personnes concernées. L'athlète a l'obligation de se présenter à la salle de contrôle, sous peine de sanctions dans le cas contraire. Le recueil des prélèvements (urinaires ou sanguins) est effectué par un médecin agréé et assermenté. Pour éviter toute fraude, le recueil du prélèvement (urine, sang...) se déroule à la vue du médecin. Pour un prélèvement urinaire, il faut un minimum de volume total de 100ml pour permettre la détection. Les échantillons sont recueillis dans un flacon qui sera réparti en 2 flacons scellés en la présence du sportif et codés permettant l'obtention d'un échantillon A et d'un échantillon B. Un procès verbal (Cf annexe 1), comprenant le code des flacons ainsi que les renseignements fournis par le sportif, est rédigé par le médecin et signé par les 2 parties. Le sportif gardera une copie et le médecin l'original. Enfin, les échantillons sont transmis à un laboratoire accrédité. La recherche des substances se fait sur l'échantillon A, l'échantillon B étant conservé dans le cas d'une éventuelle demande de contre expertise.

Les délais de rendu des résultats sont aléatoires et varient en fonction de la nature de la compétition (les épreuves internationales sont traitées prioritairement, puis celles de niveau national, etc.) et de la charge de travail du laboratoire. En général, il faut prévoir de trois à cinq semaines à partir de la date du contrôle antidopage pour que le rapport d'analyse soit disponible. Selon le troisième alinéa de l'article L. 232-65 du code du sport:

« Seul le résultat d'analyse positif est notifié au sportif contrôlé et, le cas échéant, à la ou aux personnes investies de l'autorité parentale ou au représentant légal par la fédération ou, lorsque le sportif n'est pas titulaire d'une licence, par l'agence. Le sportif contrôlé peut demander par écrit à la fédération, ou à l'agence lorsqu'il n'est pas licencié, la notification du résultat de l'analyse lorsque celui-ci est négatif. Lorsqu'une des personnes mentionnées au 2° de l'article L. 232-13 demande que l'agence diligente un contrôle, l'agence informe ces personnes de la présence d'une substance interdite dans les prélèvements qu'elle a effectués, ainsi que des décisions éventuellement prises. »

Lorsque l'analyse de l'échantillon a révélé la présence d'au moins une substance ou méthodes interdites (contrôle dit « positif »), la fédération (si le sportif est licencié auprès de cette fédération française) ou l'AFLD (s'il n'est pas licencié) lui fera parvenir une lettre, l'informant des griefs retenus à son encontre et de ses droits.

Lorsque l'analyse de vos échantillons n'a révélé la présence d'aucune substance ou méthode interdites (contrôle dit « négatif »), le sportif a la possibilité de demander, par écrit, qu'une copie du rapport d'analyse lui soit communiqué. La demande devra alors être adressée :

- A la fédération française concernée, si le sportif est licencié
- A l'AFLD, s'il ne l'est pas.

3. Techniques de dépistage utilisées par les laboratoires d'analyses.

a. La chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC). [70], [71], [72]

Dans le passé pour rechercher la présence de corticoïdes de synthèse dans l'urine, on utilisait la chromatographie en phase gazeuse mais cette méthode donnait beaucoup de dérivés. Un même produit pouvait se retrouver séparé en plusieurs composés, donc il y avait beaucoup de dérivés à analyser aboutissant parfois à un même produit de base. Les problèmes de spécificité et de sensibilité de cette technique, ont conduit à la mise en place d'un nouveau procédé : la chromatographie liquide à haute performance couplée à la spectrométrie de masse triple quadripôle.

La chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC, high performance liquid chromatography) est une technique fréquemment utilisée en chimie analytique. Elle permet de séparer des substances aux propriétés physico-chimiques très variées (polaire, apolaire, de pH basique ou acide, à haut et bas poids moléculaire)

Un faible volume de l'échantillon à analyser (quelques μl) est injecté dans un flux de phase mobile. L'échantillon est alors entraîné dans la colonne analytique où des interactions chimiques ou physiques avec la phase stationnaire prendront place. Les différentes substances présentes dans l'échantillon résideront plus ou moins longtemps à l'intérieur de la colonne et élueront (sortiront) de celle-ci après un temps propre à chaque substance (appelé temps de rétention). L'utilisation de débit relativement élevé (0.1 ml/min – 2-3 ml/min) à travers des colonnes analytiques remplies de particules de granulométrie comprise entre 2 –5 μm va produire une perte de charge de plusieurs dizaines voir centaines de bar. Sous ces conditions, la vitesse linéaire est élevée (2-10 mm/s) et la diffusion faible, ce qui permet une augmentation de la résolution (séparation) des composés du mélange.

Les solvants utilisés sont des combinaisons miscibles d'eau et de divers liquides organiques (méthanol, acétonitrile...). L'eau peut contenir divers sels ou tampons. La composition de la phase mobile peut être modifiée au cours de l'analyse, c'est le mode dit "gradient" ou "élution graduée" (en opposition au mode "isocratique", pour lequel la composition de la phase mobile reste la même tout au long de l'analyse). Par exemple, dans le cas d'une phase stationnaire apolaire (aussi nommée phase inverse), en utilisant un mélange eau/méthanol comme phase mobile, les composants les plus hydrophobes sont élués avec une concentration élevée en méthanol alors que les composants plus hydrophiles sont élués préférentiellement avec une concentration faible en méthanol.

Phase normale :

Les colonnes dites de phase normale sont des colonnes dont la phase stationnaire est polaire et acide, l'éluent est apolaire (par ex. hexane). C'est la première phase à avoir été utilisée en HPLC. La phase normale la plus utilisée est à base de gel de silice: à sa surface se trouvent des groupes silanols (-OH). Cette phase sert ainsi principalement à séparer des composés polaires. Dans les années 70 la phase normale a été supplantée par la phase inverse. Depuis peu ce mécanisme de séparation a été remis au goût de jour avec la commercialisation de phase HILIC (hydrophilic interaction chromatography) utilisant un mécanisme proche de la phase normale, particulièrement approprié pour les composés très polaires.

Phase inverse :

La base d'une phase inverse est une phase normale sur laquelle des chaînes alkyles (ou autres selon la polarité recherchée) ont été greffées au niveau des groupes silanols. En général, la phase stationnaire est majoritairement composée de petites particules de silice sur lesquels on a greffé des fonctions chimiques, le plus souvent de chaînes alkyles à 8 ou 18 atomes de carbones. Cette phase est dite "inverse" car de polaire et hydrophile sans chaînes alkyles, elle devient apolaire et hydrophobe avec ces chaînes.

L'appareil est constitué :

- D'une pompe. Cette partie de l'appareil joue un rôle prépondérant dans la technique d'analyse HPLC. En effet, c'est grâce à la pompe que la composition de la phase mobile peut être modulée au cours d'une analyse. Il est possible de combiner jusqu'à 4 solvants différents. La pompe est alors désignée comme pompe quaternaire.
- D'un injecteur. Il est généralement équipé d'une vanne à 6 voies qui permet de transférer le volume d'échantillon dans le flux de la phase mobile. De plus, les échantillons sont stockés sur l'injecteur dans des "tiroirs" permettant un contrôle de la température (entre 5 et 12 °C).
- De colonnes. Les colonnes HPLC sont beaucoup plus courtes que celles utilisées en chromatographie en phase gazeuse. Néanmoins, le format (longueur et diamètre interne) reste très spécifique selon la nature des composés analysés

La chromatographie liquide est couplée à un spectromètre de masse.

b. La spectrométrie de masse. [70], [71], [72], [73]

La spectrométrie de masse (SM ou Mass Spectrometry) utilise le mouvement des ions dans les champs électriques et magnétiques afin de les classer en fonction de leur rapport masse/charge (m/z). Ainsi, la SM est une technique analytique par laquelle les substances chimiques sont identifiées par classement des ions gazeux dans les champs électriques et magnétiques. Les spectromètres de masse à trappe ionique sont les plus utilisés en raison de leurs avantages indéniables en termes de coût et d'encombrement. Les instruments utilisés dans ces études fonctionnent selon le principe que les ions en mouvement peuvent être déviés par des champs électriques et magnétiques. Le dispositif qui réalise cette opération et utilise des moyens électriques pour détecter les ions classés s'appelle un spectromètre de masse. La SM fournit des informations qualitatives et quantitatives sur la composition atomique et moléculaire des matériaux inorganiques et organiques. Les spectromètres de masse sont constitués de quatre parties fondamentales :

- Un système de manipulation destiné à introduire l'échantillon inconnu dans le dispositif.
- Une source d'ions, dans laquelle un faisceau de particules caractéristiques de l'échantillon est produit.
- Un analyseur ou filtre de masse qui sépare les particules en fonction du rapport/charge.
- Un détecteur, dans lequel les composants des ions séparés sont récupérés et caractérisés.

Le spectromètre requiert un passage pour les ions dégagé de toute collision et par conséquent fonctionne dans des conditions de vide. Le système d'introduction d'échantillon est conçu pour une perte minimale de vide. La source d'ions crée des fragments d'ions gazeux en provenance de l'échantillon. Il existe deux types de sources d'ions : les sources en phase gazeuse et les sources de désorption.

La fonction du filtre de masse est de séparer les ions produits dans la source d'ions en fonction de leurs différents rapports masse/charge. Les conceptions de filtre les plus répandus comprennent :

- Les quadripoles ; un champ quadruple est constitué par quatre baguettes parallèles électriquement conductrices. Les voltages appliqués affectent la trajectoire des ions voyageant le long du chemin de vol centré entre les quatre baguettes. Pour des voltages donnés, seuls les ions d'un certain rapport masse/charge seront autorisés à passer à travers le filtre quadruple, tandis que les autres sont emportés comme des molécules non chargées électriquement. En faisant varier les signaux électriques à un quadruple, il est possible de faire varier le parcours du rapport masse/charge transmis. C'est ce qui permet le balayage du spectre. C'est ce modèle de filtre qui est utilisé par les laboratoires d'analyse de l'AFLD.

- La trappe ; il s'agit d'un piège ionique où la préparation, l'analyse et la détection des ions s'effectuent dans un même espace, suivant des séquences temporelles successives. Le piège est constitué de trois électrodes à section hyperbolique : une électrode annulaire encadrée par deux électrodes (d'entrée et de sortie) qui forment les calottes supérieure et inférieure du dispositif. Une tension en radiofréquence combinée ou non à une tension continue est appliquée entre l'électrode centrale et les deux électrodes calottes. Le champ résultant est alors tridimensionnel. Les trajectoires stables des ions, au sein du champ quadripolaire résultant sont tridimensionnelles, en forme de huit et les variations des tensions permettent une sélection et une sortie des ions de la trappe en direction du détecteur.

- L'analyseur de secteur magnétique qui emploie un champ magnétique et qui a pour effet de déplacer les ions dans une voie circulaire de 180, 90 ou 60 degrés. Au départ, les ions sont accélérés dans le tube analyseur de métal. Des ions de différentes masses peuvent être balayés par la fente de sortie en faisant varier la force du champ de l'aimant ou bien le potentiel d'accélération. Les ions passant à travers la fente de sortie tombent sur une électrode collectrice. Il en résulte un courant d'ions, qui est amplifié et enregistré.

- L'analyseur de temps de vol (Time Of Flight, TOF) qui utilise les différences de temps de transit à travers une zone de dérive pour séparer les ions de masses différentes. Les ions provenant de la source d'ions sont accélérés par une impulsion de champ électrique. Les particules accélérées passent ensuite dans un tube dégagé de dérive de champ qui mesure environ un mètre de long.

Le principe essentiel de la spectrométrie de masse de temps de vol consiste à accélérer tous les ions à la même énergie cinétique. Leurs vitesses sont inversement proportionnelles à la racine carrée de leurs masses. Les ions plus légers de grande vitesse arrivent au détecteur plus rapidement que les ions plus lourds à faible vitesse.

Enfin le détecteur mesure l'abondance relative des fragments d'ions de chaque masse. Plusieurs types de détecteurs sont disponibles pour les spectromètres de masse et le plus utilisé est le multiplicateur d'électrons. Des plateaux photographiques enduits d'une émulsion de bromure d'argent constituent un autre type de détecteur, sensible aux ions dégagés de l'énergie.

c. Spectrométrie de masse de rapport isotopique. [74], [75], [76]

La spectrométrie de masse [figure 28] est l'une des techniques les plus performantes pour la caractérisation de structures moléculaires, la détermination de compositions élémentaires, le dosage de molécules dans des matrices complexes et de manière moins répandue, la détermination précise de rapports isotopiques. L'analyse du rapport isotopique par spectrométrie de masse (IRMS, Isotope Ratio Mass Spectrometry) permet la détermination exacte de l'abondance isotopique d'un atome (C, N, O, H). Ce type d'analyse se base sur le constat que la proportion de ^{13}C entre une source de carbone inorganique et organique peut différer.

L'étude des variations isotopiques dues à des processus naturels a été particulièrement informative dans les sciences de la terre, en géochimie, climatologie, océanographie et dans la recherche biomédicale avec, par exemple, l'authentification de l'origine de substances organiques. L'analyse isotopique du carbone peut notamment permettre de différencier l'origine naturelle de celle synthétique ou héli-synthétique de composés organiques, trouvant ainsi une application dans le domaine de la répression des fraudes. Cette technique s'avère donc utile lors des contrôles antidopage car certains sportifs auraient recours à des substances similaires à celles produites naturellement par l'organisme.

Le principe de l'IRMS est de mesurer des abondances isotopiques d'atomes stables ($^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$, $^{15}\text{N}/^{14}\text{N}$, $^{18}\text{O}/^{16}\text{O}$, $^2\text{H}/^1\text{H}$) présents dans la structure de la molécule à analyser. A partir de la valeur de ce rapport, une différenciation peut être faite entre deux molécules de structures identiques mais d'origine différentes. Tous les analyseurs classiques utilisés en spectrométrie de masse (quadripôle, trappe d'ion, temps de vol, ...) sont capables de mesurer des abondances isotopiques. Mais la singularité de l'IRMS réside dans la haute précision et la grande exactitude avec laquelle ces rapports sont déterminés.

Le cortisol et la cortisone étant présents en faible quantité dans l'urine, l'analyse se portera sur leurs métabolites majeurs : le tetrahydrocortisol (THF) et le tetrahydrocortisone (THE). Le prélèvement d'urine va être purifié à l'aide d'une extraction en phase solide. Les produits extraits (THF et THE) sont ensuite oxydés par du dichromate de potassium. Les fonctions hydroxyles situées en position 3, 11 et 17 de THF et THE sont converties en fonction cétone. L'échantillon ainsi préparé va être analysé par chromatographie couplée à la spectrométrie de masse pour identifier les composants. Puis ensuite si l'échantillon est atypique, sans attester de la présence de glucocorticoïdes de synthèse, il sera soumis à l'IRMS pour déterminer l'abondance en carbone 13. Ceci permettra de vérifier l'origine des corticoïdes naturels tels que le cortisol ou la cortisone. La quantification des isotopes stables du carbone ^{13}C et ^{12}C effectuée à partir de l'IRMS est à ce jour la seule technique utilisée en matière de dopage pour définir la nature endogène ou exogène d'une substance.



Figure 28 : un Spectromètre de Masse de Rapport Isotopique ou IRMS.

d. Délais de détection des corticoïdes dans les urines. [49]

Deux paramètres essentiels vont permettre la détection plus ou moins aisée de corticoïdes chez le sportif: la molécule utilisée, sa voie d'administration ainsi que la durée pendant laquelle elle est décelable dans l'organisme.

Voie orale:

- Méthylprednisolone MEDROL® 32 mg
- Bétaméthasone CELESTENE® 0,5 mg

Les deux produits sont décelables dans les urines 1h après leurs prises. Leur présence dans l'organisme est de 48 h pour le MEDROL® et 72h pour le CELESTENE®.

Voie cutanée :

On applique 0,5 g de crème sur la peau.

- Bétaméthasone DIPROSONE® 0,05 %
- Triamcinolone DELPHI® 0,1 %

DIPROSONE n'est pas détecté après analyse des urines même en doublant la dose. La détection de triamcinolone est possible de 2 à 24h après application de la crème.

Voie inhalée :

- Budésonide PULMICORT® 0,2 mg
- Bécloéthasone BECOTIDE® 0,25 mg

On ne retrouve pas de trace de bécloéthasone dans le prélèvement urinaire du fait de la faible dose administrée et de l'excrétion principalement fécale de ce produit. En revanche, le budésonide est retrouvé 1h après l'inhalation et sera détectable grâce à son métabolite durant une dizaine d'heures.

Voie parentérale :

- Bétaméthasone CELESTENE CHRONODOSE® 5 mg
- Triamcinolone KENACORT® 40 mg

Les corticoïdes sont décelables plusieurs jours après l'injection : 12 jours pour KENACORT®.

4. Les limites du dépistage. [68]

L'une des limites avec le dépistage est que l'on ne recherche que les produits que l'on connaît. Si jamais un médecin peu scrupuleux met au point un nouveau produit dopant de synthèse alors il sera impossible de le détecter puisque les laboratoires de dépistage ignorent son existence et ne le chercheront donc pas.

Par ailleurs, il n'existe pas de méthodes de dépistage pour toutes les substances interdites (insuline, ACTH...). De plus, la fenêtre de détection des substances ayant une demi-vie courte telles que l'hormone de croissance (GH) ou l'érythropoïétine (EPO) est réduite et la détection de la prise de faibles doses de testostérone est difficile à déceler. De plus il est souvent impossible de savoir si les substances bénéficiant d'une AUT ont été prises par les voies autorisées et à quel moment, et il est parfois difficile d'établir des critères de positivité.

Enfin les résultats comportent toujours un risque d'erreur et de ce fait sont donnés avec un seuil de probabilité de faux positifs (1/100, 1/1 000...). C'est également une des raisons pour laquelle lors du prélèvement on effectue un échantillon A et un échantillon B pour avoir la possibilité de vérifier les résultats et de diminuer la probabilité d'un faux positif.

5. Le passeport biologique. [77], [78]

Le principe du Passeport biologique de l'Athlète (PBA) est basé sur le suivi au fil du temps de variables biologiques sélectionnées qui révèlent indirectement les effets du dopage, par opposition à la détection directe traditionnelle du dopage au moyen d'analyses.

Les organisations antidopage peuvent intégrer le Passeport biologique de l'Athlète dans le cadre élargi d'un programme antidopage efficace pour :

- identifier et cibler les sportifs devant se soumettre à des contrôles du dopage particuliers par une interprétation intelligente et opportune des données du Passeport.

- intervenir en cas de violations des règles antidopage révélées par des résultats d'analyse atypiques du Passeport conformément à l'article 2.2 du Code : Usage ou tentative d'usage par un sportif d'une substance interdite ou d'une méthode interdite du Code mondiale antidopage.

Les analyses du passeport ne recherchent donc pas de substances dopantes mais permettent d'apprécier leur retentissement sur certains paramètres biologiques. La répétition de ces analyses sur un même athlète tout au long de sa carrière sportive permet d'exercer une surveillance de plus en plus performante au fil des analyses et des années. Les données issues des analyses sont traitées statistiquement et permettent de détecter, avec un niveau de confiance connu, des variations qui sont signe de dopage. Il est alors possible de programmer des contrôles antidopage pour rechercher d'éventuelles substances dopantes que signalent les variations anormales des paramètres d'un athlète.

Trois modules dits « hématologique », « stéroïdien » et « endocrinien », forment le PBA :

-le module stéroïdien s'intéresse au dopage par les hormones stéroïdiennes anabolisantes et mis en vigueur à partir du 1^{er} Janvier 2014.

-le module endocrinien s'intéresse au dopage par l'hormone de croissance.

-le module hématologique, vise à surveiller le dopage sanguin, c'est-à-dire les pratiques visant à augmenter le nombre de globules rouges de l'athlète. Ces pratiques peuvent consister à stimuler la production des globules rouges (dopage par l'EPO), ou apporter un surplus de ces cellules (dopage par transfusions de sang). L'augmentation du nombre de globules rouges assure une meilleure oxygénation des muscles et donc de meilleures capacités d'endurance. Ce dernier module se compose de 8 paramètres sanguins dont la mesure nécessite une grande rigueur tant au niveau de la réalisation du prélèvement de sang que celui du transport de l'échantillon et de l'analyse effectuée au laboratoire. Des conditions strictes de délai et de température d'acheminement doivent être respectées depuis le prélèvement jusqu'à l'analyse. Tous les laboratoires antidopage impliqués dans les analyses du module hématologique sont équipés du même matériel et tous les appareils utilisés sont soumis à un contrôle mensuel afin de garantir que les résultats sont indépendants du laboratoire ayant effectué l'analyse.

B. Les organisations luttant contre le dopage.

1. L'Agence Mondiale Antidopage (AMA).

a. Historique. [79]

À la suite des événements qui ont secoué le monde du cyclisme en 1998, le Comité International Olympique (CIO) a décidé d'organiser une Conférence mondiale sur le dopage en réunissant toutes les parties intéressées à la lutte contre le dopage. La première Conférence mondiale sur le dopage dans le sport, qui s'est tenue à Lausanne du 2 au 4 février 1999, a abouti à la Déclaration de Lausanne sur le dopage dans le sport. Ce document a arrêté la création d'une agence internationale antidopage indépendante se devant d'être opérationnelle pour les Jeux de la XXVIIe Olympiade de Sydney en 2000.

En vertu des termes de la Déclaration de Lausanne, l'Agence Mondiale Antidopage (AMA) [figure 29] ou World Antidoping Agency (WADA) a été fondée le 10 novembre 1999 à Lausanne pour promouvoir et coordonner la lutte contre le dopage dans le sport sur le plan international. L'AMA a été constituée en fondation à l'initiative du CIO, avec le soutien et la participation d'organisations intergouvernementales, de gouvernements, d'administrations et d'autres organismes publics et privés engagés dans la lutte contre le dopage dans le sport.

L'AMA compte un nombre égal de représentants du mouvement olympique et des autorités publiques.



Figure 29 : Logo de l'AMA.

b. Ses missions. [79]

La mission principale de l'AMA est de mener une campagne mondiale pour un sport sans dopage en collaboration avec ses partenaires. Elle est composée et financée à parts égales par le Mouvement sportif et les gouvernements. Ses activités principales comprennent la recherche scientifique, l'éducation, le développement antidopage et la supervision de la conformité au Code mondial antidopage (le Code). Ce document harmonise les règles liées au dopage dans tous les sports et dans tous les pays. Il est mis en vigueur depuis le 1^{er} Janvier 2004. Le Code fonctionne en conjonction avec cinq Standards Internationaux destinés à créer une harmonisation parmi les organisations antidopage dans divers domaines de la lutte contre le dopage :

- La liste des interdictions ; qui identifie les substances et les méthodes interdites en compétition, hors compétition et dans certains sports. Celles-ci sont classées en différentes catégories (par ex., stéroïdes, stimulants, dopage génétique, etc.). Elle est mise à jour chaque année et est même révisée durant l'année en cours.
- Les Standards Internationaux de Contrôle (SIC); leur but est de planifier des contrôles efficaces, de préserver l'intégrité et l'identité des échantillons depuis la notification du sportif jusqu'au transport des échantillons au laboratoire.
- Le Standard International pour les Laboratoires (SIL) ; qui a pour but d'assurer la production par les laboratoires de résultats d'analyse valides et de données ayant valeur de preuve, ainsi que l'harmonisation des modalités d'obtention et de rendu des résultats pour l'ensemble des laboratoires accrédités. Le SIL et les documents techniques associés spécifient également les critères qui doivent être remplis par les laboratoires antidopage pour obtenir et conserver leur accréditation de l'AMA.
- Le Standard International pour l'Autorisation d'Usage à des fins Thérapeutiques (SIAUT) qui a pour objectif de garantir l'harmonisation dans tous les sports et dans tous les pays des procédures suivies pour accorder une AUT.
- Le Standard International pour la Protection des Renseignements Personnels (SIPRP), a pour missions de garantir que toutes les parties impliquées dans la lutte contre le dopage dans le sport appliquent des mesures minimum de protection dans le cadre de la collecte et du traitement de données personnelles des sportifs, notamment en relation avec les contrôles du dopage, les informations sur la localisation et les autorisations d'usage à des fins thérapeutiques.

Ces Standards ont fait l'objet de vastes procédures de consultation parmi les partenaires de l'AMA, et leur application est obligatoire pour les signataires du Code. L'AMA a la responsabilité du Code mondial antidopage. Elle peut examiner des sanctions et s'assurent que les AUT délivrées sont valables et nécessaires. L'AMA œuvre en faveur d'un monde où tous les sportifs évoluent dans un environnement sans dopage.

c. Liste des interdictions. [79]

La liste des interdictions [figure 30] établie par l'AMA est mise à jour chaque année et au cours d'une année il peut y avoir quelques modifications. Cette liste présente en annexe 2, date du 17 mai 2014. La liste du 1^{er} Janvier 2015 n'étant pas encore entièrement rédigée, on ne peut consulter que les modifications qui y seront apportées. Concernant les glucocorticoïdes aucune modification n'est notée.

La Liste est disponible dans les langues suivantes : français, anglais, espagnol et japonais. La Liste des interdictions est également offerte sous forme d'application iPhone gratuite ce qui montre une volonté de l'AMA d'informer les sportifs le plus facilement possible.



Figure 30 : Liste des interdictions 2014

2. L'Agence Française de lutte contre le dopage (AFLD). [80], [81]

L'Agence Française de Lutte contre le Dopage (AFLD), autorité publique indépendante dotée de la personnalité morale, a été créée par la loi du 5 avril 2006 relative à la lutte contre le dopage et à la protection de la santé des sportifs. Le décret du 29 septembre 2006 l'a fait réellement naître le 1er octobre suivant. Dans la perspective d'un rapprochement avec les statuts préconisés par l'Agence mondiale antidopage, elle succède à la fois au Conseil de Prévention et de Lutte contre le Dopage (CPLD), qui était une simple autorité administrative, au Laboratoire National de Détection du Dopage (LNDD) de Châtenay-Malabry, établissement public classique, et au ministère chargé de sports, pour ses attributions dans la définition de la stratégie des contrôles antidopage et leur organisation.

L'indépendance de l'Agence est très large. Son Collège décide de son budget. Elle est dotée de l'autonomie financière. Aucune tutelle ministérielle ne s'impose à elle. Ses décisions essentielles sont prises par son Collège, son Président, ou ses trois principaux organes internes prévus par la loi (Secrétaire général, Directeur du département des analyses, Directeur du département des contrôles). Le Secrétaire général de l'Agence est responsable du fonctionnement de l'ensemble des services, sous l'autorité du Président de l'Agence, Président du Collège. Les ressources financières de l'Agence proviennent très majoritairement d'une subvention versée à partir du budget du ministère chargé des sports et du produit de prestations d'analyses ou de prélèvements qu'elle réalise pour le compte de fédérations internationales ou d'organisations antidopage étrangères. L'Agence remet chaque année un rapport d'activité au Parlement et au Gouvernement.

L'AFLD exerce ses responsabilités dans six domaines complémentaires :

- L'organisation des contrôles antidopage.
- Les analyses des prélèvements, qu'elle effectue au cours de compétitions qu'elle aura décidé de contrôler ou bien par le biais de demandes faites par les fédérations organisatrices de la compétition et qui la rémunéreront.
 - Le suivi des procédures disciplinaires incombant, selon le cas, aux fédérations ou directement à l'Agence, ainsi que, en corollaire, la délivrance des Autorisations d'Usage à des fins Thérapeutiques (AUT).
- La recherche.
- La prévention.
- La présence internationale et la fonction de conseil des fédérations et du gouvernement dans la lutte contre le dopage.

L'AFLD participe à l'harmonisation des règles antidopage et collabore avec l'AMA. Elle peut également conseiller les fédérations nationales sportives. Elle applique les principes du Code mondial antidopage et du Code du sport. Le Code du sport est un code faisant partie du droit civil français. Il est mis à jour chaque année et est constitué de 3 parties : une partie législative, une partie réglementaire-Décrets et une partie réglementaire-Arrêtés. Ces 3 parties sont divisées à chaque fois en 4 livres : organisations des activités physiques et sportives, acteurs du sport, pratique sportive, et dispositions diverses.

3. Les principales lois.

a. Loi «Herzog». [82], [83], [84]

Le dopage fait son apparition au grand public au milieu du XXème siècle même s'il est évoqué par Pierre de Coubertin dès 1923. En effet c'est dans les années 60 que va se dessiner en Europe une ébauche d'action antidopage. Elle fait suite entre autre à la mort du Danois KNUT JANSEN lors de l'épreuve cycliste sur route des Jeux Olympiques de Rome de 1960. Sa mort serait due à la consommation d'amphétamines. Il y a également l'affaire des sœurs Press, lanceuses de poids russes dont la féminité est mise en doute. Suite à ces événements un colloque européen se réunit à Uriage-les-Bains les 26 et 27 Janvier 1963 et établit une première définition du dopage. Il induit une prise en compte du dopage à l'échelle internationale. Et la motion suivante est notamment proposée :

« Le colloque constate qu'il est urgent et indispensable qu'une instance internationale étudie et normalise les règles sportives dans les différents pays. En attendant cette unification, les règlements sportifs d'un pays seraient applicables, au même titre que la loi, à tout compétiteur. »

C'est suite à ce colloque que fut adoptée la première loi antidopage en France en 1965, la loi Herzog qui considère comme dopé:

« Quiconque aura en vue ou au cours d'une compétition sportive, utilisé sciemment l'une des substances déterminées par le règlement d'administration publique, qui sont destinées à accroître artificiellement et passagèrement ses possibilités physiques et sont susceptibles de nuire à sa santé ».

Cette loi prohibe toute utilisation de stimulants à l'occasion des compétitions, principe donnant lieu à controverse dans la mesure où il réprime un simple usage et non un abus de substances. Cette loi est restée presque inappliquée. Par ailleurs on attendit 1968 pour voir l'application des premiers tests antidopage aux J.O. de Mexico. Parallèlement l'établissement du genre des athlètes devint obligatoire en 1968 (ce test de féminité a été abandonné à Sydney en 2000) et les sœurs Press disparurent de la scène sportive...

b. Loi « Bambuck ». [84], [85]

Au fil des ans d'autres cas de dopage sont apparus accompagnés parfois de décès comme pour Tom SIMPSON décédé sur les pentes du mont Ventoux un 13 Juillet 1967. Sa mort est sûrement amputable à un dopage aux amphétamines mais aussi à la canicule de ce jour là et à une déshydratation. Les lois sur le dopage durent alors s'adapter, être plus précises et mieux appliquées. Avec la loi «Bambuck» du 28 Juin 1989, on considère comme dopage le fait au cours des compétitions et des manifestations sportives organisées ou agréées par des fédérations sportives ou en vue d'y participer (entraînements) :

- d'utiliser des substances ou procédés interdits.
- d'administrer ou d'appliquer ces substances ou procédés (y compris aux animaux).
- d'inciter à leur usage ou d'en faciliter l'utilisation. Selon la convention européenne du 16/11/89, on entend par dopage l'administration aux sportifs ou l'usage par ces derniers d'agents ou de méthodes de dopages interdits par les organisations sportives internationales et figurant sur des listes officiellement approuvées.

Cette loi propose deux volets : l'un préventif, l'autre répressif. En cas d'entorses à la loi, les mesures répressives sont seulement administratives ou disciplinaires. La faute existe dès qu'il y a constatation de la présence du produit dans le sang ou dans l'urine, que le sportif ait pris ou non ce produit à son insu. Cette loi fixe également les obligations des professionnels entourant les sportifs (médecins, pharmaciens, soigneurs, entraîneurs) en interdisant l'administration de substance prohibée ou l'incitation à le faire en dehors d'indications thérapeutiques. Il existe également des infractions dites « complémentaires » concernant le refus de se soumettre à l'autorité ou l'opposition aux investigations. La loi a institué une Commission nationale de lutte contre le dopage ayant un rôle consultatif et disciplinaire, mais aussi législatif ou réglementaire.

c. Loi « Buffet ». [84], [85]

La loi Buffet du 23 mars 1999 fait suite à l'affaire Festina de 1998 qui bouleversa le monde du cyclisme et du sport en général. Elle intègre la notion de protection de la santé des sportifs qu'ils soient amateurs ou de haut niveau, avec notamment un examen médical obligatoire à la délivrance de la première licence sportive. Elle met en place une autorité indépendante de régulation et de sanction (le Conseil de Prévention et de Lutte contre le Dopage) et renforce l'arsenal répressif ainsi que la fiabilité des contrôles.

Les éléments novateurs de la loi du 23 mars 1999 sont :

- Création d'une autorité administrative indépendante chargée de veiller à l'efficacité de la lutte contre le dopage: le C.P.L.D.
- Créations de nouvelles structures de soins et de prise en charge des sportifs : les Antennes Médicales de Lutte contre le Dopage (AMLD).
- Renforcement des aspects répressifs de la lutte contre le dopage avec des peines aggravées pour les trafics et les faits commis à l'encontre des mineurs.
- Création d'un réseau cohérent de prise en charge, avec mise en place d'un numéro vert gratuit et anonyme « Ecoute Dopage ». Le site « www.ledopage.fr » peut remplir ce rôle.
- Restructuration des mesures disciplinaires à l'encontre des sportifs ayant contrevenu au dispositif de la loi avec meilleure intégration des différentes fédérations dans la lutte antidopage et harmonisation de cette lutte.
- Coordination de la recherche en matière de médecine du sport et de lutte contre le dopage.

La création du Conseil de Prévention et de Lutte contre le Dopage est l'élément fort et novateur de cette loi, destiné comme le titre l'indique, à la protection de la santé des sportifs et à la lutte contre le dopage.

d. Loi « Lamour ». [85], [86], [87]

Pour garantir des conditions de pratique des activités physiques ou sportives conformes aux principes définis par l'article 1er de la loi n° 84-610 du 16 juillet 1984 relative à l'organisation et à la promotion des activités physiques et sportives, le ministre chargé des sports, en liaison avec les autres ministres et organismes intéressés, engage et coordonne les actions de prévention, de surveillance médicale, de recherche et d'éducation mises en œuvre avec le concours, notamment, des fédérations sportives agréées dans les conditions définies à l'article 16 de la loi n° 84-610 du 16 juillet 1984 précitée, pour assurer la protection de la santé des sportifs et lutter contre le dopage. Avec cette loi le CPLD devient l'Agence Française de Lutte contre le Dopage (AFLD) et passe de simple autorité administrative indépendante à une autorité publique indépendante. Cette loi du 5 Avril 2006 est codifiée dans le code du sport et a trois objectifs :

- Améliorer les outils et le cadre juridique de la loi contre le dopage, pour rendre plus performant le dispositif national ;
- Harmoniser le dispositif national avec le nouveau cadre international, en tenant compte de la création de l'Agence Mondiale Antidopage et du Code mondial ;
- Renforcer la protection de la santé des sportifs par des dispositions législatives de deux ordres : Assurer un lien entre les résultats de la surveillance obligatoire des sportifs de haut niveau et leur participation à des compétitions ; et renforcer la prévention des risques liés à la pratique hors compétition en imposant un certificat médical de non contre-indication délivré par discipline et renouvelable dans des conditions bien déterminées.

e. Article L 239-9 du Code du sport. [85]

Cet article date de 2008, il a ensuite été modifié une première fois en 2008 puis par la LOI n°2012-348 du 12 mars 2012. Il est interdit à tout sportif :

- De détenir ou tenter de détenir, sans raison médicale dûment justifiée, une ou des substances ou méthodes interdites figurant sur la liste mentionnée au dernier alinéa du présent article ;
- D'utiliser ou tenter d'utiliser une ou des substances ou méthodes interdites figurant sur la liste mentionnée au dernier alinéa du présent article. Cette interdiction ne s'applique pas aux substances et méthodes pour lesquelles le sportif dispose d'une Autorisation d'Utilisation Thérapeutique (AUT).

La liste des substances et méthodes mentionnées au présent article est celle qui est élaborée en application de la convention internationale mentionnée à l'article L. 230-2 ou de tout autre accord ultérieur qui aurait le même objet et qui s'y substituerait. Elle est publiée au Journal officiel de la République française.

4. Autorisation d'Usage thérapeutique (AUT). [80]

La procédure d'Autorisations d'usage à des fins thérapeutiques est codifiée dans le code du sport : D. 232-72 à D. 232-85.

L'AUT s'applique aux substances interdites susceptibles d'être utilisées dans le cadre d'un traitement thérapeutique. Dans ce cas, la demande doit être effectuée avec le formulaire de demande de l'AFLD. Lorsqu'elle comprend tous les documents demandés par l'Agence conformément à la délibération n° 36 y compris la contribution financière de 30 euros demandée au sportif (délibération n° 112), l'AFLD notifie au demandeur que son dossier est complet, conformément aux règles prévues par la délibération n° 38. Elle doit en principe se prononcer dans un délai de 30 jours. Les trois médecins, indépendants de l'Agence, chargés d'examiner le dossier et choisis sur la liste des médecins prévue par la délibération n° 42, se prononcent à la majorité. En cas de refus, le sportif reçoit, sous pli cacheté, l'avis médical complet motivant ce refus. Le président de l'Agence ou son représentant entérinent l'avis de ces trois médecins. L'AUT permet de classer un dossier de contrôle positif sans ouvrir de procédure disciplinaire, à condition toutefois que la concentration du produit interdit détecté et l'utilisation qui en a été faite soient conformes à l'AUT accordée au sportif.

La demande d'AUT (voir annexe 3) doit être déposée 30 jours avant la première compétition pour laquelle elle est demandée, afin de laisser à l'Agence le temps de se prononcer. L'autorisation vaut à compter de sa notification au sportif. Toutefois, en cas d'urgence médicale (blessure nécessitant un traitement rapide par exemple), d'état pathologique aigu ou de circonstance exceptionnelle (grève de la Poste, absence du médecin, cas de force majeure...) et à condition de la motiver, une AUT peut être délivrée après la date de la compétition, toujours dans le délai de trente jours, mais avec une portée rétroactive à la date de la compétition. Concernant le renouvellement d'une AUT, elle peut bénéficier d'une procédure allégée si la décision originelle l'a prévu, notamment pour des pathologies chroniques. Dans ce cas, il n'est pas demandé de nouvelle contribution, ni de nouveaux examens médicaux s'ils datent de moins de deux ans. En revanche, il est nécessaire d'utiliser le formulaire de renouvellement d'AUT et de fournir l'ordonnance de traitement.

D'une manière générale, avant de délivrer une AUT les médecins vérifient qu'il n'y ait pas une autre alternative thérapeutique ne figurant pas dans la liste des interdictions, ne nécessitant donc pas d'AUT et ne pouvant pas être considérée comme dopante. S'ils trouvent une alternative, ils la mettront en place et évalueront son efficacité. Si elle échoue, ils auront recours à une AUT et étudieront s'il y a une possible amélioration de performance ou non.

Enfin, on ne délivrera pas d'AUT si le médicament concerné peut masquer une autre substance interdite. Par exemple un sportif qui se retrouve hypertendu, on ne lui donnera pas un diurétique pour traiter cette tension car ce médicament pourrait permettre l'élimination de d'autres produits dopants et ainsi les masquer.

C. La prévention.

1. Par les professionnels de santé.

a. Médecins. [88]

Le Conseil national de l'Ordre des médecins a toujours précisé aux médecins en règle générale, aux sportifs eux mêmes, et à leurs dirigeants que le dopage est une pratique dangereuse pour la santé mais aussi pour la vie de celui qui s'y soumet. Le rôle du médecin du sport est de reconnaître l'aptitude physique au sport, de surveiller médicalement l'entraînement du sportif, de prescrire et faire exécuter les soins nécessaires si sa santé l'exige après l'en avoir informé et recueilli son consentement.

Selon moi, il existe deux cas de médecins :

- Ceux qui ne font que ça, comme les médecins du sport ou ceux intégrant un club sportif et qui vont travailler quotidiennement au contact des athlètes. Ces médecins connaissent et doivent connaître parfaitement la réglementation du dopage puisque le club les engage pour assurer la santé et le bon suivi des sportifs. S'il y a un cas de dopage dans cette structure, il me semble qu'identifier le ou les responsables sera plus aisé. En effet soit le sportif aura eu recours à des substances ou méthodes interdites par lui-même ou alors c'est le médecin qui lui aura donné ces produits et risquera des sanctions. Ces médecins auraient pu commettre une erreur, par exemple ne pas savoir que ce produit est illégal mais cela semble peu plausible. Il est possible aussi qu'ils n'aient pas effectué correctement leur travail de prévention et d'information auprès du sportif. Ces cas de figure s'appliquent essentiellement aux sports collectifs comme le football, le rugby... ou alors aux grandes compétitions comme les championnats du monde ou les J.O. où les sportifs sont normalement bien encadrés et font partis de délégations où des médecins sont présents. Le médecin d'une structure sportive doit établir avec son employeur un contrat individuel, obligatoire, définissant la mission de surveillance et de soins ainsi que les conditions de l'exercice médical. Ce contrat doit être soumis au conseil départemental de l'Ordre ; il protège l'indépendance professionnelle des médecins vis à vis des structures sportives et de leurs dirigeants et par là même la santé des sportifs.

- Les médecins généralistes qui consultent des patients quelconques. S'il y a un cas de dopage dans ce contexte, le ou les fautifs seront plus difficiles à identifier. Le médecin savait-il que son patient était un sportif de haut niveau ? Savait-il quel sport il pratiquait ? Connaissait-il la réglementation des produits dopants ? Le sportif lui-même savait-il que certains produits lui étaient interdits ? Etait-il allé chez le médecin dans le but d'avoir un produit interdit à l'insu du médecin ? Ces cas de figure me paraissent plus complexes. Ils vont surtout concerner les sports amateurs et individuels où les sportifs sont moins encadrés et moins informés.

Le dopage est une tricherie donc lorsque le médecin estime nécessaire d'utiliser des médicaments, produits ou méthodes interdits, il doit en informer le sportif et lui faire remplir une demande d'AUT spécifiquement créée à cet effet qui sera à envoyer à l'AFLD. La recherche effrénée de performances meilleures ne justifie pas la prise de risques mettant en péril à moyenne ou longue échéance la santé voire la vie du sportif. Les médecins ont un rôle très important de suivi, d'informations et sont les premiers à pouvoir déceler s'il y a suspicion de dopage.

Si les médecins ont un doute ou des difficultés, ils doivent se tourner vers des organismes ou structures spécialisées comme l'AFLD ou les AMPD mises en place par la loi « Buffet ». Les AMPD sont des lieux d'accueil, d'écoute et de prise en charge des sportifs. On peut y effectuer des consultations anonymes. Elles sont implantées dans des Etablissements Publics de santé, agréés par le ministère de la santé et du Sport et sont dirigées par un médecin. La responsabilité du médecin est engagée quand il prescrit des produits, sans justification médicale, quand il constate des pratiques anormales qu'il cautionne à l'intérieur des structures sportives, n'informe pas le sportif des dangers qu'il encourt et ne s'élève pas contre ces méthodes illégales. D'une manière générale, les médecins s'exposent à de graves sanctions disciplinaires et pénales en ne combattant pas ce fléau.

b. Pharmaciens. [40], [89]

Le pharmacien est un professionnel de santé. Il est placé au centre du circuit du médicament. La Fédération International des Pharmaciens recommande aux organisations pharmaceutiques de s'impliquer dans des actions de formation et d'information sur le dopage. Les pharmaciens doivent être formés sur ce sujet pour ensuite pouvoir partager leur savoir et informer les sportifs. La liste des substances interdites doit être à leur disposition, c'est pour cela qu'elle figure dans le Vidal qui est considéré comme la « bible » du pharmacien. Il est important aussi d'introduire une formation initiale et post-universitaire sur le dopage car celui-ci comme les médicaments évolue au fil des ans. Les pharmaciens doivent participer à des campagnes nationales de sensibilisation aux dangers du dopage en association avec les agences nationales antidopage, les comités nationaux Olympiques et les ministères concernés. Il est nécessaire de mettre à disposition des pharmaciens des outils éducatifs pratiques adaptés aux besoins de tous les sportifs. Le pharmacien est un acteur de santé publique, il doit lutter contre le dopage en s'engageant à :

- Promouvoir une pratique du sport bénéfique pour la santé, en gardant à l'esprit que si le médicament peut être profitable lorsqu'il est utilisé à bon escient, il peut être très dangereux s'il est utilisé de manière détournée ce qui est d'autant plus vrai pour les glucocorticoïdes.
- Se tenir régulièrement informé des réglementations internationales concernant le dopage.
- Rester vigilant afin de discerner l'acte médical justifié de la pratique illicite dans la prise en charge des sportifs.
- Lorsque sont prescrits ou demandés des médicaments dont la formule comporte des substances interdites figurant sur la liste établie par l'AMA, s'enquérir du statut « sportif » du patient pour prévenir tous les risques liés à sa qualité de compétiteur.
- Apprendre au sportif à identifier les médicaments concernant une substance dopante, l'informer des risques encourus lors d'une utilisation détournée sur les plans sanitaires et sportifs.
- Informer le sportif de l'intérêt des risques liés à la prise de compléments alimentaires.

Le pharmacien a également un droit et un devoir important qui est le refus de délivrance de médicaments s'il y a mise en danger de la santé du patient. En effet si la prescription semble douteuse le pharmacien peut refuser la délivrance. Cela s'applique si la dispensation concerne des médicaments utilisés en vue d'améliorer frauduleusement des performances sportives. Le pharmacien est directement concerné dans ce cas qui rappelle l'article R. 5015-2 du Code de déontologie, lequel stipule que le pharmacien :

« doit contribuer à l'information et 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. »

Tout pharmacien doit donc être conscient que le fait de délivrer avec ou sans ordonnance des substances dopantes soumises à une réglementation stricte ou de dispenser des prescriptions manifestement sans rapport avec un traitement médical sont susceptibles d'engager ses responsabilités pénales et disciplinaires. La loi HPST (Hôpitaux, Patients, Santé, Territoire) de 2010 même s'il elle ne parle pas clairement de dopage place le pharmacien au centre du médicament et renforce son acte de dispensation et d'analyse d'ordonnances : le pharmacien « Participe à la coopération entre professionnels de santé ; à la mission de service public de la permanence des soins ; concourt aux actions de veille et de protection sanitaire organisées par les autorités de santé ; peut participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement de patients... » (Article 38).

Par ailleurs le pharmacien doit être attentif à toutes les dispensations y compris pour les médicaments sans ordonnance [figure 31]. Il existe un certain nombre de spécialités disponibles en libre service qui peuvent être considérées comme dopantes à cause d'un ou plusieurs principes actifs qu'elles contiennent. C'est le cas d'un certain nombre de médicaments OTC (Over The Counter) que le pharmacien peut conseiller ou alors que le sportif peut acheter de lui-même pour traiter un rhume ou un état grippal et qui sont à base de pseudoéphédrine. On peut citer par exemple : Nurofenrhume®, Dolirhume®, Rhumagrip® qui contiennent chacun 30mg de pseudoéphédrine par comprimé. L'éphédrine est un stimulant de structure proche de l'adrénaline. La pseudoéphédrine est interdite en compétition quand sa concentration dans l'urine dépasse 150µg/ml.

On peut citer comme autre médicament à base de pseudoéphédrine le Rhinureflex® et le Rhinadvil®. Ces médicaments ne sont pas en libre service mais le patient ou compétiteur peut se les procurer sans ordonnance. On peut citer comme autre substance dans le même cas de figure l'heptaminol qui a pour nom de spécialité Heptamyl®. C'est aussi un stimulant interdit en compétition. Il faut être vigilant avec ces 3 dernières spécialités car ce sont des médicaments souvent prescrits par les médecins même s'ils ne sont pas remboursés. D'ailleurs si on consulte la notice de ces médicaments on peut y lire : « sportifs, le chlorhydrate de pseudoéphédrine peut induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage. Le pharmacien doit effectuer son travail de contrôle. S'il a face à lui un sportif, il ne doit pas délivrer ces médicaments !



Figures 31 : Médicaments pouvant entraîner un contrôle antidopage positif.

Le pharmacien est en contact direct avec le sportif et il est également au cœur de la dispensation du médicament. Il apparaît donc nécessaire que le Pharmacien connaisse les produits interdits et leur réglementation.

2. Par les éducateurs

a. Dans les fédérations et les clubs. [90]

Les fédérations sportives veillent à la santé de leurs licenciés et prennent à cet effet les dispositions nécessaires. Elles développent auprès des licenciés et de leur encadrement une information de prévention contre l'utilisation des substances et procédés dopants avec l'appui des Antennes Médicales de Prévention du Dopage (article L231-5 du Code du sport). Les fédérations sportives délégataires assurent l'organisation de la surveillance médicale particulière à laquelle sont soumis leurs licenciés inscrits sur la liste des sportifs de haut niveau ainsi que des licenciés inscrit dans les filières d'accès au sport de haut niveau (article L231-6 du Code du sport). Les clubs assurent également de la prévention notamment avec le médecin du club qui assure la prise en charge et l'information des sportifs.

b. A l'école.

Aujourd'hui le sport fait partie intégrante de notre société. Il y occupe une place importante. A l'école le sport fait parti de l'éducation et est obligatoire. On va le pratiquer dès le plus jeune âge. Il est important d'inculquer les valeurs du sport et donc les règles qui le définissent. En sensibilisant les jeunes le plus tôt possible, on diminuera le risque de dopage et de faux pas. De nos jours avec le sport professionnel on recrute de plus en plus jeune. Un enfant qui a 12 voire 13 ans et qui se retrouve en centre de formation loin de ses parents peut être facilement influençable. C'est pourquoi il est important d'avoir des actions préventives à l'école. Le jeune sportif pourra émettre plus facilement des doutes sur ce qu'on lui demande de faire, s'y opposer ou en parler à ses proches. Un jeune sportif peut également penser que les sanctions ne s'appliquent qu'aux adultes ou alors que les produits dopants ne sont interdits qu'en compétitions c'est pourquoi il est important de le sensibiliser et de le rendre plus attentif au dopage.

3. Exemples de sites internet d'information sur le dopage.

Aujourd'hui pratiquement tout le monde a accès à internet et c'est un moyen d'information et de communication le plus utilisé. Il existe plusieurs organismes ou agences luttant contre le dopage qui ont leur propre site.

Par exemple :

- L'AMA : www.wada-ama.org.fr
- L'AFLD : www.afld.fr

Ces sites sont officiels. Sur le site de l'AFLD on y trouve un moteur de recherche intéressant ou on peut taper le nom d'un médicament ou substance et voir s'il est interdit ou autorisé. On trouve aussi les coordonnées du département juridique, médicale et des analyses. Enfin on y télécharge les demandes d'AUT. Sur le site de l'AMA on trouve la liste des substances interdites. Ce sont 2 sites importants pour les sportifs mais aussi pour les professionnels de santé. Il existe d'autres sites comme :

- www.dop-sante.net
- www.ecoutedopage.fr (numéro vert : 0 800 15 2000)
- www.sports.gouv.fr

4. Interview d'un joueur de rugby professionnel. [91]

Bonjour Mathieu peux-tu te présenter ?

Je m'appelle Mathieu UGALDE, je suis né le 10 Juin 1992. J'ai 22 ans et je joue actuellement à l'Aviron Bayonnais.

Quels sports as-tu pratiqué et depuis quel âge ?

J'ai joué à Cesta Punta au Biarritz Athlétic Club de 7 ans à 16 ans. Je joue au rugby depuis l'âge de 7 ans et je n'ai toujours connu que l'Aviron Bayonnais comme club.

Depuis quand es-tu professionnel ?

C'est ma première année en temps que professionnel. J'ai signé un contrat pro de 2 ans, donc ce qui correspond aux saisons de Top 14 2014/2015 et 2015/2016. J'avais joué quelques matchs en pro avant cette saison mais j'avais alors un contrat espoir et c'était de 2012 à 2014.

A quels postes joues-tu ?

Je joue centre mais aussi à l'ouverture. Je préfère d'ailleurs jouer 10 c'est à dire à l'ouverture.

Ta taille et ton poids ?

1m80 je crois... pour 88kg ça c'est sur ! Je dois être le centre le plus léger du Top 14 !

Je vais te donner trois mots et tu vas me dire ce qu'ils t'évoquent en un ou deux mots brefs.

Dopage. Réponse : produits.

Peux-tu me citer un produit dopant ou une classe de produits ? Réponse : Créatine et stéroïdes.

Risques engendrés : Problèmes au niveau des reins.

Comment définirais-tu le dopage ?

Je définirais le dopage comme l'utilisation de produits qui serviraient à améliorer les performances du sportif comme la vitesse, la puissance et l'endurance.

Selon-t-on pourquoi un joueur se dope ?

Il se dope pour améliorer leurs performances et leurs capacités ou combler leurs carences. Par exemple au rugby, un 3^{ème} ligne va se doper pour essayer d'être plus endurant ou alors un centre va chercher à être plus puissant, plus costaud.

Tu vois le dopage que pour ce côté physique pur ?

Pour le rugby oui. Je pense que si des joueurs se dopent c'est pour se développer au niveau musculaire.

Connais-tu des sites ou agences qui s'occupent du dopage ?

Je sais qu'il en existe plusieurs mais je ne pourrais pas les nommer. Nous ce qu'on connaît au niveau du club et des joueurs de Top 14 c'est PROVALE.

Peux-tu me parler un peu plus de PROVALE ?

C'est un syndicat des joueurs de Top 14 et Pro D2. Le président actuel est Robins TCHALE-WATCHOU, 3^{ème} ligne du Montpellier Hérault Rugby qui a été élu à la suite de Serge SIMON. Ils s'occupent de la prévention du dopage et font des interventions dans les clubs (Ils ont également d'autres fonctions). Si on nous propose des produits soit à l'intérieur du club ou en extérieur ou que nous joueurs nous nous procurons par nos propres moyens (internet, pharmacie...) ; on doit leur envoyer un petit échantillon qu'ils analysent pour ensuite nous donner l'accord ou non de les utiliser.

Sais-tu ce que signifie PROVALE ?

Non. Je pense qu'ils ont voulu faire un jeu de mots entre pro pour les joueurs et ovale pour le ballon.

Vous avez un régime ou des protéines à dispositions ?

Oui, on a un régime alimentaire et on peut prendre des protéines pour ceux qui veulent. L'aviron ne nous propose rien. Elles ont un label européen sur le pot par lequel on peut les reconnaître et on sait qu'on peut les utiliser pour le rugby en tout cas. C'est lorsqu'il n'y a pas ce label qu'on envoie un échantillon à PROVALE.

Sais-tu qu'il existe une liste de produits dopants ?

Oui. En début de saison on nous la distribue.

As-tu déjà été malade, et t'es-tu posé des questions sur les médicaments ? Est-ce que je peux les prendre ? Comment ça se passe ?

Oui. En fait c'est le médecin du club qui nous suit et gère ça. Si c'est une semaine off où on n'a pas de match ou bien une période de trêve, en générale il prescrit normalement. Par contre plus on est proche d'un match plus il fait attention et nous dit de ne pas prendre tel ou tel médicament ou d'arrêter un tel à une date donnée. Pour les blessures on suit ce qu'il nous dit. On lui fait confiance.

As-tu déjà participé à un contrôle anti-dopage ?

Oui.

Comment cela se passe ?

A la fin du match, quand on rentre aux vestiaires il y a un représentant de la ligue qui nous attend avec une liste. Il prend 5 joueurs sur les 23 de notre équipe qui le suivent jusque dans une pièce à part. On ne sait pas à l'avance qui sera contrôlé. Ils font de même avec l'équipe adverse ce qui fait au total 10 joueurs sur les 26 inscrits sur la feuille de match ce jour là. On est ensemble. On est surveillé et on attend. Ils nous demandent ensuite d'uriner dans un flacon qu'ils ferment et envoient à analyser. Entre le moment où le match est fini et le moment du prélèvement on n'est pas entré dans les vestiaires. Ils y étaient déjà.

C'était où ?

A Oyonnax.

Quand ?

Le 28 Décembre 2014.

Saviez-vous qu'ils étaient là ?

Non. Mais on se doute que les jours de matchs on a plus de chance d'être contrôlé.

Avais-tu déjà vu d'autres contrôles comme celui-ci ?

Oui. En 2013/2014 à Toulon et en 2012/2013 à Toulon également. On ne savait pas qu'ils étaient là non plus.

Lorsqu'il y a un contrôle anti-dopage avez-vous les résultats après ?

Non. Quand on est propre, on ne nous dit rien.

As-tu déjà été contrôlé à l'entraînement ? Ou as-tu vu des contrôles à l'entraînement ?

Ni l'un ni l'autre. Ni lors de la trêve entre deux saisons.

Peux-tu me parler de ce que l'on appelle un joueur cible ?

En fait dans chaque effectif de Top 14, il y a un joueur qui est désigné comme joueur cible et doit être tout le temps localisable. Peut importe quelle heure il est ou quel jour on est, on doit savoir où il se trouve. Il doit fournir chaque début de semaine son emploi du temps pour la semaine entière et s'il y a un changement dans son planning, il a jusqu'à la veille 16H pour prévenir. S'il y a un contrôle et qu'il n'est pas là où il devrait être on appelle ça un « no show ». Trois « no show » entraînent des sanctions.

Qui est le joueur cible cette année à l'Aviron Bayonnais ?

C'est le centre fidjien LOVOBALAVU. Comme l'an dernier d'ailleurs. C'est sa deuxième année consécutive.

Que penses-tu des contrôles en général ?

Je trouve que ce n'est pas très bien développé. Je trouve qu'ils ne sont pas réguliers du tout. Par exemple ça fait 3 ans que j'évolue avec le groupe pro et il y a certains joueurs de l'effectif qui n'ont jamais été contrôlés. Ils peuvent passer au travers des mailles.

Trouves-tu ça assez paradoxal entre le joueur cible et les autres contrôles ?

Oui voila! Il y a le joueur cible qui est assez contraignant et pénalisant. C'est embêtant pour notre vie personnelle, on doit tout planifier et cela pendant une année entière (saison). On ne peut pas faire ce que l'on veut quand on veut. En plus tu peux être sanctionné alors que tu n'as rien fait de mal. Tu as juste été absent ; tu as donné trop tard ou n'as pas modifié ton emploi du temps....Et à côté de ça tu as des contrôles qui n'ont lieux en moyen que 2 fois par saison. Par exemple cette année, on a dépassé la moitié du championnat et pour l'instant on a été contrôlé qu'une fois et cela n'a concerné seulement que 5 joueurs...

5. Le dopage vu par 10 personnes au hasard.

Pour cette thèse j'ai effectué un petit sondage très bref, avec 10 personnes prises au hasard dans le TGV BIARRITZ –BORDEAUX. Je leur posais 3 petites questions auxquelles elles devaient répondre brièvement. Parmi ces personnes se trouvait un médecin.

Quel mot associé vous à dopage ?

Réponses (nombre de réponses entre parenthèses) :

- Drogue (2 dont le médecin)
- Cyclisme (2)
- Vélo (3)
- Triche (1)
- EPO (1)
- Sport (1)

Avec cette première question on peut déjà constater que le vélo en général occupe 50% des réponses. Suite aux affaires de dopage auxquels ce sport a du faire face, on peut constater ici que cela a affecté la population. Il en résulte que la population a une mauvaise image de ce sport et l'associe fréquemment au dopage. Le sport lui, en règle générale n'a été cité qu'une fois.

Citez un produit dopant :

Réponses :

- Cocaïne (1)
- Amphétamines (1)
- EPO (4 dont le médecin)
- Créatinine (1)
- Corticoïdes (2)
- Stéroïdes (1)

Ici, on peut voir que le champ de réponses est un peu plus large même si l'EPO occupe 40% des réponses. Cela correspond aussi à la 1^{ère} question car le cyclisme est souvent associé à l'EPO. On peut voir que la population connaît un certain nombre de produits dopants.

Connaissez-vous les risques du dopage ?

Réponses :

- 2 oui dont un médecin
- 8 non

Quelles complications supposez-vous ? (plusieurs réponses)

Réponses :

- Dépendance (3 fois dont le médecin)
- Complication rénale (médecin)
- Hypocorticisme (médecin)
- Cancers cité une seule fois ! (par le médecin)
- Complications cardiaques (4)
- Cancer pancréas
- Vieillesse

On peut voir avec cette dernière question que la population ne connaît pas les risques du dopage. Les réponses qui sont revenues sont la dépendance, ce qui fait qu'on associe le dopage et les substances prises à une drogue. Reviennent aussi les complications cardiaques qui après échanges avec les personnes ayant données cette réponse m'ont dit qu'elles avaient cité celle-là suite aux décès suspects qui survenaient parfois dans le sport comme une crise cardiaque sur un terrain de foot qui c'est déjà produit plusieurs fois. Lorsqu'un sportif se dope, il met sa vie en danger notamment avec les glucocorticoïdes. Il est important d'en informer les sportifs mais aussi la population afin qu'elle veille sur leurs enfants qui pourraient devenir de futurs champions.

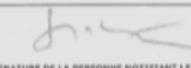
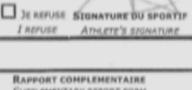
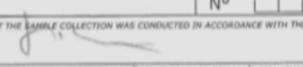
CONCLUSION

Le sport est pratiqué depuis la nuit des temps. De nos jours, le sport de haut niveau a acquis une dimension sociale et économique très importante. La pression qui repose sur les épaules du sportif, la volonté d'être le meilleur ainsi que l'attrait de la gloire et de l'argent peuvent pousser le sportif à tricher en se dopant pour gagner à n'importe quel prix. Les glucocorticoïdes sont naturellement présents dans notre organisme et sont utilisés comme médicaments depuis les années 50. Ils sont utilisés comme anti-inflammatoires, immunosuppresseurs, antiasthmatiques... Leurs indications sont diverses et variées.

De leurs propriétés provient le détournement de cette classe thérapeutique. Cependant, ils sont à manipuler avec précautions car de fortes doses ou de longs traitements peuvent entraîner des effets indésirables graves. Un sportif qui se dopera avec des glucocorticoïdes non seulement enfreindra les règles et le code du sport mais mettra sa vie en danger. L'apparition du dopage s'est accompagnée de la mise en place de lois, de listes de substances ou méthodes interdites et d'organismes spécialisés. Tout comme le dopage évolue, ces mesures suivent. Cependant, il est difficile d'avoir un coup d'avance sur les produits ou nouvelles techniques de dopage. Le GW1516 et l'AICAR sont de nouveaux produits dopants très onéreux mais que les organismes de lutte contre le dopage ne connaissent que depuis peu.

Le dopage du futur semble se tourner vers la génétique. Ce dopage génétique a déjà vu le jour avec Repoxygen qui permet d'insérer une version modifiée du gène de l'EPO chez un sportif. La lutte contre le dopage est un travail difficile qui concerne tous les sports et tous les professionnels de santé. Cette lutte est nécessaire pour préserver le sport, ses valeurs mais aussi la santé des athlètes.

ANNEXE I : Procès verbal de contrôle antidopage.

 agence française de lutte contre le dopage	PROCES-VERBAL DE CONTRÔLE ANTIDOPAGE N° d'ORDRE DE MISSION TEST MISSION CODE <u>27015A20007</u>	Articles R. 232-45 à R. 232-67 du code du sport Délibération n° 180 du 7 juillet 2011 du collège de l'AFLD arrêtant le modèle de procès-verbal utilisable pour les contrôles en matière de dopage humain
1. RENSEIGNEMENTS SUR LE SPORTIF – ATHLETE INFORMATION		
NOM - FAMILY NAME <u>FRANCE</u> NATIONALITE - NATIONALITY		PRENOM - GIVEN NAME <u>PELOTE BASQUE / MAINS NUES</u> SPORT / DISCIPLINE - SPORT / EVENT
PIÈCE D'IDENTITÉ ATHLETE ID PROVIDED <input type="checkbox"/>		DATE DE NAISSANCE - DATE OF BIRTH <u>25 JAN 2015</u> HEURE - TIME <u>18:17</u> LIEU DU CONTRÔLE - TESTING PLACE <u>CHAMPIONNAT DE FRANCE MAINS NUES INDIVIDUEL</u> NOM ET LIEU DE L'ÉPREUVE - NAME AND PLACE OF THE EVENT
ADRESSE PERSONNELLE - HOME ADDRESS <u>BEATIN</u> NOM, QUALITÉ DE LA PERSONNE NOTIFIANT LE CONTRÔLE - NOTIFIER NAME		TYPE DE DOCUMENT - DOCUMENT TYPE <u>FED FRANCAISE PELOTE BASQUE</u> FÉDÉRATION SPORTIVE DÉLÉGATAIRE - FEDERATION OF THE PERSON TO BE TESTED SIGNATURE DE LA PERSONNE NOTIFIANT LE CONTRÔLE - NOTIFIER SIGNATURE 
Je confirme avoir reçu et pris connaissance de cette convocation. Je sais que je serai en infraction et que je serai passible de sanctions si je ne me présente pas au contrôle. I HEREBY ACKNOWLEDGE THAT I HAVE RECEIVED AND EXAMINED THIS SUMMONS. I AM AWARE THAT I WILL BE VIOLATING THE CHARTER OF THE ORGANISATION IF I DO NOT ATTEND THE TEST, FOR WHICH I MAY BE SANCTIONED.		
3. INFORMATIONS POUR L'ANALYSE – INFORMATION FOR ANALYSIS		
EN COMPÉTITION - IN COMPETITION <input checked="" type="checkbox"/> HORS COMPÉTITION - OUT OF COMPETITION <input type="checkbox"/> DATE DU CONTRÔLE - DATE OF THE TEST <u>25 JAN 2015</u> HEURE D'ARRIVÉE - TIME OF ARRIVAL <u>18:17</u>		SEXE - GENDER <input checked="" type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F
FÉDÉRATION SPORTIVE - SPORT FEDERATION <u>FED FRANCAISE PELOTE BASQUE</u>		DISCIPLINE <u>MAINS NUES</u>
ECHANTILLONS PARTIELS – PARTIAL SAMPLE		
URINE N° d'échantillon partiel - PARTIAL SAMPLE NUMBER <u>N/A</u> VOL. (mL) <u>130</u> SCÉLLÉ À (HEURE) <u>18:57</u> INITIALES DU SPORTIF/DU PRELEVEUR - ATHLETE/DCO INITIALS <u>3</u>		
DENSITÉ - SPECIFIC GRAVITY <u>1.074</u>		
ECHANTILLON ADDITIONNEL - ADDITIONAL SAMPLE N° d'échantillon - SAMPLE CODE NUMBER <u>N/A</u> HEURE - TIME <u>18:57</u> VOL. (mL) <u>130</u> DENSITÉ - SPECIFIC GRAVITY <u>1.0</u>		
SANG - BLOOD N° d'échantillon - SAMPLE CODE NUMBER <u>N/A</u> HEURE - TIME <u>N/A</u> SANG - BLOOD <input type="checkbox"/> PHANÈRES - DENDER <input type="checkbox"/>		
AUTRE ÉCHANTILLON - OTHER SAMPLE N° d'échantillon - SAMPLE CODE NUMBER <u>N/A</u> HEURE - TIME <u>N/A</u> SANG - BLOOD <input type="checkbox"/> PHANÈRES - DENDER <input type="checkbox"/>		
DÉCLARATION D'AUT TUE DECLARED <input type="checkbox"/> DEMANDE D'AUT TUE REQUESTED <input type="checkbox"/> MÉDICAMENTS DÉCLARÉS AVOIR ÉTÉ PRIS RÉCEMMENT / POSOLOGIE ET SUBSTANCE(S) DE L'AUT / AUTRES ÉLÉMENTS Y COMPRIS LES DÉCLARATIONS DE TRANSFUSIONS SANGUINES DRUGS DECLARED TO HAVE BEEN RECENTLY USED / DOSE AND PROHIBITED SUBSTANCE(S) OF THE TUE / OTHER ELEMENTS INCLUDING DECLARATION OF BLOOD TRANSFUSION <u>PENTACA. ERYTHRILLS CONFORT</u>		
CONSENTEMENT POUR LA RECHERCHE - CONSENT FOR RESEARCH INDÉPENDAMMENT DE L'APPLICATION DES RÈGLES DE CONSERVATION DES ÉCHANTILLONS EN VIGUEUR, J'ACCEPTÉ, EN SIGNANT CI-DESSOUS, QUE MES ÉCHANTILLONS PUISSENT ÊTRE UTILISÉS À DES FINS DE RECHERCHE ANTIDOPAGE DE TOUT TYPE, ÉTANT ENTENDU QUE DANS CETTE DERNIÈRE HYPOTHÈSE, CES ÉCHANTILLONS NE POURRONT FAIRE L'OBJET D'UNE IDENTIFICATION À MON NOM. REGARDLESS OF THE SAMPLES STORAGE GUIDELINES IN FORCE, I AGREE, BY SIGNING BELOW, THAT MY SAMPLES MAY BE USED FOR ANTI-DOPING RESEARCH PURPOSES OF ANY TYPE, SINCE IN THIS LAST HYPOTHESIS, THESE SAMPLES CAN NO LONGER BE IDENTIFIED AS MY SAMPLES.		
J'ACCEPTÉ / I ACCEPT <input checked="" type="checkbox"/>		SIGNATURE DU SPORTIF - ATHLETE'S SIGNATURE 
J'ÉCARTÉ / I REFUSE <input type="checkbox"/>		SIGNATURE DU SPORTIF - ATHLETE'S SIGNATURE 
4. OBSERVATIONS ÉVENTUELLES SUR LA PROCÉDURE – CONFIRMATION OF PROCEDURE		
COMMENTAIRES SUR LA PROCÉDURE - COMMENTS ABOUT THE PROCEDURE <u>AUCUN COMMENTAIRE</u>		RAPPORT COMPLÉMENTAIRE SUPPLEMENTARY REPORT FORM <input type="checkbox"/> N° <u> </u>
JE CERTIFIE PAR LA PRÉSENTE QUE LE PRÉLEVEMENT D'ÉCHANTILLON S'EST DÉROULÉ EN CONFORMITÉ AVEC LES PROCÉDURES APPLICABLES - I CERTIFY THAT THE SAMPLE COLLECTION WAS CONDUCTED IN ACCORDANCE WITH THE RELEVANT PROCEDURES		
NOM DU PRÉLEVEUR - DOPING CONTROL OFFICER <u>BEATIN</u>		SIGNATURE DU PRÉLEVEUR - DOPING CONTROL OFFICER'S SIGNATURE 
NOM DU DÉLÉGUÉ FÉDÉRAL, ESCORTÉ, AUTRES FEDERATION REPRESENTATIVE, CHAPERONE, OTHER'S NAME <u> </u>		SIGNATURE <u> </u>
AUTRE (À PRÉCISER) - OTHER (SPECIFY) <u> </u>		SIGNATURE <u> </u>
JE DÉCLARE SUR L'HONNEUR QUE LES RENSEIGNEMENTS QUE J'AI DONNÉS CI-DESSUS AINSI QUE LES NUMÉROS D'ÉCHANTILLONS SONT EXACTS ET QUE J'APPROUVE LA PROCÉDURE DE CONTRÔLE. I DECLARE ON HONOUR THAT THE INFORMATION I HAVE GIVEN ON THIS DOCUMENT AND THE SAMPLE NUMBERS ARE CORRECT AND I APPROVE THE TESTING PROCEDURE.		
SIGNATURE DU SPORTIF - ATHLETE'S SIGNATURE 		SIGNATURE DU SPORTIF - ATHLETE'S SIGNATURE 
LA TRADUCTION EN ANGLAIS EST DONNÉE À TITRE D'INFORMATION, LE TEXTE FRANÇAIS PRÉVALENT. EXEMPLAIRE DESTINÉ AU SPORTIF		



Code mondial antidopage

LISTE DES INTERDICTIONS 2014

STANDARD INTERNATIONAL

Version 2.0 (version 2014 révisée)

Le texte officiel de la *Liste des interdictions* sera tenu à jour par l'AMA et publié en anglais et en français. La version anglaise fera autorité en cas de divergence entre les deux versions.

Cette liste entrera en vigueur le 1^{er} septembre 2014.

Liste des interdictions révisée 2014
17 mai 2014

LISTE DES INTERDICTIONS 2014 CODE MONDIAL ANTIDOPAGE

Entrée en vigueur le 1^{er} septembre 2014

En conformité avec l'article 4.2.2 du Code mondial antidopage, toutes les *substances interdites* doivent être considérées comme des «substances spécifiées» sauf les substances dans les classes S1, S2, S4.4, S4.5, S6.a, et les *méthodes interdites* M1, M2 et M3.

SUBSTANCES ET MÉTHODES INTERDITES EN PERMANENCE (EN ET HORS COMPÉTITION)

SUBSTANCES INTERDITES

S0. SUBSTANCES NON APPROUVÉES

Toute substance pharmacologique non incluse dans une section de la *Liste* ci-dessous 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**; **métandiénone** (17 β -hydroxy-17 α -méthylandrosta-1,4-diène-3-one); **métérolone**; **méthandriol**; **méthastérone** (17 β -hydroxy-2 α ,17 α -diméthyl-5 α -androstane-3-one); **méthylidiénolone** (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** (méthyltriénolone, 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**; **stanozolol**; **stenbolone**; **1-testostérone** (17 β -hydroxy-5 α -androst-1-ène-3-one); **tétrahydrogestrinone** (17-hydroxy-18 α -homo-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 -androst-3-one); **prastérone** (déhydroépiandrostérone, DHEA, 3 β -hydroxyandrost-5-ène-17-one); **testostérone**;

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-dihydrotestostérone**; **épitestostérone**; **étiocholanolone**; **3 α -hydroxy-5 α -androst-17-one**; **3 β -hydroxy-5 α -androst-17-one**; **7 α -hydroxy-DHEA** ; **7 β -hydroxy-DHEA** ; **7-keto-DHEA**; **19-norandrostérone**; **19-norétiocholanolone**.

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

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

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 habituellement produite naturellement par l'organisme humain.

S2. HORMONES PEPTIDIQUES, FACTEURS DE CROISSANCE ET SUBSTANCES APPARENTÉES

Les substances qui suivent, et les autres substances possédant une structure chimique similaire ou un (des) effet(s) biologique(s) similaire(s), sont interdites :

- 1. Agents stimulants de l'érythropoïèse [par ex. érythropoïétine (EPO), darbépoétine (dEPO), méthoxy polyéthylène glycol-époétine béta (CERA), péginestatide (Hématide), stabilisateurs et activateurs de facteurs inductibles par l'hypoxie (HIF) (par ex. xénon, argon)];**
- 2. Gonadotrophine chorionique (CG) et hormone lutéinisante (LH) et leurs facteurs de libération, interdites chez le sportif de sexe masculin seulement;**
- 3. Corticotrophines et leurs facteurs de libération;**
- 4. Hormone de croissance (GH) et ses facteurs de libération, et le facteur de croissance analogue à l'insuline-1 (IGF-1);**

De plus, les facteurs de croissance suivants sont interdits :

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 les 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 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), exémestane, 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 péroxysomes 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 :

Liste des interdictions révisée 2014
17 mai 2014

5

Acétazolamide, amiloride, bumétanide, canrénone, chlortalidone, acide étacrynique, furosémide, indapamide, métolazone, spironolactone, thiazides (par ex. **bendrofluméthiazide, chlorothiazide, hydrochlorothiazide**), **triamtérène, vaptans** (par ex. **tolvaptan**) et autres substances possédant une structure 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.

MÉTHODES INTERDITES

M1. MANIPULATION DE SANG OU DE COMPOSANTS SANGUINS

Ce qui suit est interdit :

1. L'administration ou réintroduction de n'importe quelle quantité de sang autologue, allogénique (homologue) ou hétérologue ou de globules rouges de toute origine dans le système circulatoire.
2. L'amélioration artificielle de la consommation, du transport ou de la libération de l'oxygène incluant, sans s'y limiter, les produits chimiques perfluorés, l'éfaproxiral (RSR13) et les produits d'hémoglobine modifiée (par ex. les substituts de sang à base d'hémoglobine, les produits à base d'hémoglobines réticulées), mais excluant la supplémentation en oxygène.
3. Toute manipulation intravasculaire de sang ou composant(s) sanguin(s) par des méthodes physiques ou chimiques.

M2. MANIPULATION CHIMIQUE ET PHYSIQUE

Ce qui suit est interdit :

1. La *falsification*, ou la tentative de *falsification*, dans le but d'altérer l'intégrité et la validité des *échantillons* recueillis lors du *contrôle du dopage*. Cette catégorie comprend, sans s'y limiter, la substitution et/ou l'altération de l'urine (par ex. protéases).
2. Les perfusions intraveineuses et/ou injections de plus de 50 mL par période de 6 heures, sauf celles reçues légitimement dans le cadre d'admissions hospitalières ou lors d'examens cliniques.

M3. DOPAGE GÉNÉTIQUE

Ce qui suit, ayant la capacité potentielle d'améliorer la performance sportive, est interdit :

1. Le transfert de polymères d'acides nucléiques ou d'analogues d'acides nucléiques;
2. L'utilisation de cellules normales ou génétiquement modifiées;

SUBSTANCES ET MÉTHODES INTERDITES EN COMPÉTITION

Outre les catégories S0 à S5 et M1 à M3 définies ci-dessus, les catégories suivantes sont interdites *en compétition* :

SUBSTANCES INTERDITES

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 2014*.

Les stimulants incluent :

a : Stimulants non spécifiés :

Adrafinil, amfépramone, amfétamine, amféta minil, amiphénazol, benfluorex, benzylpipérazine, bromantan, clobenzorex, cocaïne, cropropamide, crotétamide, fencamine, fénétylline, fenfluramine, fenproporex, fonturacétam [4-phenylpiracétam (carphédon)], furfénorex, méfénorex, méphentermine, mésocarb, métamfétamine (*d*-), *p*-méthylamphétamine, modafinil, norfenfluramine, phendimétrazine, phentérazine, phentermine, prénylamine, prolintane.

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

b : Stimulants spécifiés (exemples):

Benzfétamine, cathine^{}, cathinone et ses analogues (par ex. méphédronne, méthédronne, α -pyrrolidinovalerophénone), diméthylamphétamine, éphédrine^{***}, epinéphrine^{****} (adrénaline), étamivan, étilamfétamine, étiléfrine, famprofazone, fenbutrazate, fencamfamine, heptaminol, hydroxyamphétamine (parahydroxyamphétamine), isométheptène, levmetamfétamine, méclofénoxate, méthylènedioxyamphétamine, méthyléphedrine^{***}, méthylhexaneamine (diméthylpentylamine), méthylphénidate, nicéthamide, norfénefrine, octopamine, oxilofrine (méthylsynéphrine), pémoline, pentétrazol, phenprométhamine, propylhexédrine, pseudoéphédrine^{****}, sélégiline, sibutramine, strychnine, tenamfétamine (méthylènedioxyamphétamine),**

Liste des interdictions révisée 2014
17 mai 2014

8

trimétazidine, 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 2014 (bupropion, caféine, nicotine, phényléphrine, phénylpropanolamine, pipradrol, synéphrine) ne sont pas considérées comme des *substances interdites*.

** 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.

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

***** 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 **Δ9-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.

SUBSTANCES INTERDITES DANS CERTAINS SPORTS

P1. ALCOOL

L'alcool (éthanol) est interdit *en compétition* seulement, dans les sports suivants. La détection sera effectuée par éthylométrie et/ou analyse sanguine. Le seuil de violation est équivalent à une concentration sanguine d'alcool de 0,10 g/L.

- Aéronautique (FAI)
- Automobile (FIA)
- Karaté (WKF)
- Motocyclisme (FIM)
- Motonautique (UIM)
- Tir à l'arc (WA)

P2. BÊTA-BLOQUANTS

À moins d'indication contraire, les bêta-bloquants sont interdits *en compétition* seulement, dans les sports suivants.

- Automobile (FIA)
- Billard (toutes les disciplines) (WCBS)
- Fléchettes (WDF)
- Golf (IGF)
- Ski (FIS) pour le saut à skis, le saut *freestyle /halfpipe* et le *snowboard halfpipe/big air*
- Tir (ISSF, IPC) (aussi interdits *hors compétition*)
- Tir à l'arc (WA) (aussi interdits *hors compétition*)

Les bêta-bloquants incluent sans s'y limiter :

Acébutolol, alprénolol, aténolol, bétaxolol, bisoprolol, bunolol, cartéolol, carvédilol, céliprolol, esmolol, labétalol, lévobunolol, métipranolol, métoprolol, nadolol, oxprénolol, pindolol, propranolol, sotalol, timolol.

ANNEXE III : Dossier de demande d'AUT



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 * :			
<hr/>				
<i>Pour les mineurs, identité d'un des parents ou du tuteur légal</i>				
Père <input type="checkbox"/>	Mère <input type="checkbox"/>	autre <input type="checkbox"/>		
Nom * :	Prénom * :			
<hr/>				
Sexe * : Femme <input type="checkbox"/>	Homme <input type="checkbox"/>	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 :				
<input type="checkbox"/> SHN	<input type="checkbox"/> PROFESSIONNEL	<input type="checkbox"/> NATIONAL	<input type="checkbox"/> RÉGIONAL	<input type="checkbox"/> 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 <input type="checkbox"/>			Non <input type="checkbox"/>	
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.aflld.fr dans la rubrique AUT.**

CONFIDENTIEL

Formulaire 2013, délibération n° 263 du 20 décembre 2012

Page 1 sur 6

2. 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'autorisation d'usage à des fins thérapeutiques.

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

Page 2 sur 6

3. 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

Nom du médicament *	Substance active selon la Dénomination commune internationale *	Posologie *	Voie d'administration *	Fréquence d'administration *
1.				
2.				
3.				
4.				

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

CONFIDENTIEL

Formulaire 2013, délibération n° 263 du 20 décembre 2012

Page 3 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 ci-dessus.

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 :**

1°) L'autorisation d'usage à des fins thérapeutiques est délivrée pour une durée qui, en principe, ne peut excéder un an (article D.232-77 du code du sport, premier alinéa).

2°) Toutefois, s'il s'agit d'un état pathologique chronique, elle peut être accordée pour une durée supérieure sans que celle-ci puisse excéder quatre ans. (art D.232-77, deuxième alinéa)

Dans le cas où l'autorisation est d'une durée inférieure ou égale à un an, tout renouvellement est assujéti à la présentation d'un dossier de nouvelle demande.

Dans le cas de pathologie chronique ouvrant la possibilité d'une durée pouvant aller jusqu'à quatre ans, le titulaire de l'autorisation est tenu de porter à la connaissance de l'Agence dans les meilleurs délais chaque nouvelle prescription de la substance en cause, et au plus tard à l'échéance de chaque année suivant la délivrance de l'autorisation. A défaut, l'autorisation cessera de produire effet.

L'AFLD se réserve le droit de demander toute pièce justificative qu'elle juge utile à l'examen du dossier.

3°) Le sportif est invité à porter à la connaissance de l'Agence tout changement portant sur les renseignements fournis au titre du I ci-dessus

CONFIDENTIEL

Formulaire 2013, délibération n° 263 du 20 décembre 2012

Page 4 sur 6

Transmission d'informations à l'Agence mondiale antidopage (AMA)

À remplir par le (la) sportif(ve) EN LETTRES MAJUSCULES

1°) Si vous avez déclaré, dans la rubrique « 1. Renseignements sur le (la) sportif(ve) », participer à des compétitions organisées par des fédérations internationales ou appartenir au groupe cible de l'AMA ou d'une fédération internationale, l'AFLD transmet à l'AMA, en application de l'article D. 232-84 du code du sport, la décision d'acceptation ou de refus de votre demande d'AUT. Cette transmission s'effectue sous une forme garantissant la confidentialité, au médecin de l'Agence mondiale antidopage (AMA) chargé de la gestion des AUT, lui-même tenu au secret professionnel.

2°) Si au 1°) ci-dessus, vous avez déclaré, dans la rubrique « 1. Renseignements sur le (la) sportif(ve) », ne pas participer à des compétitions organisées par des fédérations internationales ou ne pas appartenir au groupe cible de l'AMA ou d'une fédération internationale, vous pouvez choisir d'autoriser ou de refuser la transmission à l'AMA, par l'AFLD, de votre demande d'AUT ainsi que de la décision d'acceptation ou de refus (cf. ci-après).

Je soussigné(e) * _____, autorise la transmission, sous une forme garantissant la confidentialité, au médecin de l'Agence mondiale antidopage (AMA) chargé de la gestion des AUT, lui-même tenu au secret professionnel, du formulaire de demande et du compte rendu médical du comité de médecins chargé d'examiner ma demande.

Signature(s) :

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

Date * :

- d'un des parents du sportif mineur ou du tuteur légal *

Date * :

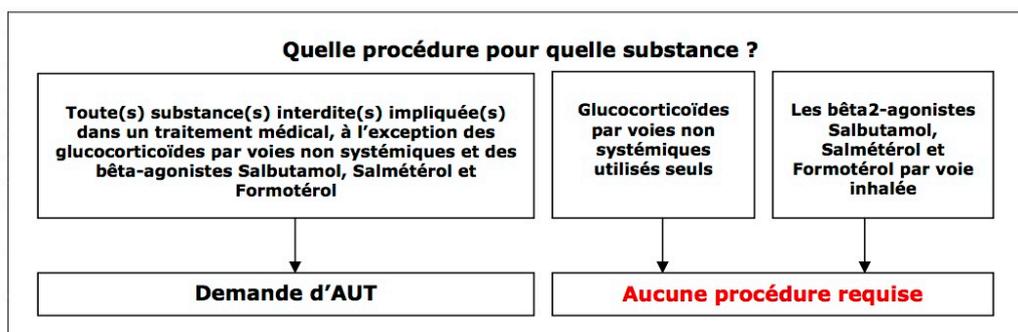
Conformément à l'article 9.1 de l'annexe II (standard pour l'AUT) de la Convention internationale contre le dopage dans le sport, adoptée à Paris le 19 octobre 2005, dite convention de l'UNESCO, l'AMA peut demander la transmission de l'ensemble des éléments du dossier correspondant.

CONFIDENTIEL

Formulaire 2013, délibération n° 263 du 20 décembre 2012

Page 5 sur 6

CONDITIONS DE PRISE EN COMPTE DES DEMANDES



Tous les échanges de courrier se font par recommandé avec AR. La réponse sera adressée au sportif, ou à son tuteur légal s'il s'agit d'un mineur.

Éléments de nature médicale exigés dans tous les dossiers

Nom commercial du médicament	<input type="checkbox"/>
Dénomination commune internationale (substance)	<input type="checkbox"/>
Posologie	<input type="checkbox"/>
Voie et fréquence d'administration	<input type="checkbox"/>
Antécédents	<input type="checkbox"/>
Histoire de la maladie	<input type="checkbox"/>
Photocopie de(s) ordonnance(s)	<input type="checkbox"/>
Interrogatoire de la maladie	<input type="checkbox"/>

Pièces supplémentaires à fournir dans les hypothèses suivantes :

- 1. Asthme :**
 - exploration fonctionnelle respiratoire, y compris les courbes de mesures ;
 - test de réversibilité sous bêta-2 agonistes, y compris la courbe de mesures ;
 - test d'hyperréactivité bronchique, y compris la courbe de mesures.
- 2. Asthme allergique :**
 - exploration fonctionnelle respiratoire, y compris les courbes de mesures ;
 - test de réversibilité sous bêta-2 agonistes, y compris la courbe de mesures ;
 - test d'hyperréactivité bronchique, y compris la courbe de mesures ;
 - prick test (test allergique) ;
 - compte rendu de bilan biologique.
- 3. Asthme d'effort :**
 - exploration fonctionnelle respiratoire, y compris les courbes de mesures ;
 - test de réversibilité sous bêta-2 agonistes, y compris la courbe de mesures ;
 - test de terrain ou test laboratoire ou test isocapnique ou test d'hyperréactivité bronchique, y compris la courbe de mesures.
- 4. les pathologies tendineuses :**
 - compte rendu d'imagerie médicale (radio, échographie...) ;
 - photocopie des ordonnances antérieures ;
 - prescription de moyen de contention (attelles, strapping, aircast...) ;
 - détails de la prescription :
 - prescription antalgique,
 - prescription anti inflammatoire non stéroïdien.
- 5. Hypertension artérielle (HTA) :**
 - mesure ambulatoire de la pression artérielle sur une durée de vingt-quatre heures ;
 - échographie cardiaque ;
 - résultat d'une épreuve d'effort ;
 - électrocardiogramme (avec 12 dérivations de repos).

NB. Les examens médicaux doivent dater de quatre ans au plus pour les pathologies asthmatiformes (1, 2 et 3) et de deux ans au plus dans les autres cas.

CONFIDENTIEL

Formulaire 2013, délibération n° 263 du 20 décembre 2012

Page 6 sur 6

Figures

- Figure 1 : Schéma d'un stéroïde quelconque. Page 15
- Figure 28 : Synthèse du cholestérol. Page 18
- Figure 29 : Synthèse de la pregnénolone. Page 19
- Figure 30 : Localisation des glandes surrénales. Page 20
- Figure 31 : Coupe transversale des surrénales. Page 20
- Figure 32 : Synthèse du Cortisol. Page 22
- Figure 33 : Régulation par rétrocontrôle négatif ou negative feedback. Page 23
- Figure 34 : Variation des concentrations plasmatiques du cortisol au cours de la journée. Page 24
- Figure 35 : Synthèse de l'aldostérone. Page 26
- Figure 36 : Androgènes testiculaires. Page 28
- Figure 11 : La testostérone. Page 29
- Figure 12 : La DHT. Page 29
- Figure 13 : Les œstrogènes. Page 30
- Figure 14 : Résumé de la synthèse des hormones stéroïdes. Page 31
- Figure 15 : Le cortisol. Page 35
- Figure 16 : Schéma d'un stéroïde quelconque. Page 35
- Figure 17 : Prednisolone. Page 36
- Figure 18 : Fludrocortisone. Page 37
- Figure 19 : Triamcinolone. Page 37
- Figure 20 : Bétaméthasone. Page 37
- Figure 37 : Hémisuccinate sodique d'hydrocortisone. Page 38
- Figure 38 : Désonide. Page 38
- Figure 23 : Cortivazol. Page 39
- Figure 39 : Inhibition de la phospholipase A2 par les glucocorticoïdes. Page 42
- Figure 40 : Faciès cushingoïde. Page 45
- Figure 41 : Résumé des différents troubles prévisibles induit par les glucocorticoïdes. Page 51
- Figure 42 : Produits dopants les plus utilisés entre 2007 et 2012. Page 56
- Figure 28 : Un Spectromètre de Masse de Rapport Isotopique ou IRMS. Page 75
- Figure 29 : Logo de l'AMA. Page 79
- Figure 30 : Liste des interdictions 2014. Page 81
- Figure 31 : Médicaments pouvant entraîner un contrôle antidopage positif. Page 89

Annexes

Annexe I : Procès verbal de contrôle antidopage.

Annexe II : Liste des substances interdites.

Annexe III : Dossier de demande d'AUT.

Tableaux

Tableau 1: Teneur en cholestérol en mg pour 100g d'aliments. Page 17

Tableau 2 : Résumé relation structure activité. Page 30

Tableau 3 : Résumé des activités relatives et des équivalences de doses des principaux corticoïdes.
Page 30

Bibliographie

- [1] Dictionnaire Larousse Médical édition 2012.
- [2] <http://pocketdentistry.com/chapter-37-steroid-hormones-of-reproduction-and-sexual-development/> (consulté le 11/10/14)
- [3] BOREL Jean Paul et RANDOUX Alain. Biochimie dynamique. De Boeck Supérieur, 1997.
- [4] <http://charlycop.free.fr/COURS/> (consulté le 11/10/14)
- [5] <http://www.creapharma.ch/cholesterol.htm> (consulté le 12/10/14)
- [6] <http://www.laprevention.com/prevention/html/pdf/Cholesterol.pdf> (consulté le 12/10/14)
- [7] DERACHE Philippe. Le cholestérol. Cours de 2eme année de pharmacie de l'Université Bordeaux2. 2008.
- [8] http://www.omniscience.fr/files/2007/02/09/itm0096_Extrait_2_-_Le_metabolisme_du_cholesterol.pdf (consulté le 18/10/14)
- [9] <http://clement.ad.free.fr/fac/biochimie/presentation.steroides.ecosanoides.pdf> (consulté le 18/10/14)
- [10] http://www.futura-sciences.com/fr/definition/t/biologie-4/d/glande-endocrine_11282/ (consulté le 18/10/14)
- [11] <http://theses.ulaval.ca/archimede/fichiers/24940/ch02.html#d0e165> (consulté le 18/10/14)
- [12] <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/glandocrines&IMG19.html> (consulté le 19/10/14)
- [13] DERACHE Philippe. Les hormones stéroïdes. Cours de biochimie de 2^{ème} année de pharmacie de l'Université de Bordeaux 2. 2008.
- [14] <http://www.chufes.ma/amirf/Cours/biologie/21.pdf> (consulté le 19/10/14)
- [15] <http://faculty.clinntoncc.suny.edu/faculty/michael.gregory/files/bio%20102/bio%20102%20lectures/endocrine%20system/endocrin.htm> (consulté le 03/11/14)
- [16] <http://www.weebly.com/uploads/9/1/3/7/9137624/ronoue7corticosurrnale.pdf> (consulté le 19/10/14)
- [17] LACAPE Geneviève. Les hormones stéroïdes. Cours de biochimie 2^{ème} année de pharmacie de l'Université de Bordeaux 2. 2008.
- [18] http://www.ehow.com/how-does_5448469_cortisol-transported-blood.html (consulté le 25/10/14)
- [19] http://z.medecine-algerie.org/Biochimie/Hormones_Steroides1.pdf (consulté le 25/10/14)
- [20] www.chusa.upmc.fr/pedagogie/ue/physio/Cours_Aldosterone.ppt (consulté le 25/10/14)
- [21] <http://www.universalis.fr/encyclopedie/aldosterone/3-regulation-de-la-secretion/> (consulté le 26/10/14)

- [22] FAVARETTO Karine. Les anabolisants stéroïdiens et le dopage. Thèse doctorat : Pharmacie : Bordeaux : 1999.
- [23] <http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Androgenes.php> (consulté le 01/11/14)
- [24] WECHSLER Bertrand, CHOSIDOW Olivier. Corticoïdes et corticothérapie. John Libbey Eurotext. Paris. 1997. Page 15, 16 et 17.
- [25] RICHARD Denis, SENON Jean-Louis et ROBLOT Pascal. Corticoïdes et corticothérapie. Paris : Hermann éditeurs des sciences et des arts. Paris. 1997. Page 42, 56 et 57.
- [26] BRINTON R.E. et McEWEN B.S. Regional distinctions in the regulation of type I and type II adrenal steroid receptor in the central nervous system. The journal of neuroscience. 1989.
- [27] NURRICH Alain. Hormonothérapie. Cours de chimie thérapeutique de 4^{ème} année de pharmacie de l'Université de Bordeaux 2. 2010.
- [28] <http://pharmatox.voila.net/cours/Corticoides.pdf> (consulté le 07/11/14)
- [29] Mr La peau. Cours d'anatomie de 3^{ème} année de pharmacie de la faculté de Bordeaux 2. 2009.
- [30] KAPLANSKI Gilles, BERARD Frédéric, LEBRANCHU Yvon et all. Cibles immunologiques et mécanismes d'action des glucocorticoïdes.
- [31] MALE David. Immunologie aide mémoire illustré. De Boeck Université. 1999. 2^{ème} tirage 2002. Page 46.
- [32] RICHARD Denis, SENON Jean-Louis, ROBLOT Pascal. Corticoïdes et corticothérapie. Paris : Hermann éditeurs des sciences et des arts. Paris. 1997. Page 28 et 31.
- [33]. THOMASSON Rémi. Effets ergogéniques, métaboliques et hormonaux des glucocorticoïdes chez l'homme et l'animal. Thèse : Docteur de l'Université d'Orléans : Discipline : Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives : 2011. Disponible sur : https://tel.archives-ouvertes.fr/file/index/docid/635368/filename/remi.thomasson_2413.pdf (consulté le 20/11/14)
- [34] Vidal. 2015.
- [35] VITAL DURAND D., LE JEUNNE C. DOROSZ, guide pratiques des médicaments. Maloine. 2011. 30^{ème} édition.
- [36] www.thériaque.org (consulté le 15/11/14)
- [37] VISSEAU Claire. Médicaments Pharma-Mémo. Vernazobres-grego. Paris. 2011. Page 103.
- [38] GOROCHOV Guy, PAPO Thomas. Immunologie. Wolters Kluwer France. 2000. Chapitre 40 page 443.
- [39] <http://sportsante.franceolympique.com/sportsante/> (consulté le 20/11/14)
- [40] Déclaration de la FIP (Fédération International Pharmaceutique). Le Caire. 2005.
- [41] <http://www.senat.fr/rap/r12-782-1/r12-782-14.html> (consulté le 22/11/14)
- [42] Données renseignées par un médecin de l'AFLD par téléphone le 25/11/14
- [43] MARQUET P, LAC G, CHASSAIN AP, HABRIOUX G, GALEN FX. Dexamethasone in resting and exercising men. I. Effects on bioenergetics, minerals, and related hormones. J Appl Physiol. 1999.

- [44] PETRIDES J, GOLD PW, MUELLER GP, et al. Marked differences in functioning of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis between groups of men. *J Appl Physiol*. 1997.
- [45] DEL CORRAL P, HOWLEY ET, HARTSELL M, ASHRAF M, YOUNGER MS. Metabolic effects of low cortisol during exercise in humans. *J Appl Physiol*. 1998.
- [46] DUCLOS M, KONSMANN JP, BERTIN MA, MORMEDE P. Paradoxical hyperactivity in food-restricted rats: a neuroendocrine hypothesis (abstract). Joint Meeting of British Society for Neuroendocrinology and Société de Neuroendocrinologie. 2005.
- [47] RUZZIN J, JENSEN J. Contraction activates glucose uptake and glycogen synthase normally in muscles from dexamethasone-treated rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005.
- [48] ARLETTAZ A., PORTIER H., LECOQ A.M., RIETH N., COLLOMP K., DECEAURRIZ J. Effects of short-term prednisolone intake during submaximal exercise. *Applied sciences*.
- [49] HUGUIN Mathieu. Corticoïdes et dopage sportif : justification de l'instauration d'un contrôle antidopage pour ces produits et réflexion sur les stratégies et les outils de ce contrôle. Thèse doctorat : Pharmacie : Nancy : 2010.
- [50] SHORT KR, NYGREN J, BIGELOW ML, NAIR KS. Effect of short-term prednisone use on blood flow, muscle protein metabolism, and function. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004.
- [51] IUCHI T, AKAIKE M, MITSUI T, OHSHIMA Z, et al. Glucocorticoid excess induces superoxide production in vascular endothelial cells and elicits vascular endothelial dysfunction. *Circ Res*. 2003.
- [52] DUCLOS M, GOUARNE C, MARTIN C, ROCHER C, MORMEDE P, LETELLIER T. Effects of corticosterone on muscle mitochondria identifying different sensitivity to glucocorticoids in Lewis and Fischer rats. *Am J Physiol*. 2004.
- [53] <http://ajpendo.physiology.org/content/282/4/E770.short> (consulté le 10/12/14)
- [54] DAVIS SN, SHAVERS C, COSTA F, MOSQUEDA-GARCIA R. Role of cortisol in the pathogenesis of deficient counterregulation after antecedent hypoglycemia in normal humans. *J Clin Invest*. 1996.
- [55] MCGREGOR VP, BANARER S, CRYER PE. Elevated endogenous cortisol reduces autonomic neuroendocrine and symptom responses to subsequent hypoglycemia. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002.
- [56] BOURDEAU I, BARD C, NOEL B, et al. Loss of brain volume in endogenous Cushing's syndrome and its reversibility after correction of hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002.
- [57] DUCLOS M, MINKHAR M, SARRIEAU A, BONNEMAISON D, MANIER G, MORMEDE P. Reversibility of endurance training-induced changes on glucocorticoid sensitivity of monocytes by an acute exercise. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999.
- [58] GOUARNE C, GROUSSARD C, GRATS-DELAMARCHE A, DELAMARCHE P, DUCLOS M. Overnight urinary cortisol and cortisone add new insights into adaptation to training. *Med Sci Sports Exerc*. 2005.
- [59] GUINOT M, DUCLOS M, IDRES N, SOUBERBIELLE JC, MEGRET A, LBOUC Y. Value of basal serum cortisol to detect corticosteroid-induced adrenal insufficiency in elite cyclists. *Eur J Appl Physiol*. 2007.

- [60] HENZEN C, SUTER A, LERCH E, URBINELLI R, SCHORNO XH, BRINER VA. Suppression and recovery of adrenal response after short-term, high-dose glucocorticoid treatment. *Lancet*. 2000.
- [61] BROIDE J, SOFERMAN R, KIVITY S, et al. Low-dose adrenocorticotropin test reveals impaired adrenal function in patients taking inhaled corticosteroids. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995.
- [62] KANNISTO S, KORPI M, ARIKOSKI P, REMES K, VOUTILAINEN R. Biochemical marker of bone metabolism in relation to adrenocortical and growth suppression during the initiation phase of inhaled steroid therapy. *Pediatr Res*. 2002.
- [63] DUCLOS martine. Les dangers des corticoïdes : la face cachée de l'iceberg. 6ème colloque national. Fondation sport et santé. Paris. 2006.
- [64] http://www.liberation.fr/sports/2009/06/15/il-peut-exister-un-lien-entre-dopage-et-cancer_564775 (consulté le 14/12/14)
- [65] <http://www.le-vestiaire.net/2007/07/enquete-dopage-et-cancer-du-testicule/> (consulté le 14/12/14)
- [66] <http://www.sports.gouv.fr/prevention/dopage/Lutte-contre-le-dopage/> (consulté le 28/12/14)
- [67] <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000026505168&cidTexte=LEGITEXT000006071318&dateTexte=20141115> (consulté le 28/12/14)
- [68] <http://franceolympique.com/files/File/actions/sante/documentation/2008/8ecolloque/3.pdf> (consulté le 01/01/15)
- [69] Interview d'un joueur de main nue professionnel ayant participé à un contrôle antidopage : LARRALDE Peio réalisée le 10/12/14 à Hasparren.
- [70] Données renseignées par téléphone par une biologiste de l'AFLD chargée de la réalisation de l'analyse des échantillons. (le 13/01/15)
- [71] http://www.doping.chuv.ch/lad_home/lad-prestations-laboratoire/lad-prestations-laboratoire-appareils/lad-prestations-laboratoire-appareils-lc.htm (consulté le 13/01/15)
- [72] <https://biblio.ugent.be/input/download?func=downloadFile&recordId=469125&fileId=1878798> (consulté le 13/01/15)
- [73] http://www-esbs.u-strasbg.fr/notesdecours/3eme-annee/gap/MmeSanglier05-10-05/Intro_SS.pdf (consulté le 13/01/15)
- [74] <http://www.sciences.univ-nantes.fr/CEISAM/ebsismri.php> (consulté le 13/01/15)
- [75] http://www.doping.chuv.ch/lad_home/lad-prestations-laboratoire/lad-prestations-laboratoire-appareils/lad-prestations-laboratoire-appareils-irms.htm (consulté le 13/01/15)
- [76] <http://www.directindustry.fr/prod/thermo-scientific-scientific-instruments-and-aut/spectrometres-masse-ratio-isotope-irms-7217-1040667.html> (consulté le 14/01/15)
- [77] <https://www.afld.fr/analyses/prestations-du-laboratoire/passeport-biologique7> (consulté le 15/01/15)
- [78] <https://www.wada-ama.org/fr/nos-activites/science-et-medecine/passeport-biologique-de-lathlete> (consulté le 15/01/15)

- [79] <https://www.wada-ama.org/fr/a-propos> (consulté le 15/01/15)
- [80] <https://www.afld.fr/controle/presentation-generale>(consulté le 15/01/15)
- [81]http://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=E566295EA0463D82DF3639578B0E0FF5.tpdjo12v_1?cidTexte=LEGITEXT000006071318&dateTexte=20150116 (consulté le 15/01/15)
- [82] <http://www.sportsante.info/article/tom-simpson-ne-serait-pas-mort-du-dopage> (consulté le 16/01/15)
- [83] http://calamar.univ-ag.fr/uag/staps/cours/cont_spo/dopag.htm (consulté le 16/01/15)
- [84] Le moniteur des pharmaciens. Le dopage médicamenteux du sportif. Numéro2 327 du 13/11/1999.
- [85] <http://www.irbms.com/histoire-dopage> (consulté le 16/01/15)
- [86]<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000242468&categorieLi en=id> (consulté le 16/01/15)
- [87] <http://franceolympique.com/files/File/actions/sante/misesajour/p-19.pdf> (consulté le 16/01/15)
- [88] <http://www.irbms.com/role-medecin-dopage> (consulté le 17/01/15)
- [89] <http://www.sante.gouv.fr/la-loi-hopital-patients-sante-et-territoires.html> (consulté le 17/01/15)
- [90] <http://www.caat.online.fr/loi/dopage.htm> (consulté le 17/01/15)
- [91] Interview de Mathieu UGALDE joueur de rugby professionnel de l’Aviron Bayonnais réalisée le 07 Janvier 2015 à Bayonne.

SERMENT DE GALIEN

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.