

AVERTISSEMENT

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

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

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

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

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

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

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

Année : 2014 N°

**TRAITEMENTS ET CONDUITES DOPANTES
DES ALPINISTES
SUR LA VOIE NORMALE DU MONT BLANC**

**Thèse présentée pour l'obtention du DOCTORAT EN MEDECINE,
DIPLÔME D'ETAT**

Gilles TREBES

Né le 22 Avril 1985 à Saint Maur des Fossés (94)

Thèse soutenue publiquement le 16 mai 2014 à la Faculté de
Médecine de Grenoble* devant le jury composé de :

Président :

Madame le Professeur Françoise CARPENTIER

Membres :

Monsieur le Professeur François ESTEVE

Monsieur le Docteur Pierre BOUZAT, directeur de thèse

Monsieur le Docteur Paul ROBACH

Monsieur le Docteur Samuel VERGES

*La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni
improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme
propres à leurs auteurs.

UFR de Médecine de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 76 63 71 44
FAX : +33 (0)4 76 63 71 70



Affaire suivie par Marie-Lise GALINDO sp-medicine-pharmacie@ujf-grenoble.fr

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Jean Paul ROMANET**

Année 2013-2014

ENSEIGNANTS A L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	APTEL Florent	Ophtalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	chirurgie générale
PU-PH	BACONNIER Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	BAGUET Jean-Philippe	Cardiologie
PU-PH	BALOSSO Jacques	Radiothérapie
PU-PH	BARRET Luc	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	BAUDAIN Philippe	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BEANI Jean-Claude	Dermato-vénéréologie
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
PU-PH	BETTEGA Georges	Chirurgie maxillo-faciale, stomatologie
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
MCU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
MCU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
PU-PH	BRAMBILLA CHRISTIAN	Pneumologie
PU-PH	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
MCU-PH	CALLANAN-WILSON Mary	Hématologie, transfusion
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence

Mise à jour le 11 février 2014

PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophtalmologie
PU-PH	CHIROSEL Jean-Paul	Anatomie
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	DE GAUDEMARIS Régis	Médecine et santé au travail
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
MCU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
PU-PH	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
MCU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	chirurgie générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GODFRAIND Catherine	Anatomie et cytologie pathologiques (type clinique)
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique

Mise à jour le 11 février 2014

PU-PH	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
PU-PH	KRACK Paul	Neurologie
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Département de veille sanitaire
PU-PH	LANTUEJOUL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	LAPORTE François	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARRAT Sylvie	Bactériologie, virologie
MCU-PH	LAUNOIS-ROLLINAT Sandrine	Physiologie
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LETOUBLON Christian	chirurgie générale
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
MCU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
PU-PH	MACHECOURT Jacques	Cardiologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie, transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MCU-PH	MCLEER Anne	Cytologie et histologie
PU-PH	MERLOZ Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
MCU-PH	MOUCHET Patrick	Physiologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlogie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hémato - transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie

Mise à jour le 11 février 2014

PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	PONS Jean-Claude	Gynécologie obstétrique
PU-PH	RAMBEAUD Jacques	Urologie
MCU-PH	RAY Pierre	Génétique
PU-PH	REYT Émile	Oto-rhino-laryngologie
MCU-PH	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET J. Paul	Ophtalmologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique, addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL-CANALI Carole	Réanimation médicale
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	SERGEANT Fabrice	Gynécologie obstétrique
PU-PH	SESSA Carmine	Chirurgie vasculaire
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses, maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU	VILLA Alessandro	Neurosciences
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

Mise à jour le 11 février 2014

REMERCIEMENTS

A Madame le Professeur Françoise CARPENTIER,
Vous me faites l'honneur de présider mon jury, et de m'accueillir prochainement dans votre service, recevez l'expression de mon profond respect

A monsieur le Professeur François ESTEVE,
A monsieur le Docteur Samuel VERGES,
Vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements

A mon directeur de thèse et ami, le Docteur Pierre BOUZAT
Je te remercie vivement d'avoir eu le "nez creux", et de m'avoir fait confiance pour ce beau projet. Je suis heureux et honoré d'avoir été sous ta direction

A monsieur le Docteur Paul ROBACH
Mon très cher Paul, quel plaisir de te connaître. Merci pour ta disponibilité, pour ton immense enthousiasme sans relâche, merci pour ton accueil au sein de ta merveilleuse famille, merci de m'avoir fait confiance dans cette belle aventure.

A Jean Pierre CRESTIA et au Club Alpin Français, à Pierre STREMSDOERFER du cabinet STREM, aux gardiens des refuges du Goûter et des Cosmiques : Amélie FAURE, Thomas DUCONSEILLE, Laurence RAVANEL, à Pascal BRUN et à Chamonix Mont Blanc Hélicoptères, au commandant Jean Baptiste HESTACHY et au PGHM de Chamonix, pour avoir rendu possible la réalisation de ce projet.

Au Dr Matthieu ROUSTIT, pour ta disponibilité, et pour ton aide précieuse.

A mes parents, et mes si chers frangins. Je vous aime profondément.

A ma famille,

A mes maitres, et mes collègues,

A mes amis, des plaines et des montagnes,

A ma Louise,

Vous faites que ma vie est si simple et si belle.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	6
PREAMBULE	9
RESUME	11
ABSTRACT	12
INTRODUCTION	13
MATERIEL ET METHODE	15
1. Type d'étude.....	15
2. Population étudiée, considérations éthiques.....	15
3. Lieux et dates de l'étude.....	16
4. Méthode de recueil.....	16
5. Analyses biologiques	20
6. Analyses statistiques.....	21
7. Financements.....	21
RESULTATS	22
DISCUSSION	27
1. Justificatif de l'étude	27
2. Eléments de discussion sur les molécules retrouvées	28
3. Conduites dopantes.....	35
4. Limites et biais	37
CONCLUSION	38
BIBLIOGRAPHIE.....	40
ABREVIATIONS	45
ANNEXE 1.....	46
ANNEXE 2.....	47
SERMENT D'HIPPOCRATE	48

PREAMBULE

Désintéressement

Le mont Blanc que cent monts entourent de leur chaîne,
Comme dans les bouleaux le formidable chêne,
Comme Samson parmi les enfants d'Amalec,
Comme la grande pierre au centre du cromlech,
Apparaît au milieu des Alpes qu'il encombre ;
Et les monts, froncement du globe, relief sombre
De la terre pétrie aux pieds de Jéhova,
Croûte qu'en se dressant quelque satan creva,
L'admirent, fiers sommets que la tempête arrose.
— Grand ! dit le mont Géant. — Et beau ! dit le mont Rose.
Et tous, Cervin, Combin, le Pilate fumant
Qui sonne tout entier comme un grand instrument,
Tant les troupeaux le soir l'emplissent de clarines,
Titlis soufflant l'orage au vent de ses narines,
Le Baken qui chassa Gessler, et le Rigi
Par qui plus d'ouragan sur le lac a rugi,
Pelvoux tout enivré de la senteur des sauges,
Cenis qui voit l'Isère, Albis qui voit les Vosges,
Morcle à la double dent, Dru noir comme un bourreau,
L'Orteler, et la Vierge immense, la Jungfrau
Qui ne livre son front qu'aux baisers des étoiles,
Schwiz tendant ses glaciers comme de blanches toiles,
Le haut Mythen, clocher de la cloche Aquilon,
Tous, du lac au chalet, de l'abîme au vallon,
Roulant la nue aux cieux et le bloc aux moraines,
Aiguilles, pics de neige et cimes souveraines,
Autour du puissant mont chantent, chœur monstrueux :
— C'est lui ! le pâtre blanc des monts tumultueux !
Il nous protège tous et tous il nous dépasse ;
Il est l'enchantement splendide de l'espace ;
Ses rocs sont épopée et ses vallons roman ;
Il mêle un argent sombre aux moires du Léman ;
L'océan aurait peur sous ses hautes falaises,
Et ses brins d'herbe sont plus fiers que nos mélèzes ;
Il nous éclaire après que l'astre s'est couché ;

Dans le brun crépuscule il apparaît penché,
Et l'on croit de Titan voir l'effrayante larve ;
Il tresse le bleu Rhône aux cheveux d'or de l'Arve ;
Sa cime, pour savoir lequel a plus d'amour
Et quel est le plus grand du regard ou du jour,
Confronte le soleil avec le gypaète ;
La nuit, quand il se dresse, énorme silhouette,
Croît voir un monde sombre éclore à l'horizon ;
Il est superbe, il a la glace et le gazon ;
L'archange à son sommet vient aiguïser son glaive ;
Il a, comme son dogue, à ses pieds le Salève ;
Il tisse, âpre fileur, les brouillards pluvieux ;
Sa tiare surgit sur nos fronts envieux ;
Ses pins sont les plus verts, sa neige est la plus blanche ;
Il tient dans une main la colombe Avalanche
Et dans l'autre le vaste et fauve aigle Ouragan ;
Il tire du fourreau, comme son yatagan,
La tourmente, et les lacs tremblent sous sa fumée ;
Il plonge au bloc des nuits l'éclair, scie enflammée :
L'immensité le baise et le prend pour amant ;
Une mer de cristal, d'azur, de diamant,
Crinière de glaçons digne du lion Pôle,
Tombe, effrayant manteau, de sa farouche épaule ;
Ses précipices font reculer les chamois ;
Sur son versant sublime il a les douze mois ;
Il est plus haut, plus pur, plus grand que nous ne sommes ;
Et nous l'insulterions si nous étions des hommes.

Victor HUGO, *La légende des siècles*, Nouvelle série
XXV. Les montagnes
1877

RESUME

CONTEXTE : Le mont Blanc, sommet culminant des Alpes françaises, est très fréquenté, y compris par des alpinistes peu entraînés. La majorité souffre de mal aigu des montagnes lors de l'ascension, justifiant parfois un traitement médicamenteux adapté. La consommation de produits dopants serait également susceptible d'être présente afin d'augmenter les performances physiques en hypoxie d'altitude.

OBJECTIF : L'objectif de cette étude était d'évaluer la consommation médicamenteuse lors de l'ascension du mont Blanc, et d'identifier les conduites dopantes éventuelles.

METHODES : Une étude observationnelle a été réalisée entre juillet et septembre 2013 sur la voie normale du mont Blanc. Les sujets étudiés étaient les alpinistes séjournant au refuge du Gouter (3835m, Saint-Gervais-les-Bains, France). Un système de recueil automatisé installé sur un urinoir, basé sur la détection de liquide, a permis une collecte en aveugle d'échantillons urinaires individualisés. Les molécules figurant sur la liste 2014 des produits interdits de l'Agence mondiale antidopage, ainsi que les médicaments hypnotiques, les benzodiazépines, et les inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 étaient recherchés par chromatographie et spectrométrie de masse, dans les laboratoires des agences française et italienne de lutte contre le dopage.

RESULTATS : 268 échantillons ont été analysés : 107 (39,9%) étaient positifs. La plupart contenait des molécules pour la prévention ou le traitement du mal aigu des montagnes (Acétazolamide : 20,1%, antalgiques : 3%, hypnotiques : 9,1%), ou des traitements de pathologies chroniques ou communes. Parmi les échantillons positifs 8,4% étaient considérés comme révélateurs de conduite dopante (Nicéthamide, Cocaïne), 29,9% comme douteux et 61,7% révélateurs d'un traitement adapté.

CONCLUSION : La consommation médicamenteuse sur la voie normale du mont Blanc est importante, et semble majoritairement adaptée à la prévention et/ou au traitement symptomatique des pathologies d'altitude. Pour autant, nos données suggèrent que des conduites dopantes existent au sein de la population étudiée.

MOTS CLES : Alpinisme, mont Blanc, Traitement, Conduite dopante

ABSTRACT

BACKGROUND: Mont Blanc, highest peak in the French Alps, is a very popular summit, including for little trained mountaineers. The majority suffers from acute mountain sickness during the ascent, sometimes justifying a suitable medication. In order to enhance physical performances in conditions of hypoxia due to altitude, consumption of doping products is also likely in this population.

OBJECTIVE: The objective of this study was to evaluate drug consumption during the ascent of Mont Blanc, and identify potential doping behaviors.

METHODS: An observational study was conducted between July and September 2013 on the normal route of Mont Blanc. The subjects studied were climbers staying at the refuge du Goûter (3835m, Saint- Gervais - les- Bains, France). An automated collector installed on a urinal, based on the detection of liquid, collected blindly individual urine samples. Molecules included in the 2014 World Anti Doping Agency list of banned products and hypnotic drugs, benzodiazepines, and 5 phosphodiesterase inhibitors were searched for by chromatography and mass spectrometry in the laboratories of French and Italian anti-doping agencies.

RESULTS: 268 samples were analyzed: 107 (39.9%) were positive. Most samples contained molecules used for the prevention or treatment of acute mountain sickness (Acetazolamide: 20.1% analgesics: 3%, hypnotics 9.1 %), or treatments used for chronic or common diseases. Among the positive samples 8.4 % were considered indicative of doping behavior (nicéthamide, Cocaine), 29.9 % were equivocal and 61.7 % were indicative of an appropriate treatment.

CONCLUSION: The drug consumption in the normal route of mont Blanc is significant, and seems mostly suited for the prevention and / or symptomatic treatment of altitude illness. However, our data suggests that doping behaviors exist within the population studied.

KEYWORDS: Mountaineering, mont Blanc, doping behavior

INTRODUCTION

Le mont Blanc, sommet des Alpes françaises, et toit de l'Europe, culminant à 4810 mètres, est chaque jour convoité par des centaines d'alpinistes venant du monde entier. La fréquentation annuelle est estimée à 35000 visiteurs, majoritairement durant les mois d'été. Si cette ascension devient de plus en plus accessible, elle en demeure exigeante et périlleuse. Le peloton de Gendarmerie de Haute Montagne (PGHM) de Chamonix porte en moyenne secours à 130 personnes chaque année, et on dénombre 8 décès ou disparitions annuelles (PGHM, communication personnelle).

En plus des pathologies médicales et traumatologiques, l'ascensionniste est assujéti aux pathologies propres à la haute altitude. Le mal aigu des montagnes (MAM) est une pathologie généralement bénigne (nausées, vomissements, asthénie, troubles du sommeil, céphalées) (1), mais peut, rarement, devenir plus grave (œdème aigu pulmonaire de haute altitude, et œdème aigu cérébral de haute altitude) (2–7). Son incidence est estimé à 20% à 2000 m (8), à 50% à 4000 m sur le mont Everest (9), également à 50% à 4559m dans les Alpes suisses (10). On estime que 70% des ascensionnistes souffrent de MAM au sommet du mont Blanc (11).

La prévention première est de réaliser une ascension lente, en respectant des paliers d'acclimatation. En cas d'ascension rapide, ou d'antécédents de pathologie de haute altitude, un traitement médicamenteux préventif est à considérer (12): l'acétazolamide est le plus reconnu (13–16), la dexaméthasone (17,18) a également prouvé son intérêt, mais sans que nous ne connaissions le taux de recours à ces prophylaxies. Le tadalafil (inhibiteur de phosphodiesterase 5) est efficace pour diminuer l'incidence de l'œdème aigu pulmonaire d'altitude chez les sujets à risque (17), et l'association tadalafil-acétazolamide est plus efficace pour prévenir des formes graves du MAM que l'acétazolamide seul (19). Cependant ces

thérapeutiques comportent des effets secondaires et des risques à prendre en compte.

En outre, ces thérapeutiques peuvent améliorer la performance physique ou cognitive. En effet, l'acétazolamide augmente la capacité à l'effort et l'oxygénation cérébrale en altitude (20,21) ; la dexaméthasone améliore les capacités cognitives (22,23) et physiques en altitude (24,25). Enfin, les inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 améliorent l'oxygénation sanguine et la performance à l'effort en altitude (26,27). L'acétazolamide et la dexaméthasone figurent sur la liste 2014 des substances interdites par l'Agence Mondiale Anti-dopage (AMA).

Les conduites dopantes dans le sport amateur ne sont pas rares : 5 à 15% des sportifs avouent consommer des produits dopants (28). Bien que les études concernant les conduites dopantes en montagne soient peu nombreuses, un travail sur l'automédication des aspirants guides de haute montagne à Chamonix montrait que 15,5% d'entre eux avouaient une prise médicamenteuse (antalgique, corticoïdes, aspirine) pour un motif de « fatigue », ou d'« amélioration des capacités physiques » au moins une fois dans leur vécu d'alpinisme (29). Une étude conduite dans les Alpes et publiée en 1993 indiquait que 7,1% des alpinistes ayant dépassé 3300 m avaient consommé des amphétamines (30). Conquérir ce sommet mythique est devenu l'objectif d'alpinistes parfois peu entraînés, qui peuvent avoir recours à des produits dopants pour finaliser leur ascension.

L'objectif de cette étude était d'évaluer la consommation médicamenteuse lors de l'ascension du mont Blanc, et d'identifier les conduites dopantes éventuelles.

MATERIEL ET METHODE

1. Type d'étude

Nous avons réalisé une étude observationnelle entre juillet et septembre 2013 aux refuges du Goûter (3845m) et au refuge des Cosmiques (3615m) avec prélèvement en aveugle d'échantillons urinaires.

2. Population étudiée, considérations éthiques

La population étudiée était celle des alpinistes masculins séjournant, ou de passage, au refuge du Goûter, ou au refuge des Cosmiques. Dans la mesure où les échantillons d'urine, lors du passage aux toilettes, étaient recueillis de façon automatisée en double insu, cette étude ne comportait pas de procédure d'inclusion.

Cette étude a été validée par le Comité d'Ethique des Centres d'Investigation Clinique de l'inter-région Rhône-Alpes-Auvergne en janvier 2013 (IRB : 5891 2012-18).

Un système d'affichage collectif informait les usagers des refuges de la réalisation d'une étude basée sur des prélèvements d'urine, sans mentionner l'urinoir étudié.

L'anonymat des personnes était préservé. Durant les phases de recueil, le fonctionnement des appareils ne nécessitait pas la présence d'un opérateur, aucun moyen de surveillance des mictions n'était mis en œuvre. La maintenance du système était réalisée régulièrement par les investigateurs ; durant leur présence, les procédures pour respecter l'anonymat des personnes étaient maintenues.

Les échantillons d'urines étaient détruits au décours des analyses.

3. Lieux et dates de l'étude

Les recueils ont été effectués au refuge des Cosmiques (3615m), 74400 Chamonix Mont-Blanc, France, propriété de la Compagnie des Guides de Chamonix, et au refuge du Goûter (3845m), 74170 Saint-Gervais les Bains, France, propriété de la Fédération Française des Clubs Alpains et de Montagne. Ces deux refuges sont situés sur les accès les plus empruntés pour gravir le mont Blanc.

L'installation et les séquences de tests ont été réalisées entre avril et juin 2013.

Les prélèvements ont été recueillis entre juillet et septembre 2013.

Les analyses biologiques ont débuté en octobre 2013. En avril 2014, les résultats concernant le refuge du Goûter étaient disponibles, les analyses des échantillons émanant du refuge des Cosmiques étaient en cours de finalisation.

4. Méthode de recueil

a) Matériel

Dans chacun des refuges étudiés, un urinoir type bol a été équipé d'un système automatisé de recueil d'urine. Le montage a été représenté en annexe 1.

Un appareil d'échantillonnage portable (échantillonneur) PONSEL ISCO 3700 compact® (PONSEL Mesure, CAUDAN France), contenant une cassette interchangeable de 24 flacons plastique de 500 ml chacun, était installé à proximité de l'urinoir équipé. L'échantillonneur était équipé d'un capteur de surverse (PONSEL Mesure, CAUDAN, France) permettant la détection de liquide, par conductivité électrique (seuil de détection $25 \pm 10 \mu\text{S/cm}$).

Un tuyau long d'un mètre raccordait l'échantillonneur à un entonnoir glissé verticalement dans le siphon d'évacuation de l'urinoir. La partie haute de

l'entonnoir était percée pour permettre l'évacuation du surplus de liquide par les voies normales d'évacuation de l'urinoir.

Le boîtier distal du capteur de surverse a été retiré, et les câbles électriques partiellement dénudés, pour être insérés dans l'entonnoir.

Le tuyau de siphonage et le détecteur de Surverse cheminaient dans la canalisation d'évacuation normale et sortait par un raccord en T, dans le local où était installé l'échantillonneur.

Pour limiter les risques de contamination, l'eau de chasse était issue du circuit d'eau potable. Au refuge des Cosmiques, aucune modification n'était nécessaire. Au refuge du Goûter, initialement, l'eau de chasse provenait d'un recyclage d'eau usagée, après traitement par boues actives ; la chasse d'eau de l'urinoir étudié a donc été modifiée, et dérivée du circuit d'eau potable (eau de fonte glacière). L'eau de fonte ne pouvant pas être détectée par le capteur de surverse (conductivité électrique en dessous du seuil de détection) des pastilles de sel pour adoucisseur d'eau (AXAL, ESCO, Hannover, Allemagne) placées dans un panier, dans le bol de l'urinoir, ont été installées afin de permettre la détection. La composition des pastilles n'interférait pas sur les analyses ultérieures.

Pour permettre les prélèvements à l'insu, l'échantillonneur (bruyant) était isolé par un isolant phonique Soni Composite® 52mm (Soniflex, Freiburg Allemagne).

Au refuge des Cosmiques, l'échantillonneur était installé dans un cabinet de toilettes fermé à clé, adjacent à l'urinoir équipé. La clé était détenue par l'équipe des gardiens. L'urinoir était accessible à tous, sans restrictions d'horaire.

Au refuge du Goûter, l'échantillonneur était installé dans une gaine technique adjacente à l'urinoir équipé. La gaine technique était accessible par une trappe fermée située dans la salle hors-sac. L'accès était réservé aux gardiens du refuge. L'urinoir était dans des toilettes attenantes aux locaux de restauration nécessitant l'ouverture à clé par le personnel du refuge. Les heures d'ouvertures étaient de 2h à 3h30 pour les premiers réveils, puis de 6h à 22h.

Dans les deux refuges, l'ensemble du dispositif de recueil était invisible aux utilisateurs des toilettes.

Un congélateur dédié aux seuls échantillons d'urine a été installé dans chaque refuge, dans la zone réservée aux gardiens.

b) Déroulement d'une séquence de recueil

➤ *La veille d'une séquence de recueil*

Le panier contenant les pastilles de sel était vérifié et rechargé si nécessaire.

L'échantillonneur était libéré de son caisson d'isolation puis ouvert. Tous les flacons étaient bouchonnés, la cassette étiquetée, avec mention de la date de recueil, et d'éventuelles observations. Le flacon numéroté 1 était identifié. Une nouvelle cassette contenant 24 flacons vides et propres était mise en place. L'échantillonneur était refermé, et programmé pour le lendemain. Le début de la séquence de recueil était programmé à 2h du matin au refuge du Goûter, et 0h30 au refuge des Cosmiques.

Le caisson d'isolation était repositionné. La cassette étiquetée contenant les flacons remplis et bouchonnés était congelée dans son ensemble dans le congélateur.

➤ *Le jour d'une séquence de recueil*

Le déclenchement d'un prélèvement se faisait par la détection de liquide dans l'entonnoir par le capteur de surverse. Un prélèvement se déroulait comme suit : détection de liquide, pré purge, aspiration d'un volume total de 200 ml dans le flacon N, post purge, passage au flacon N+1.

Une phase sèche de 4 secondes devait être respectée pour la détection de l'échantillon suivant.

Le programme s'arrêtait après le recueil du 24^e échantillon prélevé.

Les heures de recueils étaient systématiquement consignées.

Les manipulations précédemment décrites étaient réalisées principalement par les gardiens formés, ou par les investigateurs quand ils étaient sur place.

c) Contaminations, séquence de tests

Le volume résiduel contenu dans le tuyau de siphonage en post purge a été mesuré au maximum à 4 ml, et constituait le volume contaminant potentiellement l'échantillon suivant.

Cinq échantillons d'urines (urines titrées) étaient fournis par l'Agence Française de Lutte contre le Dopage (AFLD), à concentrations connues en méthylexanamine, acétazolamide, furosémide, hydrochlorothiazide, tuaminoheptane, béthaméthasone, prednisolone et tétrahydrocannabinol (THC). Chacun était divisé en 3 flacons : un dit « test » qui était échantillonné par notre système, un « témoin » gardé au laboratoire, et un « témoin » amené au refuge, mais non échantillonné.

Une séquence test consistait en le recueil par notre dispositif de 13 échantillons (5 « tests », 4 urines vierges, et 4 eaux de chasse).

L'analyse par l'AFLD des échantillons montrait des concentrations proches entre les urines « test », et « témoins ». La contamination entre deux échantillons consécutifs n'était pas systématique. Le rapport contaminant moyen était de 8,5%, avec :

$$\text{Rapport contaminant} = \frac{\text{Concentration du toxique } T \text{ dans l' urine contaminée}}{\text{concentration de } T \text{ dans l' urine contaminante}}$$

Une substance retrouvée dans des échantillons immédiatement consécutifs, avec un rapport de concentrations > 50% était considérée comme contaminante. En cas de substance contaminante, seul le premier échantillon en chronologie était considéré comme positif à cette substance.

d) Traitement des échantillons

Une fois par semaine, les échantillons contenus dans les congélateurs des refuges étaient hélicoptérés dans les locaux de l'Ecole Nationale de Ski et Alpinisme (ENSA) de Chamonix, et immédiatement remis au congélateur, sans décongélation.

En fin de période de recueil, les échantillons étaient décongelés, mesurés et aliquotés comme suit : les échantillons de moins de 15 ml, insuffisants pour être analysés, n'étaient pas envoyés, et détruits. Tout échantillon d'un volume compris entre 15 et 40 ml était aliquoté dans un seul tube et adressé à l'AFLD, Paris, France. Tout échantillon de plus de 40 ml était aliquoté en deux tubes, l'un adressé à l'AFLD et l'autre au laboratoire antidopage de la Fédération Médico Sportive Italienne (FMSI), Rome, Italie.

La distinction entre urine et eau de chasse, était faite par les investigateurs par inspection colorimétrique. La qualité supposée de l'échantillon était annotée sur le listing envoyé au laboratoire. Les échantillons d'eau étaient envoyés, et analysés mais n'étaient pas pris en compte dans les échantillons exploitables.

5. Analyses biologiques

a) AFLD, Paris

Les molécules recherchées à l'AFLD comprenaient toutes les substances interdites figurant sur la liste des interdictions 2014, éditée par l'Agence Mondiale Antidopage (31), en dehors de l'éthanol et des facteurs peptidiques, hormones de croissance et apparentés .

Les anabolisants, les corticoïdes, le fentanyl, les diurétiques, les bêtabloquants, la caféine, l'éphédrine et dérivés, la benzoylecgonine étaient recherchés par chromatographie liquide couplée à une spectrométrie de masse en détection MRM (Multiple Reaction Monitoring),

sur analyseur Acquity® et Xevo® (WATERS Corp. Milford, Massachusetts, États-Unis).

Le tramadol, la codéine, les morphiniques, les cannabinoïdes, le salbutamol étaient recherchés par chromatographie en phase gazeuse, couplée à une spectrométrie de masse en détection MRM, sur analyseurs GC-7890a® et MS-TQ7000b® (AGILENT TECHNOLOGIES, Santa Clara, Californie, États-Unis).

b) FMSI, Rome

Les molécules recherchées à la FMSI comprenaient les benzodiazépines, les hypnotiques apparentés aux benzodiazépines (zolpidem, zopiclone) et les inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 (tadalafil, sildénafil, vardénafil). La chromatographie liquide en phase inverse était couplée à une spectrométrie de masse en triple quadripôle, sur analyseur Supelco Ascentis® C18 Columns (SIGMA-ALDRICH, Saint-Louis, Missouri, États-Unis).

6. Analyses statistiques

Les résultats ont été présentés sous forme de pourcentage.

Concernant son potentiel dopant, chaque échantillon positif était évalué par trois experts indépendants et coté en « traitement adapté », « conduite dopante probable » ou « doute ».

La concordance inter-évaluateur a été calculée par le coefficient kappa de Cohen (SPSS v22, IBM Statistics).

7. Financements

Cette étude a reçu le soutien financier de l'AFLD, la FMSI, la fondation Petzl, le Club Alpin Français.

RESULTATS

Les résultats présentés dans cette thèse ne concernent que les échantillons provenant du refuge du Goûter. Les prélèvements émanant du refuge des Cosmiques sont en cours d'analyse.

Les prélèvements urinaires ont été effectués durant 21 jours, répartis en août (11 jours) et en septembre 2013 (10 jours). 493 échantillonnages avaient été déclenchés : 210 (43,4%) étaient de volume insuffisant, 13 (2,6%) contenaient de l'eau de chasse, 2 (0,4%) étaient égarés, et 268 (53,6%) étaient exploitables.

Les 268 échantillons exploitables ont été envoyés à l'AFLD, parmi lesquels 143 étaient envoyés à la FMSI dans le même temps. Parmi les échantillons analysés, 161 étaient négatifs : soit vierges, soit contaminés par l'échantillon précédent. Parmi les échantillons positifs, 24 contenaient au moins deux molécules. Cette répartition est représentée sur la figure 1.

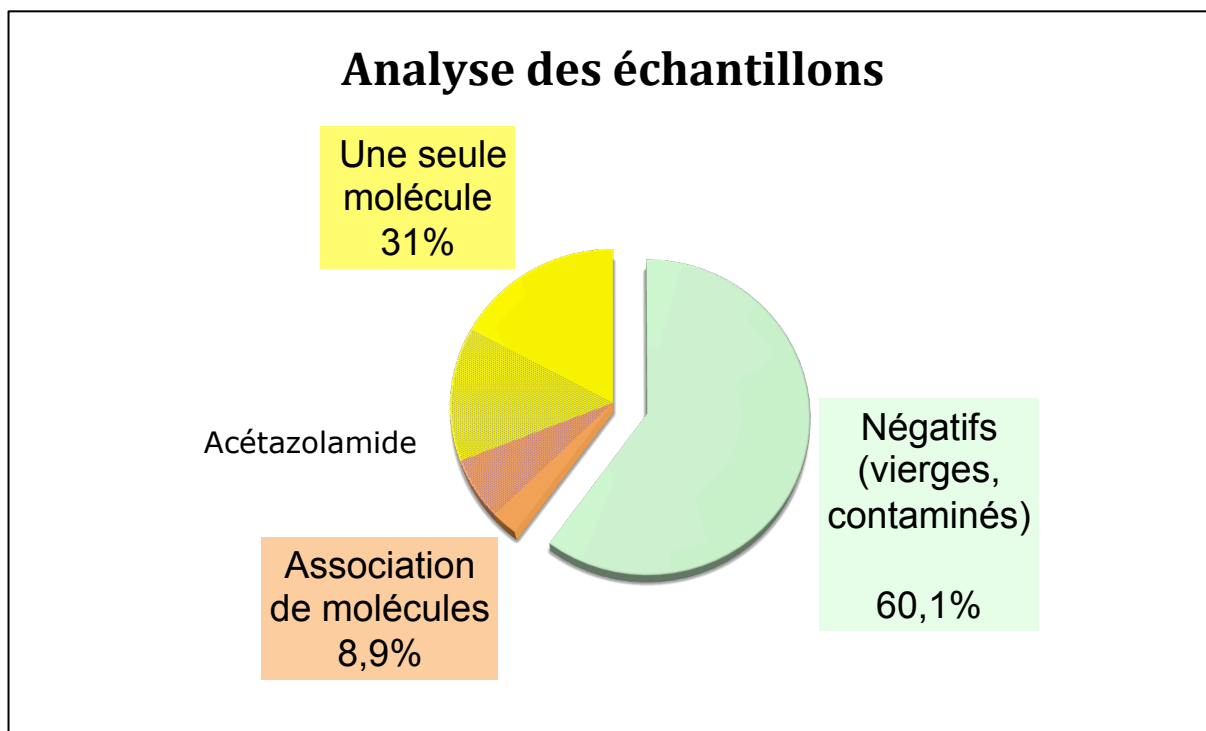


Figure 1 : analyse des échantillons

Au total, 28 molécules différentes ont été retrouvées, parmi les 107 échantillons positifs.

			Concentration (ng/ml)			pourcentage d'échantillons positifs
		Nb	Moy	Mini	Maxi	
AFLD n=268	ACZ	54	7045	13	72000	20,1
	Codéine Morphine	6	316,7	2	800	2,2
	Tramadol	1	12	12	12	0,4
	Caféine	3	7533,3	7000	8200	1,1
	Prednisone Prednisolone	6	802	11	1700	2,2
	B méthasone	2	31	20	42	0,7
	HCT	6	328	58	560	2,2
	Salbutamol	3	13,3	3	5	1,1
	Hydrocodone	1	520	520	520	0,4
	Aténolol	1	5	5	5	0,4
	Bétaxolol	3	134,3	3	210	1,1
	Bisoprolol	1	6	6	6	0,4
	Métoprolol	2	152	50	254	0,7
	Bupropion	1	1000	1000	1000	0,4
	Méthadone	1	4	4	4	0,4
	BZE	3	360	37	943	1,1
	THC	18	26,3	3	137	6,7
	Ephédrine	1	10	10	10	0,4
	Pd.Ephédrine	2	10939,5	879	21000	0,7
	Nicéthamide	3	180,7	22	400	1,1
	Anastrozole	1	250	250	250	0,4
	AndroSt.	2	26,5	23	30	0,7
	TMF	1	23	23	23	0,4
FMSI n=143	Zolpidem	12	2,8	0,1	10	8,4
	Zopiclone	1	68	68	68	0,7
	Oxazepam	4	65	3	222	2,8

Tableau 1 : Molécules identifiées dans les échantillons positifs

Nb : nombre, Moy : moyenne, Mini : minimale, Maxi : maximale,

ACZ : acétazolamide, Bméthasone : bétaméthasone, HCT : hydrochlorothiazide, BZE : benzoylecgonine, THC : tétrahydrocannabinol,

Pd.Ephédrine : pseudo éphédrine, AndroSt : androsténone, TMX : méthoxytamoxifène

La plus représentée était l'acétazolamide, positive dans 54 échantillons (20,1%). Des corticoïdes étaient retrouvés dans 8 prélèvements (3%). Dix-huit échantillons (6,7%) contenaient du THC et 3 (1,1%) du benzoylecgonine (BZE), dérivé de la cocaïne.

Parmi les échantillons envoyés à la FMSI, 13 (9,1%) contenaient un hypnotique apparenté aux benzodiazépines (zolpidem, zopiclone) et 4 (2,8%) une benzodiazépine.

Les différentes molécules retrouvées sont listées dans le tableau 1, avec leurs concentrations.

La figure 2 schématise la répartition des différentes classes pharmaceutiques retrouvées dans les échantillons positifs.

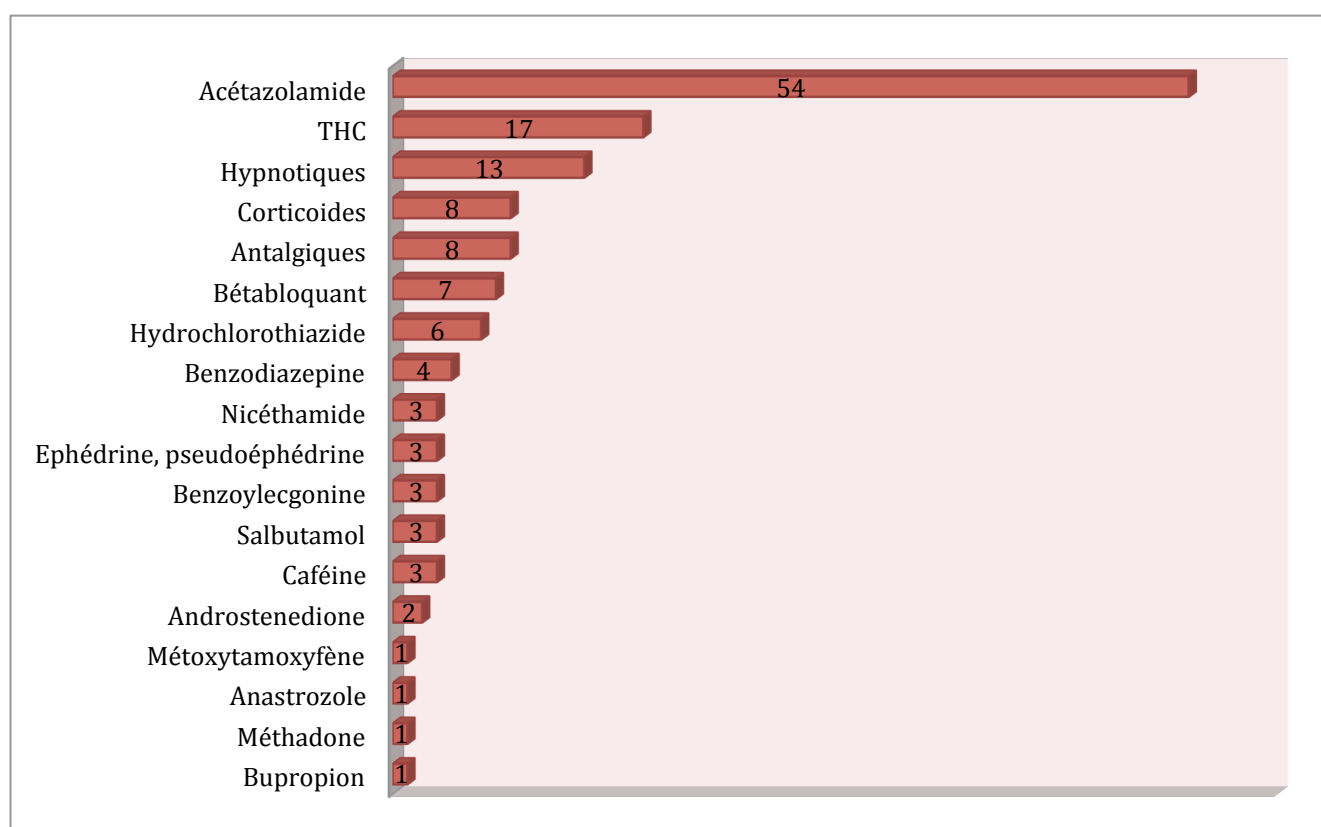


Figure 2 : Classes pharmaceutiques identifiées dans les échantillons positifs (en nombre d'échantillons)

➤ *Imprégnations multiples*

Vingt-quatre échantillons contenaient au moins 2 produits.

Dix-sept d'entre eux contenaient de l'acétazolamide. Le tableau 2 représente les associations retrouvées contenant de l'acétazolamide.

Associations		
ACZ+...	Hydrochlorothiazide	3
	Corticoïde	3
	bétabloquant	2
	THC	1
	Zolpidem	1
	Benzodiazépine	1
	Hydrocodone	1
	HCT. + antalgique	1
	Zolpidem + THC	1
	corticoïde + nicéthamide	1
	corticoïde + androsténone	1

Tableau 2 : associations contenant de l'ACZ

ACZ : acétazolamide ; HCT : hydrochlorothiazide ; THC : tétrahydrocannabinol

Deux échantillons associaient de la caféine et un hypnotique (zolpidem).

Deux échantillons contenaient un corticoïde et un antalgique (tramadol ou codéine/morphine).

Un échantillon contenait du BZE (cocaïne), un corticoïde et de l'hydrochlorothiazide.

Un échantillon contenait un bêtabloquant, du salbutamol et un antalgique (codéine, morphine).

Enfin, un prélèvement associait de l'anastrozole, du tamoxifène, de la caféine et de la méthadone.

➤ *Conduites dopantes*

Parmi les 107 échantillons positifs, 9 (8,4%) étaient jugés révélateurs de conduite dopante : ils contenaient du nicéthamide, de la BZE, des hormones anabolisantes.

Trente deux échantillons (29,9%) étaient douteux : ils contenaient du THC, de l'éphédrine, des antalgiques, des corticoïdes, de la caféine.

La concordance inter-évaluateur estimée par le coefficient kappa était de 0.78 ($p < 0.001$).

DISCUSSION

1. Justificatif de l'étude

Le principe de recueil automatisé d'urines, à l'insu de la population étudiée, a été choisi pour s'affranchir du biais de volontariat (biais de sélection). Les conduites dopantes sont grevées d'un aspect négatif ou culpabilisant, pouvant faire refuser une participation à l'étude.

Notre travail a été néanmoins respectueux de l'anonymat des personnes étudiées, et non interventionnel.

Pour qu'une substance soit incluse dans la liste des interdictions de l'AMA, elle doit associer 2 des 3 critères suivants : améliorer avec évidence les performances sportives, induire avec évidence un risque sur la santé de l'athlète, transgresser « l'esprit sportif » (Code mondial antidopage, 2009, article 4.3.1). Le choix de rechercher ces molécules, ainsi que les hypnotiques, et les inhibiteurs des phosphodiesterase 5 était motivé par leur potentielle dangerosité pour les alpinistes, en vue d'une campagne de prévention adaptée.

2. Eléments de discussion sur les molécules retrouvées

Près de 40% des échantillons étudiés étaient positifs. Ce taux est certainement sous-évalué, tous les échantillons n'ayant pu être envoyés à la FMSI. L'augmentation de la fréquentation de cette course alpine ainsi que la meilleure connaissance du MAM peuvent expliquer ce taux élevé. Une étude réalisée au Népal en 1986 et reconduite après 12 ans montrait une bien meilleure connaissance du MAM et de ses traitements par les alpinistes amateurs. Dans cette même étude la consommation de médicaments avait doublée entre 1986 et 1998, année durant laquelle 56% des ascensionnistes interrogés consommaient au moins un médicament pour leur trek (32).

➤ Considérations géographiques

L'itinéraire habituel de l'ascension du mont Blanc par le refuge du Goûter comprend une montée par le tramway du Mont-Blanc, de la commune de Saint Gervais (580 m) jusqu' à la gare du Nid d'Aigle (2372 m), puis une ascension pédestre, jusqu'au refuge de Tête Rousse (3167 m) ou du Goûter (3835 m), où la plupart des alpinistes passent la nuit. Le sommet du mont Blanc (4810 m) est atteint le second jour. Cet itinéraire est représenté en Annexe 2. Ce taux d'ascension engendre un risque modéré de MAM en cas de nuitée à Tête Rousse (dénivelé positif au premier jour de 2587 m : Tramway + marche), et un risque élevé en cas de nuitée au Goûter (dénivelé positif au premier jour de 3255 m : Tramway + marche), ou d'antécédents de MAM (12).

La prévention du MAM repose en premier lieu sur le respect des paliers d'acclimatation par une ascension lente. En cas de risque modéré ou élevé ou d'impossibilité de respecter des paliers d'acclimatation, une prophylaxie médicamenteuse est à considérer.

➤ Acétazolamide

De multiples études ont prouvé son efficacité comme traitement préventif du MAM (16) ; les recommandations de la Wilderness Medical Society proposent une dose quotidienne de 250 à 500 mg, de la veille de l'ascension au premier jour de la descente (12). Il est ainsi logique que l'acétazolamide soit le principal toxique retrouvé dans notre étude, avec près de 20% d'échantillons positifs. Dans d'autres études, des taux sensiblement plus élevés étaient retrouvés : 25 à 33% des trekkers y avaient recours au Népal ou sur le Kilimandjaro (9,33).

Il existe des effets secondaires (paresthésies, et déshydratation) qui impliquent une prescription réfléchie, adaptée et non systématique. De plus, l'association à d'autres traitements notamment diurétiques (4 échantillons dans notre étude) augmente le risque de déshydratation et de troubles ioniques. Ainsi, en Europe, la Commission Médicale de l'Union Internationale des Associations d'Alpinistes (34) insiste sur l'importance des paliers d'acclimatation, et restreint la prévention par acétazolamide aux personnes avec antécédent de MAM, et aux ascensions rapides obligatoires (opérations militaires ou de sauvetage).

Les concentrations en acétazolamide retrouvées dans nos échantillons étaient variables, allant de 13 à 72000 ng/ml. L'acétazolamide est excrété par voie urinaire, sous forme inchangée et en quasi-totalité sous 24 heures (données Vidal). Deux études avaient été réalisées pour évaluer les techniques de détection de l'acétazolamide dans les urines : 36 heures après l'ingestion de 250 mg par des volontaires sains, la concentration urinaire en acétazolamide était au moins égale à 10 µg/ml (35,36), mais les populations dans ces études étaient très faibles (3 sujets pour chacune des études), et l'extrapolation est incertaine. Il nous est impossible de statuer sur les doses prises, et sur les délais entre l'ingestion et nos prélèvements. Néanmoins, les indications de l'acétazolamide en dehors du traitement du MAM ne permettent pas une ascension en haute altitude (hypertonie oculaire grave, décompensation d'insuffisance respiratoire), ce traitement est donc certainement lié à l'ascension alpine.

➤ Corticoïdes

La dexaméthasone a prouvé son efficacité dans la prévention du MAM, et de l'œdème aigu pulmonaire de haute altitude (17,18). On l'utilise également dans le traitement de l'œdème aigu cérébral de haute altitude constitué (12), en plus de la perte d'altitude, et de la suppléance ventilatoire. En cas de nécessité de prophylaxie médicamenteuse, de par son métabolisme, la dexaméthasone est la drogue de second choix en cas d'insuffisance rénale ou hépatique (37), pour prévenir du MAM, et plus globalement, en cas de contre-indication à l'acétazolamide (12). Dans notre étude, 3% des échantillons étaient positifs à un corticostéroïde. Dans l'étude menée par J. Fénéon (29), 12,6% des aspirants guides de Chamonix avouaient avoir déjà consommé au moins une fois des corticoïdes dans leur activité d'alpinisme. La consommation de corticoïdes semble faible en haute montagne.

En haute altitude les effets secondaires peuvent être graves: trouble psychotique aigu, effet rebond (majoration du MAM) et dépression à l'arrêt du traitement. De plus, en dehors d'un contexte d'hypoxémie d'altitude, une administration même brève de glucocorticoïdes a montré une diminution du débit perfusion des muscles, et des autres tissus conjonctifs (peau, os) par altération des capacités endothéliales de relaxation. Des insuffisances surrénaliennes aiguës ont également été décrites. Enfin, en inhibant certaines hormones hyperglycémiantes de stress (adrénaline, noradrénaline, glucagon), une prise de glucocorticoïdes lors d'un effort prolongé diminue la production hépatique de glucose et peut induire des hypoglycémies symptomatiques (38).

En outre, un cas sévère de toxicité à la dexaméthasone a été décrit en 2009 par une équipe népalaise, qui avait pris en charge un jeune homme de 27 ans, hospitalisé pour rash cutané, hémorragie digestive grave, et anémie, alors qu'il tentait l'ascension du mont Everest (39). La symptomatologie avait été imputée à la prise de dexaméthasone ; l'évolution était favorable.

Les concentrations en prednisolone retrouvées dans notre étude éliminaient une prise topique, et étaient en faveur d'une prise orale, ou intraveineuse, et ce dans les 36 heures précédents notre échantillonnage (40) : elles reflétaient une prise de corticoïdes concomitante à l'ascension. La grande variabilité individuelle de l'excrétion urinaire des corticoïdes ne nous permettait néanmoins pas de statuer sur les doses quotidiennes consommées. De plus l'association avec l'acétazolamide, ou un thiazidique (5 échantillons) accélère l'élimination urinaire des corticoïdes, et les concentrations urinaires en sont faussées.

➤ Benzodiazépines et hypnotiques

Les troubles du sommeil représentent un des symptômes les plus fréquents du MAM, et on estime que 70% des alpinistes en souffrent (41). En haute altitude, le sommeil est haché, interrompu par de multiples réveils, la respiration est périodique, et de nombreux épisodes de désaturations sont retrouvés. L'utilisation d'hypnotiques tels que les benzodiazépines et dérivés est répandue. Le zolpidem et le zaleplon (non commercialisé en France) ont montré une efficacité sur la qualité du sommeil, objective et subjective, sans diminuer les capacités cognitives ou physiques au réveil, et sans effet sur les paramètres ventilatoires nocturnes (41-44). Néanmoins, dans leur protocole d'études, Beaumont (42,43) et Jouanin (44), s'intéressaient aux capacités physiques et/ou cognitives entre 5 et 6h30 le lendemain matin, après l'ingestion à 21h45 de zolpidem ou zaleplon par des volontaires sains. L'ascension du mont Blanc depuis le refuge du Goûter impose un réveil plus précoce (2 à 3h du matin). Une méta analyse menée par Vermeeren en 2004 étudiait les différents hypnotiques, et leurs effets secondaires résiduels (45) : dans les 8 heures suivant la prise de 10 mg de zolpidem les effets secondaires étaient jugés « modérés » à « sévères » et disparaissaient au delà de 8 heures. Les effets secondaires résiduels pour le zopiclone étaient jugés « modérés » jusqu'à 12 heures suivant l'ingestion. Ainsi, les hypnotiques type zolpidem seraient d'utilisation risquée, en cas de réveil dans les 8

heures suivant leur prise.

Les benzodiazépines ont également été beaucoup étudiées, et notamment celles à courte demi vie. Le temazepam 10 mg (46–48) et le diazepam 5 mg (49) ont montré une amélioration de l'architecture et la qualité du sommeil, sans diminuer les capacités cognitives et physiques au réveil. Néanmoins, la saturation nocturne était significativement diminuée comparativement au placebo (47–49), et les capacités cognitives et physiques étaient mesurées de la même manière que pour les hypnotiques apparentés aux benzodiazépines, après un délai plus long que celui qui sépare la prise du réveil des ascensionnistes du mont Blanc.

Dans notre étude, des hypnotiques (zolpidem et zopiclone) étaient retrouvés dans 9,1% des prélèvements, et des benzodiazépines (oxazepam) dans 2,8%. Ces taux étaient certainement sous-évalués : une partie de nos échantillons étaient déclenchés après 8 heures du matin et certains dans l'après midi ou le début de soirée. La disparition de ces molécules dans les urines est rapide : une étude réalisée en 2011 sur des sujets traités par hypnotiques montrait que le zolpidem était indosable dans les urines 24h après l'ingestion de 10 mg de zolpidem (50). Ce qui explique également les concentrations urinaires faibles en zolpidem, les échantillons correspondant étant prélevés après 9 heures du matin (exceptés 2 dont les concentrations étaient effectivement supérieures).

Durant leur activité d'alpinisme, 17% des aspirants guides de haute montagne avaient pris au moins une fois des benzodiazépines ou apparentées pour une cause d' « insomnie » (29).

➤ Antalgiques

La douleur est le symptôme le plus répandu en haute montagne : les céphalées, symptôme du MAM, et les douleurs musculo tendineuses sont les deux premières causes d'automédication (29).

Le taux d'antalgiques retrouvé dans notre étude était de 3%, et ne prenait

en compte que les antalgiques de palier 2 et 3 (hydrocodone, codéine, morphine, tramadol). Le paracétamol et les AINS n'étaient pas recherchés, car ne figurant pas sur la liste des produits interdits. Néanmoins, la caféine, dont les concentrations étaient élevées, reflétait probablement la prise d'antalgique : sous forme thérapeutique, elle est associée à du paracétamol, ou à l'aspirine.

La codéine est métabolisée en morphine et éliminée par voie urinaire. Une étude montrait que la codéine disparaissait des urines plus rapidement que la morphine, et qu'après 30 heures, il ne restait plus que de la morphine. De plus un rapport de concentrations urinaire de codéine/morphine supérieur à 1 indiquait une prise de moins de 18 heures (51). On retrouvait dans nos prélèvements 5 échantillons avec un ratio codéine/morphine supérieur à 1, et un avec ce ratio inférieur à 1, mais avec encore de la codéine. Les prises d'antalgiques étaient donc concomitantes à l'ascension.

Un échantillon contenait de l'hydrocodone, un antalgique opioïde semi synthétique, non commercialisé en France. Aucune étude n'a été réalisée à ce jour sur les bénéfices éventuels d'un tel traitement pour la prévention ou le traitement du MAM. L'hydrocodone est également utilisé comme antitussif.

Dans l'étude de Gaillard, 46% de trekkeurs interrogés en 1998 lors du tour de l'Annapurna au Népal se traitaient par antalgiques, mais comprenant des paliers 1 (32). L'étude réalisée sur les aspirants guides de Chamonix montraient que 93% d'entre eux avaient recours à des antalgiques simples type paracétamol, 63 % à des anti inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et 28% à des antalgiques de palier 2 et 3 (29).

➤ Béta bloquants

Les béta bloquants n'ont aucune indication de traitement en haute altitude, ils constituent vraisemblablement une thérapeutique chronique. Ils diminuent les capacités physiques à l'effort, et les adaptations de l'organisme à la haute altitude. Néanmoins, ils ne présentent pas de

danger particulier. En haute altitude, les bêtabloquants cardio sélectifs, qui affectent moins les fonctions d'oxygénation sanguine, sont préférables (52,53).

➤ Autres

Le THC retrouvé dans nos échantillons était en faible concentration urinaire (moyenne 26,3 ng/ml). Le THC est éliminé lentement dans les urines et y reste décelable jusqu'à 3 semaines. La variabilité inter individu est importante et l'interprétation doit se faire avec la créatininémie. Cependant d'après l'étude faite par Huestis sur l'excrétion de THC dans les urines de volontaires (54), une concentration supérieure à 100 ng/ml semblait indiquer une prise datant de moins de 24h. C'était le cas pour un prélèvement dans notre étude. Pour les autres échantillons, il nous était impossible de statuer sur l'ancienneté de l'intoxication.

La cocaïne est éliminée plus rapidement : une étude menée par Cone (55) en 2003 s'intéressait à la décroissance des taux de BZE dans les urines de six volontaires, suite à une prise intra nasale, inhalée, ou intraveineuse de cocaïne. Une concentration supérieure à 100 ng/ml indiquait une prise de moins de 48h, et au delà de 30 ng/ml une prise de moins de 65 heures. Les trois intoxications à la cocaïne de notre étude précédaient l'ascension de moins de 3 jours, et une (943 ng/ml) datait de la veille du prélèvement. La prise de cocaïne est liée à un risque relatif 20 fois plus important d'infarctus du myocarde dans l'heure suivant la prise, quelle que soit l'altitude (56).

L'éphédrine et la pseudo éphédrine sont utilisées comme décongestionnants de la sphère ORL, soit sous forme nasale, soit orale en association avec le paracétamol ou un AINS (Données Vidal). Aucune étude ne justifie leur rôle pour les pathologies propres à l'altitude. De plus, une commission nationale de pharmacovigilance en 2008, reprise par l'AFSSAPS, mettait en exergue les effets indésirables neurologiques et cardiovasculaires parfois graves (accident vasculaire cérébral, infarctus du

myocarde) de ces vasoconstricteurs utilisés comme décongestionnants (57).

3. Conduites dopantes

Dans le sport amateur, on ne parle pas de dopage, mais de conduite dopante, définie comme suit par la Commission interministérielle française de lutte contre la drogue et la toxicomanie : « Il est question de conduites dopantes lorsqu'une personne consomme une substance chimique ou un médicament pour affronter un obstacle, réel ou ressenti, ou/et pour améliorer ses performances, qu'elles soient physiques, intellectuelles, artistiques ». Les conduites dopantes ne sont pas rares, puisqu'on estime selon les études que à 5 à 15% des sportifs amateurs y ont recours (28), avec comme motivation principale l'accession à un meilleur aspect physique.

En absence d'interrogatoire, aucune affirmation ne pouvait être portée, quant aux raisons de consommation des diverses molécules retrouvées dans nos prélèvements. Cependant, parmi les échantillons positifs, 9 (8,4%) nous semblaient correspondre à la définition d'une conduite dopante : certaines substances retrouvées n'avaient aucune place dans la prévention ou le traitement du MAM, et ne constituaient pas un traitement de pathologie chronique. Le nicéthamide commercialisé en France sous le nom de Coramine Glucose®, est un stimulant central aspécifique, de mécanisme inconnu, et d'indication vague : « asthénie, notamment d'altitude » (58). L'androsténone est un produit anabolisant. Un échantillon contenait du tamoxifène, de l'anastrozole, de la méthadone et de la caféine. Le tamoxifène (anti œstrogène) et l'anastrozole (anti aromatase) sont habituellement utilisés comme traitement des cancers hormono-sensibles. L'utilisation (masculine) à visée oncologique, était peu probable : le cancer du sein chez l'homme est rare (prévalence de 1/100000), le pic de fréquence se situe vers 70 ans (59) et seul le tamoxifène y trouve une indication. Une utilisation détournée pouvait être

la lutte contre la gynécomastie induite par des stéroïdes anabolisants, dans une pratique de culturisme, comme en témoigne un grand nombre de forums de bodybuilders. La cocaïne consommée dans les 48 heures était considérée comme associée à l'ascension. Les échantillons contenant ces molécules (BZE, nicéthamide, anastrozole, androsténone, tamoxifène) ont été considérées comme révélateurs de conduites dopantes.

Les molécules permettant de traiter les pathologies d'altitudes ont également un pouvoir ergogénique : l'acétazolamide augmente la capacité à l'effort et l'oxygénation cérébrale en altitude (20,21), les corticostéroïdes améliorent les capacités cognitives (22,23) et physiques en altitude (24,25), et en dehors d'un contexte d'altitude (38). La limite entre traitement préventif du MAM ou traitement adapté à une autre pathologie, et conduite dopante ne pouvait pas être établie avec certitude. Les corticoïdes, les antalgiques, la caféine, les dérivés de l'éphédrine pouvaient être le traitement d'une pathologie chronique ou intercurrente indépendante de l'ascension. Les cannabinoïdes avaient pu être consommés à distance de l'ascension. Nous avons considéré douteux les échantillons contenant des molécules possiblement dopantes, mais dont la prise ne pouvait pas être reliée avec certitude à l'ascension (corticoïdes, antalgiques de haut palier, caféine, THC, éphédrine et pseudo éphédrine) soient 32 (29,9%) échantillons.

Indépendamment de leurs effets secondaires possiblement néfastes dans l'activité alpine, les autres thérapeutiques étaient considérées comme adaptées, soit à une pathologie chronique, soit au MAM (prophylaxie, traitement symptomatique).

Les désaccords entre les examinateurs portaient sur les échantillons contenant du THC en haute concentration urinaire (« conduite dopante » ou « douteux ») et sur ceux associant acétazolamide et hypnotiques (« douteux » ou « adapté »).

4. Limites et biais

Le type de recueil choisi ne permettait pas de renseigner l'indication ou les raisons des prises médicamenteuses ou toxiques. De plus, l'analyse des concentrations urinaires n'était pas suffisante pour renseigner les doses prises, et pour certaines molécules les délais séparant nos prélèvements de leur absorption. L'interprétation des profils urinaires restait basée sur des suppositions éclairées.

Un même individu a pu être à l'origine de plusieurs échantillons urinaires. Une méthode d'appariement existe et consiste en l'analyse des profils stéroïdiens endogènes excrétés dans les urines. On peut ainsi identifier des échantillons émanant d'une seule et même personne. Cette technique sera reprise sur certains échantillons présélectionnés sur leur profil toxique, dans le travail final.

Tous les échantillons n'ont pas pu être adressés à la FMSI par manque de volume. Après leurs analyses, l'AFLD enverra les échantillons d'urine restant à la FMSI.

Les échantillons d'urines n'étaient que très rarement séparés par de l'eau de chasse, soit par manque d'utilisation de la chasse d'eau, soit par un temps entre la fin de miction et le déclenchement de la chasse trop bref, ne permettant pas au détecteur de surverse de prendre en compte l'eau de chasse comme nouveau prélèvement. Le risque de contamination d'un échantillon par le précédent n'était pas majeur, mais non négligeable. Nous avons pallié au problème en écartant des statistiques les contaminations potentielles. Il est possible que les pourcentages en aient été sous évalués.

CONCLUSION

La consommation médicamenteuse sur la voie normale du mont Blanc est importante et majoritairement adaptée à la prévention et/ou au traitement symptomatique des pathologies d'altitude. Pour autant, nos données suggèrent que des conduites dopantes existent au sein de la population étudiée. Cette étude constitue la première évaluation quantitative et qualitative de la prise médicamenteuse lors d'une ascension en haute altitude, justifiant le besoin de campagne de prévention sur l'automédication dans ce contexte.

THESE SOUTENUE PAR : M.TREBES Gilles

TITRE : TRAITEMENTS ET CONDUITES DOPANTES DES ALPINISTES SUR LA VOIE NORMALE DU MONT BLANC

CONCLUSIONS

Le mont Blanc, sommet culminant des Alpes françaises, est très fréquenté, y compris par des alpinistes peu entraînés. La majorité souffre de mal aigu des montagnes lors de l'ascension, justifiant parfois un traitement médicamenteux adapté. La consommation de produits dopants serait également susceptible d'être présente afin d'augmenter les performances physiques en hypoxie d'altitude. L'objectif de cette étude était d'évaluer la consommation médicamenteuse lors de l'ascension du Mont-Blanc, et d'identifier les conduites dopantes éventuelles.

Une étude observationnelle a été menée entre juillet et septembre 2013 sur la voie normale du Mont-Blanc. Les sujets étudiés étaient les alpinistes séjournant au refuge du Gouter (3835m, Saint-Gervais-les-Bains, France). Un système de recueil automatisé installé sur un urinoir, basé sur la détection de liquide, a permis une collecte en aveugle d'échantillons urinaires individualisés. Les molécules figurants sur la liste 2014 des produits interdits de l'Agence mondiale antidopage, ainsi que les médicaments hypnotiques, les benzodiazépines, et les inhibiteurs de la phosphodiésterase 5 étaient recherchés par chromatographie et spectrométrie de masse, dans les laboratoires des agences française et italienne de lutte contre le dopage.

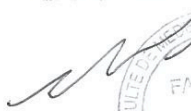
268 échantillons ont été analysés : 107 (39,9%) étaient positifs. La plupart contenaient des molécules pour la prévention ou le traitement du mal aigu des montagnes (Acétazolamide : 20,1%, antalgiques : 3%, hypnotiques : 9,1%), ou des traitements de pathologies chroniques ou communes. Parmi les échantillons positifs 8,4% étaient considérés comme révélateurs de conduite dopante (Nicéthamide, Cocaïne), 29,9% comme douteux et 61,7% révélateurs d'un traitement adapté.

La consommation médicamenteuse sur la voie normale du Mont-Blanc est importante, et semble majoritairement adaptée à la prévention et/ou au traitement symptomatique des pathologies d'altitude. Pour autant, nos données suggèrent que les conduites dopantes existent au sein de la population étudiée. Cette étude constitue la première évaluation quantitative et qualitative de la prise médicamenteuse lors d'une ascension en haute altitude, justifiant le besoin de campagne de prévention sur l'automédication dans ce contexte.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 28/4/2014

LE DOYEN


J.P. ROMANET


LE PRESIDENT DE LA THESE


PROFESSEUR F.CARPENTIER

BIBLIOGRAPHIE

1. Basnyat B, Murdoch DR. High-altitude illness. *Lancet*. 2003 Jun 7;361(9373):1967–74.
2. Bärtsch P, Swenson ER. Acute High-Altitude Illnesses. *N Engl J Med*. 2013;368(24):2294–302.
3. Davies H. Pulmonary oedema of high altitude. *Lancet*. 1973 May 5;1(7810):999.
4. Hackett PH, Roach RC. High-altitude illness. *N Engl J Med*. 2001 Jul 12;345(2):107–14.
5. Hackett PH, Roach RC. High altitude cerebral edema. *High Alt Med Biol*. 2004;5(2):136–46.
6. Houston CS, Dickinson J. Cerebral form of high-altitude illness. *Lancet*. 1975 Oct 18;2(7938):758–61.
7. Schoene RB. Illnesses at high altitude. *Chest*. 2008 Aug;134(2):402–16.
8. Montgomery AB, Mills J, Luce JM. Incidence of acute mountain sickness at intermediate altitude. *JAMA J Am Med Assoc*. 1989 Feb 3;261(5):732–4.
9. Kilner T, Mukerji S. Acute mountain sickness prophylaxis: knowledge, attitudes, & behaviours in the Everest region of Nepal. *Travel Med Infect Dis*. 2010 Nov;8(6):395–400.
10. Maggiorini M, Böhler B, Walter M, Oelz O. Prevalence of acute mountain sickness in the Swiss Alps. *BMJ*. 1990 Oct 13;301(6756):853–5.
11. Richalet J-P, Herry J-P. *Médecine de l'Alpinisme*. 4ème édition. Masson; 2006. p. 336.
12. Luks AM, McIntosh SE, Grissom CK, Auerbach PS, Rodway GW, Schoene RB, et al. Wilderness Medical Society consensus guidelines for the prevention and treatment of acute altitude illness. *Wilderness Environ Med*. 2010 Jun;21(2):146–55.
13. Gertsch JH, Lipman GS, Holck PS, Merritt A, Mulcahy A, Fisher RS, et al. Prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled comparison of acetazolamide versus ibuprofen for prophylaxis against high altitude headache: the Headache Evaluation at Altitude Trial (HEAT). *Wilderness Environ Med*. 2010 Sep;21(3):236–43.
14. Greene MK, Kerr AM, McIntosh IB, Prescott RJ. Acetazolamide in prevention of acute mountain sickness: a double-blind controlled cross-over study. *Br Med J Clin Res Ed*. 1981 Sep 26;283(6295):811–3.

15. Hillenbrand P, Pahari AK, Soon Y, Subedi D, Bajracharya R, Gurung P, et al. Prevention of acute mountain sickness by acetazolamide in Nepali porters: a double-blind controlled trial. *Wilderness Environ Med*. 2006;17(2):87–93.
16. Ritchie ND, Baggott AV, Andrew Todd WT. Acetazolamide for the prevention of acute mountain sickness--a systematic review and meta-analysis. *J Travel Med*. 2012 Oct;19(5):298–307.
17. Maggiorini M, Brunner-La Rocca H-P, Peth S, Fischler M, Böhm T, Bernheim A, et al. Both tadalafil and dexamethasone may reduce the incidence of high-altitude pulmonary edema: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006 Oct 3;145(7):497–506.
18. Ellsworth AJ, Meyer EF, Larson EB. Acetazolamide or dexamethasone use versus placebo to prevent acute mountain sickness on Mount Rainier. *West J Med*. 1991 Mar;154(3):289–93.
19. Leshem E, Caine Y, Rosenberg E, Maaravi Y, Hermesh H, Schwartz E. Tadalafil and acetazolamide versus acetazolamide for the prevention of severe high-altitude illness. *J Travel Med*. 2012 Oct;19(5):308–10.
20. Lafleur JE, Bartniczuk D, Collier A, Griffin N, Swenson ER. Acetazolamide and exercise hypoxia. *Int J Sports Med*. 2010 Jun;31(6):372–6.
21. Vuyk J, Van Den Bos J, Terhell K, De Bos R, Vletter A, Valk P, et al. Acetazolamide improves cerebral oxygenation during exercise at high altitude. *High Alt Med Biol*. 2006;7(4):290–301.
22. Jobe JB, Shukitt-Hale B, Banderet LE, Rock PB. Effects of dexamethasone and high terrestrial altitude on cognitive performance and affect. *Aviat Space Environ Med*. 1991 Aug;62(8):727–32.
23. Lafleur J, Giron M, Demarco M, Kennedy R, BeLue R, Shields C. Cognitive effects of dexamethasone at high altitude. *Wilderness Environ Med*. 2003;14(1):20–3.
24. Fischler M, Maggiorini M, Dorschner L, Debrunner J, Bernheim A, Kiencke S, et al. Dexamethasone but not tadalafil improves exercise capacity in adults prone to high-altitude pulmonary edema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Aug 15;180(4):346–52.
25. Siebenmann C, Bloch KE, Lundby C, Nussbamer-Ochsner Y, Schoeb M, Maggiorini M. Dexamethasone improves maximal exercise capacity of individuals susceptible to high altitude pulmonary edema at 4559 m. *High Alt Med Biol*. 2011;12(2):169–77.
26. Richalet J-P, Gratadour P, Robach P, Pham I, Déchaux M, Joncquiert-Latarjet A, et al. Sildenafil inhibits altitude-induced hypoxemia

- and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Feb 1;171(3):275–81.
27. Ghofrani HA, Reichenberger F, Kohstall MG, Mrosek EH, Seeger T, Olschewski H, et al. Sildenafil increased exercise capacity during hypoxia at low altitudes and at Mount Everest base camp: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Ann Intern Med*. 2004 Aug 3;141(3):169–77.
 28. Borloz S, Gremion G. Dopage chez les sportifs amateurs. *Schweiz Z Für Sportmed*. 2013;61(1):21–2.
 29. Fénéon J. Automédication au cours de l'activité alpinisme chez les stagiaires en formation au métier de guide de haute montagne [Internet] [Thèse de médecine]. Grenoble; 2012 [cited 2014 Mar 6]. Available from: <http://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00760707>
 30. Röggl G, Röggl M, Zeiner A, Röggl H, Deusch E, Wagner A, et al. [Amphetamine doping in leisure-time mountain climbing at a medium altitude in the Alps]. *Schweiz Z Für Sportmed*. 1993 Sep;41(3):103–5.
 31. Agence Mondiale Antidopage. Liste des Interdictions 2014 [Internet]. 2013 [cited 2014 Jan 1]. Available from: http://www.wada-ama.org/Documents/World_Anti-Doping_Program/WADP-Prohibited-list/2014/WADA-prohibited-list-2014-FR.pdf
 32. Gaillard S, Dellasanta P, Loutan L, Kayser B. Awareness, prevalence, medication use, and risk factors of acute mountain sickness in tourists trekking around the Annapurnas in Nepal: a 12-year follow-up. *High Alt Med Biol*. 2004;5(4):410–9.
 33. Jackson SJ, Varley J, Sellers C, Josephs K, Codrington L, Duke G, et al. Incidence and predictors of acute mountain sickness among trekkers on Mount Kilimanjaro. *High Alt Med Biol*. 2010;11(3):217–22.
 34. UIAA - Advice and Recommendations [Internet]. International Mountaineering and Climbing Federation - Official Website. [cited 2014 Apr 3]. Available from: http://www.theuiaa.org//medical_advice.html
 35. Herráez-Hernández R, Campíns-Falcó P, Sevillano-Cabeza A. Determination of acetazolamide in human urine samples by reversed-phase high-performance liquid chromatography in the presence of xanthines. *J Chromatogr*. 1992 Nov 6;582(1-2):181–7.
 36. Campíns-Falcó P, Herráez-Hernández R, Sevillano-Cabeza A. Application of column-switching techniques to the determination of medium polarity drugs: determination of acetazolamide in urine. *J Chromatogr B Biomed Appl*. 1994 Mar 18;654(1):85–90.
 37. Luks AM, Swenson ER. Medication and dosage considerations in the

- prophylaxis and treatment of high-altitude illness. *Chest*. 2008 Mar;133(3):744–55.
38. Duclos M. Evidence on ergogenic action of glucocorticoids as a doping agent risk. *Phys Sportsmed*. 2010 Oct;38(3):121–7.
39. Subedi BH, Pokharel J, Goodman TL, Amatya S, Freer L, Banskota N, et al. Complications of steroid use on Mt. Everest. *Wilderness Environ Med*. 2010 Dec;21(4):345–8.
40. Matabosch X, Pozo OJ, Monfort N, Pérez-Mañá C, Farré M, Marcos J, et al. Urinary profile of methylprednisolone and its metabolites after oral and topical administrations. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2013 Nov;138:214–21.
41. Luks AM. Which medications are safe and effective for improving sleep at high altitude? *High Alt Med Biol*. 2008;9(3):195–8.
42. Beaumont M, Batéjat D, Piérard C, Van Beers P, Philippe M, Léger D, et al. Zaleplon and zolpidem objectively alleviate sleep disturbances in mountaineers at a 3,613 meter altitude. *Sleep*. 2007 Nov;30(11):1527–33.
43. Beaumont M, Batéjat D, Coste O, Van Beers P, Colas A, Clère J-M, et al. Effects of zolpidem and zaleplon on sleep, respiratory patterns and performance at a simulated altitude of 4,000 m. *Neuropsychobiology*. 2004;49(3):154–62.
44. Jouanin J, Dussault C, Van Beers P, Piérard C, Beaumont M. Short half-life hypnotics preserve physical fitness and altitude tolerance during military mountainous training. *Mil Med*. 2009 Sep;174(9):964–70.
45. Vermeeren A. Residual effects of hypnotics: epidemiology and clinical implications. *CNS Drugs*. 2004;18(5):297–328.
46. Dubowitz G. Effect of temazepam on oxygen saturation and sleep quality at high altitude: randomised placebo controlled crossover trial. *BMJ*. 1998 Feb 21;316(7131):587–9.
47. Nickol AH, Leverment J, Richards P, Seal P, Harris GA, Cleland J, et al. Temazepam at high altitude reduces periodic breathing without impairing next-day performance: a randomized cross-over double-blind study. *J Sleep Res*. 2006 Dec;15(4):445–54.
48. Röggl G, Moser B, Röggl M. Effect of temazepam on ventilatory response at moderate altitude. *BMJ*. 2000 Jan 1;320(7226):56.
49. Röggl G, Röggl M, Wagner A, Seidler D, Podolsky A. Effect of low dose sedation with diazepam on ventilatory response at moderate altitude. *Wien Klin Wochenschr*. 1994;106(20):649–51.
50. Reidy L, Nolan B, Ramos AR, Walls HC, Steele BW. Zolpidem urine

excretion profiles and cross-reactivity with ELISA(®) kits in subjects using Zolpidem or Ambien(®) CR as a prescription sleep aid. *J Anal Toxicol*. 2011 Jun;35(5):294–301.

51. Lafargue P, Benech H, Chaminade P, Chegaray E, Pierard C, Champion JF, et al. [Study of urinary excretion of codeine and morphine after oral ingestion of codeine]. *Ann Pharm Fr*. 1995;53(2):66–74.

52. Valentini M, Revera M, Bilo G, Caldara G, Savia G, Styczkiewicz K, et al. Effects of beta-blockade on exercise performance at high altitude: a randomized, placebo-controlled trial comparing the efficacy of nebivolol versus carvedilol in healthy subjects. *Cardiovasc Ther*. 2012 Aug;30(4):240–8.

53. Agostoni P. Considerations on safety and treatment of patients with chronic heart failure at high altitude. *High Alt Med Biol*. 2013 Jun;14(2):96–100.

54. Huestis MA, Mitchell JM, Cone EJ. Urinary excretion profiles of 11-nor-9-carboxy-delta 9-tetrahydrocannabinol in humans after single smoked doses of marijuana. *J Anal Toxicol*. 1996 Oct;20(6):441–52.

55. Cone EJ, Sampson-Cone AH, Darwin WD, Huestis MA, Oyler JM. Urine testing for cocaine abuse: metabolic and excretion patterns following different routes of administration and methods for detection of false-negative results. *J Anal Toxicol*. 2003 Oct;27(7):386–401.

56. Mittleman MA, Mintzer D, Maclure M, Tofler GH, Sherwood JB, Muller JE. Triggering of myocardial infarction by cocaine. *Circulation*. 1999 Jun 1;99(21):2737–41.

57. AFSSAPS. Commission nationale de pharmacovigilance [Internet]. 2008 [cited 2014 Apr 19]. Available from: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/bd7be64de27e31df5c8182983443353f.pdf

58. Montastruc J-L. Bulletin d'information de l'antenne médicale Midi-Pyrénées de prévention du dopage et des conduites dopantes. Antenne Médicale Midi-Pyrénées de Prévention du Dopage (AMPD) et de Conduites Dopantes du Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Centre Pierre-Dumas; 2012.

59. Uzan S, Chabbert-Buffet N. Cancer du sein chez l'homme. *Société Eur Gynécologie* [Internet]. [cited 2014 Apr 22]; Available from: <http://www.seg-web.org/index.php/fr/dernieres-nouvelles/89-analyses-scientifiques/136-cancer-du-sein-chez-lhomme>

ABREVIATIONS

AFLD :	Agence Française de Lutte contre le Dopage
AFSSAPS :	Agence Française de sécurité sanitaire des produits de santé
AINS :	Anti inflammatoires non stéroïdiens
AMA :	Agence Mondiale Antidopage
BZE :	Benzoylecgonine
ENSA :	Ecole Nationale de Ski et d'Alpinisme
FMSI :	Fédération MédicoSportive Italienne
MAM :	Mal Aigu des Montagnes
MRM :	Multiple Reaction Monitoring
ORL :	Oto-rhino-laryngologique
PGHM :	Peloton de Gendarmerie de Haute Montagne
THC :	Tétrahydrocannabinol

ANNEXE 1

La figure A représente le montage au refuge du goutter ; la cloison a été représentée fenêtrée pour visualiser la gaine technique. La figure B représente un agrandissement du même montage centré sur le siphon.

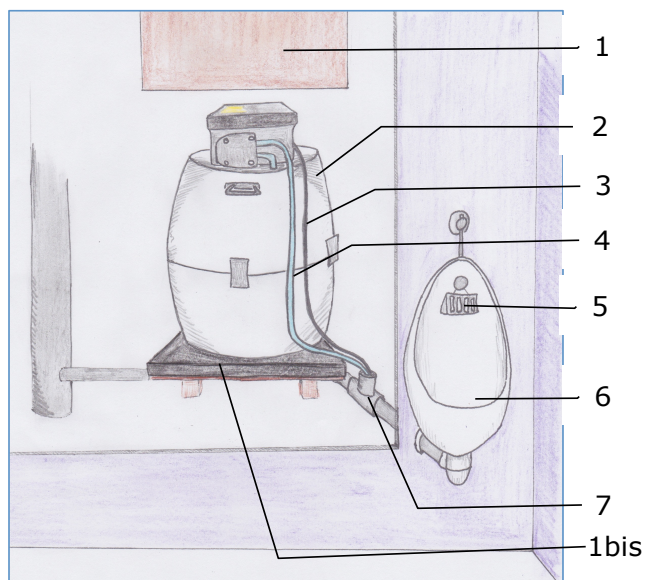


Figure A

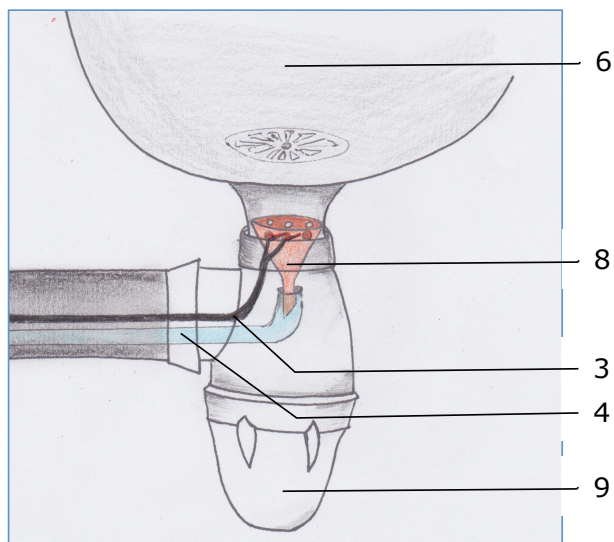
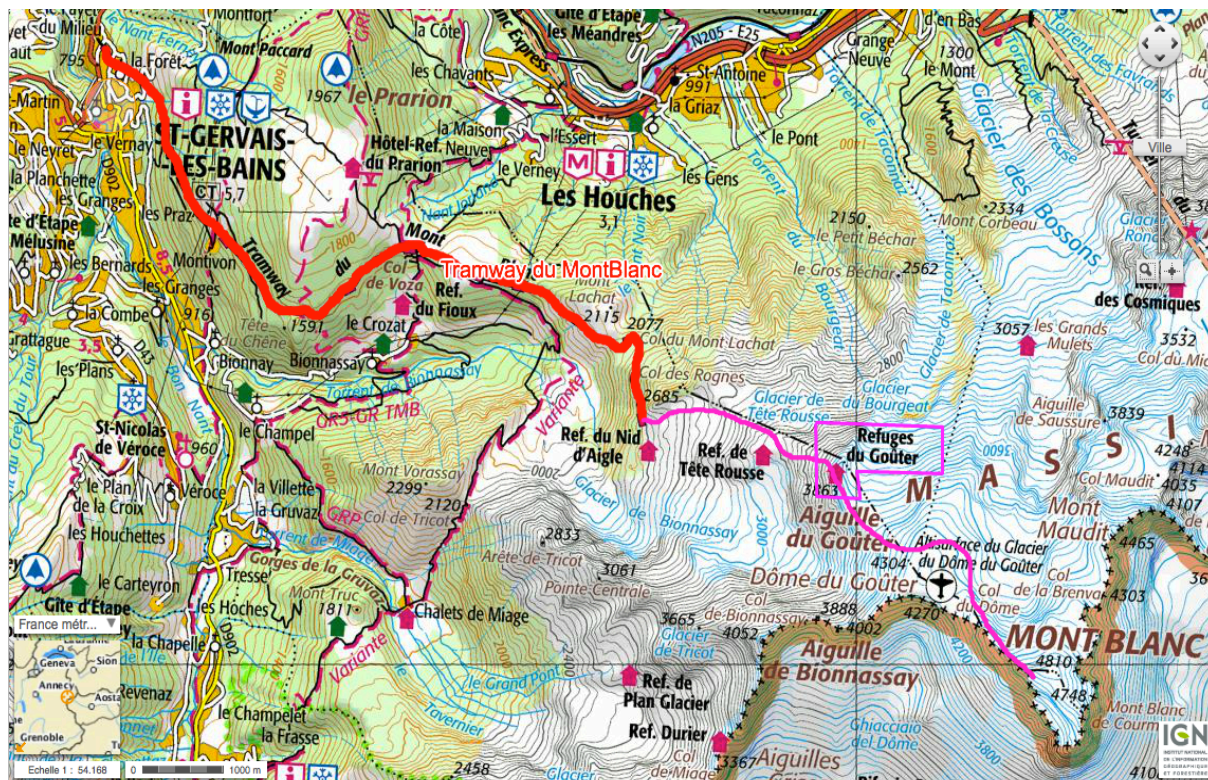


Figure B

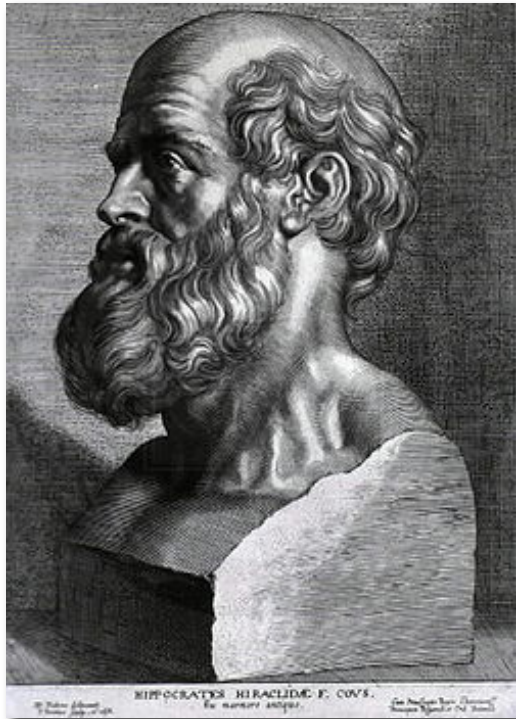
- 1. Caisson d'isolation phonique
- 1bis. Matériau isolant
- 2. Echantillonneur
- 3. Capteur de surverse
- 4. Tuyau de siphonage
- 5. Panier de pastilles de sel
- 6. Urinoir
- 7. Raccord en T
- 8. Entonnoir
- 9. Siphon

ANNEXE 2



Carte de l'ascension au mont Blanc par le refuge du Goûter depuis Saint-Gervais-les-Bains

SERMENT D'HIPPOCRATE



En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront

pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

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.