



HAL
open science

Conséquences du dopage à long terme chez l'homme : cas particuliers des stéroïdes anabolisants, de l'érythropoïétine et de l'hormone de croissance

Pauline Bazin

► **To cite this version:**

Pauline Bazin. Conséquences du dopage à long terme chez l'homme : cas particuliers des stéroïdes anabolisants, de l'érythropoïétine et de l'hormone de croissance. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. dumas-01810751

HAL Id: dumas-01810751

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01810751>

Submitted on 8 Jun 2018

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

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



THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée par

Pauline BAZIN

Née le 21 octobre 1991 à Rennes

**Conséquences du
dopage à long terme
chez l'homme –
Cas particuliers des
stéroïdes
anabolisants, de
l'érythropoïétine et de
l'hormone de
croissance**

**Thèse soutenue à Rennes
le 02 mai 2017**

Devant le jury composé de :

Nicolas Gouault

Maître de conférence chimie pharmaceutique /
Président de thèse

Caroline Aninat

Pharmacien- Maître de Conférence/ *Directrice de
thèse*

Thibaut Lefèvre

Pharmacien officinal / *examineur*

Listes des enseignants-chercheurs de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques pour l'année 2016-2017

Professeurs

BOUSTIE Joël
BURGOT Gwenola
DONNIO Pierre-Yves
FAILI Ahmad
FARDEL Olivier
FELDEN Brice
GAMBAROTA Giulio
GOUGEON Anne
LAGENTE Vincent
LE CORRE Pascal
LORANT (BOICHOT) Elisabeth
MOREL Isabelle
SERGENT Odile
SPARFEL-BERLIVET Lydie
TOMASI Sophie
URIAK Philippe
VAN DE WEGHE Pierre
VERNHET Laurent

Professeurs associés

BUREAU Loïc
DAVOUST Noëlle

Professeurs émérites

CILLARD Josiane
GUILLOUZO André

ATER

COUM Amandine
HATAHET Taher
SMIDA Imen

Maitres de conférences

ABASQ-PAOFAI Marie-Laurence
ANINAT Caroline
AUGAGNEUR Yoann
BEGRICHE Karima
BOUSARGHIN Latifa
BRANDHONNEUR Nolwenn
BRUYERE Arnaud
BUNETEL Laurence
CHOLLET-KRUGLER Marylène
COLLIN Xavier
CORBEL Jean-Charles
DAVID Michèle
DELALANDE Olivier
DELMAIL David
DION Sarah
DOLLO Gilles
GICQUEL Thomas
GILOT David
GOUAULT Nicolas
HITTI Eric
JEAN Mickaël
JOANNES Audrey
LECUREUR Valérie
LE FERREC Eric
LE PABIC Hélène
LEGOUIN-GARGADENNEC Béatrice
LOHEZIC-LE DEVEHAT Françoise
MARTIN-CHOULY Corinne
MINET Jacques
NOURY Fanny
PINEL-MARIE Marie-Laure
PODECHARD Normand
POTIN Sophie
RENAULT Jacques
ROUILLON Astrid

Remerciements

A Monsieur le Président Nicolas Gouault, qui me fait l'honneur de présider le jury de cette thèse.

A Madame Caroline Aninat, d'avoir accepté d'être ma directrice de thèse, pour sa disponibilité, ses conseils et sa gentillesse.

A Thibaut, d'avoir accepté de faire partie de mon jury, d'avoir été un super collègue de travail mais surtout d'être mon ami ! En espérant pouvoir assister à une danse de la vague à la fin de cette présentation.

A l'équipe de la Pharmacie du Muguet, de m'avoir engagée pour mon premier job étudiant. Je suis désormais très heureuse de faire partie de la famille de la pharmacie de ce magnifique bourg d'Ercé-en-Lamée !

A mes grands parents, mes parents, mon frère et sa copine : je suis ravie de faire partie de cette famille !

A ma tante Nanou, de m'avoir donné l'envie de faire ce métier en me laissant courir derrière ses comptoirs dès mon plus jeune âge et ma petite taille...même si malheureusement je n'ai pas grandi beaucoup depuis !

A Emilie, d'être une super copine. Merci pour ta précieuse aide informatique sur Word pour la rédaction de ma thèse, moi qui pensais être une pro...Je ne vais pas trop en faire, je sais que tu n'aimes pas les gestes affectifs et toutes autres formes d'attentions !!

A tous mes supers copains rencontrés pendant ces années pharma et nos soirées passées à se prendre pour les rois du monde.

A mes copines d'enfance et mes copains de Bain sans qui toutes ces années auraient été beaucoup moins belles!

Tables des matières

Listes des enseignants-chercheurs de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques pour l'année 2016-2017	2
Remerciements	3
Liste des abréviations	7
Table des illustrations	8
I. Introduction	9
II. Les stéroïdes anabolisants.....	10
A. Présentation de la classe des stéroïdes anabolisants	10
1. Généralités sur les androgènes.....	10
2. Les récepteurs aux androgènes.....	12
3. Généralités sur les stéroïdes anabolisants	13
1) RSA –Relation Structure Activité.....	13
2) Molécules avec une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France.....	15
3) Molécules à usage vétérinaire	16
4. Physiologie musculaire et androgènes.....	16
B. Stéroïdes anabolisants et dopage	19
1. Motifs et profil des utilisateurs.....	19
2. Etudes sur la fréquence d'utilisation des stéroïdes dans les salles de sport	19
3. Méthodes de dopage ou de mésusage des stéroïdes.....	19
4. Statut réglementaire sportif.....	20
5. Le marché des produits stéroïdiens sur internet	21
C. Effets indésirables des stéroïdes anabolisants.....	22
1. Effets spécifiques chez l'homme	22
1) Sur les fonctions de reproduction.....	22
2) Troubles des caractères sexuels.....	26
3) Troubles prostatiques.....	27
4) Tumeurs testiculaires	27
2. Effets spécifiques chez la femme	27
1) Effets sur les fonctions de reproduction	27
a. Effets liés au sport.....	27
b. Effets liés aux stéroïdes anabolisants	28
2) Effets virilisants	29
a. Hirsutisme	29
b. Hypertrophie du clitoris	29
c. Raucité de la voix.....	29
d. Autres effets	30
e. Chronologie des effets indésirables virilisants liés aux stéroïdes chez la femme.....	30
3) Cancer du sein	31
4) Effets tératogènes	32
3. Effets psychologiques et dépendance aux stéroïdes	34
1) Effets psychologiques.....	34
2) Dépendance aux stéroïdes	34
3) Dépendance associée aux stéroïdes.....	35
4) Troubles cognitifs	36
5) Violence et suicide	37
4. Effets cardiovasculaires	37

1)	Dyslipidémies	38
2)	Agrégation plaquettaire	38
3)	Hypertension artérielle (HTA)	38
4)	Hypertrophie ventriculaire gauche.....	39
5)	Hématopoïèse.....	39
6)	Infarctus du myocarde.....	40
7)	Accident vasculaire cérébral (AVC)	40
5.	Effets dermatologiques	41
6.	Effets musculaires	43
7.	Complications infectieuses.....	43
8.	Effets hépatiques	44
9.	Effets rénaux.....	44
III.	L'érythropoïétine (EPO)	44
A.	Présentation de la classe d'EPO	44
1.	Généralités sur l'EPO.....	44
2.	Mécanisme d'action et physiologie de l'EPO.....	46
1)	Structure de l'Erythropoïétine	46
2)	Erythropoïèse	47
3)	L'EPO et ses récepteurs	48
4)	Effets de l'EPO sur l'organisme	49
3.	Molécules commercialisées en France	50
B.	EPO et dopage	52
1.	Sports et EPO	52
2.	Méthodes de dopage sanguin	53
3.	Statut réglementaire sportif.....	54
C.	Effets indésirables de l'EPO	55
1.	Hypertension	55
2.	Risques thromboemboliques.....	55
1)	Thromboses.....	56
2)	Autres évènements thromboemboliques	56
3)	Arrêt cardiaque.....	57
3.	Risque de cancers	60
1)	Cancer de la Tête et du cou	60
2)	Cancer du poumon non à petites cellules.....	60
3)	Cancer du col de l'utérus.....	60
4.	Complications infectieuses.....	61
IV.	L'hormone de croissance.....	61
A.	Présentation de l'hormone de croissance	61
1.	Généralités sur l'hormone de croissance	61
2.	Récepteur de l'hormone de croissance	63
3.	Sécrétion de l'hormone de croissance	64
4.	Effets biologiques de la GH	65
5.	Molécules commercialisées.....	65
B.	Hormone de croissance et dopage.....	66
1.	Motifs, Profils et fréquence d'utilisation de la GH chez les sportifs.....	66
2.	Limites du dopage à la GH.....	67
3.	Méthodes de dopage à l'hormone de croissance	68
4.	Statut règlementaire sportif.....	68
C.	Effets indésirables de l'hormone de croissance	68
1.	L'acromégalie	69
2.	Troubles cardiovasculaires	70
3.	Maladie de Creutzfeldt Jacob	71

4.	Hormone de croissance et risque de cancer	72
1)	Cancer du sein	72
2)	Cancer de la prostate.....	72
3)	Cancer du colon	73
4)	Lymphome Hodgkinien	73
V.	Difficultés rencontrées face aux manques d'études cliniques et prévention antidopage	74
A.	Facteurs influençant le dopage	74
1.	Repousser les limites physiologiques du corps.....	74
2.	Les différentes pressions infligées au sportif.....	75
B.	Méconnaissance des effets à long terme du dopage	76
1.	Différentes explications liées au manque d'études cliniques.....	76
1)	Attention portée sur les sports d'élite	77
2)	Doses supra physiologiques : problèmes éthiques liés aux études cliniques.....	77
3)	Combinaisons de différentes substances.....	77
4)	Variabilités interindividuelles.....	77
5)	Le suivi des consommateurs.....	78
2.	Etat actuel des études.....	78
3.	Besoins actuels pour l'amélioration des études.....	79
C.	Prévention antidopage.....	80
1.	L'AMA.....	80
1)	Présentation de l'Agence Mondiale Antidopage.....	80
2)	Le passeport biologique de l'athlète mis en place par l'AMA	81
3)	Outils mis en place dans la prévention anti-dopage par l'AMA	82
a.	Programme alpha.....	82
b.	Manuel antidopage	82
c.	Entraîneurs franc jeu, quiz franc jeu, quiz jeunesse, brochures.....	82
d.	Mallettes éducatives	83
e.	Programme de sensibilisation.....	83
2.	AFLD (Agence Française de lutte contre le dopage)	83
3.	Le ministère de la Ville, de la Jeunesse et des Sports.....	84
D.	Limites de la prévention et de la lutte antidopage	84
VI.	Conclusion	87
VII.	ANNEXE	88
VIII.	Bibliographie.....	97

Liste des abréviations

AFLD : Agence Française de Lutte contre le Dopage
AMA : Agence Mondiale Antidopage
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
AMPD : Antennes Médicales de Prévention et de Lutte contre le Dopage
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ASIH : Androgen or Anabolic Steroid-Induced Hypogonadism
ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation
AVC : Accident Vasculaire Cérébral
BFU-E : Bust forming Unit-E
CFU-E : Colony-forming Unit-E
CIO : Comité International Olympique
CNOSF : Comité National Olympique et Sportif Français
CPP : Comité de Protection des Personnes
CRPLD : Commissions Régionales de Prévention et de Lutte contre le Dopage
DHT : Dihydrotestostérone
ECG : Electrocardiogramme
EPO : Erythropoïétine
FDA : Food and Drug Administration
FSH : Hormone folliculo-stimulante
GH : Growth Hormone : Hormone de croissance
GHRH : Growth Hormon Releasing Hormon : somatocrine
GNRH : Gonadotropin Releasing Hormone
HCG : Gonadotrophine chorionique humaine
HH : Hypothalamo-Hypophysaire
HSP : Heat shock protéine : protéines chaperonnes
IGF : Insuline-like Growth Factor
JAK2 : Janus kinase 2
LDL : Low density lipoprotein
LH : Hormone Lutéinisante
ONAD : Organisations Nationales AntiDopage
ORAD : Organisations Régionales Antidopage
PBA : Passeport Biologique de l'Athlète
PFC : Perfluorocarbones
PPAR : Peroxisome proliferator-activated receptor
RA : Récepteur aux Androgènes
RDA : République Démocratique Allemande
rHuEPO : Erythropoïétine recombinante
RSA : Relation Structure Activité
SAA : Stéroïdes Anabolisants Androgéniques
SARM : Staphylocoques Aureus Résistant à la Méthicilline.
SARMS : Modulateurs Sélectifs des récepteurs aux Androgènes
SMR : Surveillance Médicale Réglementaire
SRIF : Somatotropin Release-Inhibiting Factor : somatostatine
T : Testostérone
UCI : Union Cycliste Internationale
VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor
VIH : Virus de l'Immunodéficience humaine

Table des illustrations

- Liste des figures :

FIGURE 1. STRUCTURE DE LA TESTOSTERONE (1)	10
FIGURE 2. ACTIVITES TISSULAIRES ET FONCTIONNELLES SPECIFIQUES DE LA TESTOSTERONE ET DE SES PRINCIPAUX METABOLITES (2)	11
FIGURE 3. REPRESENTATION SCHEMATIQUE DE LA LIAISON DE LA TESTOSTERONE ET SON RECEPTEUR (4)	12
FIGURE 4. RELATION STRUCTURE ACTIVITE A PARTIR DE LA TESTOSTERONE (7)	14
FIGURE 5. COUPE TRANSVERSALE DU MUSCLE SQUELETTIQUE (13)	17
FIGURE 6. MECANISMES D'ACTION ET EFFETS SUR LE MUSCLE D'UN ENTRAINEMENT DE TYPE MUSCULATION (ET) ET/OU DU DOPAGE AUX STEROÏDES ANABOLISANTS (SA); RA: RECEPTEURS AUX ANDROGENES (14)	18
FIGURE 7. REGULATION HORMONALE DE LA SPERMATOGENESE (26)	22
FIGURE 8. HYPOGONADISME INDUIT PAR LES STEROÏDES ANABOLISANTS : DIAGNOSTIC ET TRAITEMENTS (28)	23
FIGURE 9. CONCENTRATION DE SPERMATOZOÏDES CHEZ DES BODYBUILDERS (UTILISATEURS OU NON DE STEROÏDES ANABOLISANTS) (27)	25
FIGURE 10. EFFETS CLINIQUES RELIANT LA CONSOMMATION DE STEROÏDES ET L'ADDICTION (58)	36
FIGURE 11. EVOLUTION D'UNE ACNE CONGLOBATA CHEZ UN BODYBUILDER APRES LA PRISE DE STEROÏDES ANABOLISANTS	42
FIGURE 12. STRUCTURE SCHEMATIQUE DE L'EPO (93)	46
FIGURE 13. REGULATION DE LA PRODUCTION D'EPO (96)	47
FIGURE 14. ACTIVATION DU RECEPTEUR DE L'EPO (97)	48
FIGURE 15. ARTICLE DE JEAN PIERRE DE MONDENARD, EXTRAIT DU FIGARO DU 24 MARS 1990 (120)	59
FIGURE 16. STRUCTURE PRIMAIRE DE L'HORMONE DE CROISSANCE (126)	62
FIGURE 17. ACTIVATION DU RECEPTEUR A L'HORMONE DE CROISSANCE (129)	63
FIGURE 18. REGULATION DE LA SECRETION DE L'HORMONE DE CROISSANCE (132)	64
FIGURE 19. SYNDROME DYSMORPHIQUE CHEZ UN HOMME ATTEINT D'ACROMEGALIE (141)	69
FIGURE 20. FACTEURS INFLUENÇANT LE DOPAGE CHEZ LE SPORTIF (156)	76

- Liste des tableaux :

TABLEAU 1. EFFETS VIRILISANTS DES DERIVES ANDROGENIQUES (42)	30
TABLEAU 2. FREQUENCE DES EFFETS INDESIRABLES DES STEROÏDES ANABOLISANTS CHEZ 10 ATHLETES FEMININES DE LANCER DE POIDS (48)	31
TABLEAU 3. RECAPITULATIF DES EPO RECOMBINANTES COMMERCIALISEES EN FRANCE	51
TABLEAU 4. REPARTITION DES ANALYSES D'EPO PAR DISCIPLINES (103)	52
TABLEAU 5. NOMBRES DE SITES TROUVES SUR GOOGLE EN 2011 LORS DE RECHERCHES SUR LE DOPAGE(164)	85

- Liste des annexes :

ANNEXE 1. LISTE DES INTERDICTIONS	88
---	----

I. Introduction

Depuis l'antiquité, la notion de dopage existe. En effet, les sportifs utilisaient différents moyens pour améliorer leurs performances par le biais de l'alimentation : les lanceurs et boxeurs mangeaient du taureau avant les épreuves, les sauteurs mangeaient de la viande de chèvre et quelques siècles plus tard, les Incas avaient recours à la phytothérapie avec les feuilles de cocas qui leur procuraient une sensation d'euphorie en diminuant la fatigue.

La première définition du dopage en France date de 1965. Actuellement, il n'existe pas de définition « simple » du dopage, mais, d'après le Code Mondial Antidopage de 2015, elle se caractérise par différents points essentiels : la présence d'une substance interdite, de ses métabolites ou de ses marqueurs dans un prélèvement du sportif, l'usage ou la tentative d'usage par un sportif d'une substance interdite ou d'une méthode interdite, le refus de se soumettre aux contrôles, la falsification ou la tentative de falsification de tout élément du contrôle du dopage, la possession d'une substance ou méthode interdite ou le trafic de substance ou de méthode interdite.

De nombreuses substances interdites sont retrouvées sur la liste des interdictions éditée chaque année par l'Agence Mondiale Antidopage. Nous allons nous intéresser à trois d'entre elles, répandues chez les sportifs : les stéroïdes anabolisants, l'érythropoïétine (EPO) et l'hormone de croissance.

Par la pression politique et financière, l'envie de gloire, les nombreuses compétitions, l'accès aisé aux substances et les trafics qui se multiplient, les sportifs sont de plus en plus tentés par la prise de substances améliorant les performances.

Il persiste cependant une très mauvaise connaissance des dangers du dopage, en particulier sur les effets de ces molécules à long terme. Les sportifs passent rarement aux aveux et il est difficile d'établir la véritable ampleur du phénomène.

Nous allons essayer de regrouper les différentes études des dangers à long terme de ces trois classes de substances, les illustrer par des rapports de cas dans différents sports et analyser les limites de ces connaissances puis enfin, décrire les moyens de prévention mis en place pour tenter de dissuader les sportifs dans la prise de produits dopants.

II. Les stéroïdes anabolisants

A. Présentation de la classe des stéroïdes anabolisants

1. Généralités sur les androgènes

Les stéroïdes sont des hormones présentes dans l'organisme humain à l'état physiologique. En fonction de leur noyau chimique stéroïdien, les stéroïdes peuvent être divisés en 3 classes :

- Composés avec un noyau estrane (C18): l'estrone et les estrogènes sécrétées par l'ovaire qui correspondent aux hormones sexuelles féminines.
- Composés avec un noyau andostrane (C19): la testostérone et les androgènes, hormones sexuelles masculines.
- Composés avec un noyau prégnone (C21): la progestérone, les progestatifs et les corticoïdes.

Ces 3 classes possèdent toutes un noyau stérol composé de 4 cycles. Dans ce chapitre, nous nous intéresserons uniquement aux stéroïdes anabolisants. Ces stéroïdes sont des dérivés de la testostérone (Figure 1), hormone sexuelle mâle appartenant à la famille des androgènes.

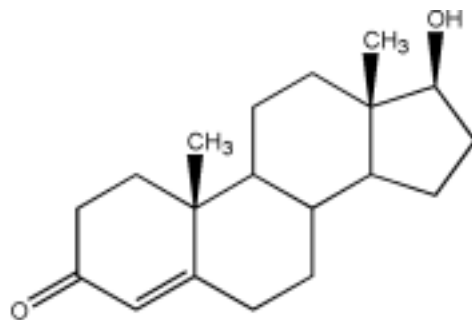


Figure 1. Structure de la testostérone (1)

Chez l'homme elle est essentiellement sécrétée par les cellules de Leydig dans les testicules (environ 95 %) mais elle est aussi sécrétée en faible quantité par les glandes surrénales. Chez la femme la sécrétion se fait par les ovaires et les glandes surrénales et est 10 fois plus faible que chez l'homme.

La testostérone est liposoluble et traverse facilement les membranes. Elle agit différemment selon les tissus : en effet, selon le tissu cible, elle pourra être transformée soit en dihydrotestostérone (DHT) par la 5 α -dihydrotestostérone réductase (dans la prostate ou les testicules par exemple) soit en 17 β -oestradiol par l'aromatase (dans le tissu adipeux ou le cerveau) (Figure 2). Dans le muscle squelettique et le myocarde, il n'y a pas d'activité liée à la 5 α -dihydrotestostérone réductase : la testostérone se fixe elle-même au récepteur des androgènes avec une affinité deux fois plus faible que la DHT.

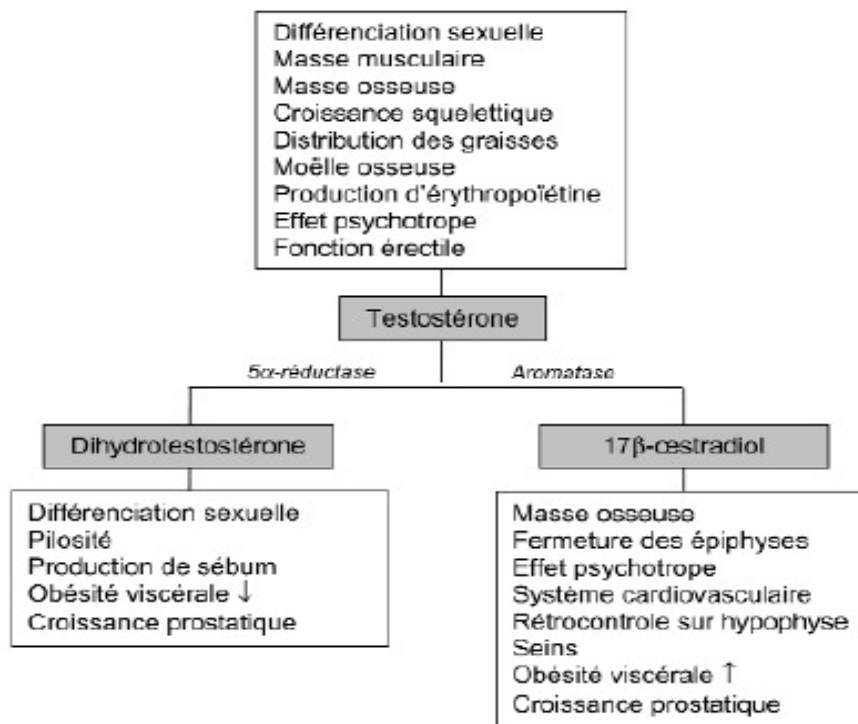


Figure 2. Activités tissulaires et fonctionnelles spécifiques de la testostérone et de ses principaux métabolites (2)

La testostérone et ses dérivés entraînent de nombreuses modifications physiologiques (Figure 2). Ils interviennent ainsi, lors d'une grossesse en permettant le développement des canaux de Wolff chez les fœtus de sexe masculin. Ils serviront ensuite pendant la croissance des garçons, au développement des testicules, des organes génitaux externes et des glandes reproductrices accessoires (prostate, vésicule séminale et vésicules de Cowper). Les androgènes sont également essentiels au maintien de la reproduction, ils agissent sur le comportement sexuel masculin, ainsi que sur le désir et l'excitation féminine. Ils peuvent aussi agir sur l'humeur ou le comportement (3).

On distinguera cependant les effets androgéniques, qui correspondent à la masculinisation (mue de la voix, pousse des poils, augmentation de l'activité sébacée, libido..) des effets anabolisants, qui correspondent au développement du muscle squelettique et des os.

2. Les récepteurs aux androgènes

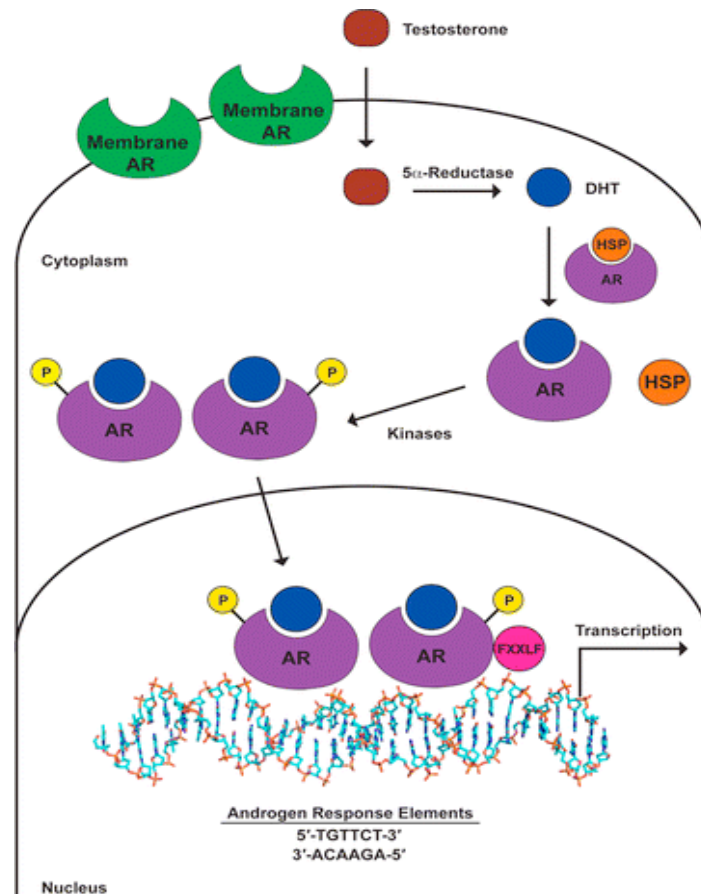


Figure 3. Représentation schématique de l'activation du récepteur aux androgènes par la testostérone (4)
 DHT : dihydrotestostérone ; HSP : heat shock protéine : protéine de choc thermique ou protéine chaperonne ;
 P : site de phosphorylation ; Fxxlf : co-activateur ; AR : récepteur aux androgènes

Lorsqu'il n'y a pas de ligand, le récepteur des androgènes se trouve dans le cytoplasme, formant un complexe avec des molécules chaperonnes (HSP) sous forme stable et inactive.

Dans les tissus cibles, au niveau cellulaire, la testostérone ou la DHT vont pouvoir se fixer sur le récepteur au niveau du cytoplasme. Cette fixation entraîne le relargage des protéines chaperonnes (Hsp90) et la dimérisation du récepteur qui pourra alors passer dans le noyau. Dans le noyau, il se fixe sur des séquences spécifiques et entraîne la transcription de gènes cibles spécifiques.

3. Généralités sur les stéroïdes anabolisants

Les stéroïdes anabolisants sont des substances synthétiques présentant des activités similaires aux hormones sexuelles mâles. Ils ont été développés dès la fin des années 1930 (5). A cette époque, l'objectif était de traiter l'hypogonadisme, une pathologie entraînant une production insuffisante de testostérone par les testicules, un dysfonctionnement dans la croissance, le développement et le fonctionnement sexuel. Au cours de ces travaux, il a été découvert que les stéroïdes anabolisants facilitaient la croissance du muscle squelettique. Cet effet a rapidement engendré un usage détourné dans le milieu sportif à partir des années 1950.

Les stéroïdes anabolisants utilisés dans le milieu sportif sont des dérivés de synthèse chimique pour lesquels les effets androgéniques ont été diminués au profit des effets anabolisants. Cependant aucun produit dopant utilisé ne possède 100 % d'effets anabolisants et n'est entièrement sélectif.

1) RSA –Relation Structure Activité

Les modifications apportées à la testostérone en vue de développer des molécules apparentées ont pour but d'augmenter les propriétés anaboliques au détriment des propriétés androgéniques mais aussi de modifier les propriétés pharmacocinétiques : solubilité, temps de demi-vie, sensibilité à l'effet de premier passage hépatique (6).

La figure 4 présente les différentes substitutions possibles sur le squelette de base de la testostérone.

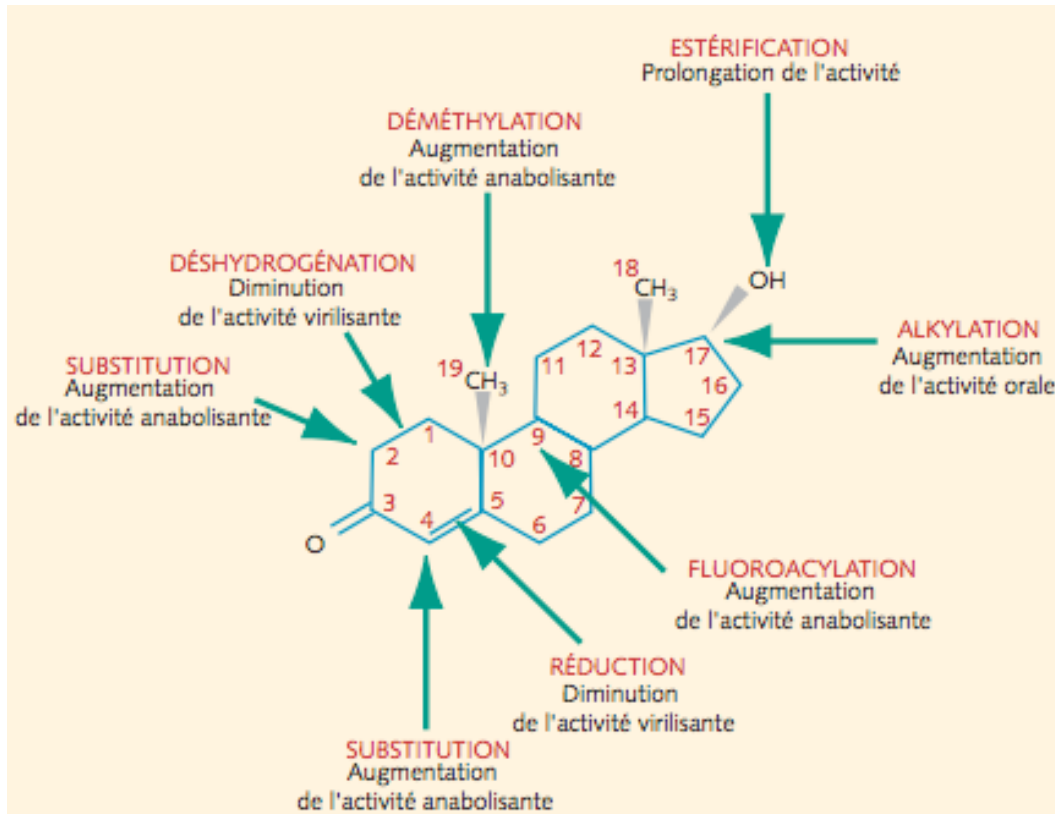


Figure 4. Relation structure activité à partir de la testostérone (7)

Les hormones stéroïdiennes comportent un noyau cyclo-pentano-phénantrène, synthétisé à partir du cholestérol. Les androgènes possèdent 19 atomes de carbone avec un oxygène sur le carbone 17. Sur la Figure 4 en haut à droite, en position 17 α , la substitution du groupement OH par un groupe méthyl ou éthyl permet à la molécule d'être 17 α -alkylée et de lui conférer une activité par voie orale. En effet, un groupement alkyl (atome d'hydrogène supprimé) empêche la molécule de se désactiver par un effet de premier passage hépatique (3). Lors d'abus de molécules 17 α -alkylées (telles que la 17 α -méthyltestostérone, l'oxandrolone ou le stanozol, molécules non commercialisées en France ou le danazol et la norethandrolone), l'utilisateur peut donc présenter des problèmes hépatiques, puisque la molécule va s'accumuler au niveau du foie : la 17- α -alkylation est responsable d'hépatotoxicité (8).

Un groupement méthyl (CH₃) au niveau du 1^{er} carbone peut aussi être responsable d'une activité par voie orale, mais elle est assez faible.

Pour ce qui concerne les préparations par voie injectable (en France, il existe l'ANDROTARDYL® et le NEBIDO®), il n'est donc pas nécessaire d'avoir un groupement alkyle en position 17. Pour ces préparations injectables, le groupement 17 β -hydroxyl (OH) est

estérifié par un acide, ce qui permet une diffusion plus lente dans l'organisme et une meilleure solubilité dans les véhicules huileux. Il existe de nombreux esters pour chaque molécule avec par exemple : l'énanthate ou undécanoate pour la testostérone et le décanoate pour la nandrolone. La durée d'action de ces molécules dépend alors de la longueur de la chaîne du groupement acide : plus la chaîne est longue, plus le composé se diffuse lentement et la durée d'action augmente (3).

Il n'existe pas de stéroïdes dénués d'effets androgéniques au profit des effets anabolisants mais les molécules peuvent être classées selon deux indices d'activités : myotrophique (ou anabolique) et androgénique. Ce rapport permet de différencier les effets des molécules. La testostérone est la molécule de référence et possède un ratio anabolique/androgénique de 1. Pour exemple, les molécules avec une activité myotrophique élevée et donc un indice favorable pour un dopage aux stéroïdes sont la nandrolone avec un indice de 6 et le stanozol à 20 (9).

2) Molécules avec une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France

En France, les molécules ayant une AMM sont de deux types : les androgènes endogènes et les androgènes exogènes. Les stéroïdes anabolisants endogènes sont des molécules pouvant être naturellement produites par l'organisme humain mais administrées de façon exogène (pour les distinguer de la testostérone endogène naturellement présente dans l'organisme). La testostérone possédant une mauvaise biodisponibilité par voie orale (elle subit un effet de premier passage hépatique), est commercialisée sous d'autres formes comme des patchs (ANDROGEL®) ou un gel en flacon pompe (FORTIGEL®).

Comme nous l'avons vu précédemment, les esters de la testostérone permettent une diffusion plus lente dans l'organisme et peuvent donc être utilisés sous forme de préparations injectables huileuses : l'ANDROTARDYL® (énanthate de testostérone) et le NEBIDO® (testostérone undécanoate) sont les produits commercialisés en France. Un ester est également utilisé par voie orale ; c'est le PANTESTONE® (undécanoate de testostérone).

Toutes ces molécules possèdent la même indication : elles sont utilisées pour le traitement substitutif des hypogonadismes masculins lorsque le déficit en testostérone a été confirmé cliniquement et biologiquement.

L'ANDACTRIM® (androstanolone ou dihydrotestostérone) sous forme de gel pour application locale est aussi un androgène endogène mais il est utilisé en cas de déficits androgéniques généraux, permanents ou transitoires en particulier lors d'hypogonadismes organiques ou fonctionnels.

Ensuite, sont retrouvés les stéroïdes anabolisants androgéniques (SAA) exogènes, qui ne peuvent pas être produits par l'organisme. Il en existe deux sur le marché en France, la norethandrolone (NILEVAR®), dérivé de l'androstane et utilisé dans le traitement des aplasies médullaires et le danatrol (DANAZOL®), dérivé de l'éthistérone, utilisé dans l'endométriose en association à la chirurgie ou en traitement hormonal chez les patients non répondeurs aux autres traitements. Il est aussi utilisé lors d'oedème angioneurotique héréditaire.

3) Molécules à usage vétérinaire

Le clenbutérol appartient à la classe des β 2-mimétiques ; il ne possède pas d'indication thérapeutique chez l'homme en France, contrairement à d'autres pays européens où il est utilisé pour traiter le spasme bronchique. Il est disponible en France sous forme de spécialités vétérinaires (VENTIPULMIN®, PLANIPART®) et prescrit comme bronchodilatateur et tocolytique (permet la diminution des contractions utérines) (10). Cette molécule n'est pas un stéroïde anabolisant mais elle possède des propriétés de lipolyse et d'anabolisme protéique avec une utilisation dans l'élevage de bétail (bovin, volaille, porc...) : cette utilisation est illégale en Europe. Si ces animaux sont destinés à la chaîne de production alimentaire, ils peuvent engendrer des prélèvements positifs chez l'athlète lors de la consommation de ces produits ; l'AMA (Agence Mondiale Antidopage) avait d'ailleurs averti certains pays comme la Chine ou le Mexique (11). Un usage détourné dans le milieu du sport (en particulier dans le culturisme) et une utilisation détournée comme amaigrissant ont été décrits (12).

4. Physiologie musculaire et androgènes

Les muscles contiennent des cellules appelées fibres musculaires ou myofibres qui sont capables de contraction. Elles peuvent être lisses (contraction involontaire) ou striées, c'est à dire sous le contrôle volontaire du système nerveux central : c'est le cas du muscle strié squelettique (biceps, grand pectoral ou encore les sphincters). Les fibres musculaires sont

constituées de microfilaments d'actine et de myosine, qui permettent la contraction. Lors de la liaison au récepteur des stéroïdes, une prolifération des cellules satellites est observée. Cette prolifération est présente dans tous les muscles squelettiques et est située à la périphérie des myofibres (Figure 5).

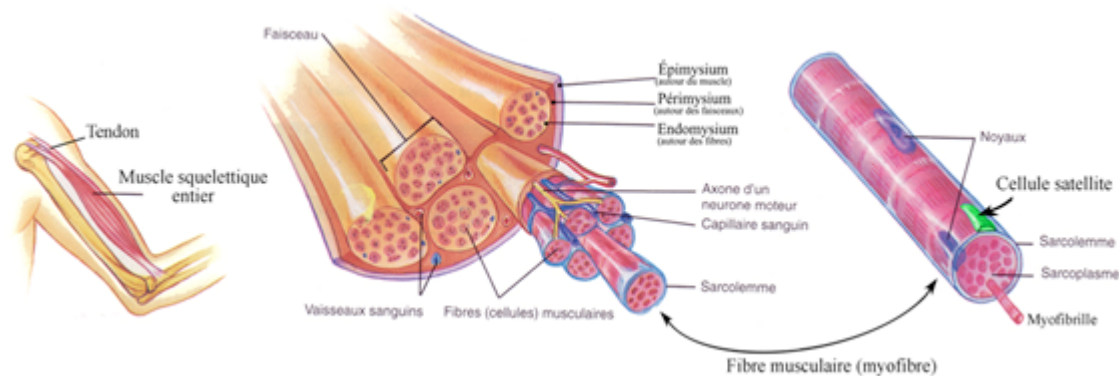


Figure 5. Coupe transversale du muscle squelettique (13)

Au cours des entraînements sportifs, ces cellules satellites, principaux sites d'expression des récepteurs aux androgènes vont être activées et proliférées pour pouvoir :

- fusionner avec des fibres musculaires déjà existantes (augmentation de la taille des fibres musculaires) lors de déchirures musculaires par exemple
- former de nouvelles fibres musculaires
- revenir à l'état de quiescence pour reconstituer des cellules de réserve

La testostérone et les stéroïdes anabolisants entraînent une augmentation de la masse musculaire associée à une hypertrophie des fibres musculaires (augmentation de la surface de section du muscle) et non pas du nombre de fibres musculaires. Elle stimule aussi la production d'IGF-I (Insuline-like Growth Factor de type 1) qui va permettre d'accroître le contenu minéral osseux ainsi que la densité osseuse (14).

Lors de la prise de stéroïdes, une augmentation du poids corporel, ainsi qu'une diminution légère de la masse maigre lorsque les doses administrées sont importantes (très recherchée dans le milieu du culturisme) sont également observées.

L'action catabolique des glucocorticoïdes se traduit par une augmentation de dégradation des protéines et une inhibition de la synthèse protéique entraînant une atrophie musculaire (15). Les stéroïdes effectuent l'action inverse, entraînant un mécanisme anti-catabolique en diminuant le nombre de protéines éliminées par les cellules musculaires, ce qui se traduit par leurs effets anabolisants, c'est à dire l'augmentation de la masse musculaire (16).

Les effets anaboliques de la testostérone et de ses dérivés sont modulés par la liaison de l'hormone à son récepteur exprimé dans plusieurs types de cellules (fibroblastes, cellules musculaires lisses, cellules satellites..) dans le muscle squelettique (17).

Les récepteurs aux stéroïdes ne sont pas saturés lors d'un entraînement musculaire ou d'une prise de stéroïdes anabolisants ; en effet, il a été démontré que le nombre de récepteurs peut être augmenté à dose supra physiologique, grâce au grand pouvoir anabolique de la testostérone.

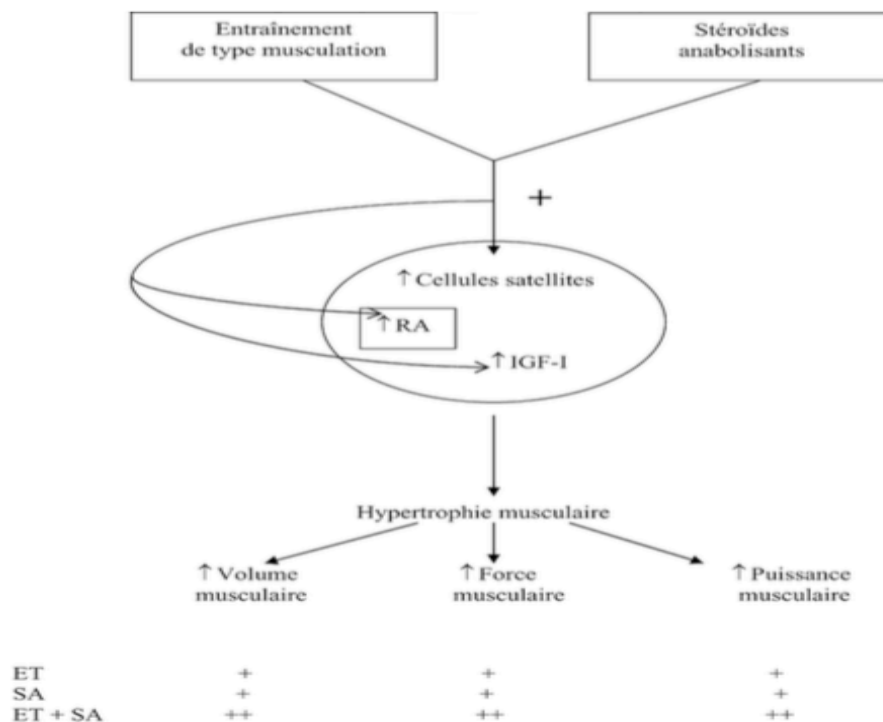


Figure 6. Mécanismes d'action et effets sur le muscle d'un entraînement de type musculation (ET) et/ou du dopage aux stéroïdes anabolisants (SA); RA: récepteurs aux androgènes (14)

B. Stéroïdes anabolisants et dopage

1. Motifs et profil des utilisateurs

L'évaluation de la prise de substances interdites (en dehors ou pendant les compétitions) reste toujours délicate et est le plus souvent basée sur la réponse à des questionnaires anonymes dans les salles de sport par exemple. Ainsi, les principales motivations de la prise de stéroïdes semblent être :

- Pour les sportifs professionnels ou amateurs, l'amélioration des performances et du temps de récupération.
- Au niveau esthétique, la dysmorphie musculaire (image déformée de son propre corps) entraîne un désir de changer d'apparence, en particulier dans le milieu de la musculation chez les bodybuilders.
- Une personnalité histrionique (anciennement « hystérique ») ou un comportement antisocial (agressivité, psychose) pourraient être des facteurs déclenchants dans la prise de stéroïdes (18).

2. Etudes sur la fréquence d'utilisation des stéroïdes dans les salles de sport

Des études plus ou moins récentes montrent des prises de stéroïdes variant en fonction des types de salle de sport. Une étude effectuée au Royaume Uni dans les années 90, montrait que 5 % des personnes interrogées s'entraînant dans des gymnases étaient des consommateurs de stéroïdes anabolisants mais que ces valeurs pouvaient atteindre 25 à 50 % dans les salles équipées pour le culturisme (19). Ainsi sur 500 bodybuilders brésiliens interrogés, 20,6 % utilisaient des stéroïdes anabolisants (20). De façon intéressante, les hommes semblent plus consommer ce type de produit que les femmes. Ainsi, d'après une enquête effectuée sur 21 gymnases en Angleterre, Ecosse et Pays de Galles, 9,1 % des hommes ont déjà pris des stéroïdes contre 2,3 % des femmes (19).

3. Méthodes de dopage ou de mésusage des stéroïdes

La prise de stéroïdes n'engendre pas d'effet immédiat sur le corps. Le consommateur aura besoin d'un régime alimentaire et d'un entraînement physique en plus, pour obtenir les

effets souhaités en ce qui concerne les sports de musculation. En compétition, la prise de stéroïdes se fait hors saison le plus souvent sur des cycles de 4 à 12 semaines. Il existe 3 modes principaux d'administration de stéroïdes :

- Un mode périodique qui consiste à prendre des stéroïdes anabolisants pendant une période déterminée, puis à effectuer une pause avant une reprise pour une durée déterminée. Cette méthode permettrait de réduire les effets secondaires.

- Un mode par empilage qui consiste à prendre plusieurs substances en même temps (deux stéroïdes anabolisants ou plus) et par différentes voies d'administration.

- Un mode dit pyramidal qui consiste à augmenter progressivement la dose et la fréquence de prise d'un ou plusieurs stéroïdes pour atteindre un pic maximal puis à diminuer progressivement la prise sur des cycles de 6 à 12 semaines (21).

La production endogène de testostérone est de 50 mg/semaine (environ 7 mg/jour) chez l'homme et est 10 fois moins élevée chez la femme. Dans le milieu sportif, les utilisateurs peuvent consommer en moyenne des doses 10 à 100 fois plus élevées que cette production endogène. Ainsi, une enquête anonyme menée sur 500 consommateurs de stéroïdes anabolisants a montré que 59,6 % d'entre eux consommaient au moins 1000mg de testostérone ou dérivé/semaine (22).

4. Statut réglementaire sportif

Le Code de la Santé Publique définit le dopage comme « l'utilisation de substances ou de procédés de nature à modifier artificiellement les capacités ou à en masquer l'usage ». Les stéroïdes anabolisants androgènes appartiennent à la catégorie S1-1 « Agents Anabolisants » des substances interdites en permanence selon l'Agence Mondiale Antidopage (liste des interdictions de 2017, Annexe 1). Ils sont regroupés en deux catégories :

- Les stéroïdes anabolisants exogènes qui ne peuvent pas être produits naturellement par l'organisme humain.

- Les stéroïdes anabolisants endogènes (qui peuvent être produits naturellement par l'organisme humain) par administration exogène c'est à dire, autre que la testostérone produite par notre propre corps.

Une deuxième classe de substances apparentées aux anabolisants est aussi dans la liste des substances interdites : S1-2 « Autres agents anabolisants » qui comprend notamment les modulateurs sélectifs des récepteurs aux androgènes (SARMs). Ces produits permettent de diminuer les effets secondaires des androgènes.

5. Le marché des produits stéroïdiens sur internet

Le marché en ligne permet l'accessibilité à un grand nombre de stéroïdes. Il est, en effet, très facile d'ouvrir un site anonyme. Ainsi, même si la commercialisation de certaines molécules est interdite en France, il est possible d'en obtenir facilement sur des sites pharmaceutiques ou non, exploités par des sociétés inscrites en Union Européenne, aux Etats unis ou au Canada par exemple. Sur ces sites, les produits stéroïdiens ont le plus souvent le statut déguisé de supplément alimentaire permettant une mise sur le marché beaucoup plus simple et rapide que pour un médicament. D'après différentes études, les stéroïdes concerneraient 87,5 % du type de produits dopants accessibles sur internet (23). Les principales molécules retrouvées sont les esters de testostérone, la méthandienone, la boldénone, la trenbolone, la nandrolone...

Les formes galéniques disponibles sont nombreuses : suspensions d'ester de testostérone à base d'eau (durée d'action courte), des préparations huileuses ou à base d'eau non pharmaceutiques (absence de conditions stériles présentant un danger pour les utilisateurs).

C. Effets indésirables des stéroïdes anabolisants

1. Effets spécifiques chez l'homme

- 1) Sur les fonctions de reproduction
 - Sur la fertilité

La testostérone est un des principaux régulateurs du système hypothalamo-hypophysaire où elle entraîne une diminution de la sécrétion de l'hormone lutéinisante (LH) et de l'hormone folliculo-stimulante (FSH). Ces deux hormones ont un rôle important sur le tissu interstitiel des testicules et dans la régulation de la spermatogénèse (Figure 7). Dans le dopage aux stéroïdes anabolisants ou lors de traitements substitutifs à base de testostérone, il y aura un effet supprimeur sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. Le rétrocontrôle de la testostérone sur l'axe entraîne une diminution de LH et de FSH avec pour conséquence principale une diminution de la production de testostérone endogène et de la spermatogénèse.

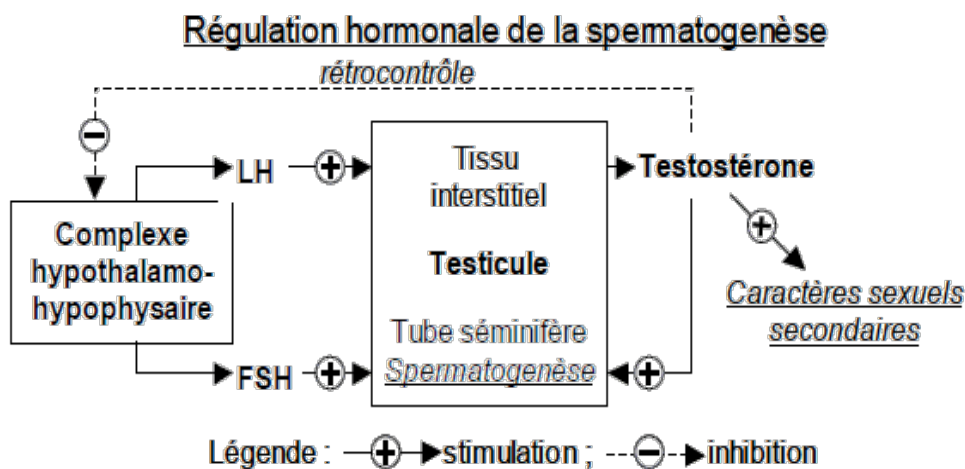


Figure 7. Régulation hormonale de la spermatogénèse (24)
LH : hormone lutéinisante ; FSH : hormone folliculo-stimulante

L'hypogonadisme induit par les stéroïdes anabolisants (ou ASIH : « Androgen or Anabolic Steroid-Induced Hypogonadism ») correspond à un dysfonctionnement au niveau testiculaire qui se traduit par une diminution de la taille des testicules, une production de sperme altérée et des concentrations sériques faibles en testostérone. Cet hypogonadisme est lié à un taux élevé d'estrogènes : la testostérone exogène va être convertie en estradiol par l'aromatase. En effet, lors de la prise de stéroïdes aromatisables, le taux d'œstrogène est

encore plus élevé et peut entraîner un manque de libido ou des signes de dysfonctionnement érectile. L'ASIH se produit également lors de l'arrêt des stéroïdes, le corps ne reçoit plus de testostérone exogène et la production endogène ne reprend pas immédiatement son activité (25).

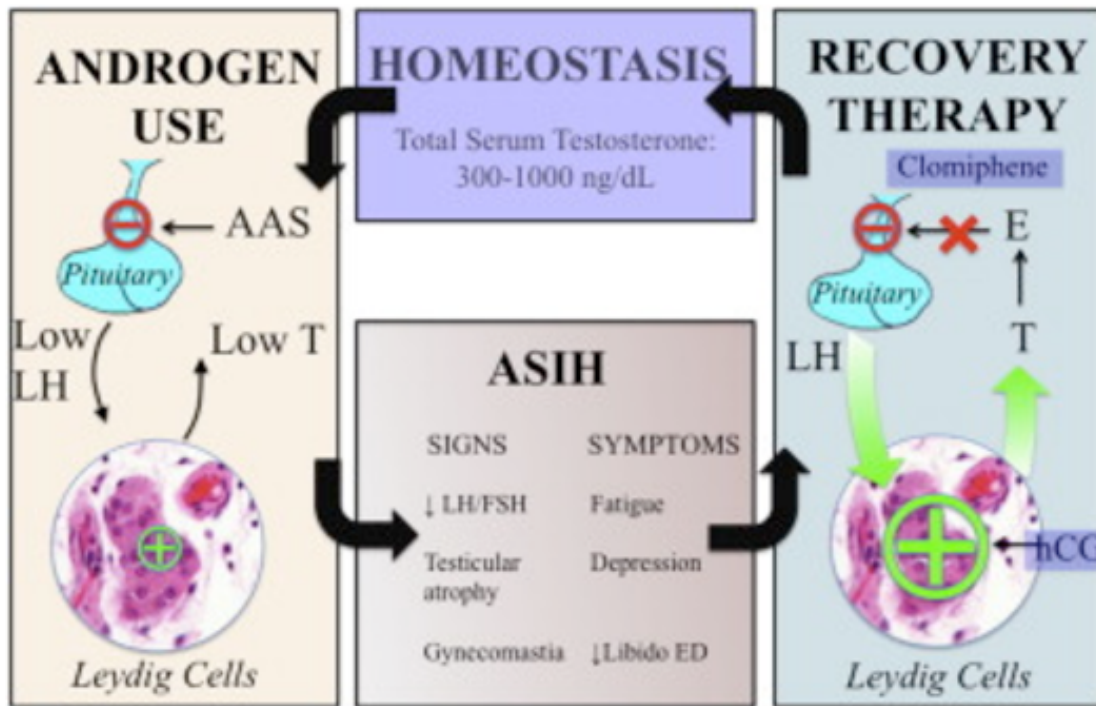


Figure 8. Hypogonadisme induit par les stéroïdes anabolisants : diagnostic et traitements (26)
 SAA : Stéroïdes anabolisants ; LH : hormone lutéinisante ; T = testostérone ;
 Pituitary=glande pituitaire=hypophyse.

La figure ci-dessus (Figure 8) illustre la pathophysiologie de l'ASIH et le mécanisme d'action des stratégies de traitement. A gauche du schéma, on observe que les stéroïdes (AAS) ont un effet négatif sur l'hypophyse et entraînent une faible sécrétion de LH et de testostérone. Cette faible sécrétion est responsable de l'ASIH. Pour remédier à cela, la thérapie consiste à bloquer les oestrogènes au niveau de l'hypothalamus pour encourager la pulsation de GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone) et la libération de gonadotrophine pour relancer l'axe hypothalamus- hypophysaire gonadique et augmenter la production de testostérone.

A long terme l'ASIH peut entraîner une infertilité (incapacité de parvenir à une grossesse après plus de 12 mois de rapports sexuels réguliers et non protégés) ; elle se traduit souvent par une oligospermie (présence de spermatozoïdes en quantité anormalement faible avec moins de 20 millions de spermatozoïdes par mL) ou par une azoospermie (absence totale de spermatozoïdes dans le sperme). Un trouble de la motilité des spermatozoïdes ou de leur morphologie peut aussi apparaître.

Au niveau des traitements, il faut cesser le plus rapidement possible les stéroïdes. Ensuite, de la gonadotrophine chorionique humaine (hCG), du tamoxifène ou du clomifène peuvent être délivrés. Ils permettront de bloquer les effets oestrogéniques, d'encourager la pulsation de GnRH au niveau de l'hypothalamus et de redémarrer l'axe hypothalamo-hypophysaire en augmentant la production de testostérone.

Sur 30 essais cliniques de «contraception masculine» à base de testostérone chez des hommes, lors de l'arrêt de la substance, 67 % ont retrouvés des concentrations de sperme supérieures à 20millions/mL dans les 6 mois, 90% dans les 12 mois et 100 % dans les 24 mois. L'effet des androgènes est donc réversible même si le retour à la normale peut-être long (25) (27). Ceci est d'ailleurs illustré par la Figure 9. Ce graphe indique les concentrations de sperme de 41 bodybuilders ayant arrêté leur consommation de stéroïdes anabolisants depuis plus de 14 semaines, depuis 3 à 14 semaines ou en prenant au moment de l'analyse. La partie inférieure du graphique concerne les volontaires sains n'ayant jamais pris d'anabolisants. Les barres correspondent aux concentrations de sperme de chaque bodybuilder. Les lignes horizontales traduisent une concentration de 20millions de spermatozoïdes/ml comme limite inférieure à la normale.

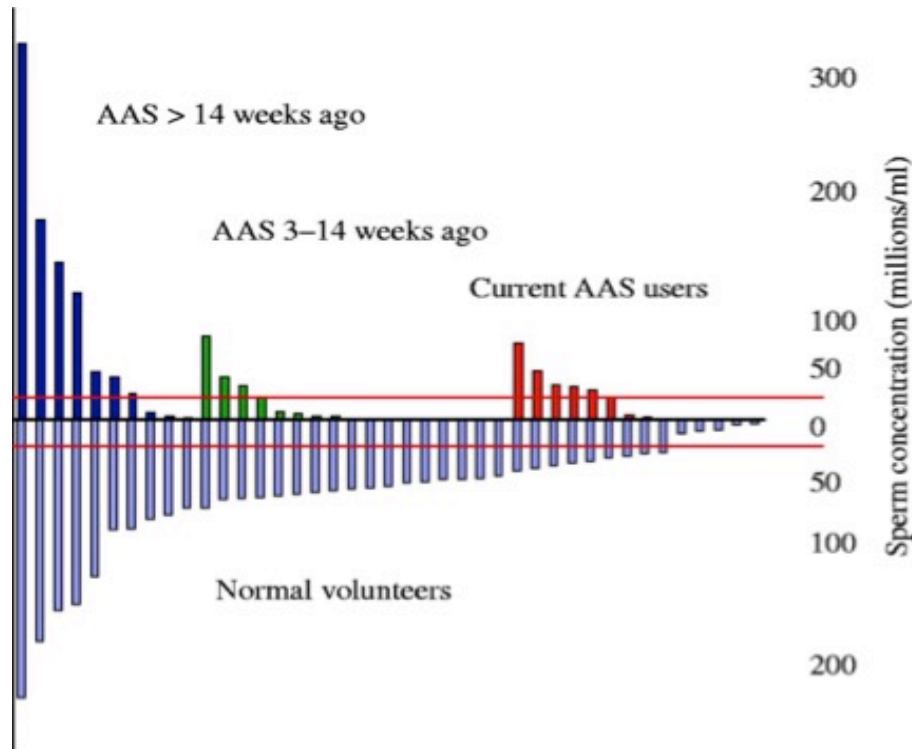


Figure 9. Concentration de spermatozoïdes chez des bodybuilders (utilisateurs ou non de stéroïdes anabolisants) (25)

- Sur l'apparition de malformation

L'HCG (Hormone Chorionique Gonadotrope humaine) est utilisée pour stimuler les cellules de Leydig et augmenter la production endogène de testostérone. Dans le sport, les dopés aux stéroïdes l'utilisent pour diminuer le rapport épitestostérone/testostérone, calculé lors de contrôles anti-dopage. En effet, l'épitestostérone se trouve naturellement dans l'organisme et sa valeur n'augmente pas lors de la prise de stéroïdes, on calcule donc le rapport entre les deux pour détecter un dopage. L'HCG est aussi utilisée pour maintenir la fertilité. Une étude a cependant démontré que l'association de l'HCG et des stéroïdes provoque une augmentation de spermatozoïdes anormaux (28). Il semblerait cependant que même sans HCG, les stéroïdes seuls puissent entraîner une dégradation du sperme, en jouant en particulier sur la morphologie des spermatozoïdes (29). De même, des altérations génétiques impliquant une ségrégation des chromosomes dans le processus de la méiose lors d'analyses de sperme après la prise de stéroïdes ont été détectées. (30).

Sans pour autant pouvoir assurer de façon définitive que les stéroïdes anabolisants sont responsables de l'apparition de malformations chez l'homme, il existe quand même des exemples frappants. Ainsi, dans l'équipe masculine nationale algérienne de football ayant disputé les mondiaux de 1982 et 1986, au moins huit joueurs ont donné naissance à des enfants handicapés physiques ou mentaux. L'affaire a éclaté en 2010 lorsque deux joueurs ont déclaré lors d'un entretien que des médecins soviétiques leur donnaient des pilules et qu'elles seraient liées aux handicaps de leurs enfants.

En effet, entre 1979 et 1981, l'équipe était dirigée par un yougoslave (Zdravko Rajkov) qui se faisait aider par un professeur biochimiste russe Sacha Tourdiev. C'est ce professeur qui délivrait des pilules de différentes couleurs (« sans danger, qui améliorent la performance ») (31). Les pilules disparaissent en 1982 dès l'arrivée d'un nouvel entraîneur mais reviennent avec un autre entraîneur russe, Guennadi Rogov, en 1986 et Tourdiev est remplacé par un autre professeur de biochimie, Aleksander Tabarchouk. Aujourd'hui, le professeur Tabarchouk déclare que ce qu'il délivrait n'était que des « vitamines françaises, des nutriments pour enfants ». Dans un reportage pour Stade 2 (32), il prétend que les pilules colorées contenaient de l'ALVITYL® (vitamines françaises) et du SUPRADYN® (vitamines suisses) achetés par la Fédération Algérienne.

Selon certains spécialistes, les pilules rouges et jaunes contenaient des vitamines tandis que les pilules bleues contenaient de la nandrolone, un stéroïde anabolisant (31). Depuis ce scandale révélé en 2010, l'affaire ne semble pas avoir avancé. Les spécialistes n'ont pas trouvé de liens entre les substances ingurgitées trente ans auparavant et les malformations de leurs enfants. Mais il est troublant d'avoir affaire à un pourcentage aussi élevé d'enfants handicapés ou avec des malformations pour une même équipe, sur une si courte période... De plus, dans les mêmes années, la RDA (Allemagne de l'Est) avait mis en place un système de dopage très similaire de 1969 à 1989 (33)(31)(34).

2) Troubles des caractères sexuels

La gynécomastie correspond à un élargissement du tissu glandulaire du sein et est très fréquente chez les grands consommateurs de stéroïdes : une partie des stéroïdes se transforme en oestradiol par le biais de l'aromatase et entraîne le développement de caractères secondaires féminins. Cette gynécomastie peut être irréversible lorsqu'elle est prise en charge trop tard et le patient pourra avoir recours à la chirurgie.

Des troubles de l'érection (impuissance, priapisme) ou une hypersexualité peuvent aussi être des symptômes retrouvés lors de l'abus de stéroïdes. Ce dernier trouble a d'ailleurs été évoqué par Arnold Schwarzenegger, ancien champion de culturisme et acteur de cinéma, qui déclarait dans une interview au magazine « Qui » datant de 1977, s'être livré à une orgie frisant le viol collectif... Plusieurs culturistes s'étaient jetés sur une femme dans un gymnase. Il ajoutait « je n'ai pas de problème sexuel mais je suis sûr que beaucoup de culturistes en ont ». Ces informations sont tirées du blog de Jean Pierre de Mondenard, médecin du sport spécialisé dans le dopage, qui évoque aussi que lors d'entretiens avec des culturistes, certains avouaient que pendant leur prise de stéroïdes, ils avaient besoin de faire l'amour plus d'une dizaine de fois par jour... (35).

3) Troubles prostatiques

Un seul cas d'adénocarcinome de la prostate a été rapporté chez un bodybuilder de 38 ans ayant eu recours pendant plusieurs années aux stéroïdes anabolisants il y a plus de 20 ans (36). Il n'existe donc pas véritablement de preuves entre cancer de la prostate ou adénome prostatique et stéroïdes anabolisants.

4) Tumeurs testiculaires

Un cas de léiomyosarcome intra-testiculaire (tumeur maligne rare et de mauvais pronostic) a été découvert chez un patient de 32 ans après 5 années d'utilisation systématique d'un dérivé de la testostérone (TURINABOL®) à forte dose. Il en avait utilisé entre ses 18 et 23 ans.

La rareté d'un tel cas, l'induction de tumeurs similaires par des androgènes chez des animaux lors d'essais pré-cliniques et le jeune âge du patient laissent penser qu'il y aurait un lien entre le développement de la tumeur et la prise de stéroïdes (37).

2. Effets spécifiques chez la femme

1) Effets sur les fonctions de reproduction

a. Effets liés au sport

Sans prise de produits dopants, le sport en général peut causer des effets indésirables sur les fonctions sexuelles de la femme ; en effet l'exercice physique peut engendrer une

perturbation au niveau hypothalamique de la GnRH avec une diminution de la production de LH et de FSH. Cette cascade peut entraîner une diminution de la production d'estrogènes et des perturbations dans le cycle menstruel, des troubles de l'ovulation, une infertilité mais aussi un trouble de la densité osseuse (ostéopénie, ostéoporose). Le facteur principal semble être une dépense énergétique supérieure à l'apport énergétique alimentaire (38).

Si le manque d'estrogènes devient important, on observe une « triade de l'athlète féminine » identifiée en 1992 : bilan énergétique perturbé à cause d'un comportement alimentaire anormal, irrégularités menstruelles et faible densité minérale osseuse (39).

Les troubles du cycle menstruel correspondent aux premières règles retardées, à des dysménorrhées (douleurs), une oligoménorrhée (faible écoulement et faible fréquence des menstruations) ou une aménorrhée (absence de règles pendant au moins 3 mois) (9). Lorsque la prise de produits dopants est importante ou ancienne elle peut conduire à l'anovulation. Ainsi, une étude sur environ 4000 femmes de moins de 45 ans en bonne santé avait été réalisée en Norvège avec un questionnaire puis un suivi sur les possibles grossesses. Le résultat était que l'augmentation de la fréquence, la durée et l'intensité de l'activité physique était liée à une augmentation de l'hypofertilité chez des femmes non sportives. Lors de hauts niveaux d'intensité et de fréquence sportives il n'a pas été trouvé de lien avec la fertilité (40).

Une autre étude prouve que le syndrome des ovaires polykystiques, et l'hyperandrogénie secondaire à des troubles du développement sexuel sont beaucoup plus fréquents chez des athlètes féminines de haut niveau par rapport à une population générale (41).

b. Effets liés aux stéroïdes anabolisants

Comme pour les hommes, les stéroïdes anabolisants vont engendrer des troubles de la fertilité ; chez la femme, cela peut aller jusqu'à la suppression de la fonction ovarienne. Un hypogonadisme hypogonadotrope avec inhibition de la GnRH au niveau hypothalamique et diminution de la LH et FSH au niveau hypophysaire est observé.

Il existe en effet des récepteurs aux androgènes au niveau de l'hypothalamus et de l'hypophyse antérieure. Un effet de rétrocontrôle négatif au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire a entraîné des troubles menstruels : aménorrhée ou oligoménorrhée, ainsi que

des saignements anarchiques suite à la conversion de la testostérone en oestradiol. Ce sont des effets réversibles après quelques mois d'arrêt des stéroïdes (9).

Une autre étude sur les effets indésirables chez les femmes après thérapie de testostérone (afin d'améliorer la libido et les fonctions sexuelles chez les femmes ménopausées) n'a pas trouvé d'augmentation de risque de maladies cardiovasculaires ou de risque de cancer du sein chez des femmes. Cependant, le risque d'évènements androgéniques (acné, hirsutisme, alopecie, clitorimégalie, voix rauque) est augmenté (42).

2) Effets virilisants

a. Hirsutisme

L'hirsutisme correspond au développement chez la femme d'une pilosité excessive, dure et pigmentée d'aspect masculin, en particulier sur certaines zones : sur le visage (duvet menton et lèvres), dans la zone inter et péri-mamelonnaire, sur les faces internes et postérieures des cuisses, au niveau du sillon inter fessier, du dos et du thorax. Cet effet est le plus souvent irréversible (9)(43).

b. Hypertrophie du clitoris

Elle correspond à une augmentation de la taille du clitoris et est fréquente chez les femmes consommant de fortes doses de stéroïdes.

c. Raucité de la voix

La croissance du larynx et l'épaississement des cordes vocales vont entraîner une voix plus grave. Le larynx possède des tissus avec des récepteurs aux androgènes ; les femmes auront des voix assimilées à celles des hommes.

Ainsi, dans une étude portant sur 4 femmes ayant utilisé des dérivés de la testostérone (danazol, nandrolone décanoate et testostérone) des modifications importantes de la voix ont été retrouvées : enrouement, abaissement de la hauteur habituelle, difficulté de projection de la voix et perte du contrôle de la voix dans le chant. Une diminution partielle des symptômes a été observée à l'arrêt de la prise : l'effet est donc irréversible (44).

d. Autres effets

D'autres effets masculinisants peuvent être retrouvés chez les femmes tels que l'exacerbation de la libido, une atrophie mammaire et/ou utérine, une acné sévère, un syndrome des ovaires micropolykystiques, une alopécie (perte de cheveux).

e. Chronologie des effets indésirables virilisants liés aux stéroïdes chez la femme

Le tableau suivant (Tableau 1) décrit l'apparition progressive des symptômes après la prise stéroïdes chez les femmes.

<p>Après 3 semaines</p> <ul style="list-style-type: none"> - La peau du visage, des épaules, du dos et de la poitrine se couvre de sébum et devient luisante (le maquillage « ne tient plus »). - Le front, les joues, le dos se couvrent d'acné avec saillies des glandes sébacées. - Les cheveux sont gras, « collés » 2 à 3 jours après le shampooing. - Exacerbation de la libido.
<p>Après 3 mois</p> <ul style="list-style-type: none"> - La chute des cheveux augmente le long de la ligne bordante frontale.
<p>Après 6 mois</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les golfes frontaux, typiquement masculins, se creusent progressivement ; la chute des cheveux s'accroît (70 par jour), annonçant la calvitie précoce, avec une proportion croissante de cheveux de longueur, de diamètre et pigmentation inférieure à la normale. - En revanche, la peau du visage se couvre de poils d'abord simple duvet sur le menton et la lèvre supérieure, annonçant l'installation de favoris et de moustaches, puis les poils deviennent de plus en plus longs, épars et pigmentés. - La toison pubienne s'étend vers l'ombilic donnant une forme losangique, se prolonge vers le bas sans interruption, par une pilosité de plus en plus drue et fournie, siégeant en des zones électivement mâles telles que la région périanale, le sillon interfessier et la face interne des cuisses. Les poils apparaissent également dans la région internammaire et pérिमamelonnaire. Le cycle moyen d'un poil ayant une durée de 2 ans (2 à 4 ans), cette pilosité peut quelquefois apparaître plus d'une année après l'absorption de l'hormone ! Ce qui provoque une surprise d'autant plus désagréable que la femme pensait avoir échappé à cet effet secondaire. - La silhouette n'est pas épargnée : au rythme moyen de 1 kg par semaine, le gain de poids peut atteindre un chiffre démesuré (la prise de 30 kg et des rations alimentaires de 9 000 calories par jour ont été signalées chez certaines athlètes). Peu à peu s'individualise une morphologie androïde, associant l'accentuation de plus en plus marquée des reliefs musculaires tronculo-scapulaires, « l'amincissement » des hanches et des cuisses, exagérant encore la réalité de l'élargissement des épaules. - L'atrophie progressive des seins, les modifications du psychisme et une voix grave, rauque et grinçante (épaississement des cordes vocales) contribuent également à donner à ces femmes un aspect « d'hommasse ». - Si l'on ajoute l'aménorrhée secondaire (arrêt des règles et de l'ovulation) après une période de cycles perturbés, l'hypertrophie clitoridienne et des grandes lèvres – à long terme – témoin le plus fidèle de l'imprégnation androgénique chronique (en dehors d'un contexte pathologique, mais le problème semble différent car extérieur au sport), on est en droit de pouvoir affirmer que ces « femmes » ont eu recours à la pratique du dopage par les androgènes. - Cette description n'est pas exhaustive et de nombreux autres effets secondaires peuvent se manifester, notamment au niveau biologique par une modification du métabolisme glucido-lipidique avec augmentation des facteurs de risque cardiovasculaires (hypertension artérielle), au niveau hépatique, etc.

Tableau 1. Effets virilisants des dérivés androgéniques (9)

Effets secondaires constatés	Fréquence
1. Raucité de la voix	100 %
2. Hirsutisme, notamment sur le visage	90 %
3. Hypertrophie clitoridienne	80 %
4. Augmentation de l'agressivité	80 %
5. Troubles de la menstruation	70 %
6. Libido exacerbée	60 %
7. Apparition d'acné	60 %
8. Diminution de la taille des seins	50 %
9. Alopécie de type masculin	20 %

Tableau 2. Fréquence des effets indésirables des stéroïdes anabolisants chez 10 athlètes féminines de lancer de poids (45)

Le tableau ci-dessus (Tableau 2) présente un pourcentage d'effets indésirables chez des athlètes féminines de lancer de poids, un sport où la force et la musculation sont très importantes. L'exemple le plus frappant de ces effets des stéroïdes anabolisants sur les femmes est certainement celui d'Heidi Krieger, une athlète née en 1966 en Allemagne de l'Est. Après s'être inscrite à 14 ans à l'Ecole Sportive des enfants et de la jeunesse de Berlin (rattachée au club du Dynamo sous influence de la STASI), elle devient lanceuse de poids. A 16 ans et pendant plusieurs années, ces entraîneurs lui ont délivrée des pilules rondes et bleues, assimilées à des vitamines. Dès les premiers mois, son corps se transforme et 2 ans après le début de la prise, elle pèse plus de 100kg pour 1m87. Elle devient championne d'Europe en 1986 avec un lancer de 21,10m. En 1990, elle décide d'arrêter la compétition suite à des sautes d'humeur, des douleurs chroniques et son physique « qui dérange ». On apprendra par la suite que les pilules qu'on lui faisait avaler étaient en fait des stéroïdes anabolisants (ORAL-TURINABOL®) qui l'ont transformée petit à petit en homme... En 1997, elle subit une double mammectomie, une hystérectomie et d'autres interventions chirurgicales pour devenir un homme, Andreas Krieger (46)(9)(47).

3) Cancer du sein

L'association entre hormones stéroïdes sexuelles et risque du cancer du sein a été démontrée, mais il n'a pas été trouvé de relation entre la liaison des hormones sexuelles et leurs récepteurs (qui pourrait inhiber ou stimuler la croissance des cellules mammaires) et ce risque de cancer (48). L'androstènedione et la testostérone ont été associés à une

augmentation par 3 du risque de cancer du sein (48). Le risque de cancer du sein n'a pas vraiment été prouvé chez les femmes pré-ménopausées (population d'avantage concernée par le dopage) mais il existe une légère augmentation du risque chez les femmes ménopausées.

En effet, un article reprenant neuf études avec des échantillons sanguins de femmes en bonne santé suivies pendant plusieurs années, a révélé, grâce à un ensemble de données statistiques, que les femmes ménopausées avec des concentrations sériques élevées en hormones sexuelles (oestrogènes et testostérone) ont deux fois plus de risque d'avoir un cancer du sein que les autres (49). Les androgènes dosés étaient l'androstènedione et la testostérone qui sont directement convertis en oestrone et oestradiol ; les autres dérivés testés étaient la DHEA (déhydroépiandrostérone) et la DHEAS (déhydroépiandrostérone Sulfate) qui sont convertis en androstènedione puis en oestrone et testostérone : pour ces deux derniers, il a été établi une relation moins franche avec le risque de cancer.

Un cas de carcinome mammaire du sein a été développé chez un transsexuel 10 ans après une mastectomie et un traitement de testostérone en continu : le rôle potentiel des androgènes dans le cancer est discuté (50).

Les androgènes pourraient accroître le risque de cancer du sein en stimulant directement la croissance et la division des cellules du sein (49). Cependant les études sont contradictoires : certaines déclarent trouver une baisse du cancer du sein lors de prise de testostérone (en traitement substitutif), même si les doses testées ne sont pas comparables à celles utilisées lors du dopage (51).

4) Effets tératogènes

Dans les années 1970, plusieurs études ont montré la présence d'anomalies chez l'embryon après des prises de stéroïdes par la mère. Ces anomalies touchent particulièrement les fœtus de sexe féminin. En effet, à la naissance, ces foetus développaient un pseudohermaphrodisme masculin c'est à dire un ensemble de pathologies qui se distinguent par des anomalies de la différenciation sexuelle. Les femmes sont donc dans l'obligation d'utiliser des contraceptifs pendant la prise de stéroïdes anabolisants. Concernant les effets à long terme, chez l'homme nous avons vu précédemment que le spermogramme se normalisait

au bout de 4 à 12 mois. Le problème est différent chez la femme, puisqu'elle naît avec un stock d'ovules définitif : il est donc difficile de savoir si le matériel génétique est affecté... (9) Plusieurs cas de naissances de jeunes filles présentant des malformations pouvant être reliées à la prise de stéroïdes anabolisants par leur mère à un moment donné avant leur grossesse ont été décrits. Ainsi, la RDA, entre le début des années 1970 et jusqu'en 1989, avait mis en place un dopage d'Etat systématique qui aurait touché environ 10 000 athlètes. La majeure partie des athlètes recevait de l'ORAL-TURINABOL®, un dérivé de la testostérone. En ce qui concerne les femmes, le taux de fausses couches chez une trentaine d'athlètes interrogées de manière anonyme était 32 fois supérieur à la normale. Le nombre d'enfants nés mentalement handicapés était de 6 % chez ces sportifs et 10 % d'enfants sont nés avec des malformations (9)(47). La prise de ces pilules assimilées à « des vitamines » était obligatoire. Dans des documents classifiés de l'époque ont été trouvés les commentaires suivants : « dans le cas de grossesse malgré la contraception obligatoire : ordre d'avorter dans tous les cas était donné ». L'Etat était donc bien au courant des dommages que pouvait causer les substances administrées aux athlètes ou à leur descendance.

Plusieurs exemples peuvent être donnés :

- Christiane Knacke, nageuse allemande, médaillée de bronze aux 100 mètres papillon aux Jeux Olympiques (JO) de Moscou en 1980, déclarait que les troubles (déséquilibres hormonaux) de sa fille née en 1983, étaient liés au dopage de la RDA (ORAL-TURINABOL®).

- Barbara Krause, autre nageuse, triple championne olympique aux JO de Moscou en 1980 a eu deux enfants avec des malformations aux pieds et est persuadée que celles-ci sont liées au dopage organisé (7).

- Rica Reinisch, autre championne olympique a subi deux fausses couches et des kystes ovariens récidivants (ses ovaires avaient déjà grandi anormalement dès ses 16 ans).

- Martina Gottschalt, une autre nageuse décrit le pied-bot de son fils comme une conséquence des produits dopants.

- Jutta Gottschalk est persuadée que la cécité de sa fille, qui a développé un glaucome et une cataracte sur un œil dès la naissance, est liée aux pilules qu'elle a avalées lors de son adolescence. Dans un reportage (47), elle raconte que les entraîneurs leur apportaient des gobelets de 10 à 15 comprimés à avaler près des bassins avant chaque entraînement.

Ainsi, sur 50 nageuses de l'ex RDA, dix ont développé un cancer de l'utérus ou ont donné naissance à des bébés malformés (33).

3. Effets psychologiques et dépendance aux stéroïdes

1) Effets psychologiques

Les consommateurs souffrent, le plus souvent, avant la prise de stéroïdes, de troubles de l'image corporelle ; il est donc parfois difficile de distinguer causes et conséquences psychologiques de la prise de ces produits dopants. Les doses supraphysiologiques de testostérone entraînent des symptômes hypomaniaques (52) de type irritabilité, agressivité, une confiance en soi exagérée ou des symptômes psychotiques... (53). Parfois le consommateur peut présenter des comportements agressifs (offensifs ou défensifs) ou même violents, mais les symptômes psychologiques restent variables et idiosyncrasiques (particuliers à chaque individu). Il a aussi été démontré que les stéroïdes pouvaient précipiter une maladie psychologique chez les personnes prédisposées : schizophrénie, paranoïa, anxiété (54). Ainsi, dans une étude comprenant 88 athlètes prenant des stéroïdes, 23 % des utilisateurs de stéroïdes présentaient des grands syndromes d'humeur : manie, hypomanie ou dépression majeure (55). Les symptômes dépressifs apparaissent le plus souvent après la cure de stéroïdes ; en effet la perte de muscle peut créer un état d'anxiété qui engendrera une reprise de stéroïdes (52).

2) Dépendance aux stéroïdes

Les stéroïdes diffèrent des autres substances car ils n'engendrent pas d'effet immédiat, ni d'intoxication ; la dépendance est une dépendance chronique influencée par 3 facteurs principaux : l'image du corps, la voie endocrine (liée à l'axe hypothalamo-hypophysaire et la

régulation de la testostérone) et la voie hédonique (voie de recherche du plaisir). Les symptômes de dépendance lors d'arrêt de stéroïdes sont l'apparition d'une humeur dépressive, d'une perte d'intérêt, d'hypersomnie, d'anorexie et d'une perte de libido. 30 % des utilisateurs de stéroïdes anabolisants pourraient développer une dépendance. Il n'y a aucun cas documenté sur la dépendance induite par ces produits (56). Cependant, en 1989, Kahslin et Kleber ont démontré que les SAA pourraient être en lien avec une augmentation des opioïdes endogènes et qu'un arrêt de la prise de stéroïdes entraînerait une baisse de cette activité (56).

Une des méthodes utilisées pour démontrer une dépendance est l'auto-administration d'une molécule et l'étude du comportement. Des études chez des hamsters après une auto-administration de SAA ont démontré une intoxication similaire à celles d'un surdosage par les opioïdes (diminution de la locomotion, de la respiration et de la température corporelle) : la naltrexone, antagoniste opioïde a pu bloquer ces effets indésirables. Ce blocage pourrait démontrer que la dépendance à la testostérone et ses dérivés est due à des mécanismes opioïdiques (57).

Un faible niveau de testostérone endogène entraînerait aussi une plus faible prédisposition à la dépendance aux stéroïdes (femmes, personnes âgées..).

3) Dépendance associée aux stéroïdes

Il existe plusieurs études sur la dépendance des stéroïdes. Cette dépendance semble souvent corrélée à la dépendance aux opiacées. Les données épidémiologiques et cliniques ont en effet mis en avant l'abus d'autres substances associées aux stéroïdes anabolisants : la cocaïne, les opiacés, l'alcool, le cannabis, les amphétamines, l'ecstasy, l'éphédrine, la méthadone, le GHB (acide γ -hydroxybutyrique), les benzodiazépines...(56). Une autopsie de 52 utilisateurs de stéroïdes a permis d'observer que 79 % des utilisateurs de stéroïdes y associaient d'autres substances psychotropes (58). La consommation d'alcool serait également plus élevée chez les consommateurs de stéroïdes que chez les non-consommateurs, et d'autant plus lors de l'arrêt de la prise de stéroïdes (syndrome de sevrage). La modulation de la corticolibérine (peptide sécrété par l'hypothalamus) et de la transmission GABAergique dans l'amygdale (au niveau du système limbique) semblent jouer un rôle très important dans

les effets de l'éthanol et les stéroïdes pourraient modifier la sensibilité de ces circuits et prédisposer à l'abus d'alcool (56).

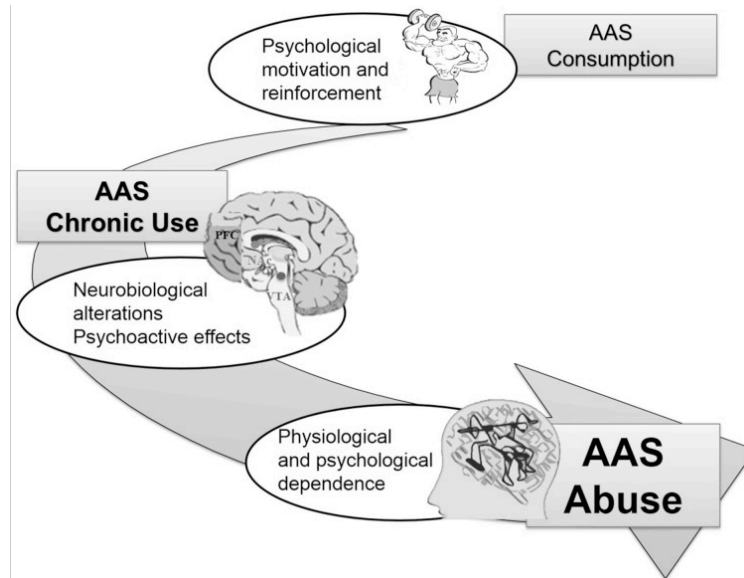


Figure 10. Effets cliniques reliant la consommation de stéroïdes et l'addiction (56)

4) Troubles cognitifs

A long terme et à forte dose, une consommation de stéroïde anabolisant peut être responsable d'un déficit cognitif. Ce déficit est potentiellement irréversible (53). La mort par apoptose de cellules neuronales serait une des principales causes de la neurotoxicité des stéroïdes ; cependant les mécanismes des effets neurologiques néfastes engendrés par les stéroïdes n'ont pas encore été complètement élucidés (59). Une étude récente, par imagerie de résonance magnétique du cerveau a comparé 10 haltérophiles masculins ayant utilisé des stéroïdes à long terme avec 10 personnes de même âge et de corpulence saine. Les participants ont effectué des tests de mémoire visio-spatiale et ont subi une neuro-imagerie. Après analyse des images, les haltérophiles avaient des volumes d'amygdale droite plus élevés que les autres. L'amygdale fait partie du système limbique, système qui joue un rôle dans la mémoire, la régulation des émotions et exerce une influence sur le système endocrinien (sécrétion de testostérone par exemple). Cette modification de l'amygdale pourrait contribuer aux effets psychiatriques et au dysfonctionnement cognitif lié aux stéroïdes anabolisants (60). Cette étude a permis de démontrer pour la première fois que

l'utilisation à long terme des SAA modifiait une structure du cerveau et pouvait perturber les fonctions cognitives, même si des études plus poussées sont encore nécessaires.

5) Violence et suicide

Les limites des études concernant les effets psychologiques des stéroïdes sont nombreuses : la prise de drogue peut être multiple, l'évaluation d'un comportement « agressif » peut être compliquée, l'évaluation de l'étiologie de l'agression est à déterminer ; de plus une prédisposition à une maladie psychiatrique peut exister et l'échantillonnage pour les études est parfois inapproprié (54). Il est ainsi difficile de prouver la relation entre comportements violents et stéroïdes, contrairement au lien entre l'alcool et les comportements violents. Cependant quelques études en décrivent : c'est le cas par exemple d'une étude de 1990 où 2 homicides et une tentative de suicide sans prédisposition à la violence et avec une prise de stéroïdes ont été décrits (54). De même, d'après une étude scandinave, le suicide serait plus fréquent chez les utilisateurs de stéroïdes que chez les sujets sains (58)(52). Dans cette étude, 44 % des utilisateurs de stéroïdes sont morts par suicide ou homicide. De plus, les consommateurs de stéroïdes étaient morts prématurément ; la moyenne d'âge de décès est de 24,5 ans alors que celles des utilisateurs d'héroïnes ou d'amphétamines est de 34 ans (58). Un regroupement de 52 témoignages d'anciens sportifs de la RDA (24 femmes et 28 hommes) réalisé par l'Université de Humboldt à Berlin dirigée par Giselher Spitzer décrit que les 2/3 d'entre eux souffrent toujours actuellement de graves symptômes psychologiques et que 52 % présentent des troubles alimentaires ou une boulimie (61).

Enfin, il semblerait que plus les stéroïdes sont pris à un âge précoce (adolescence) et plus des symptômes psychologiques pourraient apparaître (62).

4. Effets cardiovasculaires

Comme pour les autres types d'effets, il existe des discordances sur les études liées aux effets cardiovasculaires des stéroïdes ; en effet l'âge, le sexe, la fréquence et la dose testée, les susceptibilités individuelles, les facteurs de risque préexistants, l'association à d'autres produits toxiques peuvent engendrer des variables importantes chez les individus.

1) Dyslipidémies

Les stéroïdes provoquent une augmentation des LDL (diminution de l'apolipoprotéine B1 et augmentation de l'apolipoprotéine A) et une diminution du taux de HDL allant de 40 à 70 % selon la dose et le type de stéroïde utilisé (63). Les substances 17 α -alkylées sont plus susceptibles d'entraîner une diminution des HDL (63). Le changement du profil lipidique chez le consommateur entraîne des lésions de la paroi vasculaire en favorisant le processus inflammatoire de la paroi artérielle.

2) Agrégation plaquettaire

Une étude effectuée sur des volontaires sains de sexe masculin prenant 200g de testostérone par semaine a montré une augmentation de l'agrégation plaquettaire après une augmentation de la thromboxane A2.

Les stéroïdes entraînent aussi une diminution de l'activité fibrinolytique, une inhibition de l'activateur du plasminogène, et une augmentation de l'antithrombine II et de la protéine S. On aura une augmentation du risque de thrombose (8).

3) Hypertension artérielle (HTA)

Les stéroïdes engendrent un dysfonctionnement endothélial au niveau rénal, une diminution de l'élimination urinaire de l'eau et du sodium : l'accumulation de ces éléments va provoquer une rétention d'eau et de sodium dans l'organisme entraînant une augmentation de la tension artérielle. Ainsi, une étude effectuée en Bosnie-Herzégovine, a montré que sur 70 sportifs masculins hors compétition entre 2010 et 2015 (35 consommateurs de stéroïdes anabolisants et 35 qui ne prenaient rien) 55,7 % présentaient des HTA avec hyperlipidémie tandis que seulement 5,7 % des non-consommateurs de stéroïdes présentaient une HTA (64). Cependant, la relation entre stéroïdes et hypertension artérielle reste incertaine.

Ces 3 effets (dyslipidémie, agrégation plaquettaire et HTA) sont des effets réversibles après l'arrêt des stéroïdes, même si cela peut prendre plusieurs mois.

4) Hypertrophie ventriculaire gauche

Les stéroïdes peuvent engendrer une augmentation du ventricule gauche. En effet, les récepteurs aux androgènes sont également présents dans les myocytes cardiaques. Leur activation par des stéroïdes peut entraîner une hypertrophie via l'augmentation de la régulation tissulaire de la rénine-angiotensine (65) ; ce système joue un rôle important dans le remodelage de la matrice extracellulaire cardiaque. Les augmentations de la résistance vasculaire périphérique, de la pression artérielle et de l'activité sympathique du myocarde peuvent aussi expliquer l'hypertrophie cardiaque (66). De plus, les sportifs associent régulièrement l'hormone de croissance aux stéroïdes et celle-ci peut aussi être responsable d'une hypertrophie (67).

Plusieurs exemples peuvent étayer cet effet des stéroïdes. Ainsi dans une expérience où de la nandrolone a été administrée à haute dose chez des rats pendant huit semaines des stades précoces d'hypertrophie myocardique ont été observés; les chercheurs ont découvert une augmentation de l'épaisseur de la paroi du ventricule gauche allant de 7 à 24 % (63). De même, chez un bodybuilder de 35 ans ayant utilisé des stéroïdes pendant plus de 15 ans à doses supraphysiologiques (plus de 600mg de testostérone/semaine) une dyspnée d'effort croissante et une fatigue lors de l'effort ont pu être décrites. Par ailleurs, ce culturiste n'avait pas d'antécédents de problèmes cardiaques. Il présentait des LDL élevés et l'ECG a permis de montrer une hypertrophie ventriculaire gauche. Un test d'effort a montré des capacités cardio-pulmonaires très affaiblies. Après l'arrêt des stéroïdes au bout de 6 mois, une légère amélioration des tests et de l'hypertrophie a pu être obtenue (68). Enfin, un autre exemple plus connu concerne Arnold Schwarzenegger. En 1997, il a subi une intervention chirurgicale pour un problème cardiaque alors qu'il utilisait des stéroïdes depuis des années. Les stéroïdes pourraient être à l'origine de cette intervention et avoir provoqué une hypertrophie bien que le bodybuilder soit né avec un défaut cardiaque génétique (69).

5) Hématopoïèse

La testostérone stimule l'hématopoïèse comme cela a pu être démontré dans une étude chez le hamster. En effet, leur castration est responsable d'une diminution du nombre d'érythrocytes et d'une diminution de l'hémoglobine ; l'anémie chez ces mâles castrés peut être corrigée grâce à l'administration d'androgènes (70). De même chez l'homme, à la

puberté, les garçons ont un taux de testostérone endogène qui augmente et qui entraîne une augmentation de l'hémoglobine et de l'hématocrite (8).

Cependant, les effets (directs ou indirects) des androgènes sur l'hématopoïèse ne sont pas tous élucidés. Ainsi, la stimulation de l'EPO (érythropoïétine) par la testostérone et ses dérivés est un mécanisme connu. En effet, avant l'usage de l'EPO, les stéroïdes anabolisants étaient d'ailleurs utilisés dans les anémies aplasiques et néphrotiques (70).

6) Infarctus du myocarde

Les dyslipidémies, l'hypertension, le développement des plaques d'athérome engendrés par les stéroïdes, sont des facteurs qui favoriseraient l'infarctus du myocarde. Ainsi il a été décrit dans une publication le cas d'un bodybuilder de 27 ans utilisant des stéroïdes depuis 10 ans et ayant subi un infarctus aigu du myocarde sans antécédents de troubles cardiaques ni de facteurs prédisposants (71).

7) Accident vasculaire cérébral (AVC)

L'AVC survient lorsque le flux sanguin vers le cerveau est interrompu. Il a de nombreuses causes possibles, un excès de cholestérol, des caillots sanguins dans le cœur, des troubles de la coagulation sanguine. Les stéroïdes sont donc des facteurs aggravant d'AVC et plusieurs cas d'AVC chez des jeunes hommes prenant des stéroïdes anabolisants ont été décrits (72).

Plus connu est le cas de Florence Griffith-Joyhner, athlète américaine née le 21 décembre 1959 à Los Angeles. Elle obtient la médaille d'argent du 200m aux JO de Los Angeles en 1984. Quatre ans après, elle apparaît métamorphosée, sur-musclée et réalise le record du monde du 100 mètres en juillet 1988 en 10s49 et du 200 mètres en 21s34. Elle prend sa retraite en 1989, année où les contrôles anti-dopage inopinés sont institués. En 1996 elle fait une attaque cérébrale et décède en 1998 des suites d'une deuxième attaque. Elle n'a jamais été contrôlée positive aux stéroïdes mais il existe de forts doutes : son record n'a toujours pas été égalé depuis et elle courait à la même période que Ben Johnson, recordman du 100 mètres, dopé sous stanozolol (73)(9).

Des performances inégalables, une transformation physique impressionnante et un usage courant de produits dopants, sans contrôles inopinés, entraînent une forte suspicion sur

la prise de produits dopants (stéroïdes anabolisants et hormone de croissance, indétectable à cette époque). La prise de ces produits dopants pourrait avoir un lien avec ses attaques et son décès.

5. Effets dermatologiques

Les androgènes peuvent affecter la croissance de la glande sébacée ainsi que sa différenciation, la croissance des capillaires, la barrière épidermique et la cicatrisation. Ces différents effets sont liés à la liaison de la testostérone et de ses dérivés au récepteur. Lors de prises de doses importantes de stéroïdes, on pourra donc avoir un nombre de récepteurs augmenté (comme vu précédemment, en première partie) ce qui peut entraîner une hyperandrogénie ou des maladies de peau telles que l'acné, la séborrhée, l'hirsutisme et l'alopécie androgénique (74).

Les stéroïdes vont engendrer une hypertrophie des glandes sébacées avec une sécrétion importante de sébum. On retrouve une augmentation de la production de molécules lipidiques à la surface de la peau, une croissance des bactéries du genre *Propionibacterium acnes* et une augmentation du nombre de sébocytes (cellules à l'intérieur des glandes qui se chargent de lipides). Les stéroïdes anabolisants augmentent directement la synthèse du sébum grâce à la liaison aux récepteurs aux androgènes présents dans les sébocytes et indirectement par l'induction des récepteurs nucléaires PPAR γ , donc l'activation induit la sécrétion de sébum dans la peau humaine (75).

La croissance et la maturation des sébocytes sont influencées par la testostérone et la 5alpha-dihydrotestostérone (76). Des études, effectuées dans les années 80, sur des prélèvements et des biopsies de peau obtenus sur des athlètes ayant pris de la testostérone ou ses dérivés à forte dose pendant quatre semaines en plus d'un entraînement physique, montrent un élargissement significatif des glandes sébacées (77). Ainsi, la taille des glandes sébacées a pu être corrélée avec l'activité enzymatique de la 5-alpha réductase (78).

Des cas d'acné conglobata sévère induite par des stéroïdes ont déjà été décrits. L'acné conglobata est une forme sévère et rare d'acné touchant principalement les jeunes hommes

avec des pustules, nodules et laissant d'importantes cicatrices (lésions intenses, inflammatoires et extensives). Les facteurs de risque pour ce type d'acné sont les stéroïdes, les tumeurs qui produisent des androgènes, l'arrêt d'un traitement à base de testostérone ou un terrain génétique prédisposé. Le cas d'un jeune bodybuilder arrivant à l'hôpital avec de la fièvre, des ulcérations importantes, des abcès et des pustules sur la poitrine et sur le dos est présenté ci-dessous (Figure 11). Ce jeune homme consommait régulièrement et massivement des stéroïdes anabolisants (éнанthate de testostérone) ainsi que de la méthadone. L'arrêt des stéroïdes, un traitement antiseptique et antibactérien ont permis une amélioration rapide mais il gardera des cicatrices à vie.



Figure 11. Evolution d'une acné conglobata chez un bodybuilder après la prise de stéroïdes anabolisants (79) - A : Bodybuilder de 21 ans. - B : Acné conglobata liée à l'abus de stéroïdes anabolisants - C : Amélioration après 6 semaines de traitement antibiotique et antiseptique.

Des cas d'acné inflammatoire sévère (pustules, nodules, ulcérations sur le tronc et le visage), avec présence d'une fatigue, d'une perte de poids de 15kg en 6 semaines, après une utilisation de 3 mois de stéroïdes anabolisants ont également été décrits (80).

En ce qui concerne les traitements pour ces bodybuilders, l'essentiel est de stopper immédiatement la prise de stéroïdes anabolisants. Ensuite, il est souvent délivré en première

intention des rétinoïdes systématiques (isotrétinoïne) accompagné d'antibiotiques. Des antibiotiques et des antiseptiques sur les lésions peuvent aussi être donnés.

6. Effets musculaires

Les androgènes entraînent un effet anabolique sur les os et les muscles mais n'agissent pas de la même manière sur les tendons et les ligaments. Ils empêchent le tissu de se briser après l'entraînement et accélèrent la récupération après un traumatisme. Les stéroïdes peuvent cependant engendrer des ruptures tendineuses au niveau des biceps ou des quadriceps. Dans une étude sur des souris femelles effectuant de la course sur un tapis roulant pendant 1 à 10 semaines et ayant reçu des stéroïdes anabolisants, une dysplasie (malformation) du collagène au niveau des lésions tendineuses a été retrouvée. Cet effet sur les tendons est temps de traitement dépendant (81) et est retrouvé chez les hommes. Ainsi, dans une étude portant sur 142 bodybuilders dont 88 utilisateurs ou anciens utilisateurs de stéroïdes anabolisants et 54 non-utilisateurs, 22 % des consommateurs de stéroïdes avait déjà subi une rupture tendineuse tandis que seulement 6 % des personnes non dopées ont présenté ce type de lésions (82).

7. Complications infectieuses

Les aiguilles contaminées, les produits contaminés, fabriqués dans des conditions non stériles (vendus en particulier sur internet) sont susceptibles d'entraîner des complications infectieuses. Une enquête internet déclarait que 65 bodybuilders sur 500 avaient des pratiques dangereuses avec les aiguilles (partage d'aiguilles ou de flacons, réutilisation des aiguilles..). Les infections des tissus mous sont en effet fréquentes chez le sportif se dopant ; pas nécessairement à cause du produit utilisé mais par la pratique : sites d'injection, techniques d'injection, doses administrées (83).

Les complications infectieuses peuvent être la transmission d'agents pathogènes par la sang : VIH, hépatite B et hépatite C. Des infections liées aux injections au niveau de la peau, les SARM (*Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline) sont également fréquentes.

8. Effets hépatiques

Au niveau du foie, les SAA peuvent entraîner une hépatotoxicité en particulier avec les molécules 17 α -alkylées (danazol, méthyltestostérone, nandronole, oxyméthazalone, stanozol) (6). En effet, une alkylation au niveau du carbone 17 des stéroïdes va empêcher une dégradation de la molécule par le foie (effet de premier passage hépatique), et le stéroïde sera donc accumulé au niveau hépatique d'où la toxicité. Les stéroïdes pourront entraîner une stéatose hépatique, un ictère (taux de bilirubine augmenté), une cholestase hépatique, une péliose hépatique, une hyperplasie, un adénome ou encore un carcinome hépatique (8) (84).

9. Effets rénaux

Au niveau rénal, les stéroïdes étaient autrefois utilisés pour traiter les anémies dans les cas d'insuffisances rénales chroniques. Les SAA peuvent entraîner une augmentation de la créatinine pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale aiguë avec des complications telles que la rhabdomyolyse (destruction des cellules musculaires striées). Les complications rénales peuvent également faire suite aux lésions hépatiques : une forte augmentation de bilirubine pouvant entraîner une néphropathie (8).

III. L'érythropoïétine (EPO)

A. Présentation de la classe d'EPO

1. Généralités sur l'EPO

L'EPO (érythropoïétine) est une hormone glycoprotéique de 165 acides aminés qui permet de réguler la production de globules rouges. Elle est synthétisée dans l'organisme par les cellules tubulaires du rein (85). Sa production est régulée par le besoin en oxygène de l'organisme et plus particulièrement lorsque les tissus sont en hypoxie (manque d'apport en oxygène dans le sang).

Son rôle dans l'érythropoïèse a été découvert dès 1906 par Carnot et Deflandre (86). La production d'EPO recombinante par génie génétique a permis d'obtenir différentes

molécules appelées époiétines qui diffèrent de l'EPO endogène au niveau des sites de glycosylations. Ce n'est qu'en 1983 qu'une équipe californienne est parvenue à cloner le gène de l'EPO à partir de la séquence en acides aminés après purification de l'hormone. Les premiers essais thérapeutiques ont vu le jour en 1985 (87). L'EPO a ainsi été le premier médicament biopharmaceutique recombinant (Epogen® en 1989 en Europe et en 1990 aux USA) provenant de cellules de mammifères (cellules d'ovaires de hamster chinois).

Ces EPO recombinantes ont été développées pour lutter contre les anémies lors d'insuffisance rénale chronique et contre les anémies secondaires à des chimiothérapies (85); elles permettent de diminuer les transfusions sanguines, mais aussi de diminuer la transmission d'agents infectieux liées aux transfusions (88).

L'EPO permet d'augmenter la disponibilité en oxygène pour les muscles en augmentant la masse des globules rouges (augmentation de la $VO_2\text{max}$: quantité maximale d'oxygène que l'organisme peut utiliser par unité de temps, exprimée en L/mn) et permet donc d'augmenter l'endurance (53). La possibilité d'obtenir des capacités d'effort supplémentaire en retardant l'hypoxie et les crampes dues à l'acide lactique (89) a engendré un usage détourné dans le milieu sportif, en particulier dans les sports nécessitant de l'endurance.

2. Mécanisme d'action et physiologie de l'EPO

1) Structure de l'Erythropoïétine

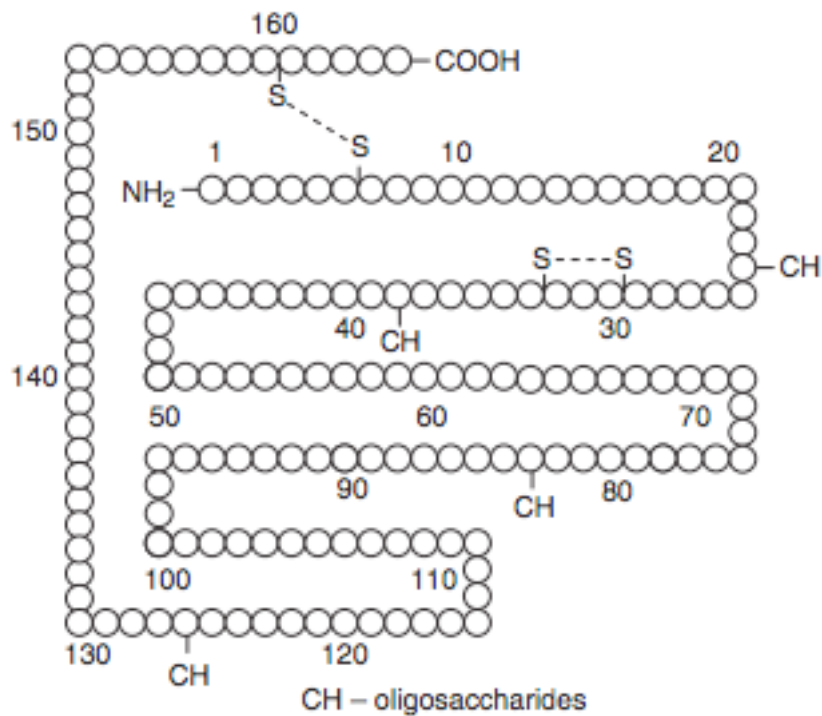


Figure 12. Structure schématique de l'EPO (90)

L'EPO est une hormone naturelle glycoprotéique de 165 acides aminés dont le poids moléculaire est situé entre 32 et 40 kDa. Elle possède 4 chaînes glucidiques : un site d'O-glycosylation, au niveau de la sérine 126, et trois sites de N-glycosylations au niveau des asparagines 24, 38 et 83.

Lors de la production d'EPO recombinante, il y aura une variation des motifs sucrés au niveau des sites de glycosylation par comparaison avec l'EPO endogène. L'activité de l'EPO dépend des sites N-glycosylés. Ainsi, une EPO sans N-glycanes possède une $\frac{1}{2}$ vie très courte (91). Nous verrons dans les chapitres suivants les différences entre les molécules commercialisées.

2) Erythropoïèse

L'érythropoïèse est le processus qui permet la différenciation de cellules souches hématopoïétiques multipotentes (cellules primitives capables de se différencier en différentes cellules de la lignée sanguine) en érythrocytes matures. L'érythropoïétine stimule donc la formation d'érythrocytes à partir de cellules de la moelle osseuse. Elle régule et est indispensable à la prolifération et la différenciation cellulaire sur la lignée érythrocytaire (92).

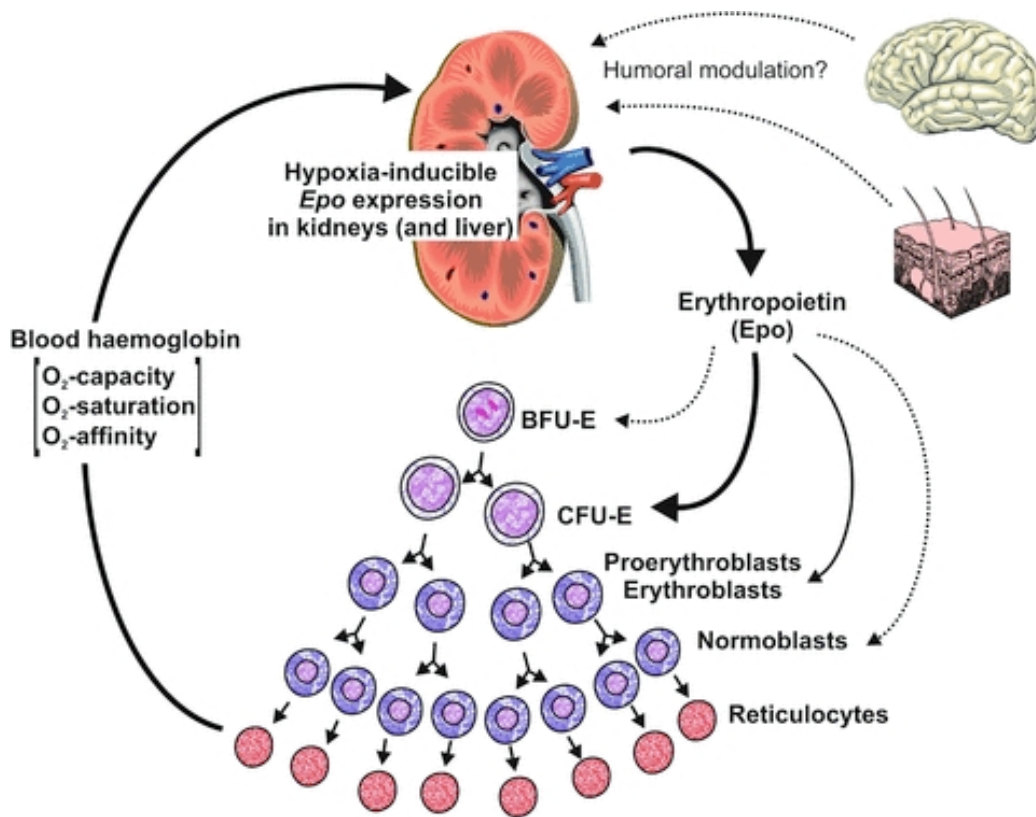


Figure 13. Régulation de la production d'EPO (93)

BFU-E : Burst forming Unit-E : premières cellules du compartiment érythrocytaire.

CFU-E : Colony forming Unit-E : cellules formant des colonies.

L'hypoxie entraîne une augmentation de la synthèse d'EPO par les reins. L'EPO va alors se fixer sur son récepteur et permettre la prolifération et la différenciation des progéniteurs de la lignée érythrocytaire. A la fin des divisions, les cellules expulsent leurs noyaux et deviennent des réticulocytes. Après 1 ou 2 jours dans la circulation les réticulocytes deviennent des

érythrocytes (absence d'organites et plus petits). Les BFU-E et CFU-E sont capables d'expansion alors que les précurseurs ne peuvent que se diviser.

Il existe un rôle du cerveau et de la peau dans le contrôle de la synthèse de l'EPO mais il est encore mal défini (93).

3) L'EPO et ses récepteurs

L'EPO va se fixer aux récepteurs à la surface des progéniteurs BFU-E (Figure 14) de la lignée érythrocytaire ainsi qu'à la surface des CFU-E qui expriment des récepteurs à l'EPO en grande quantité. Ces récepteurs appartiennent à la superfamille des récepteurs des cytokines. L'EPO, en se liant à son récepteur, induit un changement de conformation qui va activer et entraîner une phosphorylation de JAK2 (protéine kinase). JAK2 phosphoryle alors des résidus tyrosine du récepteur à l'EPO et déclenche une cascade de signalisation activant ainsi différentes voies notamment la voie impliquant le facteur de transcription STAT5, représentée sur la figure ci-dessous (87).

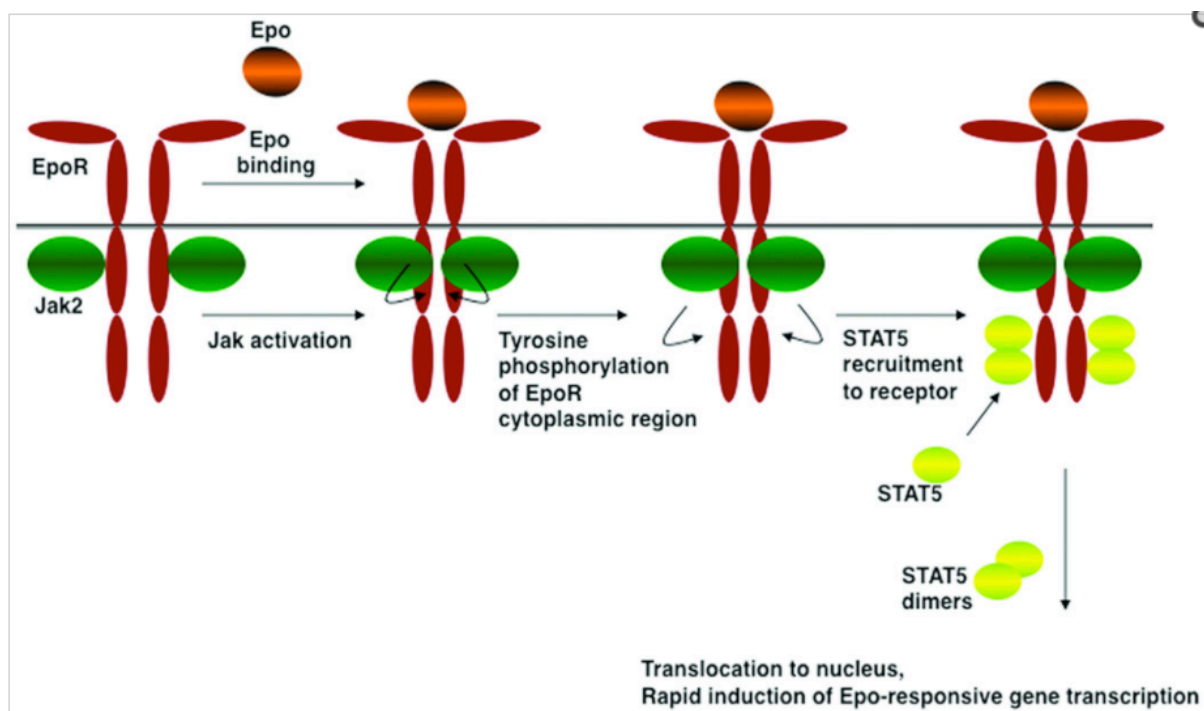


Figure 14. Activation du récepteur de l'EPO (94)

Après une dimérisation du facteur de transcription STAT5, celui-ci pénètre dans le noyau et entraîne l'activation de la transcription de gènes spécifiques (95). L'EPO pourra ainsi stimuler la prolifération des cellules érythroïdes.

Le récepteur à l'EPO est exprimé dans d'autres tissus n'appartenant pas à la lignée érythrocytaire : le cerveau, la rétine, les reins, les muscles lisses, l'endothélium vasculaire, le cœur (96), dans les épithéliums du sein et de l'ovaire (95). Un effet sur l'os est également envisagé mais controversé (96) .

4) Effets de l'EPO sur l'organisme

L'EPO possède 3 grandes fonctions : elle peut agir comme une cytokine (interaction avec les récepteurs spécifiques au niveau des tissus cibles), comme un facteur de croissance (elle permet la formation des érythrocytes) ou comme une hormone (elle est synthétisée au niveau des reins et va circuler ensuite par voie sanguine).

Les facteurs pouvant moduler la production d'EPO peuvent être l'hypoxie, l'hypoglycémie, une augmentation du calcium intracellulaire, les estrogènes, les stéroïdes et les cytokines (6).

Après administration d'érythropoïétine, le nombre d'érythrocytes, le taux d'hémoglobine, le nombre de réticulocytes et le taux d'incorporation en Fer augmentent (97). En altitude, l'hypoxie (manque d'apport en oxygène) entraîne une libération d'EPO par le rein qui va stimuler la production de globules rouges ; la concentration plasmatique d'EPO va augmenter jusqu'à un pic au bout de 48h environ. L'adaptation sera bénéfique lors du repos ou lorsque l'exercice physique est peu intense ; cependant il y aura une diminution des performances et surtout de l'endurance lors d'un exercice intense. En effet cette méthode est utilisée pour améliorer la puissance aérobie des athlètes mais l'amélioration des capacités en oxygène est compensée par l'augmentation de la viscosité du sang.

Grâce à ces multiples propriétés, l'EPO peut traiter l'anémie, améliorer la fonction cardiaque, améliorer la régénération des tissus (cicatrisation des plaies) et aider le cerveau à répondre lors de lésions hypoxiques en ayant un rôle neuro-protecteur. En effet, au niveau

neuronal, une production locale d'EPO dans le cerveau a aussi été découverte. A ce niveau, elle est sécrétée par les astrocytes et cette sécrétion est stimulée par l'hypoxie ; cependant l'EPO ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique : l'EPO produite dans le cortex cérébral a donc seulement un rôle local (98) (53) (91).

3. Molécules commercialisées en France

Les substances commercialisées en France sont des érythropoïétines recombinantes humaines ; leur différence réside sur la glycosylation (ajout sur la séquence d'acides aminés d'hydrates de carbone) de la molécule et elles sont différenciées par une lettre grecque selon l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé). Elles présentent la même efficacité et les mêmes effets indésirables mais leurs procédés de fabrication sont différents ainsi que l'origine des matières premières (99).

Elles présentent toutes les mêmes indications :

- Anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique
- Anémie sous chimiothérapie (lymphome, leucémie myéloïde chronique, myélome multiple, tumeur solide) ou lorsque le risque de transfusion du à l'état général du patient est important.
- Patients participant à un programme de transfusions autologues différées pour augmenter les dons de sang.
- Patients devant subir une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée et présentant un risque présumé important de complications transfusionnelles.

Elles se présentent toutes sous forme de solutions injectables pré-remplies et existent dans de nombreux dosages. Elles peuvent s'administrer par voie sous cutanée ou par voie-intraveineuse. Plus la $\frac{1}{2}$ vie du produit à injecter est longue et plus le nombre d'administration sera réduit.

<u>Epoiétines</u>	<u>Molécules commercialisées, demi vie et fréquence d'administration</u>
Alpha : produite en culture cellulaire grâce à l'ADN recombinant ; structure très proche de l'EPO endogène	BINOCRIT ®, EPREX ® ½ vie : 6h en IV, 25h en SC Administration 3 fois/semaine
Béta	NEORECORMON®, ½ vie IV de 4 à 12h 12 à 28h en SC
Thêta	EPORATIO® ½ vie : IV de 4 à 6h Entre 22 et 41h en SC
Zêta	RETACRIT®: ½ vie SC : entre 12 et 18h IV environ 5h
Darbépoïétine alpha (analogue hyperglycosylé) : ajout de 2 sites de N-glycosylation : donc 5 chaînes glycosylées au lieu de 3	ARANESP®, ½ vie 3 fois plus longue que les autres, environ 74h SC 21h en IV longue durée d'action : administration 1 fois par semaine
Méthoxy-poly-éthylène glycol-époétine bêta (CERA) : insertion d'une longue chaîne protéique, augmentation du poids de la molécule par 2.	MIRCERA®, ½ vie d'environ une semaine 142h en SC IV 134h Injection mensuelle possible

Tableau 3. Récapitulatif des EPO recombinantes commercialisées en France

B. EPO et dopage

1. Sports et EPO

Les principaux sportifs utilisant l'EPO sont les coureurs cyclistes, les coureurs de longue distance (marathons, triathlons) et les skieurs de fond (6). La natation, le football et l'athlétisme sont aussi concernés par le dopage à l'EPO.

Ci dessous- un tableau illustrant les disciplines les plus courantes ayant recours à un dépistage de dopage à l'EPO d'après un rapport de l'AFLD (Agence Française de Lutte contre le Dopage) datant de 2008 :

Répartition par disciplines des analyses EPO				
Sport	France (AFLD)	France (autres)	Étranger	Total
Athlétisme	133	49	52	234
Aviron	0	9	2	11
Cyclisme	162	90	33	285
Football	25	28	22	75
Force athlétique	0	1	0	1
Haltérophilie	0	0	2	2
Handisport	0	0	1	1
Judo	0	0	2	2
Natation	6	7	5	18
Pentathlon moderne	0	2	0	2
Rugby	1	0	0	1
Tennis	0	0	2	2
Triathlon	4	0	7	11
Total	331	186	128	645

Tableau 4. Répartition des analyses d'EPO par disciplines (100)

En France, le cyclisme, l'athlétisme et le football sont les plus contrôlés.

Contrairement aux stéroïdes, où l'on trouve de nombreuses études et statistiques sur le profil des utilisateurs et sur le pourcentage de consommateurs, il est très difficile de trouver un équivalent concernant l'utilisation de l'EPO. En effet les stéroïdes sont très répandus en milieu récréatif alors que l'EPO reste tout de même un produit dopant dangereux et coûteux, utilisé en majorité par des athlètes d'élite et plus particulièrement dans les sports d'endurance.

Une étude datant de 1990 effectuée sur 1015 athlètes italiens (premières années d'apparition de l'EPO), a recensé que 7 % utilisait le dopage sanguin (transfusions ou dopage à l'EPO) régulièrement et 25 % était des utilisateurs occasionnels (101).

2. Méthodes de dopage sanguin

Le dopage à l'EPO est un dopage sanguin ; le dopage sanguin est un mésusage de techniques et/ou substances pour augmenter la quantité de globules rouges dans sang (102).

Il en existe trois types :

- Injection d'EPO
 - augmentation de l'hématocrite et de l'hémoglobine jusqu'à une certaine valeur par injection de doses thérapeutiques (par exemple : 50UI/kg 3 fois par semaine) puis arrêt.
 - Maintien d'une valeur cible par injections de microdoses (par exemple : 20UI/kg 3 fois par semaine) : moins facilement détectable lors de dépistages.

Les microdoses sont de plus en plus utilisées et apportent tout de même un effet bénéfique important. Une étude diffusée sur Stade 2 nommée « Le dopage, l'expérience interdite » a été effectuée récemment en France : huit sportifs ont subi des tests d'effort puis ont reçu des produits dopants microdosés : 12 injections d'EPO et d'hormone de croissance pendant 29 jours ainsi qu'une autotransfusion. Les résultats sont impressionnants alors que les doses testées sont largement inférieures aux doses prises en compétition : on retrouve une amélioration des tests d'effort de 6,1 % ou même un gain de temps de 30 secondes pour un athlète sur une course de 3000 mètres...(103).

Les injections d'EPO peuvent se faire en sous-cutanée ou en intraveineuse (demi-vie plus courte) ; ce sont des dopages onéreux qui peuvent freiner certains sportifs. Les injections d'EPO s'accompagnent de supplémentation en Fer et en Vitamine B12 pour éviter les carences et obtenir une meilleure absorption.

- les transporteurs d'oxygène synthétiques :

Les hémoglobines réticulées n'augmentent pas le nombre de globules rouges mais grâce à leur petite taille elles peuvent délivrer et transporter de l'oxygène aux muscles et diminuer le temps de récupération. La compatibilité des groupes sanguins n'est pas nécessaire.

Les perfluorocarbones (PFC) sont des hydrocarbures fluorés synthétiques capables de transporter l'oxygène qui peuvent être détectés depuis 2004. Ces molécules ont la capacité de dissoudre les gaz comme l'oxygène ou le dioxyde de carbone. Ils sont très solubles dans le sang (à l'inverse de l'EPO qui augmente la viscosité du sang) mais il y a des risques d'embolie gazeuse. Ils n'augmentent pas non plus le nombre de globules rouges.

- les transfusions sanguines :

Elles sont autologues ce qui signifie que l'on utilise son propre sang que l'on conserve plusieurs jours voire des mois au congélateur ou au réfrigérateur ; ou homologues avec un sang pris d'une autre personne du même groupe sanguin. Lorsque le sang est réinjecté, une augmentation du nombre de globules rouges et une amélioration de l'oxygénation sont observées.

Les transfusions sanguines se font de moins en moins et ont été petit à petit remplacées par l'usage d'EPO : les méthodes d'injection sont simplifiées et contrôlées en fonction des réactions et l'EPO disparaît du sang en 48h alors que les effets peuvent persister des semaines. De plus les transfusions, surtout homologues, présentent des risques infectieux importants.

3. Statut réglementaire sportif

D'après la liste des interdictions 2017 de l'Agence Mondiale Antidopage, l'érythropoïétine fait partie de la catégorie des « Substances et méthodes interdites en permanence » en et hors compétition.

L'EPO appartient à la sous classe S2 comprenant « les Hormones peptidiques, facteurs de croissances, substances apparentées et mimétiques. » Dans cette classe S2, elle appartient à la catégorie des Agonistes du récepteur de l'érythropoïétine (104) (Annexe 1).

C. Effets indésirables de l'EPO

Il n'existe pas ou très peu d'études sur les effets indésirables de l'EPO chez les sujets sains ou chez les sportifs ; en effet la plupart des études sont effectuées chez des patients, atteints de maladies rénales chroniques, d'anémies ou sous chimiothérapie. Nous allons donc évoquer les effets trouvés chez ces patients, même s'il est difficile d'effectuer un lien avec la prise d'EPO lors d'un dopage chez des sujets sains utilisant des microdoses avec des injections rapprochées.

Il serait intéressant d'obtenir des statistiques sur les effets, en particulier, à long terme, de la prise d'EPO chez les sportifs.

1. Hypertension

Le mécanisme responsable de l'hypertension liée à la prise d'EPO n'a pas été totalement élucidé, mais il semblerait que la vasoconstriction artérielle en soit l'origine. L'EPO va agir sur le tonus vasculaire et augmenter le calcium au niveau des cellules musculaires lisses ; elle augmente indirectement les résistances artérielles périphériques par l'élévation de l'hématocrite (105). Une étude *ex vivo* sur des reins de rats, au niveau des artérioles mésentériques a démontré qu'il existe un effet vasopresseur direct (augmentation de la pression artérielle) de la rHuEPO (106).

L'hypertension semble être l'effet indésirable le plus fréquent lors de la prise d'EPO avec une augmentation dose dépendante de la pression artérielle, ainsi qu'une aggravation de la pression artérielle déjà existante. Plus grave, des crises hypertensives avec encéphalopathies et convulsions peuvent apparaître (6).

2. Risques thromboemboliques

L'abus d'EPO entraîne une augmentation de l'érythrocytose (ou polyglobulie c'est à dire une augmentation anormale du volume sanguin avec augmentation de l'hématocrite : volume occupé par les globules rouges par rapport au volume sanguin total (exprimé en %)). Cette augmentation va engendrer une augmentation de la viscosité du sang, une diminution de l'oxygénation du sang, et donc des risques d'évènements thromboemboliques. De plus, la déshydratation, courante chez le sportif, augmente la viscosité sanguine et donc la coagulation.

1) Thromboses

La thrombose veineuse correspond à un caillot sanguin (thrombus) qui va se former au niveau du réseau veineux et donc empêcher la circulation sanguine ; elle peut être superficielle ou profonde.

Une analyse regroupant 57 études et environ 9000 patients montre que, chez des sujets cancéreux, après une prise d'EPO recombinante (epoïétine α , β et darbépoïétine α), il existe un risque accru de développer un évènement thromboembolique, en comparaison avec les patients recevant le placebo (107).

Une limite de cette étude, concerne le type de patients : en effet, ils sont tous atteints de cancers et, même si cela dépend du type, de la localisation ou du stade de ceux-ci, la progression d'une tumeur est associée à une activation de la coagulation et donc à une augmentation du risque de thromboses (108). En effet, le risque de développer une thrombose est 4 fois plus élevé chez un patient présentant une tumeur maligne (109).

Il est donc difficile de prédire le risque thromboembolique chez des sportifs dopés à l'EPO et en bonne santé...

Pour éviter les thromboses, les utilisateurs d'EPO utilisent différents médicaments tels que l'aspirine, les coumarines ou encore l'héparine (105) et pour que le sang reste fluide, il semblerait que les sportifs de haut niveau se lèvent la nuit pour faire de l'exercice.

2) Autres évènements thromboemboliques

Par manque d'études cliniques, la liste d'incidents vasculaires thrombotiques identifiés après la prise d'EPO recombinantes a été relevée (110). Ces incidents comprennent les thromboses veineuses (vu précédemment) et l'embolie pulmonaire : c'est une complication de la thrombose profonde, avec un caillot qui migre accidentellement vers l'artère pulmonaire.

On retrouve aussi les thromboses artérielles, incluant l'infarctus du myocarde. Cependant, l'infarctus du myocarde reste un sujet complexe puisque des études contradictoires démontrent que l'EPO à dose importante pourrait avoir un rôle de protection contre l'ischémie du myocarde et réduire l'incidence des arythmies, première cause de mort subite après un infarctus (111). Des AVC (accidents vasculaires cérébraux) ainsi que des thromboses

rétiniennes font aussi partie des effets indésirables. En effet, l'EPO est capable de stimuler l'angiogenèse de la rétine ainsi que la néo vascularisation lors d'une ischémie ; une hypothèse selon laquelle l'abus d'EPO chez les sportifs engendrerait un risque accru d'angiogenèse rétinienne a été posée (112).

La mort subite peut être une des conséquences de troubles cardiovasculaires pré-existants, mais, chez le sportif sans aucun antécédent cardiaque, on peut parfois se questionner sur la prise de produits dopants comme l'EPO (105).

3) Arrêt cardiaque

Le taux d'EPO est augmenté chez les patients présentant des troubles cardiaques (insuffisance cardiaque) et l'augmentation de l'EPO est corrélée avec la sévérité de la maladie. Lors d'arrêts cardiaques, on retrouve un taux d'EPO important : les personnes souffrent d'hypoxie tissulaire et l'on sait que l'EPO est régulée en fonction de cette hypoxie tissulaire (113). Cependant le lien de cause à effet entre l'EPO et l'arrêt cardiaque n'a pas encore été établi même si des suspicions existent.

Ainsi, de 1987 à 1990, sept jeunes cyclistes néerlandais ont trouvé la mort. Le dernier d'entre eux, Johannes Draaijer, est décédé en 1990 d'un arrêt cardiaque à l'âge de 27 ans. Sa femme a retrouvé le corps de son mari sans vie et a déclaré à un magazine allemand « il a pris de l'érythropoïétine, j'espère que sa mort servira de leçon pour les autres sportifs » (114). Une enquête est alors ouverte, puisque 6 autres cas de décès brutaux chez des jeunes coureurs cyclistes néerlandais ont précédé sa mort :

- Connie Meijer en 1988, médaillé de bronze aux JO en 1987 décédé à l'âge de 25 ans.
- Bert Oosterbosch en 1989, vainqueur de 3 étapes du tour de France en 1980 et 1989 décédé d'un arrêt cardiaque à 32 ans.
- Ainsi que Cees Evers (1987), Reinier Valkenburg (1987), Ruud Brouwers (1988), Arjan De Ridder (1989).

Le président néerlandais de l'UCI (Union Cycliste Internationale), Hein Verbruggen a déclaré que sur les 7 décès, 4 avaient été expliqués médicalement, avec présence d'un terrain à risque : Oosterbosch présentait des signes de fatigue chronique et une perte de poids rapide,

Meijer avait subi une intervention cardiaque, Draaijer présentait une maladie congénitale et un autre de ces coureurs se serait suicidé. Trois des autres décès restent toujours inexplicables (115). Une question reste cependant en suspens...La première commercialisation de l'EPO recombinante en Europe date de 1989, mais les sportifs pouvaient-ils s'en procurer les années précédentes, lorsque les essais cliniques étaient en cours? Certains témoignages comme celui de Dag Erik Pederson, ancien coureur de l'équipe PDM-Concorde, équipe à la pointe en matière de dopage, affirme que l'EPO fit son arrivée dans le peloton dès 1988...(115).

Le docteur Jean Pierre de Mondenard, qui travaillait à la Fédération française de cyclisme de 1972 à 1976 déplorait déjà à l'époque le peu d'étude faite sur les conséquences des produits dopants chez les sportifs. Il a lui-même analysé les causes de décès des français ayant participé au Tour de France entre 1947 et 1998 : les cyclistes âgés de 25 à 34 ans avaient 5 fois plus de chances de mourir d'un accident cardiovasculaire que la moyenne des Européens appartenant à la même tranche d'âge (116).

LA VIE SPORTIVE

DOPAGE

Le Figaro, 24.03.1990

Sept morts sans ordonnance

*Des coureurs cyclistes
hollandais en point de mire.*

Plusieurs cyclistes de haut niveau, en pleine activité, sont morts de crise cardiaque, au cours des deux dernières années. Ces décès ont alerté la Fédération néerlandaise de cyclisme, qui vient d'ouvrir une enquête au sujet d'une possible utilisation abusive de « stimulants » de la part de quinze ou de vingt de ses meilleurs coureurs.

La mort suspecte de sept compétiteurs néerlandais a également ému les médias, selon A. D. Nuijten, le porte-parole de la Fédération hollandaise. La plupart de ces décès, dont le plus récent concerne l'équipier de Sean Kelly chez PDM, Johannes Draaijer, 27 ans, mort dans son lit d'un arrêt cardiaque le 27 février dernier, de même que ceux de Bert Oosterbosch, 32 ans, vainqueur de trois étapes du Tour de France, ou de Connie Meijer, 25 ans, médaille de bronze des championnats du monde sur route 1987, pourraient être liés à la prise d'érythropoïétine (EPO).

Comment l'EPO peut-elle tuer ?

Les premières rumeurs d'utilisation sportive de cette hormone datent des Jeux olympiques d'hiver à Calgary en 1988. Depuis, il est probable que d'autres spécialités athlétiques l'ont adoptée. L'EPO, qui est une hormone naturelle puisque produite par le corps lui-même, peut être également fabriquée de façon synthétique. Elle a pour action principale de stimuler la moelle osseuse afin de produire plus de globules rouges et donc de favoriser une meilleure oxygénation musculaire.

Ses principales indications concernent le traitement de l'anémie chez des

patients souffrant de troubles rénaux. Son effet positif sur l'augmentation du transport de l'oxygène au sein même des muscles en action peut donc intéresser tous les athlètes d'endurance, tels que coureurs à pied, skieurs de fond et cyclistes sur route. De plus, l'EPO semble un moyen plus simple et plus efficace que la transfusion sanguine, technique dopante basée sur le même principe.

Le docteur suédois Bjorn Ekblom, qui déjà avait mis au point en 1970 la transfusion sanguine « sportive », a expérimenté l'EPO sur une dizaine d'athlètes. D'après les résultats enregistrés, le chercheur scandinave estime qu'elle améliore l'endurance de 10 % en seulement trois semaines. Commentaire de l'un des cobayes : « J'avais l'impression d'avoir un turbo. »

Autre avantage non négligeable, l'EPO disparaît rapidement, alors que ses effets se prolongent. On ne peut la détecter qu'en effectuant une prise de sang en raison de sa facilité d'administration (quelques intraveineuses). Au total, on peut craindre que l'EPO pénètre plus facilement le monde sportif que la transfusion sanguine. La diffusion de cette dernière technique étant freinée en raison d'un protocole long et quelque peu compliqué, mais surtout parce qu'il fallait impérative-

ment s'entourer d'un environnement médical particulièrement expérimenté.

La crainte, aujourd'hui, à la lumière de ce qui est advenue aux Pays-Bas, est celle-ci : le dopage par l'EPO est loin d'être inoffensif. Pourquoi ? Parce qu'un excès de cette hormone peut augmenter le taux des globules rouges jusqu'à des concentrations dangereuses. Le sang, ainsi devenu plus épais, commence alors à se déplacer plus lentement vers les organes vitaux. Il se coagule aussi plus vite, augmentant alors le risque d'attaque cardiaque et de colapsus. Les sportifs d'endurance sont les plus exposés, car ils ont de façon naturelle des concentrations globulaires élevées à cause de l'importance de la perte hydrique par transpiration, inévitable au cours de l'exercice de longue durée.

Pour l'instant, cette hormone fabriquée par le rein, mais aussi par des laboratoires pharmaceutiques, n'est pas interdite par l'Union cycliste internationale ni par le Comité olympique international (CIO) : « Nous connaissons ce produit depuis longtemps, mais il n'existe encore aucune méthode de détection fiable à 100 % », a déclaré le porte-parole du CIO : « Il est donc encore impossible de l'inscrire sur la liste des substances à proscrire. »

Dr J.-P. de MONDENARD.

Le prix de l'EPO

L'érythropoïétine est commercialisée en France depuis janvier 1989. Elle est réservée aux traitements de l'anémie, des insuffisances rénaux chroniques dialysés. Ce produit, qui figure au tableau A (toxique), est réservé aux centres d'hémodialyse. Un particulier ne peut l'obtenir auprès de son médecin. Le produit est cher, puisque une boîte de six ampoules coûte au centre agréé 1 116 francs hors taxe, alors que l'athlète, qui n'a que la splution du marché noir, doit déboursier entre 18000 et 90000 francs pour acquérir les six ampoules.

Figure 15. Article de Jean Pierre de Mondenard, extrait du figaro du 24 mars 1990 (117)

Le dépistage de l'EPO n'ayant été instauré qu'à partir de 1995, il est difficile d'établir un lien de cause à effet, 20 ans plus tard, sans preuves de prise d'EPO. Entre 1994 et 2001, « seulement six cas » de morts brutales ont été recensées dans le milieu ; cela pourrait être dû à un ajustement de posologies ; de plus des coureurs révèlent que pendant la prise d'EPO, ils se réveillent la nuit pour faire du sport afin d'éviter les risques thromboemboliques.

3. Risque de cancers

Le lien entre EPO et cancer n'est pas clairement défini. En effet d'après un rapport de 2007, la relation entre hypoxie tumorale et l'expression du récepteur de l'EPO par les cellules cancéreuses n'est pas établie. Cependant, nous pouvons citer quelques études démontrant des liens possibles entre l'érythropoïétine et le développement de tumeurs solides. L'hypoxie au centre de la tumeur par manque de vascularisation, est une caractéristique de nombreuses tumeurs solides et peut permettre à une tumeur maligne de devenir plus agressive. Or, l'hypoxie tissulaire entraîne une production d'EPO.

1) Cancer de la Tête et du cou

Ce cancer correspond au cancer des voies aéro-digestives supérieures. Murat et al, en 2005, ont effectué des biopsies sur 21 patients atteints de ce type de cancers après administration d'un marqueur d'hypoxie tissulaire, le chlorhydrate de pimonidazole. Ils ont découvert que l'expression du récepteur de l'EPO se trouvait dans 97 % des cellules tumorales : l'EPO pourrait potentiellement fonctionner comme un facteur autocrine ou paracrine dans ce type de cancers (118).

2) Cancer du poumon non à petites cellules

Une étude sur des échantillons de carcinomes de poumons a démontré par immunohistochimie que l'EPO était présente dans 50 % des échantillons tandis que son récepteur était présent à 96 %. De même un rôle paracrine et ou autocrine de l'EPO endogène dans ce type de cancer est supposé (119).

3) Cancer du col de l'utérus

Des mesures effectuées sur des biopsies de tumeurs ont montré que l'EPO est exprimé dans 88% d'entre elles et que son récepteur l'est dans 92 % (120).

L'EPO améliore l'oxygénation de la tumeur, même si son mécanisme n'a pas été démontré. Toutes ces études ont été réalisées *in vitro*, cependant aucune étude n'a examiné les effets de

l'EPO recombinante sur les cancers *in vivo* ... il n'y a pour l'instant aucune preuve que l'EPO agisse sur la prolifération des cellules tumorales, la croissance de la tumeur ou l'angiogenèse (121).

4. Complications infectieuses

Comme pour les stéroïdes anabolisants, il existe des risques infectieux liés à l'administration de l'EPO par voie injectable notamment la transmission d'agents pathogènes par le sang (VIH, hépatite B et hépatite C) en fonction des différentes pratiques d'injection et des conditions dans lesquelles elles sont pratiquées.

IV. L'hormone de croissance

A. Présentation de l'hormone de croissance

1. Généralités sur l'hormone de croissance

L'hormone de croissance (GH pour Growth Hormone) est une hormone polypeptidique produite par les cellules somatotropes de l'hypophyse. Chez les femmes, la sécrétion de GH est légèrement supérieure à celle de l'homme. De plus, la sécrétion est maximale pendant la puberté et diminue ensuite avec l'âge (122).

Il existe plusieurs isoformes de GH circulantes : la principale et la plus abondante est constituée de 191 acides aminés avec deux ponts disulfures ; cet isoforme est également celui produit pour la commercialisation de molécules à usage thérapeutique (123).

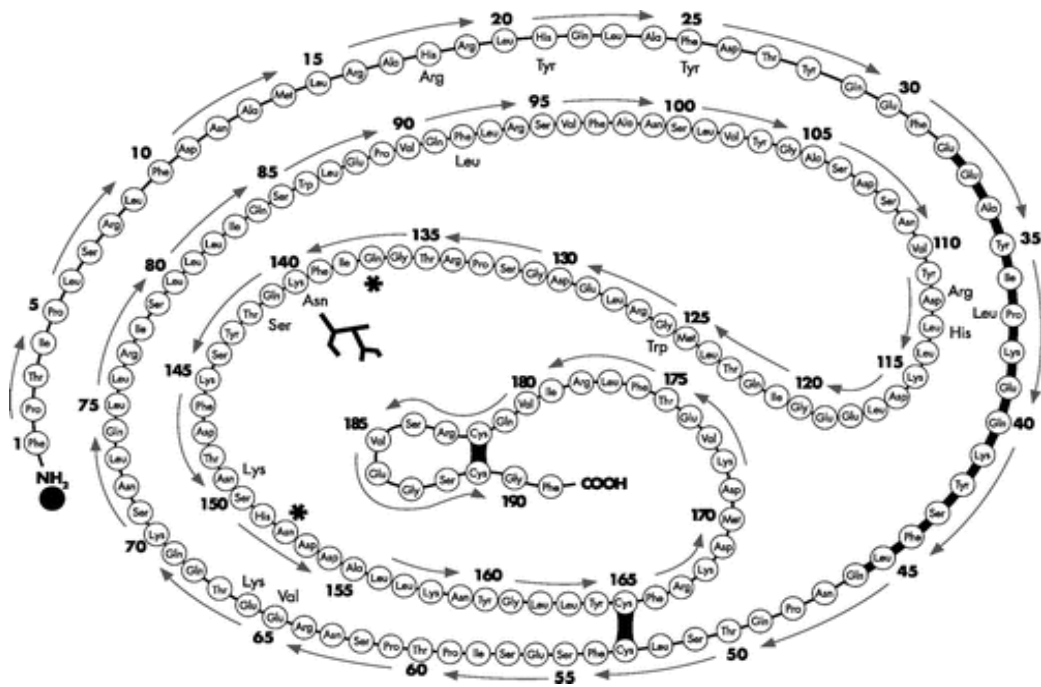


Figure 16. Structure primaire de l'hormone de croissance (123)

La toute première extraction de l'hormone de croissance à partir de cadavres de singes et d'humains a été effectuée dans les années 60. La production de cette hormone extraite à partir d'hypophyses de cadavres collectées par l'association « France hypophyse » entre 1980 et 1988 par le laboratoire UR1A de l'institut Pasteur, a engendré plus d'une centaine de décès dus à la maladie de Creutzfeldt-Jacob (dégénérescence du système nerveux central).

La biotechnologie et les techniques recombinantes ont permis le développement de l'hormone de croissance recombinante dans les années 1980 : la première a été produite par Genentech en 1977, mais ce n'est qu'en 1985 que la FDA (Food and Drug Administration) autorisa sa mise sur le marché (124).

L'hormone de croissance recombinante a été développée pour les personnes déficientes en GH et permet la croissance osseuse chez les enfants ou les jeunes nains. Ses effets sur le métabolisme énergétique et ses propriétés anabolisantes ont engendré un usage détourné dans le sport, d'abord pour des sports de force puis, également pour des sports d'endurance (122).

2. Récepteur de l'hormone de croissance

La GH (Growth Hormone) va se lier à son récepteur dans les tissus cibles : c'est un récepteur membranaire qui appartient à la superfamille des récepteurs aux cytokines. Après liaison à son récepteur, un changement conformationnel permet d'activer la protéine kinase Jack 2. Une transduction du signal par différentes voies (MAPKinase, STAT) est alors déclenchée aboutissant à une activation de gènes codants pour des facteurs de transcription, des hormones (ex : IGF-I) ; ce mécanisme est illustré par la Figure 17 (125).

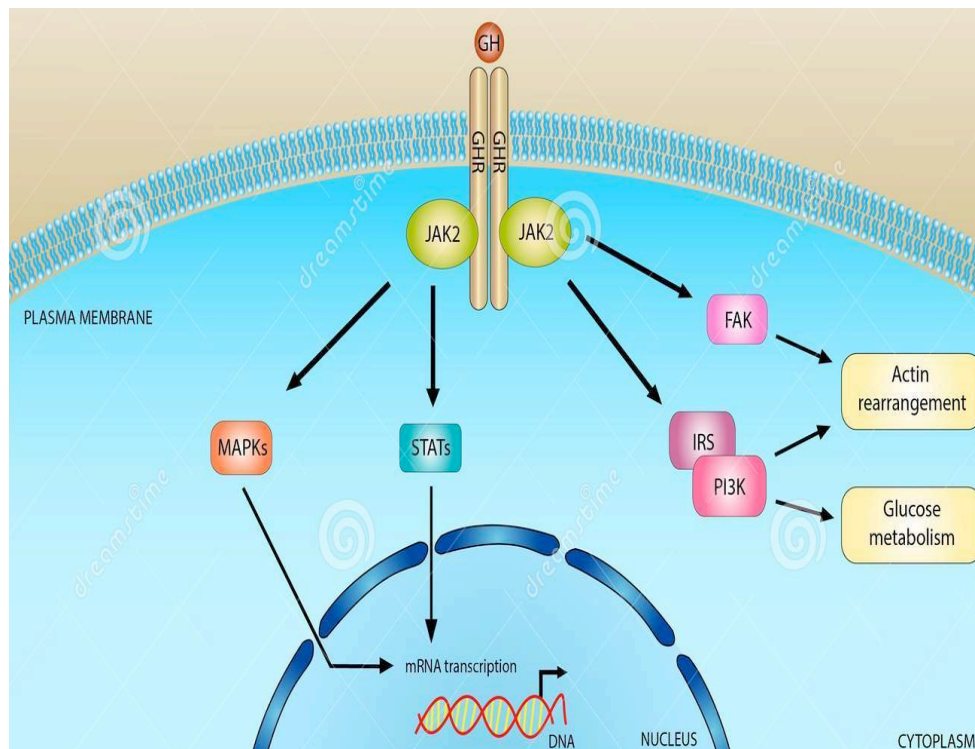


Figure 17. Activation du récepteur à l'hormone de croissance (126)

L'hormone de croissance interagit également avec le récepteur à la prolactine ; chez la vache la GH favorise la production de lait et est utilisée dans l'industrie laitière (123).

Le récepteur à la GH est très abondant dans le foie. On le retrouve aussi dans d'autres tissus tels que le tissu adipeux, les lymphocytes, les ovaires ou encore dans le corps jaune (127). L'hormone de croissance aura donc des effets directs sur ces tissus mais aussi des effets indirects, lié à l'induction de la production d'IGF-I (Insulin-like growth factor) en particulier par le foie (122).

3. Sécrétion de l'hormone de croissance

La GH est libérée par les cellules somatotropes de l'hypophyse antérieure et est régulée par deux hormones hypothalamiques : la GHRH (Growth Hormon Releasing Hormon) ou somatocrine va stimuler sa production tandis que la SRIF (Somatotropin Release-Inhibiting Factor) ou somatostatine engendrera l'effet inverse. Il existe aussi un peptide endogène, la ghréline, hormone stimulant l'appétit qui possède un rôle dans la sécrétion de la GH, mais il est mineur (123).

La sécrétion de GH est pulsatile mais il existe des pics : le maximum de la sécrétion dans l'organisme se fait une heure après l'endormissement.

Il existe de nombreux facteurs pouvant influencer la sécrétion de GH : une augmentation de la sécrétion peut se faire lors d'un sommeil profond, lors d'un stress ou d'une augmentation de la température corporelle, lors d'un exercice physique ou encore avec une supplémentation en acides gras ou en acides aminés plasmatiques tels que l'arginine ou l'ornithine par exemple (128). A l'inverse, l'obésité ou un régime riche en hydrate de carbone ainsi que la prise de β_2 agonistes peut diminuer la sécrétion (122).

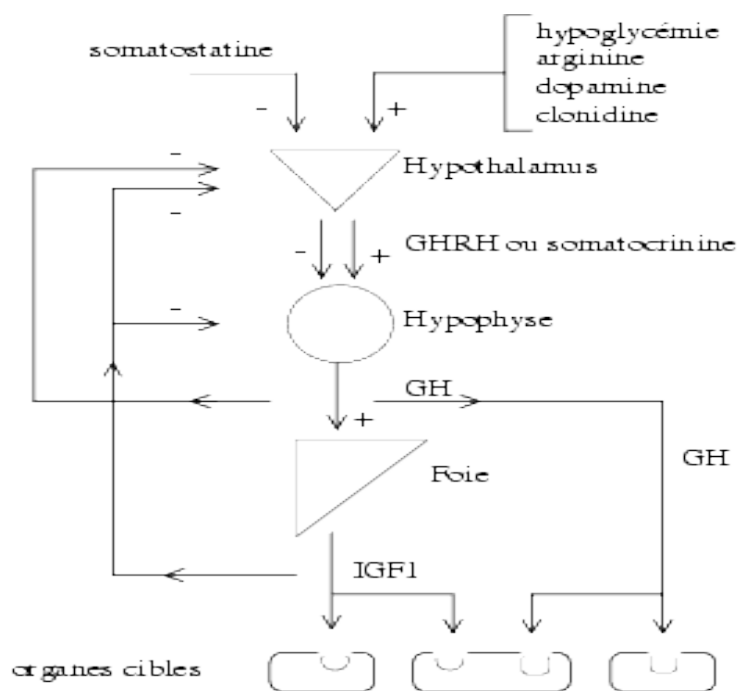


Figure 18. Régulation de la sécrétion de l'hormone de croissance (129)

Dès les années 50, il a été découvert que la GH stimulait la production de somatomédines appelées désormais IGF (Insulin-Like Growth Factor) en particulier l'IGFI et l'IGFII. Les IGF sont synthétisés majoritairement par le foie et vont être des médiateurs de l'activité de l'hormone de croissance.

4. Effets biologiques de la GH

La GH possède de nombreux effets biologiques ; tout d'abord elle est un facteur de croissance pour le squelette et les tissus mous et va jouer son rôle grâce à l'IGF-I (facteur intermédiaire, illustré sur la Figure 18) ; la GH et l'IGF-I stimulent les chondrocytes, l'ostéogénèse et régulent la production de vitamine D (130). La GH est donc un promoteur de croissance de tissus chez les enfants mais à la puberté elle est plutôt considérée comme une hormone métabolique. En effet, au niveau du métabolisme glucidique, la GH engendre une insulino-résistance en particulier au niveau des cellules musculaires ; on aura une augmentation de la production hépatique de glucose et un maintien des ressources de glucose pour les tissus.

Concernant le métabolisme des lipides, elle mobilise les réserves lipidiques, avec une élévation des acides gras libres dans le plasma ; la GH améliore la lipolyse et l'oxydation des acides gras pour fournir de l'énergie (53).

Pour le métabolisme protéique, elle facilite la pénétration des acides aminés dans la cellule, il y aura donc une diminution des acides aminés libres dans le plasma : le catabolisme des acides aminés va diminuer et la synthèse protéique va augmenter. La diminution de la masse grasse et l'augmentation de la masse maigre seront les effets recherchés chez les adeptes de sport de force (128).

La GH possède de nombreux autres effets comme la rétention d'azote, de sodium et de phosphore ou encore un effet de lactogénèse (123).

5. Molécules commercialisées

Il existe différentes molécules commercialisées produites dans des bactéries de type E.coli par biotechnologie. En France, pour la somatropine recombinante, on retrouve le GENOTORM®, la NORDIFLEX®, le NUTROPINAQ®, l'OMNITROPE®, le SAIZEN® et l'UMATROPE®. Toutes ces molécules existent dans différents dosages.

L'INCRELEX® (mécasermine) est un facteur de croissance insulino-mimétique de type I (IGF-1) dérivé de l'ADN recombinant et produit par E. Coli également.

Tous ces produits possèdent les mêmes indications et s'injectent par voie sous-cutanée. Ils sont utilisés chez les enfants lors d'un retard de croissance (déficit endogène d'hormone de croissance, insuffisance rénale chronique), pour le traitement de la petite taille chez les enfants atteints d'un syndrome de Turner (monosomie partielle ou totale sur la paire de chromosomes sexuels qui entraîne une petite taille) ou de Prader-Willi (maladie génétique rare avec un dysfonctionnement hypothalamo-hypophysaire).

Chez les adultes, la GH est utilisée en traitement substitutif lors d'un déficit en hormone de croissance sévère, acquis à l'âge adulte (secondaire à une pathologie) ou pendant l'enfance.

B. Hormone de croissance et dopage

1. Motifs, profils et fréquence d'utilisation de la GH chez les sportifs

L'hormone de croissance permettrait une augmentation de la masse maigre et une diminution de la masse grasse, très recherchées dans les sports de musculation tels que le bodybuilding. Son utilisation se fait de plus en plus dans les sports d'endurance comme l'athlétisme, le football ou le cyclisme, car elle permettrait d'améliorer les capacités de sprint (53). La GH permettrait aussi une amélioration de la cicatrisation des tissus et une récupération plus rapide.

Elle semble être utilisée chez de nombreux sportifs, puisqu'elle est très difficile à doser ; en effet sa $\frac{1}{2}$ vie est très courte dans le sang, sa concentration est faible dans les urines. De plus de nombreux facteurs peuvent affecter sa sécrétion endogène de GH, ce qui rend les contrôles anti-dopage compliqués (131).

Une étude datant de 1992 dans deux lycées du Midwest, a révélé que 5 % des hommes avaient déjà utilisé de l'hormone de croissance et 31% connaissait une personne dans son entourage qui en utilisait. En 2003, au cours du « National Collegiate Athletic Association », 0,4 % des athlètes admettaient avoir eu recours à l'hormone de croissance (131). Etudier la fréquence d'utilisation de la GH est quasiment irréalisable, puisque tous les sports seraient concernés et

que la détection de l'hormone de croissance est pratiquement impossible : la sécrétion endogène pulsatile de GH peut augmenter jusqu'à 10 fois lors d'un effort sportif prolongé d'intensité modérée (122) et la variabilité interindividuelle est importante.

Dans le monde, au mois de mai 2016, l'AMA comptabilisait seulement 15 cas de contrôles positifs à l'hormone de croissance, et le premier en France date du 26 mars 2016 (132).

Cependant des exemples de saisies dans différents sports prouvent que le dopage à l'hormone de croissance n'est pas un mythe :

- en 1998, la police australienne découvrait de l'hormone de croissance dans le thermos d'une nageuse chinoise Yuan Yuan championne du monde du 200 mètres brasse juste avant les championnats du monde ;
- la même année les douaniers saisissaient 80 ampoules d'hormone de croissance à un soigneur de l'équipe cycliste Festina (133) ;
- Six mois avant les JO de Sydney en 2000, 1575 fioles de GH avaient été volées dans un entrepôt.
- Sylvester Stallone, célèbre bodybuilder a lui aussi été interpellé à son entrée en Australie avec des hormones de croissance, puis condamné (134).

De nombreux autres témoignages existent, comme celui de Pietro Mennea, sprinter italien avouant avoir pris régulièrement des hormones de croissance pendant sa carrière ou celui d'un ancien joueur de football américain, Lyle Alzado, qui révélait sur son lit de mort que 80% de ses coéquipiers se dopaient à l'hormone de croissance. Ces révélations démontrent que tous les sports, et depuis de nombreuses années, sont concernés.

2. Limites du dopage à la GH

La GH semblerait améliorer la performance sportive, augmenterait la masse musculaire ainsi que la récupération. Cependant, aucune preuve scientifique à ce jour, n'a démontré de véritables effets chez les sujets sains et sportifs après la prise de GH, contrairement à l'EPO ou aux stéroïdes. Une étude en double aveugle, versus placebo, effectuée sur 22 hommes en bonne santé, n'a pas permis d'établir de lien entre prise de GH et augmentation de la force. De plus, il n'y a pas eu de différence significative lors de la mesure de circonférence du muscle entre les individus ayant pris de la GH et les autres. L'intérêt dans les sports de

musculature est donc discutable. Cependant, une autre étude, effectuée sur 96 athlètes de loisirs, tout sexe confondu et ayant reçu des injections de GH ou un placebo en sous cutanée toutes les semaines durant deux mois révélait, elle, que la GH avait permis d'augmenter la masse maigre (+2,7kg) et que la masse grasse (-1,4kg) avait été réduite. L'association avec la testostérone permettrait d'augmenter ces effets (135).

Pour les sports d'endurance, aucune influence sur la VO_2 max n'a été retrouvée avec un dopage à l'hormone de croissance. La capacité anaérobie chez les sprinteurs semble pourtant augmentée (135)(131).

L'intérêt réel de l'hormone de croissance pour améliorer les performances est donc controversé. De plus, le produit est un produit cher et les prescriptions sont contrôlées.

3. Méthodes de dopage à l'hormone de croissance

En bodybuilding, les consommateurs utiliseraient les injections de GH sur des cycles de 4 à 6 semaines, mais il existe peu ou pas d'informations sur les sports d'endurance. L'hormone de croissance est rarement utilisée de façon isolée : elle est très souvent associée aux stéroïdes anabolisants ou à l'insuline afin d'augmenter les effets anabolisants (122).

Les doses utilisées pourraient être parfois jusqu'à 10 fois plus forte que celles utilisées en thérapeutiques (134).

4. Statut réglementaire sportif

L'hormone de croissance selon la liste des interdictions de l'AMA de 2017 (Agence Mondiale Anti Dopage) est une substance interdite « en et hors compétition ». Comme l'EPO, elle appartient à la catégorie classe S2 des « Hormones peptidiques, facteurs de croissance, substances apparentées et mimétiques ». Elle est retrouvée dans la sous-classe S5 « l'hormone de croissance (GH) et ses facteurs de libération » (104) (Annexe 1).

C. Effets indésirables de l'hormone de croissance

Comme pour les deux classes précédentes, il existe peu d'études sur la GH et les sportifs. Cependant de nombreuses études ont été faites chez les patients ayant un excès d'hormone de croissance ; sachant que les sportifs utilisent des doses parfois supérieures aux doses thérapeutiques, les effets indésirables peuvent être comparables.

Selon des études rétrospectives contrôlées, 40 à 80 % des adultes sains ayant reçu de l'hormone de croissance ont présentés des effets indésirables plus ou moins importants (67).

1. L'acromégalie

L'acromégalie se manifeste lors d'un excès d'hormone de croissance ; la maladie est d'apparition progressive ; peu à peu on observe une augmentation du volume du visage avec un élargissement du nez, une surcroissance acrale due aux gonflements des tissus mous qui se traduit par une augmentation de la taille de l'extrémité des pieds et mains, un crâne qui s'épaissit ainsi qu'un développement proéminent de la mâchoire pouvant être associé à des problèmes de dentition (136). L'arthrose est aussi un des symptômes de l'acromégalie, ainsi que des douleurs au dos et l'augmentation du volume de la thyroïde pouvant être à l'origine de l'apparition d'un goître (137).

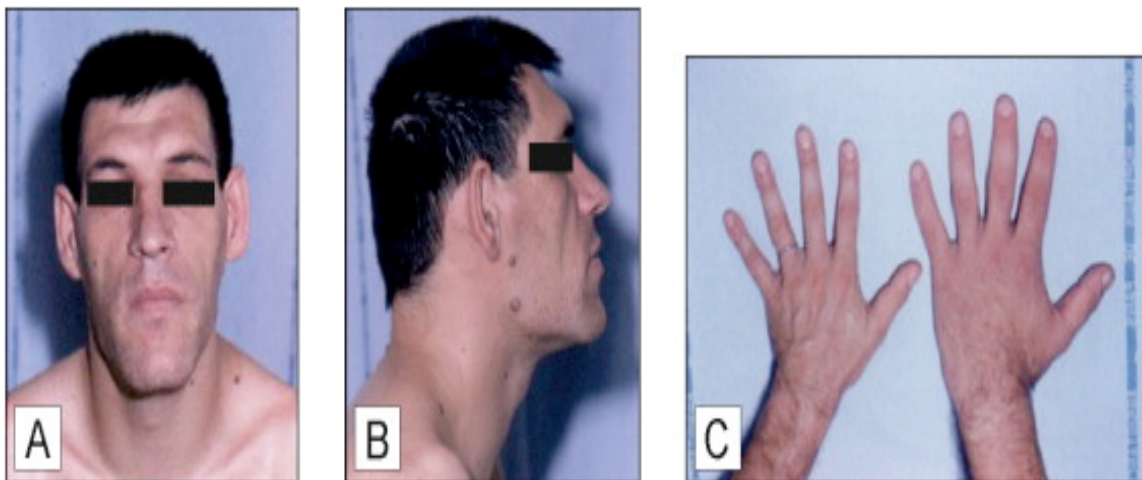


Figure 19. Syndrome dysmorphique chez un homme atteint d'acromégalie (138)

Ces photos (Figure 19) représentent un homme atteint d'acromégalie. Sur les photos A et B l'homme apparaît avec un visage assez large, un nez élargi, et de profil, un prognathisme. Sur la photographie C, une main normale à gauche et à droite, une main déformée, agrandie avec des doigts écartés chez l'acromégalique.

Un exemple pour illustrer l'acromégalie lors d'un dopage à l'hormone de croissance est le témoignage d'un sportif pratiquant l'aviron. Trop « maigrichon » pour pratiquer ce sport, après la prise d'hormone de croissance, son corps se transforme, ses épaules s'élargissent, il obtient de gros bras, de grandes jambes et de grands pieds. Il gagne en puissance, et grâce à de nombreux entraînements intensifs il est sélectionné dans les meilleures équipes d'aviron à Oxford. Lorsqu'il reprend ses études de médecine et stoppe l'aviron, différents symptômes commencent à apparaître : mal de tête important, doigts déformés et œdémateux. Après un rendez-vous chez le neurochirurgien et un diagnostic d'acromégalie, il dû subir une intervention pour un adénome hypophysaire. Lors de son témoignage, il reconnaît que tous ses camarades présentaient des syndromes du canal carpien, des maux de tête, avaient de grands pieds et de grandes mains déformées ainsi que des traits grossiers (139).

2. Troubles cardiovasculaires

L'hormone de croissance active le système rénine angiotensine, provoque une accumulation de liquide et entraîne une rétention d'eau responsable de différents symptômes : un gonflement des tissus mous, des paresthésies (troubles de la sensibilité), un syndrome du canal carpien qui correspond à la compression du nerf médian du poignet entraînant des fourmillements et des douleurs, des raideurs articulaires, des œdèmes mais aussi de l'hypertension (131). L'hypertension est une des conséquences de l'acromégalie et donc de l'excès d'hormone de croissance. Ainsi, la prévalence moyenne de l'hypertension chez des sujets atteints d'acromégalie était de 35 % (140). De plus, lors d'un traitement diminuant le taux de GH, une diminution concomitante de la pression artérielle est observée. Les mécanismes reliant la GH et la pression artérielle ne sont pas complètement élucidés mais il semblerait que la GH ait une action anti-natriurétique, et stimule l'absorption rénale du sodium.

Des cardiomyopathies peuvent aussi apparaître lors d'excès d'hormone de croissance et peuvent conduire à des insuffisances cardiaques. Plusieurs études ont été effectuées sur des cœurs de patients atteints d'acromégalie. Dans une de ces études, l'hypertrophie ventriculaire gauche a été 30 % plus élevée chez des sujets atteints d'acromégalie en comparaison avec des

sujets non malades du même âge (141). L'hypertrophie cardiaque induite par l'excès de GH a été définie par des anomalies de structures, avec présence de fibroses au niveau des tissus cardiaques (142). Concernant les mécanismes impliqués dans ces troubles cardiaques, les récepteurs de GH et de l'IGF sont exprimés dans les cardiomyocytes.

Enfin, la coexistence d'une hypertension et/ou d'un diabète engendrée par un excès de GH peut aussi aggraver une pathologie cardiaque. Un excès d'hormone de croissance entraîne également une résistance à l'insuline ainsi qu'une diminution de la captation du glucose périphérique : l'apparition d'un diabète sucré est donc un possible effet secondaire du dopage à l'hormone de croissance (136).

L'hormone de croissance, dans le dopage, est très souvent associée aux stéroïdes anabolisants ; en effet les sportifs les utilisent pour additionner leurs effets anabolisants. L'association de ces deux produits dopants entraîne une toxicité cumulative : les deux substances entraînent des rétentions de fluides avec des troubles cardiovasculaires et le sportif prend donc encore plus de risques (67).

3. Maladie de Creutzfeldt-Jacob

La maladie de Creutzfeldt-Jacob est une maladie à prion, rare, qui se caractérise par une dégénération du système nerveux central. Les symptômes sont une démence, associée à des troubles neurologiques tels que l'incoordination des mouvements, la fatigue et des troubles du comportement. Jusqu'en 1988, l'hormone de croissance délivrée était extraite de la glande d'hypophyse prélevée sur des cadavres. Il fallait environ 1500 hypophyses pour fabriquer un lot d'hormones, puis le lot était divisé en doses thérapeutiques : une seule hypophyse prélevée sur un cadavre contaminé par la maladie de Creutzfeldt-Jacob a suffi pour infecter plusieurs patients (143). Ainsi, plus d'une centaine de patients sont décédés après leur traitement à l'hormone de croissance et plusieurs procès ont été engagés mais il n'y a pas eu de responsable pénal (144).

Cette forme de maladie de Creutzfeldt-Jacob a une période d'incubation pouvant aller de sept à quarante ans. Etant donné que des hormones de croissances purifiées à partir de cadavres

ont été délivrées jusque dans les années 1985-1990 il est toujours possible que des cas apparaissent jusque dans les années 2020. L'hormone de croissance était déjà populaire dans les années 80 dans le monde du sport, des sportifs ont donc eux aussi pu être contaminés ; cependant, à ce jour, aucun cas n'a été détecté même si l'hormone de croissance était déjà très répandue à cette époque chez les sportifs, en particulier dans le milieu du bodybuilding (145). A ce jour, toutes les hormones de croissance avec une AMM sont des hormones recombinantes, mais avec un important marché noir de produits dopants sur internet et des conditions de fabrication ou de stérilité non prouvées, la prudence reste de mise.

4. Hormone de croissance et risque de cancer

L'IGF-I, médiateur de l'hormone de croissance est impliqué dans les différentes phases de développement et de progression du cancer. En effet, le récepteur de l'IGF-I aurait un rôle essentiel dans la transformation et la survie des cellules cancéreuses ; il est exprimé dans des tumeurs solides tels que le cancer de la prostate, du sein ou le cancer colorectal. L'IGF-I aurait aussi un rôle anti-apoptose qui provoque une modification de la prolifération cellulaire et qui peut induire le développement d'une tumeur (6).

De plus, l'activation du récepteur de l'IGF augmente l'expression du VEGF (Vascular endothelial growth factor) qui est un facteur de croissance endothélial vasculaire responsable de la vascularisation de certaines tumeurs. Une étude montre que l'administration d'IGF-I à des animaux présentant une tumeur, engendre une augmentation de l'expression de ce facteur de croissance et des métastases (146).

1) Cancer du sein

Dans de vieilles études *in vivo* effectuées chez des rats et des souris, l'administration de doses élevées d'hormones de croissance a entraîné la formation de tumeurs dans la glande mammaire (147).

2) Cancer de la prostate

L'activité du récepteur à l'IGF-I potentialiserait l'activité des récepteurs aux androgènes et favoriserait les cancers prostatiques androgéno-dépendants (6). Ainsi, des taux élevés d'IGF-I seraient associés à des taux plus élevés de cancer de la prostate (148).

3) Cancer du colon

Une méta analyse regroupant de nombreuses études sur des patients atteints d'acromégalie a permis d'établir un lien entre excès d'hormone de croissance, adénome du colon et cancer colorectal par rapport à des cas témoins. Le mécanisme en cause serait une prolifération des cellules du cancer colorectal élevée, une activité anti-apoptotique, et des taux élevés d'IGF-I. En effet, *in vitro*, l'IGF-I est capable de simuler la croissance des cellules cancéreuses issues de cancer colorectal (149).

4) Lymphome Hodgkinien

Ce lymphome est un cancer du système lymphatique et se caractérise par une prolifération anormale de globules blancs et la présence de cellules anormales particulières appelées cellules de Sternberg. Des études ont démontrées que l'incidence du lymphome de Hodgkin a augmenté chez les personnes ayant été traitées par l'hormone de croissance (6).

Dans le sport, le cas d'un homme de 31 ans non fumeur, semi-professionnel dans le cyclisme a été décrit. De l'âge de 10 à 27 ans, il révèle avoir consommé de la testostérone et d'autres anabolisants, de la caféine et des amphétamines, mais aussi des doses importantes d'hormone de croissance. Quatre ans après avoir arrêté les compétitions, il présentait un lymphome sans aucun symptôme. L'examen révèle un lymphome de Hodgkin. Les différentes sérologies pour les virus étaient négatives. Chez ce cycliste, aucun facteur de risque connu à l'exception du dopage n'ayant été relevé, on peut donc émettre l'hypothèse d'une relation de cause à effet (150).

Une autre affaire troublante dans le milieu sportif, concerne le football italien dans les années 80. En effet en 1998, un scandale éclate lorsque le procureur de Turin, Raffaele Guariniello, spécialiste des maladies du travail, ouvre une enquête après la découverte de 280 sortes de médicaments à la Juventus de Turin. Il décide alors de rassembler des informations sur 24000 joueurs italiens de première et deuxième division du début des années 1960 à 1996 (47). Sur ces 24000 joueurs, environ 600 sont tombés malades, et sur 400 joueurs professionnels décédés près de 70 sont morts de cancers : c'est un taux deux fois plus élevé que la moyenne dans la population italienne. Le témoignage d'un ancien footballeur de 1^{ère} division en 1978 est troublant : il raconte que les entraîneurs leurs faisaient des injections avant les matchs

(« cocktail à l'intérieur de fioles blanches, sans étiquette ») qui leur permettaient de continuer à jouer avec des fractures, de récupérer en trois jours d'une déchirure alors qu'il faut habituellement trois semaines (47). Il a été impossible de connaître le contenu de ces fioles, mais il est probable que les produits dopants soient en relation avec les cancers des joueurs.

Deux autres affaires troublantes concernent la Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) aussi appelée maladie de Charcot. Il s'agit d'une maladie rare, qui entraîne une dégénérescence des neurones moteurs et une paralysie progressive des muscles. Plusieurs cas de SLA ont ainsi été décrits chez les anciens joueurs de l'équipe de rugby d'Afrique du Sud, les Springboks, championne du monde en 1995 (151). De même dans le Calcio (championnat de football italien), 51 cas de SLA ont été dénombrés depuis 1980 : un taux six fois supérieur à la normale (152). Il paraît suspect que seules certaines équipes soient touchées et ce dans des sports différents...Cependant aucune preuve scientifique n'a pu être mise en évidence et trois possibilités sont évoquées : les chocs pendant les rencontres sportives, les pesticides déposés sur les pelouses des stades ou la prise de produits dopants et notamment d'hormone de croissance...

V. Difficultés rencontrées face aux manques d'études cliniques et prévention antidopage

A. Facteurs influençant le dopage

1. Repousser les limites physiologiques du corps

De nos jours, les records sont de plus en plus difficiles à battre et la plupart des sports en compétition pousse le corps à la limite de ses capacités physiologiques. Il n'existe quasiment plus d'exploits sans douleurs ou blessures. La fatigue, le manque de motivation, les nombreuses heures d'entraînement, les douleurs intenses ou encore la volonté d'obtenir une rémission rapide après une blessure sont des tentations de prise de produits dopants. De même, le culte du corps dans la société d'aujourd'hui, peut pousser les sportifs de tous niveaux, à prendre des compléments alimentaires ainsi que des produits dopants. Ainsi, aux

États-Unis, une étude récente estime qu'entre 2,9 et 4 millions de personnes, en particulier des hommes, ont utilisé des stéroïdes dans leur vie. Dès l'adolescence les hommes et les femmes sont confrontés à des images de corps minces et musclés que ce soit à la télévision ou dans les magazines : une pression de la société qui entraîne des troubles de la « dysmorphie musculaire » désormais identifiés comme un trouble mental (153).

2. Les différentes pressions infligées au sportif

Il existe une pression entre les partenaires dans toutes les disciplines : « qui sera le meilleur ? ». Le fait que les concurrents soient dopés peut pousser le sportif à se doper lui aussi, puisqu'il ressent un sentiment d'injustice. De plus, la pression du public est grande : les supporters demandent de plus en plus de spectacle lors des compétitions, ils veulent assister à plus de rencontres sportives : le sportif doit donner le meilleur de lui-même. L'athlète, en particulier dans les sports de haut niveau, est devenu un modèle pour tous les jeunes supporters : il apparaît comme un espoir de réussite sociale et parfois même financière (154).

Le sportif s'inflige aussi une pression sur lui-même : son corps est son outil de travail, il ne peut pas se permettre de s'arrêter trop longtemps... Il reprend souvent plus vite l'entraînement qu'il ne le devrait et cela peut avoir des conséquences importantes sur sa santé. L'envie de gloire, de victoire, de fierté vis à vis de l'entourage rajoute une pression supplémentaire sur les épaules de l'athlète.

Enfin, l'argent prend une place importante dans les sports de haut niveau : les sponsors et les médias investissent beaucoup et souhaitent des résultats. Les transferts, comme dans le milieu du football, peuvent permettre d'augmenter les profits des investisseurs, en augmentant « la valeur » de leurs joueurs. La pression des employeurs sur les sportifs est donc importante puisqu'en cas d'échec, leurs contrats peuvent ne pas être renouvelés.

Tous ces facteurs peuvent être à l'origine de la prise de produits dopants par le sportif (47).

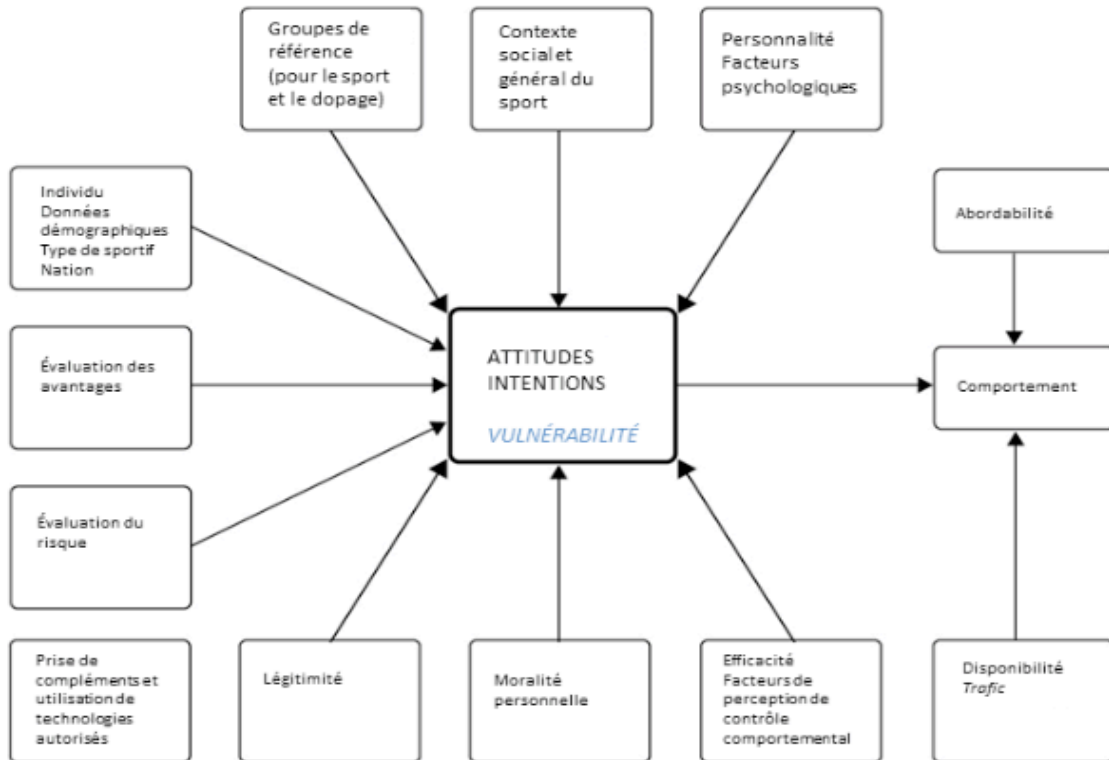


Figure 20. Facteurs influençant le dopage chez le sportif (155)

B. Méconnaissance des effets à long terme du dopage

1. Différentes explications liées au manque d'études cliniques

Lors d'un sondage où il était demandé à des athlètes s'ils étaient prêts à utiliser des médicaments de façon abusive pour obtenir une médaille olympique s'ils étaient assurés de ne pas être contrôlés positifs, 98 % répondaient oui. La deuxième question qui leur était posée portait sur les effets secondaires et leur demandait s'ils étaient prêts à prendre un produit dopant leur permettant de gagner toutes les compétitions pendant 5 ans même si ce dernier leur était fatal à long terme: 50 % des athlètes répondaient oui (67).

Comme nous l'avons vu précédemment, il existe quelques études ou rapports de cas sur les effets à long terme des stéroïdes anabolisants et beaucoup moins sur l'EPO ou l'hormone de croissance : différents facteurs peuvent expliquer ce manque d'études.

1) Attention portée sur les sports d'élite

La lutte anti-dopage et les contrôles se concentrent sur les sportifs de haut niveau et les consommateurs « récréatifs » sont souvent délaissés ; pourtant la prévalence d'utilisation des produits dopants hors compétition sportive est largement répandue, en particulier chez les bodybuilders dans les salles de musculation. De plus en plus de jeunes adolescents, se laissent tenter par ces produits dopants. Les amateurs seraient plus nombreux que les professionnels : développer une politique de contrôles et de sanctions sur l'ensemble des sportifs français adultes et enfants soit environ 15 millions de personnes, semble cependant irréalisable compte tenu du prix des méthodes de détection (154).

2) Doses supra physiologiques : problèmes éthiques liés aux études cliniques

Les essais cliniques se font sur des sujets volontaires. Lors d'un dopage, les sportifs peuvent utiliser des doses supra physiologiques pouvant aller jusqu'à dix fois la dose utilisée habituellement en thérapeutique : ce sont des doses potentiellement toxiques et d'un point de vue éthique il est impossible de réaliser des études avec de telles doses chez les humains.

3) Combinaisons de différentes substances

La majorité des athlètes associent plusieurs substances : les stéroïdes anabolisants, l'hormone de croissance, l'insuline, l'EPO, les amphétamines. Une dépendance à l'alcool ou à des drogues telles que la cocaïne ou le cannabis peut se rajouter (il existe une dépendance associée lors de la prise de stéroïdes anabolisants par exemple). Ainsi, chaque sportif dopé utilise son propre cocktail.

La réalisation d'études comprenant l'association de médicaments entraînerait des doses toxiques cumulatives et n'est donc pas concevable.

4) Variabilités interindividuelles

Les sportifs présentent de nombreuses variabilités individuelles :

- L'âge et le sexe du sportif ainsi que son mode de vie (tabac, régime alimentaire)
- la discipline pratiquée : sports de force ou d'endurance, d'intensité moyenne ou élevée

- les comportements à risque (avec des variabilités psychiques ou génétiques) comme l'abus d'autres substances et les risques pris lors des administrations par voie injectable
- les blessures engendrées dans leurs disciplines,

Tous ces facteurs sont à prendre en compte lors de l'inclusion des participants sur les études cliniques.

5) Le suivi des consommateurs

Le dopage est bien connu depuis les années 80-90 ; la majorité des athlètes commence donc à atteindre l'âge de la cinquantaine et ont d'avantages de risques de développer d'éventuelles maladies telles que des cancers ou troubles cardiovasculaires ou de signaler des effets à long terme. Une surveillance accrue et un suivi sur plusieurs années des athlètes sont indispensables pour mesurer la gravité des effets du dopage.

2. Etat actuel des études

Actuellement, les données sur les effets à long terme sont obtenues grâce à des consommateurs de substances dopantes volontaires pour effectuer différents examens ou répondre à des sondages afin d'effectuer des statistiques. Les examens chez l'homme sont complétés par des études chez l'animal où il est permis d'utiliser des doses plus importantes que chez l'être humain (assimilation des doses supra physiologiques utilisées dans le dopage). Ces études chez l'animal sont essentielles pour identifier les différents mécanismes responsables des effets secondaires. Les rapports de cas permettent également l'obtention de plus amples informations.

Il existe cependant un manque d'études sur la prévalence d'utilisation et l'inclusion dans les études de volontaires reste limitée. Pour débiter un essai clinique, l'essai proposé doit obtenir un avis favorable du CPP (Comité de protection des personnes) ainsi qu'une autorisation de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) : dans le cadre du dopage, il est peu probable d'obtenir ces autorisations.

3. Besoins actuels pour l'amélioration des études

En premier lieu, il serait essentiel d'obtenir plus d'études sur la prévalence de l'utilisation des substances dopantes, à l'aide de questionnaires anonymes, de statistiques à travers tous les sports mais en particulier pour les sports récréatifs, chez les jeunes, dans les lycées par exemple : le travail dans le milieu éducatif étant très important. La phrase de Martin Fourcade, champion du monde de biathlon traduit la réalité « Les dangers sanitaires des produits dopants ne dissuadent pas ceux qui veulent arriver à leurs fins d'y avoir recours. Un jeune n' imagine pas la vie jusqu'à soixante-dix ans. En revanche, vivre jusqu'à quarante ans avec beaucoup d'argent le séduit fortement. »

Deuxièmement, l'implication du milieu médical est essentielle. Les sportifs ont des réticences à se confier à leurs médecins, malgré le secret médical, sur les effets secondaires liés à la prise de produits dopants. De plus l'indépendance des médecins et leurs recommandations, si elles remettent en cause la préparation sportive de l'athlète, ne sont pas toujours bien vues par les entraîneurs ou les fédérations sportives.

L'Académie Nationale de Médecine, dans un rapport, a recommandé la mise en place d'un « observatoire » des accidents et des complications liés au dopage, ainsi que des autopsies systématiques lors de décès « inexplicables » pendant des manifestations sportives qui permettrait une meilleure approche des effets secondaires (154).

La Surveillance Médicale Réglementaire (SMR) régie par le Code du Sport comprend des examens tels que l'ECG, la prise de tension artérielle, des tests d'effort, des analyses urinaires et un bilan biologique, des entretiens nutritionnels et parfois un bilan psychologique. Elle est assurée par un médecin coordinateur agréé par les fédérations. Le pharmacien a lui aussi un rôle important dans la détection des comportements à risque, et la détection d'effets indésirables. D'après le code de la Santé Publique, il « doit contribuer à l'information et à l'éducation du public en matière sanitaire et sociale. Il contribue notamment à la lutte contre la toxicomanie, les maladies sexuellement transmissibles et le dopage ». En matière de dopage, leur rôle fondamental concerne les compléments alimentaires : les pharmacies sont le premier circuit de distribution des compléments alimentaires en France (51 %) et certains peuvent contenir des molécules inscrites sur la liste des substances interdites (Annexe 1)(156).

Malheureusement, grâce à leurs connaissances scientifiques, une minorité de pharmaciens ou de médecins « corrompus » aident les sportifs à élaborer leurs protocoles de dopage : pour exemple le célèbre Michele Ferrari, médecin italien conseiller de Lance Armstrong, qui avait élaboré un des programmes de dopage le plus sophistiqué du monde.

La lutte anti-dopage par les contrôles et les sanctions est indispensable, mais la première démarche reste la prévention.

C. Prévention antidopage

Il existe de nombreux organismes impliqués dans la lutte anti-dopage, à différents niveaux : l'AMA (Agence Mondiale Antidopage), les ONAD (Organisations Nationales Antidopage), le CNOSF (Comité National Olympique et Sportif français), le CIO (Comité International Olympique), les CRPLD (Commissions Régionales de Prévention et de Lutte contre le Dopage), les AMPD (Antennes Médicales de Prévention et de lutte contre le Dopage) ainsi que le numéro vert gratuit et anonyme « écoute dopage ».

En France, l'AMA, l'AFLD (Agence Française de Lutte contre le Dopage) et le Ministère de la Jeunesse et des Sports jouent un rôle important dans la prévention du dopage.

1. L'AMA

1) Présentation de l'Agence Mondiale Antidopage

L'AMA est une organisation internationale indépendante fondée en 1999 qui a pour but « d'harmoniser les politiques et les règlements antidopage parmi les organisations sportives et les gouvernements du monde entier ». C'est elle qui met en place chaque année, la liste des substances interdites en et hors compétition (Annexe). Elle est en charge de différentes activités : la supervision de la conformité du code mondial antidopage, la coordination antidopage grâce à l'ADAMS (système de gestion et d'administration antidopage), le développement des organisations régionales antidopage (ORAD), l'éducation qui permet de sensibiliser les sportifs, les médecins et l'entourage grâce à des programmes d'éducation, la collaboration avec les forces de l'ordre (OAD : organisations antidopage) mais aussi la recherche scientifique avec l'accréditation des laboratoires, les ATU (Autorisations temporaires d'utilisation) ainsi que le passeport biologique de l'athlète (157).

2) Le passeport biologique de l'athlète mis en place par l'AMA

Le Passeport Biologique de l'Athlète (PBA) est un outil électronique permettant de suivre les différentes valeurs biologiques par détection indirecte des effets du dopage. L'idée du concept fut révélée dans les années 2000 mais il n'a vu le jour en pratique en France qu'en 2014 (158) (159). Le but est « d'identifier et de cibler les sportifs devant se soumettre à des contrôles antidopage particuliers (EPO, transfusions homologues) par une interprétation intelligente et opportune des données sanguines du Passeport » et « d'entamer des procédures en lien avec des violations potentielles des règles antidopages ». C'est une révolution dans la détection puisque les méthodes classiques directes de contrôle ne sont pas systématiquement efficaces lors d'utilisations de substances dopantes de façon ponctuelle ou à faibles doses. Il permet d'identifier des valeurs anormales de substances pouvant être naturellement produites par l'organisme (testostérone, EPO, hormone de croissance).

Le passeport est composé de deux modules : le module hématologique permettant la détection d'un dopage sanguin, et depuis 2015, le module stéroïdien qui permet d'identifier la prise de stéroïdes anabolisants grâce aux analyses urinaires. Un troisième module, le module endocrinien permettant de détecter la prise d'hormones de croissance est en cours de développement et se basera sur des analyses sanguines (158). Les contrôles inopinés sont désormais autorisés : par exemple, l'athlète peut être contrôlé au milieu de la nuit si ses analyses paraissent suspectes.

Le PBA possède cependant des limites : le délai de traitement des informations peut être long puisque des analyses anormales entraînent des recours à des experts. Le sportif a un droit de regard sur son profil biologique : il peut donc avoir recours à différents arrangements pour contourner le système en modifiant les doses ou les horaires de prise. L'utilisation de microdoses en particulier pour l'EPO, ne sont malheureusement pas toujours détectables (103). Une hyperhydratation (boire rapidement un litre d'eau) avant un prélèvement entraîne également des perturbations dans les prélèvements.

De plus le passeport biologique de l'athlète n'est destiné qu'aux sportifs de haut niveau car le coût est élevé. Pour exemple, l'UCI (l'Union Cycliste Internationale) dépense 4 à 5 millions d'euros par an pour le PBA. Le passeport n'est encore disponible que dans certaines disciplines les plus populaires telles que le cyclisme, la natation, l'athlétisme ou encore le tennis.

Il reste donc des améliorations à mettre en place, même s'il reste un outil essentiel de dissuasion pour les athlètes, qui ont désormais un suivi sur le plus long terme (160).

3) Outils mis en place dans la prévention anti-dopage par l'AMA

L'AMA a mis en place différents outils dans un but d'information et de prévention afin de sensibiliser un public de tout âge au phénomène de dopage.

a. Programme alpha

Le programme ALPHA (Athlete Learning Program about Health and Anti-Doping Learning) ou Programme d'apprentissage pour les sportifs sur la santé et l'antidopage a été créé en 2004. L'objectif de ce programme est de modifier les attitudes des sportifs et d'avoir une influence positive sur les athlètes tentés par le dopage. Il offre des solutions positives pour aimer et pratiquer le sport sans avoir recours aux produits dopants. Il comprend des pré et post-tests permettant d'évaluer l'efficacité et la motivation ainsi que différents modules d'apprentissage sur les raisons médicales, telles que les effets indésirables, mais aussi les raisons éthiques de ne pas se doper (161).

b. Manuel antidopage

C'est un manuel complet créé en 2015 sur le dopage, comment l'éviter, quels en sont les signes ou les conséquences et toutes autres questions sur le sujet. Ce livre est surtout dédié aux étudiants de première année universitaire pouvant être confrontés au dopage (droit du sport, médecine du sport, fac de sport).

c. Entraîneurs franc jeu, quiz franc jeu, quiz jeunesse, brochures

Les « entraîneurs franc jeu » correspondent à un outil informatique d'apprentissage antidopage entièrement dédié aux entraîneurs, avec des tests pour évaluer leurs connaissances en matière de dopage, des tutoriels ou encore des exemples d'activités à mettre en place avec les sportifs qu'ils dirigent (161).

Le quizz franc jeu est un jeu informatique dédié aux sportifs, le quizz jeunesse est dédié aux plus jeunes. Ces outils permettent de sensibiliser dès le plus jeune âge aux dangers du dopage.

Il existe aussi des brochures sur les dangers du dopage destinées aux adolescents.

d. Mallettes éducatives

Il existe différentes mallettes éducatives : mallettes des entraîneurs, des enseignants, des médecins du sport, des agents de programme mais aussi des mallettes pour la formation des agents de contrôle du dopage. Elles permettent toutes de donner des conseils pour chaque métier lié au sport ou pouvant être confronté au dopage. Elles sont facilement accessibles et téléchargeables sur internet sur le site de l'AMA.

e. Programme de sensibilisation

Ce programme est mis en place lors de différentes manifestations sportives internationales (comme les Jeux Olympiques) mais aussi pour de petites manifestations, au niveau régional par exemple. Un centre pour ce programme est installé lors de l'évènement sportif, et les différents athlètes peuvent s'y rendre afin de poser des questions et échanger avec des personnes formées et expertes dans l'antidopage, des membres de commission médicale ou des sportifs retraités.

2. AFLD (Agence Française de lutte contre le dopage)

L'AMA s'appuie sur des Organisations nationales antidopage (ONAD) : en France, c'est l'AFLD (Agence Française de Lutte contre le Dopage) créée en 2005, qui est responsable de la lutte antidopage. C'est une autorité publique indépendante, ses missions sont variées dans la lutte contre le dopage : recherche scientifique, activité de contrôle, d'analyse et activité disciplinaire. Elle comprend le département des analyses (à Châtenay-Malabry), un des 34 laboratoires accrédité par l'AMA dans le monde pour la lutte antidopage. Elle joue aussi un rôle dans la prévention du dopage (162).

En 2017, les projets de l'AFLD sont de développer de nouvelles stratégies et techniques d'analyses de substances dopantes, d'améliorer le passeport biologique de l'athlète, d'étudier les effets secondaires sur le système nerveux central de substances dopantes et d'augmenter la prévention et l'analyse du dopage chez les enfants et les adolescents.

3. Le ministère de la Ville, de la Jeunesse et des Sports

Le Ministère de la Ville, de la Jeunesse et des Sports est le coordinateur des actions de lutte anti-dopage. Il a récemment établi un plan national de prévention : « Le plan national de prévention du dopage et des conduites dopantes 2015-2017 »

Ce plan regroupe six objectifs principaux :

- mieux connaître le phénomène de dopage
- médiatiser la lutte contre le dopage
- sensibiliser le grand public sur les questions liées au dopage
- renforcer la prévention du dopage au sein du milieu sportif
- conforter le rôle de l'état dans la politique de prévention
- renforcer la collaboration avec les industriels

D. Limites de la prévention et de la lutte antidopage

La première limite de la lutte et de la prévention peut être financière, les exigences de l'AMA sont de plus en plus importantes et de plus en plus coûteuses. En 2017, faute de budget, l'AFLD devra réduire ses contrôles anti-dopage d'environ 20 %.

Concernant les contrôles anti-dopage, il subsiste encore des failles. Les substances de la section S2 des produits dopants «Hormones peptidiques, facteurs de croissance, substances apparentées et mimétiques» (Annexe) de la liste des interdictions de l'AMA sont présentes à l'état naturel dans l'organisme et la distinction entre hormone endogène et exogène est délicate. De plus, certaines de ces substances ont des fenêtres de détections très courtes : l'élimination des molécules par l'organisme étant très rapide : l'EPO et l'hormone de croissance sont concernées.

L'émergence en continu de nouveaux produits grâce aux avancées scientifiques rend les contrôles dépassés. L'utilisation du dopage génétique, de molécules non commercialisées sur le marché (projets abandonnés) ou en phases d'essais cliniques, permettent de détourner les méthodes de détection puisque les produits sont à peine connus : il est nécessaire de conserver les échantillons sanguins ou urinaires pendant plusieurs années, pour pouvoir

attendre les nouvelles méthodes de détection et détecter, a posteriori un dopage : cela permettrait au moins de retirer les trophées remportés par le sportif, même plusieurs années après la victoire.

La plateforme internet, contribue largement à la diffusion d'informations sur le développement de méthodes et de substances dopantes ainsi qu'à leur approvisionnement. Tous les pays n'ont pas la même politique contre le dopage ; les sites de vente créés à l'étranger peuvent être autorisés. Le tableau (Tableau 5) ci dessous illustre le nombre surprenant de sites trouvés lors d'une recherche Google pour l'acquisition d'hormone de croissance ou de stéroïdes anabolisants, par exemple.

Nombre d'occurrences trouvées par terme recherché en utilisant le site de recherche Google, 22 décembre 2011	
Terme recherché	Nombre de sites trouvés
Steroids for sale	328 000
Buy Steroids online	266 000
Steroids online	104 000
Steroids bodybuilding	603 000
Steroids forum	193 000
Growth hormone bodybuilding	277 000
Buy growth hormone online	184 000
Cattle implants	4 680
Synthol	310 000
<i>Source : Brian P. Brennan, Gen Kanayama et Harrison G. Pope Jr., « The American Journal of Addictions », mars-avril 2013</i>	

Tableau 5. Nombres de sites trouvés sur Google en 2011 lors de recherches sur le dopage(163)

La contrefaçon de médicaments est très répandue et représente un danger pour le consommateur ; la fabrication des substances dopantes trouvées sur les sites internet provient majoritairement de l'Asie et des Pays de l'Est. Les douanes, la police et la gendarmerie ont un rôle essentiel dans l'identification des réseaux de trafiquants mais ils sont dépassés par le géant internet. De plus, le dopage implique tous les milieux sociaux : responsable de clubs de

gym, de boutiques de compléments alimentaires, médecins, pharmaciens, employés d'hôpitaux, responsables sportifs, athlètes. Un système de surveillance développé dénommé « cyberdouanes » a été créé en 2009. Ce système est assuré par une équipe qui veille en continu sur internet pour identifier les fraudeurs (163).

Il reste donc encore des progrès à faire en matière de prévention et de lutte anti-dopage devant une prévalence de consommateurs de plus en plus importante.

VI. Conclusion

Les stéroïdes anabolisants, l'EPO et l'hormone de croissance sont des molécules détournées à des fins de dopage à des doses supraphysiologiques ou sous forme de microdoses selon les protocoles. Nous avons pu montrer qu'il existe de nombreux effets secondaires et des conséquences de leur usage sur le long terme. Les stéroïdes anabolisants entraînent des troubles sur les fonctions de reproduction, des effets virilisants chez les femmes, des effets psychologiques, une dépendance mais ils peuvent aussi être associés au risque de développer certains cancers. L'EPO est aussi associée à un risque de cancer ainsi qu'à de nombreux événements thromboemboliques. L'hormone de croissance peut entraîner une acromégalie et engendrer différents symptômes. Elle pourrait aussi avoir un impact sur la croissance de certaines tumeurs. Cependant, il subsiste un manque de données pour tous ces effets et le lien de cause à effet entre des événements ayant eu lieu dans le sport et la prise de ces produits est difficile à établir. Le manque de données sur la prévalence d'utilisation, les protocoles utilisés par les sportifs et les conséquences du dopage rend le travail difficile.

Des limites apparaissent en ce qui concerne la prévention antidopage : les structures mises en place ne sont pas toujours coordonnées, les outils sont peu connus, leurs utilisations ne sont pas toujours pertinentes et les cibles ne sont pas toutes identifiées.

La prévention chez les jeunes, dans tous les sports au sein des grands comme des petits clubs, ainsi qu'en milieu récréatif est essentielle.

L'ampleur du phénomène de dopage s'étend du fait des avancées scientifiques et de l'accessibilité des produits sur internet. Les métiers de la santé jouent un rôle essentiel, le pharmacien doit détecter les comportements à risque. La lutte contre le dopage grâce aux contrôles et la prévention représente le moyen essentiel pour permettre de garder un sport «sain» et pour éviter tout événement indésirable. Le passeport biologique de l'athlète est une avancée majeure dans la lutte contre le dopage, même s'il paraît parfois déjà dépassé lorsque des microdoses sont utilisées. Le grand défi de la lutte anti-dopage est de rattraper le sportif, qui, entouré d'experts scientifiques, aura toujours une longueur d'avance sur les innovations en matière de dopage.

VII. ANNEXE

Annexe 1. Liste des interdictions

CODE MONDIAL ANTIDOPAGE
**STANDARD
INTERNATIONAL**



LISTE DES INTERDICTIONS

JANVIER 2017



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} janvier 2017.

SUBSTANCES ET MÉTHODES INTERDITES EN PERMANENCE

(EN ET HORS COMPÉTITION)

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 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);
1-Testostérone (17 β -hydroxy-5 α -androst-1-ène-3-one);
4-Hydroxytestostérone (4,17 β -dihydroxyandrost-4-ène-3-one);
Bolandiol (estr-4-ène-3 β ,17 β -diol);
Bolastérone;
Calustérone;
Clostébol;
Danazol ([1,2]oxazol[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;

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);
Méthylidénolone (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);
Méthylornestostérone (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;
Norbolétone;
Norclostébol;
Noréthandrolone;
Oxabolone;
Oxandrolone;
Oxymestérone;
Oxymétholone;
Prostanozol (17 β -[[tétrahydropyrane-2-yl]oxy]-1'H-pyrazolo[3,4:2,3]-5 α -androstane);
Quinbolone;
Stanozolol;
Stenbolone;
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 :**

19-Norandrostènediol (estr-4-ène-3,17-diol);
 19-Norandrostènedione (estr-4-ène-3,17-dione);
Androstènediol (androst-5-ène-3 β ,17 β -diol);
 Androstènedione (androst-4-ène-3,17-dione);
Boldénone;
 Boldione (androsta-1,4-diène-3,17-dione);
Dihydrotestostérone (17 β -hydroxy-5 α -androstan-3-one);
Nandrolone (19-nortestostérone);
Prastérone (déhydroépiandrostérone, DHEA,
 3 β -hydroxyandrost-5-ène-17-one);
Testostérone;

et les métabolites et isomères suivants, incluant sans s'y limiter :

3 β -Hydroxy-5 α -androstan-17-one;
5 α -Androst-2-ène-17-one;
 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;
5 β -Androstane-3 α ,17 β -diol;
7 α -Hydroxy-DHEA;
7 β -Hydroxy-DHEA;
4-Androstènediol (androst-4-ène-3 β ,17 β -diol);
5-Androstènedione (androst-5-ène-3,17-dione);
7-Keto-DHEA;
19-Norandrostérone;
 19-Norétiocholanolone;
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;
 Androstérone;
Épi-dihydrotestostérone;
 Épitéstostérone;
 Étiocholanolone.

2. AUTRES AGENTS ANABOLISANTS

Incluant sans s'y limiter :

- Clenbutérol;
- Modulateurs sélectifs des récepteurs aux androgènes (SARMs par ex. andarine et ostarine);
- 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, SUBSTANCES APPARENTÉES, ET MIMÉTIQUES

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. Agonistes du récepteur de l'érythropoïétine :

1.1 Agents stimulants de l'érythropoïèse (ESAs) par ex.

Darbépoétine (dEPO);
 Érythropoïétines (EPO);
 EPO-Fc;
 Inhibiteurs de GATA, par ex K-11706;
 Inhibiteurs du facteur transformateur de croissance- β (TGF- β), par ex. sotatercept, luspatercept;
 Méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta (CERA);
 Peptides mimétiques de l'EPO (EMP), par ex. CNTO 530 et péginasatide;

1.2 Agonistes non-érythropoïétiques du récepteur de l'EPO, par ex.

ARA-290;
 Asialo-EPO;
 EPO carbamylée.

2. Stabilisateurs de facteurs inductibles par l'hypoxie (HIF) par ex. cobalt, molidustat et roxadustat (FG-4592); et activateurs du HIF par ex. xénon et argon.

3. Gonadotrophine chorionique (CG) et hormone

lutéinisante (LH) et leurs facteurs de libération, par ex. buséreléline, gonadoréline et leuproréline, interdites chez le sportif de sexe masculin seulement.

4. Corticotrophines et leurs facteurs de libération par ex. corticoréline.

5. Hormone de croissance (GH) et ses facteurs de libération incluant :

- L'hormone de libération de l'hormone de croissance (GHRH) et ses analogues, par ex. CJC-1295, sermoréline et tésamoréline;
- Sécrétagogues de l'hormone de croissance (GHS), par ex. ghréline et mimétiques de la ghréline, par ex. anamoréline et ipamoréline;
- Peptides libérateurs de l'hormone de croissance (GHRPs), par ex. alexamoréline, GHRP-6, hexaréline et pralmoréline (GHRP-2).

Facteurs de croissance additionnels interdits :

Facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF);
Facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF);
facteur de croissance analogue à l'insuline-1 (IGF-1)
et ses analogues;

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.

S3 BÊTA-2 AGONISTES

Tous les bêta-2 agonistes sélectifs et non-sélectifs, y compris tous leurs isomères optiques, sont interdits.

Incluant sans s'y limiter :

Fenotérol;
Formotérol;
Higénamine;
Indacatérol;
Olodatérol;
Procatérol;
Reprotérol;
Salbutamol;
Salmétérol;
Terbutaline;
Vilantérol.

Sauf :

- le salbutamol inhalé : maximum 1600 microgrammes par 24 heures, sans excéder 800 microgrammes par 12 heures;
- le formotérol inhalé : dose maximale délivrée de 54 microgrammes par 24 heures;
- le salmétérol inhalé : dose maximale 200 microgrammes par 24 heures.

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 (RAA)*, 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 hormones et modulateurs hormonaux suivants sont interdits :

1. Inhibiteurs d'aromatase, incluant sans s'y limiter :

4-Androstène-3,6,17 trione (6-oxo);
Aminoglutéthimide;
Anastrozole;
Androsta-1,4,6-triène-3,17-dione (androstatriènedione);
Androsta-3,5-diène-7,17-dione (arimistane);
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 la fonction(s) de la myostatine, incluant sans s'y limiter : les inhibiteurs de la myostatine.

5. Modulateurs métaboliques :

5.1 Activateurs de la protéine kinase activée par l'AMP (AMPK), par ex. AICAR et agonistes du récepteur activé par les proliférateurs des péroxysomes δ (PPAR δ), par ex. GW 1516;

5.2 Insulines et mimétiques de l'insuline;

5.3 Meldonium;

5.4 Trimétazidine.

S5 DIURÉTIQUES ET AGENTS MASQUANTS

Les diurétiques et agents masquants suivants sont interdits, ainsi que les autres substances possédant une structure chimique similaire ou un (des) effet(s) biologique(s) similaire(s).

Incluant sans s'y limiter :

- Desmopressine; probénécide; succédanés de plasma, par ex. glycérol et l'administration intraveineuse d'albumine, dextran, hydroxyéthylamidon et mannitol;
- Acétazolamide; amiloride; bumétanide; canrénone; chlortalidone; acide étacrynique; furosémide; indapamide; métolazone; spironolactone; thiazides, par ex. bendrofluméthiazide, chlorothiazide et hydrochlorothiazide; triamterène et vaptans, par ex. tolvaptan.

Sauf :

- la drospirénone; le pamabrome; et l'administration ophtalmique des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (par ex. dorzolamide, brinzolamide);
- L'administration locale de la félypressine en anesthésie dentaire.

La détection dans l'échantillon du *Sportif* en permanence ou en *compétition*, si applicable, de n'importe quelle quantité des substances qui suivent étant soumises à un niveau seuil : formotérol, salbutamol, cathine, éphédrine, méthyléphédrine et pseudoéphédrine, conjointement avec un diurétique ou un agent masquant, sera considéré comme un *résultat d'analyse anormal* (RAA) sauf si le *Sportif* a une autorisation d'usage à des fins thérapeutiques (AUT) approuvée pour cette substance, outre celle obtenue pour le diurétique ou l'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 et les produits à base d'hémoglobines réticulées, mais excluant la supplémentation en oxygène par inhalation.
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*. Incluant, 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, les procédures chirurgicales ou lors d'examen 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.

Les stimulants incluent :

a : Stimulants non spécifiés :

Adrafinil;
 Amfépramone;
 Amfétamine;
 Amfétaminil;
 Amiphénazol;
Benfluorex;
 Benzylpipérazine;
 Bromantan;
Clobenzorex;
 Cocaïne;
 Cropropamide;
 Crotétamide;
Fencamine;
 Fénétylline;
 Fenfluramine;
 Fenproporex;
 Fonturacétam [4-phenylpiracétam (carphédon)];
 Furfénorex;
Lisdexanfétamine;
Méfénorex;
 Méphentermine;
 Mésocarb;
 Métanfétamine (*d*-);
 p-Méthylamphétamine;
 Modafinil;
Norfenfluramine;
Phendimétrazine;
 Phentermine;
 Prénylamine;
 Prolintane.

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

b : Stimulants spécifiés :

(exemples)

4-Méthylhexan-2-amine (méthylhexaneamine);
Benzfétamine;
Cathine**;
 Cathinone et ses analogues, par ex. méphédrone, méthédrone et α -pyrrolidinovalerophénone;
 Diméthylamphétamine;
Éphédrine***;
 Epinéphrine**** (adrénaline);
 Étamivan;
 Étilanfétamine;
 Étiléfrine;
Famprofazone;
 Fenbutrazate;
 Fencamfamine;
Heptaminol;
 Hydroxyamphétamine (parahydroxyamphétamine);
 Isométheptène;
Levmétanfétamine;
Méclofénoxate;
 Méthylènedioxyméthamphétamine;
 Méthyléphédrine***;
 Méthylphénidate;
Nicéthamide;
 Norfénefrine;
Octopamine;
 Oxilofrine (méthylsynéphrine);
Pémoline;
 Pentétrazol;
 Phénéthylamine et ses dérivés;
 Phenmétrazine;
 Phenprométhamine;
 Propylhexédrine;
 Pseudoéphédrine*****;

Sélégiline;
 Sibutramine;
 Strychnine;
 Tenamfétamine (méthylènedioxyamphétamine);
 Tuaminoheptane;

et autres substances possédant une structure chimique similaire ou un (des) effet(s) biologique(s) similaire(s).

Sauf :

- Clonidine;
- Les dérivés de l'imidazole en application topique/ophtalmique et les stimulants figurant dans le Programme de surveillance 2017*.

- * Bupropion, caféine, nicotine, phényléphrine, phénylpropanolamine, pipradrol et synéphrine : Ces substances figurent dans le Programme de surveillance 2017 et ne sont pas considérées comme des *substances interdites*.
- ** Cathine : interdite quand sa concentration dans l'urine dépasse 5 microgrammes par millilitre.
- *** Ephédrine et méthyléphédrine : interdites quand leurs concentrations respectives dans l'urine dépassent 10 microgrammes par millilitre.
- **** Epinéphrine (adrénaline) : n'est pas interdite à l'usage local, par ex. par voie nasale ou ophtalmologique ou co-administrée avec les anesthésiques locaux.
- ***** Pseudoéphédrine : interdite quand sa concentration dans l'urine dépasse 150 microgrammes par millilitre.

S7 NARCOTIQUES

Interdits :

Buprénorphine;
 Dextromoramide;
 Diamorphine (héroïne);
 Fentanyl et ses dérivés;
 Hydromorphone;
 Méthadone;
 Morphine;
 Nicomorphine;
 Oxycodone;
 Oxymorphone;
 Pentazocine;
 Péthidine.

S8 CANNABINOÏDES

Interdits :

- Δ^9 -tétrahydrocannabinol (THC) naturel, par ex. cannabis, haschisch, et marijuana, ou synthétique
- Cannabimimétiques, par ex. "Spice", JWH-018, JWH-073, HU-210.

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)
- Motonautique (UIM)
- Tir à l'arc (WA)

P2 BÊTA-BLOQUANTS

Les bêta-bloquants sont interdits *en compétition* seulement, dans les sports suivants et aussi interdits *hors-compétition* si indiqué.

- 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*
- Sports subaquatiques (CMAS) pour l'apnée dynamique avec ou sans palmes, l'apnée en immersion libre, l'apnée en poids constant avec ou sans palmes, l'apnée en poids variable, l'apnée Jump Blue, l'apnée statique, la chasse sous-marine et le tir sur cible.
- Tir (ISSF, IPC)*
- Tir à l'arc (WA)*

*Aussi interdit *hors-compétition*

Incluent sans s'y limiter :

A cébutolol;	L abétalol;
Alprénolol;	Lévobunolol;
Aténolol;	M étipranolol;
B étaxolol;	Métoprolol;
Bisoprolol;	N adolol;
Bunolol;	O xprénolol;
C artéolol;	P indolol;
Carvédilol;	Propranolol;
Céliprolol;	S otalol;
E smolol;	T imolol.

www.wada-ama.org

VIII. Bibliographie

1. [En ligne]. Laboratoire suisse d'Analyse du Dopage CHUV Lausanne - Laboratoire - Liste des méthodes - Stéroïdes anabolisants; [cité le 14 déc 2016]. Disponible: http://www.doping.chuv.ch/lad_home/lad-prestations-laboratoire/lad-prestations-laboratoire-liste-methodes/lad-prestations-laboratoire-liste-methodes-steroides-anabolisants.htm
2. Tostain J, Rossi D, Martin PM. Physiologie des androgènes chez l'homme adulte. *Prog Urol.* 2004;14(5):639–660.
3. Kicman AT. Pharmacology of anabolic steroids. *Br J Pharmacol.* 1 juin 2008;154(3):502-21.
4. Levine PM, Garabedian MJ, Kirshenbaum K. Targeting the Androgen Receptor with Steroid Conjugates. *J Med Chem.* 23 oct 2014;57(20):8224-37.
5. Deanesly R, Parkes AS. Testosterone. *Br Med J.* 14 mars 1936;1(3923):527-8.
6. Tentori L, Graziani G. Doping with growth hormone/IGF-1, anabolic steroids or erythropoietin: is there a cancer risk? *Pharmacol Res.* mai 2007;55(5):359-69.
7. Le Bizec B, Bryand F, André F. Hormones stéroïdes et dopage. [cité le 3 févr 2017]; Disponible: <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/2865.pdf>
8. Nieschlag E, Vorona E. Doping with anabolic androgenic steroids (AAS): Adverse effects on non-reproductive organs and functions. *Rev Endocr Metab Disord.* 1 sept 2015;16(3):199-211.
9. Adam T. Gynécologie du sport [Ressource électronique] : risques et bénéfices de l'activité physique chez la femme / Thierry Adam. [En ligne]. 2012 [cité le 30 nov 2016]. Disponible: <http://passerelle.univ-rennes1.fr/login?url=http://dx.doi.org/10.1007/978-2-8178-0172-8>
10. Corine Pulce, Philippe Saviuc, Xavier Pineau, Valérie Gibaja. Clenbutérol : étude rétrospective des observations notifiées entre 2000 et 2008 [En ligne]. février 2010. Disponible: http://www.centres-antipoison.net/cctv/rapport_cctv_clenbuterol_2010.pdf
11. Clenbuterol and Meat Contamination in Anti-Doping | USADA [En ligne]. U.S. Anti-Doping Agency (USADA). 2016 [cité le 3 févr 2017]. Disponible: <http://www.usada.org/clenbuterol-and-meat-contamination/>
12. [En ligne]. SAMU 38-Toxicologie Clinique- CHU Grenoble Alpes. Clenbutérol; nov 2016 [cité le 17 janv 2017]. Disponible: <http://www.vidal.fr/data/toxin/com/vidal/data/toxin/PROTOCOL/CLENBU/CLENBU.HTM>

13. [En ligne]. Utilisation de facteurs motogéniques afin d'améliorer le succès de la thérapie cellulaire pour le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne; [cité le 31 oct 2016]. Disponible: <http://theses.ulaval.ca/archimede/fichiers/25001/ch01.html>
14. Duclos M. Usage et abus de stéroïdes anabolisants et de glucocorticoïdes dans le sport. *Ann Endocrinol.* sept 2007;68(4):308-14.
15. Menconi M, Fareed M, O'Neal P, Poylin V, Wei W, Hasselgren P-O. Role of glucocorticoids in the molecular regulation of muscle wasting. *Crit Care Med.* sept 2007;35(9 Suppl):S602-608.
16. Dehennin L. Testostérone: l'androgène anabolisant endogène et le dépistage d'un apport exogène chez le sportif. *Sci Sports.* 1995;10(2):59-66.
17. Sinha-Hikim I, Taylor WE, Gonzalez-Cadavid NF, Zheng W, Bhasin S. Androgen receptor in human skeletal muscle and cultured muscle satellite cells: up-regulation by androgen treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* oct 2004;89(10):5245-55.
18. Yates WR, Perry PJ, Andersen KH. Illicit anabolic steroid use: a controlled personality study. *Acta Psychiatr Scand.* 1 juin 1990;81(6):548-50.
19. Korkia P, Stimson GV. Indications of prevalence, practice and effects of anabolic steroid use in Great Britain. *Int J Sports Med.* oct 1997;18(7):557-62.
20. Nogueira FR de S, Brito A de F, Oliveira CVC de, Vieira TI, Gouveia RLB. Anabolic-androgenic steroid use among Brazilian bodybuilders. *Subst Use Misuse.* juill 2014;49(9):1138-45.
21. George AJ. Actions et effets secondaires de l'abus de Stéroïdes Anabolisants dans le sport et la vie sociale. *Andrologie.* 2003;13(4):367.
22. Parkinson AB, Evans NA. Anabolic androgenic steroids: a survey of 500 users. *Med Sci Sports Exerc.* avr 2006;38(4):644-51.
23. Pineau T, Schopfer A, Grossrieder L, Broséus J, Esseiva P, Quentin Rossy. The study of doping market: How to produce intelligence from Internet forums. *Forensic Sci Int.* nov 2016;268:103-15.
24. [En ligne]. Sujet ES - Session Septembre 2010 - Métropole; [cité le 22 nov 2016]. Disponible: http://svtedu.free.fr/acad/act_ped/svt_lyc/eva_bac/es-bac2010/bac-sep2010.htm
25. Nieschlag E, Vorona E. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Medical consequences of doping with anabolic androgenic steroids: effects on reproductive functions. *Eur J Endocrinol.* 1 août 2015;173(2):R47-58.
26. Rahnema CD, Lipshultz LI, Crosnoe LE, Kovac JR, Kim ED. Anabolic steroid-induced hypogonadism: diagnosis and treatment. *Fertil Steril.* mai 2014;101(5):1271-9.

27. Józków P, Rossato M. The Impact of Intense Exercise on Semen Quality. *Am J Mens Health*. 19 sept 2016;1557988316669045.
28. Karila T, Hovatta O, Seppälä T. Concomitant Abuse of Anabolic Androgenic Steroids and Human Chorionic Gonadotrophin Impairs Spermatogenesis in Power Athletes. *Int J Sports Med*. mai 2004;25(4):257-63.
29. Torres-Calleja J, Gonzalez-Unzaga M, DeCelis-Carrillo R, Calzada-Sanchez L, Pedron N. Effect of androgenic anabolic steroids on sperm quality and serum hormone levels in adult male bodybuilders. *Life Sci*. 2001;68(15):1769–1774.
30. Moretti E, Collodel G, La Marca A, Piomboni P, Scapigliati G, Baccetti B. Structural sperm and aneuploidies studies in a case of spermatogenesis recovery after the use of androgenic anabolic steroids. *J Assist Reprod Genet*. mai 2007;24(5):195-8.
31. Football : les Fennecs ont-ils été drogués dans les années 1980 ? [En ligne]. *JeuneAfrique.com*. 2013 [cité le 6 déc 2016]. Disponible: <http://www.jeuneafrique.com/136352/societe/football-les-fennecs-ont-ils-t-drogu-s-dans-les-ann-es-1980/>
32. TVAINBH. Stade 2 : Affaire des enfants handicapés d’anciens joueurs de l’EN 82-90 [En ligne]. [cité le 3 févr 2017]. 314 seconds. Disponible: https://www.youtube.com/watch?time_continue=5&v=1XCV7QqZ62I
33. DZfoot.com [En ligne]. Dopage : Plusieurs joueurs des années 1980 ont des soupçons; [cité le 6 déc 2016]. Disponible: <http://www.dzfoot.com/2011/11/17/dopage-plusieurs-joueurs-des-annees-1980-ont-des-soupcons-1447.php>
34. Xavier Deleu, Yonathan Kellerman. *Le revers de la médaille*. ARTE France; 2014.
35. Schwarzenegger – Docteur Jean-Pierre de Mondenard [En ligne]. [cité le 6 déc 2016]. Disponible: <https://dopagedemondenard.com/tag/schwarzenegger/>
36. Roberts JT, Essenhig DM. ADENOCARCINOMA OF PROSTATE IN 40-YEAR-OLD BODY-BUILDER. *The Lancet*. 27 sept 1986;328(8509):742.
37. Froehner M, Fischer R, Leike S, Hakenberg OW, Noack B, Wirth MP. Intratesticular leiomyosarcoma in a young man after high dose doping with Oral-Turinabol: a case report. *Cancer*. 15 oct 1999;86(8):1571-5.
38. Warren MP, Perlroth NE. The effects of intense exercise on the female reproductive system. *J Endocrinol*. 1 juill 2001;170(1):3-11.
39. Thein-Nissenbaum J. Long term consequences of the female athlete triad. *Maturitas*. juin 2013;75(2):107-12.
40. Gudmundsdottir SL, Flanders WD, Augestad LB. Physical activity and fertility in women: the North-Trøndelag Health Study. *Hum Reprod*. 1 déc 2009;24(12):3196-204.

41. Bermon S, Garnier PY, Hirschberg AL, Robinson N, Giraud S, Nicoli R, et al. Serum Androgen Levels in Elite Female Athletes. *J Clin Endocrinol Metab.* 19 août 2014;99(11):4328-35.
42. Van Staa TP, Sprafka JM. Study of adverse outcomes in women using testosterone therapy. *Maturitas.* 20 janv 2009;62(1):76-80.
43. Peigné M, Villers-Capelle A, Robin G, Dewailly D. Hyperandrogénie féminine. *Presse Médicale.* nov 2013;42(11):1487-99.
44. Baker J. A report on alterations to the speaking and singing voices of four women following hormonal therapy with virilizing agents. *J Voice Off J Voice Found.* déc 1999;13(4):496-507.
45. Strauss RH, Liggett MT, Lanese RR. Anabolic steroid use and perceived effects in ten weight-trained women athletes. *JAMA.* 17 mai 1985;253(19):2871-3.
46. Courrier international [En ligne]. Les stéroïdes ont tué Heidi; 9 mars 2004 [cité le 8 déc 2016]. Disponible: <http://www.courrierinternational.com/article/2004/02/26/les-steroides-ont-tue-heidi>
47. Grégory MORATA. Revers de la médaille [En ligne]. [cité le 14 déc 2016]. 5459 seconds. Disponible: <https://www.youtube.com/watch?v=eIZ6bCKVZCY>
48. Fourkala E-O, Zaikin A, Burnell M, Gentry-Maharaj A, Ford J, Gunu R, et al. Association of serum sex steroid receptor bioactivity and sex steroid hormones with breast cancer risk in postmenopausal women. *Endocr Relat Cancer.* 1 avr 2012;19(2):137-47.
49. Endogenous Sex Hormones and Breast Cancer in Postmenopausal Women: Reanalysis of Nine Prospective Studies. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 17 avr 2002;94(8):606-16.
50. Burcombe RJ, Makris A, Pittam M, Finer N. Breast cancer after bilateral subcutaneous mastectomy in a female-to-male trans-sexual. *The Breast.* août 2003;12(4):290-3.
51. Glaser RL, Dimitrakakis C. Reduced breast cancer incidence in women treated with subcutaneous testosterone, or testosterone with anastrozole: A prospective, observational study. *Maturitas.* déc 2013;76(4):342-9.
52. Kanayama G, Hudson JI, Pope HG. Long-Term Psychiatric and Medical Consequences of Anabolic-Androgenic Steroid Abuse. *Drug Alcohol Depend.* 1 nov 2008;98(1-2):1-12.
53. Pope HG, Wood RI, Rogol A, Nyberg F, Bowers L, Bhasin S. Adverse Health Consequences of Performance-Enhancing Drugs: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr Rev.* juin 2014;35(3):341-75.
54. Maycock B, Beel A, New South Wales, Bureau of Crime Statistics and Research. Anabolic steroid abuse and violence [En ligne]. Sydney, NSW : NSW Bureau of Crime Statistics and Research; 1997 [cité le 17 nov 2016]. Disponible: <http://search.informit.com.au/browseSeries;res=IELHSS;issn=1030-1046>

55. Pope HG, Katz DL. Psychiatric and medical effects of anabolic-androgenic steroid use. A controlled study of 160 athletes. *Arch Gen Psychiatry*. mai 1994;51(5):375-82.
56. Mhillaj E, Morgese MG, Tucci P, Bove M, Schiavone S, Trabace L. Effects of anabolic-androgens on brain reward function. *Front Neurosci* [En ligne]. 2015 [cité le 5 déc 2016];9. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4549565/>
57. Peters KD, Wood RI. Androgen dependence in hamsters: Overdose, tolerance, and potential opioidergic mechanisms. *Neuroscience*. 2005;130(4):971-81.
58. Petersson A, Garle M, Holmgren P, Druid H, Krantz P, Thiblin I. Toxicological findings and manner of death in autopsied users of anabolic androgenic steroids. *Drug Alcohol Depend*. 28 févr 2006;81(3):241-9.
59. Pomara C, Neri M, Bello S, Fiore C, Riezzo I, Turillazzi E. Neurotoxicity by Synthetic Androgen Steroids: Oxidative Stress, Apoptosis, and Neuropathology: A Review. *Curr Neuropharmacol*. janv 2015;13(1):132.
60. Kaufman MJ, Janes AC, Hudson JI, Brennan BP, Kanayama G, Kerrigan AR, et al. Brain and cognition abnormalities in long-term anabolic-androgenic steroid users. *Drug Alcohol Depend*. 1 juill 2015;152:47-56.
61. Libération.fr [En ligne]. Funestes cocktails hormonaux en RDA; 25 janv 2007 [cité le 8 déc 2016]. Disponible: http://www.liberation.fr/sports/2007/01/25/funestes-cocktails-hormonaux-en-rda_82942
62. Morrison TR, Ricci LA, Melloni Jr. RH. Anabolic/androgenic steroid administration during adolescence and adulthood differentially modulates aggression and anxiety. *Horm Behav*. mars 2015;69:132-8.
63. Golestani R, Slart RHJA, Dullaart RPF, Glaudemans AWJM, Zeebregts CJ, Boersma HH, et al. Adverse cardiovascular effects of anabolic steroids: pathophysiology imaging. *Eur J Clin Invest*. 1 juill 2012;42(7):795-803.
64. Solakovic S, Totic D, Vukas H, Djedovic M. Hidden Danger of Irrational Abusing Illegal Androgenic-anabolic Steroids in Recreational Athletes Age Under 35 in Bosnia & Herzegovina. *Med Arch Sarajevo Bosnia Herzeg*. juin 2015;69(3):200-2.
65. Rocha FL, Carmo EC, Roque FR, Hashimoto NY, Rossoni LV, Frimm C, et al. Anabolic steroids induce cardiac renin-angiotensin system and impair the beneficial effects of aerobic training in rats. *Am J Physiol - Heart Circ Physiol*. 1 déc 2007;293(6):H3575-83.
66. Medei E, Marocolo M, Rodrigues D de C, Arantes PC, Takiya CM, Silva J, et al. Chronic treatment with anabolic steroids induces ventricular repolarization disturbances: Cellular, ionic and molecular mechanism. *J Mol Cell Cardiol*. août 2010;49(2):165-75.
67. Birzniece V. Doping in sport: effects, harm and misconceptions. *Intern Med J*. 1 mars 2015;45(3):239-48.

68. D'Andrea A, Limongelli G, Morello A, Mattera Iacono A, Russo MG, Bossone E, et al. Anabolic-androgenic steroids and athlete's heart: When big is not beautiful...! *Int J Cardiol.* janv 2016;203:486-8.
69. Bicuspid Aortic Valves, Arnold Schwarzenegger, Aneurysms, and Me [En ligne]. *The EnLightened Journey.* 2012 [cité le 17 janv 2017]. Disponible: <https://theenlightenedjourney.me/2012/05/06/bicuspid-aortic-valves-arnold-schwarzenegger-aneurysms-and-me/>
70. Shahidi NT. A review of the chemistry, biological action, and clinical applications of anabolic-androgenic steroids. *Clin Ther.* 2001;23(9):1355–1390.
71. Halvorsen S, Thorsby PM, Haug E. [Acute myocardial infarction in a young man who had been using androgenic anabolic steroids]. *Tidsskr Den Nor Laegeforening Tidsskr Prakt Med Ny Raekke.* 22 janv 2004;124(2):170-2.
72. Lisiewicz J, Fijałkowski P, Sankowski J. [Ischemic cerebral stroke and anabolic steroids (case report)]. *Neurol Neurochir Pol.* 1999;32 Suppl 6:137-9.
73. Libération.fr [En ligne]. ATHLETISME. La carrière de Griffith-Joyner, morte à 38 ans, soulève de nombreuses questions. Flo-Jo, autopsie d'un phénomène; 23 sept 1998 [cité le 12 déc 2016]. Disponible: http://www.liberation.fr/sports/1998/09/23/athletisme-la-carriere-de-griffith-joyner-morte-a-38-ans-souleve-de-nombreuses-questions-flo-jo-auto_246540
74. Zouboulis CC, Chen W-C, Thornton MJ, Qin K, Rosenfield R. Sexual hormones in human skin. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab.* févr 2007;39(2):85-95.
75. Inoue T, Miki Y, Kakuo S, Hachiya A, Kitahara T, Aiba S, et al. Expression of steroidogenic enzymes in human sebaceous glands. *J Endocrinol.* 1 sept 2014;222(3):301-12.
76. Chen W, Yang C-C, Sheu H-M, Seltmann H, Zouboulis CC. Expression of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor and CCAAT/Enhancer Binding Protein Transcription Factors in Cultured Human Sebocytes. *J Invest Dermatol.* 1 sept 2003;121(3):441-7.
77. Király CL, Collan Y, Alén M. Effect of testosterone and anabolic steroids on the size of sebaceous glands in power athletes. *Am J Dermatopathol.* déc 1987;9(6):515-9.
78. Dijkstra AC, Goos CMAA, Cunliffe WJ, Sultan C, Vermorken AJM. Is Increased 5 α -Reductase Activity a Primary Phenomenon in Androgen-Dependent Skin Disorders? *J Invest Dermatol.* 1 juill 1987;89(1):87-92.
79. Gerber PA, Kukova G, Meller S, Neumann NJ, Homey B. The dire consequences of doping. *The Lancet.* 23 août 2008;372(9639):656.
80. Kraus SL, Emmert S, Schön MP, Haenssle HA. The Dark Side of Beauty: Acne Fulminans Induced by Anabolic Steroids in a Male Bodybuilder. *Arch Dermatol.* 1 oct 2012;148(10):1210-2.

81. Michna H. Tendon injuries induced by exercise and anabolic steroids in experimental mice. *Int Orthop*. 1 mai 1987;11(2):157-62.
82. Kanayama G, DeLuca J, Meehan WP, Hudson JI, Isaacs S, Baggish A, et al. Ruptured Tendons in Anabolic-Androgenic Steroid Users: A Cross-Sectional Cohort Study. *Am J Sports Med*. nov 2015;43(11):2638-44.
83. Evans NA. Local complications of self administered anabolic steroid injections. *Br J Sports Med*. 1 déc 1997;31(4):349-50.
84. J.Capt B, L.CPT C, S.MAJ H, WangJamesMAJ. A Case Report of Supplement-Induced Hepatitis in an Active Duty Service Member. *Mil Med [En ligne]*. 30 juin 2015 [cité le 14 déc 2016]; Disponible: <http://militarymedicine.amsus.org/doi/full/10.7205/MILMED-D-14-00654>
85. Pham Tourreau S, Fattorutto M, Bonnin P, Mazoyer E, Raphaël M, Morin F, et al. Étude des effets directs et indirects de l'érythropoïétine dans un modèle expérimental de thrombose et de saignement chez le lapin. *Ann Fr Anesth Réanimation*. déc 2003;22(10):870-8.
86. Molineux G, Foote M, Elliott SG, rédacteurs. *Erythropoietins and erythropoiesis: molecular, cellular, preclinical, and clinical biology*. Basel ; Boston : Birkhäuser Verlag; 2006. 269 p. (Milestones in drug therapy).
87. Klein E, Georges A, Brossaud J, Bosredon K de, Bordenave L, Corcuff J-B. Érythropoïétine : Quand la prescrire ? Pourquoi et comment la doser ? *Ann Biol Clin (Paris)*. 1 sept 2009;67(5):505-15.
88. Baglin A, Hanslik T, Prinseau J, Moulonguet-Doleris L. Érythropoïétine et insuffisance rénale : jusqu'où ne pas aller ? *Rev Médecine Interne*. oct 2008;29(10):846-51.
89. EM-Consulte [En ligne]. Masson E. Dopage sportif : la nouvelle EPO est arrivée; [cité le 12 janv 2017]. Disponible: <http://www.em-consulte.com/article/198532/article/dopage-sportif-la-nouvelle-epo-est-arrivee>
90. Marsden JT. Erythropoietin-measurement and clinical applications. *Ann Clin Biochem*. 2006;43(2):97-104.
91. Uversky VN, Redwan EM. Erythropoietin and co.: intrinsic structure and functional disorder. *Mol Biosyst [En ligne]*. 2017 [cité le 21 déc 2016]; Disponible: <http://pubs.rsc.org/-/content/articlehtml/2016/mb/c6mb00657d>
92. Jelkmann W. Erythropoietin [En ligne]. Vol. 47. Karger Publishers; 2016 [cité le 21 déc 2016]. Disponible: <http://www.karger.com/Article/Abstract/445174>
93. Jelkmann W. Regulation of erythropoietin production. *J Physiol*. 15 mars 2011;589(Pt 6):1251-8.
94. Watowich SS. The Erythropoietin Receptor: Molecular Structure and Hematopoietic Signaling Pathways. *J Investig Med Off Publ Am Fed Clin Res*. oct 2011;59(7):1067.

95. Richmond TD, Chohan M, Barber DL. Turning cells red: signal transduction mediated by erythropoietin. *Trends Cell Biol.* mars 2005;15(3):146-55.
96. Hiram-Bab S, Neumann D, Gabet Y. Erythropoietin in bone – Controversies and consensus. *Cytokine.* janv 2017;89:155-9.
97. VIDAL [En ligne]. VIDAL : Base de données médicamenteuse pour les prescripteurs libéraux; [cité le 18 janv 2017]. Disponible: <https://www.vidal.fr/>
98. Varet Bruno. L'érythropoïétine : quel avenir? *Médecinesciences* 1995. juillet 1995;11(7):943-5.
99. D'alfa à zêta, toutes les époétines se valent. *PRESCRIRE.* février 2009;TOME 29(numéro 304):105.
100. Rapport d'activité 2008, Agence française de lutte contre le dopage [En ligne]. juillet 2009. Disponible: <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/134000027.pdf>
101. Scarpino V, Arrigo A, Benzi G, Garattini S, La Vecchia C, Bernardi LR, et al. Evaluation of prevalence of « doping » among Italian athletes. *Lancet Lond Engl.* 27 oct 1990;336(8722):1048-50.
102. Agence mondiale antidopage [En ligne]. Dopage sanguin. Disponible: <https://www.wada-ama.org/fr/questions-reponses/dopage-sanguin>
103. Dopage : l'expérience interdite - Stade 2 [En ligne]. [cité le 7 janv 2017]. Disponible: <http://www.francetvsport.fr/dopage-l-experience-interdite-276864>
104. CODE MONDIAL ANTIDOPAGE STANDARD INTERNATIONAL, Liste des interdictions Janvier 2017, Agence Mondiale AntiDopage [En ligne]. 2017. Disponible: <https://www.wada-ama.org>
105. Gauthier J. Complications cardiovasculaires du dopage. *Sci Sports.* sept 2014;29(4):220-6.
106. Heidenreich S, Rahn KH, Zidek W. Direct vasopressor effect of recombinant human erythropoietin on renal resistance vessels. *Kidney Int.* févr 1991;39(2):259-65.
107. Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, Piper M, Schwarzer G, Sandercock J, et al. Recombinant Human Erythropoietins and Cancer Patients: Updated Meta-Analysis of 57 Studies Including 9353 Patients. *J Natl Cancer Inst.* 17 mai 2006;98(10):708-14.
108. Gerotziafas GT, Elalamy I. Risque thromboembolique en oncologie : réalités, actualités et perspectives. *Bull Cancer (Paris).* sept 2016;103(9):764-75.
109. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Risk Factors for Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: A Population-Based Case-Control Study. *Arch Intern Med.* 27 mars 2000;160(6):809-15.

110. [En ligne]. eVIDAL; [cité le 19 janv 2017]. Disponible: <http://use.evidal.net/home.html>
111. Gholamzadeh A, Amini S, Mohammadpour AH, Vahabzadeh M, Fazelifar AF, Fazlinezhad A, et al. Erythropoietin Reduces Post-PCI Arrhythmias in Patients With ST-elevation Myocardial Infarction. *J Cardiovasc Pharmacol*. juin 2015;65(6):555-61.
112. Rastmanesh R. Possibility of Enhanced Risk of Retinal Angiogenesis in Athletes with Pre- Existing Retinal Situation Abusing Erythropoietin Doping: A Hypothesis; [cité le 18 janv 2017]. Disponible: <http://www.eurekaselect.com/100868/article>
113. Guo L, Wang A-H, Sun Y-L, Lv L, Xu C-E. Serum erythropoietin level predicts the prognosis of chronic heart failure with or without anemia. *Exp Ther Med*. 1 nov 2013;6(5):1327-31.
114. Mandard S. Maillot noir (3/10) : Le cauchemar hollandais. *Le Monde.fr* [En ligne]. 3 juill 2013 [cité le 19 janv 2017]; Disponible: http://www.lemonde.fr/sport/article/2013/07/03/maillot-noir-3-10-le-cauchemar-hollandais_3441184_3242.html
115. Libération.fr [En ligne]. Le mystère des cyclistes disparus; 2 juill 2015 [cité le 19 janv 2017]. Disponible: http://www.liberation.fr/sports/2015/07/02/le-mystere-des-cyclistes-disparus_1341997
116. Quand la maladie touche d'anciens champions. *La Croix* [En ligne]. 9 janv 2012 [cité le 19 janv 2017]; Disponible: http://www.la-croix.com/Ethique/Sciences-Ethique/Sciences/Quand-la-maladie-touche-d-anciens-champions_-NP_-2012-01-09-755682
117. EPO – Docteur Jean-Pierre de Mondenard [En ligne]. [cité le 19 janv 2017]. Disponible: <https://dopagedemondenard.com/tag/epo/>
118. Arcasoy MO, Amin K, Chou S-C, Haroon ZA, Varia M, Raleigh JA. Erythropoietin and Erythropoietin Receptor Expression in Head and Neck Cancer: Relationship to Tumor Hypoxia. *Clin Cancer Res*. 1 janv 2005;11(1):20-7.
119. Dagnon K, Pacary E, Commo F, Antoine M, Bernaudin M, Bernaudin J-F, et al. Expression of Erythropoietin and Erythropoietin Receptor in Non–Small Cell Lung Carcinomas. *Clin Cancer Res*. 1 févr 2005;11(3):993-9.
120. Leo C, Horn L-C, Rauscher C, Hentschel B, Liebmann A, Hildebrandt G, et al. Expression of Erythropoietin and Erythropoietin Receptor in Cervical Cancer and Relationship to Survival, Hypoxia, and Apoptosis. *Clin Cancer Res*. 1 déc 2006;12(23):6894-900.
121. Hardee ME, Kirkpatrick JP, Shan S, Snyder SA, Vujaskovic Z, Rabbani ZN, et al. Human recombinant erythropoietin (rEpo) has no effect on tumour growth or angiogenesis. *Br J Cancer*. 12 déc 2005;93(12):1350-5.
122. Saugy M, Giraud S, Sottas P-E, Robinson N. Dopage à l'hormone de croissance dans le sport. *Rev Francoph Lab*. avr 2008;2008(401):47-53.

123. Baumann GP. Growth Hormone Doping in Sports: A Critical Review of Use and Detection Strategies. *Endocr Rev.* 24 févr 2012;33(2):155-86.
124. Cavazzana-Calvo M, Debiais D. Les biomédicaments: « Que sais-je ? » n° 3917. Presses Universitaires de France; 2011. 77 p.
125. Le Cam A, Lebraverend C. Mode d'action de l'hormone de croissance. 1993 [cité le 27 janv 2017]; Disponible: <http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/2863>
126. [En ligne]. Voie de signalisation d'hormone de croissance; [cité le 5 févr 2017]. Disponible: <https://fr.dreamstime.com/illustration-stock-voie-de-signalisation-d-hormone-de-croissance-image48161036>
127. Kelly PA, Djiane J, Boutin JM, Edery M. La structure des récepteurs de la prolactine et de l'hormone de croissance est maintenant connue. 1990 [cité le 27 janv 2017]; Disponible: <http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/4235>
128. Desvigne N. L'hormone de croissance : un dopant ? *Sci Sports.* avr 2005;20(2):65-73.
129. Hormone de croissance ou somatotropine – Régulation de la sécrétion [En ligne]. Pharmacorama.2016 Disponible: <http://www.pharmacorama.com/pharmacologie/hormones-cytokinesantigenes-anticorps/hormones-antehypophysaires/hormone-croissance-somatotropine-regulation-secretion/>
130. Péliissier-Alicot AL, Léonetti G. Hormone de croissance et dopagehGH et dopage. *Ann Biol Clin (Paris).* 25 févr 2003;61(1):41-8.
131. Momaya A, Fawal M, Estes R. Performance-Enhancing Substances in Sports: A Review of the Literature. *Sports Med.* 1 avr 2015;45(4):517-31.
132. [En ligne]. Premier cas de dopage à l'hormone de croissance en France - Cyclisme; [cité le 30 janv 2017]. Disponible: <http://www.francetvsport.fr/cyclisme/premier-cas-de-dopage-a-l-hormone-de-croissance-en-france-336345>
133. [En ligne]. Hormone de croissance, la fausse révolution; [cité le 4 févr 2017]. Disponible: <https://www.letemps.ch/sport/2010/03/24/hormone-croissance-fausse-revolution>
134. Holt RIG, Sönksen PH. Growth hormone, IGF-I and insulin and their abuse in sport. *Br J Pharmacol.* 1 juin 2008;154(3):542-56.
135. David J handelsman MB BS, PhD, FRACP, FAHMS. Performance Enhancing Hormone Doping in Sport - Endotext - NCBI Bookshelf [En ligne]. 2015 [cité le 4 févr 2017]. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih-gov.passerelle.univ-rennes1.fr/books/NBK305894/>
136. Vilar L, Vilar CF, Lyra R, Lyra R, Naves LA. Acromegaly: clinical features at diagnosis. *Pituitary.* 3 nov 2016;1-11.

137. Les symptômes [En ligne]. ACROMEGALIE-INFOS.FR. 2012 [cité le 1 févr 2017]. Disponible: <http://www.sfendocrino.com/acromegalie/les-symptomes>
138. Chanson P. Acromégalie. *Presse Médicale*. janv 2009;38(1):92-102.
139. Sharp RJ. Land of the giants. *Growth Horm IGF Res*. août 2009;19(4):291-3.
140. Bondanelli M, Ambrosio MR, degli Uberti EC. Pathogenesis and prevalence of hypertension in acromegaly. *Pituitary*. sept 2001;4(4):239-49.
141. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic Complications of Acromegaly: Epidemiology, Pathogenesis, and Management. *Endocr Rev*. 1 févr 2004;25(1):102-52.
142. Frustaci A, Chimenti C, Setoguchi M, Guerra S, Corsello S, Crea F, et al. Cell Death in Acromegalic Cardiomyopathy. *Circulation*. 23 mars 1999;99(11):1426-34.
143. [En ligne]. Les 3 formes de la MCJ; [cité le 2 févr 2017]. Disponible: http://www.creutzfeldt-jakob.aphp.fr/gp_info_3form_sympt.htm
144. Franceinfo [En ligne]. Procès de l'hormone de croissance : les prévenus mis hors de cause au civil; 25 janv 2016 [cité le 5 févr 2017]. Disponible: http://www.francetvinfo.fr/sante/affaires/le-dernier-proces-de-l-hormone-de-croissance-s-acheve-aujourd-hui_1284669.html
145. Perry HM. Risk of Creutzfeldt-Jakob disease in bodybuilders. *BMJ*. 1993;307(6907):803.
146. Wu Y, Yakar S, Zhao L, Hennighausen L, LeRoith D. Circulating Insulin-like Growth Factor-I Levels Regulate Colon Cancer Growth and Metastasis. *Cancer Res*. 15 févr 2002;62(4):1030-5.
147. Törnell J, Carlsson B, Pohjanen P, Wennbo H, Rymo L, Isaksson O. High frequency of mammary adenocarcinomas in metallothionein promoter-human growth hormone transgenic mice created from two different strains of mice. *J Steroid Biochem Mol Biol*. sept 1992;43(1-3):237-42.
148. Chan JM, Stampfer MJ, Giovannucci E, Gann PH, Ma J, Wilkinson P, et al. Plasma Insulin-Like Growth Factor-I and Prostate Cancer Risk: A Prospective Study. *Science*. 23 janv 1998;279(5350):563-6.
149. Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, Margantinis G, Koukoulis G. Risk of colorectal neoplasm in patients with acromegaly: A meta-analysis. *World J Gastroenterol WJG*. 14 juin 2008;14(22):3484-9.
150. Magnavita N, Teofili L, Leone G. Hodgkin's lymphoma in a cyclist treated with growth hormone. *Am J Hematol*. 1 mai 1996; 52(1):65-6.
151. Julien Le Maire. Springboks jusqu'au bout. 1074 seconds.

152. Libération.fr [En ligne]. Mal mystérieux dans le Calcio; 29 oct 2008 [cité le 19 janv 2017]. Disponible: http://www.liberation.fr/sports/2008/10/29/mal-mysterieux-dans-le-calcio_156355
153. Pope HG, Khalsa JH, Bhasin S. Body Image Disorders and Abuse of Anabolic-Androgenic Steroids Among Men. JAMA. 3 janv 2017;317(1):23-4.
154. Rieu M, Queneau P. Sport et Dopage. 2012 [cité le 7 févr 2017]; Disponible: <http://umapsante.fr/medias/PDF/SportDopage.pdf>
155. Agence mondiale antidopage [En ligne]. Agence mondiale antidopage; [cité le 10 févr 2017]. Disponible: <https://www.wada-ama.org/fr>
156. [En ligne]. Les pharmaciens mobilisés pour la prévention dopage; [cité le 11 févr 2017]. Disponible: <http://www.sports.gouv.fr/accueil-du-site/Zoom-sur/article/Les-pharmaciens-mobilises-pour-la-prevention-dopage>
157. Agence mondiale antidopage [En ligne]. Nos activités; 14 nov 2013 [cité le 7 févr 2017]. Disponible: <https://www.wada-ama.org/fr/nos-activites>
158. Profil biologique du sportif [En ligne]. Acteurs scientifiques. [cité le 9 févr 2017]. Disponible: <https://acteurs-scientifiques.afld.fr/profil-biologique-du-sportif/>
159. Agence mondiale antidopage [En ligne]. Passeport biologique de l'Athlète; 1 déc 2014 [cité le 7 févr 2017]. Disponible: <https://www.wada-ama.org/fr/questions-reponses/passeport-biologique-de-lathlete>
160. [En ligne]. Ecoute dopage 0800152000 - Le passeport biologique des athlètes; [cité le 8 févr 2017]. Disponible: <http://www.ecoutedopage.fr/pages/la-legislation/le-passeport-biologique-des-athletes.html>
161. Agence mondiale antidopage [En ligne]. Outils éducatifs; 14 nov 2013 [cité le 8 févr 2017]. Disponible: <https://www.wada-ama.org/fr/nos-activites/education-et-sensibilisation/outils-educatifs>
162. AFLD [En ligne]. AFLD - Agence française de lutte contre le dopage; [cité le 10 févr 2017]. Disponible: <https://www.afld.fr/>
163. [En ligne]. Lutte contre le dopage : avoir une longueur d'avance (Rapport); [cité le 10 févr 2017]. Disponible: <http://www.senat.fr/rap/r12-782-1/r12-782-16.html>

