



Le dopage en France: les connaissances et la place du pharmacien d'officine dans la prévention des pratiques dopantes auprès du sportif

Thibaut Philippe Paul Lefebvre

► To cite this version:

Thibaut Philippe Paul Lefebvre. Le dopage en France: les connaissances et la place du pharmacien d'officine dans la prévention des pratiques dopantes auprès du sportif. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-03115236

HAL Id: dumas-03115236

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03115236>

Submitted on 19 Jan 2021

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.

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année : 2020

Thèse n°132

THESE POUR L'OBTENTION DU
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par LEFEBVRE Thibaut Philippe Paul

Né le 31 octobre 1995 à Bayonne, FRANCE

Le jeudi 17 décembre 2020

**LE DOPAGE EN FRANCE : LES CONNAISSANCES ET LA PLACE DU
PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PREVENTION DES PRATIQUES
DOPANTES AUPRES DU SPORTIF.**

Sous la Direction de Mr LASSERRE Jean-Paul

Monsieur Thomas TRIAN – Docteur à l'UFR de pharmacie : Président de jury

Monsieur Jean-Paul LASSERRE – Docteur à l'UFR de pharmacie : Directeur de thèse

Madame Sophie LAHITETTE – Docteur en pharmacie : Membre du jury

Monsieur Arnaud COURTOIS – Docteur à l'UFR de pharmacie : Membre du jury

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury

Docteur Thomas TRIAN, pour m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse, en acceptant ma demande sans se poser de questions.

Docteur Jean-Paul LASSERRE, mon directeur de thèse, pour votre patience durant 1 année sans nouvelles, et pour votre disponibilité dès lors que l'écriture avait commencé. Merci beaucoup pour vos nombreux conseils et le temps consacré à ce texte.

Docteur Arnaud COURTOIS, pour avoir accepté de participer à ce jury

Docteur Sophie Lahitette, pour avoir accepté de faire partie de ce jury, mais avant tout pour être mon premier employeur en pharmacie d'officine durant 2 ans. Merci de m'avoir offert votre confiance et pour tous les bons moments passés au travail et en dehors. Ce sujet de thèse émane d'une de nos nombreuses conversations. Merci.

A ma famille

Mes parents, pour tout ce que vous avez fait pour moi. Que ce soit dans les bons moments et dans les très bons moments. Rares ont été les mauvais moments avec vous deux. Merci infiniment.

A mon Gui, mon frère, mon premier coloc, que ce soit à la maison ou à Bordeaux. On a la chance de partager énormément de bons moments, et ce n'est pas terminé ! Je te souhaite le meilleur pour ce qui t'attend. Ton Chichon.

A tous mes grands-parents, que j'ai le privilège d'avoir et qui chaque jour depuis mon plus jeune âge m'apportent tout leur amour et leur soutien dans tous mes choix.

A mes cousins/cousines et Tati!!!!!! Merci Tatie de nous avoir réunis il y a 4 ans. Ces cousinades sont toujours géniales. Tu cuerpo es un incendio.

A tous ceux que je n'ai pas directement cités, merci.

A mes amis

Au Zbeul, Jardin-Hugo-Quess-Cerez-Toto. J'attends toujours le dessin indélébile pour signer nos œuvres depuis les premiers jours de notre P2. 6 ans qu'on ne se quitte plus, et qu'on ne cesse de se surpasser. Ce voyage à Lisbonne est un de mes plus beaux souvenirs avec vous, en attendant la suite.

Aux « potes de Lycée », et à toutes ces soirées plus sauvages les unes que les autres. De la marine au barbu, on aura visité plus d'un lieu de notre ville. Merci pour les rdv hebdomadaires du samedi.

A Paul, Teutchite, qui m'aura fait venir 2 fois à Dublin en 1 an parce que c'est comme ça. Tu me manques tout là-bas, mais je ne perds pas espoir que tu te rapproches un de ces quatre et qu'on s'envoie un énième mcdo du dimanche.

A Basile, je ne peux pas ne pas te citer, t'as partagé deux ans de ma vie bordelaise. Dans notre garçonnière cité Mouneyra, entre plats de pâtes et interminables sessions de geek sur le canapé.

A Umb, pour avoir animé nos semaines et weekend pendant 4 ans, avec tes projets de voyages, tes envies de rassemblement chez toi ou ailleurs. Merci d'avoir été mon voisin pendant 4 ans et pour ton apport non négligeable dans mes révisions...

A Doubs, Hatem, Nakache, La Gasq, La viv, Dudu, Desprez, Pilou, Mannant, merci les gars pour ces Five du lundi, ces soirées et autres weekends ensemble.

A tous les autres qui ont partagé ces années bordelaises ! Et aux prochaines !

A M

Maylis, ma concubine, ma meilleure amie. Merci d'être là tous les jours depuis 2 ans, merci d'être rentrée au pays avec moi et de partager ta vie avec moi. On va le visiter ce monde, le meilleur reste à venir, tiens-toi bien !

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	2
SOMMAIRE	4
LISTE DES ABREVIATIONS	6
TABLE DES FIGURES ET TABLEAUX	7
INTRODUCTION	8
I. Le dopage	9
I.1. Histoire du dopage et contexte.....	9
I.2. Définitions	12
I.2.1 Le dopage	12
I.2.2 Les conduites dopantes.....	13
I.3. Les risques liés au Dopage.....	14
I.3.1 Pour l'éthique	14
I.3.2 Pour la santé.....	14
I.4. Le sportif amateur et les non-licenciés	16
I.4.1 Qu'est-ce qu'un sportif amateur ?	16
I.4.2 La place du dopage dans le sport amateur	17
I.5. L'agence française de lutte contre le dopage (AFLD) et ses missions.....	18
I.5.1 L'autorisation d'usage à des fins thérapeutiques (AUT)	18
I.5.2 Les contrôles.....	20
I.5.2.1 Etat actuel dans le sport français.	20
I.5.2.2 Déroulement d'un contrôle.....	22
II. Médicaments liés au dopage.....	23
II.1. Liste des substances interdites.....	23
II.1.1 Substances interdites en permanence	23
II.1.2 Substances interdites en compétition.....	29
II.1.3 Substances interdites dans certains sports	31
II.2. Hormones et système endocrinien	32
II.2.1 Le système endocrinien.....	32
II.2.2 Les hormones et leur classification chimique	34
II.2.3 Mécanisme d'action des hormones	35
II.2.4 Libération et régulation hormonale	36
II.2.5 Transport hormonal	38

II.2.6	Rôles biologiques des hormones.....	38
II.3.	La pseudo-éphédrine.....	39
II.3.1	Mécanisme d'action	39
II.3.2	Indications thérapeutiques	41
II.3.3	PSE et dopage.....	42
II.3.4	Dangers et limites.....	44
II.3.5	Enquêtes et coups de gueule	46
II.4.	Les glucocorticoïdes	47
II.4.1	Mécanisme d'action	47
II.4.1.1	Les réactions inflammatoires	49
II.4.1.2	Immunosuppresseur.....	51
II.4.2	Glucocorticoïdes et dopage ^{6,29}	51
II.4.2.1	Règlementation de la classe S9 dans le sport. (Annexe 1, page 64)	51
II.4.2.2	Pathologies les plus fréquentes chez les sportifs.....	52
II.4.2.3	Conduite dopante aux glucocorticoïdes.....	52
II.4.3	Les dangers des glucocorticoïdes ²⁹	53
II.4.4	Chiffres liés aux glucocorticoïdes dans le sport.	53
III.	Prévention et rôle des pharmaciens d'officine	55
III.1.	Les profils biologiques de l'AFLD	55
III.2.	Le rôle du pharmacien d'officine.....	57
III.3.	Les moyens dont dispose le pharmacien dans cette lutte	58
III.4.	Que faire en situation de comptoir ?	59
III.4.1	Reconnaitre un sportif au comptoir	59
III.4.2	A-t-il une compétition prochainement ou bien de simples entraînements ?	59
III.4.3	Connait-il bien ses traitements ?.....	60
III.4.4	Est-il bien sensibilisé concernant les risques de dopage liés à la prise de médicaments ou autres produits issus de l'officine ?	61
	CONCLUSION	62
	REFERENCES	63
	SERMENT DE GALIEN.....	66
	ANNEXES.....	67

LISTE DES ABREVIATIONS

ACD = Agent de Contrôle du Dopage

ACTH = hormone adrénocorticotrope

AFLD = Agence Française de Lutte contre le Dopage

AMA = Agence Mondiale Antidopage

AMM = Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM = Agence Nationale de Sécurité du Médicament

AUT = Autorisation d'Usage à des fins Thérapeutiques

AVC = Accident Vasculaire Cérébral

CESPHARM = Comité d'Education Sanitaire et Sociale de la Pharmacie française

CIO = Comité International Olympique

CNOSF = Comité national olympique et sportif français

CRH = Corticolibérine

EPO = Erythropoïétine

GH = Hormone de Croissance

HTA = HyperTension Artérielle

IAAF = Fédération internationale d'athlétisme

IRB = International Rugby Board

IRBMS = Institut de Recherche du Bien-être de la Médecine et du Sport Santé

JC = Jésus Christ

JO = Jeux Olympiques

LP = Libération Prolongée

NA = NorAdrenaline

OTC = Over the Counter, derrière le comptoir

PBS = Profil Biologique du Sportif

PMF = Prescription Médicale Facultative

PSE = Pseudo-Ephedrine

RAA = Résultats d'Analyse Anormaux

SAA = Stéroïdes Anabolisants Androgènes

TABLE DES FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1 Frise Chronologique sur l'histoire du Dopage	11
Figure 2 Proportion de personnes ayant pratiqué au moins une des activités de ces différents univers au cours des douze derniers mois.....	21
Figure 3 Répartition par sport du nombre de RAA constatés en 2019 selon le niveau des sportifs	21
Figure 4 Glandes endocrines ⁸	32
Figure 5 Le contrôle hormonal par l'Hypophyse	33
Figure 6 Synthèse des catécholamines	34
Figure 7 Synthèse des hormones stéroïdiennes	35
Figure 8 Régulation hormonale par l'axe hypothalamo-hypophysaire. Voir Tableau 5 pour le code couleur.....	37
Figure 9 Schéma du fonctionnement des glandes surrénales ⁹	38
Figure 10 formule développée de l'éphédrine	39
Figure 11 Formule développée de la pseudo-éphédrine (C ₁₀ H ₁₅ NO).....	39
Figure 12 Modulation Pharmacologie de la transmission noradrénergique par la pseudo-éphédrine	40
Figure 13 Mécanisme de modulation de la libération de NA) par occupation des canaux de recapture par la Pseudo-Ephedrine	40
Figure 14 liste des spécialités en accès direct contenant une substance interdite en compétition ¹² ..	41
Figure 15 Molécule de Cortisol.....	47
Figure 16 Molécule de Cortisone	47
Figure 17 Physiologie de la régulation du glucose, et action hyperglycémiant des glucocorticoïdes	48
Figure 18 Action anti-inflammatoire des corticoïdes.....	50
Figure 19 Moteur de recherche de l'AFLD, exemple avec la pseudo-éphédrine.	58
Tableau 1 Répartition par sports des prélèvements réalisés en 2019	17
Tableau 2 Répartition des demandes d'AUT reçues en 2019	19
Tableau 3 Répartition par classes de substances à l'origine des demandes d'AUT reçues en 2019.....	19
Tableau 4 Répartition des contrôles par catégorie de sportifs	20
Tableau 5 Hormones et organes impliqués dans la régulation du cortisol et de la noradrénaline.	37
Tableau 6 Résultats du 1500 m aux JO 2016.....	43
Tableau 7 Les effets indésirables suite à la prise de PSE pour décongestion nasale.	44
Tableau 8 Produits commercialisés en OTC en France en 2020 en tant que décongestionnant nasaux per os.....	45
Tableau 9 La corticothérapie et ses équivalences ²⁸	49
Tableau 10 Classes de pathologies à l'origine des demandes d'AUT reçues en 2019 ³	54

INTRODUCTION

« Le sport est dépassement de soi. Le sport est école de vie », Aimé Jacquet.

Cette citation du célèbre sélectionneur des bleus lors de la coupe du monde 1998 décrit bien la place du sport dans l'éducation et la vie de chacun. Le sport peut être considéré de bien des manières selon chacun... Un exutoire, une échappatoire, un moment de loisir, de retrouvailles entre amis. C'est aussi là que l'on apprend la discipline et l'écoute dès le plus jeune âge. Le sport est omniprésent autour de nous, à la télévision, sur internet, sur les réseaux sociaux. Le sport nous suit et nous fait vivre des émotions personnelles ou collectives exceptionnelles que l'on soit acteur ou spectateur. Il n'y a qu'à voir l'effusion de joie que la coupe du monde a fait vivre aux français il y a de cela 2 ans. Le sport est pratiqué par 34 millions de personnes en France, et son impact économique et social n'a pas d'égal, c'est pourquoi la découverte des chiffres concernant le dopage dans la société actuelle, et son histoire à travers les années m'a donné envie de me pencher sur ce sujet. En effet, le pharmacien d'officine a sa place dans cette lutte, et peut être un acteur majeur de prévention auprès des sportifs de tout âge et de toute discipline.

Ce sujet m'est venu de mon premier employeur durant ma 4^{ème} année d'étude, Madame LAHITETTE, lors d'une de nos nombreuses discussions. Il a ensuite muri et m'a mené à en parler avec celui qui est aujourd'hui mon directeur de thèse, Mr LASSERRE. Dans ce texte, j'ai essayé de passer en revue l'histoire du dopage et de la lutte acharnée menée par les instances internationales, nationales et régionales. L'officine est un lieu particulier, où les produits destinés à la santé peuvent être détournés ou mal utilisés, et être considérés comme dopants lors de contrôles.

C'est pourquoi vous trouverez également un listing des substances interdites, dont certaines seront plus détaillées afin d'en comprendre le mécanisme et d'appuyer la nécessité pour les professionnels de santé d'officine de prendre conscience des dangers d'une conduite dopante pour la santé des athlètes qu'ils seront amenés à rencontrer et l'éthique du sport.

L'équipe officinale a la lourde tâche de promouvoir et assurer le bon usage des médicaments par les patients, quels qu'ils soient afin d'éviter tout problème, notamment un contrôle positif.

L'intérêt particulier pour le sportif amateur vient du fait qu'il est souvent moins bien informé que les professionnels, dont l'encadrement est souvent plus au courant des règles en vigueur... Ce qui n'empêche malheureusement pas le dopage comme nous allons le voir.

I. Le dopage

I.1. Histoire du dopage et contexte

Le dopage est un phénomène qui traverse l'histoire du sport. On recense les premières idées de dopage dès le VI^{ème} siècle avant JC. A l'époque, les grecs modifiaient leur régime en fonction de leur discipline, avec du taureau pour les boxeurs, de la chèvre pour les sauteurs par exemple.

Depuis les années 1950 (Figure 1), l'essor du dopage et sa mise en avant n'a cessé d'ébranler le monde du sport. J'ai recensé quelques faits marquants des 70 dernières années, non seulement pour montrer l'évolution du dopage, mais aussi pour pointer du doigt sa place dans beaucoup de disciplines :

- 1964 : L'affaire des sœurs PRESS, lanceuses de poids qui ont tout gagné pour l'Union Soviétique. Elles étaient très masculinisées, et cela laisse en suspens la question suivante : Dopage (injection d'hormones masculines) ou état naturel ? On ne pourra jamais savoir car les deux femmes disparurent de la scène sportive lorsque l'établissement du genre des athlètes devint obligatoire en 1968.
- 1976 : Jeux Olympiques de Montréal, 2300 contrôles et 7 disqualifications en haltérophilie dont trois médaillés dont deux d'or
- 1988 : Aux Jeux Olympiques d'été de 1988 à Séoul, le sprinteur canadien Ben Johnson gagne la finale du 100 mètres masculin en 9,79 secondes, battant ainsi le record du monde qui était préalablement de 9,83 secondes. Il sera disqualifié suite à son test positif au stanozol, stéroïde anabolisant, et le nouveau record du monde sera invalidé.

Quand on parle de dopage, on pense souvent au cyclisme, et notamment au tour de France, qui a fait la part belle à la médiatisation du dopage :

- 1967 : Décès du célèbre cycliste britannique Tom Simpson le 13 juillet 1967 lors de l'ascension du Mont Ventoux, dont l'autopsie a révélé la prise d'amphétamines
- 1998 : L'affaire FESTINA, qui révèle au grand public les pratiques de dopage organisé et médicalisé au sein de cette équipe
- Années 2000 : L'affaire Lance Armstrong qui révèle aussi les dessous d'une organisation s'occupant du dopage de l'équipe. Depuis, régulièrement, des cyclistes sont pris et déchus de leur(s) titre(s) pour dopage.
- Plus récemment, nous avons été confrontés à un fait similaire aux sœurs PRESS. En effet, depuis le 8 mai 2019, la fédération internationale d'athlétisme (IAAF) impose une nouvelle règle aux athlètes femmes hyper androgène. Si elles veulent continuer à concourir dans les compétitions féminines, elles doivent suivre un traitement hormonal afin d'abaisser leur taux de testostérone, une sorte de dopage à l'envers pour réduire leurs performances. Le cas le plus emblématique est celui de la coureuse sud-africaine Caster Semenya, dont la féminité est mise en doute depuis dix ans.

Il est important, ici, de bien noter que ce type de problème pointe aussi l'infime frontière entre dopage et non dopage, notamment lorsque le genre masculin/féminin est impliqué.

Bien que les pratiques dopantes soient très souvent associés aux sports individuels, il ne faut pas croire que les sports collectifs échappent au dopage. En effet, au niveau du football, le scandale de la Juventus de Turin entre 1994 et 1998 est bien là pour nous le rappeler.

Le problème dans le dopage, et surtout dans la lutte antidopage, est la loi du silence qui régit ces pratiques. En effet, Mr Bernard Lapasset, alors président de l'international rugby board (IRB) disait lors de son audition au sénat du mercredi 17 avril 2013, « le dopage constitue un sujet tabou entre fédérations. Il ne fait jamais l'objet de débats au CNOSF (Comité national olympique et sportif français)¹. ».

Cette petite introduction sur quelques épisodes de l'histoire du dopage durant le siècle passé nous permet de comprendre la place importante du dopage dans tous les sports, et à tous les niveaux, amateurs et professionnels, économiques et sportifs. L'importance du dopage à tous ces niveaux, fait que les hautes instances du sport ont du mal à maîtriser les pratiques dopantes. Les différents exemples donnés précédemment montrent bien la présence permanente du dopage dans le monde du sport professionnel. Bien que nous puissions penser que la pression est moindre dans le monde amateur, il n'en est rien. Cette pression de résultats, mais aussi, très souvent, la méconnaissance des produits dopants (les amateurs ne sont pas aussi bien entourés médicalement par le corps soignant que les professionnels), font que le dopage est une réalité navrante présente aussi dans le monde amateur. De plus, l'arrivée massive des achats en ligne sur internet, où l'on peut se procurer aisément bon nombre de produits, n'a pas aidé à mieux contrôler cette situation. C'est pourquoi, dans cette thèse, nous nous appuierons davantage sur le sportif amateur, moins informé et/ou éduqué sur les risques du dopage et les méfaits de cette pratique pour sa santé, et pour l'image de son sport. En effet, l'intérêt est de s'appuyer ici sur des produits que l'on peut trouver en officine, car cela nous concerne directement en tant que professionnels de santé.

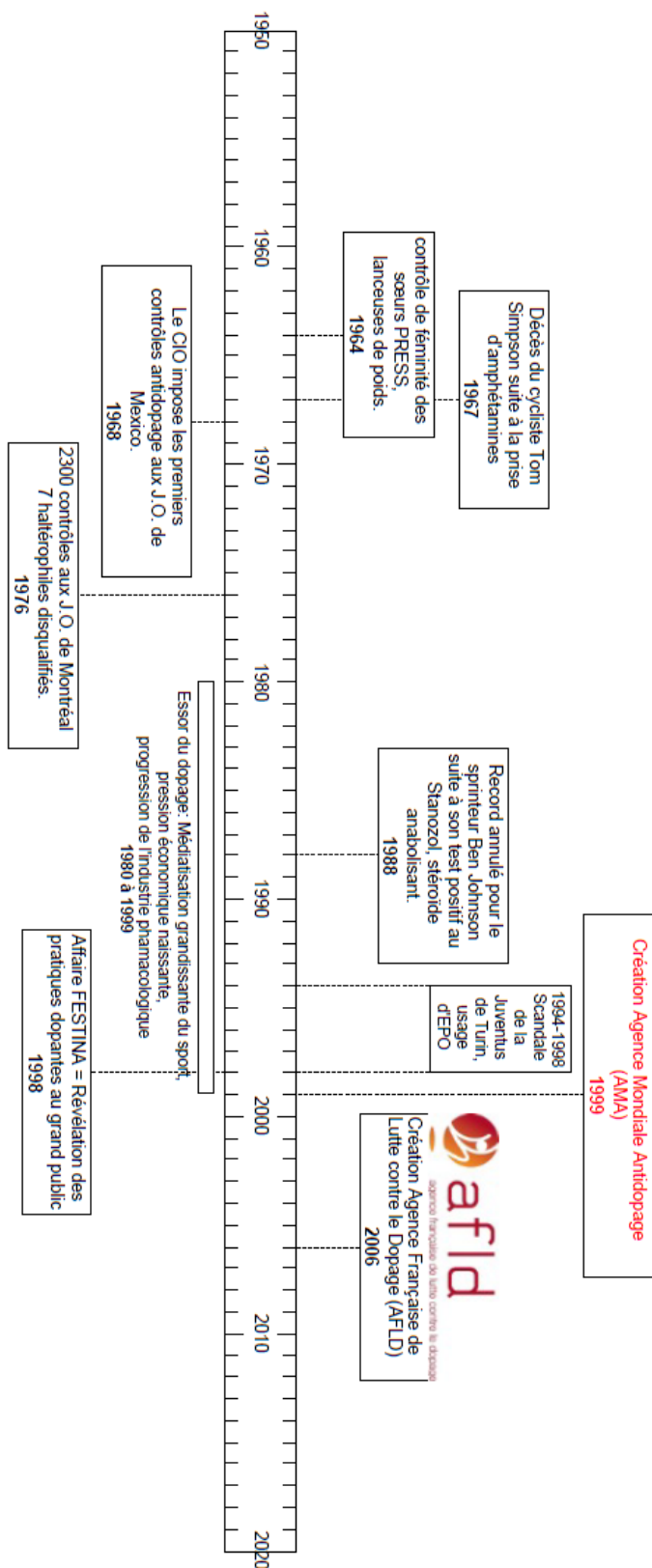


Figure 1 Frise Chronologique sur l'histoire du Dopage

Cette frise chronologique nous donne quelques dates marquantes du dopage dans le monde du sport de 1950 à la création de l'AFLD en 2006.

I.2. Définitions

Dans cette partie, nous nous intéresserons à deux termes, le dopage, et les conduites dopantes.

I.2.1 Le dopage

Il n'existe pas une définition unique du dopage, et ceci est dû aux multiples aspects que ce terme englobe (sanitaire, éthique et juridique).

Le terme « dopage » ne s'applique qu'aux sportifs. Par sportif, on entend tout individu qui prépare ou participe à une manifestation sportive organisée par une fédération agréée ou pour une manifestation sportive internationale. Ainsi, cela englobe également les sportifs amateurs, à partir du moment où ils s'inscrivent à une manifestation (on pense notamment à tous les marathoniens amateurs). Nous verrons une explication sur les différents niveaux sportifs plus tard (I.4 Le sportif amateur et les non-licenciés, p16).

En France, on considère comme dopage, les violations aux règles du code du sport français, énoncées dans l'article L232-9 :

- La possession hors et/ou en compétition, sans justification acceptable, d'une ou plusieurs substances ou méthodes interdites en compétition figurant sur la liste des produits interdits mise à jour chaque année par l'agence mondiale antidopage (AMA). Cette liste sera détaillée dans la partie II.1 Liste des substances interdites (p23)
- De faire usage ou de tenter de faire usage d'une ou de plusieurs substances et méthodes figurant sur la liste de l'AMA énoncée précédemment.

Il est important de noter que ces interdictions ne s'appliquent pas aux substances et méthodes pour lesquelles le sportif dispose d'une autorisation d'usage à des fins thérapeutiques (AUT). On expliquera au chapitre I.5.1 L'autorisation d'usage à des fins thérapeutiques (AUT) (p18) ce qu'est une AUT et qui est chargé de la délivrer.

Ces quelques règles sont donc présentes dans le code du sport, mais cette définition du dopage reste insuffisante et s'impose plutôt comme un cadre facilement exploitable pour éviter ce qui est pénalement interdit de faire.

L'agence mondiale antidopage (AMA) et le comité international olympique (CIO) publient pour chaque jeux olympiques un document sur les règles antidopage. Les JO 2020 ayant été annulés, je m'appuie ici sur celles des jeux de Rio de Janeiro (Brésil) en 2016. On y retrouve alors les pratiques considérées comme des violations des règles antidopages :

- Présence d'une substance interdite, de ses métabolites ou de ses marqueurs dans un échantillon fourni par un athlète
- Usage ou tentative d'usage par un athlète d'une substance interdite ou d'une méthode interdite
- Se soustraire au prélèvement d'un échantillon, refuser le prélèvement d'un échantillon ou ne pas se soumettre au prélèvement d'un échantillon
- Manquements aux obligations en matière de localisation
- Falsification ou tentative de falsification de tout élément du contrôle du dopage
- Possession d'une substance ou méthode interdite
- Trafic ou tentative de trafic d'une substance ou méthode interdite
- Administration ou tentative d'administration à un athlète en compétition d'une substance interdite ou d'une méthode interdite, ou administration ou tentative d'administration à un athlète hors compétition d'une substance interdite ou d'une méthode interdite hors compétition
- Complicité
- Association interdite.

Toutes ces règles nous laissent comprendre que certains sportifs ne seront pas forcément les seuls acteurs de leur propre dopage. En effet, seul le sportif sera accusé de dopage, mais il peut y être entraîné par une tierce personne de son entourage. Lors d'un contrôle, la positivité peut entraîner des sanctions immédiates sans qu'il soit nécessaire de prouver l'intention de dopage de ce dernier. Chacun est responsable de son corps. Cela nous amène à définir ce qu'est une conduite dopante.

I.2.2 Les conduites dopantes

Cela fait écho à la définition du dopage mais s'étend au besoin de surmonter un obstacle réel ou supposé. Ce dernier peut être un examen, un entretien d'embauche, un travail difficile, etc... et, bien-sûr, une épreuve sportive. Cette notion est donc différente de celle de « dopage » par le public qu'elle touche (pas seulement les sportifs), et par la nature des produits consommés (vitamines, phytothérapie, médicaments...), qui ne sont pas uniquement des substances interdites. Un étudiant qui prendrait des vitamines une veille d'examen pour réviser tard le soir rentre dans la définition de conduite dopante.

Si on reste dans le cadre qui nous intéresse, le sport, une conduite dopante n'est pas interdite pour un sportif, du moment qu'il ne consomme pas de produits interdits par l'AMA.

I.3. Les risques liés au Dopage

I.3.1 Pour l'éthique

Le dopage met à mal les valeurs fondamentales du sport :

- Le courage
- L'honnêteté
- L'exemplarité
- Le respect des règles et des autres...

Il en est de même pour la crédibilité des sportifs.

De ce fait, cela porte préjudice à ce qui est censé être l'école de la vie pour les jeunes.

I.3.2 Pour la santé

Le dopage, et ce qu'il implique, expose le sportif non seulement aux risques de sanctions mais aussi, et avant tout, aux effets néfastes que les substances interdites peuvent avoir sur la santé, effets aigus ou chroniques parfois même mortels. Outre les importantes atteintes somatiques (cœur, rein, muscles, foie etc...) auxquelles on pense systématiquement, une majorité de ces substances peuvent être responsables de modifications du comportement, de pharmacodépendance, voire même de syndrome de sevrage. En effet, le dopage peut être assimilé à une addiction lorsque le sportif ressent le besoin d'en user afin de maintenir un niveau de performance sur la durée par exemple. Plusieurs causes sont possibles pour expliquer le recours au dopage :

- La recherche de performance, qui est stimulée par la pression de sélection dans les sports les plus médiatisés et pratiqués (foot, tennis, cyclisme). Les records sont de plus en plus difficiles à battre et le public de plus en plus exigeant. Sans oublier les sponsors, qui souhaitent afficher leur marque au sommet de la performance...
- Quelques fois, il est presque indispensable pour l'athlète d'avoir recours à des méthodes pour surmonter la charge colossale d'entraînement qui lui est donnée
- On retrouve également la pression parfois très pesante, de l'entourage, que ce soit la famille, ou les amis.

Si on se fie aux 11 critères diagnostics du DSM-V de l'American Psychiatric Association, on peut s'imaginer que le dopage peut rapidement devenir une addiction.

Les 11 Critères diagnostics du DSM-V de l'American Psychiatric Association

- Besoin impérieux et irrépressible de consommer la substance ou de jouer (craving)
- Perte de contrôle sur la quantité et le temps dédié à la prise de substance ou au jeu
- Beaucoup de temps consacré à la recherche de substances ou au jeu
- Augmentation de la tolérance au produit addictif
- Présence d'un syndrome de sevrage, c'est-à-dire de l'ensemble des symptômes provoqués par l'arrêt brutal de la consommation ou du jeu
- Incapacité de remplir des obligations importantes
- Usage même lorsqu'il y a un risque physique
- Problèmes personnels ou sociaux
- Désir ou efforts persistants pour diminuer les doses ou l'activité
- Activités réduites au profit de la consommation ou du jeu
- Poursuite de la consommation malgré les dégâts physiques ou psychologiques

En fonction du nombre de critères présents chez le sportif, l'addiction peut être classée comme il suit :

- Présence de 2 à 3 critères : addiction faible
- Présence de 4 à 5 critères : addiction modérée
- Présence de 6 critères ou plus : addiction sévère

I.4. Le sportif amateur et les non-licenciés

Toute personne pratiquant un sport, quel qu'il soit, est considéré comme sportif.

I.4.1 Qu'est-ce qu'un sportif amateur ?

Il s'agit d'un sportif, licencié ou non, n'étant ni professionnel, ni de haut niveau.

Sportif professionnel : participant à des compétitions professionnelles, étant salarié d'un club ou vivant des revenus de son sport, par des sponsors ou des récompenses de compétitions.

Sportif de haut niveau : sportif inscrit sur la liste des sportifs de haut niveau publiée par le ministère chargé des sports.

Les sportifs amateurs sont de plus en plus nombreux, et représentent la majorité des sportifs en France. On se rend compte depuis quelques années que le dopage n'est pas réservé aux sportifs professionnels. On le retrouve de plus en plus chez les amateurs, les non-licenciés, notamment chez les jeunes. Malheureusement, les non-licenciés se dopant ne seront jamais contrôlés et donc ne subissent pas la pression de l'interdiction tant qu'ils ne concourent pas dans des manifestations officielles. Cela peut donc être un risque supplémentaire, et le manque d'information et/ou d'éducation sur ces pratiques peut mener à du dopage à usage récréatif. Ainsi, on peut retrouver le témoignage de Jean-Pierre Verdy lors de l'audition du Sénat du 27 mars 2013 : « les amateurs sont libres (...) Ce qui se passe chez les amateurs est très grave. Les produits utilisés sont les mêmes que chez les professionnels, mais ils le sont de manière anarchique et en quantité impressionnante ». Il donne l'exemple de parents injectant de l'EPO en quantités deux à trois fois plus importantes que lors du dopage de professionnels.

Ces pratiques sont le résultat d'un manque de prévention pertinente et massive, impliquant les secteurs éducatifs et médiatiques. Le pharmacien, en tant qu'acteur de santé publique, trouve lui aussi sa place dans cette prévention, ce sera notre troisième partie (III Prévention et rôle des pharmaciens d'officine, p57).

I.4.2 La place du dopage dans le sport amateur

Le dopage est encore aujourd'hui un sujet tabou mais qui, depuis quelques années, touche les amateurs à des taux de plus en plus inquiétants. Selon l'actualité, lors du reportage de juillet 2020 sur la première chaîne publique de France², on constate que, parmi les 34 millions de sportifs amateurs que la France compterait aujourd'hui, les estimations des autorités évaluent entre 900 000 et 2,7 millions le nombre de pratiquants fautifs de dopage.

En contrepartie, comme expliqué dans le chapitre I.5.2 Les contrôles, p20I.5.2, les contrôles restent faibles pour cette catégorie de sportifs. Le documentaire nous fait part du fléau qu'est le dopage et de l'addiction très rapide que cela peut engendrer (I.3.2 Pour la santé, p14). En effet, il est question de sportifs de toutes disciplines confondues, de plus en plus jeunes. Les sports de salle, la musculation en particulier, représentent les disciplines parmi les plus touchées, et qui ne sont malheureusement que très peu contrôlées à l'heure actuelle avec seulement 0,38% des prélèvements totaux (Tableau 1).

Tableau 1 Répartition par sports des prélèvements réalisés en 2019

Ce tableau 1 est intéressant pour se rendre compte que certains sports peu contrôlés (force athlétique, kick boxing, culturisme...) ont des taux de RAA/prélèvements très élevés. Ces chiffres, qui témoignent de la situation actuelle, montrent que l'absence de contrôles permet très certainement à certains sportifs de prendre des produits dopants.

Sports	Nombre de prélèvements	Nombre de RAA	RAA/prélèvements (%)	Prélèvement/total prélèvements (%)
ATHLETISME	1274	10	0,78%	16,12%
CYCLISME	1118	9	0,81%	14,14%
RUGBY UNION (XV, VII)	960	11	1,15%	12,15%
FOOTBALL	870	2	0,23%	11,01%
BASKETBALL	307	2	0,65%	3,88%
HANDBALL	302	2	0,66%	3,82%
RUGBY LEAGUE (XIII)	188	3	1,60%	2,38%
FORCE ATHLETIQUE	130	5	3,85%	1,64%
KICK BOXING	99	7	7,07%	1,25%
KARATE	56	2	3,57%	0,71%
CULTURISME	30	2	6,67%	0,38%
AUTRES (48 DISCIPLINES)	2075	10		26%
TOTAL	7904	65		

Cette augmentation de cas de dopage dans le monde du sport amateur est en corrélation avec le succès que rencontrent de nouvelles disciplines telles que le cross fit... mais aussi par l'essor des réseaux sociaux et de la pression sociale sur les résultats et le physique de chacun, très impactant chez les jeunes, notamment. Il est donc question, pour beaucoup, de l'utilisation de produits illégaux commandés par internet et issus de trafics, et non pas tellement de dopage par médicaments d'officine.

Dans la deuxième partie de cette thèse (II Médicaments liés au dopage, p23), nous verrons la classification des produits dopants, puis détaillerons une molécule en accès direct et pouvant être préjudiciable lors d'un contrôle, ainsi que d'une autre sur ordonnance, en détaillant leur mode d'action, leurs effets dopants, et les effets néfastes qui peuvent en découler.

Il est évident que les produits issus du trafic ne sont pas à notre portée. En revanche, il en sera tout de même question dans la troisième partie (III Prévention et rôle des pharmaciens d'officine, p55), lorsque nous aborderons notre rôle de prévention et les moyens à notre disposition.

I.5. L'agence française de lutte contre le dopage (AFLD) et ses missions³

L'agence française de lutte contre le dopage en 2019, ce sont 7904 prélèvements recueillis et analysés, lors de contrôles réalisés par 180 préleveurs formés, agréés et assermentés. Ce sont aussi 55 interventions de prévention (information et sensibilisation) auprès des sportifs et de leur encadrement, de médecins et d'étudiants. Ce sont aussi eux qui sont chargés de délivrer les AUT.

I.5.1 L'autorisation d'usage à des fins thérapeutiques (AUT)

Les AUT permettent à un sportif dont l'état de santé justifie le recours à un traitement médical comprenant une ou plusieurs substances ou méthodes interdites, de pouvoir en user sans risquer des sanctions disciplinaires ou pénales à son encontre.

Ces AUT sont délivrées par l'AFLD dans le cadre d'une manifestation sportive. Elles sont accordées si tous les critères de l'article D.232-72 du code du sport sont remplis :

- L'état pathologique aigu ou chronique du sportif justifie l'administration de la substance interdite
- Cet état n'est pas la conséquence d'une pratique antérieure de dopage
- Le traitement n'améliore pas les performances du sportif par rapport à un retour à son état de santé « normal »
- Il n'existe pas d'alternative thérapeutique (ne contenant pas de substances interdites) pour traiter ladite pathologie.

Malheureusement, la procédure d'AUT est encore trop méconnue ou mal comprise, et nombre de sportifs croient encore en une légende tenace selon laquelle un certificat ou une simple ordonnance de médecin suffit à expliquer la prise d'un produit interdit par la loi. Pour mieux comprendre cette incompréhension, voici quelques chiffres du bilan des demandes d'AUT faites à l'AFLD en 2019.

Au niveau Infranational (qui rassemble les sportifs amateurs prenant part à des compétitions au niveau local), l'agence a reçu pas moins de 164 demandes d'AUT, dont 90 n'ont pas donné lieu à prononciation et ont été abandonnées. Sur les 74 restantes, 57 ont mené à une décision d'accord, les 17 autres ont été négatives (Tableau 2).

Tableau 2 Répartition des demandes d'AUT reçues en 2019³

Cette répartition nous expose bien la place des sportifs amateurs (niveau infranational) dans les demandes d'AUT. En effet, comme observé dans le tableau 2, les demandes d'AUT sont majoritairement faites par des amateurs puisque cela représente 73% des demandes d'AUT.

AUT	225
AUT-SPORTIFS DE NIVEAU INFRANATIONAL	164
AUT-SPORTIFS DE NIVEAU NATIONAL	58
AUT-SPORTIFS DE NIVEAU INTERNATIONAL	3
DEMANDES NON JUSTIFIEES	45
TOTAL DES DEMANDES	270

Parmi ces demandes, les glucocorticoïdes (traitement des pathologies de l'appareil respiratoire, des maladies endocriniennes ou de l'appareil locomoteur) représentent 39,9% du total, suivi des modulateurs hormonaux et métaboliques 18,1% (principalement liés au diabète de type 1), les stimulants 16,2% et le reste suit (Tableau 3). On retrouvera la classification des substances interdites dans la partie II.1 Liste des substances interdites(p23).

Tableau 3 Répartition par classes de substances à l'origine des demandes d'AUT reçues en 2019³

Cette répartition montre bien que les glucocorticoïdes sont les principales substances qui font une demande d'AUT. Les glucocorticoïdes sont donc prescrits chez de nombreux sportifs, afin de traiter des pathologies traumatiques et atopiques.

Classes de substances	%	Niveau d'interdiction
S9. Glucocorticoïdes	39,9%	En compétition
S4. Modulateurs hormonaux et métaboliques	18,1%	En permanence
S6. Stimulants	16,2%	En compétition
S3. Bêta-2 agonistes	6,9%	En permanence
S5. Diurétiques et agents masquants	6,9%	En permanence
S1. Agents anabolisants	4,6%	En permanence
S2 Hormones peptidiques	3,2%	En permanence
P1. Bêtabloquants	2,8%	Dans certains sports
S7. Narcotiques	1,4%	En compétition

I.5.2 Les contrôles

I.5.2.1 Etat actuel dans le sport français.

En 2019, l'AFLD a revu sa méthode de contrôle en suivant les directives de l'AMA, dirigée davantage vers les sportifs de niveau national et international, au détriment des amateurs qu'elle laisse encore un peu plus de côté, malgré l'augmentation des missions de prévention. Les chiffres liés à ces contrôles permettent de se faire une idée de l'état actuel du dopage dans le sport français.

Tableau 4 Répartition des contrôles par catégorie de sportifs

La répartition des contrôles par catégorie de sport du tableau 4 montre bien que les contrôles au niveau infranational sont surtout concentrés sur les sportifs en compétition. Ce qui peut laisser de la place au dopage chez les sportifs hors compétition.

	Hors compétition	En compétition	Total
Sportifs de niveau national et international	3224	1483	4707 59,6%
Sportifs de niveau infranational	812	2385	3197 40,4%
Total	4036 51%	3868 49%	7904

On va s'intéresser maintenant à la répartition par sport des prélèvements réalisés en 2019. On remarque dans le Tableau 1, p17 que certaines disciplines sont bien plus contrôlées que d'autres. En effet, l'athlétisme, le cyclisme, le rugby union et le football représentent 53,42% des prélèvements sur les 59 disciplines contrôlées en 2019.

Pourtant, parmi les 34 millions de sportifs que compte la France, nous pouvons voir sur la Figure 2, qui nous décrit les sports pratiqués par les français en 2018, que ce ne sont pas les sports les plus pratiqués, comme la marche et la course, mais les plus médiatisés qui sont les plus contrôlés.

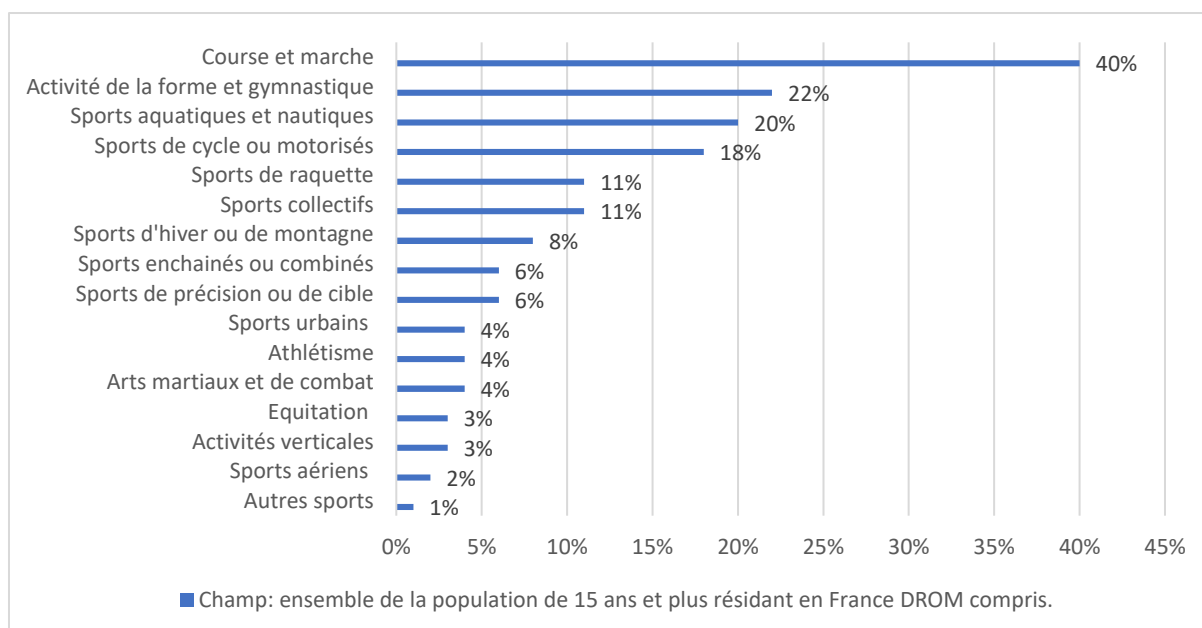


Figure 2 Proportion de personnes ayant pratiqué au moins une des activités de ces différents univers au cours des douze derniers mois⁴

Cette figure 2 nous indique les sports les plus pratiqués par les français, et mis en parallèle avec le Tableau 1, cela permet de démontrer le déséquilibre entre la pratique sportive et les taux de contrôles chez les amateurs.

Il est intéressant de regarder la proportion de sportifs de niveau infranational ayant des résultats anormaux (RAA) parmi les données (Figure 3Tableau 3). On se rend compte que ces sportifs amateurs représentent une grande partie des résultats d'analyse anormaux (RAA). Ces résultats illustrent bien le taux de dopage dans le sport infranational, dit amateur. Ce sont ces personnes-là que nous pouvons aider, en tant que pharmaciens d'officine, et ainsi leur éviter ce genre de pratique, par le biais de notre rôle d'acteur en santé publique, par la prévention et autres moyens qui seront détaillés dans la troisième partie (III Prévention et rôle des pharmaciens d'officine, p55).

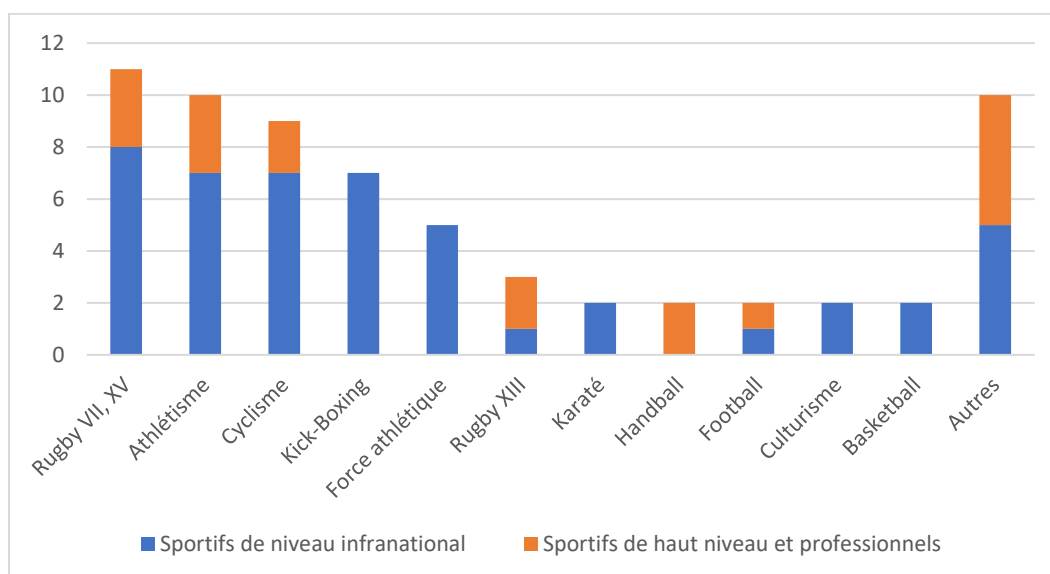


Figure 3 Répartition par sport du nombre de RAA constatés en 2019 selon le niveau des sportifs

Cette répartition montre bien que les sportifs de niveau infranational sont les plus touchés par les RAA.

1.5.2.2 Déroulement d'un contrôle

Le protocole du contrôle suit rigoureusement les règles en vigueur au niveau mondial, délivrées par l'AMA. Dans un premier temps, un agent de contrôle du dopage (ACD) est mandaté pour suivre le processus de contrôle du dopage, qui se déroule en 5 étapes :

- La sélection des sportifs : elle peut avoir lieu en compétition et hors compétition. Dans le premier cas, cela peut se faire par tirage au sort, selon le classement ou de façon ciblée (doutes sur le caractère naturel des performances de l'athlète). Dans l'autre cas (hors compétition), les contrôles peuvent avoir lieu à tout moment, n'importe où et sans préavis. A partir du moment où un sportif est inscrit dans un groupe cible soumis à des contrôles, il doit fournir des informations sur sa localisation géographique. Le contrôle peut avoir lieu sur le lieu d'entraînement, à domicile ou encore dans tout endroit propice.
- La notification des sportifs : elle est identique que ce soit en et hors compétition. En effet, un ACD présente sa certification et sera au côté du sportif durant toute la procédure. Il explique les droits et responsabilités au sportif ciblé pour le contrôle. Il lui fait ensuite signer un formulaire. Une fois la notification actée, l'athlète se rend immédiatement au poste de contrôle du dopage (sauf délai exceptionnel, si remise de médailles par exemple).
- La collecte des échantillons : le sportif doit fournir un ou plusieurs échantillons de sang, d'urine ou les deux. L'ACD (du même sexe) sera là lorsque l'athlète remplira l'échantillon d'urine afin d'assurer sa fiabilité. Cet échantillon servira à remplir des flacons A et B, scellés par le sportif lui-même, qui sera le seul à manier les échantillons durant tout le processus (sauf cas particulier). Enfin, le sportif relit et signe le formulaire de contrôle qui sera remis de manière anonyme, au même titre que les échantillons, à un laboratoire accrédité par l'AMA.
- L'analyse des échantillons : le flacon A est analysé dès son arrivée au laboratoire, tandis que le flacon B sera conservé en sécurité. Si un RAA est trouvé dans l'échantillon A, le flacon B sera analysé pour confirmer ce résultat.
- La gestion des résultats : le laboratoire fait parvenir les résultats à une organisation antidopage responsable de cette gestion, et une copie est envoyée à l'AMA. Si le résultat d'analyse est anormal, le sportif possède des droits, notamment celui d'assister à l'analyse de l'échantillon B, ou d'avoir une audience auprès des instances ou encore de faire appel.

Le dopage reste donc de nos jours un problème malgré les efforts faits dans la lutte antidopage qui a très souvent un petit temps de retard. Le processus de contrôle est un élément essentiel de dissuasion dans le monde sportif. Malheureusement ceci est surtout appliqué aux sportifs de haut niveau ou professionnels. De ce fait, le monde amateur est un peu livré à lui-même. On voit ici, une fois de plus, que le pharmacien peut être un interlocuteur privilégié pour « démasquer » les sportifs qui se dopent de manière volontaire ou non, comme nous le verrons dans la partie III Prévention et rôle des pharmaciens d'officine, p55.

Pour remplir ce rôle, il est capital pour le pharmacien de connaître les médicaments qui sont sur les listes de produits dopants, dont nous parlons dès la prochaine partie ci-dessous.

II. Médicaments liés au dopage

II.1. Liste des substances interdites

Chaque année, l'AMA met en ligne une liste des substances et méthodes interdites. Pour réaliser cette liste, les critères pris en considération pour l'inscription d'une substance ou méthode sur la liste d'interdiction sont les suivants :

- Soit deux des trois critères suivants sont remplis :
 - Avoir le potentiel d'améliorer la performance sportive
 - Présenter un risque réel ou potentiel pour la santé du sportif
 - Être contraire à l'esprit sportif.
- Soit la substance, ou la méthode, a la faculté de masquer l'usage d'autres substances ou méthodes interdites.

Cette liste pouvant être difficilement exhaustive, les molécules de structure chimique similaire ou possédant un ou des effets biologiques similaires aux substances citées dans la liste sont également concernées par l'interdiction. Cette liste se découpe en plusieurs parties (Annexe 1, page 67), que nous allons expliquer et développer ci-après.

II.1.1 Substances interdites en permanence

Ces substances sont interdites tout au long de l'année que le sportif soit en compétition ou hors compétition. Ces substances sont classées comme il suit :

- S0 : Ce sont des substances non approuvées. Il s'agit de toutes substances pharmacologiques non listées ci-dessous et n'étant pas, à l'heure actuelle, autorisée chez l'homme par les autorités compétentes. On parle ici des produits en cours de développement ou d'essai, ainsi que des médicaments à usage vétérinaire.
- S1 : Ce sont les agents anabolisants représentés, en grande majorité, par les stéroïdes anabolisants androgènes (SAA), parmi lesquels nous trouvons la testostérone ainsi que d'autres agents que vous pouvez retrouver dans l'Annexe 1.
 - Indications thérapeutiques : traitement de l'hypogonadisme mâle, du retard de croissance, de l'ostéoporose, des anémies, du cancer du sein et pour les réparations tissulaires
 - Objectifs recherchés dans le cadre du dopage : accroissement de la masse musculaire, amélioration de l'endurance et de la combativité, ainsi que la diminution de la sensation de fatigue et/ou de douleur
 - Effets indésirables : ils sont nombreux, avec des troubles du comportement (notamment l'agressivité), une dépendance, comme retranscrit dans les témoignages évoqués précédemment (p 17). Il est très difficile pour les sportifs

ayant essayé ces produits de s'en passer par la suite, tant l'apport de ces produits est important en termes de puissance et donc de progression dans des sports tels que la musculation. Ces effets offrent de l'assurance et de la confiance aux sportifs, qui se retrouvent alors dans une forme de dépendance mentale

- En chiffres³ : les anabolisants ont représenté 4,6% des demandes d'AUT en 2019 (Tableau 3), et 24 RAA sur les 88 (soit 27%) enregistrés cette même année. Ils comptent parmi les substances dopantes les plus retrouvées. Malheureusement, hormis par la prévention, le rôle du pharmacien d'officine ne permet pas d'éviter la vente de ces produits, issus, pour la plupart, de trafic par internet
 - Sports concernés : Les sports de force et de combat, tels que l'haltérophilie et la boxe, mais aussi les disciplines d'endurance, telles que le cyclisme et le ski de fond, sont donc particulièrement concernés. Mais l'utilisation abusive la plus rencontrée est dans le domaine du bodybuilding.
- S2 : Cette catégorie comprend les hormones peptidiques, les facteurs de croissance, les substances apparentées et mimétiques. On trouve aussi les plus tristement célèbres érythropoïétines (EPO), ainsi que les hormones de croissance (GH) et bien d'autres listés dans l'Annexe 1. On va séparer l'EPO et les GH dans cette catégorie S2, car même s'ils appartiennent à la même classe, ils sont différents par leurs indications et effets :
 - EPO
 - Indications thérapeutiques : traitement de l'insuffisance rénale ou de certains types d'anémies sévères
 - Objectifs recherchés dans le cadre du dopage : améliorer l'endurance par le renforcement des capacités aérobies. L'EPO est une hormone peptidique produite naturellement par le corps humain. Elle est sécrétée par les reins et agit sur la moelle osseuse pour stimuler la production de globules rouges. Un accroissement du nombre de globules rouges augmente la quantité d'oxygène que le sang peut transporter vers les muscles. Un tel accroissement peut également améliorer la capacité du corps humain pour la régulation de l'acide lactique. L'acide lactique est libéré lorsque le manque d'oxygène dans le muscle se fait sentir et que la voie anaérobie est empruntée pour produire de l'énergie à partir du glucose. Or, cet acide est à l'origine, ensuite, de douleurs nerveuses et de crampes, que nous avons tous rencontrées. D'où l'intérêt de l'EPO, qui par l'accroissement de l'oxygénation musculaire, permet d'éviter, ou du moins de limiter ce phénomène
 - Effets indésirables : ils sont nombreux, avec des risques d'accidents thromboemboliques (par augmentation de la viscosité sanguine), ou mener à l'arrêt cardiaque, des syndromes d'intolérance (fièvre, frissons, fatigue intense, douleurs dans les muscles et articulations), du diabète, des cancers.

- GH

- Indications thérapeutiques : traitement du nanisme
- Objectifs recherchés dans le cadre du dopage : le développement de la masse musculaire, l'augmentation de la résistance à la fatigue et à la douleur, dans le but d'accroître la charge de travail. Les GH potentialisent les effets des stéroïdes anabolisants
- Effets indésirables : hypertrophie des organes, cardiomyopathie, insuffisance cardiaque, hypertension artérielle. Des risques métaboliques avec de l'insulinorésistance d'où découle une hyperglycémie, ainsi que des perturbations lipidiques. On peut y trouver également des douleurs tendino-musculaires et une déformation osseuse menant à une arthrose.
- En chiffres : cette classe S2 représente 6 RAA en 2019, et 3,2% des demandes d'AUT cette même année.
- Sports concernés : Tous les sports, sans exception, sont concernés, notamment tous les sports des JO pour lesquels le docteur Jacques Rogge, président du comité international olympique, disait « détecter l'hormone de croissance est urgent pour permettre d'obtenir une médaille sans suspicion ».

L'EPO est interdite depuis le début des années 1990, et le test de détection a été introduit aux JO de Sydney en 2000. Il est depuis en constante évolution afin de contrer l'évolution du marché et des avancées dans le domaine pharmacologique. En effet, l'AMA suit de très près le développement de nouvelles EPO et EPO biosimilaires. Elles sont donc, pour la plupart, bien connues et détectables par les contrôles actuels. Un échantillon peut être conservé huit ans selon le délai de prescription stipulé par le code mondial antidopage, et ce, dans le but de pouvoir les examiner à nouveau avec des nouvelles techniques qui n'existaient pas les années précédentes. C'est ce qui s'est passée lors de l'affaire Armstrong au cours des années 2000, lorsque l'échantillon B avait été utilisé pour un nouvel examen avec des méthodes bien plus modernes que celles utilisées lors de l'examen de l'échantillon A en 1999.

Ces produits issus de la classe S2 correspondent à des substances naturellement présentes dans l'organisme. En conséquence, il est très difficile de déterminer précisément l'origine exogène ou endogène de ces substances, pour la plupart, issues du génie génétique. Cette classe S2 représente alors un véritable obstacle à la lutte antidopage et pousse l'AMA et les autres structures à évoluer sans cesse dans leurs méthodes de détection avec, notamment, la mise en service du passeport biologique du sportif (III.1 Les profils biologiques de l'AFLD, p55).

- S3 : Ce groupe comprend les bêta-2 agonistes sélectifs et non-sélectifs, y compris tous leurs isomères optiques. Parmi eux, on trouve le salbutamol (VENTOLINE ©), le formotérol et le salmétérol qui présentent des conditions particulières d'utilisation et de dosage :
 - Salbutamol inhalé : maximum 1600 µg par 24 heures, répartis en doses individuelles sans dépasser les 800 µg en 12h à partir de n'importe quelle prise
 - Formotérol inhalé : dose maximale délivrée de 54 µg par 24 heures
 - Salmétérol inhalé : dose maximale de 200 µg par 24 heures.

De ce fait, l'AMA a déterminé des concentrations urinaires considérées incohérentes avec une utilisation thérapeutique. Ces concentrations doivent être supérieures à 1000 ng/mL pour le salbutamol et supérieures à 40 ng/mL pour le formotérol. En revanche, aucun seuil urinaire n'a été attribué au salmétérol et les athlètes devraient se conformer au seuil de dosage thérapeutique conformément aux recommandations posologiques des fabricants (100 µg/jour). Ceci fournit clairement une opportunité pour un dosage supra-thérapeutique non réglementé⁵. Ces molécules sont donc catégorisées comme RAA, à moins que le sportif ne se soumette à une étude démontrant le contraire.

Ces seuils de détection urinaire particulièrement élevés (on le voit aussi pour les S9-glucocorticoïdes, quelle que soit leur nature à 30 ng/mL) conduisent les laboratoires d'analyse à ne pratiquement plus déclarer de RAA pour ces substances.

- Indications thérapeutiques : traitement de l'asthme par dilatation des bronches
- Objectifs recherchés dans le cadre du dopage : recherche d'endurance par l'amélioration de la fonction respiratoire et de résistance à la fatigue physique et la douleur pour augmenter la charge de travail. A des doses bien au-delà de celles utilisées en thérapeutique, cela peut mener à un effet anabolisant
- Effets indésirables : on relate des troubles cardiaques comme la tachycardie, ainsi que des tremblements ou maux de tête. Enfin, certains cas d'hépatotoxicité sont également cités dans différentes sources (AFLD, AMA, IRBMS)
- En chiffres : ces molécules représentent 6,9% des demandes d'AUT et seulement 1 RAA en 2019 (explicable par le seuil de détection urinaire trop élevé)
- Sports Concernés en majorité :
 - Ski de fond
 - Cyclisme
 - Sports utilisant la force musculaire.

- S4 : Cette catégorie comprend les modulateurs hormonaux et métaboliques.
 - Indications thérapeutiques :
 - Inhibiteurs d'aromatase et autres anti-œstrogènes : Ils sont utilisés dans le traitement du cancer du sein et du cancer de l'ovaire chez la femme ménopausée, donc la croissance de ce type de tumeurs nécessite des œstrogènes
 - Modulateurs métaboliques (insuline) : Ces modulateurs sont notamment utilisés dans le traitement du diabète
 - Objectifs recherchés dans le cadre du dopage :
 - Inhibiteurs d'aromatase et autres anti-œstrogènes : ils ne sont pas utilisés en premier lieu pour augmenter les performances, mais plutôt pour supprimer les effets secondaires indésirables d'un abus d'anabolisants. Chez l'homme, les stéroïdes anabolisants sont en partie transformés en œstrogènes (hormone sexuelle féminine). Ainsi, l'élévation du taux d'œstrogènes due à la prise d'anabolisants peut entraîner un développement anormal des glandes mammaires (gynécomastie) chez l'homme. Les anti-œstrogènes peuvent contrecarrer la transformation des anabolisants en œstrogène ou inhiber la stimulation de la croissance exercée sur les cellules par les œstrogènes
 - Insuline : on recherche le même effet que celui connu pour le traitement du diabète
 - Effets indésirables :
 - Inhibiteurs d'aromatase et autres anti-œstrogènes : phlébite, thrombose, troubles visuels, et chez la femme des bouffées de chaleur, saignements vaginaux et parfois un cancer de l'endomètre
 - Insuline : palpitations, agitation, tremblements voire diabète en cas d'utilisation abusive. Un mésusage peut mener au coma hypoglycémique avec des conséquences dramatiques en cas de lésions nerveuses entraînant de graves lésions cérébrales pouvant être mortelles
 - En chiffres : la classe S4 représente 18,1% des demandes d'AUT et 2 RAA en 2019
 - Sports concernés :
 - Inhibiteurs d'aromatase et autres anti-œstrogènes : Ce sont les mêmes sports que ceux concernés par la classe S1
 - Insuline : Elle est utilisée dans les sports d'endurance pour augmenter la mise en réserve du glycogène dans les muscles.

- S5 : Cette classe est constituée des diurétiques et agents masquant :
 - Indications thérapeutiques : ils sont utilisés pour le traitement des œdèmes, de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance cardiaque
 - Objectifs recherchés dans le cadre du dopage : L'objectif est la perte de poids rapide nécessaire dans certains sports en augmentant de manière massive l'excrétion d'eau, ainsi que la dilution des urines permettant de masquer les substances dopantes utilisées en association en modifiant le pH urinaire
 - Effets indésirables : Les risques sont des troubles rénaux et cardiaques, ainsi que l'apparition de crampes, une déshydratation, pouvant mener à une confusion avec notamment une instabilité mentale et/ou émotive
 - En chiffres : ils représentent 6,9% des AUT et 3 RAA en 2019
 - Sports concernés : cela est fonction de l'utilisation que l'on en fait :
 - Perte de poids rapide : dans les sports à catégorie de poids (boxe, lutte, judo, etc...)
 - Perte d'eau rapide (hors catégorie de poids) : par les bodybuilders pour assécher le corps avant la compétition afin d'accentuer la définition des muscles
 - Effet masquant : concerne toutes les disciplines sportives, avec toutefois quelques particularités si le diurétique est retrouvé dans l'échantillon en association avec les substances soumises à une dose seuil (formotérol, salbutamol, cathine, éphédrine, méthyléphédrine, et pseudo-éphédrine). En effet, dans ce cas, cela représente une RAA, sauf si une AUT est présentée pour le diurétique et la molécule incriminée. On reviendra là-dessus dans le chapitre II.3.3 PSE et dopage, page 42.

II.1.2 Substances interdites en compétition

- S6 : Cette classe renferme les stimulants. En effet, on y trouve une des molécules que nous allons détailler ensuite dans cette deuxième partie de texte, la pseudo-éphédrine (PSE). Nous allons quand même détailler, comme pour les autres classes (S1 à S5), dans les grandes lignes, les différents aspects liés aux molécules de cette famille.
 - Indications thérapeutiques : les Beta-sympathomimétiques tel que la pseudo-éphédrine sont souvent trouvés en association dans les traitements des rhumes. Ce sont des vasoconstricteurs utilisés comme décongestionnants
 - Objectifs recherchés dans le cadre du dopage : à des doses supérieures aux doses thérapeutiques (Tableau 8, page 45), ils ont un effet stimulant sur le système nerveux central, et permettent une amélioration de la concentration, de l'attention, de la confiance en soi, ainsi qu'une diminution de la sensation de fatigue permettant l'accroissement de la charge de travail. Plus rarement, ils sont utilisés pour diminuer l'appétit afin de répondre à une exigence de poids dans les sports à catégorie de poids. Ils n'assurent pas un apport énergétique direct mais se limitent à stimuler la libération d'énergie dans le corps
 - Effets indésirables : parmi les effets non souhaités, on trouve des troubles du rythme cardiaque, de l'hypertension et, au niveau nerveux, des troubles psycho-comportementaux (agitation, excitation, angoisses, insomnies...)
 - En chiffres : c'est 16,2% des demandes d'AUT et 13 RAA en 2019, ce qui est loin d'être anodin
 - Sports concernés : en majorité les sports d'endurance qui utilisent les réserves énergétiques corporelles.
- S7 : Ce groupe est constitué des narcotiques qui sont de puissants analgésiques appartenant à la famille des opioïdes.
 - Indications thérapeutiques : ils sont utilisés dans le traitement des douleurs chroniques ou aiguës, toujours sous un contrôle médical strict
 - Objectifs recherchés dans le cadre du dopage : Leur effet antalgique par l'augmentation du seuil de perception de la douleur et la diminution du temps de réaction entraînent alors une diminution de la perception de l'effort. Le relâchement musculaire est aussi recherché
 - Effets indésirables : La dépression respiratoire et la baisse du rythme cardiaque sont les plus retrouvées, associées à un risque de dépendance physique et psychologique. Il ne faut évidemment pas oublier les troubles comportementaux, la sédation ou l'excitation
 - En chiffres : c'est 1,4% des demandes d'AUT. Ce faible taux s'explique sûrement par le fait qu'ils sont interdits uniquement en compétition, et sont difficiles à expliquer par une AUT. Ce sont également 2 RAA en 2019.
 - Sports concernés : Le plus souvent, les sports de combats sont concernés pour atténuer les douleurs et augmenter la résistance à la douleur.

- S8 : Cette famille concerne les cannabinoïdes, c'est-à-dire le cannabis et ses dérivés.
 - Indications thérapeutiques : ils sont tout simplement non autorisés en France
 - Objectifs recherchés dans le cadre du dopage : cela peut-être la diminution du stress et l'euphorie
 - Effets indésirables : on a des troubles de l'apprentissage, des attaques psychotiques et surtout une dépendance physique
 - En chiffres : n'étant pas autorisés en France, il n'y a pas de demande d'AUT en France, mais elle a, tout de même, fait l'objet de 8 RAA en 2019
 - Sports concernés : la plupart du temps, ce sont les sports collectifs, quels qu'ils soient. En effet, la consommation de cannabis est un problème au niveau de la société et, pas uniquement, du sport. De ce fait, dans les sports collectifs, la pression du groupe peut mener à la consommation des membres. Il s'agit là d'un problème de santé publique qui n'est pas seulement lié au dopage.

- S9 : Cette classe est constituée des glucocorticoïdes lorsqu'ils sont administrés par voie orale, intraveineuse, intramusculaire ou rectale. Cette classe fera l'objet d'une étude approfondie plus loin dans cette thèse (II.4 Les glucocorticoïdes, p47)
 - Indications thérapeutiques : ils sont utilisés pour le traitement des maladies inflammatoires, pluridisciplinaire (maladies allergiques, rhumatismales, asthme, état inflammatoire aigu, eczéma, etc...)
 - Objectifs recherchés dans le cadre du dopage : les athlètes attendent de la cortisone qu'elle leur apporte une diminution de la fatigue et une augmentation de la résistance de par les effets anti-inflammatoires et antalgiques, ainsi qu'euphorisants
 - Effets indésirables : ils sont très nombreux et bien connus par le monde médical ; Fragilisation des tendons et des muscles avec risque de rupture et de claquage, fragilisation des os (fuite de calcium) avec un risque de fracture de fatigue, diminution des défenses immunitaires. Les effets secondaires d'une prise abusive chronique comprennent le diabète, un risque accru d'ulcère de l'estomac, une obésité abdominale ou encore des modifications psychiques
 - En chiffres : ils représentent le plus grand nombre de demandes d'AUT avec 39,9% du total, et également du nombre de RAA avec 28 cas relatés en 2019. Ce sont des produits très et trop utilisés
 - Sports concernés : aucune discipline n'échappe à son usage.

II.1.3 Substances interdites dans certains sports

- P1 : Ce groupe contient les bêtabloquants.
 - Indications thérapeutiques : ils sont utilisés pour le traitement de l'hypertension artérielle, ou en post infarctus du myocarde
 - Objectifs recherchés dans le cadre du dopage : en inhibant la voie des récepteurs activés par l'adrénaline et la noradrénaline, ils inhibent l'action des hormones de stress et, ainsi, abaissent le rythme cardiaque et diminuent les tremblements musculaires
 - Effets indésirables : ils sont nombreux et imposent donc un contrôle médical strict pour ces substances. Les plus rencontrés sont l'hypotension artérielle, l'hypoglycémie ou encore l'asthénie
 - En chiffres : ils n'ont fait l'objet d'aucun RAA en 2019 (sports peu contrôlés ou lutte efficace ?), mais font l'objet de 2,8% des demandes d'AUT
 - Sports concernés : il s'agit de sports d'adresse pour la plupart, ainsi que de sports nécessitant une concentration et un calme extrême comme indiqué dans l'Annexe 1, p67.

A cette longue liste de substances interdites s'ajoutent des méthodes classées M1 à M3 que nous ne détaillerons pas, mais que vous pouvez retrouver dans la liste des interdictions 2020⁶.

Cette première approche des produits dopants interdits nous permet de nous rendre compte du panel de substances disponibles, et de la difficulté de la tâche à laquelle font face chaque jour les institutions de lutte contre le dopage.

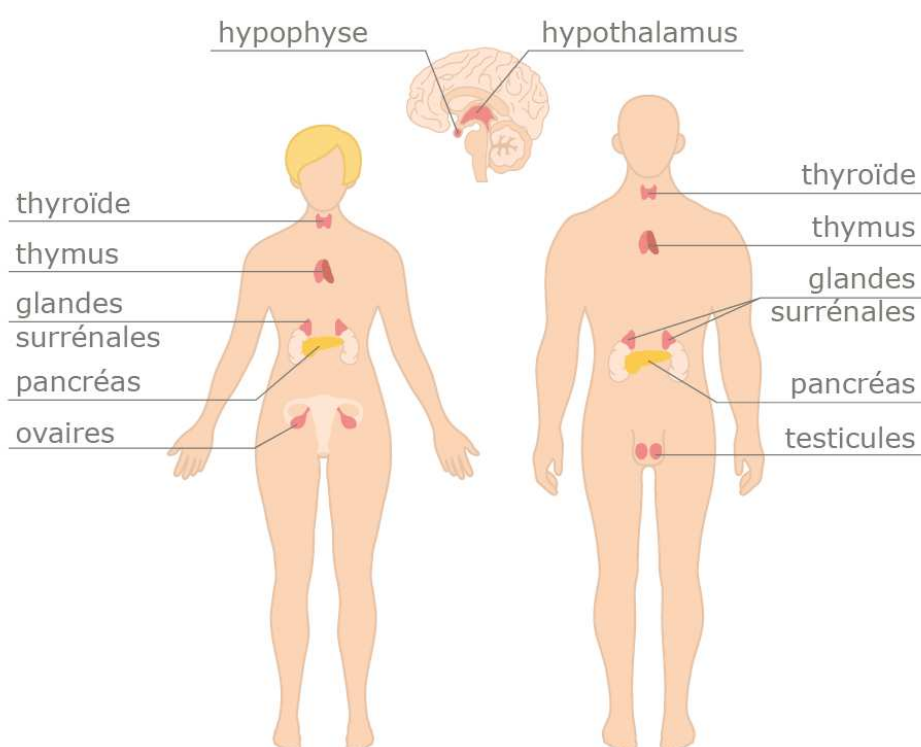
Nous allons maintenant nous intéresser plus particulièrement à la pseudo-éphédrine et aux glucocorticoïdes. Alors que la pseudo-éphédrine est un stimulant disponible en vente directe en officine, les glucocorticoïdes, comme beaucoup de médicaments d'officine, peuvent faire l'objet de la part du sportif d'une ordonnance falsifiée ou d'une rédaction complaisante par son médecin pour son obtention. Ces médicaments peuvent également faire l'objet d'un RAA chez des sportifs, notamment chez les sportifs amateurs car ils sont moins bien informés ou accompagnés, sans pour autant considérer qu'il y ait réellement une conduite dopante volontaire et/ou intéressée derrière.

II.2. Hormones et système endocrinien

Avant de parler des molécules incriminées dans le dopage, nous allons faire un rappel du système endocrinien et ses hormones, notamment la noradrénaline et les hormones corticosurrénales à l'origine de la formation de cortisol et cortisone.

II.2.1 Le système endocrinien

Ce système est composé de glandes endocrines, à savoir l'hypothalamus, l'hypophyse, la thyroïde, les parathyroïdes, le thymus, la surrénale, le pancréas, et les glandes sexuelles (ovaires chez la femme et testicules chez l'homme) (Figure 4).



7

Figure 4 Glandes endocrines⁸

Ce schéma nous permet de voir facilement les glandes du système endocrinien féminin et masculin. Ces glandes sécrètent des hormones qui sont libérées dans la circulation sanguine pour aller agir sur d'autres cellules.

Ces glandes endocrines sont sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire. En effet, on considère l'hypothalamus comme un centre nerveux contrôlant le système nerveux autonome. Sa liaison avec l'hypophyse lui permet de jouer le rôle de coordinateur entre le système nerveux et le système endocrinien. L'hypophyse, quant à elle, possède l'étiquette de glande endocrine maîtresse (Figure 5). Elle sécrète une dizaine d'hormones différentes qui agissent sur d'autres glandes endocrines, qui à leur tour sécrètent d'autres hormones. Chaque glande endocrine peut donc sécréter une ou plusieurs hormones.

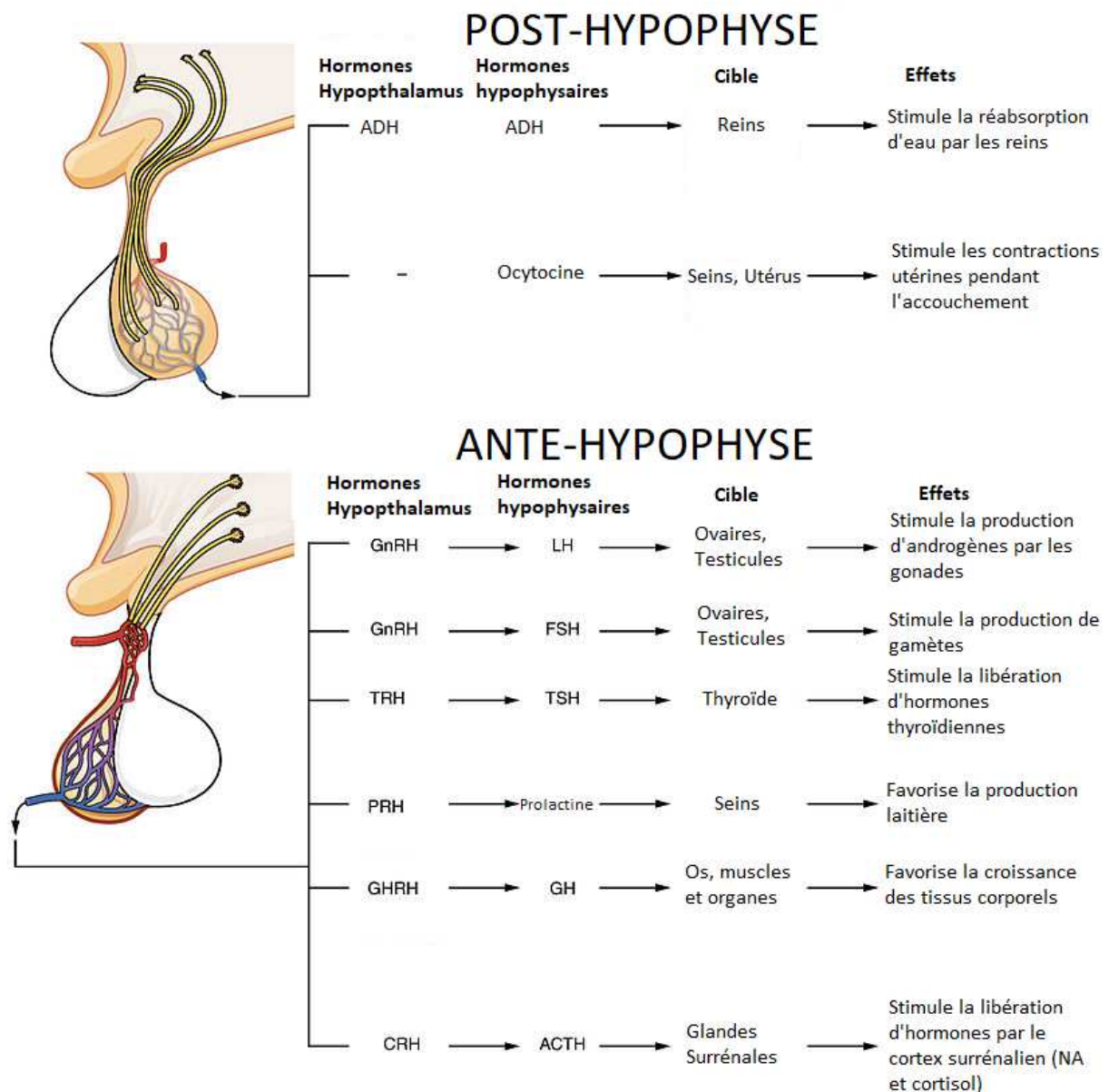


Figure 5 Le contrôle hormonal par l'Hypophyse

L'hypophyse qui est considérée comme la glande endocrine maîtresse est sub-divisée en deux parties : La partie post-hypophyse et ante-hypophyse. Le panel de contrôles opérés par l'hypophyse sur les différentes cibles du corps humain est très large. Cela permet de prendre conscience de l'importance du système endocrinien dans la physiologie humaine.

II.2.2 Les hormones et leur classification chimique

Les hormones sont des substances biologiquement actives et synthétisées par une cellule. Elles sont sécrétées à partir des glandes dans le milieu et circulent pour aller agir sur des récepteurs spécifiques d'une cellule cible.

- Les hormones amines : Elles sont dérivées d'un acide aminé appelé tyrosine (Figure 6) : les hormones thyroïdiennes et les catécholamines, à savoir la dopamine, l'adrénaline, et la noradrénaline (NA), dont on discutera l'importance dans la partie sur la pseudo-éphédrine (II.3 La pseudo-éphédrine, page 39)

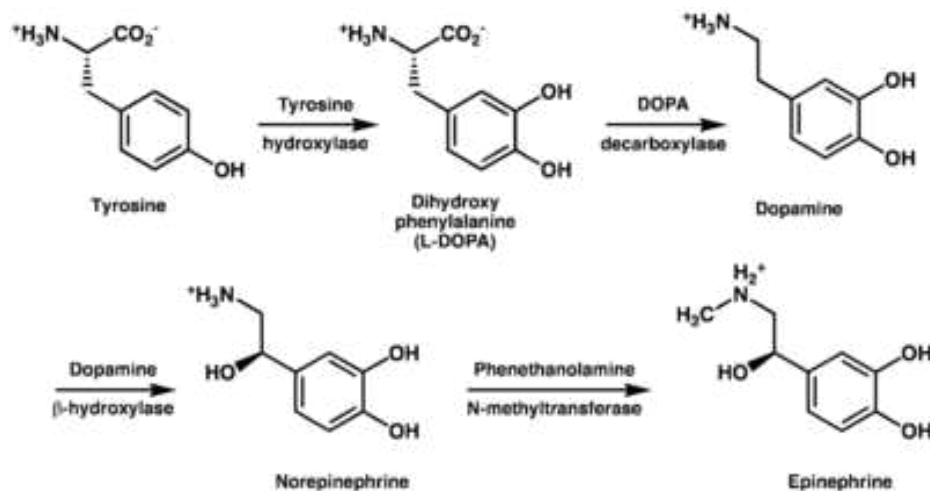


Figure 6 Synthèse des catécholamines

La voie de synthèse de l'adrénaline et la noradrénaline indique que ces molécules proviennent de la tyrosine et que la dopamine est un intermédiaire. Ici, les différentes molécules de cette voie montrent bien la similitude entre la dopamine et la noradrénaline.

- Les hormones stéroïdiennes : elles sont dérivées du cholestérol (Figure 7), un lipide complexe très particulier. Il en découle des hormones sexuelles (progestérone, testostérone etc...) et corticosurrénales (cortisol, cortisone) dans l'organisme. On en parlera dans le chapitre II.4 Les glucocorticoïdes (page 47)

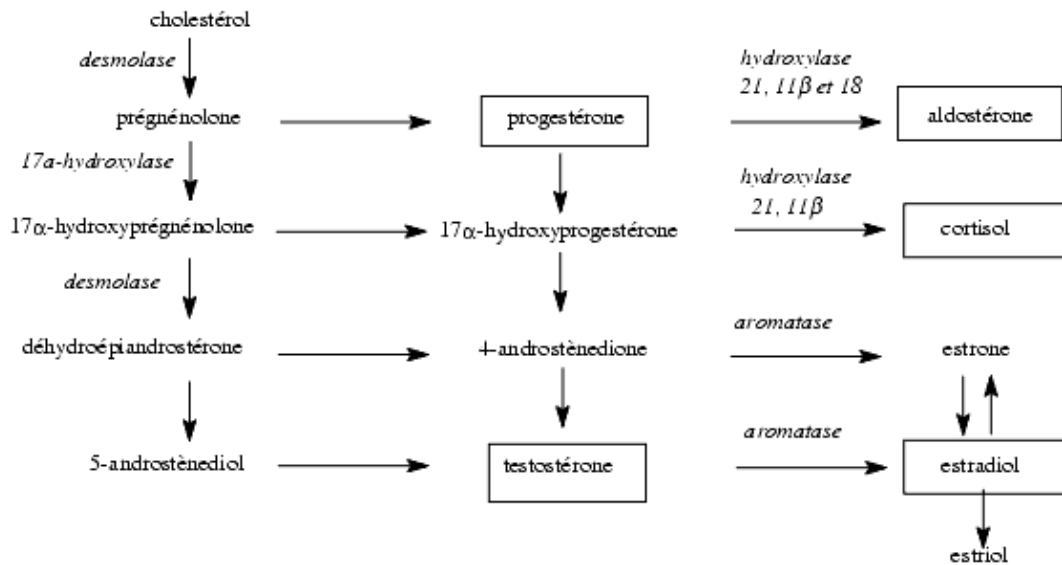


Figure 7 Synthèse des hormones stéroïdiennes

Ce schéma de synthèse nous montre bien que le cholestérol est à l'origine de toutes les hormones stéroïdiennes, dont le cortisol, qui nous intéresse particulièrement.

- Les hormones peptidiques : ces hormones sont composées de chaînes aminoacides plus ou moins longues (3 à 191 acides aminés). Ce sont les hormones de l'hypophyse, de l'hypothalamus, l'insuline et les hormones de croissance.

II.2.3 Mécanisme d'action des hormones

Les hormones qui nous intéressent sont donc les catécholamines et les stéroïdes.

Les catécholamines jouent un rôle principalement sur la tension artérielle. Le mécanisme d'action de la NA sera détaillé dans le chapitre II.3.1 Mécanisme d'action (page 39).

Les stéroïdes sont lipophiles, propriété qui leur permet de traverser la membrane cellulaire afin d'aller se fixer à un récepteur intracellulaire cytosolique. Ce complexe, nouvellement formé, entre dans le noyau cellulaire afin d'y activer les gènes à l'origine de la réponse cellulaire et permettre ainsi à la cellule de s'adapter. Leur mécanisme d'action sera expliqué dans le chapitre II.4.1 Mécanisme d'action (page 47).

II.2.4 Libération et régulation hormonale

Comme dit précédemment, l'axe hypothalamo-hypophysaire contrôle la libération hormonale selon une cascade représentée de manière simplifiée sur la Figure 8 et le Tableau 5. Dans notre cas, on s'intéresse donc au cortisol et la noradrénaline (NA).

La noradrénaline peut se trouver au niveau des neurones noradrénergiques pour y jouer le rôle de neurotransmetteur. Sa libération se fera sous contrôle nerveux, où l'activité d'une fibre nerveuse module l'effet de l'hormone. Ainsi, le système nerveux sympathique agit sur la médullosurrénale qui libère la NA. Ce processus nous intéresse pour pouvoir moduler la PSE.

De plus, sa libération, au niveau de la médullo-surrénale, peut également être régulée par l'axe hypothalamo-hypophysaire, au même titre que le cortisol (Figure 8 et Figure 5). Dans ce cas, on a une libération de CRH (de l'anglais corticotropin-releasing hormone) qui agit au niveau de l'hypophyse, et qui libère à son tour de l'ACTH (de l'anglais Adreno CorticoTropic Hormone), une corticostimuline, qui active la libération de cortisol au niveau de la cortico-surrénale, et en moindre quantité, la noradrénaline au niveau de la médullo-surrénale.

Dans la voie hormonale, on retrouve le système de rétrocontrôle. Un exemple de boucle de rétroaction négative est la libération d'hormones glucocorticoïdes par les glandes surrénales. À mesure que les concentrations de glucocorticoïdes dans le sang augmentent, l'hypothalamus et l'hypophyse réduisent leur signalisation aux glandes surrénales pour empêcher une sécrétion supplémentaire de glucocorticoïdes. Par exemple, lors de la libération des hormones glucocorticoïdes par les glandes surrénales (induite par des signaux de l'hypothalamus et l'hypophyse), on remarque que l'augmentation de la concentration sanguine en glucocorticoïdes entraîne une diminution de la signalisation de l'axe hypothalamo-hypophysaire vers ces glandes afin d'empêcher une sécrétion supplémentaire de glucocorticoïdes (Figure 9 et Figure 8).

Tableau 5 Hormones et organes impliqués dans la régulation du cortisol et de la noradrénaline.

Ce tableau est à lire avec un code couleur (vert, jaune et bleu, qui représentent les différents paliers de la régulation hormonale) en rapport avec la Figure 8. Cela nous montre la cascade hormonale et les rôles des hormones NA et cortisol qui nous intéressent.

HYPOTHALAMUS	HYPOPHYSE	ORGANES CIBLES	HORMONES	RÔLE
CRH	ACTH	Cortico-surrénale	Cortisol	Régulation de la glycémie Lutte contre l'inflammation
		Médullo-surrénale	Noradrénaline	Régulation Tension Artérielle

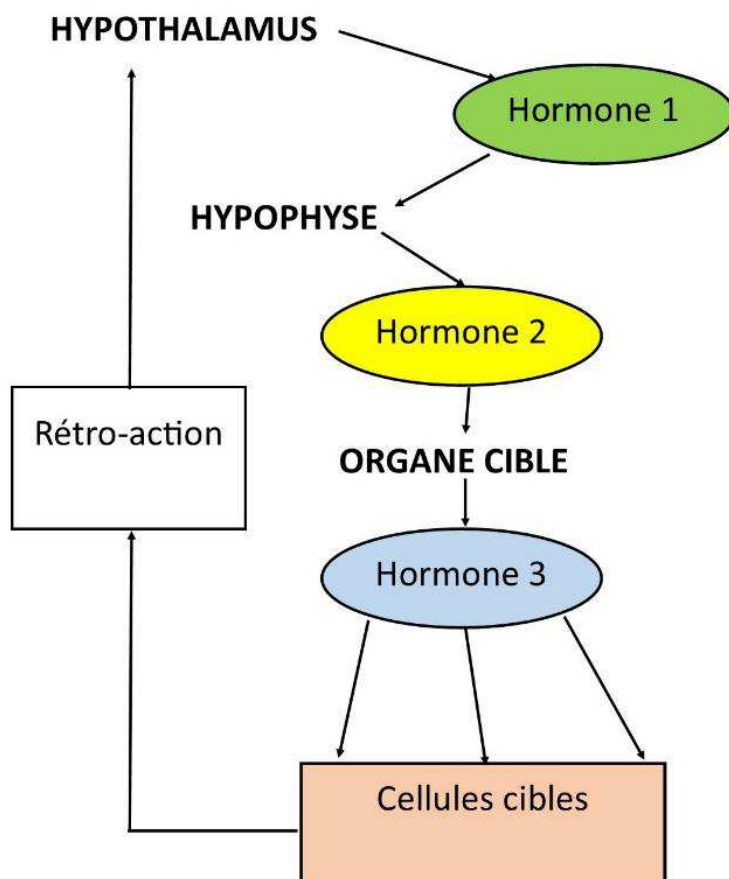


Figure 8 Régulation hormonale par l'axe hypothalamo-hypophysaire. Voir Tableau 5 pour le code couleur

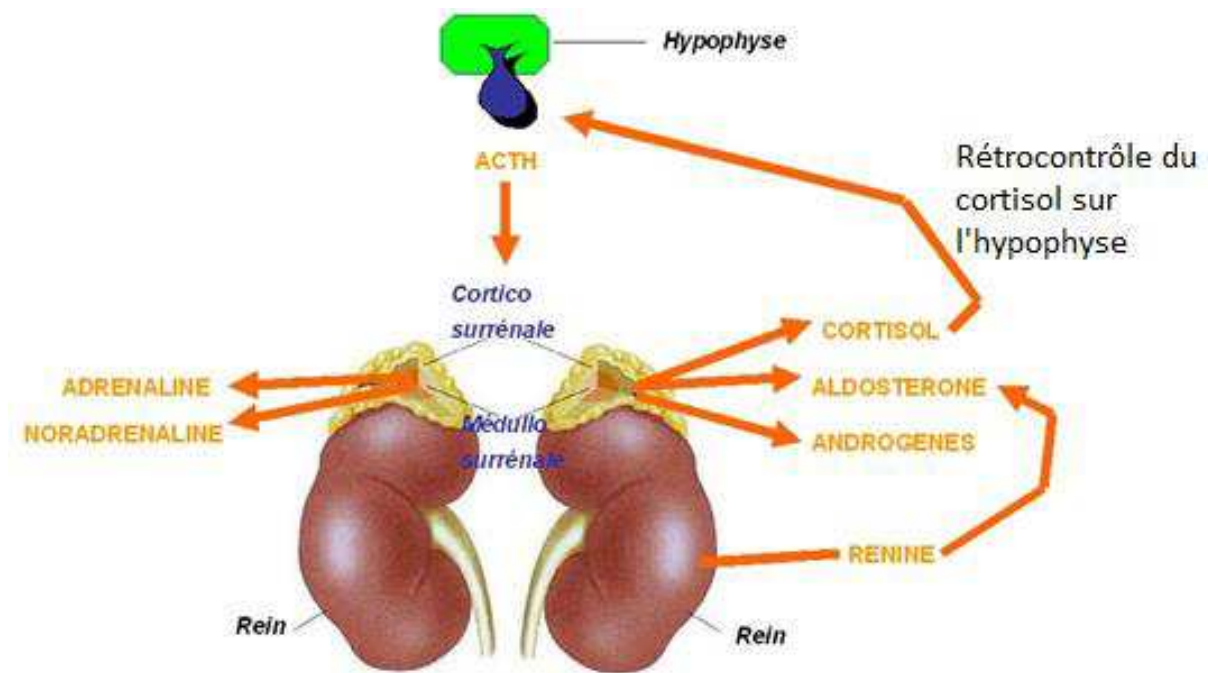


Figure 9 Schéma du fonctionnement des glandes surrénales⁹

Ce schéma montre le rôle de l'hypophyse sur les glandes surrénales, et le rétrocontrôle du cortisol sur l'hypophyse en fonction de ses concentrations sanguines.

II.2.5 Transport hormonal

La grande majorité des hormones circulent dans le système sanguin en étant associées à des protéines qui les inactivent et empêchent leur destruction jusqu'à l'organe cible où elles seront libérées. En effet, seule une hormone sous forme libre exercera son action.

II.2.6 Rôles biologiques des hormones

On en trouve 4 principaux :

- L'adaptation à l'environnement par la régulation du stress, des phénomènes de déshydratation, etc...
- Le maintien de l'homéostasie, c'est-à-dire la capacité du corps à maintenir l'équilibre de son milieu intérieur, quelles que soient les contraintes, comme la chaleur par exemple
- La reproduction, par le biais des hormones sexuelles telles que la testostérone au niveau des testicules chez l'homme ou l'œstrogène au niveau des ovaires chez la femme
- Le développement et la croissance, par le biais, notamment, de l'hormone de croissance (GH).

Maintenant que nous avons rapidement introduit ce qu'est le système endocrinien et ses hormones, nous allons passer aux molécules qui nous intéressent dans cet ouvrage, la pseudo-éphédrine ou PSE, et les glucocorticoïdes. Pourquoi s'intéresser à ces molécules ?

- La PSE est une molécule omniprésente en pharmacie, sans nécessiter une prescription obligatoire pour certains médicaments. C'est une substance qui a fait et fait toujours débat, que ce soit au niveau sportif ou de la santé
- Les glucocorticoïdes car il s'agit de la classe médicamenteuse la plus retrouvée dans les demandes d'AUT et dans les RAA

II.3. La pseudo-éphédrine

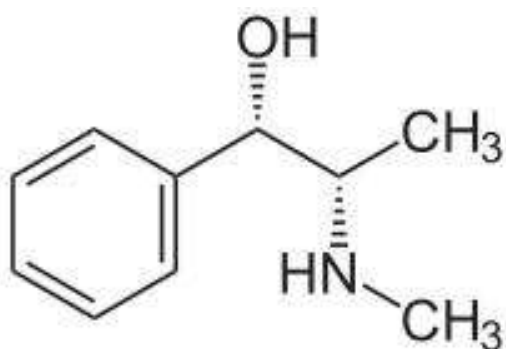


Figure 11 Formule développée de la pseudo-éphédrine ($C_{10}H_{15}NO$)

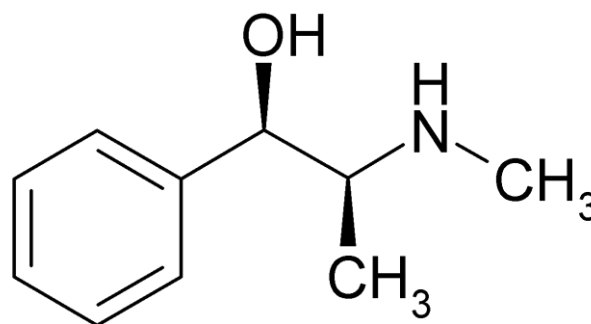
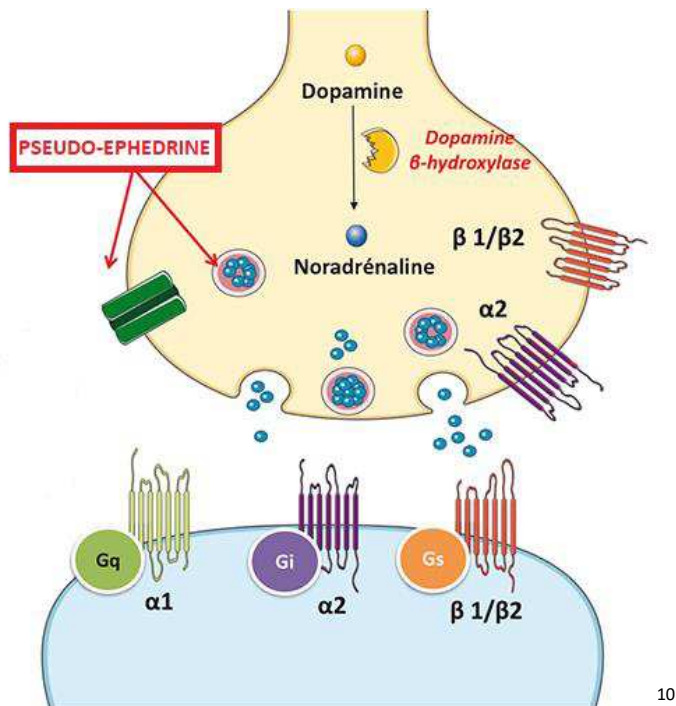


Figure 10 formule développée de l'éphédrine

Ces figures montrent l'aspect des molécules qui nous intéressent, et leurs similitudes. La pseudo-éphédrine (PSE)(Figure 11), dont la formule brute est la suivante $C_{10}H_{15}NO$ est un diastéréoisomère de l'éphédrine (Figure 10), ce qui signifie que, bien qu'elles possèdent le même enchaînement d'atomes, elles ne sont ni superposables, ni image l'une de l'autre dans un miroir.

II.3.1 Mécanisme d'action

Il s'agit d'une amine sympathomimétique. Son mécanisme principal repose sur une activité indirecte de modulation de la transmission noradrénergique (Figure 12). Pour se faire, elle vient remplacer la noradrénaline (NA) au niveau des récepteurs de la recapture de la NA (Figure 13). De ce fait, la concentration en NA pré-synaptique diminue, ce qui déclenche la libération des neurotransmetteurs de leurs vésicules vers la fente synaptique. Cette augmentation de la concentration en NA dans la fente permet une activation majorée des récepteurs α_1 -adrénergiques post-synaptiques. Dans le cas de la pseudo-éphédrine, utilisée comme décongestionnant nasal, cela concerne les récepteurs α_1 -adrénergiques situés sur les vaisseaux sanguins de la membrane nasale (veinules post-capillaires). Ce mécanisme entraîne une vasoconstriction, une diminution du volume sanguin et une diminution du volume de la muqueuse nasale, à l'origine de notre décongestion nasale. La constriction des vaisseaux sanguins permet de réduire la fluidité au niveau du nez, de la gorge et des parois sinusales, qui se traduit par une diminution de l'inflammation des membranes ainsi qu'une diminution de la production de mucus. Son action directe au niveau des récepteurs α - et β -adrénergiques est négligeable.



10

Figure 12 Modulation Pharmacologie de la transmission noradrénergique par la pseudo-éphédrine

Cette figure montre les cibles de la PSE dans la modulation de la transmission noradrénergique, en agissant sur le canal de recapture, engendrant la libération de NA par les vésicules de transport.

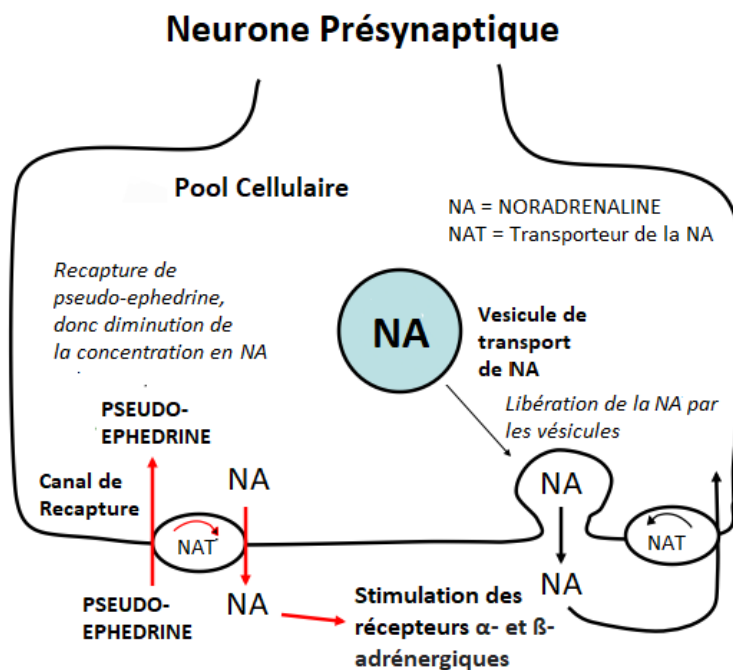


Figure 13 Mécanisme de modulation de la libération de NA) par occupation des canaux de recapture par la Pseudo-Ephedrine

Cette figure met en avant plus précisément le mécanisme d'action de la PSE sur les canaux de recapture de la NA, expliquant l'effet engendré par la prise de PS

II.3.2 Indications thérapeutiques

Par ses effets décongestionnants, la pseudo-éphédrine est indiquée pour le traitement du rhume. Elle est présentée en France en association avec du paracétamol ou de l'ibuprofène plus ou moins un antihistaminique. On peut les retrouver dans la « Liste des médicaments PMF (Prescription Médicale Facultative) contenant une substance dopante » (Figure 14).

Concernant la posologie, ces médicaments sont pris à des doses de 60 mg toutes les six heures de PSE jusqu'à trois fois par jour¹¹. Nous aborderons, ci-après (II.3.3 PSE et dopage, p42), l'influence sur les capacités sportives d'une dose ingérée de 180 mg de PSE en une seule fois.



MÉFIEZ-VOUS
DU DOPAGE ACCIDENTEL

SPECIALITÉS SOUMISES À PRESCRIPTION MÉDICALE FACULTATIVE¹ CONTENANT UNE SUBSTANCE INTERDITE EN COMPÉTITION

Pour éviter tout contrôle antidopage « positif », il est recommandé aux sportifs de ne pas utiliser les médicaments ou substances ci-dessous, avant ou pendant une compétition.

SPECIALITÉS MÉDICAMENTEUSES	SUBSTANCES INTERDITES
Actifed LP Rhinite allergique <i>cp</i> ²	Pseudoéphédrine ³
Actifed Rhume <i>cp</i>	Pseudoéphédrine ³
Actifed Rhume jour & nuit <i>cp</i>	Pseudoéphédrine ³
Ampecyclal <i>gél.</i> ⁴	Heptaminol
Chlorhydrate d'heptaminol Arrow <i>cp</i>	Heptaminol
Dolirhume <i>cp</i>	Pseudoéphédrine ³
Dolirhume pro <i>cp</i>	Pseudoéphédrine ³
Effortil 5 mg <i>cp</i>	Etiléfrine
Effortil solution buvable en goutte	Etiléfrine
Ginkor fort <i>gél.</i>	Heptaminol
Heptaminol H2 Pharma solution buvable	Heptaminol
Humex Rhume <i>cp et gél.</i>	Pseudoéphédrine ³
Nurofen Rhume <i>cp</i>	Pseudoéphédrine ³
Otylol solution pour instillation auriculaire	Ephédrine chlorhydrate ⁵
Rhinadvil Rhume <i>cp</i>	Pseudoéphédrine ³
Rhinadvilcaps Rhume capsule	Pseudoéphédrine ³
Rhinureflex <i>cp</i>	Pseudoéphédrine ³
Rhumagrip <i>cp</i>	Pseudoéphédrine ³

1 : Liste des spécialités mise à jour au 07/01/2019 (sources : décret n°2018-1283 du 27/12/2018, base de données publique des médicaments)
 2 : Déclaration d'arrêt de commercialisation au 02/04/2019 (source ANSM)
 3 : La pseudoéphédrine est interdite quand sa concentration dans l'urine dépasse 150 microgrammes par millilitre.
 4 : Déclaration d'arrêt de commercialisation au 30/10/2017 (source ANSM)
 5 : L'éphédrine est interdite quand sa concentration dans l'urine dépasse 10 microgrammes par millilitre.






Figure 14 liste des spécialités en accès direct contenant une substance interdite en compétition¹²

Cette figure est une affiche mise à disposition par le CESPARM pour avertir les patients de l'interdiction de certains médicaments PMF dans le monde du sport.

II.3.3 PSE et dopage

Plusieurs études ont été réalisées depuis les années 2000 pour déterminer les effets de la PSE dans le sport, et notamment son apport quant à l'augmentation des performances. Il lui est reproché, de par sa formule proche de l'éphédrine et autres amphétamines, d'en avoir les mêmes potentiels stimulants, à savoir des effets ergogéniques sur le système nerveux sympathique, comprenant une augmentation du flux sanguin vers les muscles squelettiques, une majoration de l'activité nerveuse centrale, une glycogénèse et une fréquence cardiaque accrues, ainsi qu'une diminution du temps de fatigue¹³.

Ce débat, sur le côté stimulant de la PSE, est facilement perceptible par ses mouvements au sein de la liste d'interdiction de l'AMA. En effet, elle y figurait jusqu'en 2004, avant d'être retirée de 2004 à 2010. Suite à ce retrait, une étude a été menée pour démontrer que l'utilisation de 180 mg de PSE s'avère dopant¹⁴. Depuis cette étude, un RAA à la PSE ne sera pris en compte qu'à une concentration urinaire supérieure à 150 µg, ce qui correspond à une prise de 180 mg de PSE, et ce qui a pour conséquence une diminution nette du nombre de RAA enregistré, mais l'arrêt de la consommation est-il pour autant sûr ? C'est bien la crainte d'une large partie des experts, notamment, dans le sport amateur.

Malgré un rapport bénéfice-risque très controversé, et une incertitude sur les effets ergogéniques de la PSE, on peut voir, grâce au relevé des données collectées par l'AMA, que les sportifs en abusent. En effet, entre 1996 et 2003 (avant la levée d'interdiction), on dénombrait 33 RAA aux PSE sur 52347 analyses en compétition, représentant ainsi 4,1 contrôles positifs par an. En 2007-2008, seulement 3 ans après la fin de l'interdiction, on retrouve la PSE et l'éphédrine dans 16335 échantillons dont les analyses ont démontré 102 cas d'utilisations abusives¹⁵.

L'article de Trinh *et al.*¹⁵, datant de 2015, s'est chargé de faire la revue de 301 articles, afin d'en retenir 10 répondant à leurs critères d'inclusion, et aux nôtres. Les critères retenus sont donc les suivants : (i) hommes et femmes de 18 à 65 ans, (ii) l'utilisation de PSE uniquement, face à un groupe témoin ou placebo. Enfin, ils ne conservent que les résultats comprenant toute amélioration des capacités sportives (force, timing, temps de fatigue et/ou amélioration respiratoire). Si on s'intéresse de plus près à 3 articles ayant expérimenté l'utilisation à une dose supérieure (180 mg de PSE) à la dose thérapeutique (60-120 mg), on constate une amélioration des capacités sportives. Dans le premier article¹⁶, il s'agit d'une étude croisée en double aveugle chez 22 sportifs masculins de 18 à 25 ans sans comorbidités. Leur but est de dissuader les athlètes d'avoir recours à ces produits disponibles en OTC (Over The Counter, derrière le comptoir), notamment en démontrant que les conséquences néfastes liées à la PSE dépassent, et de loin, les effets d'amélioration sportive. Ici, l'ingestion de 180 mg de PSE se faisait 45 minutes avant l'effort, pour la moitié des participants, et un placebo pour les autres. Ces 45 minutes sont basées sur le fait que la PSE exerce ses effets environ 40 minutes après l'ingestion et atteint des niveaux maximaux dans le plasma au bout d'environ 2h¹¹. Après administration par voie orale, la PSE est excrétée essentiellement par voie rénale sous forme inchangée (jusqu'à 96%) dans les 24h.

Il en résulte une augmentation de la force d'extension isométrique maximale du genou chez ces athlètes ainsi que de la puissance dans un sprint de 30 secondes. La fonction pulmonaire a aussi connu une amélioration. Cette étude n'a pas démontré de potentialisation au niveau du haut du corps, et l'explique par le profil des athlètes, plus musclés dans la partie inférieure, expliquant que l'effet de la PSE dépend de la masse musculaire et du nombre de cellules recrutées.

La deuxième étude¹⁴ se base sur un groupe de 8 athlètes de 19 à 21 ans de l'université de Birmingham, dans un exercice de 1500 mètres. Leur étude a été motivée par le « *manque de preuves d'un effet ergogénique sur la performance à l'effort*¹⁴ » ainsi que par ses similitudes avec les amphétamines. On est toujours sur une dose de 180 mg ingérée, cette fois-ci 90 minutes avant l'exercice. Les résultats rapportent alors que l'ingestion de PSE (à cette dose et à ce moment) réduit le temps de course sur 1500 m de 5,8 secondes en moyenne. Il est important de préciser la dose et le timing de prise de PSE, car cela a une influence importante sur le résultat. Comme dans l'étude précédente, ils se sont basés sur les résultats d'étude montrant un effet maximal à environ 1h de l'ingestion. Ces 5,8 secondes de moins sur 1500 m représentent 2,1% de réduction du délai, ce qui n'est pas négligeable dans les chances de gagner. On peut notamment se rendre compte de l'importance de 5 secondes dans les résultats sportifs. Si on regarde les résultats du 1500 m lors des jeux olympiques 2016 (Tableau 6), on constate l'impact que cette molécule peut avoir sur les performances. Du fait de ce fort effet, les auteurs de cet article appellent à la réalisation de recherches scientifiques pour l'étude des effets de la PSE selon les dosages, et les sports (intensité, et durée variable en fonction des disciplines).

Tableau 6 Résultats du 1500 m aux JO 2016

Ce tableau des temps montre bien l'impact qu'une prise de PSE aurait pu avoir dans cette finale des JO 2016. En effet, dans ce genre de courses, chaque seconde compte. Ici, dans cet exemple, cela signifie que le 11^{ème} du classement de cette finale peut finir premier avec une telle substance.

Rang	Athlète	Pays	Temps
1	Matthew Centrowitz	États-Unis	3 min 50 s 00
2	Taoufik Makhoulfi	Algérie	3 min 50 s 11
3	Nick Willis	Nouvelle-Zélande	3min 50 s 24
4	Ayanleh Souleiman	Djibouti	3min 50 s 29
5	Abdalaati Iguider	Maroc	3min 50 s 58
6	Asbel Kiprop	Kenya	3min 50 s 87
7	David Bustos	Espagne	3min 51 s 06
8	Ben Blankenship	États-Unis	3min 51 s 09
9	Ryan Gregson	Australie	3min 51 s 39
10	Nathan Brannen	Canada	3min 51 s 45
11	Ronald Musagala	Ouganda	3min 51 s 68
12	Charlie Grice	Grande-Bretagne	3min 51 s 73
13	Ronald Kwemoi	Kenya	3 min 56 s 76

Le troisième article¹⁷ fait part, chez des athlètes sans comorbidités de 33 ans +/-2 ans, de l'amélioration des performances lors de tests de cyclisme. Cette étude a également montré une augmentation de glucose et noradrénaline dans les prélèvements sanguins des athlètes ayant ingéré de la PSE 60 minutes avant l'effort. Ils estiment donc possible que l'augmentation de la stimulation du système nerveux central (potentialisation de la libération de NA (Figure 13), et d'autres modifications du métabolisme soient responsables d'un effet ergogénique à une dose de 180 mg.

Il résulte de ces études une constante globale qui est l'amélioration des capacités athlétiques à une dose supérieure ou égale à 180 mg de PSE. Il est donc absolument nécessaire qu'une grande étude ait lieu pour déterminer précisément la dose incriminée et permettre ainsi à l'athlète de soigner son rhume sans conséquences sur son potentiel de sportif, ni sur sa santé.

De plus, on a vu précédemment que la classe S5 des agents masquant jouait un rôle sur la détection de la PSE. En effet, l'utilisation d'un agent masquant modifie le pH, le rendant plus alcalin, ce qui rend plus difficile la détection urinaire de la PSE. De plus, un diurétique peut aussi servir à augmenter le volume d'urine, et donc à diluer davantage la PSE urinaire. Du fait de son seuil de détection à 150 µg/L, cela rend la PSE d'autant plus facile à dissimuler. C'est pourquoi, en cas de traces de PSE et/ou d'un agent masquant dans les urines lors d'un test, l'athlète doit obligatoirement présenter une AUT pour les deux produits, sinon le résultat sera jugé RAA.

II.3.4 Dangers et limites

De nombreux articles datant des 15 dernières années font l'étude des effets néfastes de la PSE (Tableau 7).

Tableau 7 Les effets indésirables suite à la prise de PSE pour décongestion nasale.

Ce tableau met en avant les nombreux effets indésirables retrouvés suite à la prise de PSE dans un cadre thérapeutique pour la décongestion nasale. Cela peut questionner sur les risques associés à une prise suprathérapeutique, et au mésusage en général.

Auteurs	n	Effets indésirables
Manini et al. ¹⁸	1	Infarctus du myocarde
López Lois et al. ¹⁹	1	Myoclonies et tremblements
Roberge et al. ²⁰	1	Psychose et ataxie
Soutullo CA et al. ²¹	1	Psychose
Wingert et al. ²²	13	Décès inexplicable
Bektas et al. ²³	1	Tachycardie supraventriculaire
Olivier et al. ²⁴	58	22 cas d'hypertension artérielle (HTA), 4 accidents vasculaires cérébraux, 9 céphalées, 15 troubles vasomoteurs des extrémités, 8 convulsions
n : nombre de cas décrits suite à l'utilisation de PSE en tant que décongestionnant nasal.		

A ces articles s'ajoutent les comptes rendus de la commission nationale de pharmacovigilance en 2008 et 2012, qui eux aussi relatent les effets psychotropes et autres effets indésirables cardiovasculaires consécutifs à une ingestion de PSE. On y apprend notamment que l'effet vasoconstricteur de la PSE, qu'il soit pris au niveau oral ou nasal, entraîne une élévation remarquable de la pression artérielle et des vasospasmes. Cette action est en moyenne 5 à 6 fois supérieures à celle de l'adrénaline, engendrant ainsi la survenue d'accès hypertensifs, d'accidents vasculaires cérébraux (AVC), d'infarctus du myocarde ou encore de nombreux symptômes neurologiques.

Une étude, faite en France en 2003, a fait l'analyse des déclarations d'effets indésirables faites par les professionnels de santé aux centres régionaux de pharmacovigilance, suite à une ingestion de PSE dans le cadre d'une décongestion nasale entre le début de leur commercialisation et 2001²⁴. Cette analyse recense 22 cas de poussées hypertensives artérielles, 15 convulsions et 4 AVC après la prise per os (par voie orale) de produits achetés en officine et contenant de la PSE. Au total, ce sont 165 effets indésirables qui furent recensés, dont la majorité étaient associés à un mésusage ou la présence de facteurs favorisants (traitement de longue durée (supérieur à 5 jours), l'association de deux décongestionnants, des antécédents d'hypertension artérielle (HTA) ou céphalées, etc...). Même s'il y est mentionné que l'incidence des effets indésirables est faible au regard de leur large consommation, cet article cherche à mettre en garde, lui aussi, non seulement les professionnels de santé, mais aussi les patients, face aux effets indésirables et donc au danger potentiel concomitant avec la prise de PSE.

Dans d'autres pays, notamment le Canada depuis 2002, la PSE (ainsi que l'éphédrine), sont limités à des doses de 32 mg par prise au quotidien, et tout autre médicament avec un dosage supérieur est interdit. On se rend compte qu'en France, presque 20 ans après, nous trouvons des médicaments à des posologies bien supérieures, et en OTC (Tableau 8)

Tableau 8 Produits commercialisés en OTC en France en 2020 en tant que décongestionnant nasaux per os.

Ce tableau rappelle les produits commercialisés en vente directe en France, en montrant également les posologies. On peut constater que certains de ces produits ont des posologies supérieures aux 180 mg dont on parlait dans la partie II.3.3 PSE et dopage (page 42).

Produits	Dosage par comprimé (mg)	Produits associés	Posologie et durée de traitement maximale
Humex Rhume®	60	Paracétamol	240 mg × 4 jours
Dolirhume®	30	Paracétamol	180 mg × 5 jours
DolirhumePro®	30	Paracétamol	90 mg × 4 jours
ActifedRhume®	30	Paracétamol	180 mg × 5 jours
ActifedRhume jour et nuit®	60	Paracétamol + Anti-histaminique	180 mg × 4 jours
Actifed LP Rhinite Allergique®	120	Anti-histaminique	240 mg × 5 jours
Rhumagrip®	30	Paracétamol	180 mg × 5 jours
Rhinadvil®	30	AINS	180 mg × 5 jours
Rhinureflex®	30	AINS	180 mg × 5 jours
Nurofen Rhume®	30	AINS	120 mg × 5 jours

Outre son potentiel effet ergogénique dopant, la PSE n'est pas sans danger pour le patient, et ce quel que soit son intention. Pour cette raison, qu'il ne cherche qu'à soigner son rhume, ou qu'il soit en quête de performance, un patient cherchant à acheter un médicament contenant de la PSE est un patient à accompagner, et auquel il est nécessaire de poser les bonnes questions. Nous reverrons cela dans le chapitre III. Prévention et rôle des pharmaciens d'officine (page 55).

II.3.5 Enquêtes et coups de gueule

Comme nous l'avons vu ci-dessus, la PSE est au cœur de plusieurs études passées ou en cours, notamment avec un plan d'action de l'agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) sur les médicaments contenant des vasoconstricteurs à visée décongestionnante²⁵. Ce rapport, publié en 2012 et mettant un plan d'action en place pour 2013-2015, a notamment mené à la prescription obligatoire, puis l'arrêt de commercialisation en France de produits contenant exclusivement de la PSE : Sudafed® du laboratoire GSK et Humex Rhinite Allergique® du laboratoire Uрго.

Les résultats d'une étude de pharmaco-épidémiologie publiés en 2015²⁶ montraient qu'aucune augmentation du risque d'effets indésirables n'a été mise en évidence dans une population ne présentant pas de contre-indications à l'utilisation de PSE. De ce fait, l'étude ne s'applique pas aux personnes à risque cardiovasculaire élevé ou en situation de mésusage (utilisation non conforme à celle autorisée par l'autorisation de mise sur le marché (AMM)). Cependant, ces patients à risque cardiovasculaire élevé ou en situation de mésusage concernent 35% des cas d'effets indésirables, ce qui signifie qu'il y a encore aujourd'hui un gros problème concernant la surveillance et le bon usage de ces médicaments.

Toutes ces données négatives sur la PSE ont amené, en 2016, un pharmacien d'officine à pousser un « coup de gueule » pour tenter de réveiller les esprits et de relancer une fois de plus le débat de la PSE dans le circuit pharmaceutique sur la place publique. En effet, François Couchouron, pharmacien depuis 15 ans dans le département girondin (33), a décidé de retirer de la vente au sein de son officine, tous les produits contenant de la PSE, et d'ajouter une affiche « STOP PSEUDOEPHEDRINE, un rhume ne vaut pas un accident cardiovasculaire ! » sur la vitrine²⁷. Dans un courrier adressé à ses confrères, il reprend les problèmes cités plus haut, à savoir les nombreux effets indésirables, le manque de déclarations de ces derniers en pharmacovigilance, le mésusage par certains... Ces actions ont été réalisées afin d'appeler au boycott de ces produits qui, selon lui, ne sont pas suffisamment encadrés. Il estime que le danger associé à la vente de PSE est minimisé aux yeux des patients, voire même des professionnels de santé. Enfin, il remet en avant une dernière fois la balance bénéfice-risque pour rappeler qu'un rhume, sans traitement, guérit spontanément en 7 à 10 jours.

De ce fait, les médicaments à base de PSE ont-ils encore leur place dans les officines ? Face à ses nombreux effets indésirables, potentiellement graves, leur efficacité dans une pathologie qui se guérit spontanément et leur pouvoir dopant, il est difficile d'expliquer concrètement leur place au sein de médicaments, et encore plus, de médicaments à PMF.

II.4. Les glucocorticoïdes

Comme vu dans la partie II.2.2 Les hormones et leur classification chimique (page 34), ce sont des hormones stéroïdiennes naturelles, par opposition aux anti-inflammatoires non stéroïdiens comme l'aspirine (Aspirine UPSA®) ou l'ibuprofène (Nurofen®). Ils exercent une action anti-inflammatoire et une action immuno-suppressive.

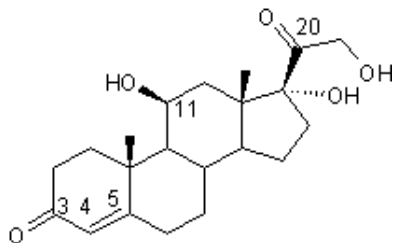


Figure 15 Molécule de Cortisol

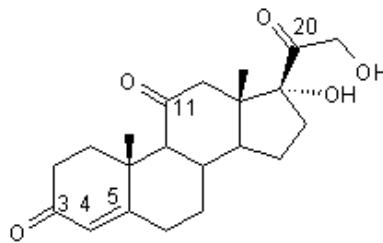


Figure 16 Molécule de Cortisone

Ces deux figures nous permettent d'apprécier la structure des deux molécules nous intéressant, le cortisol ($C_{21}H_{30}O_5$) et la cortisone ($C_{21}H_{28}O_5$), et leurs similitudes.

Parmi les hormones stéroïdiennes, nous ne nous intéresserons qu'aux glucocorticoïdes, le cortisol et la cortisone, qui sont des composés naturels, et leurs dérivés issus de la synthèse chimique, à savoir entre autres la prednisolone, 6 α -méthylprednisolone, triamcinolone, dexaméthasone et bétaméthasone pour le cortisol, et la prednisone qui se rapproche davantage de la cortisone.

II.4.1 Mécanisme d'action

Les glucocorticoïdes sont nommés ainsi car ils jouent un rôle sur le métabolisme glucidique, avec une action hyperglycémiant, schématisée sur la Figure 17 :

- Au niveau adipocytaire, on a une inhibition des récepteurs à l'insuline, donc une désensibilisation du tissu adipeux aux effets de l'insuline, ce qui diminue l'activité des transporteurs membranaires GLUT4, freinant ainsi la pénétration de glucose dans la cellule. De plus, ils stimulent la lipolyse par hypersensibilisation des récepteurs à hormones lipolytiques (glucagon et catécholamines). Cette lipolyse permettra au foie de capter d'avantage d'acides gras et de glycérol, et donc d'augmenter la bêta-oxydation et la néoglucogenèse respectivement,
- Au niveau musculaire, cette même diminution d'activité du transporteur membranaire GLUT4 diminue aussi la pénétration du glucose, et le catabolisme musculaire sera accéléré (protéolyse augmentée, blocage de la protéosynthèse). La protéolyse musculaire aura pour effet de relarguer dans le sang les acides aminés nécessaires à la néoglucogenèse (acides-aminés glucoformateurs, notamment l'alanine),
- Au niveau hépatique, les glucocorticoïdes stimulent les enzymes de la néoglucogenèse. Une partie de ce glucose nouvellement formé rehausse la glycémie alors que l'autre partie permet de refaire le stock de glycogène hépatique (les réserves).

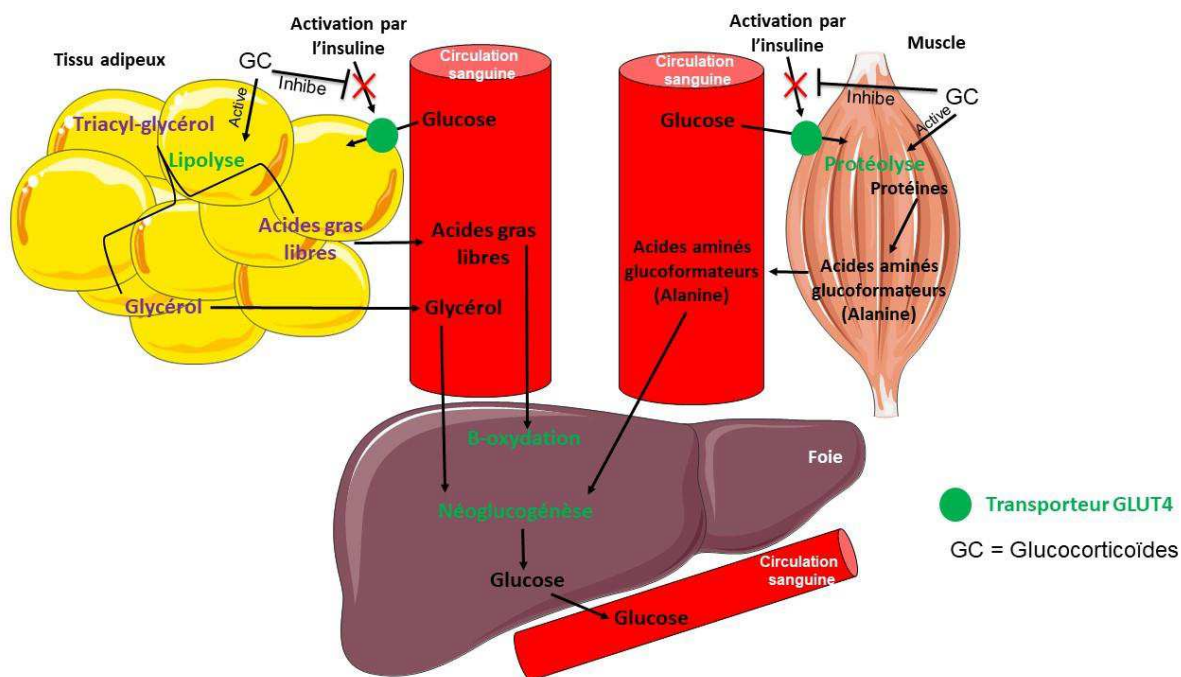


Figure 17 Physiologie de la régulation du glucose, et action hyperglycémique des glucocorticoïdes

Cette figure nous montre bien le rôle hypoglycémiant de l'insuline en activant les récepteurs GLUT 4 permettant le stockage du glucose au niveau du tissu adipeux, et son utilisation au niveau des muscles squelettiques. De par la désensibilisation des cellules adipeuses et musculaires à l'insuline, opérée par les glucocorticoïdes, on comprend leurs effets hyperglycémiant.

Les glucocorticoïdes qui nous intéressent sont les dérivés synthétiques, car ce sont eux que l'on retrouve en officine, sur prescription. Ils sont principalement utilisés comme anti-inflammatoires, anti-allergiques et immuno-suppresseurs.

Pour avoir une activité anti-inflammatoire, il faut qu'un corticoïde possède les fonctions suivantes comme indiqué sur la Figure 15:

- Cétone en position 3
- Cétone en position 20
- Double liaison entre les carbones 4-5 (cycle A)
- Groupe hydroxyle en position 11 β

Il est important de noter que par rapport au cortisol, la fonction cétone en C11 sur la cortisone ne retire pas l'action anti-inflammatoire mais en réduit la puissance. Cette différence de puissance est visible dans le Tableau 9. De plus, la présence de certaines fonctions pour les différents dérivés renforce l'activité anti-inflammatoire des molécules de synthèse, comme présenté dans le Tableau 9:

- Une double liaison entre les carbones 1-2 pour la prednisolone
- L'ajout de fonctions fluor dans la bétaméthasone, la dexaméthasone ou encore la triamcinolone, par exemple.

Leur mécanisme d'action anti-inflammatoire, à proprement parler, se situe dans le cytoplasme cellulaire. L'activation d'un récepteur du cortisol induit la synthèse de protéines (lipocortine-1) inhibitrices d'enzymes responsables de la libération d'acides gras à l'origine de l'inflammation. Par exemple, si l'acide gras est l'acide arachidonique, sa métabolisation par l'enzyme phospholipase A2 entraînera la formation de prostaglandines et leucotriènes, médiateurs de l'inflammation. Or, les corticoïdes vont venir inhiber cette phospholipase A2 par le biais de la synthèse de protéines anti-inflammatoire comme la lipocortine-1 citée ci-dessus. Donc on comprend bien l'origine de l'effet anti-inflammatoire des glucocorticoïdes.

Tableau 9 La corticothérapie et ses équivalences²⁸

Ce tableau montre les différentes molécules de corticothérapie retrouvées en pharmacie, avec leurs doses équivalentes et potentiels d'activité anti-inflammatoire notamment.

Molécule	Spécialité	Dose équivalente (mg)	Activité anti-inflammatoire	Demi-Vie Plasmatique (minutes)	Durée d'action biologique (heures)
Cortisol	Hydrocortisone®	20	1	80-120	8
Cortisone		25	0,8	80-120	8
Prednisolone	Solupred®	5	4	200	16-36
Prednisone	Cortancyl®	5	4	200	16-36
Méthylprednisolone	Médrol®	4	5	120-300	16-36
Triamcinolone	Kenacort Retard®	4	5	150-350	16-36
Bétaméthasone	Betnesol®	0,75	25-30	150-350	16-36
Dexaméthasone	Dectancyl®	0,75	25-30	150 à >300	36-72

II.4.1.1 Les réactions inflammatoires

L'inflammation est une réaction physiologique de défense de l'organisme face à des facteurs déclenchants variés qui peuvent être de nature physique (chaud, froid), chimiques (venins, toxines) ou biologiques (présence de micro-organismes, par exemple).

On retrouve quatre signes caractéristiques lors d'une inflammation :

- Rougeur
- Gonflement (œdèmes)
- Douleur
- Chaleur

Le processus d'inflammation est une réaction dynamique en plusieurs étapes successives :

- Réaction vasculo-exsudative : on y retrouve les 4 signes de l'inflammation aiguë, avec trois phénomènes. Une vasodilatation avec augmentation de l'apport sanguin et ralentissement du courant circulatoire. Un œdème inflammatoire constitué d'eau et de protéines plasmatiques qui se traduit par un gonflement des tissus, responsable de la douleur en comprimant des terminaisons nerveuses. Une diapédèse leucocytaire, qui est le passage des leucocytes (globules blancs) au travers de la paroi du foyer lésionnel
- Réaction cellulaire : c'est la formation d'un granulome inflammatoire qui assure la détertion par les phagocytes (polynucléaires et macrophages), développe la réaction immunitaire des lymphocytes B et/ou T et sécrète de multiples médiateurs ayant pour rôle le recrutement cellulaire, la phagocytose, la défense immunitaire et la modification de la matrice conjonctive
- La détertion : elle succède à la première phase, et est concomitante à la seconde. Il ne s'agit ni plus ni moins que de l'élimination des tissus nécrosés et autres agents pathogènes par phagocytose (grâce aux polynucléaires et macrophages). C'est une sorte de nettoyage du foyer lésionnel. Si elle s'avère incomplète, l'inflammation aiguë évoluera en inflammation chronique, et la dernière phase ne peut avoir lieu
- Réparation et cicatrisation : elle peut aboutir à une réparation intégrale du tissu, sans traces de l'agression, ou bien, si le tissu est lésé, aboutir à une cicatrice.

En inhibant la phospholipase A2 et la formation d'acide arachidonique, les glucocorticoïdes empêchent la formation des prostaglandines et des leucotriènes impliqués dans chaque phase de l'inflammation (Figure 18)

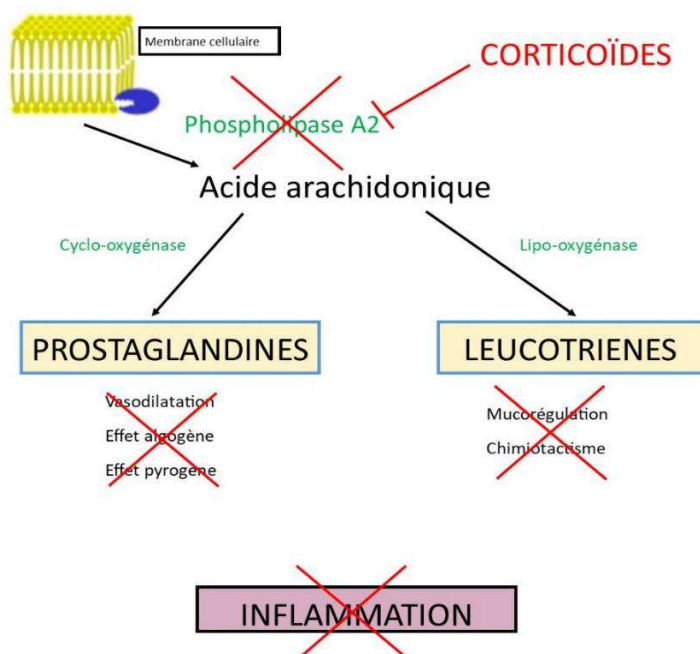


Figure 18 Action anti-inflammatoire des corticoïdes

Ce schéma montre l'action inhibitrice des glucocorticoïdes sur la cascade réactionnelle de l'inflammation. En bloquant la phospholipase A2, ils contribuent à l'effet anti-inflammatoire.

II.4.1.2 Immunosuppresseur

Les glucocorticoïdes utilisés au long cours possèdent un rôle immunosuppresseur, en favorisant notamment la formation de I-KappaB, un inhibiteur de la voie Nf-KappaB, protéines actrices de la transcription de leurs gènes cibles. En effet, I-KappaB empêche les dimères NF-KappaB d'être transportés dans le noyau où ils se fixent aux promoteurs de leurs gènes cibles et activent la transcription de gènes anti-apoptotiques. Nous ne détaillerons pas davantage cet effet car ce sont majoritairement les effets anti-inflammatoires qui sont recherchés par les sportifs. De ce fait, s'étendre sur ce point n'aurait pas de réel intérêt pour la compréhension de notre texte.

II.4.2 Glucocorticoïdes et dopage^{6,29}

Comme nous avons pu le voir, les glucocorticoïdes ont beaucoup d'indication thérapeutiques. Ce sont des produits sans contre-indications formelles, et pouvant être utilisés par beaucoup de personnes, notamment les sportifs, pour un usage thérapeutique ou pas. Cela nous mène à faire un descriptif de la limite entre thérapie et dopage.

II.4.2.1 Réglementation de la classe S9 dans le sport. (Annexe 1, page 67)

Selon la voie et le mode d'administration, la réglementation varie :

- Pour les voies orale, intraveineuse, intra-musculaire ou rectale, l'utilisation est interdite en compétition, à moins d'avoir obtenu une AUT auprès de l'AFLD (voir partie I.5.1 L'autorisation d'usage à des fins thérapeutiques (AUT), page 18)
- Pour les voies inhalée, intra-articulaire ou péri-articulaire, péri-tendineuse ou péri-durale, il n'est pas nécessaire d'avoir une AUT. En revanche, il faut une déclaration d'usage en cas de contrôle anti-dopage. En effet, en cas de contrôle, la substance interdite sera retrouvée dans les urines ou le sang, et il sera nécessaire d'apporter la preuve de sa prise par une des voies énoncées ci-dessus. De plus, il devra apporter au dossier les preuves appuyant la nécessité d'un tel traitement pour sa santé, et que les alternatives thérapeutiques étaient insuffisantes ou inexistantes. (Ces preuves peuvent être, par exemple, des résultats d'épreuves fonctionnelles respiratoires dans le cadre de la prise d'un glucocorticoïde par voie inhalée)
- Pour les voies locale, cutanée, ophtalmique, oculaire, auriculaire et nasale, aucune démarche n'est nécessaire et, dans ces cas, ils peuvent être pris librement. Une faible proportion risque d'être retrouvée dans les urines ou sang, mais à des taux extrêmement faibles, correspondant à un traitement local.

II.4.2.2 Pathologies les plus fréquentes chez les sportifs

Les sportifs sont bien évidemment comme le reste de la population des personnes qui peuvent être malades. Lorsque c'est le cas, ils nécessitent aussi d'être soignés. Les pathologies les plus fréquentes nécessitant des glucocorticoïdes retrouvés chez les sportifs sont donc les suivantes :

- Asthme d'effort : il y aura utilisation de glucocorticoïdes inhalés dans certains sports comme le cyclisme, la natation... Pour en bénéficier, il faudra apporter la preuve par des tests réguliers capables de démontrer la gêne respiratoire
- Rhinites allergiques : il pourra y avoir prise de glucocorticoïdes par voie nasale sans incidence sur les tests
- Pathologies traumatiques : les glucocorticoïdes ne doivent pas être proposés, dans la plupart des cas, en première intention. En effet, il existe des alternatives de prise en charge, tout particulièrement pour les lésions aiguës. Il est important de respecter les temps de cicatrisation et de repos, dépendants de la lésion et de sa gravité, en associant ce repos à une prise d'analgésiques si nécessaire
- Pathologies dermatologiques tel que l'eczéma de contact par exemple. Des glucocorticoïdes peuvent être pris, mais il faudra absolument faire attention, car les glucocorticoïdes favorisent les infections en retardant le processus de cicatrisation (II.4.1.1 Les réactions inflammatoires, p49)

Quoiqu'il en soit, il faut privilégier tout autre traitement avant d'en arriver aux glucocorticoïdes, pour lesquels la prescription doit montrer la posologie la plus faible possible qui permet d'obtenir une efficacité sur la plus courte durée de traitement possible sans, si possible, influencer les performances du sportif.

II.4.2.3 Conduite dopante aux glucocorticoïdes

Malheureusement, toutes ces possibilités d'action des glucocorticoïdes offrent un panel de possibilités pour les sportifs en quête de résultats. De part l'effet anti-inflammatoire, les glucocorticoïdes permettent aux sportifs de réduire le temps de récupération et de masquer la douleur afin de résister à des doses d'entraînement toujours plus intenses. Ils seraient surtout utilisés à court terme dans les sports d'endurance, en retardant l'apparition de la fatigue de part leur rôle sur la néoglucogenèse. En effet, tout le processus que nous avons vu précédemment nous montre que la prise de glucocorticoïdes permettrait aux sportifs de conserver des ressources énergétiques importantes, que le corps n'utilisera qu'en dernier recours.

II.4.3 Les dangers des glucocorticoïdes²⁹

Leur utilisation n'est pas sans effets secondaires. La prise de glucocorticoïdes, dans le but de puiser dans les réserves, amène à une atrophie musculaire (protéolyse pour la néoglucogenèse), et à bien d'autres risques :

- Risques liés aux injections locales : risques d'atrophie musculaire, de rétraction cutanée. On peut retrouver un risque de rupture tendineuse (tendon d'achille notamment), si l'injection est faite trop proche du tendon, voire dans ce dernier. Risque également d'insuffisance surrénalienne
- Risques liés aux applications cutanées prolongées : troubles cutanés allant de la cicatrisation à l'eczéma de contact
- Risques liés à une administration nasale : les plus fréquemment rencontrés sont des risques d'assèchement et d'irritation des muqueuses nasales de la gorge, des risques également d'épistaxis, de céphalées ou encore d'infections à *Candida albicans*
- Risques liés à une administration systémique, on retrouve :
 - Pathologies osseuses et musculaires : ostéoporose cortisonique, ostéonécros aseptique le plus souvent à forte dose, des myopathies avec faiblesse et atrophie musculaire avec fibrose
 - Risque d'insuffisance surrénalienne : c'est un risque important car il peut survenir dès la première prise de glucocorticoïdes. En effet, cette pathologie s'avère indépendante de la dose administrée, même si celle-ci augmente le risque en cas d'administration prolongée. Pour la prévenir, il faut surveiller une éventuelle asthénie brutale, même plusieurs jours après l'arrêt du traitement. C'est un risque important car une insuffisance surrénalienne aiguë peut être associée à un risque de décès en cas de traumatisme ou d'infection par exemple. Enfin, on peut rencontrer le célèbre syndrome de Cushing, lié à une élévation chronique des corticostéroïdes.

II.4.4 Chiffres liés aux glucocorticoïdes dans le sport.

Ainsi, nous venons de voir les nombreuses utilisations en thérapeutique des glucocorticoïdes, pluridisciplinaires et avec leurs effets indésirables associés. Nous avons aussi expliqué les applications possibles en terme de dopage. Même si peu d'études ont été réalisées sur les effets dopants réels des glucocorticoïdes, leur rôle dans la néoglucogenèse ainsi que leur potentiel euphorisant sont démontrés en thérapeutique³⁰. L'ensemble de ces données et de ces faits permettent d'appréhender et de comprendre le rôle difficile de l'AMA, qui doit faire face à un grand nombre de demandes d'AUT, qui représentent 39,9% des demandes totales des AUT (Tableau 3, page 19) soit 108 des 270 demandes en 2019. Cela peut s'expliquer par le Tableau 10, qui répertorie les pathologies à l'origine des demandes d'AUT en 2019, et pour lesquelles nous retrouvons une indication aux glucocorticoïdes, notamment pour les deux premières places de la liste :

- Maladies endocriniennes et métaboliques
- Maladies de l'appareil respiratoire

Tableau 10 Classes de pathologies à l'origine des demandes d'AUT reçues en 2019³

Ce tableau montre les pathologies les plus retrouvées dans les demandes d'AUT. Elles ont, pour la majorité d'entre elles, une prise en charge thérapeutiques comportant un glucocorticoïde.

CLASSES DE PATHOLOGIES	NOMBRE	%
MALADIES ENDOCRINIENNES ET METABOLIQUES	64	28,5%
MALADIES DE L'APPAREIL RESPIRATOIRE	40	17,8
TROUBLES MENTAUX ET DU COMPORTEMENT	29	12,9%
MALADIE DU SYSTEME OSTEO-ARTICULAIRE, DES MUSCLES ET DU TISSU CONJONCTIF	27	12,0%
MALADIES DE L'APPAREIL CARDIO-RESPIRATOIRE	18	8,0%
MALADIE DE L'APPAREIL DIGESTIF	12	5,3%
MALADIES DU SYSTEME NERVEUX	9	4,0%
MALADIES DU SYSTEME GENITO-URINAIRE	7	3,1%
MALADIES DE L'OREILLE ET DE LA MASTOÏDE	6	2,7%
TUMEURS	5	2,2%
MALADIES DE LA PEAU ET DU TISSU SOUS-CUTANE	4	1,8%
MALADIES DE L'ŒIL ET SES ANNEXES	2	0,9%
MALADIES DU SANG ET ORGANES HEMATOPOÏÉTIQUES	1	0,4%
ANOMALIES CHROMOSOMIQUES, MALFORMATIONS CONGENITALES, DEFORMATIONS	1	0,4%
	225	100%

Malgré cette domination en terme de demandes d'autorisations d'utilisation, les glucocorticoïdes sont également en tête du classement des RAA avec 28 RAA sur les 88 enregistrés en 2019³. Ces chiffres montrent bien la place dominante des glucocorticoïdes dans le monde du sport (en usage légal et illégal).

Il découle des quelques études réalisées, qu'il est nécessaire que les glucocorticoïdes conservent leur place sur la liste des interdictions de l'AMA car, même s'ils dominent les RAA, on peut imaginer une explosion de son utilisation en cas de levée d'interdiction. Or, les effets indésirables sont nombreux et peuvent être très dangereux en cas de mésusage, comme abordé précédemment. Il est donc important de contenir et surveiller leur utilisation, dans l'intérêt du sport, mais surtout du sportif et de sa santé.

En somme, par l'étude de ces deux classes de molécules et les dangers qui découlent de leur utilisation, nous comprenons l'importance de la pharmacologie dans le monde du sport. Nous n'avons vu ici qu'une partie des nombreuses possibilités de dopage offertes aux sportifs en recherche de performances... Malheureusement, nombreux sont les sportifs, notamment amateurs, touchés par le fléau du dopage. Nous allons tenter d'expliquer le rôle que nous, pharmaciens d'officines, pourrions avoir dans la prévention afin de lutter face à ces pratiques qu'elles soient volontaires ou non (manque d'informations du sportif amateur), et surtout, comment nous pouvons protéger les sportifs des dangers liés à de telles conduites.

III. Prévention et rôle des pharmaciens d'officine

On l'a vu, le dopage est présent depuis la nuit des temps dans le sport. De plus en plus médiatisé, et le fait qu'il soit présent dans les salles de sports, notamment amateurs, interpelle sur le questionnement des moyens de prévention actuels et, dans une autre mesure, de la place du pharmacien d'officine dans l'accompagnement du sportif dans l'achat de produits.

La lutte contre la prise inappropriée de produits dopants peut et doit se faire à plusieurs niveaux. Nous avons parlé de l'AMA et de l'AFLD durant cette thèse, qui sont les instances les plus influentes, au niveau français, et qui possèdent les moyens de lutter par le biais des contrôles. La lutte peut aussi passer par la mise en place des « passeports biologiques de l'athlète » que nous allons aborder par la suite. Cependant, comme nous allons le voir ci-après, ce passeport biologique concerne les sportifs professionnels et non les amateurs. Il est donc important et urgent de mettre en place, en plus des moyens de luttés déjà existants, un système de prévention. Pour cela, au niveau de l'officine, il faut réfléchir à plusieurs points :

- Reconnaître un sportif au comptoir
- A-t-il une compétition prochainement ou bien de simples entraînements ? Cela peut permettre le tri des substances utilisables
- Connait-il bien ses traitements ?
- Est-il bien sensibilisé concernant les risques de dopage lié à la prise de médicaments ou autres produits issus de l'officine ?

III.1. Les profils biologiques de l'AFLD

Appelés « passeports biologiques de l'athlète » au niveau international et introduits en France en 2014, ces profils biologiques du sportif (PBS) sont un nouveau type de lutte antidopage. Le principe n'est plus de rechercher une substance interdite directement. Il s'agit d'étudier l'ensemble des rapports biologiques de l'athlète lors de chacun de ses contrôles au cours de sa carrière. On vient vérifier le caractère physiologique des variations de paramètres biologiques sélectionnés. Le fait d'agir de la sorte, sur plusieurs années, permet aussi d'avoir accès aux nouvelles méthodes de plus en plus performantes. Par exemple, en 2018, l'AFLD a lancé un appel à candidature³¹. 4 projets sont nés :

- Identification rapide des substances dopantes par analyse des spectres de masse après apprentissage, *Mathieu THEVENIN, Commissariat à l'énergie atomique (CEA)*. L'objectif est l'automatisation de l'étape de lecture des résultats d'analyse afin d'augmenter la fiabilité des résultats et pointer directement les résultats anormaux. Cette approche automatisée permet de rendre plus importante l'intervention humaine, qui ne jouera un rôle que sur l'approfondissement des cas identifiés par l'algorithme
- Étude de l'effet dopant potentiel des antidépresseurs au travers de leurs effets sur le métabolisme musculaire, *François COUDORÉ, Faculté de Pharmacie, Université Paris-Saclay*

- Corrélation entre les paramètres stéroïdiens urinaires et sanguins, et suivi longitudinal de l'athlète dans le cadre du passeport biologique, *Corinne BUISSON, Département des analyses de l'AFLD*
- Pratiques dopantes et pratiques antidopage à l'épreuve de la critique, *Patrick TRABAL, Université de Nanterre*.

Ces 4 projets sont un simple exemple de l'évolution constante de la recherche en matière de lutte antidopage.

Dans le cas du passeport biologique, la détection de variations anormales des marqueurs biologiques de l'athlète, si elle est confirmée comme concomitante avec la prise de substances interdites, suffit à justifier la mise en place de sanctions.

A ce jour, les PBS sont basés sur l'étude de deux modules :

- Module hématologique : il s'agit de l'analyse des paramètres sanguins, dont le but est de détecter une amélioration du transport d'oxygène, et de rechercher les méthodes utilisées pour cette amélioration. On y retrouve notamment le recours aux agents stimulants de l'érythropoïèse et toutes les méthodes de transfusion ou autres manipulations sanguines
- Module stéroïdien : c'est la recherche de stéroïdes anabolisants androgènes endogènes non physiologiques, donc apportés par une prise exogène. L'étude se fait sur les échantillons d'urine.

Un troisième module, le module endocrinien, est en cours de développement, et visera la détection d'un abus de facteurs de croissance, principalement l'usage d'hormones de croissance.

Ces PBS sont en support du contrôle antidopage, et s'ajoutent aux obligations de localisations imposées par l'AFLD. Ces méthodes sont mises en place pour lutter contre le dopage en direct, mais également comme moyen de dissuasion. Malgré toutes ces actions, le dopage reste bien présent, et comme nous l'avons déjà énoncé plus tôt, il l'est notamment au niveau du sport amateur (ou infranational). En effet, cette catégorie de sportif ne bénéficie pas de ces PBS et le sportif amateur est bien souvent moins informée sur les dangers de ces conduites. C'est ici que le rôle du pharmacien d'officine peut s'avérer prépondérant dans la prévention et la lutte.

III.2. Le rôle du pharmacien d'officine.

L'article R4235-2 du code de la santé publique³² stipule que le pharmacien « 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 ce sens, outre l'envie d'un pharmacien de faire partie de la lutte contre le dopage, il s'agit réellement d'une de ses missions premières. C'est en ce sens que le pharmacien d'officine, et toute l'équipe officinale avec lui, doivent se montrer vigilants lors de la dispensation de médicaments à un sportif. Cela passe par les vérifications habituelles (sur l'origine et la validité/conformité de l'ordonnance et des posologies indiquées sur celle-ci), aux points plus spécifiques (s'assurer que les molécules à délivrer n'appartiennent pas à la liste des substances interdites par l'AMA, ou bien que le patient possède une AUT pour celles-ci).

Le code du sport stipule dans l'article L. 232-10 que le fait de « céder ou offrir aux sportifs, sans raison médicale dûment justifiée, une ou plusieurs substances ou méthodes mentionnées dans l'article L. 232-9, ou de faciliter leur utilisation ou d'inciter à leur usage » est puni de cinq ans d'emprisonnement et 75 000€ d'amende. Cet article est directement lié au pharmacien d'officine et son équipe. En effet, cette mise en garde permet de mettre en avant l'article R4235-61³³, qui nous rappelle que « lorsque l'intérêt de la santé du patient lui paraît l'exiger, le pharmacien doit refuser de dispenser un médicament. Si ce médicament est prescrit sur ordonnance, le pharmacien doit informer immédiatement le prescripteur de son refus et le mentionner sur l'ordonnance. » S'il n'est pas sur ordonnance, et c'est le cas des médicaments à base de PSE (Figure 14, page 41), il sera important d'éviter leur prise.

Ces quelques articles nous permettent de comprendre l'importance du pharmacien d'officine et son équipe, qui sont les derniers remparts d'une conduite dopante, notamment avec les sportifs amateurs, souvent moins suivis et informés. Bien sûr, cela inclut tous les médicaments présents en officine, qu'ils soient sur prescription ou pas, les médicaments vétérinaires, dont les principes actifs peuvent appartenir à la liste d'interdiction, et qui seront quelques fois détournés à des fins dopantes. On y retrouve aussi les compléments alimentaires, dont la norme AFNOR NF V94-001 assure l'absence de substances dopantes dans leur composition.

Outre les produits destinés à l'officine, le rôle de prévention et d'éducation du pharmacien d'officine doit permettre la diminution des conduites dopantes par les réseaux parallèles (internet notamment²).

On va voir quels sont les moyens dont le pharmacien dispose pour garantir au mieux la lutte contre le dopage au sein de son officine.

III.3. Les moyens dont dispose le pharmacien dans cette lutte

On va d'abord énumérer quelques-uns de ces moyens, avant de les contextualiser lors d'une délivrance au comptoir. L'équipe officinale utilise donc des sources d'information de référence et autres outils indispensables dans leur lutte :

- Par l'AMA : la liste des interdictions, mise à jour chaque année au premier janvier, disponible en français, notamment sur le site de l'AFLD. Cette mise à jour annuelle peut être l'occasion pour le pharmacien d'informer et de former son équipe en continue
- Par l'AFLD : un moteur de recherche permettant d'obtenir rapidement des informations sur le potentiel dopant d'une molécule (<https://medicaments.afld.fr/>). Par exemple, avec la pseudo-éphédrine, on y trouve les informations nécessaires à la bonne dispensation (Figure 19). L'utilisation de ce moteur permet de rappeler au patient les points essentiels concernant la réglementation antidopage (classe interdites, seuils d'interdiction, ici 150 µg pour la pseudo-éphédrine, la nécessité d'une AUT).



aflD
agence française de lutte contre le dopage

Ce médicament contient-il une substance interdite ?

PSEUDOÉPHÉDRINE CHLORHYDRATE / PARACÉTAMOL

ACTIFED LP RHINITE ALLERGIQUE cp pellic LP

Voie d'administration orale	Principe actif pseudoéphédrine chlorhydrate / paracétamol
---------------------------------------	---

Classe
S6.b Stimulants spécifiés.

Statut
Médicament contenant une substance interdite en compétition.

Procédure d'autorisation
Demander une autorisation d'usage à des fins thérapeutiques.

Informations complémentaires
La pseudoéphédrine est interdite dès lors que sa concentration urinaire dépasse 150 microgrammes par millilitre.

Spécifications particulières
Néant

Figure 19 Moteur de recherche de l'AFLD, exemple avec la pseudo-éphédrine.

Cette figure est une illustration du moteur de recherche disponible sur le site de l'AFLD.

- Par le CESPARM (Comité d'éducation sanitaire et sociale de la pharmacie française créé par l'Ordre National des Pharmaciens) : de nombreuses brochures destinées aux professionnels ou aux patients sont une source d'information fiable et simplifiée concernant les produits et méthodes interdites dans le sport, comme l'exemple de la Figure 14. De plus, il existe des affiches destinées à être apposées en vitrine, au comptoir ou encore sur les écrans d'information de la pharmacie
- Par l'ordre national des pharmaciens : la démarche ACROPOLE, qui ne concerne d'ailleurs pas uniquement le dopage, mais la qualité de l'accueil en officine. ACROPOLE signifie Accueillir-Collecter-Rechercher-Ordonner-Préconiser-Optimiser-Libeller-Entériner. Cette démarche permet d'assurer une qualité de service, et dans notre cas, de prévenir une conduite dopante volontaire ou non, par la discussion avec le patient.

Tous ces moyens devraient permettre de répondre aux questions que nous énoncions en début de ce chapitre, et que nous allons reprendre dès lors en situation.

III.4. Que faire en situation de comptoir ?

III.4.1 Reconnaître un sportif au comptoir

Lors de sa venue à l'officine, le sportif ne porte pas de badge ou autre indication formelle de sa pratique. De ce fait, des méthodes sont disponibles pour les reconnaître. Cela peut passer par l'utilisation simple de la démarche ACROPOLE qui permet ici, par la discussion, de déterminer le profil du patient. C'est une étape indispensable pour la bonne délivrance.

On peut également l'inciter à parler de ses pratiques en lui montrant les produits dopants la présence de pictogrammes (Annexe 2, page 77) dans les rayons, ou bien par l'affichage, sur écran ou sur le mobilier, d'affiches montrant l'implication de l'officine dans la lutte contre le dopage.

III.4.2 A-t-il une compétition prochainement ou bien de simples entraînements ?

Maintenant que l'on sait à qui l'on s'adresse, il faut en savoir plus sur le contexte de sa venue. Cela passe surtout par une discussion, dans laquelle il faudra poser les bonnes questions, et être à l'écoute de l'interlocuteur. On va chercher à savoir quelle discipline est pratiquée, à quel niveau de performance et sur sa participation prochaine éventuelle à une compétition ou manifestation sportive. De plus, il faut absolument bien distinguer le patient venu se soigner, et le patient venu à la recherche de performances. En l'absence de prescription, il sera indispensable de préciser le destinataire du médicament souhaité.

Toutes ces questions permettent de contextualiser la dispensation, et de s'assurer du caractère dopant ou non lors de sa venue au comptoir de notre officine.

S'il s'avère que le patient recherche des moyens de se doper, il faut refuser la dispensation, et faire le point avec lui (et son médecin s'il y a prescription). Cela passe par l'éducation du patient sur le mésusage des médicaments et les effets négatifs pour sa santé, et pour sa crédibilité, ainsi que celle de son sport. Cela peut paraître anodin, mais mettre en garde le patient sur les effets sociaux que peut avoir sa conduite dopante peut être une source d'écoute importante dans ces cas. On reviendra là-dessus dans le dernier point sur la sensibilisation du sportif (III.4.4 Est-il bien sensibilisé concernant les risques de dopage liés à la prise de médicaments ou autres produits issus de l'officine ?, page 61). Dans les deux cas, on continue notre démarche.

III.4.3 Connait-il bien ses traitements ?

On peut aussi revoir les traitements du patient, en cours et/ou ceux demandés au comptoir, et vérifier avec lui leurs statuts vis-à-vis de la réglementation antidopage. On s'appuie sur le moteur de recherche de l'AFLD et sur nos connaissances, (notamment celles potentiellement acquises lors du briefing annuel sur les substances dopantes pouvant être instauré à l'officine). S'il s'agit de produits OTC, il suffit de vérifier la norme AFNOR pour les compléments alimentaires ou la liste des médicaments PMF contenant une substance interdite (Figure 14). Cet ensemble de méthodes nous permet d'alerter le patient sur les éventuelles restrictions concernant l'utilisation du ou des médicament(s) le concernant.

Avant de répondre à la dernière question, il est important de noter qu'en posant simplement ces trois questions, le pharmacien est capable de déceler une pratique dopante, de déterminer son caractère volontaire ou non, et d'apporter des réponses de par nos connaissances et autres moyens matériels aux interrogations du patient ou à celles auxquelles on lui fait faire face : connaissez-vous les méfaits d'une conduite dopante ? Pour votre santé, votre éthique et votre image auprès des clubs et fédérations ? Connaissiez-vous les effets indésirables des médicaments en cas de mésusage notamment ? (On pense aux glucocorticoïdes et la pseudo-éphédrine notamment). Il faut d'ailleurs inciter le patient à déclarer d'éventuels effets indésirables liés à une prise médicamenteuse. Comme on a pu le voir, 35% des cas d'effets indésirables consécutifs à une prise de pseudo-éphédrine sont liés au mésusage...

III.4.4 Est-il bien sensibilisé concernant les risques de dopage liés à la prise de médicaments ou autres produits issus de l'officine ?

Cette interrogation s'inscrit aussi dans la démarche ACROPOLE. On a passé les étapes de reconnaissance, de recherche et optimisation du traitement avec lequel sortira le sportif. Maintenant, il faut le sensibiliser afin d'entériner (ou du moins essayer...) ce problème de dopage.

Pour cela, on rappelle au patient l'importance de signaler son statut de sportif, même amateur, aux professionnels de santé qu'il consulte. La discipline concernée peut avoir son importance également puisqu'on a vu dans la liste des interdictions, que certaines molécules n'étaient interdites que dans certaines disciplines. De même, il est important que le patient informe son pharmacien de l'approche d'une compétition, car, comme vu précédemment (II.1.2 Substances interdites en compétition, page 29) certains médicaments sont interdits uniquement en compétition. Tous ces moyens matériels sont bons à utiliser pour appuyer notre argumentation auprès du patient sportif.

Il faut lui rappeler de toujours être vigilant concernant les médicaments (y compris PMF) et autres produits au sein de l'officine (on pense aux compléments alimentaires). Certaines notices mettent en garde spécifiquement les sportifs sur l'utilisation du produit concerné, et peuvent donc lui éviter une déconvenue. On ne doit pas oublier de mentionner la possibilité, malgré tout, de se soigner avec une molécule interdite si l'on est en possession d'une AUT délivrée par l'AFLD. Les tracts du CESPARM sont très bien faits pour cela. On peut les orienter vers des sites spécialisés, notamment l'IRBMS dont je vous invite à découvrir le site³⁴.

Outre ce qu'il se passe en officine, il ne faut pas oublier de mentionner les risques liés aux achats sur internet, notamment pour les compléments alimentaires (où il faut leur rappeler la norme AFNOR NF V94-001 indispensable), ou encore des médicaments. Le trafic de médicaments sur internet s'est énormément démocratisé ces dernières années et ouvre la voie à des pratiques dopantes pouvant être extrêmement néfastes pour le sportif.

Enfin, avant de libérer le patient, on peut non seulement lui proposer les brochures du CESPARM (Annexe 3, page 78), afin d'appuyer une dernière fois nos propos, ou encore leur proposer de visiter les sites spécialisés, accessibles au public :

- IRBMS : <https://www.irbms.com/>
- AFLD : <https://www.afld.fr/>
- AMA : <https://www.wada-ama.org/fr>

CONCLUSION

Les pharmacies sont le seul circuit légal en France pour accéder aux substances interdites en milieu sportif, que ce soit par internet (une liste est disponible sur le site de l'ordre des pharmaciens³⁵, ou en officine directement. On retrouve, sur les sites internet autorisés, les produits non soumis à prescription obligatoire, dont font partie les produits contenant de la pseudo-éphédrine vus précédemment (Figure 14). Il est donc important de faire de la pédagogie dès que l'occasion se présente, notamment au comptoir.

Cette thèse doit permettre de mieux prendre connaissance et conscience du monde du dopage, qui représente un véritable fléau dans le sport encore aujourd'hui. A ce jour, nous pouvons encore constater la place prédominante du dopage, notamment dans le cyclisme, avec des rumeurs sur les équipes ayant brillés au tour de France 2020.

Devant cette médiatisation et l'essor des sites frauduleux, les pratiques dopantes attirent de plus en plus de sportifs en France. C'est pourquoi les pharmaciens peuvent être confrontés à des personnes souhaitant se fournir en substances interdites. Nous disposons d'une place privilégiée auprès des sportifs, et nous pouvons, de par nos compétences, les éduquer sur les méfaits de cette pratique. Outre le refus de vente dans le cas avéré d'une conduite dopante, il est de notre devoir d'appliquer des méthodes de prévention auprès des patients, sportifs ou non, et de tout âge. Ces derniers points ont amené les instances nationales à rappeler au pharmacien ses missions en matière de dopage et à renforcer encore un peu plus son implication dans la prévention et la lutte du dopage. C'est le cas avec la campagne menée par l'ordre des pharmaciens et le ministère chargé des sports en 2018³⁶, qui rappelle, notamment, la signature en 2015, d'une convention de lutte et de prévention antidopage par le conseil national de l'ordre des pharmaciens.

REFERENCES

1. Commission d'enquête sur la lutte contre le dopage : compte rendu de la semaine du 15 avril 2013 [Internet]. [cité 19 août 2020]. Disponible sur: http://www.senat.fr/compte-rendu-commissions/20130415/ce_dopage.html
2. Dopage TF1 [Internet]. LCI. [cité 20 août 2020]. Disponible sur: <https://www.lci.fr/population/une-fois-qu-on-a-commence-c-est-dur-de-s-en-passer-quand-le-dopage-gangrene-le-sport-amateur-2157490.html>
3. AFLD - Rapport d'activité 2019 [Internet]. [cité 20 août 2020]. Disponible sur: <https://www.afld.fr/rapport-activite-2019/>
4. INJEP, Ministère des sports, CRÉDOC. Baromètre sport 2018 [Internet]. [cité 8 sept 2020]. Disponible sur: https://injep.fr/wp-content/uploads/2019/01/Rapport_2019-01Barometre_sport_2018.pdf
5. Jacobson GA, Fawcett JP. Beta2-Agonist Doping Control and Optical Isomer Challenges. Sports Med. 1 déc 2016;46(12):1787-95.
6. Liste substances et méthodes interdites AMA 2020 [Internet]. [cité 9 sept 2020]. Disponible sur: https://www.wada-ama.org/sites/default/files/wada_2020_french_prohibited_list.pdf
7. Danger : Exemples de produits et effets sur l'organisme [Internet]. perturbateur-endocrinien.com. [cité 15 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.perturbateur-endocrinien.com/dangers/>
8. Glandes endocrines.png (1000×840) [Internet]. [cité 15 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.perturbateur-endocrinien.com/wp-content/uploads/2019/06/syste%CC%80me-endocrinien-e1559914847347.png>
9. Schema-Glandes-Surrenales.jpg (960×720) [Internet]. [cité 7 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.surrenales.com/wp-content/uploads/2019/10/Schema-Glandes-Surrenales.jpg>
10. Elsevier. Pharmacologie du système noradrénergique [Internet]. Elsevier Connect. [cité 9 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/medecine/pharmacologie-du-systeme-noradrenergique>
11. ACTIFED RHUME cp - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 15 sept 2020]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/actifed_rhume_cp-18728-pharmacocinetique.html
12. Cespharm - Liste des médicaments PMF contenant une substance dopante [Internet]. [cité 9 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/Catalogue/Liste-des-medicaments-PMF-contenant-une-substance-dopante>
13. Clarkson PM, Thompson HS. Drugs and Sport. Sports Med. 1 déc 1997;24(6):366-84.
14. Hodges K, Hancock S, Currell K, Hamilton B, Jeukendrup AE. Pseudoephedrine Enhances Performance in 1500-m Runners. Med Sci Sports Exerc. févr 2006;38(2):329-333.
15. Trinh KV, Kim J, Ritsma A. Effect of pseudoephedrine in sport: a systematic review. BMJ Open Sport Exerc Med. 1 déc 2015;1(1):e000066.

16. Gill ND, Shield A, Blazeovich AJ, Zhou S, Weatherby RP. Muscular and cardiorespiratory effects of pseudoephedrine in human athletes. *Br J Clin Pharmacol*. 2000;50(3):205-13.
17. Pritchard-Peschek KR, Jenkins DG, Osborne MA, Slater GJ. Pseudoephedrine Ingestion and Cycling Time-Trial Performance. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 1 avr 2010;20(2):132-8.
18. Manini AF, Kabrhel C, Thomsen TW. Acute myocardial infarction after over-the-counter use of pseudoephedrine. *Ann Emerg Med*. 1 févr 2005;45(2):213-6.
19. López Lois G, Gómez Carrasco JA, García De Frías E. Reacción adversa por pseudoefedrina. *An Pediatría*. 1 avr 2005;62(4):378-80.
20. Roberge RJ, Hirani KH, Rowland PL, Berkeley R, Krenzelok EP. Dextromethorphan- and pseudoephedrine-induced agitated psychosis and ataxia: case report. *J Emerg Med*. 1 mars 1999;17(2):285-8.
21. Soutullo CA, Cottingham EM, Keck PE. PSYCHOSIS ASSOCIATED WITH PSEUDOEPHEDRINE AND DEXTROMETHORPHAN. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1 déc 1999;38(12):1471-2.
22. Wingert WE, Mundy LA, Collins GL, Chmara ES. Possible Role of Pseudoephedrine and Other Over-the-Counter Cold Medications in the Deaths of Very Young Children. *J Forensic Sci*. 2007;52(2):487-90.
23. Bektas F, Eken C, Oktay C. Pseudoephedrine-Induced Paroxysmal Supraventricular Tachycardia: A Case Report. *J Emerg Med*. 1 juin 2010;38(5):e53-7.
24. Olivier P, Dugué A, Montastruc J-L. Effets indésirables cardiovasculaires et neurologiques centraux des sympathomimétiques utilisés comme décongestionnants de la sphère ORL : analyse de la Banque Nationale de Pharmacovigilance. *Thérapies*. 1 juill 2003;58(4):361-6.
25. Plan d'action sur les médicaments contenant des vasoconstricteurs à visée décongestionnante. 2013;3.
26. Question-Réponse sur le bon usage des vasoconstricteurs ANSM [Internet]. [cité 15 sept 2020]. Disponible sur:
https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/4a69af61cc009c6412ca8f4c2e671efc.pdf
27. pharmacies.fr LM des. Un pharmacien appelle à bannir la pseudoéphédrine - Le Moniteur des Pharmacies n° 3159 du 15/01/2017 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. Le Moniteur des pharmacies.fr. [cité 15 sept 2020]. Disponible sur:
<https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3159/un-pharmacien-appelle-a-bannir-la-pseudoephedrine.html>
28. Vital Durand D, Le Jeune C. DOROSZ Guide pratique des Médicaments 2020. 39e édition: 2020. MALOINE; 1945 p.
29. Utilisation des glucocorticoïdes chez le sportif. Mise Au Point. :18.
30. Pharmacologie des Glucocorticoïdes [Internet]. [cité 9 oct 2020]. Disponible sur:
<http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/corticoides.html#ID-138>

31. L'AFLD et la recherche [Internet]. Espace scientifique. [cité 9 oct 2020]. Disponible sur: <https://acteurs-scientifiques.afld.fr/lafld-investit-dans-la-recherche/>
32. Sous-section 1 : Devoirs généraux. (Articles R4235-2 à R4235-20) - Légifrance [Internet]. [cité 23 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000006913652/2004-08-08/>
33. Code de la santé publique [Internet]. [cité 9 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000006913718/2012-07-13/>
34. Institut de Recherche du Bien-être, de la Médecine et du Sport Santé [Internet]. IRBMS. [cité 23 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.irbms.com/institut-de-recherche-en-bien-etre-medecine-et-sport-sante/>
35. Rechercher un site autorisé pour la vente en ligne de médicaments Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 29 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/ecommerce/search>
36. Cespharm - Campagne sur la prévention du dopage accidentel des sportifs lié aux médicaments [Internet]. [cité 9 oct 2020]. Disponible sur: <http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/Pied-de-page/Presse/Communique-de-presse/2018/Campagne-sur-la-prevention-du-dopage-accidentel-des-sportifs-lie-aux-medicaments>

SERMENT DE GALIEN

En présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit les préceptes de mon art de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;*
- *D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*
- *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*

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

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

ANNEXES

Annexe 1 LISTE DES INTERDICTIONS de JANVIER 2020⁽⁶⁾

CODE MONDIAL ANTIDOPAGE
STANDARD
INTERNATIONAL



LISTE DES INTERDICTIONS

JANVIER 2020



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 2020.

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 médicaments discontinués, 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)

lorsqu'ils sont administrés de manière exogène, y compris, mais sans s'y limiter :

1-Androstènediol (5 α -androst-1-ène-3 β ,17 β -diol);
1-Androstènedione (5 α -androst-1-ène-3,17-dione);
1-Androstérone (3 α -hydroxy-5 α -androst-1-ène-17-one);
1-Éplandrosterone (3 β -hydroxy-5 α -androst-ène-17-one);
1-Testostérone (17 β -hydroxy-5 α -androst-1-ène-3-one);
4-Androstènediol (androst-4-ène-3 β ,17 β -diol);
4-Hydroxytestostérone (4,17 β -dihydroxyandrost-4-ène-3-one);
5-Androstènedione (androst-5-ène-3,17-dione);
7 α -hydroxy-DHEA;
7 β -hydroxy-DHEA;
7-Keto-DHEA;
19-Norandrostènediol (estr-4-ène-3,17-diol);
19-Norandrostènedione (estr-4-ène-3,17-dione);
Androstanolone (5 α -dihydrotestostérone, 17 β -hydroxy-5 α -androst-3-one);
Androstènediol (androst-5-ène-3 β ,17 β -diol);
Androstènedione (androst-4-ène-3,17-dione);
Bolasterone;
Boldénone;
Boldione (androst-1,4-diène-3,17-dione);
Calustérone;
Clostébol;

Danazol ([1,2]oxazolo[4',5':2,3]pregna-4-ène-20-yn-17 α -ol);
Déhydrochlorméthyltestostérone [4-chloro-17 β -hydroxy-17 α -méthylandrosta-1,4-diène-3-one];
Desoxyméthyltestostérone (17 α -méthyl-5 α -androst-2-ène-17 β -ol et 17 α -méthyl-5 α -androst-3-ène-17 β -ol);
Drosianolone;
Éplandrosterone (3 β -hydroxy-5 α -androstane-17-one);
Épi-dihydrotestostérone (17 β -hydroxy-5 β -androstane-3-one);
Épistestostérone;
Éthyltestostérone (19-norpregna-4-ène-17 α -ol);
Fluoxymésterone;
Formébolone;
Furazabol (17 α -méthyl[1,2,5]oxadiazolo[3',4':2,3]-5 α -androstane-17 β -ol);
Gestrinone;
Mestanolone;
Mestérolone;
Métandienone (17 β -hydroxy-17 α -méthylandrosta-1,4-diène-3-one);
Méténolone;
Méthandriol;
Méthastérone (17 β -hydroxy-2 α ,17 α -diméthyl-5 α -androstane-3-one);
Méthyl-1-testostérone (17 β -hydroxy-17 α -méthyl-5 α -androst-1-ène-3-one);
Méthylclostébol;
Méthylidénolone (17 β -hydroxy-17 α -méthylestra-4,9-diène-3-one);
Méthylnortestostérone (17 β -hydroxy-17 α -méthylestr-4-en-3-one);
Méthyltestostérone;
Métribolone (méthyltriénolone, 17 β -hydroxy-17 α -méthylestra-4,9,11-triène-3-one);
Mibolérone;
Nandrolone (19-nortestostérone);
Norbolétone;
Norclostébol (4-chloro-17 β -ol-est-4-en-3-one);
Noréthandrolone;
Oxabolone;
Oxandrolone;
Oxymésterone;

Oxymétholone;

Prasirone [déroxyplandrosterone, DHEA, 3 β -hydroxyandrost-5-ene-17-one];

Prostanozolol [17 β -[[tétrahydropyrane-2-yl]oxy]-1'H-pyrazolo[3,4:2,3]-5 α -androstane];

Quinbolone;

Stanozolol;

Stenbolone;

Testostérone;

Tétrahydrogestirone [17-hydroxy-18 α -homo-19-nor-17 α -pregna-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).

2. AUTRES AGENTS ANABOLISANTS

Incluant sans s'y limiter :

Clenbutérol, modulateurs sélectifs des récepteurs aux androgènes (SARMs par ex. andarine, LGD-4033 (ligandrol), enobosarm [ostarine] et RAD140), tibolone, zéranol et zilpatérol.

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. Érythropoïétines (EPO) et agents affectant l'érythropoïèse, incluant sans s'y limiter :

1.1 Agonistes du récepteur de l'érythropoïétine, par ex.

Darbépoïétine (dEPO);

Érythropoïétines (EPO);

Dérivés d'EPO [par ex. EPO-Fc, méthoxy polyéthylène glycol-époïétine bêta (CERA)];

Agents mimétiques de l'EPO et leurs dérivés par ex.

CNTO-530 et péginesatide.

1.2 Agents activateurs du facteur inducible par l'hypoxie (HIF) par ex.

Cobalt;

Daprodustat (GSK1278863);

Molidustat (BAY 85-3934);

Roxadustat (FG-4592);

Vadadustat (AKB-6548);

Xénon.

1.3 Inhibiteurs de GATA, par ex.

K-11706.

1.4 Inhibiteurs de la signalisation du facteur transformateur de croissance- β (TGF β), par ex.

Luspatercept;

Sotatercept.

1.5 Agonistes du récepteur de réparation innée, par ex.

Asialo-EPO;

EPO carbamylée (CEPO).

2. Hormones peptidiques et leurs facteurs de libération

2.1 Gonadotrophine chorionique (CG) et hormone lutéinisante (LH) et leurs facteurs de libération, interdites chez le *sportif* de sexe masculin, par ex. buséréline, desloréline, gonadoreline, goseréline, leuproréline, nafaréline et triptoréline;

2.2 Corticotrophines et leurs facteurs de libération par ex. corticoréline;

2.3 Hormone de croissance (GH), ses fragments et ses facteurs de libération incluant sans s'y limiter : les fragments de l'hormone de croissance, par ex. AOD-9604 et hGH 176-191; l'hormone de libération de l'hormone de croissance (GHRH) et ses analogues, par ex. CJC-1293, CJC-1295, sermoreline et tesamoreline; les sécrétagogues de l'hormone de croissance (GHS), par ex. lenomoreline (ghreline) et ses mimétiques, par ex. anamoreline, ipamoreline, macimoreline et tabimoreline; les peptides libérateurs de l'hormone de croissance (GHRPs), par ex. alexamoreline, GHRP-1, GHRP-2 (pralimoreline), GHRP-3, GHRP-4, GHRP-5, GHRP-6 et examoreline (hexareline).

3. Facteurs de croissance et modulateurs de facteurs de croissance, incluant sans s'y limiter :

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);
Thymosine- β 4 et ses dérivés, par ex. TB-500.

et autres facteurs de croissance ou modulateur de facteur(s) de croissance influençant 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 musculaire.

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;
Trétoquino (trimétoquino);
Tulobutérol;
Vilanterol.

Sauf :

- le salbutamol inhalé : maximum 1600 microgrammes par 24 heures répartis en doses individuelles, sans excéder 800 microgrammes par 12 heures à partir de n'importe quelle prise;
- 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 n'est pas cohérente avec une utilisation thérapeutique 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 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 :

- 2-Androsténol** [5 α -androst-2-ène-17-ol];
- 2-Androsténone** [5 α -androst-2-ène-17-one];
- 3-Androsténol** [5 α -androst-3-ène-17-ol];
- 3-Androsténone** [5 α -androst-3-ène-17-one];
- 4-Androstène-3,6,17-trione** [4-oxo];
- Aminoglutéthimide**;
- Anastrozole**;
- Androsta-1,4,6-triène-3,17-dione** [androstatrienedione];
- 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 :

- Bazedoxifène**;
- Ospémifène**;
- Raloxifène**;
- Tamoxifène**;
- Toremifène**.

3. Autres substances anti-œstrogéniques, incluant sans s'y limiter :

- Clomifène**;
- Cyclofénil**;
- Fulvestrant**.

4. Agents prévenant l'activation du récepteur IIB de l'activine, incluant sans s'y limiter :

- les anticorps neutralisant l'activine A;
- les anticorps anti-récepteurs IIB de l'activine (p. ex. bimagrumab);
- les compétiteurs du récepteur IIB de l'activine par ex. récepteurs leurres de l'activine (p. ex. ACE 031);
- les inhibiteurs de la myostatine tels que:
- les agents réduisant ou supprimant l'expression de la myostatine;
- les anticorps neutralisant la myostatine (p. ex. domagrozumab, landogrozumab, stamulumab);

les protéines liant la myostatine (p. ex. follistatine, propeptide de la myostatine);

5. Modulateurs métaboliques :

- 5.1** Activateurs de la protéine kinase activée par l'AMP (AMPK), par ex. AICAR, SR9009; et agonistes du récepteur activé par les proliférateurs des peroxyosomes δ (PPAR δ), par ex. acide 2-[2-méthyl-4-[(4-méthyl-2-[4-(trifluorométhylphényl)thiazol-5-yl)méthylthio]phénoxy]acétique [GW 1516, GW501516];
- 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. l'administration intraveineuse d'albumine, dextran, hydroxyéthylamidon et mannitol.
- Acétazolamide; amiloride; bumétanide; canrénone; chlortalidone; acide étiacrynique; furosémide; indapamide; métolazone; spironolactone; thiazides, par ex. bendrofluméthiazide, chlorothiazide et hydrochlorothiazide; triamterène et vaprans, par ex. tolvapian.

Sauf :

- la drospirénone; le pamabromie; et l'administration ophtalmique des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (par ex. dorzolamide, brinzolamide);
- l'administration locale de la tétypressine 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 considérée 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'étaproxiral (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 d'échantillon, par ex. ajout de protéases dans l'échantillon.
2. Les perfusions intraveineuses et/ou injections d'un total de plus de 100 mL par période de 12 heures, sauf celles reçues légitimement dans le cadre de traitements hospitaliers, de procédures chirurgicales ou lors d'examen diagnostiques cliniques.

M3 DOPAGE GÉNÉTIQUE ET CELLULAIRE

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

1. L'utilisation d'acides nucléiques ou d'analogues d'acides nucléiques qui pourrait modifier les séquences génomiques et/ou altérer l'expression génétique par tout mécanisme. Ceci inclut sans s'y limiter, l'édition génique, le silençage génique et le transfert de gènes.
2. L'utilisation de cellules normales ou génétiquement modifiées.

SUBSTANCES ET MÉTHODES INTERDITES EN COMPÉTITION

OUTRE LES CLASSES S0 À S5 ET M1 À M3 DÉFINIES CI-DESSUS, LES CLASSES 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;
Amphénazol;
Benfluorex;
Benzylpiperazine;
Bromantan;
Clobenzorex;
Cocaïne;
Cropropamide;
Crotétamide;
Fencamine;
Fénéthylène;
Fenturamine;
Fenproporex;
Fonitracétam [4-phenylpiracétam (carphédon)];
Furtenorex;
Lisdexamfétamine;
Méfénorex;
Mépheniérmine;
Mésocarb;
Métamfétamine [*d*-];
p-méthylamfétamine;
Modafinil;
Nortenturamine;
Phendimétrazine;
Phentermine;
Prénylamine;
Prolintane.

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

b : Stimulants spécifiés.

Incluant sans s'y limiter :

3-Méthylhexan-2-amine (1,2-diméthylpentylamine);
4-Méthylhexan-2-amine (méthylhexanamine);
4-Méthylpentan-2-amine (1,3-diméthylbutylamine);
5-Méthylhexan-2-amine (1,4-diméthylpentylamine);
Benzfétamine;
Cathine**;
Cathinone et ses analogues, par ex. méphédron, méphédron et α -pyrrolidinovalephénone;
Diméthylamfétamine (diméthylamphétamine);
Éphédrine***;
Épinéphrine**** (adrénaline);
Étamivan;
Étilamfétamine;
Étilétrine;
Famprofazone;
Fenbutrazate;
Fencamfamine;
Heptaminol;
Hydroxyamphétamine (parahydroxyamphétamine);
Isométhéptène;
Levmetamfétamine;
Méclorfenoxate;
Méthylenedioxyméthamphétamine;
Méthyephedrine***;
Méthyphénidate;
Nicéthamide;
Nortéfrine;
Octodrine (1,5-diméthylhexylamine);
Octopamine;
Oxilofrine (méthylsynéphrine);
Pémoline;
Pentétrazole;

Phénéthylamine et ses dérivés;
 Phenmétrazine;
 Phenprométhamine;
 Propylthexédrine;
 Pseudoéphédrine*****;
 Sélégiline;
 Sibutramine;
 Strychnine;
 Tenamféramine (méthylédoxyamphétamine);
 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 dermatologique, nasale ou ophtalmique et les stimulants figurant dans le Programme de surveillance 2020*.

- * Bupropion, caféine, nicotine, phényléphrine, phénylpropanolamine, pipradrol et synéphrine : ces substances figurent dans le Programme de surveillance 2020 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 (adrenaline) : 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

Les narcotiques suivants, y compris tous leurs isomères optiques, par ex. d- et l- s'il y a lieu, sont interdits :

Buprénorphine;
 Dextromoramide;
 Diamorphine (héroïne);
 Fentanyl et ses dérivés;
 Hydromorphone;
 Méthadone;
 Morphine;

Nicomorphine;
 Oxycodone;
 Oxymorphone;
 Pentazocine;
 Péthidine.

S8 CANNABINOÏDES

Tous les cannabinoïdes naturels et synthétiques sont interdits, par ex. :

- Dans le cannabis (haschisch, marijuana) et produits de cannabis;
- Tetrahydrocannabinols (THCs) naturels ou synthétiques;
- Cannabinoïdes synthétiques qui miment les effets du THC.

Sauf :

- Cannabidiol

S9 GLUCOCORTICOIDES

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

Incluant sans s'y limiter :

Bétaméthasone;
 Budésonide;
 Cortisone;
 Deflazacort;
 Dexaméthasone;
 Fluticasone;
 Hydrocortisone;
 Méthyprednisolone;
 Prednisolone;
 Prednisone;
 Triamcinolone.

SUBSTANCES INTERDITES DANS CERTAINS SPORTS

P1 BÊTABLOQUANTS

Les bêtabloquants 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*

Incluant sans s'y limiter :

Acébutolol;	Labétalol;
Alprénolol;	Métipranolol;
Aténolol;	Métoprolol;
Bétaxolol;	Nadolol;
Bisoprolol;	Oxprénolol;
Bunolol;	Pindolol;
Cartéolol;	Propranolol;
Carvédilol;	Sotalol;
Célliprolol;	Timolol.
Esmolol;	

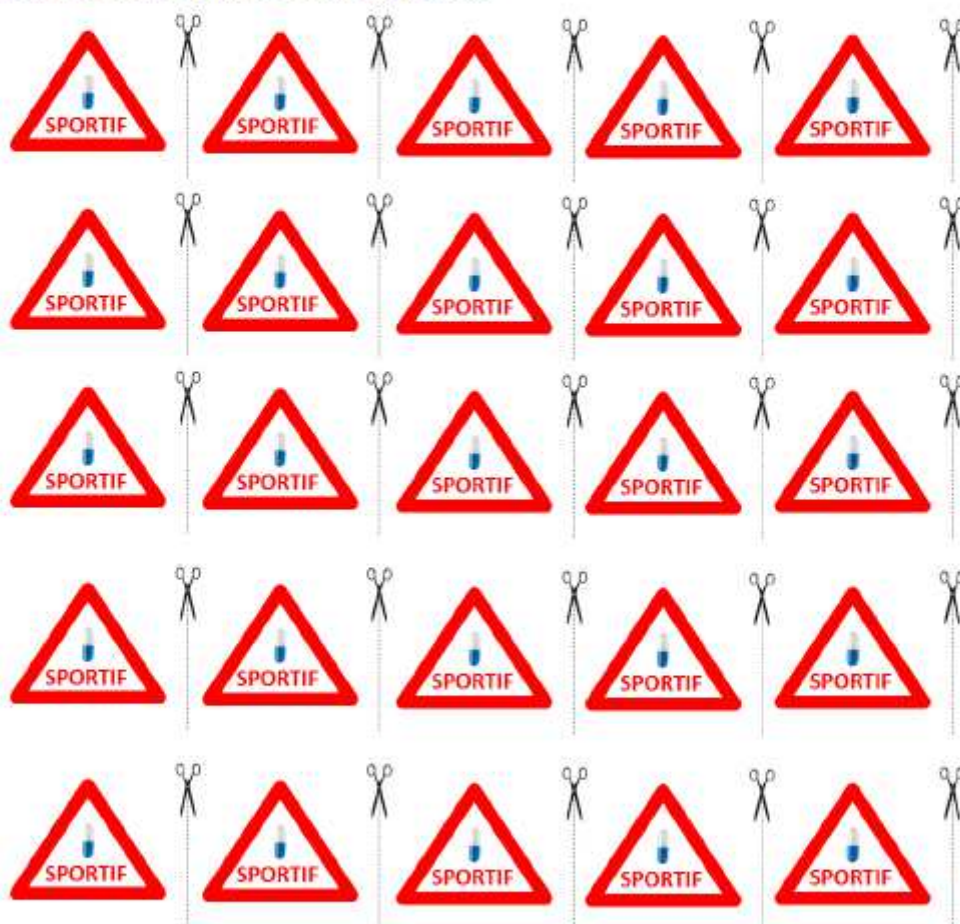
www.wada-ama.org





MÉDICAMENTS CONTENANT UNE SUBSTANCE INTERDITE CHEZ LE SPORTIF : SIGNALÉTIQUE REPÈRE

Cette signalétique peut être apposée au sein de l'officine à proximité des médicaments contenant une substance inscrite sur la Liste des interdictions, Standard international de l'AMA*. L'objectif est d'alerter l'équipe officinale sur les risques de dopage lié à la prise de certains médicaments.



* Liste des interdictions disponible sur www.wada-ama.org/fr/liste-des-interdictions ou www.afid.fr/

Outil proposé dans le cadre de la campagne de sensibilisation du Ministère chargé des Sports, de la MILDECA, des AMPD, de l'Ordre des pharmaciens et du Cospharm - 2018

SPORTIFS, PRÉSENTEZ-VOUS !

Le sportif est responsable de tout ce qu'il consomme en cas de contrôle : c'est le principe de la "responsabilité objective du sportif" en application du Code du sport.

③ Vous devez vous assurer que les médicaments et/ou les compléments alimentaires que vous prenez ne comportent pas de substance interdite (ou dérivés).

③ Faites-vous connaître comme sportif auprès de votre pharmacien afin qu'il puisse vous apporter des conseils adaptés au sujet de la prise de médicaments.

③ Consulter le moteur de recherche de l'AFLD pour connaître le statut de votre médicament : <https://medicaments.afld.fr/>

③ Vous pouvez contacter l'AMPD (Antenne médicale de prévention du Dopage) de votre région.



MON MÉDICAMENT EST-IL DOPANT ?

L'AFLD propose un moteur de recherche gratuit pour savoir si un médicament français contient une substance interdite : <https://medicaments.afld.fr/>

POUR EN SAVOIR PLUS

AGENCE MONDIALE ANTIDOPAGE (AMA)
www.wada-ama.org/fr

MINISTÈRE CHARGÉ DES SPORTS
www.sports.gouv.fr/prevention/dopage

AGENCE FRANÇAISE DE LUTTE CONTRE LE DOPAGE (AFLD)
<https://sportifs.afld.fr>

COMITÉ NATIONAL OLYMPIQUE ET SPORTIF FRANÇAIS (CNOSF)
<http://cnosf.franceolympique.com/cnosf/>

ANTENNES MÉDICALES DE PRÉVENTION DU DOPAGE (AMPD)

- site internet : www.ampd.fr

- coordonnées : www.sports.gouv.fr/prevention/dopage/ Vous-etes-sportif/Un-reseau-a-votre-service/



44047 - DOPAGE ET MÉDICAMENTS (4 pages) OK.indd 1-2

SPORT ET MÉDICAMENTS PAS N'IMPORTE COMMENT

MÉFIEZ-VOUS DU DOPAGE ACCIDENTEL !

Photos : © Thinkstock

band/fil www.afld.fr

RESTEZ VIGILANTS. PRENEZ SOIN DE VOTRE SANTÉ
PARLEZ-EN AVEC VOTRE PHARMACIEN

01/02/2018 15:53

QU'EST-CE QUE LE DOPAGE ?

Le dopage est l'utilisation, par un sportif, de substances ou méthodes interdites pour améliorer ses performances à l'entraînement et/ou en compétition.

Le refus de se soumettre à un contrôle antidopage ou la tentative de fausser les résultats d'un contrôle sont également considérés comme des violations des règles antidopage.



LES SUBSTANCES ET MÉTHODES INTERDITES

Chaque année, l'Agence mondiale antidopage (AMA) établit "la Liste des Interdictions", reprise par l'Agence française de lutte contre le dopage (AFLD). Cette liste s'applique à tous les sportifs et comprend 3 champs d'interdiction :

- ✓ substances et méthodes interdites EN PERMANENCE
- ✓ substances et méthodes interdites EN COMPÉTITION
- ✓ substances et méthodes interdites DANS CERTAINS SPORTS

Liste disponible sur :
- www.afld.fr/
- www.wada-ama.fr/liste-des-interdictions

SE SOIGNER LORSQU'ON EST SPORTIF : L'AUTORISATION D'USAGE À DES FINS THÉRAPEUTIQUES

③ En cas de nécessité, un sportif peut suivre un traitement médical incluant une substance interdite dans le cadre d'une Autorisation d'Usage à des fins Thérapeutiques (AUT).

③ Les critères d'obtention d'une AUT sont stricts : traitement nécessaire étant donné l'état de santé du sportif, absence de traitement alternatif, pas d'amélioration des performances du sportif par rapport à son état de santé "normal", état pathologique non lié à un dopage antérieur.

③ La demande d'AUT doit être remplie de manière motivée et détaillée par le médecin traitant (ou prescripteur) et adressée par le sportif à l'autorité compétente : l'AFLD pour les sportifs de niveau national ou la Fédération internationale pour les sportifs de niveau international.

DOPAGE : QUELS SONT LES RISQUES ?



POUR LA SANTÉ :

Les méthodes et substances interdites peuvent avoir des effets indésirables réversibles ou non, et parfois mortels :

- au niveau physique : atteintes des muscles et des os, atteintes des organes vitaux (cœur, reins, foie, intestins, poumons,...), troubles sexuels, cancers, ...

- au niveau psychique : modification du comportement, perte du contrôle de soi, agressivité, dépendance, troubles de l'humeur, baisse de la concentration ...



POUR LA CARRIÈRE :

La détection d'usage de produits dopants peut entraîner des sanctions disciplinaires (suspension temporaire ou définitive), sportives (déclassement) et financières (perte des gains) qui font l'objet d'une publication nominative.



POUR L'ÉTHIQUE :

Le dopage porte atteinte aux valeurs fondamentales du sport que sont notamment le courage, l'honnêteté, le respect des règles et des autres compétiteurs, l'exemplarité.

LES 7 RÉFLEXES DU SPORTIF

✓ Avertissez tout professionnel de santé de votre statut de sportif.

✓ Pour toute prise de médicament, demandez conseil à votre pharmacien et/ou votre médecin en lui signalant vos autres traitements ainsi que les compléments alimentaires que vous prenez.

✓ Soyez vigilant avec les médicaments de votre armoire à pharmacie familiale et ne les prenez pas sans vous être assuré de leur statut vis-à-vis de la réglementation anti-dopage. Consultez le moteur de recherche de l'AFLD (voir au dos).

✓ Avant de prendre tout médicament, consultez sa notice, en particulier les mises en garde spécifiques aux sportifs.

✓ Respectez les modalités de prise (posologie, horaires de prise, durée de traitement ...)

✓ Signalez au pharmacien ou au médecin tout effet indésirable survenant suite à la prise d'un médicament ou déclarez-le directement sur le portail : <https://signalement.social-sante.gouv.fr>

✓ Ne prenez jamais :

- un produit inconnu dont la composition exacte n'est pas mentionnée ou qui n'est pas dans son emballage d'origine.

- un médicament acheté sur internet hors des sites autorisés de vente en ligne de médicaments. La liste des sites français autorisés est disponible sur www.ordre.pharmacien.fr.

SPORTIFS SOYEZ VIGILANTS ! MÊME UN MÉDICAMENT DÉLIVRÉ SANS ORDONNANCE PEUT CONTENIR UNE SUBSTANCE INTERDITE. DEMANDEZ CONSEIL À VOTRE PHARMACIEN.

44047 - DOPAGE ET MÉDICAMENTS (4 pages) OK.indd 3-4

01/02/2018 15:53

RESUME en français :

Le dopage est un terme connu de tous et qui salit l'image du sport. Il est également dangereux pour les sportifs, notamment amateurs, et il est important de faire notre possible pour enrayer ces pratiques. Cette thèse replace d'abord le dopage dans l'histoire du sport, avec quelques dates marquantes. Par le biais de données chiffrées, on se rend compte de l'impact du dopage dans le sport, en France. Il est indispensable pour le pharmacien d'officine d'être informé sur les substances et méthodes interdites dans le monde du sport, afin de déceler les sportifs susceptibles de se doper, de manière volontaire ou non. Parmi ces nombreuses substances rappelées, deux seront développées, la pseudo-éphédrine, très présente en vente directe dans les officines, et les glucocorticoïdes, fortement prescrits de par leur place dans de nombreux schémas thérapeutiques. De nombreuses institutions luttent contre ce fléau, que ce soit internationalement ou régionalement. Nous les verrons dans ce texte. En tant que dernier rempart dans la distribution légale de beaucoup des substances interdites, nous prendrons connaissance des moyens dont disposent le pharmacien pour jouer son rôle dans la prévention des conduites dopantes.

TITRE ET RESUME EN ANGLAIS :

Doping in France : knowledge and the role of the dispensary pharmacist in the prevention of doping practices among athletes.

Doping is a term known to all and it tarnishes the image of sport. It is also dangerous for athletes, especially amateurs, and it is important to do our best to stop these practices. This thesis first places doping in the history of sport, with some dates. Through figures, we can see the impact of doping in sport in France. It is essential for the dispensary pharmacist to be informed about the substances and methods prohibited in the world of sport, in order to detect athletes who are likely to dope, whether intentionally or not. Among these many recalled substances, two will be developed, pseudo-ephedrine, which is widely available for sale directly in pharmacies, and glucocorticoids, which are strongly prescribed due to their place in many treatment regimens. Many institutions are fighting against this scourge, whether internationally or regionally. We will see them in this text. As the last bulwark in the legal distribution of many prohibited substances, we will learn about the means available to pharmacists to play their role in preventing doping behaviors.

DISCIPLINE : Sciences pharmaceutiques

MOTS-CLES : Dopage, prévention, substances interdites, lutte antidopage, Pharmacien d'officine, pseudo-éphédrine, glucocorticoïdes

U.F.R DE PHARMACIE DE BORDEAUX : 146 rue Léo Saignat, 33000 BORDEAUX.