

Sommaire

REMERCIEMENTS

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS

INTRODUCTION

PARTIE I - HISTORIQUE ET LEGISLATION DU DOPAGE EN FRANCE

1. Définition du dopage

- 1.1. Définition selon l'Agence Mondiale Antidopage (AMA)
- 1.2. Définition du dopage en France

2. Histoire du dopage : des débuts antiques aux grandes affaires du XXème et XXIème siècle

- 2.1. Les débuts du dopage moderne
- 2.2. Les premières révélations de dopage généralisé : « Les Forçats de la Route »
- 2.3. Les années 1950-1960 : la professionnalisation du dopage
- 2.4. Les années 1970-1980 : les premiers scandales
- 2.5. Le temps des affaires : les années 1990-2000

3. La législation du dopage en France

- 3.1. Loi n° 64-412 du 1er juin 1965 dite « Loi Herzog »
- 3.2. Loi n°89-432 du 28 juin 1989 dite « Loi Bambuck »
- 3.3. Loi n°99-223 du 23 mars 1999 dite « Loi Buffet »
- 3.4. Loi n°2006-405 du 5 avril 2006 dite « Loi Lamour »
- 3.5. Loi du n°2008-85 du 3 juillet 2008 complétant la loi Lamour

PARTIE II – LES PRINCIPALES SUBSTANCES MEDICAMENTEUSES UTILISEES INSCRITES SUR LA LISTE DES INTERDICTIONS DU CODE MONDIAL ANTIDOPAGE DE L'AMA

1. Stéroïdes anabolisants androgènes (SAA)

- 1.1. Généralités
- 1.2. Molécules utilisées en tant que médicament en France
- 1.3. Effets pharmacologiques
- 1.4. Effets indésirables des SAA

2. L'érythropoïétine (EPO)

- 2.1. Généralités
- 2.2. Molécules utilisées comme médicament en France
- 2.3. Effets pharmacologiques
- 2.4. Effets secondaires de l'EPO

3. Les bêta-2 agonistes

- 3.1. Généralités
- 3.2. Molécules utilisées comme médicament en France
- 3.3. Effets pharmacologiques
- 3.4. Effets secondaires des β 2 agonistes

4. Autres substances médicamenteuses interdites

- 4.1. Les diurétiques
- 4.2. Les stimulants
- 4.3. Les glucocorticoïdes
- 4.4. Les bêtabloquants

5. Les différents sports touchés par le dopage en France

- 5.1. Les sports les plus touchés en France
- 5.2. La répartition des substances dopantes

PARTIE III – LES NOUVEAUX PRODUITS DOPANTS

1. Les modulateurs métaboliques : l'AICAR et le GW501516

- 1.1. Définition des modulateurs métaboliques
- 1.2. L'AICAR
- 1.3. GW501516
- 1.4. Effets recherchés par les sportifs

- 1.5. Effets secondaires
- 2. Un dérivé de la thymosine β 4 : le TB 500**
- 2.1. Généralités et structure du TB 500
- 2.2. Mécanisme d'action du TB 500
- 2.3. Effets recherchés chez le sportif
- 2.4. Effets secondaires
- 3. Un substitut à l'EPO : le GAS-6**
- 3.1. Structure du GAS-6 et généralités
- 3.2. Mécanisme d'action
- 3.3. Effets recherchés par le sportif
- 3.4. Effets secondaires
- 4. Un stimulant indirect de l'EPO : le xénon**
- 4.1. Généralités sur le xénon
- 4.2. Mécanisme d'action
- 4.3. Effets recherchés par le sportif
- 4.4. Effets secondaires
- 5. Autres produits d'actualité améliorant la performance**
- 5.1. Les hormones thyroïdiennes
- 5.2. Les inhibiteurs de la myostatine
- 6. Discussion sur l'utilisation de ces substances à l'heure actuelle**
- 6.1. La disponibilité sur Internet
- 6.2. L'accès limité par le prix
- 6.3. L'avenir des nouveaux produits dopants

CONCLUSION

TABLE DES MATIERES

TABLE DES ILLUSTRATIONS

TABLE DES TABLEAUX

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

Liste des abréviations

Aa	Acide aminé
ACC	Acétyl-Coenzyme A Carboxylase
ADN	Acide Désoxyribonucléique
AFLD	Agence Française de Lutte contre le Dopage
AICAR	5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucléotide
AIS	Anti-inflammatoire Stéroïdien
AMA	Agence Mondiale Antidopage
AMP	Adénosine Monophosphate
AMPc	Adénosine Monophosphate Cyclique
AMPK	Adénosine Monophosphate Kinase
AMPLD	Antenne Médicale de Prévention et de Lutte contre le Dopage
ATP	Adénosine Triphosphate
AUT	Autorisation d'Usage à des fins Thérapeutiques
BFU-E	Burst Forming Unit-Erythroïde
CBP	CREB-Binding Protein
CD36	Cluster of Differentiation
CFU-E	Colony Forming Unit-Erythroïde
CIO	Comité International Olympique
CNLD	Commission Nationale de Lutte contre le Dopage
CPLD	Conseil de Prévention et de Lutte contre le Dopage
dEPO	Darbépoétine
EGF	Epidermal Growth Factor Like
EPO	Erythropoïétine
FABP	Fatty-Acid Binding Protein
FNIII	Fibronectine de type III
FSH	Follicle Stimulating Hormone
GABA	Acide γ -aminobutyrique
GAS-6	Growth Arrest-Specific 6
GDF 8	Growth Differentiation Factor 8
GSK	GlaxoSmithKline
HDL	High Density Lipoprotein

HIF	Hypoxia Inducible Factor
HRE	Hypoxia Response Element
HT	Hormone Thyroïdienne
JO	Jeux Olympiques
LDL	Low Density Lipoprotein
LH	Luteinizing Hormone
LKB1	Liver Kinase B1
NMDA	N-Méthyl-D-Aspartate
PGC-1 α	PPAR Gamma Coactivator 1-alpha
PI3	Phosphoinositide 3 Kinase
PKA	Protéine Kinase A
PPAR	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor
PPRE	PPAR Response Element
r-HuEPO	Recombinant Human Erythropoietin
SAA	Stéroïde Anabolisant Androgène
SR	Steroid Receptor
SH2	Sarc Homology 2
SHBG	Steroid Hormon Binding Globulin
SOCS	Supressor Of Cytokine Signaling 1
TAM	Tyro3, Axl, Mer
TB4	Thymosine-Beta 4
TDF	Tour de France
THG	Tétrahydrogestrinone
TPR	Tetratricopeptide Repeat
Tyro3	Tyrosin-Protein Kinase Receptor 3
UCI	Union Cycliste Internationale
USADA	United States Anti-Doping Agency
VHL	von Hippel Lindau

Introduction

Les Hommes s'affrontent dans de grandes compétitions sportives depuis l'Antiquité et les premiers Jeux Olympiques. Dès cette époque, les compétiteurs se devaient de donner le meilleur d'eux-mêmes, voire plus, afin de satisfaire le public.

Malheureusement, le dépassement de soi dans le monde du sport a amené certains athlètes à utiliser des substances connues pour l'amélioration de leur performance mais dangereuses.

Le dopage est un fléau gangrénant le sport. Non seulement, il fausse les compétitions puisqu'il favorise la performance des tricheurs, mais il est également un danger pour eux-mêmes, puisque ces produits impactent directement sur la santé du sportif. De plus, l'implantation de pratiques dopantes dans certains milieux pousse certains jeunes sportifs à se doper pour éviter d'avoir des performances inférieures à celles de leurs collègues.

De nombreuses substances dopantes sont disponibles aujourd'hui. La plupart sont très connues et facilement accessibles. Cependant, un nouveau dopage plus perfectionné, originaire de la thérapie biologique, existe depuis quelques années, ce dopage étant très peu connu mais ayant des « vertus » impressionnantes pour un individu à la pratique sportive intense.

L'objectif de cette thèse est de recenser les différentes substances dopantes existantes en montrant entre autres les effets recherchés par un sportif voulant se doper ainsi que les différents effets indésirables pouvant apparaître.

Dans un premier temps, nous allons rappeler la définition du dopage ainsi que les différentes affaires de dopage ayant défrayées la chronique. La législation du dopage en France sera également abordée, afin de montrer qu'en 2014, elle existe avant tout pour protéger le sportif, contrairement à celle des années 1960.

Dans la deuxième partie, nous aborderons les principales substances dopantes connues et utilisées à l'heure actuelle, retrouvées dans tous les sports à des degrés différents.

Enfin, la troisième partie va traiter des nouvelles molécules, de découvertes récentes et encore peu médiatisées, mais possédant des propriétés très intéressantes, pouvant être détournées à des fins dopantes et qui peut menacer au long terme la santé des athlètes.

Partie I - Historique et législation du dopage en France

Les cas de dopage dans le sport sont nombreux et alimentent encore aujourd'hui la polémique. Depuis la fin du XIX^{ème} siècle et l'arrivée des compétitions de grande envergure, les sportifs utilisent des substances pouvant améliorer singulièrement la performance. Au cours du XX^{ème} siècle, les différentes affaires de dopage ont mis sur le devant de la scène l'évolution des pratiques. La professionnalisation généralisée des sportifs après la Seconde Guerre Mondiale a amené le dopage de masse.

Les gouvernements des pays les plus concernés par le dopage ont décidé au cours des années 1960 de légiférer sur la chose, afin de sanctionner les sportifs. En France et dans le monde, la législation a évolué afin de s'adapter au dopage moderne.

Nous allons donc dans cette partie rappeler ce qu'est le dopage, pour ensuite aborder l'histoire du dopage notamment au cours du XX^{ème} siècle et terminer par la loi antidopage en France.

1. Définition du dopage

Le dopage existe depuis toujours, l'homme cherchant toujours à améliorer ses performances et à dépasser ses limites pour surpasser les autres ou se surpasser lui-même. Au commencement des premières compétitions sportives modernes à la fin du XIX^{ème} siècle, le dopage devait être défini clairement. La définition du dopage sportif a évolué au fil des années.

Le terme « dopage » en lui-même est tiré du néerlandais « dop », faisant référence à une boisson alcoolisée à base de peaux de raisins utilisé par les guerriers zoulous d'Afrique australe pour augmenter leurs capacités lors des combats. Le terme fait référence au début du XX^{ème} siècle au dopage des chevaux de course et a hérité de l'utilisation traditionnelle ensuite^{1,2}.

1.1. Définition selon l'Agence Mondiale Antidopage (AMA)

Le dopage selon l'AMA est défini dans le Code Mondial Antidopage, document qui harmonise les politiques, règles et règlements antidopage des organisations sportives et des autorités publiques du monde entier. Depuis son application initiale le 1^{er} janvier 2004, le Code a été révisé plusieurs fois pour s'adapter à la lutte antidopage. Le Code a été accepté par plus de 660 organisations sportives. La définition selon l'AMA se compose des articles 1 et 2 du nouveau Code rentrant en vigueur le 1^{er} janvier 2015³ :

- ARTICLE 1 : DÉFINITION DU DOPAGE

« Le dopage est défini comme une ou plusieurs violations des règles antidopage énoncées aux articles 2.1 à 2.10 du Code. »

- ARTICLE 2 : VIOLATION DES RÈGLES ANTIDOPAGES

« Sont considérées comme des violations des règles antidopage :

- *2.1 Présence d'une substance interdite, de ses métabolites ou de ses marqueurs dans un échantillon fourni par un sportif*

- *2.2 Usage ou tentative d'usage par un sportif d'une substance interdite ou d'une méthode interdite*
- *2.3 Se soustraire au prélèvement d'un échantillon, refuser le prélèvement d'un échantillon ou ne pas se soumettre au prélèvement d'un échantillon*
- *2.4 Manquements aux obligations en matière de localisation*
- *2.5 Falsification ou tentative de falsification de tout élément du contrôle du dopage*
- *2.6 Possession d'une substance ou méthode interdite*
- *2.7 Trafic ou tentative de trafic d'une substance ou méthode interdite*
- *2.8 Administration ou tentative d'administration à un sportif en compétition d'une substance interdite ou d'une méthode interdite, ou administration ou tentative d'administration à un sportif hors compétition d'une substance interdite ou d'une méthode interdite dans le cadre de contrôles hors compétition*
- *2.9 Complicité*
- *2.10 Association interdite⁴ »*

1.2. Définition du dopage en France

La France a été un des premiers pays à donner une définition précise au dopage. Cette définition a évolué et s'est affinée au fil des années grâce aux différentes lois antidopage. Des premières tentatives ont été effectuées, notamment au colloque européen d'Uriage les Bains en 1963 qui « *considérait comme doping, l'utilisation de substances ou de tous moyens destinés à augmenter artificiellement le rendement, en vue ou à l'occasion d'une compétition, et qui peut porter préjudice à l'éthique sportive et à l'intégrité physique et psychique de l'athlète*⁵ ».

1.2.1. Définition du 1^{er} juin 1965

En France, la première définition légale recensée date de la loi Herzog du 1^{er} juin 1965 et considère que « *Quiconque aura en vue ou au cours d'une compétition sportive, utilisé sciemment l'une des substances déterminées par le règlement d'administration publique, qui sont destinées à accroître artificiellement et passagèrement ses possibilités physiques et sont susceptibles de nuire à la santé* ». Cette première définition amène une première législation du dopage en France, sanctionnant pour la première fois des athlètes⁶.

1.2.2. Définition du 28 juin 1989

En 1989, une nouvelle définition du dopage est adoptée en même temps que la loi « Bambuck » relative à la pratique du dopage dans les compétitions sportives. Selon cette loi, « *il est interdit à toute personne d'utiliser, au cours des compétitions et manifestations sportives organisées ou agréées par des fédérations sportives ou en vue d'y participer, les substances et les procédés qui, de nature à modifier artificiellement les capacités ou à masquer l'emploi de substances ou de procédés ayant cette propriété, sont déterminés par arrêté conjoint des ministres chargé des sports et de la santé* ».

Dans les mêmes conditions, il est interdit, sans préjudice du principe de la liberté de prescription à des fins thérapeutiques, d'administrer les substances définies au précédent alinéa ou d'appliquer les procédés visés à cet alinéa, d'inciter à l'usage de telles substances ou de tels procédés ou de faciliter leur utilisation⁶. »

1.2.3. Définition du 23 mars 1999

Avec la loi « Buffet », une autre définition apparaît :

« Article 17

Il est interdit à toute personne, au cours des compétitions et manifestations sportives organisées ou agréées par des fédérations sportives ou en vue d'y participer :

- d'utiliser des substances et procédés de nature à modifier artificiellement les capacités ou à masquer l'emploi de substances ou procédés ayant cette propriété ;*
- de recourir à ceux de ces substances ou procédés dont l'utilisation est soumise à des conditions restrictives lorsque ces conditions ne sont pas remplies.*

Les substances et procédés visés au présent article sont déterminés par un arrêté conjoint du ministre chargé des sports et du ministre chargé de la santé⁶.»

Cette définition apporte davantage de précisions sur le dopage dans les compétitions sportives.

1.2.4. Définition du Code du Sport

La définition juridique la plus récente du dopage est inscrite dans l'article L.232-9 du Code du Sport modifié par la loi n° 2008-650 du 3 juillet 2008 relative à la lutte contre le trafic de produits dopants et modifié, une nouvelle fois, par l'ordonnance n° 2010-379 du 14 avril 2010 relative à la santé des sportifs et à la mise en conformité du Code du sport avec les principes du Code mondial antidopage⁶ :

« Il est interdit à tout sportif :

1° De détenir ou tenter de détenir, sans raison médicale dûment justifiée, une ou des substances ou méthodes interdites figurant sur la liste mentionnée au dernier alinéa du présent article ;

2° D'utiliser ou tenter d'utiliser une ou des substances ou méthodes interdites figurant sur la liste mentionnée au dernier alinéa du présent article.

L'interdiction prévue au 2° ne s'applique pas aux substances et méthodes pour lesquelles le sportif :

a) Dispose d'une autorisation pour usage à des fins thérapeutiques ;

b) Peut se prévaloir d'une déclaration d'usage, conformément aux dispositions de l'article L. 232-2 ;

c) Dispose d'une raison médicale dûment justifiée.

La liste des substances et méthodes mentionnées au présent article est celle qui est élaborée en application de la convention internationale mentionnée à l'article L. 230-2 ou de tout autre accord ultérieur qui aurait le même objet et qui s'y substituerait. Elle est publiée au Journal officiel de la République française⁶.»

2. Histoire du dopage : des débuts antiques aux grandes affaires du XXème et XXIème siècle

Le dopage est une pratique ancienne existant depuis l'Antiquité, utilisé lors des premières compétitions entre athlètes notamment pendant les Jeux Olympiques antiques. Dès cette époque les athlètes ont toujours cherché à améliorer leurs performances. Milon de Croton, lutteur du VIème siècle avant JC, rapporta que les sportifs de son temps consommaient toute sorte de viandes différentes afin d'accroître leur force. Selon Philostrate et Galien, respectivement orateur et médecin grecs, les athlètes utilisaient toutes sortes de substances afin d'augmenter leurs capacités sportives⁷.

2.1. Les débuts du dopage moderne

Les premiers cas de dopage dans l'ère moderne datent de la fin du XIXème siècle au moment de la création des premières grandes compétitions sportives. L'utilisation de substances ou de boissons toniques étaient très prisées à l'époque. On peut citer le vin Mariani, boisson fabriquée par un préparateur en pharmacie corse du milieu du XIXème siècle, à base de vin de Bordeaux mélangé à des feuilles de coca, très convoitée par les sportifs de ce siècle pour ses propriétés stimulantes. Les compétitions se faisant de plus en plus dures, les athlètes n'hésitaient plus à utiliser des produits dopants pour gagner. En 1896, Arthur Linton, coureur cycliste britannique, vainqueur de la classique Bordeaux-Paris de cette même année, meurt deux mois après son succès, officiellement d'une fièvre typhoïde. En réalité, il s'avèrera que Linton avait consommé une quantité importante d'alcool triméthylque. Il s'agit du premier décès avéré d'un sportif lié au dopage^{8,9,10}.

A la fin du XIXème siècle et au début du XXème, la consommation d'alcool, de cocaïne ou encore de strychnine est très répandue dans les sports d'endurance ou encore dans le cyclisme. En 1904, lors des IIIème Jeux Olympiques de l'ère moderne à Saint-Louis (États-Unis), Thomas Hicks remporta l'épreuve du marathon avec l'aide de deux

injections de strychnine au milieu de l'épreuve (la strychnine n'était pas interdite d'utilisation), permettant d'accroître l'amplitude respiratoire. Hicks consomma également de l'œuf cru ainsi que du cognac pendant la course. Ces pratiques ne sont pas prohibées, bien au contraire, elles sont saluées comme étant une avancée dans la gestion de l'effort en course. Le temps des boissons stimulantes est révolu en ce début de XXème siècle, à cet instant les produits phares du milieu sportif sont la strychnine, associée avec de l'alcool et de la cocaïne, mais également l'éther mélangé à de l'alcool à 90° absorbé sur un sucre ; tout cela dans un but de réduire la fatigue au maximum pendant l'effort. La consommation de ces produits sera courante dans les milieux sportifs pendant la première moitié du XXème siècle^{1,11,12}.

2.2. **Les premières révélations de dopage généralisé : « Les Forçats de la Route »**

En Juin 1924, la 18^{ème} édition du Tour de France cycliste débute avec son grand favori, Henri Pélissier. Cet auvergnat est le frère aîné de Francis et Charles Pélissier, tous deux coureurs cyclistes professionnels également. Henri est le vainqueur du Tour 1923, premier vainqueur français d'après-guerre, et jouit d'une popularité sans faille de la part du public français. Il a aussi remporté Milan-San Remo ou encore le Tour de Lombardie à plusieurs reprises¹³.

Mais lors de la 3^{ème} étape, Henri Pélissier, exaspéré par la rudesse des conditions de course (on lui refuse de porter deux maillots pour se réchauffer, cela étant interdit par le règlement), met pied à terre avec son frère Francis. Ils se réfugient au café de la gare de Coutances en compagnie du journaliste du « Petit Parisien » Albert Londres qui va réaliser une interview qui passera à la postérité. Les frères Pélissier vont utiliser le reporter pour régler leurs comptes avec le directeur du Tour Henri Desgranges avec lequel ils sont en conflit depuis des années et faire éclater une vérité jusque là inavouée dans le milieu sportif. Voici un extrait de l'article d'Albert Londres nommé « L'abandon des Pélissier ou les martyrs de la route » mais est resté dans la postérité avec ce titre : « Les Forçats de la Route^{14,15} » :

« Vous n'avez pas idée de ce qu'est le Tour de France. C'est un calvaire. Et encore, le chemin de croix n'avait que quatorze stations tandis que le nôtre en compte quinze. Nous souffrons sur la route, mais voulez-vous savoir comment nous marchons? Tenez... " De son sac, il sort une fiole: "ça, c'est de la cocaïne pour les yeux et ça, du chloroforme pour les gencives. Et des pilules, voulez-vous des pilules?" Les frères en sortent trois boîtes chacun. "Bref", dit Francis, "nous marchons à la dynamite. »

C'est la première fois que des sportifs parlent ouvertement de dopage dans leur sport. Mais ce discours des frères Pélissier était plus voué à un règlement de compte avec Henri Desgranges qu'à un appel à l'aide sur les pratiques dopantes dans le cyclisme. Le dopage sera ainsi connu mais ignoré dans les années qui suivirent^{14,15}.

2.3. Les années 1950-1960 : la professionnalisation du dopage

Au lendemain de la Seconde Guerre Mondiale, les grandes compétitions sportives telles que le Tour de France ou les Jeux Olympiques reprennent en Europe. La mondialisation du sport est grandissante. La télévision, la radio ainsi que les journaux permettent de relayer l'information des exploits sportifs rapidement. Les primes de victoires augmentent et poussent les sportifs à aller au bout d'eux voire même au-delà¹⁶.

2.3.1. L'arrivée des amphétamines

Le sportif des années d'après-guerre a vu l'arrivée de nouvelles substances stimulantes réduisant la fatigue physique et permettant de rester en éveil au fil de la compétition. Parmi ces substances figurent l'amphétamine, produit phare du dopage du milieu du XXème siècle.

a) L'origine de l'utilisation des amphétamines

L'utilisation des amphétamines à grande échelle a débuté lors de la Seconde Guerre Mondiale. En effet, les officiers alliés cherchaient une méthode pour limiter la fatigue et l'épuisement des soldats au front. Ainsi, 72 millions de comprimés de benzédrine (la première amphétamine mise au point scientifiquement) furent distribués aux soldats

britanniques et notamment de la Royal Air Force. Les amphétamines furent utilisées également par l'armée japonaise jusqu'à la fin du conflit¹⁷.

b) Introduction dans le monde du sport

Après la guerre, l'utilisation d'amphétamines est généralisée. Certains sportifs ayant connaissance de ces pilules « miracles » n'hésitent pas à franchir le pas et à en consommer. Il faut dire que l'accès à ces molécules est très facile puisque disponible en vente libre en pharmacie jusqu'en 1955. La banalisation du dopage par amphétamines est lancée. Toutes les disciplines sportives sont touchées¹⁸.

c) Action des amphétamines et effets secondaires

L'amphétamine est un dérivé moléculaire de la dopamine et de la noradrénaline. Il agit au niveau du système nerveux central en augmentant la libération de dopamine et de noradrénaline tout en inhibant la recapture de la dopamine¹⁹.

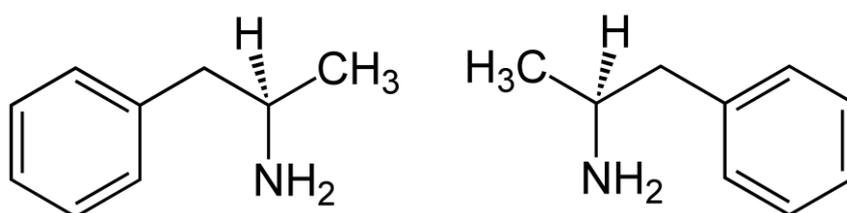


Figure 1 : Structure de l'amphétamine (position lévogyre et dextrogyre)²⁰

Elles ont pour effets d'augmenter la volonté, d'avoir un effet euphorisant et de retarder au maximum l'effet de fatigue pendant l'effort.

Mais ces molécules présentent des effets indésirables graves tels que des délires, un effet anorexigène, des troubles cardiaques ou encore un épuisement pouvant être fatal¹⁷.

2.3.2. Les premiers cas mortels liés au dopage

La consommation de produits dopants augmentant au fil des années, des accidents mortels apparaissent au début des années 1960.

a) La mort de Knud Enemark Jensen

Lors des Jeux Olympiques de 1960 à Rome, Enemark Jensen, coureur cycliste danois âgé de 23 ans, s'élance pour l'épreuve du contre la montre longue de 100 km. Ce jour là, il fait 42°C dans les rues de Rome. A environ 20 km de l'arrivée, le coureur danois s'effondre sous l'effet de la chaleur et se frappe la tête contre le bitume. Jensen tombe dans le coma et ne se réveillera jamais : il décède le jour même. La cause officielle de la mort est la fracture du crâne engendrée par la chute. Cependant, les examens à l'hôpital révéleront que le corps du danois contenait plusieurs substances médicamenteuses dont diverses amphétamines.

Cette mort soudaine poussera le Comité International Olympique (CIO) à engager les premiers contrôles antidopage, officieux dans un temps à Tokyo en 1964, puis officiels à Mexico en 1968^{10,21}.

b) La mort de Tom Simpson

Treizième étape du TDF 1967, entre Marseille et Carpentras ayant pour point d'orgue l'ascension du Mont Ventoux, une des montées les plus difficiles et redoutée par tous les coureurs cyclistes. Ce jour là, la canicule frappe le Tour (plus de 35°C), les organismes sont soumis à rude épreuve. Le « Mont Chauve » fera une victime parmi le peloton, l'anglais Tom Simpson. Ce coureur de 29 ans vainqueur de Paris-Nice cette année là, s'effondre à quelques kilomètres du sommet visiblement sous l'effet de la chaleur. Il va gire sur le bord de la route inconscient pendant 40 minutes avant de mourir dans l'hélicoptère l'amenant à l'hôpital d'Avignon. L'autopsie révélera que Tom Simpson est décédé d'un collapsus cardiaque provoqué par la chaleur, la déshydratation (les ravitaillements en eau sont interdits à l'époque) et la prise de substances dopantes, notamment des amphétamines retrouvées dans les poches du

maillot du cycliste. Ces amphétamines ont favorisées l'épuisement de Simpson et donc contribuées à l'arrêt cardiaque^{22,23,24}.

Les amphétamines sont pourtant interdites depuis 1965 en France en compétition et les premiers contrôles sur le TDF ont déjà eu lieu avec des résultats décevants (les coureurs arrivant à contourner ou fausser facilement le contrôle). Mais la mort de Tom Simpson a eu l'effet d'un électrochoc au sein du peloton et des organisateurs du TDF qui vont mettre en place à partir du TDF 1968 des contrôles à chaque arrivée d'étape^{17,23,24}.

2.4. Les années 1970-1980 : les premiers scandales

Le dopage continue d'être de plus en plus sophistiqué, avec l'arrivée de nouvelles substances interdites au sein des athlètes. Mais la prise de conscience des instances sportives internationales sur les effets néfastes du dopage pour les sportifs et pour le sport en général va les inciter à pousser les contrôles antidopage, jusqu'à détecter des molécules prohibées dans le corps d'athlètes médiatisés à l'époque¹.

2.4.1. La mode des anabolisants

Les premiers contrôles débutant à la fin des années 1960, certaines molécules détectables sont déjà obsolètes dans le monde sportif comme les amphétamines, désormais identifiables via les tests antidopage. Les sportifs se tournèrent donc vers des substances indétectables telles que les stéroïdes anabolisants. Ces molécules permettent pour l'athlète de réduire la fatigue physique ainsi que de développer de la masse musculaire. L'utilisation des stéroïdes commença aux années 1950 par des athlètes russes et continua tout en se généralisant à travers le monde^{1,25}.

Les tests détectant les stéroïdes devenant possibles au fil de la décennie, le CIO ajouta ces substances sur la liste des produits interdits en 1976 juste avant les JO de Montréal.

2.4.2. Le scandale Ben Johnson

a) La course olympique

En 1988, aux JO de Séoul, les deux meilleurs sprinteurs du monde se présentent sur la ligne de départ de la finale du 100 m, l'événement le plus attendu et le médiatique des JO : Carl Lewis l'américain, vainqueur du 100 m aux JO de Los Angeles 1984, et Ben Johnson le canadien, champion du monde 1987 à Rome et détenteur du record du monde en 9,83 secondes²⁶.

Au bout des 100 m de course, Ben Johnson devient champion olympique en battant son rival américain de plusieurs mètres mais surtout en pulvérisant son propre record du monde en 9,79 secondes. L'athlète canadien est au sommet de sa gloire²⁶.

b) Le contrôle positif : un choc dans le monde du sport

A la fin de la course, Johnson est soumis au test antidopage. Quelques jours après, le monde entier apprend que Ben Johnson a été contrôlé positif au stanozolol, un stéroïde anabolisant dérivé de la testostérone : le canadien est donc exclu de la course. Carl Lewis est reconnu vainqueur du 100 mètres, Johnson rend sa médaille olympique et son record du monde est annulé^{26,27}.

Ben Johnson sera suspendu 2 ans de toute compétition. Son déclin commence et il n'arrivera jamais à rééditer les mêmes performances. Il avouera plus tard s'être dopé aux stéroïdes pendant une bonne partie de carrière. Johnson sera recontrôlé positif en 1993 et radié à vie des compétitions sportives^{26,27}.

Le monde du sport est ainsi ébranlé : jamais la médiatisation et la suspicion sur le dopage n'a été aussi importante. Mais cela reflète de l'efficacité des contrôles qui montrent enfin des résultats probants¹.

2.5. Le temps des affaires : les années 1990-2000

Alors que l'on pensait au début des années 1990 le dopage suffisamment contrôlé, plusieurs affaires vont mettre à mal cette idée et démontrer que le dopage est désormais organisé.

2.5.1. Arrivée massive de l'EPO

Au début des années 1990, l'heure n'est plus aux stimulants ou aux stéroïdes décelables facilement dorénavant. Les efforts des fédérations sont centrés pour lutter contre le dopage sanguin, notamment celui permettant d'augmenter facilement le taux d'hémoglobine pour favoriser l'oxygénation comme l'EPO. L'EPO en 1990 est inscrite sur la liste des substances interdites par le CIO mais aucun contrôle n'est fiable à cette époque. Il faudra attendre les JO de Sydney pour avoir les premiers tests détectant l'EPO. Cette molécule permettant d'augmenter l'endurance des athlètes, de nombreux sports (notamment le cyclisme) se voient atteints par des affaires faisant grand bruit¹.

2.5.2. L'affaire Festina

Le TDF 1998 débute le 11 juillet à Dublin en Irlande, plus tard que d'habitude en raison de la Coupe du Monde de football se déroulant en France. Mais déjà la « Grande Boucle » est secouée par un scandale.

Le 8 juillet Willy Voet, soigneur belge de l'équipe française Festina, est interpellé en voiture par les douanes à la frontière franco-belge. Les douaniers contrôlent le véhicule et font ouvrir le coffre dans lequel ils découvrent 235 ampoules d'EPO, 120 capsules d'amphétamines, 82 solutions d'hormones de croissance et 60 flacons de testostérone. Willy Voet est mis en garde à vue et avouera 3 jours plus tard, admettant un dopage médicalisé au sein de l'équipe^{28,29}.

Le 15 juillet, à l'arrivée de la 4^{ème} étape à Cholet (Maine et Loire), Bruno Roussel le directeur sportif de l'équipe est interpellé et mis en garde à vue. Le 17 juillet, il avoue également l'existence d'un dopage organisé au sein de son équipe.

Devant de telles accusations, le 18 juillet à Brive (Corrèze), la direction du TDF prend la décision d'exclure l'équipe Festina de la course. Des coureurs parmi les plus connus

comme Richard Virenque (2^{ème} du Tour 1997) ou Laurent Brochard (champion du monde sur route 1997) sont ainsi mis hors-course. Le 23 juillet, les coureurs Festina sont mis en garde à vue par la police française. La plupart des coureurs avoueront s'être dopés, à l'exception notable de Virenque (il avouera 2 ans plus tard).

Durant ce Tour, de nombreuses descentes de police et perquisitions dans les différentes équipes cyclistes seront effectués provoquant l'ire des coureurs. Des équipes italiennes, espagnoles et néerlandaises se retirent ainsi d'elles-mêmes quelques étapes avant l'arrivée à Paris.

Cette affaire Festina est le plus grand scandale de l'histoire du TDF et met en lumière au grand public le dopage organisé dans le peloton. L'image du cyclisme se voit ainsi écornée pour des années^{28,29}.

2.5.3. L'affaire BALCO

En 2003, le dopage frappe de plein fouet les États-Unis. En juin 2003, L'USADA, l'agence antidopage américaine reçoit un appel alors anonyme accusant des athlètes d'utiliser une substance non détectable, la THG (pour Tétrahydrogestrinone), un stéroïde anabolisant. La personne anonyme révèle également que ce stéroïde est distribué en grande quantité par Victor Conte, le fondateur et président du laboratoire BALCO. L'anonyme se révélera être Trevor Graham, l'entraîneur des athlètes Tim Montgomery (recordman du monde du 100 m à l'époque) et Marion Jones (triple championne olympique d'athlétisme à Sydney en 2000).

En septembre 2003, une perquisition est effectuée chez BALCO où sont retrouvés de nombreux produits notamment la fameuse THG incriminée par Graham. Une liste d'athlètes est également retrouvée parmi lesquels des champions d'athlétisme ou encore des joueurs de baseball³⁰.

En 2004, Victor Conte est inculpé pour le trafic ayant cours depuis des années. Il accuse notamment Marion Jones et Tim Montgomery d'avoir eu recours à ses services. Il fera 4 mois de prison.

En 2007, Marion Jones reconnaît s'être dopée à la THG. Elle plaide coupable pour avoir menti lorsqu'on lui a demandé si elle avait utilisé des produits interdits. A la suite de cela, ses titres olympiques ainsi que ses titres aux Mondiaux d'athlétisme lui sont

retirés ; elle ira en prison en 2008 pour 6 mois ferme après avoir été condamnée pour parjure. Tim Montgomery verra quant à lui son record du monde effacé des tablettes³⁰.

2.5.4. L'affaire Fuentes/Puerto

Une nouvelle affaire frappe le sport espagnol cette fois-ci. En 2004, Jesús Manzano, coureur de l'équipe cycliste Kelme, explique dans une interview qu'un système de dopage par transfusion sanguine était mis en place dans son équipe par le Dr Emiliano Fuentes, le médecin de l'équipe³¹.

En Mai 2006, la Guardia Civil espagnole interpelle entre autres le Dr Fuentes et Manolo Saiz, le manager de l'équipe cycliste Liberty Seguros (ex ONCE) dans le cadre d'une opération contre le dopage espagnol. Les autorités espagnoles saisissent 200 poches de sang et de plasma chez le docteur, c'est le début de l'affaire Fuentes, ou Puerto.

Le 30 juin, quelques jours avant le TDF, une liste de 31 cyclistes sort dans la presse incriminant bon nombre de coureurs parmi lesquels Jan Ulrich (vainqueur du TDF 1997 et favori en 2006), Ivan Basso (2^{ème} en 2005) ou encore Alberto Contador (futur vainqueur en 2007 et 2009). Ces hommes seront exclus du TDF 2006 avant même le départ par les organisateurs. Dans les années qui suivirent, certains écoperont de sanctions sportives et judiciaires tandis que d'autres seront blanchis.

Le cyclisme ne serait pas le sport concerné par cette affaire. En décembre 2006, le journal « Le Monde » révèle que le football espagnol serait touché par le dopage, en nommant les clubs du Real Madrid, du FC Barcelone, du Bétis Séville et du FC Valence, toutes ces institutions du football européen récusant formellement ces accusations.

En 2013, le Dr Fuentes sera reconnu coupable d'avoir pratiqué des autotransfusions et écoperera d'une peine d'un an de prison. Les autres accusés comme Manolo Saiz seront acquittés^{31,32,33}.

2.5.5. L'affaire Lance Armstrong – US Postal

Lance Armstrong, coureur cycliste américain, vainqueur de 7 TDF consécutifs entre 1999 et 2005, avoue le 14 janvier 2013 à la télévision américaine devant des millions de téléspectateurs s'être dopé avec de multiples produits dopants durant sa carrière sportive. Lui qui a toujours rejeté pendant 10 ans les accusations de dopage met enfin en lumière ses pratiques pour lui permettre de gagner à tout prix.

a) Retour sur la carrière d'Armstrong

Lance Armstrong débuta dans le cyclisme professionnel en 1992. A cette époque, il est considéré comme un coureur de courses d'un jour ; il remporta le championnat des USA 1993, le championnat du monde 1993, la Clásica San Sebastián en 1995 et la Flèche Wallonne en 1996. Par ailleurs, il rajouta à son palmarès 2 étapes du TDF entre 1993 et 1996. Sa carrière est alors en pleine ascension.

En octobre 1996, Armstrong est frappé par un cancer des testicules. Il subira l'ablation d'un de ses testicules, et sera opéré au cerveau pour enlever les lésions cancéreuses. Il reprend la compétition début 1998 avec sa nouvelle formation, l'US Postal. A partir de ce moment, il commence à s'affirmer sur les courses à étapes, il terminera notamment 4^{ème} du Tour d'Espagne 1998.

En 1999, Armstrong est désigné leader de l'équipe pour le TDF par le directeur sportif Johan Bruyneel. Il décrochera la victoire en écrasant la course avec l'aide précieuse de son équipe. Il remportera les 6 suivants avec une très nette domination sur ses poursuivants, en centrant toujours sa saison sur cet unique événement. Il prend sa première retraite sportive en 2005 à l'issue de sa victoire sur le Tour.

En 2009, l'américain sort de sa retraite sportive avec pour objectif de regagner un TDF. Il échouera dans ces 2 tentatives en 2009 et 2010, terminant néanmoins 3^{ème} du TDF 2009 à 38 ans. Début 2011, il prit sa retraite définitive dans le sport cycliste. Il continua néanmoins d'effectuer quelques triathlons³⁴.

b) Les accusations de dopage

Les victoires d'un coureur qui n'était pas un spécialiste des grands tours cyclistes et qui revenait d'un cancer l'ayant empêché d'avoir une pratique sportive pendant des mois a toujours interpellé les médias et les spécialistes des courses cyclistes.

En 1999, lors de son premier succès sur le Tour, Lance Armstrong est contrôlé positif aux corticoïdes lors de la 1^{ère} étape. Quelques jours après cette révélation par la presse, l'UCI annonce que le coureur américain bénéficiait d'une ordonnance pour traiter une dermatite allergique alors que lui-même n'avait pas déclarée aux organisateurs l'existence d'un quelconque traitement médical.

En 2005, le journal « L'Équipe » publie les résultats d'échantillons d'urines de Lance Armstrong prélevés au TDF 1999. Ses échantillons se seraient révélés positifs.

Les années suivantes, plusieurs anciens coéquipiers d'Armstrong témoigneront contre l'américain, révélant un dopage organisé par ses soins au sein de l'US Postal. Armstrong niera toujours ces accusations en bloc jusqu'en 2013³⁵.

c) La chute et les révélations sur Lance Armstrong

En juin 2012, l'USADA ouvre une procédure disciplinaire à l'encontre d'Armstrong. Celui-ci nie toujours et va jusqu'aux tribunaux où il sera débouté.

En août, l'USADA bannit Lance Armstrong à vie du cyclisme et lui retire tous ces titres acquis depuis 1998.

En octobre, l'agence américaine antidopage remet un rapport de 1000 pages à l'UCI qui accable Armstrong : « *Lance Armstrong avait monté le programme de dopage le plus sophistiqué, professionnel et réussi jamais vu dans l'histoire du sport* » selon l'USADA.

Le 22 octobre 2012, l'UCI retire officiellement tous les titres d'Armstrong depuis 1998 comprenant notamment ses 7 titres sur le TDF. Ces 7 titres ne seront pas réattribués à cause des nombreuses affaires de dopage ayant impliqués les dauphins d'Armstrong sur le Tour.

Enfin le 18 janvier 2013, Armstrong passe aux aveux devant la télévision outre-Atlantique³⁵.

Le dopage organisé d'Armstrong est révélé au grand public. Tyler Hamilton, ancien coéquipier d'Armstrong de 1998 à 2001, révéla en 2013 à l'équipe de « Complément d'enquête » sur France 2 comment se réalisait la prise des produits :

« Arrivés à l'hôtel, on calfeutrait toutes les fenêtres. Les médecins s'assuraient de tout cela, ils s'assuraient qu'il n'y avait pas de micros. On avait des chambres communicantes avec Lance. Quand tout était prêt, on enlevait les tableaux du mur, on mettait un cintre à la place, les médecins mettaient la poche de sang pour faire la transfusion et voila, ça durait 20 minutes environ³⁶. »

Outre les transfusions sanguines, il relate d'autres méthodes de dopage : *« Après la course, on prenait l'huile d'olive pour récupérer. L'huile d'olive, c'était de la testostérone, 2 gouttes sur la langue et voila. Quand on se piquait, on vidait une cannette de coca, on mettait les seringues dedans et on les écrasait. Les médecins s'en débarrassaient ensuite loin de l'hôtel pour éviter les problèmes. Le lendemain quand on partait, il fallait tout remettre en place pour ne pas éveiller les soupçons³⁶. »*

Aujourd'hui, Lance Armstrong vit reclus au Texas, évitant ainsi de parler aux journalistes et d'expliquer clairement le système de dopage au sein de son ancienne équipe.

3. La législation du dopage en France

Le dopage prenant une ampleur très importante dans les différents sports majeurs au milieu du XXème siècle, les hommes politiques français décidèrent d'agir en légiférant l'utilisation des produits dopants. La France est un pays pionnier dans la lutte contre le dopage et ses lois sont parmi les plus répréhensibles dans le monde⁵.

Nous allons dans cette partie citer des textes de loi, issus pour la plupart du Journal Officiel, et répertoriés dans la base de données juridique « Lamyline ».

3.1. Loi n° 64-412 du 1er juin 1965 dite « Loi Herzog »

Cette loi est la première du genre en France, menée par le secrétaire d'État aux sports Maurice Herzog, ancien alpiniste et proche du général de Gaulle.

Ce texte sanctionne sévèrement les sportifs usant de produits dopants, assimilés à des stimulants, pendant les compétitions sportives. Ils encouraient à l'époque des amendes conséquentes et des sanctions pénales pouvant se traduire par une peine de prison^{5,6}.

« JOURNAL OFFICIEL DE LA REPUBLIQUE FRANCAISE.

2 juin 1965, page 4531. LOI n° 65-412 du 1 juin 1965.

Tendant à la répression de l'usage des stimulants à l'occasion des compétitions sportives.

L'Assemblée nationale et le Sénat ont adopté,

Le Président de la République promulgue la loi dont la teneur suit,

Art. 1^{er}. - Sera puni d'une amende de 500 à 5.000 F quiconque aura, en vue ou au cours d'une compétition sportive utilisé sciemment l'une des substances déterminées par règlement d'administration publique, qui sont destinées à accroître artificiellement et passagèrement ses possibilités physiques et sont susceptibles de nuire à sa santé.

Art. 2. - Sera puni d'un emprisonnement d'un mois à un an et d'une amende de 500 à 5.000 F ou de l'une de ces deux peines seulement quiconque aura, par quelque moyen que ce soit, facilité sciemment l'accomplissement des actes visés à l'article 1er ci-dessus ou aura incité à les accomplir.

Lorsqu'il y aura lieu à l'application des articles 319 et 320 du code pénal, les peines prévues par ces articles seront portées au double.

Art. 3. - Les officiers de police judiciaire ou les agents de police judiciaire mentionnés à l'article 20 du code de procédure pénale peuvent, à la demande d'un médecin agréé par le secrétariat d'Etat à la jeunesse et aux sports, faire procéder, sous contrôle médical, sur un concurrent auteur présumé de l'infraction définie à l'article 1er de la présente loi, aux prélèvements et examens médicaux, cliniques et biologiques destinés à établir la preuve de l'utilisation d'une substance visée audit article.

Sera puni des peines prévues à l'article 2 (1er alinéa) de la présente loi, quiconque aura refusé de se soumettre à ces prélèvements ou examens.

Art. 4. - Les condamnations prononcées par application des articles 1er, 2 et 3 peuvent être assorties, à titre de peine complémentaire, de l'interdiction pendant une durée de trois mois à cinq ans de participer à toute compétition sportive, d'en être l'organisateur et d'y assumer une fonction quelconque, officielle ou non.

Les infractions à cette interdiction sont punies des peines prévues à l'article 2. »

La loi « Herzog » a eu cours pendant des années, mais les sportifs jugés pour des cas de dopage avéré étaient souvent relaxés. Une évolution de la loi était donc nécessaire⁶.

3.2. Loi n°89-432 du 28 juin 1989 dite « Loi Bambuck »

En 1989, une évolution majeure des lois sur le dopage en France est votée, la loi « Bambuck ». Cette loi est relative à la prévention et à la répression de l'usage de produits dopants à l'occasion des compétitions et des manifestations sportives⁶.

Une nouvelle définition du dopage est inscrite au Journal Officiel comme nous l'avons vu précédemment.

La grande idée de cette loi est la dépénalisation de l'utilisation de produits dopants pour les athlètes tout en renforçant les sanctions administratives telles que des suspensions de la pratique sportive par les fédérations concernées^{5,6}.

Par ailleurs, la loi introduit des sanctions contre les pourvoyeurs (médecins, soigneurs)^{5,6}.

Un organisme est créé par le ministère chargé des sports, la Commission Nationale de Lutte contre le Dopage (CNLD), chargé de prévenir et de combattre le dopage. Cette commission pouvait se saisir de dossiers sur des sportifs ou des individus impliqués dans une affaire de dopage et non sanctionnés par leur fédération. Le ministre des sports pouvait sur proposition de la commission sanctionner l'individu concerné^{5,6}.

« JOURNAL OFFICIEL DE LA REPUBLIQUE FRANCAISE.

1 juillet 1989, page 8146. LOI n° 89-432 du 28 juin 1989.

NOR : SPOX8800141L

relative à la prévention et à la répression de l'usage des produits dopants à l'occasion des compétitions et manifestations sportives

Article 3

Il est institué, auprès du ministre chargé des sports, une commission nationale de lutte contre le dopage présidée par une personnalité nommée par le ministre chargé des sports et composée à parts égales de représentants de l'Etat, de dirigeants et de sportifs de haut niveau représentant le mouvement sportif et de personnalités qualifiées, notamment de spécialistes médicaux ou scientifiques de la lutte contre le dopage.

Cette commission est chargée de proposer au ministre chargé des sports toute mesure tendant à prévenir et à combattre le dopage et à assurer entre toutes les disciplines une égalité au regard des contrôles réalisés en vertu des articles 6 et 8. »

3.3. Loi n°99-223 du 23 mars 1999 dite « Loi Buffet »

Quelques mois après l'affaire « Festina » qui a provoqué un tollé médiatique en France, le gouvernement français s'intéressa davantage au problème lié au dopage. En mars 1999, une nouvelle loi fut adoptée par le Parlement, mais cette fois relative à la protection de la santé des sportifs (point oublié lors de la précédente loi) et à la lutte contre le dopage.

3.3.1. Sécurité des sportifs

Les articles 5 à 13 de la loi permettent de renforcer la sécurité vis-à-vis des sportifs, professionnels ou amateurs, au niveau de leur santé.

Le sportif doit lors de l'acquisition de sa licence produire un certificat médical de non contre-indication de la pratique sportive. Les sportifs doivent fournir leur licence ou le certificat pour les non-licenciés pour prendre part à une compétition organisée par une des fédérations.

En outre, le médecin établissant le certificat doit désormais s'assurer que son patient ne consomme pas de produits interdits, sinon il peut lui refuser la délivrance du certificat.

Enfin, les fédérations doivent s'assurer de la santé de leurs athlètes de haut niveau régulièrement^{5,37}.

3.3.2. Prévention de la lutte contre le dopage

De nouvelles mesures par rapport à 1989 sont adoptées.

La plus importante est le remplacement de la CNLD par le Conseil de Prévention et de Lutte contre le Dopage (CPLD) devenant une autorité administrative indépendante.

Le CPLD est un organisme informé des contrôles antidopage, des faits de dopage ainsi que des sanctions prises par les fédérations vis-à-vis de leurs athlètes. Le budget du CPLD est fixé par l'État chaque année. Cette autorité participe à la protection de la santé des sportifs et permet la régulation des actions de lutte contre le dopage.

Des Antennes Médicales de Prévention et de Lutte contre le Dopage (AMPLD) sont créés en parallèle, chaque région en disposant. Elles organisent des consultations (pouvant être anonymes) ouvertes aux personnes ayant eu recours à des produits dopants^{5,37}.

3.3.3. Sanctions administratives et pénales

Les différents types de sanctions sont accentués. Au niveau des sanctions administratives, les fédérations peuvent désormais engager des procédures vis-à-vis de leurs sportifs licenciés. Pour les non licenciés, le CPLD peut les sanctionner s'ils sont en infraction dans une compétition organisée par une fédération. Il peut également statuer sur les licenciés dans le cas où la fédération concernée n'a pas rendu de décision.

Dans le cas des sanctions pénales, elles sont renforcées contre les personnes incitant à la consommation de produits dopants ou entravant les contrôles antidopage^{5,37}.

3.4. Loi n°2006-405 du 5 avril 2006 dite « Loi Lamour »

En 2006, de nouvelles mesures menées par Jean-François Lamour, ministre des sports et ancien champion olympique d'éscrime, visent à accroître la protection des sportifs dans la continuité de la loi Buffet et à accentuer la lutte antidopage avec la création de l'AFLD.

3.4.1. L'Agence Française de Lutte contre le Dopage

L'AFLD est une organisation visant à remplacer le CPLD. Elle devient ainsi une autorité publique indépendante dotée de la personnalité morale, chargée de mettre en œuvre les actions de lutte contre le dopage à l'égard des hommes et des animaux dans la continuité du CPLD³⁸.

Cette structure peut désormais ordonner et organiser des contrôles en son nom au sein des compétitions (internationales notamment avec l'accord avec l'AMA et des fédérations concernées) et des entraînements. Par ailleurs, l'AFLD peut se substituer aux différentes fédérations sportives chargées de sanctionner les sportifs. Elle peut par

exemple rallonger la sanction d'un sportif si elle estime que la sanction prononcée n'est pas assez sévère. L'Agence peut également effectuer les analyses elle-même des prélèvements effectués.

L'AFLD est aussi sollicitée aussi dans le cas de demande d'autorisation d'usage à des fins thérapeutiques (AUT). Elle instruit les demandes avec l'aide d'experts médicaux. Cette procédure très sévère doit permettre à un sportif de ne pas violer les règles antidopage en utilisant un produit inscrit sur la liste des substances interdites³⁹.

3.4.2. Protection renforcée de la santé des athlètes

Lors de la délivrance d'une licence, le médecin doit toujours faire un certificat médical destiné au sportif qui notifie l'absence de contre-indication à l'exercice physique. Désormais, le médecin peut effectuer un certificat de contre-indication à la pratique sportive à la vue de l'examen effectué. Ce certificat suspend ainsi le sportif des compétitions organisées par sa fédération jusqu'à un prochain examen médical positif⁴⁰.

3.5. Loi du n°2008-85 du 3 juillet 2008 complétant la loi Lamour

Cette loi est relative à la lutte contre le trafic de produits dopants. Une nouvelle infraction pénale est créée portant sur la détention de substances dopantes. Elle doit rendre plus facile les procédures judiciaires permettant de remonter les filières de trafics. Toutes les étapes de cheminement des produits dopants, de la fabrication à la vente, peuvent être passibles de lourdes sanctions pénales⁴¹.

Partie II – Les principales substances médicamenteuses utilisées inscrites sur la liste des interdictions du Code Mondial Antidopage de l’AMA

Les différentes affaires citées dans la première partie permettent de mettre en évidence les nombreuses substances incriminées. Aujourd’hui, que ce soit dans le sport professionnel ou amateur, ces produits dopants sont utilisés encore régulièrement par certains athlètes.

Nous allons décrire ici les produits interdits utilisés couramment par les tricheurs, en étudiant leurs effets recherchés ainsi que leurs effets secondaires en suivant la liste des substances interdites par l’Agence Mondiale Antidopage. Les stéroïdes, l’EPO et les bronchodilatateurs seront décrits plus précisément, ceux-ci étant parmi les produits dopants les plus médiatisés à l’heure actuelle.

Enfin, une étude de l’AFLD sur les sports les plus concernés par le dopage ces dernières années sera exposée.

1. Stéroïdes anabolisants androgènes (SAA)

Les SAA sont des molécules interdites par l'AMA et classés en tant que substances interdites hors et en compétition dans la catégorie « S1-Agents Anabolisants » [Annexe 1].

1.1. Généralités

Les stéroïdes sont des hormones retrouvées naturellement dans l'organisme. Elles sont différenciées en plusieurs classes telles que les glucocorticoïdes ou encore les androgènes, ces derniers étant présents à l'état physiologique chez l'homme.

Les SAA sont des molécules synthétisées à partir de la testostérone, l'hormone sexuelle masculine. Cette hormone agit sur les caractères sexuels de l'être humain mâle, permettant le développement des organes sexuels à l'état embryonnaire ainsi que des caractères masculins à l'adolescence (mue de la voix, pilosité...) ^{42,43}.

Les SAA exercent une activité à la fois anabolisante, pouvant agir sur le développement de l'activité musculaire d'un individu, et à la fois androgène, c'est-à-dire agissant sur la masculinisation. La testostérone naturelle a une action androgénique supérieure à l'action anabolisante même si cette action varie en fonction des organes cibles ^{43,44,45}.

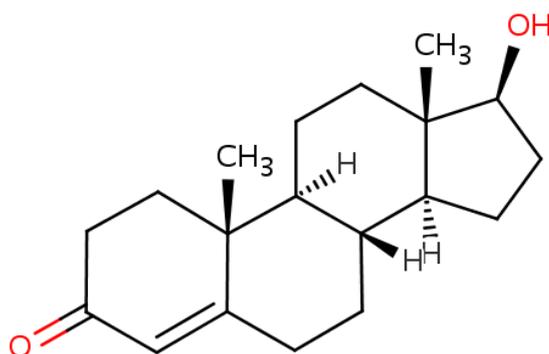


Figure 2 : Structure chimique de la testostérone ⁴⁶

1.2. Molécules utilisées en tant que médicament en France

1.2.1. Les différentes molécules

Actuellement, plusieurs SAA sont commercialisés en France. Elles sont séparées en 2 catégories : les SAA d'origine exogène et les SAA endogènes synthétisés artificiellement.

Tableau 1 : SAA répertoriés et commercialisés en France⁴⁴

SAA exogènes	SAA endogènes
Danazol	Dihydrotestostérone (DCI : androstanolone)
Noréthandrolone	Testostérone

1.2.2. Indications

Les indications diffèrent selon le type de stéroïdes :

- Les SAA d'origine endogène (testostérone et dérivés) sont indiqués principalement dans l'hypogonadisme masculin par déficit en testostérone démontré par analyses.
- Les SAA d'origine exogène ont différentes indications :
 - Le danazol est indiqué dans le traitement des symptômes associés à l'endométriose et dans le traitement de réduction des foyers endométriotiques.
 - Le noréthandrolone est utilisé dans la prise en charge d'aplasies médullaires⁴⁷.

1.3. Effets pharmacologiques

1.3.1. Mécanisme d'action

Les androgènes vont agir sur différents organes cibles notamment les os, les organes reproducteurs, la peau ou encore les muscles.

La testostérone, produite en très grande majorité dans les testicules au niveau des cellules de Leydig constitue le principal androgène chez l'être humain. Chez l'homme et la femme, les glandes surrénales sont également capables de produire de faibles quantités d'androgènes dont la testostérone.

Après synthèse, le stéroïde va circuler dans le sang et se lier majoritairement aux protéines plasmatiques (à 98 %) dont :

- L'albumine
- La Steroid Hormon Binding Globulin (SHBG), qui est une hormone de liaison des protéines sexuelles^{42,43}

La testostérone libre arrive ensuite au niveau des cellules où elle traverse la membrane plasmique pour se fixer au récepteur des stéroïdes (SR) situé dans le cytosol. Le récepteur SR est un complexe inactif composé de molécules chaperonnes (Hsp90 et p23) et d'une molécule co-chaperonne utilisant des modèles de répétition tétratricopeptidique (TPR).

La testostérone liée au récepteur SR provoque une dissociation du complexe SR-Hsp90, l'association testostérone-SR activé peut ainsi être transportée au niveau du noyau cellulaire pour se fixer à son récepteur nucléaire, responsable de la transcription des gènes ciblés.

Deux récepteurs activés SR au niveau nucléaire vont donc agir sur l'élément de réponse aux stéroïdes, permettant la transcription du gène cible, stimulant ainsi la création de protéines.

La testostérone comme les autres SAA entraîne donc une augmentation de la synthèse protéique. Mais elle permet également une diminution du catabolisme protéique car les stéroïdes entrent en compétition avec la cortisone (hormone stéroïdienne catabolique), de ce fait l'élimination des protéines par le muscle s'en trouve perturbé^{42,43}.

1.3.2. Effets recherchés par le sportif

Les SAA par leur action anabolisante sont avant tout recherchés par les sportifs pour leurs effets sur le muscle.

a) Effets musculaires

Les SAA vont agir sur les fibres musculaires, en particulier dans les muscles squelettiques, en augmentant leur surface c'est-à-dire en réalisant une hypertrophie des fibres, et non une augmentation du nombre de cellules musculaires.

Les fibres musculaires appelées myocytes sont des cellules allongées composées de plusieurs noyaux. A l'intérieur du cytoplasme se trouve des myofibrilles composées de filaments d'actine et de myosine permettant la contraction musculaire. A la périphérie des fibres musculaires se situent des cellules satellites ayant la capacité de réparer les fibres.

Lors de l'hypertrophie des myocytes, le rapport taille des myofibrilles / nombre de noyaux doit rester constant. Les cellules satellites sont ainsi activées et vont se différencier en cellules musculaires afin de contrôler le nombre de noyaux par fibre musculaire.

La liaison de la testostérone à son récepteur musculaire permet une augmentation significative du nombre de cellules satellites permettant l'hypertrophie des fibres.

Les SAA permettent donc une augmentation de la masse musculaire, de la force ainsi que de la capacité de récupération^{43,44,45}.

b) Effets psychologiques

Les SAA ont un effet cérébral puissant, ils présentent différentes propriétés intéressantes chez le sportif :

- ils augmentent la capacité de confiance en soi
- ils agissent sur l'humeur en donnant une sensation de bien être
- la mémoire ainsi que les réflexes sont stimulés
- l'agressivité et le besoin de victoire sont très présents chez des sportifs sous SAA

Ces effets sont dus à l'action des nombreux neurotransmetteurs rentrant en action avec les SAA. Des études ont démontré que les stéroïdes agissent sur la voie dopaminergique ainsi que sur la voie des opioïdes, entraînant une action sur le comportement, rendant l'individu sous stéroïdes plus agressif.

La voie des récepteurs GABA est également concernée, elle agirait également sur le comportement mais aucune étude à l'heure actuelle ne permet de le démontrer clairement^{42,43,44,45}.

1.4. Effets indésirables des SAA

Les SAA présentent de nombreux effets secondaires pouvant être dangereux à court ou long terme. Ces effets sont liés à la quantité de stéroïdes consommés par l'athlète.

1.4.1. Effets cardiaques

L'utilisation de SAA est dangereuse au niveau cardiaque. Les stéroïdes par leur action anabolisante vont épaissir la paroi du muscle cardiaque rétrécissant les cavités cardiaques entraînant une insuffisance cardiaque sur le moyen terme. Les SAA agissent aussi sur les fibres musculaires composant les artères entraînant un épaississement de la paroi artérielle et donc une résistance vasculaire périphérique, source d'hypertension artérielle.

En outre, les stéroïdes troublent également le rapport HDL/LDL cholestérol ; ils diminuent le taux de HDL et augmentent le LDL cholestérol.

Ces modifications du métabolisme lipidique et de l'anatomie du muscle cardiaque favorise le déclenchement d'un infarctus du myocarde au cours de la vie^{43,44}.

1.4.2. Effets sur l'appareil locomoteur

Les stéroïdes peuvent être à l'origine de lésions musculaires ou de ruptures de tendons. Le muscle, renforcé par le stéroïde, en exerçant une tension inhabituelle sur le tendon provoque de ce fait une souffrance pouvant amener à une déchirure voire une rupture tendineuse.

La prise de SAA entraîne des complications chez les adolescents utilisant ces produits. Les stéroïdes freinent et/ou arrêtent la croissance car ils précipitent la soudure de l'épiphyse des os^{43,44,48}.

1.4.3. Effets psychiques et psychologiques

Les SAA développent comme nous l'avons vu précédemment une agressivité poussant les sportifs à aller dans leurs derniers retranchements. Mais une dose importante et continue de SAA peut conduire à une agressivité violente, manifestant ainsi des troubles maniaques ou d'autres troubles du comportement.

D'autres phénomènes peuvent se manifester chez les personnes consommant des stéroïdes. Une dépendance accrue se manifeste rapidement ; par conséquent si un sevrage brutal se produit, cela peut entraîner une anxiété voire une dépression avec tous les symptômes associés^{44,48}.

1.4.4. Effets au niveau sexuel

L'impact androgène des stéroïdes induit des conséquences sur les fonctions sexuelles des individus. Chez l'homme, l'administration de SAA contribue à faire diminuer les taux de LH (hormone lutéinisante) et de FSH (hormone de stimulation folliculaire), baissant ainsi le taux de testostérone endogène. Cela entraîne une limitation de la spermatogénèse ainsi qu'une atrophie testiculaire. Une hypertrophie de la prostate peut également se développer.

Une gynécomastie peut apparaître dans certains cas puisque lors d'une consommation excessive de SAA, une partie des stéroïdes se transforme en œstradiol par le biais d'une enzyme : l'aromatase. L'œstradiol induisant des caractères féminins, une poussée des glandes mammaires est donc possible.

Chez la femme, les SAA peuvent du fait de leur côté androgène donner une masculinisation prononcée chez des individus avec une forte consommation de stéroïdes. Des phénomènes dans ce cas irréversibles apparaissent, tels que l'hirsutisme, la mue de la voix, l'acné ou encore la calvitie^{43,44,48}.

1.4.5. Effets cancérigènes

Les SAA en quantité importante ciblent préférentiellement les organes génitaux (du fait de leur structure très proche de la testostérone), le risque de cancer dans ces zones est ainsi accru. Les risques de tumeurs malignes au niveau du foie sont importants également⁴⁴.

2. L'érythropoïétine (EPO)

L'EPO est considéré comme un produit dopant et répertorié dans la liste de l'AMA des substances interdites hors et en compétition dans la catégorie « S2 – Hormones peptidiques, facteurs de croissance et substances apparentées ». [Annexe 1]

2.1. Généralités

L'EPO est une hormone glycoprotéique pesant entre 32 et 40 kDa, constituée de 165 acides aminés ainsi que de 4 chaînes glucidiques. Cette molécule va stimuler la voie érythrocytaire en agissant sur les cellules souches de la moelle osseuse, pour permettre la formation d'hématies et augmenter ainsi la capacité de transport du dioxygène. L'EPO fonctionne ainsi comme hormone de différenciation et facteur de mitoses.

L'érythropoïétine est produite à 90 % par le rein par des cellules de l'épithélium vasculaire des capillaires péri-tubulaires. Le foie synthétise les 10 % d'EPO endogène restant.

La synthèse est stimulée par plusieurs facteurs. L'EPO peut donc être mobilisée dans les cas d'hypoxie tissulaire, d'anémie, d'hémorragie ou encore dans l'insuffisance respiratoire chronique^{43,47,49}.

2.2. Molécules utilisées comme médicament en France

2.2.1. Les différentes molécules

Plusieurs EPO de synthèse sont disponibles en France à l'heure actuelle sous forme d'EPO recombinante humaine (r-HuEPO).

On distingue 6 molécules différentes :

- L'époétine alfa
- L'époétine beta
- L'époétine théta
- L'époétine zêta
- La darbépoétine (dEPO)
- la méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta

Les époétines sont des analogues de l'EPO humaine produits par biotechnologie. Elles comportent la même structure de base que l'EPO à savoir des acides aminés et des chaînes glucidiques. La différence entre ces molécules tient au fait qu'une glycosylation est effectuée, c'est-à-dire l'ajout sur la séquence d'acides aminés d'hydrates de carbone.

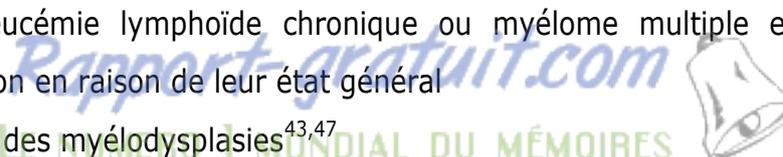
Les matières premières ou encore le procédé de fabrication étant différent selon les fabricants, les réactions de glycosylations amènent à des résultats finaux variés. La glycosylation de l'époétine est indiquée ainsi par une lettre grecque.

Ces différences n'ont aucun impact sur l'efficacité ou les effets indésirables : ils sont en tout point comparable en fonction des différents époétines existantes sur le marché⁵⁰.

2.2.2. Indications

Les différentes r-HuEPO présentent des indications identiques :

- Les anémies des insuffisants rénaux chroniques
- Les anémies des personnes sous chimiothérapie pour tumeur solide, lymphome malin, leucémie lymphoïde chronique ou myélome multiple et à risque de transfusion en raison de leur état général
- L'anémie des myélodysplasies^{43,47}



2.3. Effets pharmacologiques

2.3.1. Mécanisme d'action

L'EPO est fabriquée par le rein lors d'une demande de dioxygène par l'organisme. Le dioxygène va participer à la synthèse d'ATP (adénosine triphosphate), nucléotide constituant la réserve énergétique du muscle et permettant sa contraction lors de l'effort (par des réactions chimiques puis mécaniques).

Comme expliqué précédemment, l'érythropoïétine va stimuler la formation d'hématies pour ainsi augmenter la capacité de transport du dioxygène vers les muscles.

L'EPO va agir sur des cellules cibles en se fixant sur des récepteurs à leur surface. Au niveau de la moelle osseuse, l'EPO se fixe sur les récepteurs des cellules de la lignée érythrocytaire. L'hormone se lie aux précurseurs immatures (BFU-E pour Burst Forming Unit-Erythroïde) mais elle se lie surtout en grande majorité aux cellules souches de la lignée érythrocytaire (CFU-E pour Colony Forming Unit-Erythroïde) suivant directement les précurseurs. Ces cellules sont les plus riches en récepteurs de surface à l'EPO. En découle ainsi le reste de la lignée jusqu'à la formation d'érythrocytes^{43,49}.

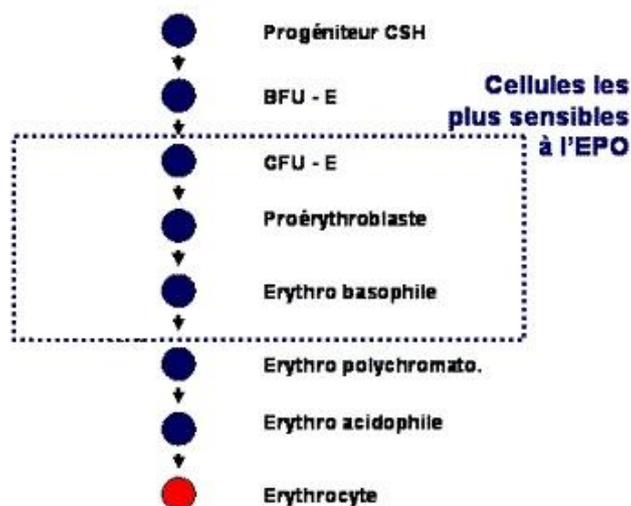


Figure 3 : Schématisation de la lignée érythrocytaire et de l'affinité de l'EPO⁵¹

L'EPO intervient au niveau d'autres cellules autres que celles de la voie érythrocytaire. Le récepteur à l'EPO est présent sur la surface des cellules mégacaryocytaires, entraînant un effet thrombopoïétique.

2.3.2. Effets recherchés par le sportif

Comme nous l'avons vu, l'EPO stimule la formation d'hématies pour augmenter le transport en dioxygène vers le muscle. Le taux d'hématocrite (correspondant au taux de globules rouges par rapport au volume sanguin total) est ainsi augmenté, pouvant dépasser le taux usuel (45 mL pour 100 mL de sang chez un homme).

Les fibres musculaires oxydatives ayant un apport plus important d'oxygène, l'endurance de l'athlète s'en trouve améliorée⁴⁴.

2.4. Effets secondaires de l'EPO

2.4.1. Effets cardiovasculaires

Les effets cardiovasculaires peuvent s'avérer très graves. La concentration d'hématies étant plus importante, le sang s'épaissit. Sans effort régulier, la viscosité du sang devenue trop importante peut amener à une coagulation et donc à un risque thromboembolique. Des risques d'embolie pulmonaire, de phlébite ou encore d'infarctus du myocarde ou de rupture d'anévrisme peuvent ainsi être des conséquences graves à l'hyperviscosité sanguine.

L'hypertension artérielle est également un effet secondaire très courant avec la prise régulière d'EPO⁴⁴.

2.4.2. Effets lié à l'injection

Suite à l'injection, un syndrome pseudo-grippal apparaît, se manifestant par des céphalées et des douleurs articulaires. Des risques d'allergies et d'œdèmes existent également^{43,44}.

3. Les bêta-2 agonistes

Les β_2 agonistes sont considérés comme des produits dopants et répertoriés dans la liste de l'AMA des substances interdites hors et en compétition dans la catégorie « S3 – Bêta-2 agonistes ». Néanmoins, le salbutamol, le formotérol et le salmétérol administrés par inhalation sont autorisés (jusqu'à certaines doses) conformément aux schémas d'administration thérapeutique recommandé par les fabricants. [Annexe 1]

3.1. Généralités

Les β_2 agonistes sont des molécules dérivées d'une catécholamine, l'adrénaline, neuromédiateur principal du système nerveux sympathique provoquant divers effets sur l'organisme humain ; d'où la seconde appellation de ces molécules : les agonistes bêta-2 adrénergiques. Ils agissent, comme leur nom l'indique, sur les récepteurs bêta-2 de l'adrénaline. Les bronches possédant de nombreux récepteurs β_2 , cela permet une bronchodilatation et donc une amélioration de la respiration. Les bêta-2 agonistes sont utilisées largement dans le domaine médical et comptent parmi les plus prescrits par les médecins en France^{44,52}.

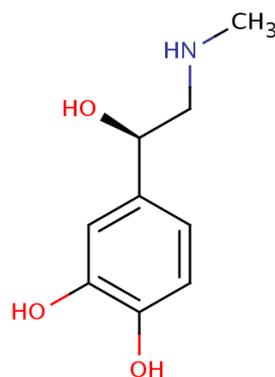


Figure 4 : Structure chimique de l'adrénaline⁵³

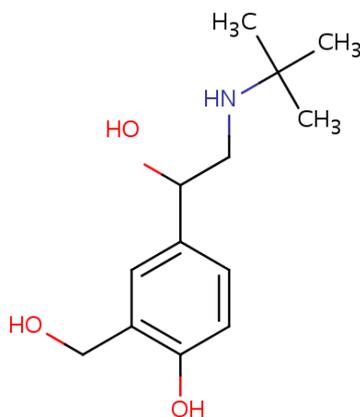


Figure 5: Structure du salbutamol⁵⁴

On peut observer la structure très proche entre l'adrénaline et l'un des bêta-2 agonistes, le salbutamol, avec notamment la présence du noyau catéchol (benzène-1,2-diol).

3.2. Molécules utilisées comme médicament en France

3.2.1. Les différentes molécules

Plusieurs bêta-2 agonistes existent sur le marché français⁴⁴ :

- Le bambutérol
- Le fénotérol
- Le formotérol
- L'indacatérol
- Le salbutamol (plus connu sous le nom commercial « Ventoline® »)
- Le salmétérol
- La terbutaline

3.2.2. Indications

La principale indication des bêta-2 agonistes est le traitement symptomatique de la crise d'asthme. Ils sont également utilisés dans :

- Le traitement symptomatique des exacerbations au cours de la maladie asthmatique ou de la bronchite chronique obstructive
- La prévention de l'asthme d'effort
- Le test de réversibilité de l'obstruction bronchique lors des explorations fonctionnelles respiratoires⁴⁷.

3.3. Effets pharmacologiques

3.3.1. Mécanisme d'action

Les bêta-2 agonistes agissent sur les récepteurs bêta adrénergiques. Il existe trois types de récepteurs β :

- Les récepteurs β_1 : ils sont situés préférentiellement sur la paroi cardiaque, entraînant s'ils sont stimulés la contraction du myocarde
- Les récepteurs β_2 : ceux-ci sont placés en grand nombre sur la paroi bronchique et alvéolaire.
- Les récepteurs β_3 , découverts récemment et encore à l'étude

Comme leur nom l'indique, les β_2 agonistes vont agir spécifiquement sur les récepteurs β_2 de l'organisme. Ces récepteurs sont couplés aux protéines Gs, permettant la production d'AMP cyclique. L'AMPc est un activateur enzymatique ; il va entraîner ici la formation de protéine kinase A (PKA). La PKA active des réactions de phosphorylations qui permettent la réponse biologique.

Les récepteurs β_2 étant fixés en grand nombre sur les cellules musculaires lisses, les réactions de phosphorylations vont inhiber la mobilisation du pool calcique intracellulaire. Le calcium en quantité moindre va entraîner ainsi un relâchement des fibres musculaires lisses, donc une dilatation des bronches et alvéoles pulmonaires^{52,55}.

3.3.2. Effets recherchés par le sportif

a) Effets respiratoires

Les bêta-2 agonistes permettent une bronchodilatation, facilitant la respiration quasi immédiatement. Ces molécules améliorent le bien être du sportif pendant l'effort. Elles

sont très utilisées dans le milieu sportif pour soulager l'asthme intervenant pendant ou après l'effort, cette maladie étant favorisée par la pratique sportive de haut niveau⁴⁴.

b) Effets anabolisants

A fortes doses, ces molécules bronchodilatatrices stimulent la glycolyse et la néoglucogenèse provoquant une hyperglycémie. Cette hyperglycémie va libérer l'insuline, hormone anabolisante, qui entraîne la synthèse de protéines notamment ; les protéines synthétisées vont ensuite être utilisées par le muscle strié. La contraction musculaire ainsi que la masse du muscle s'en trouvent augmentées.

Un effet anti-catabolique ainsi qu'un effet lipolytique augmente la masse de muscles par rapport à la masse totale du corps^{44,56}.

3.4. Effets secondaires des β 2 agonistes

3.4.1. Effets cardiaques

A fortes doses d'utilisation, les bêta-2 agonistes perdent leur sélectivité, se fixant ainsi sur les récepteurs β 1 des vaisseaux et du cœur où ils se situent en plus grand nombre. Leur stimulation au niveau cardiaque se traduit par des effets inotrope, bathmotrope, dromotrope et chronotrope positifs. Ces effets marquent l'apparition de symptômes négatifs tels que la tachycardie, des sueurs, céphalées, tremblements, nausées ou autres vomissements^{44,52}.

3.4.2. Autres effets indésirables

Des effets secondaires musculaires ont été constatés, avec l'apparition de tendinopathies ainsi que de déchirures musculaires.

Par ailleurs, des risques de cancers hépatiques sont également présents⁴⁴.

4. Autres substances médicamenteuses interdites

En plus des 3 classes expliquées précédemment, qui sont parmi les plus médiatisées et connues du grand public, il existe d'autres produits moins connus mais efficaces dans l'amélioration illégale de la pratique sportive.

4.1. Les diurétiques

Les médicaments diurétiques existent depuis des dizaines d'années sur le marché français. Ils sont utilisés en première intention dans le traitement de l'hypertension artérielle, mais ils sont aussi employés dans le traitement de l'insuffisance cardiaque ainsi que dans le traitement du sujet glaucomateux. Les diurétiques agissent en augmentant le volume et le débit urinaire et en diminuant la réabsorption hydrique. Le volume contenu dans le sang étant moins important, la tension vasculaire diminue en conséquence. Les diurétiques sont considérés comme des produits dopants et répertoriés dans la liste de l'AMA des substances interdites hors et en compétition dans la catégorie « S5 – Diurétiques et autres agents masquants⁵⁷ » [Annexe 1].

4.1.1. Effets recherchés par le sportif

Les diurétiques sont des molécules utilisées par le milieu sportif pour tromper les contrôles antidopage, ce sont des agents masquant les produits dopants. Ils agissent en diluant la molécule prohibée par augmentation du volume des urines, ou encore en retardant son élimination, faussant ainsi les tests. Ils entraînent également une perte rapide d'eau, diminuant ainsi le poids d'un sportif, ce qui peut être utile dans des sports où le poids pesé avant compétition est primordial (boxe, judo, lutte, etc)⁴⁴.

4.1.2. Effets secondaires

Les diurétiques peuvent engendrer de nombreux effets indésirables, surtout à fortes doses. Les plus importants sont la déshydratation, l'hypovolémie avec des troubles électrolytiques, ainsi que des risques d'hypotension orthostatique⁴⁴.

4.2. Les stimulants

Ils existent de nombreuses molécules stimulantes disponibles en pharmacie, certaines d'entre elles étant vendues librement sans ordonnance (par exemple la pseudoéphédrine utilisée dans les traitements contre le rhume). Il existe une longue liste de ces substances dans laquelle figure notamment les amphétamines, molécules très utilisées comme expliqué dans la première partie dans les années 1960. Les stimulants répertoriés dans la liste des interdictions du Code Mondial sont considérés comme des produits dopants. Ils sont légiférés comme des substances interdites en compétition uniquement, dans la catégorie « S6 – Stimulants⁴⁴ ». [Annexe I]

4.2.1. Effets recherchés par le sportif

Ces molécules ont des effets psychostimulants, permettant une amélioration de la concentration, ainsi qu'un effet euphorisant et décomplexant. Les stimulants peuvent potentialiser la respiration ainsi que diminuer la sensation de fatigue physique⁴⁴.

4.2.2. Effets secondaires

Les stimulants présentent de nombreux effets indésirables, surtout avec le dépassement de la dose usuelle.

Des troubles cardiovasculaires peuvent être engendrés, se signalant par une tachycardie, des palpitations ou encore une hypertension artérielle. Ces troubles peuvent entraîner un arrêt cardiaque pouvant être fatal (comme nous avons pu le voir avec le cycliste Tom Simpson).

Ces molécules peuvent provoquer des troubles comportementaux, marqués par une anxiété, une agressivité voire des délires (avec la cocaïne et les amphétamines notamment)⁴⁴.

4.3. Les glucocorticoïdes

Les corticoïdes sont des molécules connues depuis des années et disponibles pour la plupart sur ordonnance en pharmacie. Ces substances dérivées de la cortisone sont dispensées pour leurs vertus anti-inflammatoires notamment. Leur efficacité certaine ne doit pas occulter la nombreuse liste d'effets indésirables pouvant apparaître avec une utilisation trop importante et/ou trop longue de corticoïdes. Les glucocorticoïdes utilisés dans le monde du sport depuis les années 1960 sont considérées comme des substances interdites en compétition sur la liste de l'AMA dans la catégorie « S9. Glucocorticoïdes⁴⁴ ». [Annexe I]

4.3.1. Effets recherchés par le sportif

Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) sont utilisés tout d'abord pour lutter contre l'inflammation et diminuer les douleurs pré et post effort. Ils permettent également de diminuer la fatigue ainsi que le stress.

Les corticoïdes ont également la propriété de stimuler l'euphorie et la volonté. L'euphorie va permettre à l'athlète de booster ces capacités physiques et mentales, augmentant la tolérance à la douleur et renforçant la force physique^{44,45}.

4.3.2. Effets secondaires

Les AIS présentent de nombreux effets indésirables à dose élevée et prolongée. Ils agissent sur le métabolisme glucidique, protéique et lipidique, par une augmentation de la glycémie et des lipides et par un catabolisme accru des protéines. Le catabolisme protéique peut entraîner une fonte musculaire. Les AIS à forte dose peuvent provoquer de l'ostéoporose augmentant les risques de fractures. Par ailleurs, les corticoïdes ont des effets immunosuppresseurs et peuvent provoquer une baisse des défenses immunitaires. Enfin, les AIS augmentent la tension artérielle et peuvent avoir des conséquences sur le long terme au niveau cardiovasculaire^{44,45}.

4.4. Les bêtabloquants

Les β -bloquants sont des médicaments ayant prouvés leur efficacité dans le traitement de l'hypertension artérielle de l'insuffisance cardiaque. Ces substances sont interdites dans certaines fédérations et compétitions sportives. Voici les sports concernés⁵⁸ :

- L'automobile
- Le billard
- Les fléchettes
- Le golf
- Le ski pour le saut à skis, le freestyle/halfpipe ainsi que le snowboard
- Le tir
- Le tir à l'arc⁵⁸

4.4.1. Effets recherchés par le sportif

Ces médicaments vont bloquer les récepteurs β -adrénergiques limitant fortement la fixation de l'adrénaline et de la noradrénaline sur ceux-ci. Ils vont notamment empêcher la fixation de ces neuromédiateurs sur les récepteurs bêta situés sur le muscle cardiaque, la fréquence cardiaque se trouvant ainsi diminuée.

Les bêtabloquants améliorent la concentration et contribuent à diminuer le stress ainsi que les tremblements⁴⁴.

4.4.2. Effets secondaires

Plusieurs effets indésirables importants sont répertoriés, parmi lesquels l'hypotension, l'insuffisance cardiaque, les crises d'asthme, l'hypoglycémie ou encore un risque de syndrome de Raynaud⁴⁴.

5. Les différents sports touchés par le dopage en France

Il est difficile de savoir précisément les substances utilisées dans chaque sport. Néanmoins, les cas positifs recensés par les différentes fédérations au cours des dernières années permettent de faire ressortir des tendances de produits utilisés.

5.1. Les sports les plus touchés en France

Les différents rapports d'activités de l'AFLD de 2007 à 2012 inclus permettent de recenser les cas positifs en France durant cette période⁵⁹.

Tableau 2 : Contrôles positifs recensés par l'AFLD entre 2007 et 2012⁵⁹

Fédération	Nombre de cas positifs	Pourcentage par rapport au total des contrôles positifs (en %)
Cyclisme	171	13,7
Haltérophilie, musculation, force athlétique et culturisme	108	8,7
Athlétisme	89	7,2
Football	87	7
Rugby	81	6,5
Handball	60	4,8
Basket-ball	58	4,7
Hockey sur glace	55	4,3
Volley-ball	35	2,8
Triathlon	31	2,5
Autres (15 fédérations)	258	37,8

Il faut signaler que le cyclisme ainsi que l'athlétisme comptaient parmi les sports les plus contrôlés au cours de l'année 2012 selon l'AFLD, d'où une détection plus importante de cas positifs⁵⁹.

5.2. La répartition des substances dopantes

En suivant cette étude de l'AFLD de 2007 à 2012 comptabilisant les cas positifs, les substances utilisées ont ainsi été identifiées. Voici leur répartition :

Tableau 3 : Répartition des substances dopantes dans les cas positifs recensés par l'AFLD entre 2007 et 2012⁵⁹

Substance utilisée	Pourcentage des substances détectées par rapport au nombre total de cas positifs
Cannabinoïdes	32,7 %
Glucocorticoïdes	23,2 %
Anabolisants	16,1 %
Stimulants	10,1 %
Diurétiques et autres agents masquants	7,8 %
B2 agonistes	5,1 %
Hormones peptidiques et facteurs de croissance	2,3 %
Bêtabloquants et alcool	1,5 %
Autres	1,2 %

Les cannabinoïdes sont utilisés par les sportifs pour lutter contre le stress ou pour avoir un effet euphorisant. Ils sont listés dans les produits interdits mais ne peuvent pas être décrits comme des produits réellement dopants, le cannabis n'apportant pas d'avantage particulier. Ces produits sont consommés par des sportifs principalement dans un milieu festif entre les compétitions.

Ces substances sont les plus détectées sur le total d'infractions entre 2007 et 2012 (32,7 %). Tous les sports sont touchés sans exception^{44,59}.

Les glucocorticoïdes, utilisés pour leur action anti-inflammatoire, représentent quasiment un quart des substances détectées lors des cas positifs. Ils sont très utilisés dans le milieu cycliste (28,9 % des cas) suivi par l'athlétisme (12,1 %). Il faut noter que leur utilisation relève le plus souvent d'une négligence de sportifs n'étant pas au courant de leur action dopante, bien que d'autres en ont parfaitement conscience.

Les anabolisants sont essentiellement utilisés par le milieu du culturisme et de l'haltérophilie (64,4 % des cas positifs aux stéroïdes anabolisants). Ces ont des substances très présentes et très faciles d'accès, notamment sur Internet.

Les stimulants quant à eux sont très présents dans les compétitions de vélo, d'haltérophilie ou de culturisme ainsi que d'athlétisme.

Enfin, les hormones peptidiques et facteurs de croissance ne représentent que 2,3 % des cas positifs. Néanmoins, il faut signaler que 65 % des cas positifs avec ces substances ont été identifiés dans le sport cycliste, avec une utilisation importante d'EPO⁵⁹.

Partie III – Les nouveaux produits dopants

Depuis les nouvelles lois beaucoup plus punitives en matière de dopage, les contrôles des athlètes ont augmenté sensiblement et les méthodes de détection des produits connus se sont perfectionnées. Dès lors, le risque pour un sportif dopé de se faire contrôlé positif s'est amplifié et il n'y a qu'à observer le nombre d'athlètes de renom s'étant fait prendre à l'entraînement ou lors de compétitions.

Néanmoins, plusieurs athlètes continuent de tricher en utilisant de nouvelles substances difficilement voire non détectables à l'heure actuelle. Ces molécules encore peu connues du grand public sont censées être « miraculeuses » pour fournir un effort encore plus important et favoriser des performances exceptionnelles et faire tomber de plus en plus de records.

Malheureusement, ces substances ne sont pas sans danger pour les sportifs. Les recherches effectuées sur certaines d'entre-elles sont très faibles, le danger réel de ces nouveaux produits n'est donc pas entièrement connu et ces derniers peuvent être à moyen ou long terme néfastes pour la santé des sportifs.

Des modulateurs métaboliques aux nouveaux facteurs de croissance en passant par les hormones thyroïdiennes, le dopage de ces dernières années prend de l'ampleur à tel point que ces nouveaux produits se retrouvent désormais disponible pour le grand public sur Internet, sans que l'on sache réellement leur composition. De ce fait, nous allons décrire précisément ces nouvelles molécules et ensuite avoir une discussion sur l'avenir des ces substances.

1. Les modulateurs métaboliques : l'AICAR et le GW501516

Les modulateurs métaboliques sont depuis quelques années médiatisés non pas pour leur utilisation en thérapie mais pour certaines propriétés dopantes. Certaines d'entre eux comme l'AICAR et le GW501516 sont considérées comme les molécules dopantes de demain. A l'origine synthétisés dans un but thérapeutique, leur utilisation chez les sportifs est à l'heure actuelle difficile à évaluer, mais elle pourrait concerner de nombreux sports. Ces molécules sont inscrites sur la liste des produits dopants de l'AMA dans la section « S4.5.b) Agonistes du récepteur activé par les proliférateurs des peroxyosomes δ (PPAR δ) (par ex. GW 1516) et les agonistes de l'axe PPAR δ - protéine kinase activée par l'AMP (AMPK) (par ex. AICAR). » [Annexe 1]

1.1. Définition des modulateurs métaboliques

Les modulateurs métaboliques sont des peptides qui vont inhiber ou stimuler des récepteurs spécifiques, influençant ainsi l'effet de certains signaux agissant sur des cellules cibles dans le but de réguler les fonctions spécifiques de l'organisme.

L'adhésion d'un ligand, c'est-à-dire le modulateur, sur un récepteur cible permet la réponse de la cellule au signal envoyé. Cet ancrage du ligand entraîne une cascade de réactions permettant la transmission du signal dans la cellule ainsi que son expression. Cette cascade de réactions est à l'origine d'une modification métabolique^{60,61}.

1.2. L'AICAR

L'AICAR ou acadésine a été mis sur le devant de la scène quelques mois avant les JO d'été de Pékin en 2008, lors d'essais effectués par le Professeur R.Evans sur des souris. L'étude d'Evans a montré que les souris ayant pris de l'AICAR pendant 1 mois ont perdu du poids et ont gagné 44 % d'endurance. Cette molécule connue depuis les années 1980 pour ses propriétés cardioprotectrices agit sur l'endurance principalement^{60,62,63}.

1.2.1. Structure de l'AICAR

L'acadosine (ou AICAR) est un dérivé nucléotidique. C'est un agent de régulation de l'adénosine, nucléoside rentrant dans de nombreux processus biochimiques entraînant des effets métaboliques importants notamment énergétiques⁶⁴.

L'AICAR ou 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucléotide se compose d'une structure proche de l'AMP, nucléotide important dans l'activation d'enzymes essentielles.

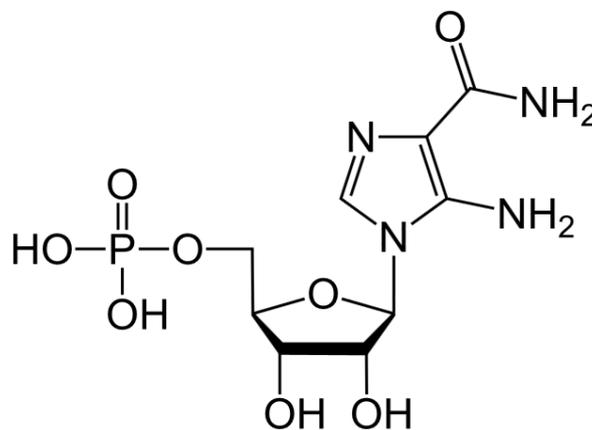


Figure 6 : Structure chimique de l'AICAR⁶⁵

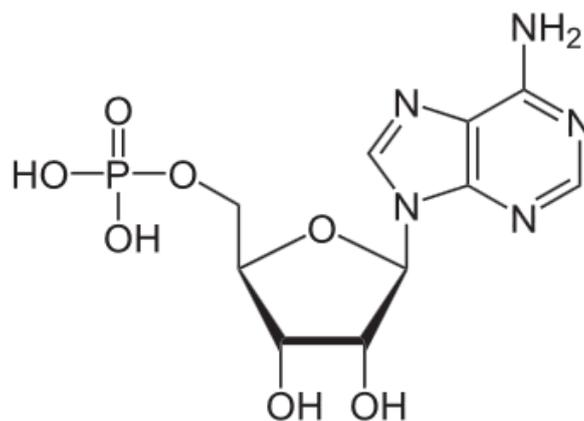


Figure 7 : Structure de l'AMP⁶⁶

On remarque la présence de la base purique ainsi que de l'ose formant le nucléoside. Le phosphate complète la molécule en formant un nucléotide.

La principale différence entre ces 2 molécules se situe au niveau du noyau pyrimidique, ouvert chez l'AICAR et avec la présence d'une fonction amide.

1.2.2. Mécanisme d'action de l'AICAR

L'acadesine est un agoniste d'une protéine kinase, l'AMP kinase. L'AMPK est une enzyme ubiquitaire, c'est-à-dire située sur une grande surface de l'organisme. Elle est activée par l'AMP lors de situations de stress cellulaires, conduisant à la baisse du taux d'ATP, nucléotide fournissant l'énergie nécessaire pour le fonctionnement du métabolisme humain. Ainsi, si le rapport AMP/ATP est élevé, alors l'AMPK sera activée^{62,67}.

Tableau 4 : Facteurs activateurs de l'AMPK lié à la baisse d'ATP⁶⁷

Inhibiteurs de la production d'ATP	Accélérateurs de la consommation d'ATP
Poisons métaboliques	Contraction du muscle Exercice physique
Hypoxie	
Baisse ou absence de glucose	

Deux sous-unités catalytiques α 1 et 2 ainsi que de 2 sous-unités régulatrices β et γ composent l'AMPK. Cette protéine kinase est activée par l'AMP et inhibée par l'ATP par compétition sur la sous-unité γ . L'AICAR étant un agoniste de l'AMPK va agir comme l'AMP et se fixer sur la sous-unité gamma.

La sous-unité alpha 1 se trouve ainsi phosphorylée par une enzyme, la LKB1 (pour Liver Kinase B1). Cette phosphorylation entraîne l'activation de l'AMPK, permettant l'enchaînement des réactions métaboliques fabriquant l'ATP (glycolyse, β -oxydation des acides gras) et réduisant les réactions anaboliques consommant de l'ATP (synthèse lipidique ou protéique par exemple)^{61,62,68}.

1.3. GW501516

Le GW501516 (ou plus simplement GW1516) est une molécule développée par le laboratoire GlaxoSmithKline. Le laboratoire voulait exploiter cette molécule dans le but d'augmenter le taux d'HDL cholestérol chez les patients ayant un taux anormal de cholestérol total. Malheureusement, en 2006, GSK cessa les essais cliniques après la

découverte d'effets toxiques apparus chez l'animal. Le GW1516 n'a ainsi jamais été testé sur l'homme⁶⁹.

Le GW1516 fut médiatisé par l'étude du Pr Evans, celle là même où l'efficacité de l'AICAR fut découverte. Avec cette molécule, Evans augmenta l'endurance de souris génétiquement modifiées au niveau du récepteur nucléaire PPAR δ , ce récepteur ayant un rôle clé dans de nombreuses fonctions de l'organisme, notamment au niveau des muscles. Le GW501516 est un agoniste associé aux récepteurs PPAR δ ^{61,62,70}.

1.3.1. Structure du GW501516

Le GW1516 possède une structure dérivé de l'acide phénoxyacétique. Elle est composée de plusieurs cycles carbonés ainsi que de plusieurs groupements fonctionnels.

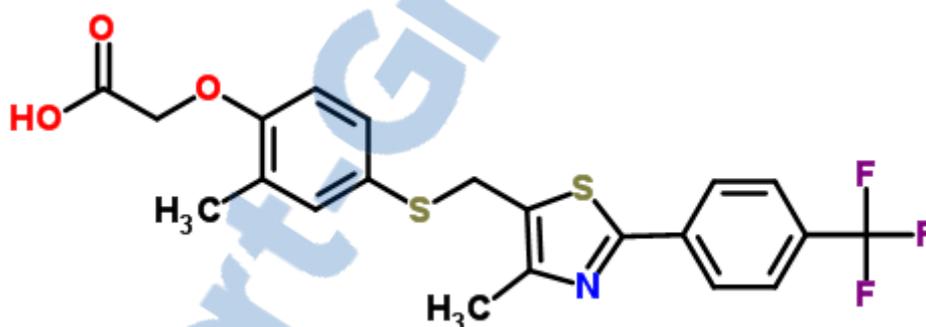


Figure 8 : Structure chimique du {2-Methyl-4-[(4-methyl-2-[4-(trifluorométhyl)phényl]-1,3-thiazol-5-yl)méthyl]sulfanyl}phénoxy}acétique ou GW501516⁷¹

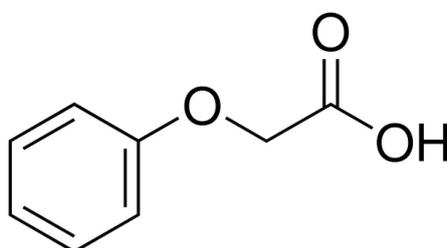


Figure 9 : Structure de l'acide phénoxyacétique⁷²

1.3.2. Mécanisme d'action du GW1516

a) Rappel sur les récepteurs PPAR

Les PPAR (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor) font partie de la superfamille des récepteurs nucléaires. Les récepteurs nucléaires sont des protéines monocaténares situées comme leur nom l'indique dans le noyau cellulaire : ils vont agir comme des facteurs de transcription activés par un ligand. L'adhésion sur les séquences d'ADN du complexe ligand-récepteur va contrôler l'action des gènes cibles. Il faut ajouter que des co-régulateurs peuvent interagir avec le récepteur et le ligand, lesquels peuvent ainsi engendrer ou inhiber la transcription^{60,73}.

On distingue 3 isotypes de récepteurs PPAR codés par des gènes différents : les PPAR α , les PPAR β/δ et les PPAR γ . Les PPAR sont impliqués dans de nombreux processus biologiques et métaboliques. Ce sont des récepteurs présents dans de nombreux tissus de l'organisme.

L'isotype concerné par le GW1516 est le PPAR δ . Le PPAR δ est un récepteur ubiquitaire, mais il est présent en grande partie au niveau des muscles squelettiques^{70,73}.

b) Action du GW1516, ligand actif sur les PPAR δ

Le GW1516 est un ligand qui va tout d'abord franchir la membrane cellulaire. Une fois dans le cytoplasme de la cellule, des protéines nommées FABP (Fatty-acid binding protein) vont s'associer au GW1516 pour permettre au ligand de traverser la membrane nucléaire.

Dans le noyau, le GW501516 va se fixer au récepteur PPAR δ . Le PPAR va ensuite s'associer avec le récepteur des rétinoïdes RXR afin de constituer un hétérodimère, le récepteur RXR étant activé par l'acide 9-cis rétinoïque. Enfin, le dimère va se lier à l'élément de réponse des récepteurs PPAR, le PPRE (PPAR Response Element), entraînant ainsi la transcription des gènes cibles et induisant une action biologique^{62,73}.

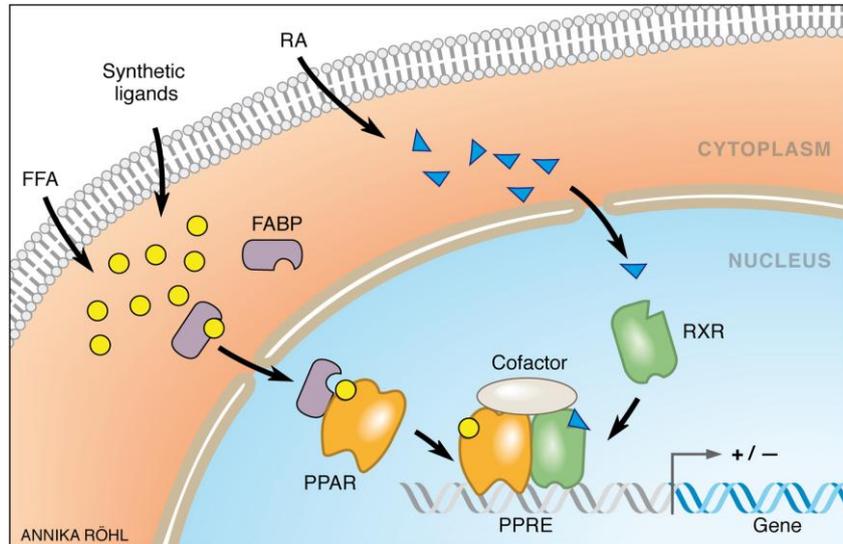


Figure 10 : Schématisation du mécanisme d'action général des récepteurs PPAR⁷⁰

1.4. Effets recherchés par les sportifs

1.4.1. Effets musculaires

Les modulateurs métaboliques AICAR et GW1516 sont principalement utilisés pour améliorer l'endurance. Comme dit précédemment, le muscle squelettique possède de nombreux récepteurs PPAR δ .

a) Rappel sur le muscle squelettique

Le muscle squelettique est composé de plusieurs fibres musculaires (ou myocytes), cellules permettant la contraction musculaires. On distingue 2 types de fibres bien distincts :

- Les fibres musculaires de type I, dites oxydatives ou à contraction lente
- Les fibres musculaires de type II, dites glycolytiques ou à contraction rapide

Les fibres musculaires qui nous intéressent sont les fibres de type I ou oxydatives. Elles contiennent davantage de mitochondries, organe impliqué dans la fabrication d'ATP et donc d'énergie, que les fibres de type II^{61,62}.

Les fibres de type I sont mobilisées par le métabolisme aérobie (ou oxydatif) réquisitionnant les importantes réserves énergétiques de l'organisme (lipides, glucides), ce métabolisme étant actif lors d'un effort long comme une course d'endurance. Les fibres de type II sont concernées préférentiellement par le métabolisme anaérobie^{61,62}.

b) Action du GW1516 et de l'AICAR sur le muscle

Le GW1516 va entraîner un changement de conformation des récepteurs PPAR delta. En les stimulant, il va permettre aux co-activateurs de transcription de rentrer en jeu, notamment un en particulier qui est le PGC-1 α , très important au niveau des myocytes. Le PGC-1 α , pour PPAR gamma coactivator 1-alpha, va amplifier au niveau des PPAR la transcription des gènes cibles, notamment dans le métabolisme énergétique. Concernant les fibres musculaires, le PGC-1 α va permettre le remaniement des fibres glycolytiques en fibres oxydatives.

Le GW1516 permet donc une augmentation des fibres oxydatives de type I, améliorant l'endurance du sportif⁶¹.

En ce qui concerne l'AICAR, il faut se pencher sur son mécanisme d'action. On constate qu'une fois l'AMPK activé (par l'AICAR ou par un signal métabolique), le co-activateur des PPAR le PGC-1 α se retrouve également activé. L'AICAR agit donc indirectement sur les récepteurs PPAR δ et va favoriser la transformation de fibres à contraction rapide en fibres à contraction lente.

On peut également ajouter qu'il a été démontré que le co-activateur PGC-1 α augmente le nombre de mitochondries, accentuant ainsi le métabolisme énergétique^{62,74}.

1.4.2. Effets métaboliques et énergétiques

a) Effets sur le métabolisme lipidique au niveau du muscle

L'AICAR et le GW1516 agissent directement sur l'oxydation des acides gras, surtout au niveau musculaire.

Au niveau du muscle squelettique, lors d'un effort long ou lorsque qu'une personne est à jeun, le métabolisme lipidique rentre en jeu avec l'oxydation des acides gras permettant un apport d'énergie conséquent. Dans le sang, les acides gras libres vont être pris en charge pour leur transport vers le muscle par une glycoprotéine, la CD36 (Cluster of Differentiation 36). Ce transporteur renforce l'affinité des ligands au récepteur PPAR δ , ligand comme le GW1516 par exemple^{70,74}.

Les acides gras pénètrent ainsi dans la fibre musculaire et vont passer dans la mitochondrie sous forme d'acyl-CoA par le biais de la carnitine [Annexe II]. Cela va permettre la formation finale d'ATP dans la chaîne respiratoire mitochondriale par la β -oxydation des acides gras, et donner une source d'énergie importante pour les fibres musculaires de type I^{70,74}.

La traversée de la membrane cellulaire du myocyte par les acides gras ainsi que la β -oxydation qui s'en suit dans la mitochondrie impliquent plusieurs gènes s'avérant être des gènes cibles des récepteurs PPAR δ . L'activation des PPAR δ par le ligand GW1516 augmente ainsi l'oxydation des acides gras, permettant une amélioration de l'endurance pendant l'effort par l'arrivée constante d'énergie pour le muscle squelettique^{70,74}.

Concernant l'AICAR, on a constaté que l'enzyme par laquelle il agit, l'AMPK, est impliquée indirectement dans le métabolisme lipidique avec les récepteurs PPAR comme vu précédemment, mais aussi directement en phosphorylant une enzyme, l'ACC (acétyl-coenzyme A carboxylase), l'inhibant dans ce cas. L'ACC favorise la biosynthèse des acides gras au niveau du foie et du tissu adipeux, et limite le transport des acides gras libres du cytosol vers les mitochondries de la cellule. L'AICAR facilite donc le transport des acides gras libres pour au final fournir de l'énergie sous forme d'ATP⁶⁸.

Une prise d'AICAR accompagné de GW501516 permet selon l'étude publiée par R.Evans sur des souris une perte de masse grasseuse ainsi qu'un gain d'endurance de 70 %. Le sportif utilisant ces molécules rechercherait ainsi une perte de graisse⁶³.

b) Effets sur le métabolisme glucidique

L'AICAR joue sur le métabolisme glucidique toujours par l'intermédiaire de l'AMPK. Une fois l'AMPK activé, le glucose va être transporté dans le muscle squelettique indépendamment de l'insuline. Une fois dans le muscle, l'AMPK bloquant la glycogène synthase, le glucose sera immédiatement utilisé et oxydé pour la création d'ATP destiné aux fibres musculaires⁶⁸.

Au niveau des récepteurs PPAR, peu d'études permettent d'affirmer si ces récepteurs ont un rôle réel dans le métabolisme glucidique au niveau du muscle squelettique. Néanmoins, il semblerait que les agonistes du PPAR δ augmentent l'absorption du glucose au niveau musculaire^{70,74}.

1.5. Effets secondaires

Ces molécules pouvant être utilisées à des fins dopantes par les sportifs pratiquant des activités liées à l'endurance (cyclisme, marathon, ski de fond, etc.), ces derniers s'exposent à des effets indésirables encore peu connus, les études menées sur substances n'ayant été effectuées que sur l'animal.

1.5.1. Effets cancérigènes

Le développement du GW501516 a été stoppé par GSK en 2006 suite à l'apparition d'effets indésirables graves sur l'animal. En effet, de nombreuses tumeurs malignes sont apparues au niveau de nombreux tissus chez le rat conduisant rapidement à la mort des animaux.

En 2011, GSK s'est associé à l'AMA pour prévenir les potentiels tricheurs utilisant le GW1516 d'effets très graves pouvant les atteindre^{62,69,75}.

1.5.2. Effets neurologiques

L'AICAR à forte dose pourrait provoquer plusieurs troubles neurologiques conduisant à un retard psychomoteur, voire à de l'autisme⁶².

1.5.3. Autres effets secondaires

L'AICAR provoquerait également des troubles au niveau de l'activité motrice, au niveau de la régulation corporelle ou encore une immunosuppression⁶².

2. Un dérivé de la thymosine β 4 : le TB 500

En 2012, le sulfureux Dr Alberto Beltrán Niño, connu pour avoir été en possession de produits interdits, est arrêté à l'aéroport de Madrid avec dans ses valises la fameuse AICAR décrite précédemment, ainsi qu'un produit peu connu, le TB 500, uniquement testé sur des souris de laboratoire.

Le TB 500 est également retrouvé dans une autre affaire impliquant le coureur cycliste Wim Vansevenant, accusé d'avoir importé cette substance directement d'Australie. En 2011, 14 joueurs de rugby à XIII d'une équipe de club australien auraient pris par inadvertance de la thymosine beta-4, molécule dont est dérivé ce nouveau produit miracle, aux diverses propriétés, étudié sur l'animal mais jamais sur l'être humain^{76,77}.

Le TB 500 est inscrit sur la liste des substances interdites en et hors compétition de l'AMA dans la catégorie « S2 – Hormones peptidiques, facteurs de croissance et substances apparentées ». [Annexe 1]

2.1. Généralités et structure du TB 500

Le TB 500 est un composé de synthèse élaboré par les laboratoires vétérinaires DB Genetics LLC commercialisé pour une utilisation chez les chevaux et les lévriers de compétition. Cette molécule est dérivée d'un segment de la thymosine β 4, une protéine faisant partie de la famille des beta-thymosines, qui permet l'expression des propriétés du TB 500 dans l'organisme⁷⁸.

2.1.1. Généralités sur la thymosine β 4

La thymosine beta-4 est un petit peptide composé de 43 acides aminés de la famille des beta-thymosines d'une masse atomique approximative de 4921 Da. Chez l'être humain, elle est encodée par le gène TMSB4X présent sur le chromosome X. C'est une protéine ubiquitaire retrouvée dans de nombreux tissus et fluides de l'organisme humain^{78,79}.

Les β -thymosines forment une famille de petites protéines, découvertes dans les années 1960 et isolées au niveau du thymus, organe important dans la défense immunitaire permettant la maturation des lymphocytes T. Aujourd'hui, nous savons que les beta-thymosines sont retrouvées pas seulement dans le thymus mais dans de nombreux tissus^{78,79}.

a) Localisation de la thymosine β 4

Comme expliqué précédemment, la thymosine β 4 est présente en quantité importante dans beaucoup de tissus de l'organisme. Elle est présente dans toutes les cellules de l'organisme, à l'exception des globules rouges. Au niveau cellulaire, on retrouve la TB4 à la fois dans le cytosol et dans le noyau.

La TB4 est également présente dans de nombreux fluides, ainsi elle est retrouvée dans la salive, les larmes, le sang mais aussi dans les exsudats de plaies^{78,80}.

b) Rôles biologiques de la TB4

La TB4 étant présente partout dans le corps humain, elle présente de nombreux rôles divers.

Elle participe à la migration et à la prolifération cellulaire par son rôle dans la polymérisation de l'actine. L'actine est une protéine indispensable à la vie cellulaire, donnant à la cellule sous forme de filaments sa structure. La TB4 possédant un domaine de liaison à l'actine, elle possède ainsi un rôle important dans la régulation et la multiplication des cellules. Elle lutte également contre l'apoptose⁸⁰.

La TB4 joue un rôle également dans le développement et la réparation tissulaire. Elle provoque une réparation des tissus de l'œil, du cœur, de la peau ou encore du tissu cérébral. Par ailleurs, elle favorise l'angiogénèse, c'est-à-dire la formation de nouveaux vaisseaux sanguins.

Enfin, la thymosine beta-4 joue un rôle anti-inflammatoire, pouvant favoriser la cicatrisation des tissus. Elle limiterait les réactions oxydatives de l'organisme et donc les radicaux libres⁸⁰.

Il faut préciser que chacune des ces activités sont induites par différentes séquences des 43 acides aminés (Aa) présents sur le peptide TB4 se fixant sur leur récepteur⁸⁰:

- Le segment peptidique SDKP plus l'extrémité acétylée du peptide pour l'action anti-inflammatoire
- Le segment LKKTETQ (de l'Aa 17 au 23) pour le domaine de liaison à l'actine, la migration cellulaire, la reconstruction tissulaire et l'angiogénèse
- Le segment avec l'extrémité acétylée SDKPDMAEIEKFDKS pour la protection contre la cytotoxicité.

Chaque lettre correspond à l'abréviation de l'acide aminé correspondant. [Annexe III]

2.1.2. Structure du TB 500

Comme cité précédemment, le TB 500 est un dérivé de synthèse de la thymosine β 4. Cette molécule est en fait composée de la séquence allant de l'acide aminé 17 au 23 : LKKTETQ. Celle-ci se trouve légèrement modifiée puisque l'extrémité N-terminale est artificiellement acétylée⁷⁸.

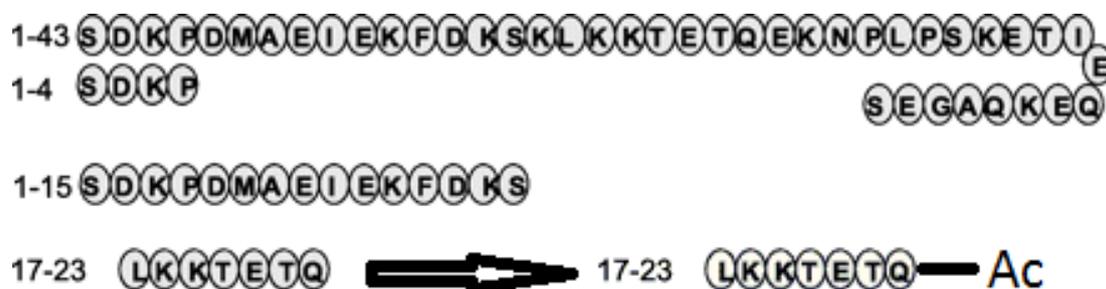


Figure 11 : Schématisation de la séquence d'Aa composant le TB4. Les différents segments de la protéine étant actifs sont représentés. La séquence acétylée en bas à droite représente le TB 500⁸⁰.

2.2. Mécanisme d'action du TB 500

Le TB 500 va agir via son domaine de liaison à l'actine, qui va engendrer des nombreux effets.

2.2.1. Rappel sur l'actine

Pour rappel, l'actine est une protéine de 375 Aa retrouvée dans toutes les cellules du corps humain. Elle est essentielle à la structure cellulaire et contribue à la division et au mouvement des cellules entre autres.

Dans une cellule, on peut distinguer 2 types d'actine⁸¹ :

- L'actine G pour globulaire, présente sous la forme d'un monomère soluble
- L'actine F pour filamenteuse, présente sous la forme d'un petit polymère d'actine G

La formation de l'actine F à partir d'actine G est induite par la polymérisation de l'actine⁸¹.

2.2.2. Polymérisation de l'actine

La polymérisation de l'actine G en actine F est à l'origine de la structure cellulaire. Elle va être enclenchée par une ionisation positive du milieu soluble où se situe l'actine G. Les monomères avec l'intermédiaire d'ATP vont s'associer pour former un filament d'actine F, bipolaire avec un pôle de croissance rapide (+) où se fixe préférentiellement l'actine G et un pôle de croissance lente (-). Le réseau d'actine formé se situe sous la membrane plasmique et dans la cellule même, formant une structure en trois dimensions structurant ainsi la cellule^{81,82}.

Ce phénomène est réversible, la sortie des ions entraînant un retour vers les monomères d'actine G : c'est la dépolymérisation (plus rapide du côté - du filament).

Le phénomène de polymérisation/dépolymérisation rentre ainsi en jeu dans le remodelage permanent cellulaire^{81,82}.

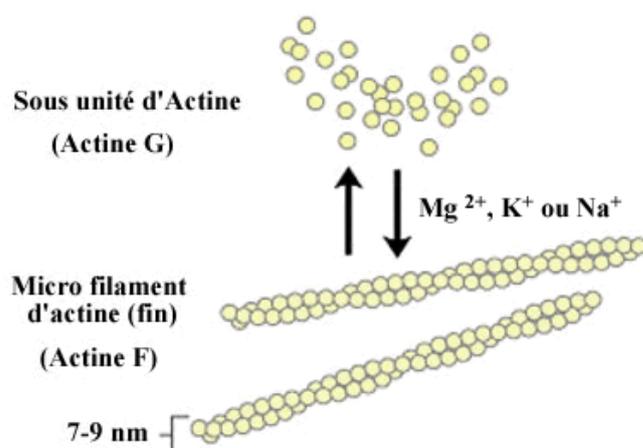


Figure 12 : Schématisation de la formation d'un filament d'actine par polymérisation⁸¹

2.2.3. Action et rôle du TB 500

Le TB 500 va jouer le rôle de la TB4 au niveau du domaine de liaison à l'actine. Il existe de nombreuses protéines qui régulent le niveau d'actine libre et des microfilaments, ainsi que leur fonctionnement au sein de la cellule.

Le TB4 est la principale protéine de séquestration de l'actine dans les cellules humaines. Elle va interagir avec l'actine soluble (actine G) dans la cellule de façon à limiter la polymérisation de l'actine en inhibant la formation de microfilaments d'actine. L'inhibition de la polymérisation par la thymosine modifierait la vitesse de reconstruction cellulaire^{80,83}.

Les récentes études ne permettent pas d'identifier précisément ce mécanisme, mais il a été démontré que la séquence LKKTETQ est bien celle qui exprime les fonctions de réparation tissulaire, d'angiogénèse et dans la migration de cellules endothéliales. Cette séquence est retrouvée notamment dans les exsudats de plaies, prouvant son rôle dans la cicatrisation⁸⁰.

2.3. Effets recherchés chez le sportif

2.3.1. Effets musculaires

Le TB 500 par ses capacités de migration cellulaire augmenterait les capacités musculaires. Les athlètes l'utilisant verraient ainsi leur force s'accroître ainsi que leur endurance.

En outre, le TB 500, par sa capacité à développer de nouveaux vaisseaux sanguins et donc à augmenter la vascularisation, accélérerait la récupération et la croissance musculaire^{84,85}.

2.3.2. Effets réparateurs

Comme décrit précédemment, le TB 500 favorise la réparation de différents tissus de l'organisme. Il agirait également sur les articulations ; ainsi que sur la réparation des lésions tendineuses et ligamenteuses. Enfin, il permet une guérison plus rapide des plaies^{84,85}.

2.3.3. Effets anti-inflammatoires

Bien que cela n'ait pas été prouvé, le TB 500 aurait une action anti-inflammatoire. Il réduirait ainsi les inflammations post effort au niveau des tissus et des articulations^{84,85}.

2.4. Effets secondaires

2.4.1. Effets cancérigènes

Très peu d'études ont été faites sur les effets indésirables du TB 500, et encore toutes les études du TB 500 n'ont été faites que sur des animaux. Néanmoins, on peut supposer qu'avec son action de migration cellulaire, à dose élevée, des risques de développement de cancer nouveau ou déjà existant peuvent être avérés⁸⁴.

2.4.2. Syndrome pseudo-grippal

Plusieurs sites internet vantant les mérites du TB 500 relatent un syndrome pseudo-grippal après utilisation pendant plusieurs semaines⁸⁴.

3. Un substitut à l'EPO : le GAS-6

En Juillet 2013, une information d'un coureur cycliste suisse fut relayée par la presse spécialisée. Thomas Frei laissa un message sur le réseau social Twitter : « Les gars, vous avez déjà entendu parler du GAS-6 ? ». Il faut savoir que Frei est un sportif au courant des pratiques dopantes puisqu'il a été contrôlé positif à l'EPO et a reconnu s'être dopé, il fut ainsi suspendu 2 ans et licencié par son équipe cycliste^{86,87}.

Ce message effacé quelques heures après a provoqué nombre de réactions chez les internautes, il n'en fallait pas plus pour soupçonner le monde du sport de consommer cette substance tout à fait nouvelle.

Le doute s'est renforcé lorsque la presse apprit que le sulfureux Dr Geert Leinders, médecin impliqué dans des affaires de dopage, avait travaillé dans le développement du GAS-6^{86,87}.

L'EPO de synthèse étant désormais totalement détectable par les méthodes de contrôles anti-dopage modernes, même à des microdoses, l'utilisation du GAS-6 dans une compétition peut se révéler très intéressante pour les tricheurs. Pour l'heure, cette molécule n'a été testée que sur des souris et dans un but thérapeutique, le GAS-6 présentant de nombreuses propriétés pouvant s'avérer très utile dans le développement de nouvelles thérapies⁸⁷.

L'utilisation de GAS-6 chez les sportifs étant peu connue, cette substance se retrouve par conséquent dans la catégorie « S0. Substances non approuvées » décrite par l'AMA comme « Toute substance pharmacologique non incluse dans une section de la Liste ci-dessous et qui n'est pas actuellement approuvée pour une utilisation thérapeutique chez l'Homme par une autorité gouvernementale réglementaire de la Santé (par ex. médicaments en développement préclinique ou clinique ou qui ne sont plus disponibles, médicaments à façon, substances approuvées seulement pour usage vétérinaire) est interdite en permanence ». [Annexe 1]

3.1. Structure du GAS-6 et généralités

Le GAS-6 (pour Growth Arrest-Specific 6) est une glycoprotéine de 80 kDa chez l'être humain. Cette protéine est codée par le gène du même nom (Growth arrest-specific gene 6). C'est une molécule vitamine K-dépendante, nécessitant l'apport de cette vitamine pour être active biologiquement^{88,89}.

3.1.1. Structure du GAS-6

Le GAS-6 est une molécule γ -carboxylée, c'est-à-dire qu'elle est constituée d'une répétition d'acides γ -carboxyglutamiques appelé résidu Gla (ce sont des acides dérivés de l'acide glutamique). Cette répétition est présente sur un domaine présent à l'extrémité N-terminale, se nommant ainsi « domaine Gla ». Le GAS-6 tout comme les autres protéines gamma-carboxylées ne sont actives biologiquement qu'après une réaction de γ -carboxylation engendrée par une enzyme, la γ -carboxylase. La vitamine K étant un cofacteur de cette enzyme, on parle donc du GAS-6 comme une protéine vitamine K dépendante. Ce domaine Gla est essentiel car il permet la fixation du GAS-6 à la membrane cellulaire^{88,89}.

Le GAS-6 est composé également d'un domaine central avec 4 répétitions d'un motif de type EGF (Epidermal growth factor like), permettant des interactions avec des protéines possédant ce même motif.

Enfin à l'extrémité C-terminale de la protéine se situe un domaine SHBG (Stéroid hormon-binding globulin) permettant au GAS-6 d'interagir avec des récepteurs de type tyrosine kinase, essentiels dans les réactions biologiques du GAS-6⁸⁸.

3.1.2. Analogie de structure avec la protéine S

Le GAS-6 est très proche d'une autre molécule vitamine-K dépendante : la protéine S (« Seattle »). La protéine S est une glycoprotéine de 69 kDa chez l'Homme, possédant 44 % de structures homologues avec le GAS-6.

La protéine S est également γ -carboxylée. La seule différence réside dans le fait que la protéine S possède un site de clivage sur lequel la sérine protéase peut agir^{88,89}.

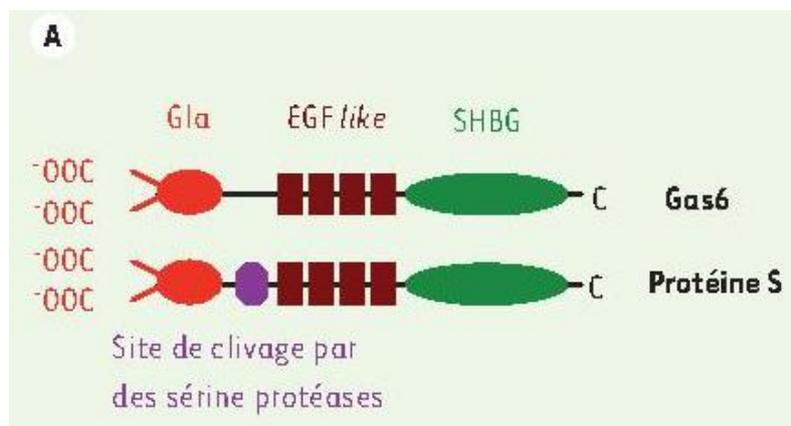


Figure 13 : Schématisation des structures du GAS-6 et de la protéine S⁸⁹

3.1.3. Lieux de synthèse du GAS-6

Le GAS-6 est sécrété par de nombreux organes, il est ubiquitaire. Ces nombreux lieux de synthèse permettent l'expression du GAS-6 entraînant de nombreuses réactions biologiques. Le GAS-6 est synthétisé principalement par :

- Le cœur
- Le cerveau
- Les poumons
- Le rein
- L'intestin
- Le pancréas
- Les os
- Les cellules endothéliales⁸⁹

3.1.4. Fixation du GAS-6 sur les récepteurs TAM

Le GAS-6 constitue un ligand au même titre que la protéine S pour les récepteurs membranaires TAM (pour Tyro3, Axl, Mer). Les TAM forment une famille de récepteurs à activité tyrosine kinase dont les membres sont Tyro3 (Tyrosine-protein kinase receptor 3), Axl et Mer.

Les récepteurs TAM sont constitués de 2 domaines Ig (Immunoglobulin-like) et de 2 motifs FNIII (fibronectine de type III) situés à l'extérieur de la cellule. Un troisième élément forme le récepteur : un domaine tyrosine kinase situé à l'intérieur de la cellule, permettant l'enchaînement des réactions biologiques⁸⁹.

Chaque type de récepteur TAM est présent sur des organes localisés sur lesquels les ligands peuvent s'exprimer.

Il faut rajouter que le GAS-6 et la protéine S n'ont pas la même affinité pour les récepteurs, la protéine S n'ayant pas d'affinité pour Axl, et moins d'affinité pour les 2 autres récepteurs que GAS-6^{88,89}.

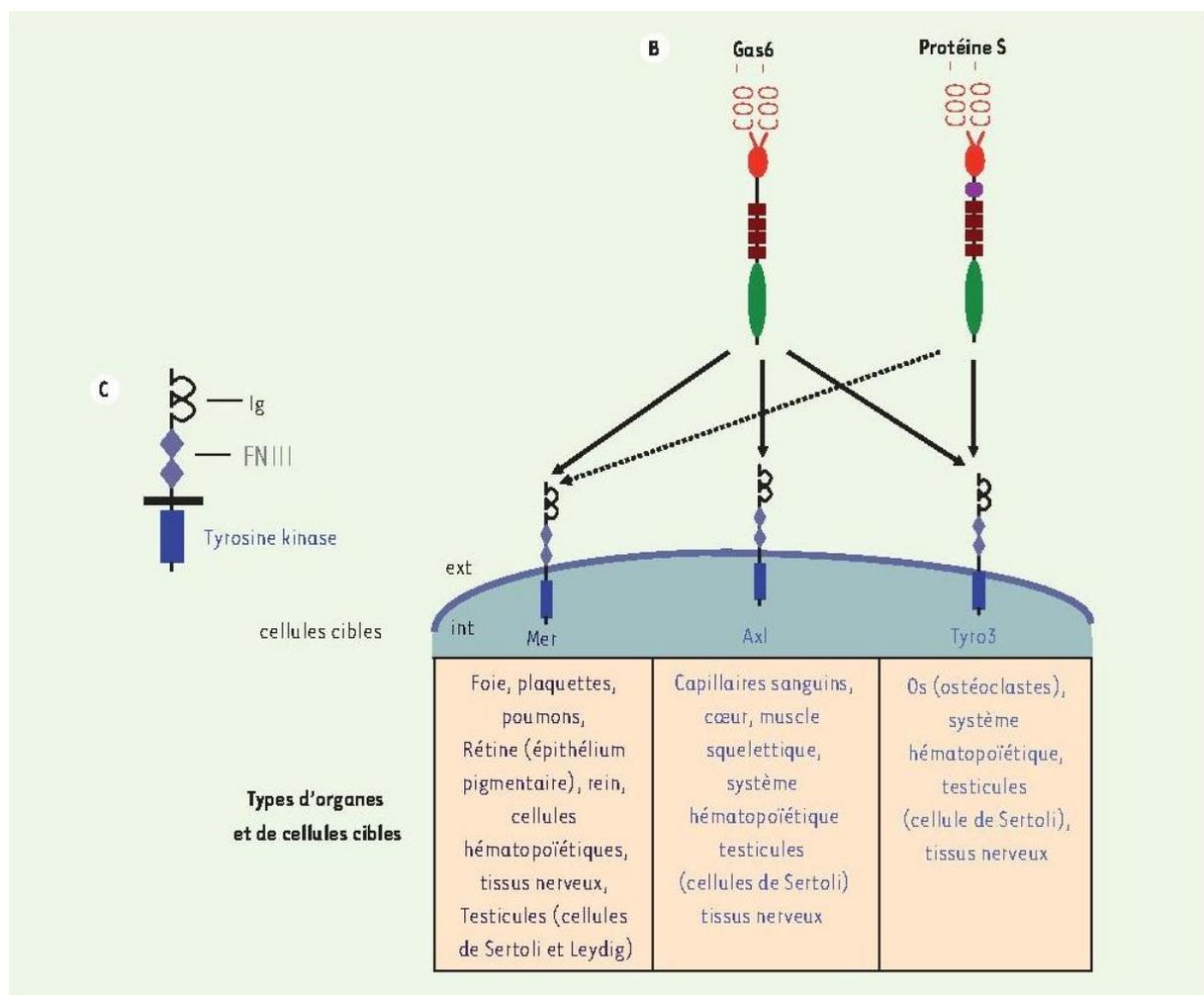


Figure 14 : Schématisation de la fixation des ligands vitamine K dépendants GAS-6 et Protéine S sur les récepteurs TAM, avec leurs organes cibles. Le récepteur TAM est schématisé avec les domaines le composant⁸⁹

3.1.5. Rôles biologiques du GAS-6

La fixation du GAS-6 aux récepteurs TAM entraîne de multiples réactions biologiques. Il joue un rôle important dans la survie cellulaire, puisqu'il possède un rôle anti-apoptose, exprimé par la fixation au récepteur Axl.

Le GAS-6 possède également un rôle dans la prolifération cellulaire agissant toujours sur le récepteur Axl. Ce récepteur est également important dans l'action anti-inflammatoire du GAS-6.

Enfin, cette protéine est impliquée dans l'hémostase ainsi que dans l'adhésion cellulaire^{88,89}.

3.2. Mécanisme d'action

Le GAS-6 agit sur les récepteurs tyrosine kinase comme expliqué précédemment. Ces récepteurs ont pour fonction principale de phosphoryler les tyrosines.

Lorsque le ligand GAS-6 va se fixer sur le récepteur TAM, cela va engendrer un changement de conformation de ce même récepteur. Ensuite, une dimérisation va se faire, entraînant ainsi une phosphorylation de tyrosines situées sur les récepteurs. Ces tyrosines phosphorylées sont importantes pour la suite de la réaction puisqu'elles permettent la fixation de molécules impliquées dans la signalisation possédant un domaine SH2 (Sarc Homology 2), porté par de nombreuses protéines⁸⁸.

Selon le type de récepteur TAM, les tyrosines phosphorylées ne sont pas les mêmes.

Le GAS-6 liée au récepteur Axl phosphoryle les tyrosines 779, 821 et 866. La PI3 Kinase (Phosphoinositide 3 Kinase) reconnaît le résidu 779 via son domaine SH2 et va activer les facteurs de transcription entraînant la réaction anti-apoptose ainsi que la prolifération cellulaire. Axl est également reconnu, entre autres, par la protéine SOCS 1 (Supressor Of Cytokine Signaling 1) qui va amener la réaction anti-inflammatoire.

En se liant au récepteur Mer et Tyro 3, le GAS-6 va phosphoryler les tyrosines 749,753 et 754. Cela va entraîner des réactions avec la PI3 Kinase, mais aussi avec la PKC (Protéine Kinase C) qui va avoir un effet de phagocytose sur les corps cellulaires en état d'apoptose liés aux macrophages⁸⁸.

3.3. Effets recherchés par le sportif

Le GAS-6 va agir au même titre que l'érythropoïétine sur la lignée érythrocytaire. En 2008, une étude est publiée dans « The Journal of Clinical Investigation ». Elle étudie le rôle du GAS-6 dans l'érythropoïèse et l'anémie chez les souris. Les chercheurs ont anémié génétiquement des souris de laboratoires en empêchant la production d'EPO endogène, puis ont injecté de l'EPO de synthèse pour corriger l'anémie. L'EPO seule n'a pas apporté d'amélioration significative dans la formation de globules rouges. En revanche, l'injection de GAS-6 avec ou sans apport d'EPO endogène a entraîné une augmentation des éléments de la lignée érythrocytaire⁹⁰.

Les chercheurs ont rapporté que de nombreux récepteurs TAM sont situés sur les tissus hématopoïétiques, les mégakaryocytes ainsi que sur les cellules myéloïdes progénitrices et les érythroblastes. Le GAS-6 agit sur ces cellules au niveau du récepteur tyrosine kinase Axl, avec les mécanismes expliqués précédemment, notamment concernant la PI3 Kinase. Le GAS-6 avec ou sans présence d'EPO stimule la survie et la prolifération cellulaire. Par ailleurs, par le biais des récepteurs Tyro 3 et Mer, GAS-6 limite la libération des facteurs inhibiteurs érythroïdes par les macrophages⁹⁰.

Le GAS-6 joue donc le rôle de l'EPO sur les érythroblastes et les précurseurs de la moelle osseuse. Cette étude a démontré sur ces souris l'efficacité de cette protéine comme substitut de l'EPO. Le GAS-6 stimulant la production d'érythrocytes, l'apport d'oxygène vers les organes cibles, notamment les muscles squelettiques, et plus particulièrement les fibres musculaires oxydatives. L'endurance s'en trouve ainsi augmentée.

Il faut rappeler qu'aucune étude n'a été effectuée sur l'être humain, qu'aucune preuve n'atteste des effets du GAS-6 sur le sportif. Néanmoins, les études faites sur les rôles biologiques du GAS-6 depuis plusieurs années ne sont pas négligeables^{88,89,90}.

3.4. Effets secondaires

3.4.1. Effets cardio-vasculaires

Les effets indésirables affectant le système cardio-vasculaire sont les mêmes que l'EPO puisque le GAS-6 augmente le taux d'hématies. La concentration d'hématies étant plus importante, le sang s'épaissit, la viscosité sanguine devient trop importante et peut amener à une coagulation donc à un risque thromboembolique. Des risques d'embolie pulmonaire, de phlébite ou encore d'infarctus du myocarde ou de rupture d'anévrisme peuvent ainsi être des conséquences graves à l'hyperviscosité sanguine⁴⁴.

3.4.2. Effets cancérigènes

Les propriétés de survie cellulaire, de prolifération cellulaire ainsi que d'effets anti-apoptose du GAS-6 sur de nombreux tissus peuvent donner sur le long terme des tumeurs entre autres. L'absence d'études chez l'homme ne permet pas de l'affirmer réellement mais elle renforce la méfiance vis-à-vis de cette molécule.

4. Un stimulant indirect de l'EPO : le xénon

Du 7 au 23 février 2014 se déroulèrent les JO d'hiver dans la ville de Sotchi en Russie, dans le Caucase. A cette occasion, le pays hôte termina première au tableau des médailles avec 33 médailles dont 13 en or.

Le lendemain de la fin des Jeux, la chaîne allemande WDR proposa un documentaire lequel sous-entendait l'utilisation chez les athlètes russes pendant les jeux d'un dopage déguisé avec un gaz peu connu du grand public : le xénon. Le documentaire argumente en expliquant que le xénon stimule la production d'EPO endogène améliorant ainsi l'endurance chez les sportifs^{91,92}.

Quelques jours après, l'Agence fédérale de biomédecine russe réagit en ne niant pas l'utilisation de xénon par leurs sportifs pendant les jeux, mais en expliquant qu'elle a « pour principe de ne pas utiliser ce qui est interdit par l'Agence mondiale antidopage » selon Vladimir Uiba, le patron de l'Agence. En effet, au moment des Jeux d'hiver, le xénon n'était pas inscrit sur la liste des produits interdits de l'AMA⁹².

L'AMA a décidé de prendre les devants devant cette nouvelle menace de dopage et a inscrit le 18 mai 2014 le xénon sur la liste des produits dopants. Cette mesure est exceptionnelle car les produits dopants découverts dans l'année sont généralement inscrits à la fin de l'année en cours. Mais l'AMA a voulu inscrire cette substance pour bien préparer l'application du nouveau Code Mondial début 2015⁹³.

L'application de cette mesure a commencée fin août le temps de la mise en place par les gouvernements dans leurs règlements respectifs. Le xénon, ainsi que l'argon, sont désormais inscrits sur la liste hors et en compétition dans la catégorie « S2.1. Agents stimulants de l'érythropoïèse [par ex.érythropoïétine (EPO), darbépoétine (dEPO), méthoxypolyéthylène glycol-époétine bêta (CERA), péginasatide (Hématide), stabilisateurs de facteurs inductibles par l'hypoxie (HIF)]. » [Annexe I]

4.1. Généralités sur le xénon

4.1.1. Le xénon, un élément chimique

Le xénon (Xe) est un atome avec pour numéro atomique le 54 ($Z=54$), le noyau de l'atome possédant 54 protons. Il fait parti de la catégorie des gaz rares, ou gaz nobles, au même titre que l'hélium, le néon, l'argon, le krypton et le radon, et est présent dans l'air à un taux extrêmement faible (0,0000087 %) ⁹⁴.

Aux conditions normales de température et de pression (0°C et 1 atmosphère), le xénon est un gaz inodore et incolore.

Il possède un point de fusion situé à -111,74°C ainsi qu'un point d'ébullition situé à une température de -108,09°C.

Le xénon fut découvert la fin du XIXème siècle par William Ramsey, scientifique à l'origine de la découverte de la plupart des gaz rares.

Aujourd'hui, le xénon est obtenu par distillation fractionnée de l'air liquide ⁹⁴.

4.1.2. Utilisation en anesthésie

Le xénon est réputé pour son utilisation en médecine de par ses propriétés anesthésiantes découvertes au début des années 1950. Il agit au niveau cérébral sur les récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate), les bloquant ainsi de manière réversible et donnant une action anesthésiante et antidouleur. Il est très utilisé en Russie, au Japon et en Allemagne ⁹⁵.

Il présente plusieurs avantages puisqu'il permet une anesthésie plus rapide que n'importe quel autre anesthésiant, notamment le protoxyde d'azote. En outre, le xénon n'est pas un gaz à effet de serre contrairement au protoxyde, limitant ainsi les effets néfastes pour la couche d'ozone.

Néanmoins, le principal inconvénient du xénon est son prix, limitant son utilisation. Pour éviter la perte de gaz, une machinerie adaptée doit être utilisée, permettant la réutilisation et d'éviter la surconsommation de gaz ⁹⁵.

4.2. Mécanisme d'action

Le xénon inhalé va rentrer en compétition avec l'oxygène, indispensable pour l'apport énergétique des cellules. Le xénon, normalement en quantité infime dans l'air, va provoquer une hypoxie permettant aux facteurs induits par celle-ci de rentrer en jeu.

4.2.1. Les protéines HIF (Hypoxia Inducible Factors)

Les HIF ou facteurs induits par l'hypoxie en français sont des protéines présentes dans toutes les cellules des mammifères, agissant comme facteur de transcription. Le HIF a été découvert en 1993 grâce à des études faites sur le gène de l'EPO, encore peu connu à l'époque. Le HIF est un hétérodimère constitué de deux sous-unités : α et β . Cette sous-unité alpha va relever notre attention puisque c'est elle qui va être régulé par le taux d'oxygène. Il existe 3 isoformes de la sous-unité alpha du HIF : 1,2 et 3. L'isoforme HIF-1 α est particulièrement intéressant car celui-ci est quantitativement le plus important dans les cellules humaines.

L'HIF est important car il agit dans des conditions d'hypoxie comme un stimulant de la production d'EPO endogène par le rein⁹⁶.

4.2.2. Régulation du HIF-1 α par un taux normal de dioxygène

Dans des conditions normales d'oxygénation, en normoxie, la protéine HIF ne va pas exprimer les gènes codants. Avec un apport suffisant d'oxygène, des enzymes utilisant l'oxygène cellulaire vont hydroxyler le HIF-1 α . Ces enzymes sont les prolyl-hydroxylases, dépendantes du fer et de l'oxygène. Après hydroxylation, le résidu 4-hydroxyproline de la sous-unité alpha va se lier à un oncosuppresseur protéique VHL (von Hippel Lindau) : l'association va être reconnue par un complexe ubiquitine ligase E3 qui va entraîner la dégradation de la sous-unité alpha par le protéasome dans le cytosol de la cellule^{96,97,98}.

4.2.3. Action du HIF-1 α dans des conditions d'hypoxie

Lorsque le métabolisme reconnaît une hypoxie, c'est-à-dire un manque d'oxygène, engendré par exemple par le xénon, les enzymes dégradant le facteur HIF ne vont pas être en mesure d'agir. Le mécanisme d'action de HIF peut alors démarrer. La sous-unité alpha va alors être transportée dans le noyau cellulaire afin d'être associée à la sous-unité beta.

La dimérisation de HIF, avec la liaison aux cofacteurs p300 et CBP (CREB-binding protein), permet l'activation de la transcription de gènes cibles^{97,98}.

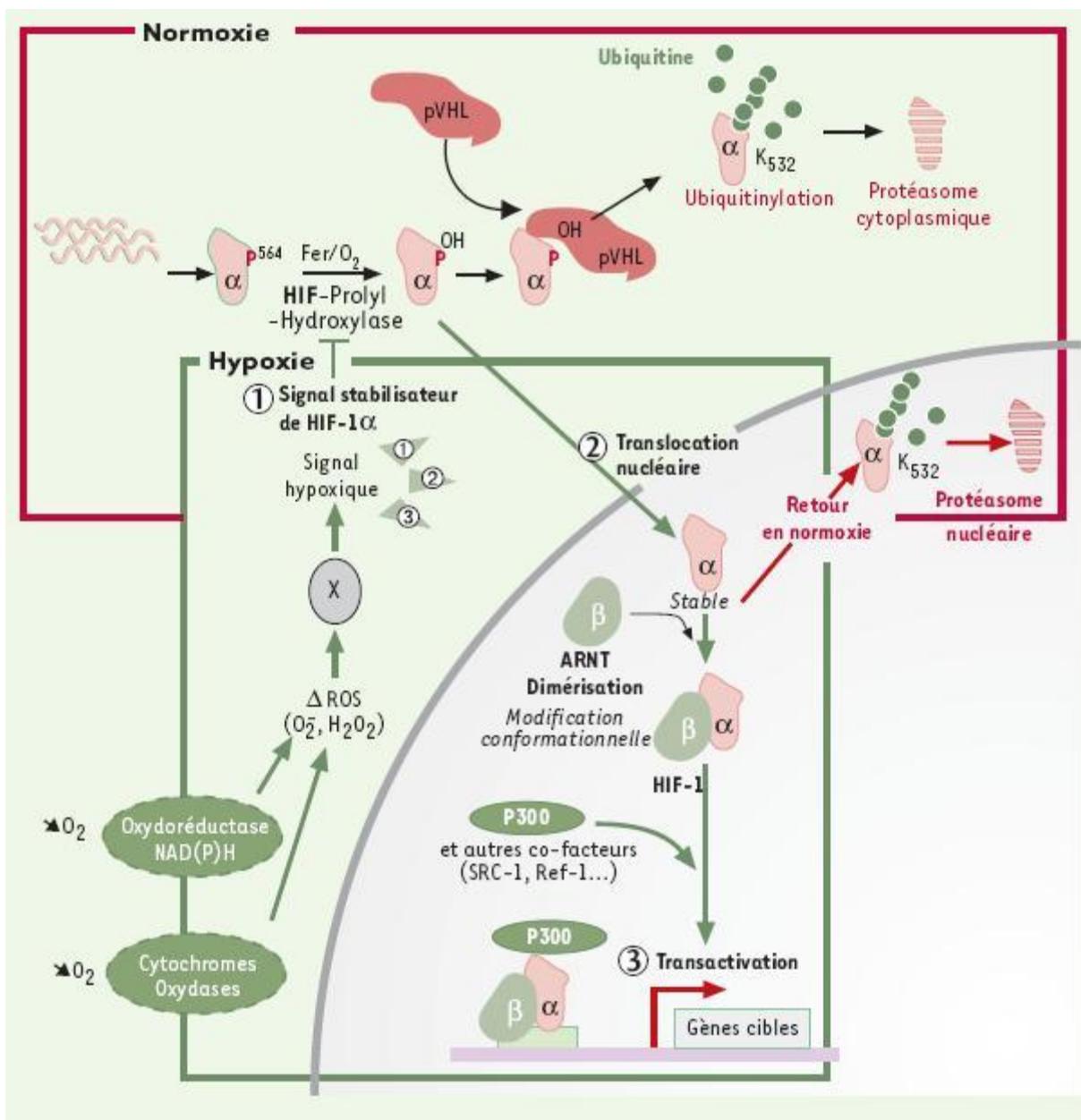


Figure 15 : Régulation et action de HIF 1-alpha. A noter l'apport des radicaux libres qui stimulent la protéine HIF⁹⁹

4.3. Effets recherchés par le sportif

Le xénon en stimulant l'hypoxie participe à la stimulation de l'EPO. L'activation préalable de HIF permet une transcription de gènes cibles. Parmi ces gènes se trouve le gène de l'EPO. Le facteur HIF lors d'une hypoxie va se fixer sur le promoteur du gène de l'EPO nommé HRE (Hypoxia Response Element) permettant la synthèse et l'expression des fonctions de l'EPO.

Le xénon va ainsi indirectement augmenter la production endogène d'EPO et contribuer à stimuler la lignée érythrocytaire. La formation de globules rouges augmentant, le transport d'oxygène vers les organes cibles s'en trouve ainsi favorisé. Les cures d'inhalation de xénon favorisent donc l'endurance et la récupération musculaire⁹⁷.

4.4. Effets secondaires

4.4.1. Effets cardiovasculaires

L'inhalation régulière de xénon provoquant la synthèse d'EPO endogène, les effets indésirables de celle-ci s'expriment ainsi. Comme expliqué précédemment, l'augmentation du nombre de globules rouges augmente la viscosité du sang et peuvent provoquer des accidents thromboemboliques entre autres⁴⁴.

4.4.2. Effets cancérigènes

Les chercheurs se sont aperçus en étudiant des cellules cancéreuses qu'il existait une surexpression du facteur HIF-1 α et 2 α dans celles-ci. Les tissus cancéreux étant très demandeurs d'oxygène pour assurer leur vascularisation, le facteur HIF est donc exprimé. L'expression importante de HIF augmenterait par ailleurs la prolifération cellulaire.

Il n'existe pas d'études incriminant directement le xénon dans la survenue de cancer, mais son rôle comme activateur des facteurs de l'hypoxie fait qu'il doit être surveillé¹⁰⁰.

5. Autres produits d'actualité améliorant la performance

En plus des substances nouvelles citées précédemment, d'autres molécules ont été récemment citées par les médias pour leur utilisation supposée ou avérée par des athlètes.

5.1. Les hormones thyroïdiennes

En avril 2013, le journal américain « Wall Street Journal » publie un article consacré au Docteur Jeffrey Brown, médecin ayant diagnostiqué de nombreux cas d'hypothyroïdie chez des sportifs, notamment chez Galen Rupp, 2^{ème} sur l'épreuve du 10000 m aux JO de Londres en 2012, ainsi que Carl Lewis, multiple champion olympique dans les années 1980 et 1990. Ce médecin soutient comme d'autres endocrinologues américains que des athlètes peuvent être en hypothyroïdie lors de périodes d'efforts intenses et prolongés dans la durée¹⁰¹.

Cela a relancé les polémiques de dopage chez des sportifs utilisant pour se traiter des hormones thyroïdiennes, molécules avec plusieurs avantages pour un athlète dans la pratique sportive. Les hormones thyroïdiennes ne sont pas inscrites sur la liste des produits interdits de l'AMA¹⁰¹.

5.1.1. Effets recherchés par le sportif

Les hormones thyroïdiennes (HT) agissent grandement sur le métabolisme, notamment au niveau des glucides, lipides et protéines. Au niveau général, ces hormones vont augmenter la température de l'organisme ainsi que la consommation de dioxygène par les cellules. Au niveau lipidique, les HT vont favoriser la fonte des graisses, c'est-à-dire la lipolyse ; la perte de masse grasseuse étant intéressante pour les athlètes voulant s'affûter. En ce qui concerne les glucides, il s'avère que les HT mobilisent le glucose en stimulant la glycolyse hépatique, provoquant ainsi une action hyperglycémique. Enfin au niveau protéique, à des doses physiologiques, les HT stimulent la synthèse protéique, notamment les protéines du squelette humain^{45,102}.

5.1.2. Effets secondaires

L'abus d'hormones thyroïdiennes peut entraîner l'apparition de signes d'hyperthyroïdie, se manifestant par des troubles cardiovasculaires (tachycardie, palpitations, infarctus du myocarde, crise d'angor...).

L'augmentation de la température corporelle induite par les HT peut provoquer des sueurs importantes. En outre, la fonte lipidique peut provoquer un amaigrissement rapide du sportif. Une utilisation abusive d'HT peut également engendrer une fonte musculaire, consécutive au catabolisme des protéines avec une forte dose de thyroxine. Enfin, une fatigue chronique est généralement constatée, ainsi que parfois une chute des cheveux après interruption d'une cure d'hormones^{45,102}.

5.2. Les inhibiteurs de la myostatine

Plusieurs chercheurs se sont penchés sur le cas de molécules permettant l'inhibition de la myostatine. La myostatine ou Growth differentiation factor 8 (GDF 8) est un facteur de croissance agissant comme un signal empêchant la croissance du muscle afin de ne pas être trop importante. Ces molécules sont très intéressantes puisqu'elles pourraient être utilisées dans le traitement de myodystrophies^{44,103}. Evidemment, l'hypothèse que certains sportifs pourraient utiliser ces produits a été émise. Les inhibiteurs de la myostatine sont d'ores et déjà inscrits sur la liste des produits dopants de l'AMA dans la section « S4.4. Modulateurs hormonaux et métaboliques - Agents modificateurs de(s) la fonction(s) de la myostatine, incluant sans s'y limiter : les inhibiteurs de la myostatine. » [Annexe 1]

5.2.1. Effets recherchés par le sportif

Les inhibiteurs de la myostatine vont bloquer la liaison de la myostatine à son récepteur, empêchant ainsi l'inhibition de la croissance musculaire.

Les fibres musculaires, notamment au niveau du muscle squelettique, vont être hypertrophiées. De plus, les fibres lésées vont être régénérées. Enfin, on peut constater que les inhibiteurs de la myostatine entraînent la prolifération de nouveaux myocytes.

L'utilisation de ces molécules peut être importante dans certaines disciplines sportives où la masse musculaire est prédominante^{44,103}.

5.2.2. Effets secondaires

Il existe très peu de recul sur ces molécules, qui doivent donc être utilisées avec précaution. Les inhibiteurs de la myostatine fragiliseraient les tendons par un mécanisme impliquant la myostatine limitant le développement de ceux-ci. Il faut aussi rajouter que la masse et la force des muscles augmentant, les tendons sont sollicités encore plus qu'à l'accoutumée¹⁰³.

Ces produits induiraient également des saignements, notamment au niveau du nez et des gencives. Enfin, la capacité de prolifération cellulaire des inhibiteurs de la myostatine peut être à l'origine de cancers apparaissant plusieurs années après la prise de ces molécules, tout comme certains produits que nous avons développés précédemment^{44,103}.

6. Discussion sur l'utilisation de ces substances à l'heure actuelle

Nous savons désormais que certains sportifs usent des nouveaux produits dopants cités précédemment. Néanmoins, il est difficile à l'heure actuelle de mesurer la fréquence d'utilisation de ces molécules. Certaines d'entre-elles sont difficilement accessibles, notamment pour des sportifs amateurs ; tandis que d'autres sont davantage disponibles sur le marché.

6.1. La disponibilité sur Internet

En 2014, Internet est un outil désormais quasi indispensable pour divers éléments de la vie quotidienne. L'achat de produits en ligne comme certains médicaments est désormais possible en France en toute légalité. Cet accès facilité de produits entraîne inévitablement la vente de substances peu connues parmi lesquels les produits dopants.

6.1.1. Un achat aisé en ligne

En tapant des mots clés dans un moteur de recherche, il est très facile de trouver les éléments recherchés. Dans le cas de produits dopants, la démarche est la même : écrire des mots clés tels que « buy (acheter en français) AICAR » ou encore « buy TB-500 » réoriente l'intéressé vers des sites de vente en ligne de ces substances à risque. Ces sites web proposent de nombreux produits, connus pour la plupart par le grand public (des stéroïdes notamment). Ils proposent également ces nouvelles molécules dopantes décrites dans les parties précédentes : l'AICAR, le GW1516 ainsi que le TB-500 sont désormais des produits très recherchés par les amateurs et les professionnels ayant l'habitude d'achats en ligne. Ces produits entre les différents sites ont des prix très variés, selon la quantité voire la qualité des molécules vendues¹⁰⁴.

6.1.2. Les risques pour le sportif

La provenance des produits achetés sur les sites Internet, généralement localisés dans des pays hors d'Europe, est pour la plupart du temps inconnue. Chaque site internet promet une pureté du produit ainsi que la réception de la bonne quantité de substance. En réalité, la quantité de molécule ainsi que sa pureté est à revoir chez certains fournisseurs, il arrive même que la molécule désirée ne soit pas la bonne. De plus, il arrive que pour passer les contrôles douaniers, ces substances dopantes soient conditionnées avec une autre appellation^{60,105}.

Le fait qu'il n'y ait pas de contrôle, puisque ce sont avant tout des produits destinés à la recherche, est un danger pour l'utilisateur. En plus des effets secondaires habituels des nouvelles molécules dopantes, d'autres peuvent apparaître en fonction des adjuvants ou des substances rajoutées à l'insu de l'acheteur en ligne. Le risque est loin d'être anodin et de nouveaux sites gouvernementaux relatant ce problème sont apparus afin d'informer les acheteurs de ces produits, très présents par ailleurs sur les forums des sites spécialisés.

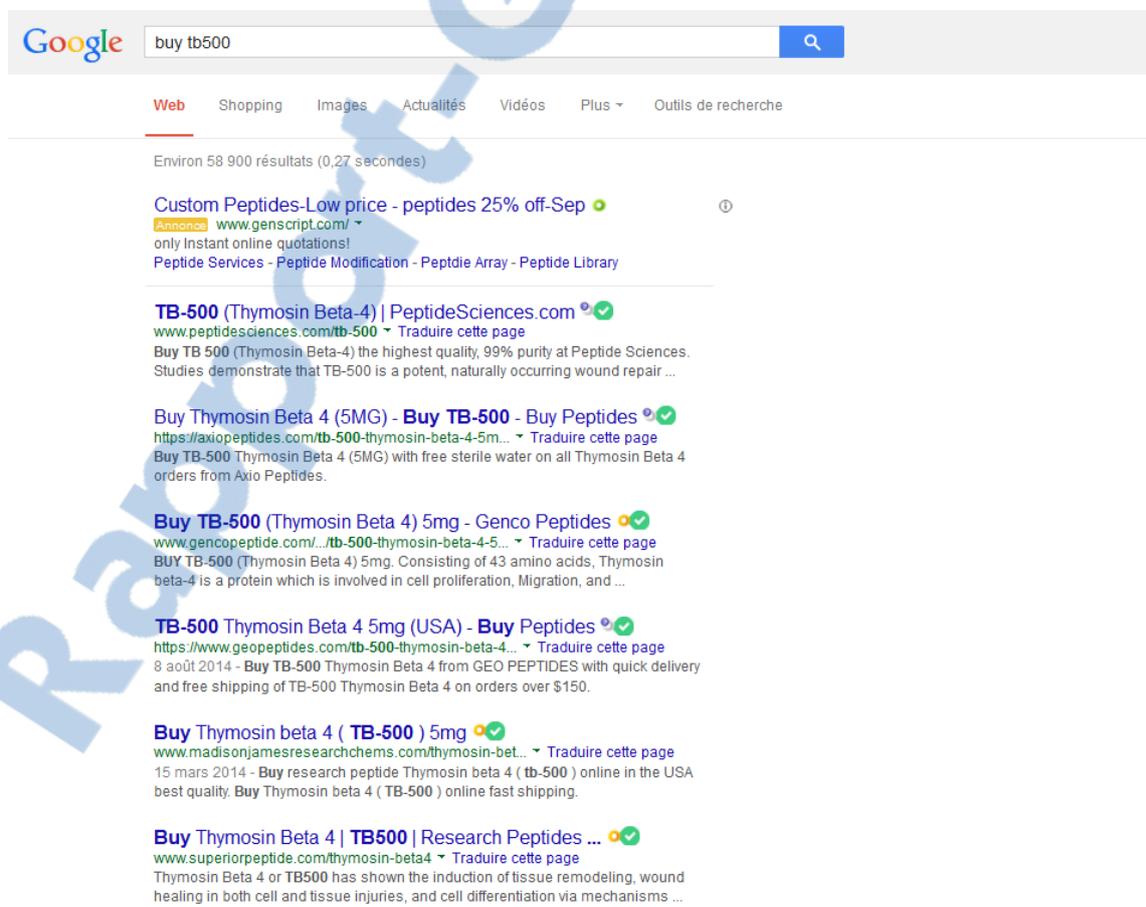


Figure 16 : Recherche sur le moteur de recherche "Google" pour l'achat de TB-500. On peut constater l'existence de nombreux sites d'achats de produits interdits (Image personnelle)

6.2. L'accès limité par le prix

Ces nouvelles substances sont des découvertes récentes, avec une disponibilité nettement plus relative que des produits dopants beaucoup plus utilisés à l'heure actuelle (stéroïdes, corticoïdes, bronchodilatateurs...). La rareté se manifeste par des prix élevés. De plus, les molécules que nous avons décrites précédemment agissant en grande majorité sur l'endurance, ces molécules doivent être prises pendant de longs mois. Par exemple, une dose de TB 500 dépasse la centaine d'euros ; à raison de 6 mois d'utilisation, l'addition peut monter rapidement. A titre de comparaison, un dopage sous AICAR et GW501516 pendant un mois avoisine les 50000 euros¹⁰⁶.

Un produit comme le xénon est également peu accessible pour les petits portefeuilles, à cause de sa rareté le rendant cher, mais également à cause des outils nécessaires pour le faire fonctionner, la machinerie étant très cher⁹⁵.

Au final, le prix de ces molécules ne les rend accessible qu'à un petit nombre de tricheurs, organisés ou non, pouvant bénéficier d'appuis financiers importants.

6.3. L'avenir des nouveaux produits dopants

Ces nouvelles molécules désormais utilisables sont encore trop chères aujourd'hui pour craindre une utilisation généralisée dans le monde du sport pour l'instant (les produits connus depuis des dizaines d'années étant encore très utilisés dans les compétitions sportives). Néanmoins, la recherche avance rapidement dans un but thérapeutique, afin de traiter divers maladies. Dans l'avenir, nous pouvons supposer qu'à partir de ces recherches soient développés divers médicaments qui se retrouveront sur le marché, entraînant une disponibilité facilitée pour les éventuels tricheurs.

L'utilisation de ces produits en quantité importante dans le monde n'est pas non plus garantie : les moyens de détection de produits dopants sont de plus en plus perfectionnés ; nous pouvons voir que depuis juin 2014, l'AICAR est décelable par les laboratoires. C'est une avancée importante puisqu'il aura fallu seulement 6 ans pour trouver une méthode de détection efficace¹⁰⁷.

En revanche, les autres molécules telles que le TB-500, le GW1516 ou encore le GAS-6 ne sont pas décelables à l'heure actuelle. La détection de microdoses d'EPO endogène n'est pas non plus possible à l'heure d'aujourd'hui. Concernant les hormones

thyroïdiennes, on peut regretter qu'elles ne soient toujours pas sur la liste des produits interdits de l'AMA.

Dans tous les cas, ce dopage perfectionné est et sera utilisé par des utilisateurs conscients des risques et connaissant les moyens pour s'en procurer facilement. A terme, c'est tout le monde du sport qui pourrait se retrouver menacé par ce dopage de pointe.

Conclusion

Aujourd'hui, nous pouvons dire sans objection que le dopage à l'heure actuelle n'a plus rien à voir avec celui d'il y a 50 ans. La professionnalisation progressive des différents sports a augmenté l'esprit de compétition entre les athlètes. De ce fait, certains compétiteurs n'ont pas hésité à utiliser des produits interdits.

La législation du dopage en France a évolué dans le bon sens : dans les années 1960, les sportifs utilisant des substances dopantes étaient assimilés à des criminels par la loi française. En 2014, ce n'est plus le cas. Si l'athlète est bien considéré comme un tricheur, désormais il est présenté comme une victime du dopage, même si des sanctions sont souvent prises à raison pour dissuader l'athlète, dans un but de le protéger pour sa santé.

Le dopage est toujours d'actualité, avec une médiatisation très importante. Le nombre de cas de sportifs positifs aux produits dopants n'a pas diminué malgré les sanctions de plus en plus dures. Il est donc essentiel de continuer à faire évoluer la législation non seulement au niveau français mais également au niveau international. D'ailleurs, l'AMA va publier au 1^{er} janvier son nouveau Code Mondial antidopage.

Plus que jamais, le dopage évolue. Certes, l'utilisation de produits connus depuis des années est toujours très largement prépondérante, touchant toutes les disciplines sportives à différents degrés. Des stéroïdes aux diurétiques en passant par les bronchodilatateurs, aucune molécule n'est anodine. Ce message doit être passé à tous les sportifs tentant ou prenant déjà des produits dopants, qu'ils soient professionnels ou amateurs, par les différents professionnels de santé comme le pharmacien.

Les différentes recherches des chercheurs dans le domaine métabolique ainsi que génétique ont permis l'utilisation et l'expérimentation de nouvelles molécules au départ dans un but thérapeutique. L'AICAR ou le TB-500 par exemple peuvent s'avérer être de formidables précurseurs de médicaments futurs. Malheureusement aujourd'hui, ces substances sont sur le devant de la scène par leur utilisation dans le monde sportif. Aucun athlète n'a été contrôlé positif aux derniers produits dopants, et pour cause,

puisque à part l'AICAR depuis juin 2014, aucune de ces substances ne sont détectables. Il ne faut pas être trop alarmiste. Les nouveaux produits dopants sont en très grande majorité disponibles à des prix très élevés et limitent en conséquence l'accès aux sportifs amateurs ou aux professionnels ayant une paye limitée. De plus, un produit comme le GAS-6 est développé en laboratoire et n'est pas accessible sur Internet. Seul des sportifs de très haut niveau pourraient disposer de cette technologie biologique.

Néanmoins, ce serait une erreur de négliger ces produits. Des molécules comme les stéroïdes par exemple n'étaient accessible qu'à un nombre réduit dans les années 1970. Aujourd'hui, ils sont disponibles pour de nombreux sportifs. Nous pouvons imaginer que certains de ces nouveaux produits dopants soient développés et soient disponibles sous la forme d'un médicament à l'avenir, et présents dans une pharmacie et délivrés avec une ordonnance, ce qui faciliterait l'accès aux sportifs voulant les utiliser.

Cette thèse a pour vocation d'être une aide pour le pharmacien pouvant être confronté à un patient utilisant ou voulant utiliser des produits dopants, afin de lui expliquer les mécanismes et les dangers non seulement des produits d'aujourd'hui, mais aussi de demain.

Table des matières

REMERCIEMENTS	8
SOMMAIRE	12
LISTE DES ABREVIATIONS.....	14
INTRODUCTION	16
PARTIE I - HISTORIQUE ET LEGISLATION DU DOPAGE EN FRANCE	17
1. Définition du dopage	18
1.1. Définition selon l'Agence Mondiale Antidopage (AMA)	18
1.2. Définition du dopage en France	20
1.2.1. Définition du 1 ^{er} juin 1965	20
1.2.2. Définition du 28 juin 1989	20
1.2.3. Définition du 23 mars 1999.....	21
1.2.4. Définition du Code du Sport	21
2. Histoire du dopage : des débuts antiques aux grandes affaires du XX^{ème} et XXI^{ème} siècle	23
2.1. Les débuts du dopage moderne	23
2.2. Les premières révélations de dopage généralisé : « Les Forçats de la Route ».....	24
2.3. Les années 1950-1960 : la professionnalisation du dopage	25
2.3.1. L'arrivée des amphétamines	25
a) L'origine de l'utilisation des amphétamines	25
b) Introduction dans le monde du sport.....	26
c) Action des amphétamines et effets secondaires.....	26
2.3.2. Les premiers cas mortels liés au dopage	27
a) La mort de Knud Enemark Jensen	27
b) La mort de Tom Simpson	27
2.4. Les années 1970-1980 : les premiers scandales.....	28
2.4.1. La mode des anabolisants	28
2.4.2. Le scandale Ben Johnson	29
a) La course olympique.....	29
b) Le contrôle positif : un choc dans le monde du sport	29
2.5. Le temps des affaires : les années 1990-2000	30
2.5.1. Arrivée massive de l'EPO	30
2.5.2. L'affaire Festina	30
2.5.3. L'affaire BALCO.....	31
2.5.4. L'affaire Fuentes/Puerto.....	32
2.5.5. L'affaire Lance Armstrong – US Postal	33
a) Retour sur la carrière d'Armstrong	33
b) Les accusations de dopage	34
c) La chute et les révélations sur Lance Armstrong	34
3. La législation du dopage en France	36
3.1. Loi n° 64-412 du 1er juin 1965 dite « Loi Herzog »	36
3.2. Loi n°89-432 du 28 juin 1989 dite « Loi Bambuck »	37
3.3. Loi n°99-223 du 23 mars 1999 dite « Loi Buffet »	39
3.3.1. Sécurité des sportifs.....	39
3.3.2. Prévention de la lutte contre le dopage	39
3.3.3. Sanctions administratives et pénales	40
3.4. Loi n°2006-405 du 5 avril 2006 dite « Loi Lamour »	40
3.4.1. L'Agence Française de Lutte contre le Dopage.....	40
3.4.2. Protection renforcée de la santé des athlètes	41
3.5. Loi du n°2008-85 du 3 juillet 2008 complétant la loi Lamour	41
PARTIE II – LES PRINCIPALES SUBSTANCES MEDICAMENTEUSES UTILISEES INSCRITES SUR LA LISTE DES INTERDICTIONS DU CODE MONDIAL ANTIDOPAGE DE L'AMA	42
1. Stéroïdes anabolisants androgènes (SAA)	43
1.1. Généralités.....	43

1.2.	Molécules utilisées en tant que médicament en France	44
1.2.1.	Les différentes molécules.....	44
1.2.2.	Indications	44
1.3.	Effets pharmacologiques.....	45
1.3.1.	Mécanisme d'action	45
1.3.2.	Effets recherchés par le sportif	46
	a) Effets musculaires	46
	b) Effets psychologiques	46
1.4.	Effets indésirables des SAA	47
1.4.1.	Effets cardiaques	47
1.4.2.	Effets sur l'appareil locomoteur	47
1.4.3.	Effets psychiques et psychologiques.....	48
1.4.4.	Effets au niveau sexuel.....	48
1.4.5.	Effets cancérogènes	49
2.	L'érythropoïétine (EPO).....	49
2.1.	Généralités.....	49
2.2.	Molécules utilisées comme médicament en France.....	50
2.2.1.	Les différentes molécules.....	50
2.2.2.	Indications	50
2.3.	Effets pharmacologiques.....	51
2.3.1.	Mécanisme d'action	51
2.3.2.	Effets recherchés par le sportif	52
2.4.	Effets secondaires de l'EPO	52
2.4.1.	Effets cardiovasculaires	52
2.4.2.	Effets lié à l'injection	52
3.	Les bêta-2 agonistes.....	53
3.1.	Généralités.....	53
3.2.	Molécules utilisées comme médicament en France.....	54
3.2.1.	Les différentes molécules.....	54
3.2.2.	Indications	54
3.3.	Effets pharmacologiques.....	55
3.3.1.	Mécanisme d'action	55
3.3.2.	Effets recherchés par le sportif	55
	a) Effets respiratoires	55
	b) Effets anabolisants	56
3.4.	Effets secondaires des β 2 agonistes	56
3.4.1.	Effets cardiaques	56
3.4.2.	Autres effets indésirables.....	56
4.	Autres substances médicamenteuses interdites	57
4.1.	Les diurétiques	57
4.1.1.	Effets recherchés par le sportif	57
4.1.2.	Effets secondaires	57
4.2.	Les stimulants	58
4.2.1.	Effets recherchés par le sportif	58
4.2.2.	Effets secondaires	58
4.3.	Les glucocorticoïdes	59
4.3.1.	Effets recherchés par le sportif	59
4.3.2.	Effets secondaires	59
4.4.	Les bêtabloquants.....	60
4.4.1.	Effets recherchés par le sportif	60
4.4.2.	Effets secondaires	60
5.	Les différents sports touchés par le dopage en France	61
5.1.	Les sports les plus touchés en France	61
5.2.	La répartition des substances dopantes	62
PARTIE III – LES NOUVEAUX PRODUITS DOPANTS.....		64
1.	Les modulateurs métaboliques : l'AICAR et le GW501516	65
1.1.	Définition des modulateurs métaboliques	65
1.2.	L'AICAR	65
1.2.1.	Structure de l'AICAR	66
1.2.2.	Mécanisme d'action de l'AICAR.....	67

1.3.	GW501516	67
1.3.1.	Structure du GW501516	68
1.3.2.	Mécanisme d'action du GW1516	69
	a) Rappel sur les récepteurs PPAR	69
	b) Action du GW1516, ligand actif sur les PPAR δ	69
1.4.	Effets recherchés par les sportifs	70
1.4.1.	Effets musculaires	70
	a) Rappel sur le muscle squelettique	70
	b) Action du GW1516 et de l'AICAR sur le muscle	71
1.4.2.	Effets métaboliques et énergétiques	72
	a) Effets sur le métabolisme lipidique au niveau du muscle	72
	b) Effets sur le métabolisme glucidique	73
1.5.	Effets secondaires	73
1.5.1.	Effets cancérogènes	73
1.5.2.	Effets neurologiques	74
1.5.3.	Autres effets secondaires	74
2.	Un dérivé de la thymosine β4 : le TB 500	75
2.1.	Généralités et structure du TB 500	75
2.1.1.	Généralités sur la thymosine β 4	75
	a) Localisation de la thymosine β 4	76
	b) Rôles biologiques de la TB4	76
2.1.2.	Structure du TB 500	77
2.2.	Mécanisme d'action du TB 500	78
2.2.1.	Rappel sur l'actine	78
2.2.2.	Polymérisation de l'actine	78
2.2.3.	Action et rôle du TB 500	79
2.3.	Effets recherchés chez le sportif	80
2.3.1.	Effets musculaires	80
2.3.2.	Effets réparateurs	80
2.3.3.	Effets anti-inflammatoires	80
2.4.	Effets secondaires	81
2.4.1.	Effets cancérogènes	81
2.4.2.	Syndrome pseudo-grippal	81
3.	Un substitut à l'EPO : le GAS-6	82
3.1.	Structure du GAS-6 et généralités	83
3.1.1.	Structure du GAS-6	83
3.1.2.	Analogie de structure avec la protéine S	83
3.1.3.	Lieux de synthèse du GAS-6	84
3.1.4.	Fixation du GAS-6 sur les récepteurs TAM	84
3.1.5.	Rôles biologiques du GAS-6	86
3.2.	Mécanisme d'action	86
3.3.	Effets recherchés par le sportif	87
3.4.	Effets secondaires	88
3.4.1.	Effets cardio-vasculaires	88
3.4.2.	Effets cancérogènes	88
4.	Un stimulant indirect de l'EPO : le xénon	89
4.1.	Généralités sur le xénon	90
4.1.1.	Le xénon, un élément chimique	90
4.1.2.	Utilisation en anesthésie	90
4.2.	Mécanisme d'action	91
4.2.1.	Les protéines HIF (Hypoxia Inducible Factors)	91
4.2.2.	Régulation du HIF-1 α par un taux normal de dioxygène	91
4.2.3.	Action du HIF-1 α dans des conditions d'hypoxie	92
4.3.	Effets recherchés par le sportif	93
4.4.	Effets secondaires	93
4.4.1.	Effets cardiovasculaires	93
4.4.2.	Effets cancérogènes	93
5.	Autres produits d'actualité améliorant la performance	94
5.1.	Les hormones thyroïdiennes	94
5.1.1.	Effets recherchés par le sportif	94
5.1.2.	Effets secondaires	95

5.2.	Les inhibiteurs de la myostatine	95
5.2.1.	Effets recherchés par le sportif	95
5.2.2.	Effets secondaires	96
6.	Discussion sur l'utilisation de ces substances à l'heure actuelle	97
6.1.	La disponibilité sur Internet	97
6.1.1.	Un achat aisé en ligne	97
6.1.2.	Les risques pour le sportif	98
6.2.	L'accès limité par le prix	99
6.3.	L'avenir des nouveaux produits dopants	99
CONCLUSION.....		101
TABLE DES MATIERES		103
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....		107
TABLE DES TABLEAUX		108
ANNEXES		109
BIBLIOGRAPHIE.....		121

Table des illustrations

Figure 1 : Structure de l'amphétamine (position lévogyre et dextrogyre) ²⁰	26
Figure 2 : Structure chimique de la testostérone ⁴⁶	43
Figure 3 : Schématisation de la lignée érythrocytaire et de l'affinité de l'EPO ⁵¹	51
Figure 4 : Structure chimique de l'adrénaline ⁵³	53
Figure 5: Structure du salbutamol ⁵⁴	54
Figure 6 : Structure chimique de l'AICAR ⁶⁵	66
Figure 7 : Structure de l'AMP ⁶⁶	66
Figure 8 : Structure chimique du {2-Methyl-4-[(4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-thiazol-5-yl)methyl)sulfanyl]phenoxy}acetic acid ou GW501516 ⁷¹	68
Figure 9 : Structure de l'acide phénoxyacétique ⁷²	68
Figure 10 : Schématisation du mécanisme d'action général des récepteurs PPAR ⁷⁰	70
Figure 11 : Schématisation de la séquence d'Aa composant le TB4. Les différents segments de la protéine étant actifs sont représentés. La séquence acétylée en bas à droite représente le TB 500 ⁸⁰	77
Figure 12 : Schématisation de la formation d'un filament d'actine par polymérisation ⁸¹	79
Figure 13 : Schématisation des structures du GAS-6 et de la protéine S ⁸⁹	84
Figure 14 : Schématisation de la fixation des ligands vitamine K dépendants GAS-6 et Protéine S sur les récepteurs TAM, avec leurs organes cibles. Le récepteur TAM est schématisé avec les domaines le composant ⁸⁹	85
Figure 15 : Régulation et action de HIF 1-alpha. A noter l'apport des radicaux libres qui stimulent la protéine HIF ⁹⁹	92
Figure 16 : Recherche sur le moteur de recherche "Google" pour l'achat de TB-500. On peut constater l'existence de nombreux sites d'achats de produits interdits (Image personnelle)	98

Table des tableaux

<i>Tableau 1 : SAA répertoriés et commercialisés en France⁴⁴</i>	44
<i>Tableau 2 : Contrôles positifs recensés par l'AFLD entre 2007 et 2012⁵⁹</i>	61
<i>Tableau 3 : Répartition des substances dopantes dans les cas positifs recensés par l'AFLD entre 2007 et 2012⁵⁹</i>	62
<i>Tableau 4 : Facteurs activateurs de l'AMPK lié à la baisse d'ATP⁶⁷</i>	67

Rapport-Gratuit.com

Annexes

Annexe 1 : Liste des interdictions 2014 de l'AMA⁵⁸



Code mondial antidopage

LISTE DES INTERDICTIONS 2014

STANDARD INTERNATIONAL

Version 2.0 (version 2014 révisée)

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

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

Liste des interdictions révisée 2014
17 mai 2014

LISTE DES INTERDICTIONS 2014 CODE MONDIAL ANTIDOPAGE

Entrée en vigueur le 1^{er} septembre 2014

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

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

SUBSTANCES INTERDITES

S0. SUBSTANCES NON APPROUVÉES

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

S1. AGENTS ANABOLISANTS

Les agents anabolisants sont interdits.

1. Stéroïdes anabolisants androgènes (SAA)

a. SAA exogènes*, incluant :

1-androstènediol (5 α -androst-1-ène-3 β ,17 β -diol); **1-androstènedione** (5 α -androst-1-ène-3,17-dione); **bolandiol** (estr-4-ène-3 β ,17 β -diol); **bolastérone**; **boldénone**; **boldione** (androsta-1,4-diène-3,17-dione); **calustérone**; **clostébol**; **danazol** ([1,2]oxazolo[4',5':2,3]prégna-4-ène-20-yn-17 α -ol);

Liste des interdictions révisée 2014
17 mai 2014

Rapport-gratuit.com 
LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES

2

déhydrochlorméthyltestostérone (4-chloro-17 β -hydroxy-17 α -méthylandrosta-1,4-diène-3-one); **déoxyméthyltestostérone** (17 α -méthyl-5 α -androst-2-ène-17 β -ol); **drostanolone**; **éthylestrénol** (19-norprégna-4-ène-17 α -ol); **fluoxymestérone**; **formébolone**; **furazabol** (17 α -méthyl[1,2,5]oxadiazolo[3',4':2,3]-5 α -androstane-17 β -ol); **gestrinone**; **4-hydroxytestostérone** (4,17 β -dihydroxyandrost-4-ène-3-one); **mestanolone**; **mestérolone**; **métandiénone** (17 β -hydroxy-17 α -méthylandrosta-1,4-diène-3-one); **métérolone**; **méthandriol**; **méthastérone** (17 β -hydroxy-2 α ,17 α -diméthyl-5 α -androstane-3-one); **méthylidiénolone** (17 β -hydroxy-17 α -méthylestra-4,9-diène-3-one); **méthyl-1-testostérone** (17 β -hydroxy-17 α -méthyl-5 α -androst-1-ène-3-one); **méthyl-nortestostérone** (17 β -hydroxy-17 α -méthylestr-4-en-3-one); **méthyltestostérone**; **métribolone** (méthyltriénolone, 17 β -hydroxy-17 α -méthylestra-4,9,11-triène-3-one); **mibolérone**; **nandrolone**; **19-norandrostènedione** (estr-4-ène-3,17-dione); **norbolétone**; **norclostébol**; **noréthandrolone**; **oxabolone**; **oxandrolone**; **oxymestérone**; **oxymétholone**; **prostanazol** (17 β -[(tétrahydropyrane-2-yl)oxy]-1'H-pyrazolo[3,4:2,3]-5 α -androstane); **quinbolone**; **stanozolol**; **stenbolone**; **1-testostérone** (17 β -hydroxy-5 α -androst-1-ène-3-one); **tétrahydrogestrinone** (17-hydroxy-18 α -homo-19-nor-17 α -prégna-4,9,11-triène-3-one); **trenbolone** (17 β -hydroxyestr-4,9,11-triène-3-one); et autres substances possédant une structure chimique similaire ou un (des) effet(s) biologique(s) similaire(s).

b. SAA endogènes** par administration exogène :

androstènediol (androst-5-ène-3 β ,17 β -diol); **androstènedione** (androst-4-ène-3,17-dione); **dihydrotestostérone** (17 β -hydroxy-5 α -androst-3-one); **prastérone** (déhydroépiandrostérone, DHEA, 3 β -hydroxyandrost-5-ène-17-one); **testostérone**;

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

5 α -androstane-3 α ,17 α -diol; **5 α -androstane-3 α ,17 β -diol**; **5 α -androstane-3 β ,17 α -diol**; **5 α -androstane-3 β ,17 β -diol**; **androst-4-ène-3 α ,17 α -diol**; **androst-4-ène-3 α ,17 β -diol**; **androst-4-ène-3 β ,17 α -diol**; **androst-5-ène-3 α ,17 α -diol**; **androst-5-ène-3 α ,17 β -diol**; **androst-5-ène-3 β ,17 α -diol**; **4-androstènediol** (androst-4-ène-3 β ,17 β -diol); **5-androstènedione** (androst-5-ène-3,17-dione); **épi-dihydrotestostérone**; **épitestostérone**; **étiocholanolone**; **3 α -hydroxy-5 α -androst-17-one**; **3 β -hydroxy-5 α -androst-17-one**; **7 α -hydroxy-DHEA** ; **7 β -hydroxy-DHEA** ; **7-keto-DHEA**; **19-norandrostérone**; **19-norétiocholanolone**.

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

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

Pour les besoins du présent document:

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

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

S2. HORMONES PEPTIDIQUES, FACTEURS DE CROISSANCE ET SUBSTANCES APPARENTÉES

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

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

De plus, les facteurs de croissance suivants sont interdits :

Facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF), facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF), facteur de croissance des hépatocytes (HGF), facteurs de croissance fibroblastiques (FGF), facteurs de croissance mécaniques (MGF), ainsi que tout autre facteur de croissance influençant, dans le muscle, le tendon ou le ligament, la synthèse/dégradation protéique, la vascularisation, l'utilisation de l'énergie, la capacité régénératrice ou le changement du type de fibre;

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

S3. BÊTA-2 AGONISTES

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

conformément aux schémas d'administration thérapeutique recommandés par les fabricants.

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

S4. MODULATEURS HORMONAUX ET MÉTABOLIQUES

Les substances suivantes sont interdites:

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

S5. DIURÉTIQUES ET AUTRES AGENTS MASQUANTS

Les agents masquants sont interdits. Ils incluent :

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

Les diurétiques incluent :

Acétazolamide, amiloride, bumétanide, canrénone, chlortalidone, acide étacrynique, furosémide, indapamide, métolazone, spironolactone, thiazides (par ex. bendrofluméthiazide, chlorothiazide, hydrochlorothiazide), triamtèrene, vaptans (par ex. tolvaptan) et autres substances possédant une structure chimique similaire ou un (des) effet(s) biologique(s) similaire(s) (sauf la drospirénone, le pamabrome et l'administration topique de dorzolamide et brinzolamide, qui ne sont pas interdits).

L'usage *en compétition*, et *hors compétition* si applicable, de toute quantité d'une substance étant soumise à un niveau seuil (c'est-à-dire formotérol, salbutamol, cathine, éphédrine, méthyléphédrine et pseudoéphédrine) conjointement avec un diurétique ou un autre agent masquant, requiert la délivrance d'une autorisation d'usage à des fins thérapeutiques spécifique pour cette substance, outre celle obtenue pour le diurétique ou un autre agent masquant.

MÉTHODES INTERDITES

M1. MANIPULATION DE SANG OU DE COMPOSANTS SANGUINS

Ce qui suit est interdit :

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

M2. MANIPULATION CHIMIQUE ET PHYSIQUE

Ce qui suit est interdit :

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

M3. DOPAGE GÉNÉTIQUE

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

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

SUBSTANCES ET MÉTHODES INTERDITES EN COMPÉTITION

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

SUBSTANCES INTERDITES

S6. STIMULANTS

Tous les stimulants, y compris tous leurs isomères optiques (par ex. *d*- et *l*) s'il y a lieu, sont interdits, à l'exception des dérivés de l'imidazole en application topique et des stimulants figurant dans le Programme de surveillance 2014*.

Les stimulants incluent :

a : Stimulants non spécifiés :

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

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

b : Stimulants spécifiés (exemples):

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

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

* Les substances figurant dans le Programme de surveillance 2014 (bupropion, caféine, nicotine, phényléphrine, phénylpropanolamine, pipradrol, synéphrine) ne sont pas considérées comme des *substances interdites*.

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

*** L'**éphédrine** et la **méthyléphédrine** sont interdites quand leurs concentrations respectives dans l'urine dépassent 10 microgrammes par millilitre.

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

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

S7. NARCOTIQUES

Ce qui suit est interdit:

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

S8. CANNABINOÏDES

Le **Δ9-tétrahydrocannabinol** (THC) naturel (par ex. le **cannabis**, le **haschisch**, la **marijuana**) ou synthétique et les cannabimimétiques (par ex. le "**Spice**", le **JWH018**, le **JWH073**, le **HU-210**) sont interdits.

S9. GLUCOCORTICOÏDES

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

SUBSTANCES INTERDITES DANS CERTAINS SPORTS

P1. ALCOOL

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

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

P2. BÊTA-BLOQUANTS

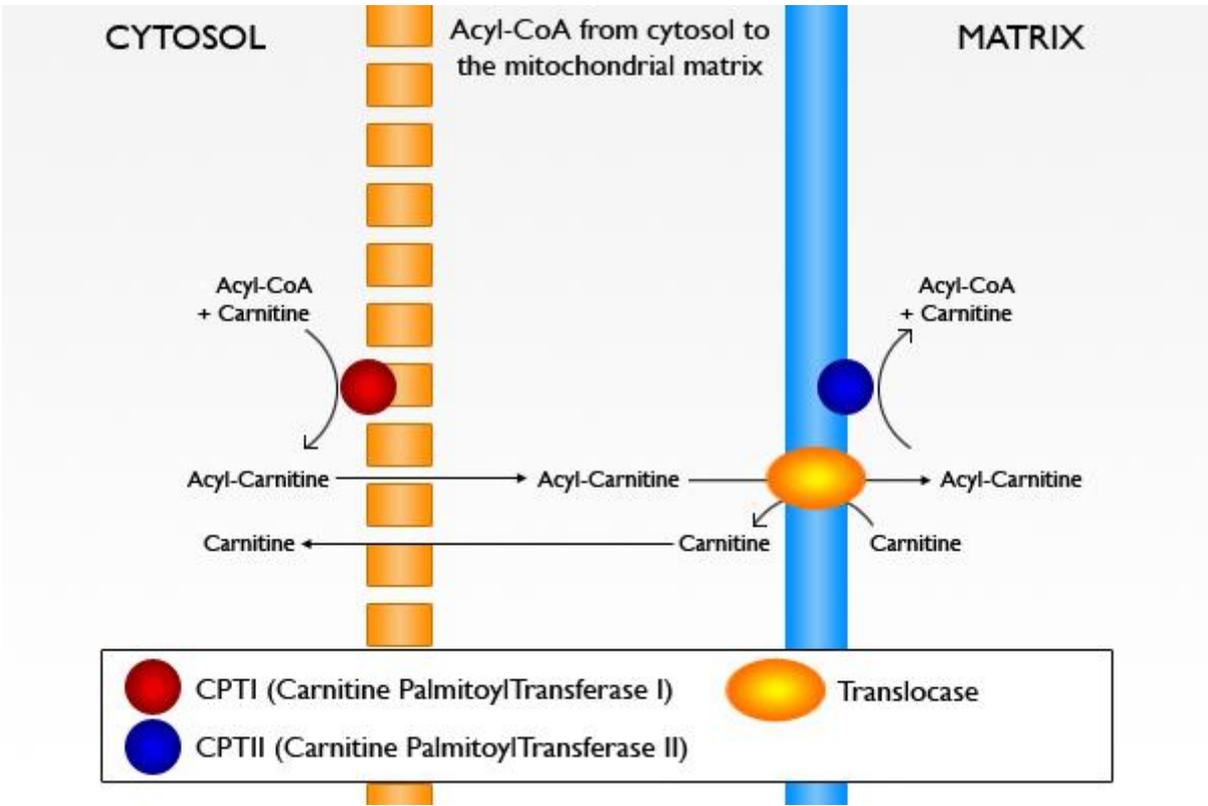
À moins d'indication contraire, les bêta-bloquants sont interdits *en compétition* seulement, dans les sports suivants.

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

Les bêta-bloquants incluent sans s'y limiter :

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

Annexe 2 : Transport des acides gras sous forme d'acyl-CoA dans la matrice mitochondriale. L'acyl-CoA à n carbonnes sera utilisé dans la réaction de bêta-oxydation¹⁰⁸



Annexe 3 : Acides aminés naturels avec leurs abréviations¹⁰⁹

Nom	3 lettres	1 lettre
Alanine	Ala	A
Arginine	Arg	R
Asparagine	Asn	N
Aspartate ou acide aspartique	Asp	D
Cystéine	Cys	C
Glutamate ou acide glutamique	Glu	E
Glutamine	Gln	Q
Glycine	Gly	G
Histidine	His	H
Isoleucine	Ile	I
Leucine	Leu	L
Lysine	Lys	K
Méthionine	Met	M
Phénylalanine	Phe	F
Proline	Pro	P
Sérine	Ser	S
Thréonine	Thr	T
Tryptophane	Trp	W
Tyrosine	Tyr	Y
Valine	Val	V

Bibliographie

- 1) Bref historique de l'antidopage - World Anti-Doping Agency [Internet]. [cité 31 juillet 2014]. Disponible sur: <https://elb.wada-ama.org/fr/a-propos/bref-historique-de-lantidopage>
- 2) FIFA. Aspects légaux – impartialité, faute et football. [Internet]. 2007. [cité le 05 août 2014]. Disponible sur : http://fr.fifa.com/mm/document/afdeveloping/medical/6.15_legal_aspects_fairness_fault_&_football_fr_6485.pdf
- 3) Le Code | Agence mondiale antidopage [Internet]. [cité 11 août 2014]. Disponible sur: <https://elb.wada-ama.org/fr/nos-activites/le-code>
- 4) Agence Mondiale Antidopage. Code Mondial Antidopage 2015. 2014.
- 5) Breton E. 2004 sera-t-elle une année charnière en terme de lutte et de prévention antidopage? [Thèse pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie]. Toulouse. Université Toulouse III-Paul Sabatier Faculté des Sciences Pharmaceutiques; 2004
- 6) Laude A, Mouralis J-L, Pontier J-M, Chauvin U. Lamy Droit de la santé. Paris : Lamy; 2014. Ou Lamyline - Accueil [Internet]. [cité 11 août 2014]. Disponible sur: <http://lamyline.lamy.fr/buadistant.univ-angers.fr/Content/Search.aspx>
- 7) Le Dopage et son Histoire | Dopage du Sportif | IRBMS [Internet]. [cité 31 juillet 2014]. Disponible sur: <http://www.irbms.com/histoire-dopage>
- 8) Helfand WH. Mariani et le vin de coca. Revue d'histoire de la pharmacie. 1980;68(247):227-234.
- 9) Bodin S. Les politiques publiques de réglementation du dopage: La protection d'un paradigme humaniste. [Internet]. 2010 [cité 4 août 2014]. Disponible sur: <http://debattons.fr/wp-content/uploads/2013/11/Les-politiques-publiques-de-lutte-contre-le-dopage.pdf>
- 10) Dopage (sport) — Wikipédia [Internet]. [cité 4 août 2014]. Disponible sur: [http://fr.wikipedia.org/wiki/Dopage_\(sport\)#Historique](http://fr.wikipedia.org/wiki/Dopage_(sport)#Historique)
- 11) Thomas Hicks (athlétisme) — Wikipédia [Internet]. [cité 4 août 2014]. Disponible sur: [http://fr.wikipedia.org/wiki/Thomas_Hicks_\(athl%C3%A9tisme\)](http://fr.wikipedia.org/wiki/Thomas_Hicks_(athl%C3%A9tisme))
- 12) Le dopage: les débuts [Internet]. [cité 5 août 2014]. Disponible sur: <http://www.volodalen.com/23dopage/dopage1.htm>

- 13) HENRI PÉLISSIER - Encyclopædia Universalis [Internet]. [cité 5 août 2014]. Disponible sur: <http://www.universalis.fr/encyclopedie/henri-pelissier/>
- 14) La vérité sur les forçats de la route [Internet]. [cité 5 août 2014]. Disponible sur: <http://www.siteducyclisme.net/txtzfiche.php?berid=2538>
- 15) Les Forçats de la Route | Histoire et Légende du cyclisme [Internet]. [cité 5 août 2014]. Disponible sur: <http://legenducyclisme.wordpress.com/2010/08/19/les-forcats-de-la-route/>
- 16) Dossier > Histoire du dopage, un phénomène de société [Internet]. [cité 5 août 2014]. Disponible sur: <http://www.futura-sciences.com/magazines/sante/infos/dossiers/d/medecine-dopage-traque-molecules-dopantes-1558/page/2/>
- 17) Dopage et amphétamines [Internet]. [cité 5 août 2014]. Disponible sur: <http://www.volodalen.com/23dopage/dopage2.htm>
- 18) Laure P, Richard D, Senon J-L, Pirot S. Psychostimulants et amphétamines. Revue documentaire Toxibase. 1999;1:1 16.
- 19) DrugBank: Amphetamine (DB00182) [Internet]. [cité 5 août 2014]. Disponible sur: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00182>
- 20) Amphetamine Structural Formulae - Amphétamine — Wikipédia [Internet]. [cité 10 oct 2014]. Disponible sur: http://fr.wikipedia.org/wiki/Amph%C3%A9tamine#mediaviewer/File:Amphetamine_Structural_Formulae.png
- 21) Knud Enemark Jensen Bio, Stats, and Results | Olympics at Sports-Reference.com [Internet]. [cité 5 août 2014]. Disponible sur: <http://www.sports-reference.com/olympics/athletes/je/knud-enemark-jensen-1.html>
- 22) Le Ventoux et la mort de Tom Simpson sous la canicule | La légende du tour [Internet]. [cité 6 août 2014]. Disponible sur: <http://la-legende-du-tour.francetvsport.fr/fr/video/404/le-ventoux-et-la-mort-de-tom-simpson-sous-la-canicule/annee/1967>
- 23) Tom Simpson — Wikipédia [Internet]. [cité 6 août 2014]. Disponible sur: http://fr.wikipedia.org/wiki/Tom_Simpson
- 24) De Mondenard J-P. Dopage : L'imposture des performances. 3ème éd. Paris : Chiron ; 2006
- 25) Stéroïdes Anabolisants | Dopage du Sportif | IRBMS [Internet]. [cité 6 août 2014]. Disponible sur: <http://www.irbms.com/steroides-anabolisants>

- 26) Ben Johnson (athlétisme) — Wikipédia [Internet]. [cité 6 août 2014]. Disponible sur: [http://fr.wikipedia.org/wiki/Ben_Johnson_\(athl%C3%A9tisme\)](http://fr.wikipedia.org/wiki/Ben_Johnson_(athl%C3%A9tisme))
- 27) 1988 - J.O. de Séoul : l'affaire Ben Johnson [Internet]. [cité 6 août 2014]. Disponible sur: <http://www.eanm.fr/20091112122/1988-jo-de-seoul-laffaire-ben-johnson.html>
- 28) 1998 : Willy Voet est arrêté, l'affaire Festina commence [Internet]. [cité 7 août 2014]. Disponible sur: <http://www.leparisien.fr/tour-de-france-cycliste/1998-willy-voet-est-arrete-l-affaire-festina-commence-08-07-2013-2964607.php>
- 29) Affaire Festina — Wikipédia [Internet]. [cité 7 août 2014]. Disponible sur: http://fr.wikipedia.org/wiki/Affaire_Festina
- 30) BALCO Fast Facts - CNN.com [Internet]. [cité 7 août 2014]. Disponible sur: <http://www.cnn.com/2013/10/31/us/balco-fast-facts/>
- 31) Affaire Puerto — Wikipédia [Internet]. [cité 7 août 2014]. Disponible sur: http://fr.wikipedia.org/wiki/Affaire_Puerto
- 32) Dopage - Affaire Puerto : le procès Fuentes, cette mascarade - Le Point [Internet]. [cité 7 août 2014]. Disponible sur: http://www.lepoint.fr/sport/dopage-affaire-puerto-le-proces-fuentes-cette-mascarade-18-02-2013-1629204_26.php
- 33) Le docteur Fuentes condamné à un an de prison dans l'affaire Puerto - Libération [Internet]. [cité 7 août 2014]. Disponible sur: http://www.liberation.fr/sports/2013/04/30/le-docteur-fuentes-condamne-a-un-an-de-prison-dans-l-affaire-puerto_900075
- 34) Lance Armstrong — Wikipédia [Internet]. [cité 8 août 2014]. Disponible sur: http://fr.wikipedia.org/wiki/Lance_Armstrong#Affaires_de_dopage
- 35) Lance Armstrong : chronologie d'une chute, Dossiers [Internet]. [cité 8 août 2014]. Disponible sur: <http://www.lesechos.fr/industrie-services/dossiers/0202509538179-lance-armstrong-chronologie-d-une-chute-530123.php>
- 36) Verlet R. Lance Armstrong, un parrain sur le Tour. Complément d'enquête. 2013.
- 37) LOI n° 99-223 du 23 mars 1999 relative à la protection de la santé des sportifs et à la lutte contre le dopage | Legifrance [Internet]. [cité 13 août 2014]. Disponible sur: <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000758636&categorieLien=id>

- 38) AFLD - Le site du Ministère des Sports, de la Jeunesse, de l'Éducation populaire et de la Vie associative [Internet]. [cité 18 août 2014]. Disponible sur: <http://www.sports.gouv.fr/prevention/dopage/Agence-francaise-de-lutte-contre-le-dopage/>
- 39) LOI n° 2006-405 du 5 avril 2006 relative à la lutte contre le dopage et à la protection de la santé des sportifs | Legifrance [Internet]. [cité 18 août 2014]. Disponible sur: <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000242468&dateTexte=&categorieLien=id>
- 40) Dopage : santé, sportif, dopage. Loi du 5 avril 2006 relative à la lutte contre le dopage et à la protection de la santé des sportifs - Panorama des lois - Actualités - Vie-publique.fr [Internet]. [cité 18 août 2014]. Disponible sur: <http://www.vie-publique.fr/actualite/panorama/texte-vote/loi-du-5-avril-2006-relative-lutte-contre-dopage-protection-sante-sportifs.html>
- 41) Produits dopants : infraction pénale, lutte contre le dopage, trafic. Loi du 3 juillet 2008 relative à la lutte contre le trafic de produits dopants - Panorama des lois - Actualités - Vie-publique.fr [Internet]. [cité 18 août 2014]. Disponible sur: <http://www.vie-publique.fr/actualite/panorama/texte-vote/loi-du-3-juillet-2008-relative-lutte-contre-traffic-produits-dopants.html>
- 42) Palmié N. La dépendance aux stéroïdes anabolisants androgènes [Thèse pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie]. Montpellier. Université de Montpellier I. UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques;2010
- 43) Maggi V. L'évolution du dopage médicamenteux dans le sport des années 1960 à nos jours [Thèse pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie]. Angers. Université d'Angers. UFR des Sciences Pharmaceutiques et Ingénierie de la Santé;2012
- 44) Labarde S. Bugeaud J-L. Nouaille Y. Les substances et les médicaments interdits dans la pratique sportive. Actualités pharmaceutiques. 2013 02;52(523):18-29.
- 45) De Mondenard J-P. Dictionnaire du dopage Substances, procédés, conduites, dangers. Paris:Masson;2004
- 46) DrugBank: Testosterone (DB00624) [Internet]. [cité 19 août 2014]. Disponible sur: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00624>
- 47) Le dictionnaire Vidal. 89ème édition. 2013
- 48) Maravelias C, Dona A, Stefanidou M, Spiliopoulou C. Adverse effects of anabolic steroids in athletes. Toxicology Letters. sept 2005;158(3):167 175.

- 49) Casadevall N, Varet B. Erythropoïétine et son utilisation en thérapeutique. EMC – Hématologie. 1993:1-0
- 50) Prescrire. Biosimilaires d'alfa à zêta, toutes les époétines se valent. La revue Prescrire. 2009 02;29(324):105.
- 51) Laboratoire d'Hématologie Cellulaire du CHU d'Angers [Internet]. [cité 22 août 2014]. Disponible sur: <http://hematocell.univ-angers.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/globules-rouges-et-leur-pathologie/20-erythroipoese>
- 52) Pharmacorama - Agonistes bêta-2 [Internet]. [cité 27 août 2014]. Disponible sur:
http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Sympathomimetiques_directs5.php
- 53) DrugBank: Epinephrine (DB00668) [Internet]. [cité 27 août 2014]. Disponible sur: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00668>
- 54) DrugBank: Salbutamol (DB01001) [Internet]. [cité 27 août 2014]. Disponible sur: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB01001>
- 55) Bourdin A, Gamez A-S, Godard P, Vachier I, Chanez P. Bronchodilatateurs. EMC – Pneumologie. 2012;9(4):1-7.
- 56) Berlan M, Lafontan M, Prud'hon M. Les agonistes bêta-adrénergiques. Mécanismes d'action: lipomobilisation et anabolisme. 1988 [cité 27 août 2014];
Disponible sur:
http://rnd.edpsciences.org/index.php?option=com_article&access=standard&Itemid=129&url=/articles/rnd/pdf/1988/01/RND_0181-1916_1988_28_1_ART0004.pdf
- 57) Briet M, Boutouyrie P. Diurétiques : aspects pharmacologiques et thérapeutiques. EMC – Cardiologie. 2009:1-10
- 58) Agence Mondiale Antidopage. Le Code Mondial Antidopage : Liste des substances interdites en et hors compétition. 2014
- 59) Lutte contre le dopage : avoir une longueur d'avance (Rapport) [Internet]. [cité 5 sept 2014]. Disponible sur: <http://www.senat.fr/rap/r12-782-1/r12-782-14.html>
- 60) Castagné L. Le dopage par modification du matériel génétique - 1ère partie : Définition du dopage génétique par l'Agence Mondiale Anti Dopage. Antenne Médicale de Prévention du Dopage Languedoc-Roussillon. [Internet]. Janvier 2013 [cité 8 septembre 2014]. Disponible sur: http://www.old.chu-montpellier.fr/publication/inter_pub/R226/A12547/defdopagegenetiqueAMA.pdf
- 61) Castagné L. Impact des médias dans les représentations du dopage aux modulateurs du métabolisme Aicar et GW501516 [Thèse pour le Diplôme d'Etat de

Docteur en Pharmacie]. Montpellier. Université Montpellier I. UFR des Sciences Pharmaceutiques biologiques;2014

62) Castagné L. L'AICAR. Antenne Médicale de Prévention du Dopage Languedoc-Roussillon. [Internet]. Octobre 2013 [cité 8 septembre 2014]. Disponible sur: http://wwwold.chu-montpellier.fr/publication/inter_pub/R226/A14559/NL102013AICAR.pdf

63) AMPK and PPAR δ agonists are exercise mimetics [Internet]. [cité 8 septembre 2014]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2706130/>

64) Acadesine, an adenosine-regulating ... [Expert Opin Pharmacother. 2008] - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 9 sept 2014]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18671468>

65) Aminoimidazole carboxamide ribonucleotide - 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucléotide — Wikipédia [Internet]. [cité 9 sept 2014]. Disponible sur: http://fr.wikipedia.org/wiki/5-aminoimidazole-4-carboxamide_ribonucl%C3%A9otide#mediaviewer/File:Aminoimidazole_carboxamide_ribonucleotide.svg

66) Adenosinmonophosphat protoniert - Adénosine monophosphate — Wikipédia [Internet]. [cité 9 sept 2014]. Disponible sur: http://fr.wikipedia.org/wiki/Ad%C3%A9nosine_monophosphate#mediaviewer/File:Adenosinmonophosphat_protoniert.svg

67) AMP-activated protein kinase (AMPK) action in skeletal muscle via direct phosphorylation of PGC-1 α [Internet]. [cité 9 sept 2014]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1924552/>

68) Foretz M, Taleux N, Guigas B et al. Régulation du métabolisme énergétique par l'AMPK Une nouvelle voie thérapeutique pour le traitement des maladies métaboliques et cardiaques. Médecine/Sciences. 2006 Avr;22(4):381-8

69) GW501516 - Risques graves associés à l'utilisation du produit non autorisé - Pour le public - Rappels et avis - Site Web Canadiens en santé [Internet]. [cité 10 sept 2014]. Disponible sur: <http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2013/33605a-fra.php>

70) Ehrenborg E, Krook A. Regulation of Skeletal Muscle Physiology and Metabolism by Peroxisome Proliferator-Activated Receptor δ . Pharmacological Reviews. 2009 Sept;61(3):373-93

- 71) ChemSpider 2D Image | GW501516 | C21H18F3NO3S2 [Internet]. [cité 10 sept 2014]. Disponible sur: <http://www.chemspider.com/ImageView.aspx?id=7979723>
- 72) Phenoxyacetic acid 98% | Sigma-Aldrich [Internet]. [cité 10 sept 2014]. Disponible sur: <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/158518?lang=fr®ion=FR>
- 73) Laracine F. Rôle des Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPAR) dans le métabolisme lipidique [Thèse pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie]. Grenoble. Université Joseph Fourier Faculté de Pharmacie de Grenoble;2009
- 74) Castagné L. Les mécanismes d'action du PPAR delta. Antenne Médicale de Prévention du Dopage Languedoc-Roussillon. [Internet]. Juin 2013 [cité 12 septembre 2014]. Disponible sur: http://wwwold.chu-montpellier.fr/publication/inter_pub/R226/A13845/NL062013PPARdelta.pdf
- 75) Dual acting and pan-PPAR activators as p... [Handb Exp Pharmacol. 2011] - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 13 sept 2014]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21484566>
- 76) Dopage: Affaire Skype - Alberto Beltran en prison [Internet]. [cité 15 sept 2014]. Disponible sur: <http://www.velostory.net/index.php/actus/faits-divers/5977-dopage-affaire-skype-alberto-beltran-en-prison>
- 77) Cronulla Sharks and thymosin beta-4 ... is it doping? [Internet]. [cité 15 sept 2014]. Disponible sur: <https://theconversation.com/cronulla-sharks-and-thymosin-beta-4-is-it-doping-12694>
- 78) Ho E, Kwok W.H, Lau M.Y et al. Doping control analysis of TB-500, a synthetic version of an active region of thymosin β 4, in equine urine and plasma by liquid chromatography-mass spectrometry. Journal of Chromatography A. 2012 Sept;1265(2012):57-69
- 79) Beta thymosins - Wikipedia, the free encyclopedia [Internet]. [cité 15 sept 2014]. Disponible sur: http://en.wikipedia.org/wiki/Beta_thymosins
- 80) Sosne G, Qiu P, Goldstein A, Wheeler M. Biological activities of thymosin β 4 defined by active sites in short peptide sequences. The FASEB Journal. 2010 Jun;24(7):2144-51
- 81) Le cytosquelette [Internet]. [cité 16 sept 2014]. Disponible sur: <http://virologie.free.fr/documents/virologie/02-cytosquelette/cytosquelette.htm>

- 82) Intracellular transport: 1.2 Polymerisation and depolymerisation of actin - OpenLearn - Open University - S377_3 [Internet]. [cité 16 sept 2014]. Disponible sur: <http://www.open.edu/openlearn/science-maths-technology/science/biology/intracellular-transport/content-section-1.2>
- 83) G-actin sequestering protein thym... [Biochem Biophys Res Commun. 2013] - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 16 sept 2014]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23811404>
- 84) TB-500 - Thymosin beta-4 usage, side effects and where to buy [Internet]. [cité 16 sept 2014]. Disponible sur: <http://tb500.bz/>
- 85) EXCLUSIVITE / Le TB 500 nouveau produit miracle? - CONTRE LE DOPAGE [Internet]. [cité 16 sept 2014]. Disponible sur: <http://www.dopage.info/article-exclusivite-le-tb-500-nouveau-produit-miracle-78294102.html>
- 86) Thomas Frei — Wikipédia [Internet]. [cité 18 sept 2014]. Disponible sur: http://fr.wikipedia.org/wiki/Thomas_Frei
- 87) GAS6, la nouvelle molécule des dopés? - CONTRE LE DOPAGE [Internet]. [cité 18 sept 2014]. Disponible sur: <http://www.dopage.info/article-gas6-la-nouvelle-molecule-des-dopes-119154573.html>
- 88) Fourcot A. Rôle de la protéine Gas6 et des cellules précurseurs dans la stéatohépatite et la fibrose hépatique [Thèse pour le titre de Docteur de l'Université Paris Est]. Paris. Université Paris Est. Ecole doctorale Sciences de la Vie et de la Santé;2010
- 89) Benzakour O, Gely A, Lara R, Coronas V. Fonctions nouvelles de Gas-6 et de la protéine S Facteurs vitamine K-dépendants et ligands des récepteurs tyrosine kinase de la famille TAM. Médecine/Sciences. 2007 Oct;23(10):826-33
- 90) Role of Gas6 in erythropoiesis and anemia in mice [Internet]. [cité 23 sept 2014]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2176185/>
- 91) Jeux olympiques d'hiver de 2014 — Wikipédia [Internet]. [cité 25 sept 2014]. Disponible sur: http://fr.wikipedia.org/wiki/Jeux_olympiques_d%27hiver_de_2014
- 92) Dopage : le xénon, très prisé en Russie, bientôt interdit [Internet]. [cité 25 sept 2014]. Disponible sur: http://www.lemonde.fr/sport/article/2014/05/02/dopage-le-xenon-tres-prise-en-russie-bientot-interdit_4410973_3242.html
- 93) Dopage : le xénon s'ajoute à la liste des produits interdits [Internet]. [cité 25 sept 2014]. Disponible sur: http://www.lemonde.fr/sport/article/2014/05/20/dopage-le-xenon-s-ajoute-a-la-liste-des-produits-interdits_4421886_3242.html

- 94) Xénon — Wikipédia [Internet]. [cité 25 sept 2014]. Disponible sur: <http://fr.wikipedia.org/wiki/X%C3%A9non>
- 95) 51e congrès de la Sfar. Anesthésie au xénon [Internet]. [cité 25 sept 2014]. Disponible sur: http://www.sfar.org/acta/dossier/2009/inf_B978-2-8101-0173-3.c0002.html
- 96) Maxwell P.H. Le facteur HIF-1 induit par l'hypoxie et la sensibilité à l'oxygène. Flammarion Médecine-Sciences. Actualités néphrologiques. 2006 06
- 97) Wenger R. Cellular adaptation to hypoxia: O₂-sensing protein hydroxylases, hypoxia-inducible transcription factors, and O₂-regulated gene expression. The FASEB Journal. 2002 08;16(10):1151-62
- 98) Facteur induit par l'hypoxie — Wikipédia [Internet]. [cité 26 sept 2014]. Disponible sur: http://fr.wikipedia.org/wiki/Facteur_induit_par_l%27hypoxie
- 99) Régulation par Audrey Bergeron — Travail personnel. Sous licence Creative Commons Attribution-Share Alike 3.0-2.5-2.0-1.0 via Wikimedia Commons [Internet]. [cité 26 sept 2014]. Disponible sur : <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:R%C3%A9gulation.jpg#mediaviewer/File:R%C3%A9gulation.jpg>
- 100) Qingdong K, Costa M. Hypoxia-Inducible Factor-1 (HIF-1). Molecular Pharmacology. 2006 Nov;70(5):1469-80
- 101) Hypothyroidism, The Wall Street Journal, Jos Hermens, Mo Farah, Galen Rupp and the Olympics - LetsRun.com [Internet]. [cité 30 sept 2014]. Disponible sur: <http://www.letsrun.com/news/2013/04/hypothyroidism-the-wall-street-journal-jos-hermens-mo-farah-galen-rupp-and-the-olympics/>
- 102) Condemine-Piron C. L'hypothyroïdie en question chez les sportifs. Antenne Médicale de Prévention du Dopage Languedoc-Roussillon. [Internet]. Mai 2013 [cité 1 oct 2014]. Disponible sur: http://wwwold.chu-montpellier.fr/publication/inter_pub/R522/A13634/NL052013hypothyroïdie.pdf
- 103) Lambert G. Les modulateurs de l'activité de la myostatine dans le sport et leurs dangers. Antenne Médicale de Prévention du Dopage Languedoc-Roussillon. [Internet]. Mai 2013. [cité 1 oct 2014]. Disponible sur: http://wwwold.chu-montpellier.fr/publication/inter_pub/R226/A13633/NL052013inhmyostatine.pdf
- 104) Le phénomène d'achat de produits dopants sur Internet [Internet]. [cité 3 oct 2014]. Disponible sur: <http://www.dopage-info-service.fr/le-phenomene-dachat-de-produits-dopants-sur-internet/11.php>

- 105) Trafficking of drug candidates relevant for sports drug testing: Detection of non-approved therapeutics categorized as anabolic and gene doping agents in products distributed via the Internet. [Internet]. [cité 4 oct 2014]. Disponible sur: <http://www.bioportfolio.com/resources/pmarticle/177564/Trafficking-Of-Drug-Candidates-Relevant-For-Sports-Drug-Testing-Detection-Of-Non.html>
- 106) AICAR: Après l'EPO, le dopage de luxe fait scandale [Internet]. [cité 4 oct 2014]. Disponible sur: http://sport.gentside.com/dopage/aicar-apres-l-039-epo-le-dopage-de-luxe-fait-scandale_art36634.html
- 107) Dopage : la molécule Aicar va être détectée - leJDD.fr [Internet]. [cité 4 oct 2014]. Disponible sur: <http://www.lejdd.fr/Sport/Dopage-la-molecule-Aicar-va-etre-detectee-672707>
- 108) Acyl-CoA from cytosol to the mitochondrial matrix - Bêta-oxydation — Wikipédia [Internet]. [cité 12 sept 2014]. Disponible sur: http://fr.wikipedia.org/wiki/B%C3%AAta-oxydation#mediaviewer/File:Acyl-CoA_from_cytosol_to_the_mitochondrial_matrix.svg
- 109) Annexe:Acides aminés en français — Wiktionnaire [Internet]. [cité 4 oct 2014]. Disponible sur: http://fr.wiktionary.org/wiki/Annexe:Acides_amin%C3%A9s_en_fran%C3%A7ais

PIERSON GUILLAUME

LES DERNIÈRES ACTUALITÉS EN MATIÈRE DE DOPAGE SPORTIF

RÉSUMÉ

Le dopage est un fléau gangrénant le sport. Non seulement, il fausse les compétitions puisqu'il améliore la performance des tricheurs, mais il est également un danger puisque les produits dopants imputent directement sur la santé du sportif. En plus d'un siècle de dopage, de nombreuses molécules ont été utilisées dans tous les sports sans exception. Depuis les années 1960 et l'avènement du dopage dans le milieu professionnel, bon nombre d'affaires ont éclaté jusqu'à provoquer un scepticisme du public vis-à-vis d'athlètes hors norme. Afin de limiter cette avancée du dopage, les autorités ont créé une législation antidopage efficace et évolutive, comme l'atteste l'arrivée d'un nouveau Code Mondial Antidopage en 2015. Aujourd'hui, des stéroïdes aux $\beta 2$ agonistes, en passant par l'EPO, les tricheurs disposent d'un arsenal conséquent pour gagner un avantage. Mais si elles possèdent des propriétés avantageuses, non seulement elles ne sont pas sans danger, mais elles sont désormais détectables. Depuis quelques années, une nouvelle forme de dopage est apparue, un dopage plus perfectionné et encore très peu détectable. L'AICAR, le GW501516, le TB-500, le GAS-6 ou encore le xénon possèdent des propriétés remarquables, mais ces produits sont encore inaccessibles pour un sportif lambda. En revanche, ces nouvelles molécules dopantes pourraient représenter à l'avenir une menace pour l'athlète en lui-même, mais aussi pour le sport en général. L'objectif de cette thèse est de recenser les différentes substances dopantes d'aujourd'hui et de demain.

Mots-clés : Dopage dans les sports ; Historique et législation du dopage ; Substances médicamenteuses interdites ; Nouveaux produits dopants

THE LATEST NEWS ON SPORTS DOPING

ABSTRACT

Doping is a scourge, poisoning the sport. It not only distorts competition because it improves the performance of cheaters, but it is also dangerous as doping products directly blamed on the health of the athlete. In over a century of doping, many molecules have been used in all sports without exception. Since the 1960s and the advent of drugs in the workplace, many cases have come to cause public skepticism towards non-standard athletes. To limit this advanced doping, the authorities have created an efficient and scalable anti-doping legislation, as evidenced by the arrival of a new World Anti-Doping Code in 2015. Today, steroids, $\beta 2$ agonists, through the EPO, cheaters have a arsenal substancial to gain an advantage. But if they have advantageous properties, they not only are not safe, but they are now detectable. In recent years, a new form of doping has emerged, a more sophisticated doping and yet very little detectable. The AICAR, the GW501516, the TB-500, the GAS-6 or xenon have remarkable properties, but these products are still inaccessible for an average athlete. However, these new doping molecules could represent a threat to the future for the athlète himself, but also for the sport in general. The objective of this thesis is to identify different today and tomorrow doping substances.

Keywords : Doping in sports ; History and legislation of doping ; Banned drugs ; New doping products