

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES.....	2
LISTE DES FIGURES	5
GLOSSAIRE DES ABREVIATIONS	8
INTRODUCTION	10
PARTIE A : GENERALITES SUR LE DOPAGE.....	11
1.1 Historique.....	11
1.2 Définition du dopage.....	12
1.3 Définition d'une conduite dopante.....	12
1.4 Quels facteurs peuvent motiver une conduite dopante et/ou un dopage sportif ?	12
1.5 Quels sont les risques du dopage ?	13
1.6 La liste des interdictions	14
1.7 Les autorisations d'usage à des fins thérapeutiques	15
1.7.1. Définition	15
1.7.2. Critères d'obtention.....	15
1.7.3. Procédure à suivre.....	16
1.8 Les principales violations au règlement antidopage	17
1.9 Les sanctions	18
1.10 Rôle du pharmacien d'officine	18
1.11 La lutte antidopage.....	20
1.11.1. Au niveau National	20
1.11.2. Au niveau International	21
1.12 Procédures de contrôle antidopage	24
1.13 Les techniques de dépistages utilisées par les laboratoires d'analyses.....	27
1.13.1. La chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC)	27
1.13.2. La spectrométrie de masse	28
1.13.3. L'électrophorèse.....	29
1.13.4. Dépistage de l'EPO.....	30
1.13.5. Mise au point de nouvelle méthode de dépistage	31
1.14 Quelles sont les perspectives du dopage dans les prochaines années ?.....	31
1.15 L'AICAR et le GW1516, les prochains scandales ?	33

**PARTIE B : LES MEDICAMENTS A PRESCRIPTION MEDICALE FACULTATIVE
SUSCEPTIBLES DE POSITIVER LES EXAMENS ANTIDOPAGE..... 36**

1. Pseudoéphédrine et Ephédrine :	36
1.1 Spécialités médicamenteuses contenant de la pseudoéphédrine	36
1.2 Origine de la pseudoéphédrine	36
1.3 Formule	38
1.4 Synthèse de la pseudoéphédrine à partir de l'éphédrine	39
1.5 Mécanisme d'action	40
1.6 Effets indésirables	41
1.7 Associations médicamenteuses à prendre en compte	42
1.8 Précautions d'emploi	43
1.9 La pseudoéphédrine dans le dopage.	44
2. Etiléfrine :	47
2.1 Médicament contenant de l'étiléfrine	47
2.2 Indication thérapeutique	47
2.3 Formule	47
2.4 Mécanisme d'action	48
2.5 Effets indésirables	48
2.6 Contre-indications	49
2.7 Associations médicamenteuses à prendre en compte	50
2.8 L'étiléfrine dans le dopage	50
3. Heptaminol	52
3.1 Médicaments contenant de l'heptaminol	52
3.2 Indication thérapeutique	52
3.3 Formule chimique	52
3.4 Mécanisme d'action	53
3.5 Contre-indications et mises en garde spéciales	54
3.6 Effets indésirables	55
3.7 Propriétés pharmacocinétiques	55
3.8 L'heptaminol dans le sport	55
4. Le cas de la caféine	58
4.1 Généralités	58
4.2 Comparaison de la teneur en caféine selon la boisson	59
4.3 Mécanisme d'action de la caféine	60
4.4 La pharmacocinétique de la caféine	62

5. Le dopage accidentel avec les compléments alimentaires	63
5.1 Définition	63
5.2 Consommateurs des compléments alimentaires	63
5.3 Précaution d'emploi des compléments alimentaires	66
5.4 Norme NF V 94-001	66
5.5 Etats de lieu des compléments alimentaires infecté par des produits dopants	67
6. L'e-commerce, un nouveau risque de dopage accidentel ?	69
CONCLUSION	71
ANNEXE 1	72
ANNEXE 2	81
ANNEXE 3	87
BIBLIOGRAPHIE	89

Rapport-gratuit.com 
 LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Les Frères Pélissier au Café de la Gare à Coutances en 1924

Figure 2 : Tom Simpson sur les pentes du Mont Ventoux

Figure 3 : Répartition des dossiers reçus au cours de l'année 2016

Figure 4 : Christopher Froome lors d'un contrôle anti-dopage au Tour de France 2013

Figure 5 : Photographie d'un BEREK-KIT ®

Figure 6 : Schéma général de la chromatographie en phase liquide

Figure 7 : Schéma général de la spectrométrie de masse

Figure 8 : Schéma général de l'électrophorèse

Figure 3 : Structure de l'AICAR

Figure 10 : Structure de l'AMP

Figure 11 : Structure de l'acide phénoxyacétique

Figure 12 : Représentation de l'Ephedra distachya

Figure 13 : Structure de l'(1R,2S)(-)-Ephédrine

Figure 14 : Structure de la (1R, 2S)-(+)-Pseudoéphédrine

Figure 15 : Structure de l'Adrénaline

Figure 16 : Synthèse de la pseudoéphédrine

Figure 17 : Schéma général du mécanisme d'action de la pseudoéphédrine

Figure 18 : Tableau récapitulatif montrant l'évolution du nombre d'effets secondaires recensé à l'ANSM due à l'utilisation de la pseudoéphédrine en France en 2008 et 2012

Figure 18 : Gary Neiwand

Figure 20 : Romain Le Roux

Figure 21 : Adrénaline

Figure 22 : Etiléfrine

Figure 23 : Mariano Puerta et Rafael Nadal lors de la finale de Roland Garros en 2005

Figure 24 : Formule de l'heptaminol

Figure 25 : Dimitriy Fofonoc lors du critérium du Dauphiné Libéré le 15/06/2008

Figure 26 : Frédérick Bousquet

Figure 27 : Sylvain Georges lors de la présentation des Quatre Jours de Dunkerque 2011

Figure 28 : Formule de la Caféine

Figure 29 : Formule de la Xanthine

Figure 30 : Comparaison de la teneur en caféine selon la boisson

Figure 31 : Schéma d'une transmission synaptique en absence de caféine

Figure 32 : Schéma d'une transmission synaptique sous l'effet de la caféine

Figure 33 : Prévalences de consommation de compléments alimentaires sur les 12 derniers mois selon le sexe et l'âge, chez les adultes de 18-79 ans

Figure 34 : Prévalences de consommation de compléments alimentaires sur les 12 derniers mois selon le sexe et l'âge, chez les enfants de 3-17 ans

Figure 35 : Lieux d'achat des compléments alimentaires consommés par les adultes de 18-79 ans en 2006

Figure 36 : Répartition des compléments alimentaires contaminés en fonction des pays (160)

Figure 37 : Diagramme circulaire montrant la répartition des molécules qui contaminent les échantillons

GLOSSAIRE DES ABREVIATIONS

J.O.= jeux olympiques

EPO= érythropoïétine

AMA= Agence Mondiale Antidopage

AUT= autorisation d'usage à des fins thérapeutiques

AFLD= agence française de lutte contre le dopage

CPLD= Conseil de Prévention et de Lutte contre le Dopage

CNOSF= Comité National Olympique et Sportif Français

CIO= comité International Olympique

AMPD= Antennes Médicales de Prévention du Dopage

ONAD= Organisations Nationales Antidopage

ORAD= Organisations Régionales Antidopage

HPLC= chromatographie en phase liquide à haute performance

RT-PCR= Polymerase Chain Reaction en temps réel

ADN= acide désoxyribonucléique

VGM= volume globulaire moyen

TCMH= teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine

AMP= adénosine monophosphate

AMPK= adénosine monophosphate kinase

ATP= adénosine triphosphate

PPAR δ = agoniste du récepteur activé par les proliférateurs des peroxyosomes δ

PGC-1 α = Coactivateur 1 α du récepteur activé par les proliférateurs des peroxyosomes δ

ANSM= Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

COMT= catéchol-O-méthyl-transférase

IMAO= inhibiteur de la monoamine oxydase

CCAF= comportement et consommations alimentaires de français

INCA= individuelle nationale sur les consommations alimentaires

ANSES= agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation

IAAF= association internationale des fédérations d'athlétisme

AFNOR= association française de normalisation

DGCCRF= direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes

OMS= organisation mondiale de la santé

INTRODUCTION

Cette thèse a pour objectif principal la prévention contre le dopage accidentel avec des médicaments à prescription médicale facultative chez le sportif amateur ou professionnel, d'informer sur les conséquences néfastes du dopage sur la santé du sportif. Cette thèse s'adresse aux professionnels de santé, qu'ils soient médecins ou pharmaciens, qui sont amenés à conseiller des sportifs.

Elle se destine également au sportif amateur et professionnel, en effet chaque sportif est objectivement responsable des substances décelées dans ses échantillons biologiques, même si ce dernier a fait preuve de négligence ou qu'il n'a pas agi intentionnellement. Le sportif doit donc se tenir informé.

Dans une première partie, nous développerons le dopage dans son ensemble, en rappelant son histoire, les instances de lutte contre le dopage, le déroulement d'un contrôle antidopage et les sanctions encourues.

Dans une deuxième partie, nous verrons les médicaments à prescription médicale facultative susceptibles de positiver les examens antidopage.

PARTIE A : GENERALITES SUR LE DOPAGE

1.1 Historique

Figure 4 Les Frères Pélissier au Café de la Gare à Coutances en 1924 (1)



Les premières révélations de dopage généralisé en France, ont lieu le 27 juin 1924 au café de la gare à Coutances. Albert Londres, journaliste au Petit Parisien réalise une interview d'Henri Pélissier vainqueur du tour 1923, de son frère Francis Pélissier et de Maurice Ville qui abandonnent le tour de France pour dénoncer la pratique courante du dopage dans la Grande Boucle. L'article sera nommé « L'abandon des Pélissier ou les martyrs de la route » : « Vous n'avez pas idée de ce qu'est le Tour de France. C'est un calvaire. » « Nous souffrons sur le route, mais vous voulez-vous savoir comment nous marchons ? ». De son sac, il sort une fiole, « ça, c'est de la cocaïne pour les yeux, ça c'est du chloroforme pour les gencives, ET des pilules ? Vous voulez voir des pilules ? Tenez, voilà des pilules. Bref ! dit Francis, nous marchons à la dynamite ? » (2,3)

Mais ce discours des frères Pélissier était plus un règlement de compte avec Henri Desgranges qu'un appel à l'aide sur les pratiques dopantes dans le cyclisme ? Le dopage sera ainsi révélé mais ignoré dans les années qui suivent (4).

C'est dans les années 60 que la lutte antidopage va prendre ses racines à la suite de la mort du Danois Knut Jansen lors de l'épreuve cycliste sur route des Jeux Olympiques (J.O.) de Rome de 1960. Le Comité International Olympique va

mettre en place un contrôle antidopage et en 1963 une commission d'experts par les Etats Membres du Conseil de l'Europe. Les premiers contrôles antidopage auront lieu aux J.O. de Mexico (5). En France, la mort tragique de Tom Simpson le 13 juillet 1967 lors de la montée du Mont Ventoux a l'effet d'un électrochoc. A partir de 1968, des contrôles antidopage souhaités par le Dr Pierre Dumas sont effectuées à l'arrivée de chaque étape du tour de France (6,7).

1.2 Définition du dopage

La première loi sur le dopage en France date du 1^{er} juin 1965, avec une définition très précise : « est considéré comme dopage le fait d'administrer sciemment en vue ou au cours d'une compétition sportive des substances destinées à accroître artificiellement et passagèrement les possibilités physiques d'un sportif et susceptibles de nuire à sa santé » (8), elle s'applique plus largement à « toute personne qui participe à une manifestation sportive. » article L230.3 du Code du Sport (9).

La France et la Belgique ont été les premiers pays à légiférer dans ce domaine.

1.3 Définition d'une conduite dopante

On parle de conduite dopante lorsqu'une substance est utilisée dans le but de surmonter un obstacle, que celui-ci soit réel ou supposé, à des fins de performance. L'obstacle peut être un examen, un entretien d'embauche, un travail difficile et/ou pénible, une épreuve sportive, etc. (10).

1.4 Quels facteurs peuvent motiver une conduite dopante et/ou un dopage sportif ?

Des facteurs liés à la personne elle-même :

- Comme le sexe de l'individu (les filles consomment plus des produits pour améliorer leurs performances intellectuelles et scolaires, alors que les garçons consomment deux fois plus de produits pour parvenir à augmenter leurs performances physiques et sportives),
- L'âge (le nombre de consommateurs augmente au cours de l'adolescence),

- Le stress, l'anxiété, la pression de l'entourage vis-à-vis des résultats, l'envie d'expérimenter.

Des facteurs liés à son environnement :

- L'isolement social (l'éloignement du domicile, des lieux d'étude, de travail),
- L'incitation aux pratiques dopantes par l'entourage, l'entraîneur, le milieu familial,
- L'obligation de résultats (obligation financière, etc.).

Et pour finir des facteurs liés aux substances :

- Facilité pour se procurer ces dernières,
- Le coût,
- L'efficacité des substances.

1.5 Quels sont les risques du dopage ?

La détection de substances dopantes peut entraîner de lourdes sanctions disciplinaires pour le sportif comme la suspension temporaire voire même définitive, le déclassement, la perte de médaille et des gains, voire des amendes.

Mais l'utilisation de produits dopants peut également avoir des effets néfastes sur la santé sur le court ou le long terme, voire même entraîner la mort. Les substances dopantes ne respectent pas les rythmes naturels de l'organisme et entraînent donc des dysfonctionnements très graves comme des troubles hépatiques, rénaux, psychiques, de l'hypertension, des troubles du rythme cardiaque (11). L'hypercoagulation avec la prise d'érythropoïétine (EPO) par exemple avec le risque de mort subite par ischémie des vaisseaux au niveau pulmonaire ou cardiaque (12).

Figure 5 Tom Simpson sur les pentes du Mont Ventoux (13)



Jeudi 13 juillet 1967, 13^{ème} étape Marseille-Carpentras, sous un soleil torride, Tom Simpson s'effondre dans la caillasse du Mont Ventoux, à 2 km du sommet. Pendant 40 minutes, le Dr Pierre Dumas tente vainement de le réanimer. Tom Simpson décède lors de son transfert par hélicoptère vers l'hôpital d'Avignon. Son autopsie révélera qu'il est décédé d'un collapsus cardiaque provoqué principalement par la prise d'amphétamines. La chaleur très élevée (plus de 35°C) et la déshydratation engendrée par l'interdiction des ravitaillements en eau ont également favorisé son décès (7, 14).

Cette tragédie entraînera l'autorisation du ravitaillement en course par les directeurs sportifs à partir de 1968 (14).

1.6 La liste des interdictions

La liste des interdictions est publiée et mise à jour annuellement par l'agence mondiale antidopage (AMA) (disponible en **annexe 1**). Elle reprend toutes les substances et les méthodes dont l'utilisation est prohibée dans le sport. Cette liste est disponible sur <https://www.wada-ama.org/fr/liste-des-interdictions> ou sur <https://www.aflid.fr/>.

Les critères pris en considération pour l'inscription d'un procédé sur la liste des interdictions sont les suivants ;

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

1.7 Les autorisations d'usage à des fins thérapeutiques

1.7.1. Définition

Les autorisations d'usage à des fins thérapeutiques (AUT) ont été créés en 2007. Elles permettent aux sportifs licenciés dans une Fédération sportive de suivre un traitement médical contenant une substance interdite inscrite sur la liste des substances et méthodes interdites établie par l'AMA et publiée par décret. Pour obtenir une AUT, la nécessité de ce traitement doit être médicalement prouvé pour une raison de santé et validé par trois médecins experts spécialistes, indépendants de l'Agence Française de Lutte contre le Dopage (AFLD). Ces derniers doivent se prononcer sur l'absence d'alternative thérapeutique et d'effets favorables associés sur les performances sportives (15,16).

Un formulaire d'AUT est disponible en annexe n°2.

1.7.2. Critères d'obtention

Trois médecins experts de la spécialité concernée désignés par l'AFLD examinent la demande d'AUT. Ces experts doivent répondre négativement aux 3 questions suivantes pour que la demande soit validée (16) :

- « Existe-t-il une alternative, un préjudice en absence de traitement ? »
- « Le traitement améliore t'il la performance ? »
- « L'usage de cette substance n'est pas la conséquence d'une substance antérieure dopante ? »

1.7.3. Procédure à suivre

Tout médecin peut faire la demande d'AUT pour son patient malade ou blessé préparant une compétition. Il doit décliner son nom, prénom, qualification ainsi que sa spécialité médicale. Il doit fournir tous les détails et résultats d'examens et explorations complémentaires utiles à l'expertise médicale. Toutes les informations transmises par le médecin sont couvertes par le secret médical. Le sportif ainsi que le médecin doivent obligatoirement signer et dater la demande d'AUT et le médecin y apposer son tampon professionnel (16,17).

Ce formulaire doit être adressé en lettre avec accusé de réception, sous pli confidentiel au service médical de l'AFLD.

Toute demande complète d'AUT doit être envoyée au moins 30 jours avant le début de la compétition. En cas d'urgence médicale, une demande d'AUT peut être envoyée jusqu'au jour de la compétition (16).

En cas de dossier incomplet, l'AFLD notifiera les pièces manquantes au sportif.

Si l'AUT est validée par l'AFLD, il faut que le sportif la conserve avec lui au cas où il y aurait un contrôle inopiné et il doit la présenter à chaque compétition lors d'un contrôle anti-dopage (16).

Si l'AFLD refuse l'AUT, le sportif a la possibilité d'apporter les éléments complémentaires afin d'obtenir un nouvel examen. Il dispose également de deux mois à compter de la notification pour faire appel de la décision devant le Conseil d'Etat (16).

Dans ce cas, et jusqu'à nouvel ordre, il n'est pas autorisé à utiliser par dérogation une substance ou un procédé interdit (16).

Au cours de l'année 2016, l'AFLD a traité 370 dossiers de demande d'AUT. Sur la totalité des demandes soumises à expertise, 72% ont reçu un accord et 28 % ont été refusées, soit par l'existence d'une alternative thérapeutique, soit pour des effets associés sur les performances sportives des médicaments associés (18).

Figure 3 Répartition des dossiers reçus au cours de l'année 2016(18)

Répartition des dossiers reçus au cours de l'année 2016		
	Nombre	Pourcentage
Autorisations d'usage à des fins thérapeutiques	207	56
Substances inscrites sur la liste, mais non soumises à autorisation	61	17
Produits non dopants	53	14
Justifications thérapeutiques	37	10
Mesures d'urgence	12	3
Total	370	100

1.8 Les principales violations au règlement antidopage

Les principales violations au règlement antidopage sont :

- La plus fréquente est la présence d'au moins une substance interdite lors d'une analyse. Le principe de responsabilité objective est appliqué. Ce principe a été créé en 2004 par le Code mondial antidopage (le Code). Ce principe définit que chaque sportif est objectivement responsable des substances décelées dans son échantillon biologique, il y a violation même si le sportif a fait preuve de négligence ou qu'il n'a pas agi intentionnellement (19) ;
- Ensuite la « carence au contrôle » qui comprend la soustraction au contrôle, le refus de s'y soumettre, le refus de se conformer aux modalités du contrôle (17) ;
- L'opposition au contrôle (Article L232-17 du Code du sport) ;
- L'association interdite, il est interdit au sportif de s'associer avec une personne qui a fait l'objet d'une sanction en matière de dopage ;
- Des manquements à l'obligation de localisation, pour lesquelles le sportif a l'obligation de donner ses localisations pendant les périodes d'entraînement ainsi que le programme des compétitions auxquelles il participe. (Article L232-17 du Code du Sport).

1.9 Les sanctions

Le sportif qui ne respecte pas scrupuleusement le règlement antidopage, encourt des sanctions disciplinaires qui peuvent aller d'un simple avertissement à l'interdiction temporaire ou plus grave à la radiation définitive (20). Les sanctions disciplinaires peuvent entraîner le déclassement, une amende et le retrait de médaille ainsi que de titre.

Les différents délits punissables pénalement par le tribunal correctionnel sont :

- Le refus de se soumettre à un contrôle antidopage. Le sportif s'expose à six mois d'emprisonnement et à une amende allant jusqu'à 7.500€ (article L232-25 du Code du Sport) (21) ;
- La détention, sans accord médical, d'un produit ou d'une méthode interdite est punissable d'un an d'emprisonnement ainsi que d'une amende de 3.750€ (Loi contre le trafic du 3 juillet 2008) (article L232-9 du Code du sport et article L232-26 du Code du sport) (22) ;
- L'incitation au dopage, le trafic de substances dopantes et le fait de prescrire des produits dopants ou d'en administrer à autrui est punissable de cinq années de prison et d'une amende de 75.000€ (article L232-10 du Code du sport et article L232-26 du Code du sport) (21) ;

La prescription ou l'administration effectuée sur une personne mineure est punissable de sept années d'emprisonnement et d'une amende de 150.000€ (article 132-71 du Code pénal et article L232-26 du Code du sport) (23,24).

1.10 Rôle du pharmacien d'officine

Le pharmacien joue un rôle primordial dans la prévention du dopage comme le précise l'article R.4235-2 du Code de la santé, le pharmacien « doit contribuer à l'information et à l'éducation du public en matière sanitaire et sociale. Il contribue notamment à la lutte contre la toxicomanie, les maladies sexuellement transmissibles et le dopage » (21,25).

Le pharmacien doit être particulièrement vigilant lors de la dispensation de médicaments à un sportif, vérifier que les médicaments délivrés ne comportent

pas de substances interdites par la législation antidopage. Le pharmacien peut vérifier facilement si un médicament contient une substance interdite en recherchant sur le moteur de recherche mis en place par l'AFLD (<https://medicaments.afld.fr/>) (26).

La démarche à mettre en œuvre face à une demande de médicament à prescription médicale facultative de la part de sportifs doit prendre en compte les points suivants (25,26) :

1. Identifier les sportifs

Certains sportifs sont connus de l'officine. Pour les autres, mettre en place une signalétique dans la pharmacie (affiche, message sur écran, etc.) afin d'instaurer plus facilement le dialogue.

2. Faire préciser le contexte de la demande

Le traitement est-il pour vous ? Avez-vous une compétition prévue dans quelques temps ?

3. Rappeler les recommandations et le risque de dopage accidentel avec les médicaments à prescription médicale facultative
4. Orienter si besoin vers un professionnel de santé spécialisé dans la pathologie concernée ?
5. Prendre connaissance des autres médicaments consommés ?
6. Demander au patient, consulter le Dossier Pharmaceutique.
7. Tenir à jour régulièrement ses connaissances dans le domaine du dopage.

Le code de la santé publique précise que « lorsque l'intérêt de la santé lui paraît l'exiger, le pharmacien doit refuser de dispenser un médicament. Si ce médicament est prescrit sur une ordonnance, le pharmacien doit informer immédiatement le prescripteur de son refus et le mentionner sur l'ordonnance », article R. 4235-61 (27).

1.11 La lutte antidopage

1.11.1. Au niveau National

a) L'Agence Française de Lutte contre le Dopage (AFLD)

L'Agence Française de Lutte contre le Dopage créée en 2006 par la loi « Lamour » remplace le Conseil de Prévention et de Lutte contre le Dopage (CPLD) créé par la loi « Buffet » en 1999 (28).

C'est une autorité publique indépendante qui définit et met en œuvre les actions de lutte contre le dopage. Elle collabore avec l'AMA ainsi qu'avec les organismes reconnus par celle-ci.

A cet effet, l'AFLD a pour missions (18,29) :

- De définir un programme annuel de contrôle.
- D'effectuer des contrôles pendant les manifestations sportives, les périodes d'entraînement, les périodes couvertes par une décision disciplinaire interdisant au sportif de participer à une manifestation sportive.
- De réaliser ou faire réaliser l'analyse des prélèvements effectués lors de contrôles ;
- D'exercer un pouvoir disciplinaire ;
- De délivrer les autorisations d'usage à des fins thérapeutiques ;
- De se prononcer sur la reconnaissance de la validité des autorisations d'usage à des fins thérapeutiques délivrées par une organisation nationale antidopage étrangère ou une fédération internationale ;
- De mettre en œuvre des actions de prévention et de recherche en matière de lutte contre le dopage ;
- De mettre à jour la liste de substances ou méthodes interdites.

b) Le Comité National Olympique et Sportif français (CNOSF)

Anciennement nommé Comité national des sports en 1908, cette association est reconnue d'utilité publique par le décret du 6 mars 1922. Cette dernière est désignée par ce décret « comité national olympique et sportif français ». Elle est reconnue par le Comité International Olympique (30,31).

Elle est autonome, applique la charte Olympique, les dispositions du code mondial

antidopage ainsi que la charte d'éthique et de déontologie du sport français.

Ce comité représente l'ensemble du mouvement sportif sur le territoire, il réunit en son nom 96 fédérations sportives nationales et les 180.000 associations sportives françaises (31).

c) Les Antennes Médicales de Prévention du Dopage (AMPD)

Les antennes médicales de prévention du dopage ont été créées le 23 mars 1999 (32). Ces antennes sont situées dans des établissements publics de santé et agréées par le ministre de la santé et des sports (33).

Cette autorité a 5 missions essentielles (34) :

- Le soin des sportifs ayant eu un recours à des produits dopants ;
- La prévention et l'information ;
- Le conseil aux sportifs et à leur entourage ;
- La recherche, le recueil des données épidémiologiques ;
- La veille sanitaire.

Elle accueille dans l'anonymat et la confidentialité toutes les personnes concernées par le dopage. Elle joue un rôle important en matière de prévention et de récidive avec le suivi des sportifs ayant été contrôlés positifs.

1.11.2. Au niveau International

a) L'Agence Mondiale Antidopage (AMA)

L'Agence mondiale antidopage fut créée le 10 novembre 1999 à Lausanne au lendemain de l'affaire Festina qui a révélé que le dopage sévissait à grande échelle dans le cyclisme professionnel. Elle a été fondée dans le but d'harmoniser les politiques et les règlements antidopage parmi les organisations sportives et les gouvernements du monde entier. Le Code mondial antidopage a été créé en 2004 par l'AMA (17,35).

L'Agence mondiale antidopage a pour missions de ;

- Contrôler l'acceptation, la mise en œuvre et la conformité du Code mondial antidopage dans toutes les organisations sportives à l'échelle mondiale ;
- Mettre en place des programmes d'éducation visant à sensibiliser aux

dangers et aux conséquences du dopage ;

- Promouvoir la recherche scientifique pour mettre en place des protocoles de plus en plus fiables et la détection de nouvelles molécules dopantes ;
- Mettre à jour la liste des substances et des méthodes dopantes ;
- Collaborer avec les forces de l'ordre, les autorités publiques afin de faciliter la collecte de preuves et le partage d'informations.

Afin de réaliser ces différentes missions, l'AMA a mis en place :

Les Organisations nationales antidopage (ONAD) : ayant pour missions de contrôler les sportifs de leurs pays en et hors compétitions, ainsi que les sportifs d'autres nationalités concourant dans leur pays. Mais ayant également pour missions de sanctionner les violations des règles antidopage et de mener des programmes d'éducation antidopage ;

Les Organisations Régionales Antidopage (ORAD) ont pour missions le développement des programmes antidopage dans des régions du monde n'ayant pas ou peu d'activités antidopage définies, l'augmentation de la capacité des contrôles antidopage dans le monde, la durabilité à long terme des contrôles ainsi que l'éducation antidopage (17,36).

b) Le Comité International Olympique (CIO)

Le CIO est créé le 23 juin 1894 par Pierre de Coubertin pour les premiers jeux olympiques modernes qui auront lieu le 6 avril 1896 (37,38).

Les principales missions du CIO sont :

- La promotion du sport et des compétitions sportives nationales et internationales réparties dans le monde entier ;
- La coopération avec des organisations publiques et privées pour mettre le sport au service de l'humanité ;
- L'aide au développement du sport ;
- La promotion des femmes dans le sport ;
- La promotion de l'éthique sportive et du fair-play ;
- La sensibilisation aux problèmes environnementaux ;
- La lutte contre le dopage depuis 1967 par une commission médicale au

sein du CIO ;

- La coordination et le financement de la recherche d'identification de substance et de méthode interdite.

Le CIO a adopté la charte olympique qui est la codification des Principes fondamentaux, des Règles et des textes d'application. La charte olympique permet le bon fonctionnement du mouvement olympique et fixe les conditions de la célébration des Jeux Olympiques (39).

« L'olympisme est une philosophie de la vie, exaltant et combinant en un ensemble équilibré les qualités du corps, de la volonté et de l'esprit. Alliant le sport à la culture et à l'éducation, l'Olympisme se veut créateur d'un style de vie fondé sur la joie dans l'effort, la valeur éducative du bon exemple et le respect des principes éthiques fondamentaux universels. » Article 2, Principes fondamentaux de la Charte Olympique (39).

c) L'Union Européenne

La Charte européenne contre le dopage dans le sport du 25 septembre 1984 pose les fondations contre la lutte antidopage (40). Elle oblige aux états de l'union européenne :

- D'assurer « la mise en œuvre d'une réglementation antidopage efficace » ;
- De limiter les possibilités d'approvisionnement en produit dopant ;
- De faciliter l'exécution de contrôles officiels du dopage décidés par les fédérations internationales sportives ;
- De créer ou gérer des laboratoires de contrôle antidopage ;
- D'encourager et développer la recherche ;
- D'élaborer et appliquer des programmes éducatifs ;
- D'aider au financement des contrôles antidopage.

Après les nombreux cas de dopage aux Jeux Olympiques d'Athènes en 2004, le Parlement Européen renforce une politique contre le dopage dans le sport, avec une meilleure coopération entre les Etats membres et des campagnes de prévention et d'information. Le 13 septembre 2000, le comité des ministres des Etats membres donne des recommandations en vue de lutter contre le trafic des produits dopants (41).

d) Le Conseil de l'Europe

Le Conseil de l'Europe est une organisation intergouvernementale instituée le 5 mai 1949 par le traité de Londres. Il travaille en collaboration avec l'AMA. La Convention contre le dopage a été signée le 16 novembre 1989. Elle fixe des normes en vue d'une harmonisation des réglementations antidopage au niveau national et international. La convention contre le dopage est adoptée par 51 Etats (40).

1.12 Procédures de contrôle antidopage

Figure 4 Christopher Froome lors d'un contrôle anti-dopage au Tour de France 2013(42)



Les laboratoires accrédités par l'AMA pour analyser les prélèvements sont au nombre de 35 dans le monde. En France le seul laboratoire accrédité est le laboratoire de l'AFLD à Châtenay-Malabry commune située dans les Hauts de Seine. Les personnes chargées des contrôles sont appelées « préleveurs », elles sont agréées par l'AFLD. Les préleveurs (médecins, infirmiers, techniciens de laboratoire, kinésithérapeutes, sages-femmes et pharmaciens biologistes) peuvent effectuer les prélèvements biologiques et sanguins mais seuls les médecins peuvent effectuer des examens cliniques (Article L232-12 du Code du Sport) (43).

Les préleveurs ont le droit d'accès dans les locaux et chez les sportifs entre 6 et 21 heures (Article L232-14 du Code du Sport) (44). Un sportif a l'obligation d'informer à l'AFLD sa localisation au moins à 3 reprises dans les 12 derniers

mois, sinon il est passible d'une sanction pour infraction au code mondial antidopage (17,29).

Le sportif est désigné soit par tirage au sort, soit en fonction de ses résultats en compétition, soit sur choix libre du préleveur (17).

Le préleveur s'entretient avec le sportif, contrôle les médicaments pris par ce dernier ainsi qu'une éventuelle autorisation d'usage à des fins thérapeutiques.

La phase de prélèvement a ensuite lieu. On procède à un recueil soit de sang, de phanère, d'air ou d'urine (45). L'analyse d'urine est la plus fréquemment pratiquée en effet la principale voie d'excrétion des xénobiotiques est l'élimination urinaire (46). De plus il permet un contrôle antidopage simple à réaliser, rapide et indolore.

Ce type de prélèvement est réalisé à l'aide d'un BEREG-KIT®, dispositif mis sur le marché en 1994. Le sportif doit uriner dans le récipient de prélèvement d'urine qui dispose d'une échelle de graduation allant jusqu'à 180 mL. Un repère confirme que la quantité nécessaire a été prélevée. La miction est réalisée devant le préleveur qui assiste à cette émission d'urine afin de remplir les deux flacons qui seront envoyés pour contrôle. Le contenu du récipient de prélèvement est ensuite réparti dans les scellées A (90 mL) et B (90 mL) (45). Le sportif manipule et rebouche lui-même les deux flacons. La densité de l'urine doit être supérieure ou égale à 1.010, si elle est mesurée à l'aide de bandelettes réactives ou supérieure ou égale à 1.005 si elle est mesurée à l'aide d'un réfractomètre (48).

Ce kit est conçu pour assurer le transport d'échantillons d'urines et pour garantir une sécurité totale depuis la phase de prélèvement jusqu'à la phase d'analyse en laboratoire. En effet grâce au système de fermeture hermétique unique, le contenu est parfaitement protégé de tout risque d'altération, de falsification dès que les scellés sont apposés sur le kit (45). Tous les composants du kit sont référencés sous un même numéro d'identification à 7 chiffres (49). Ils seront reportés sur le procès-verbal. Le sportif doit contrôler l'ensemble de la procédure avec éventuellement la personne de son choix. Le mode d'emploi du BEREG-KIT est en annexe 2 (47).

Figure 5 : Photographie d'un BEREG-KIT ® (50)



Une fois le prélèvement réalisé, l'échantillon est acheminé au département des analyses de l'AFLD à Châtenay-Malabry ou dans un autre laboratoire accrédité par l'Agence mondiale (51).

Une analyse de dépistage est effectuée en première intention. Elle permet de détecter la présence d'un certain nombre de substances interdites. Plus de 150 molécules sont à rechercher à chaque analyse (52).

Le délai du résultat d'analyse est d'environ de deux semaines pour les compétitions internationales et environ un mois pour les contrôles nationaux après réception des échantillons biologiques par le Département des analyses (53).

Les résultats sont envoyés confidentiellement au président de la fédération concernée qui doit en informer le sportif licencié (45).

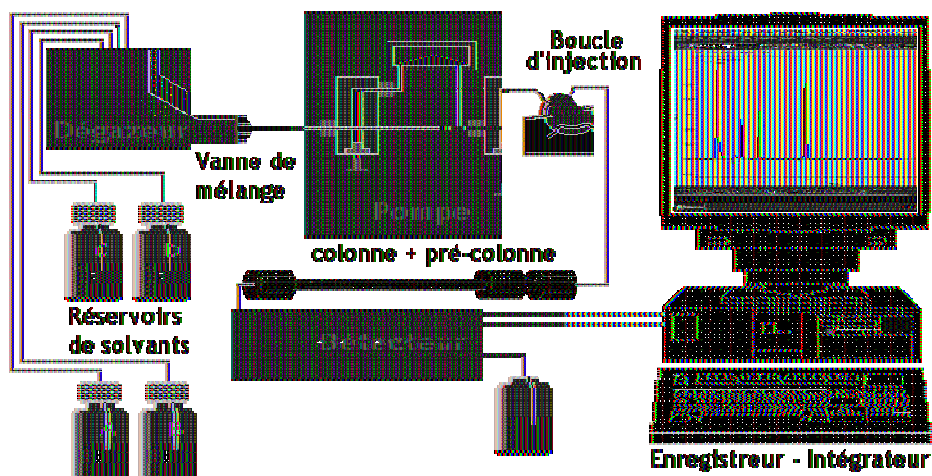
L'AFLD informe le sportif s'il n'est pas licencié auprès d'une Fédération sportive française (45)

En cas de résultat positif, le sportif peut contester l'analyse de l'échantillon A et solliciter l'analyse de l'échantillon B pour la réalisation une contre-expertise qui est à la charge financière de l'intéressé (17).

1.13 Les techniques de dépistages utilisées par les laboratoires d'analyses

1.13.1. La chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC)

Figure 6 : Schéma général de la chromatographie en phase liquide (54)



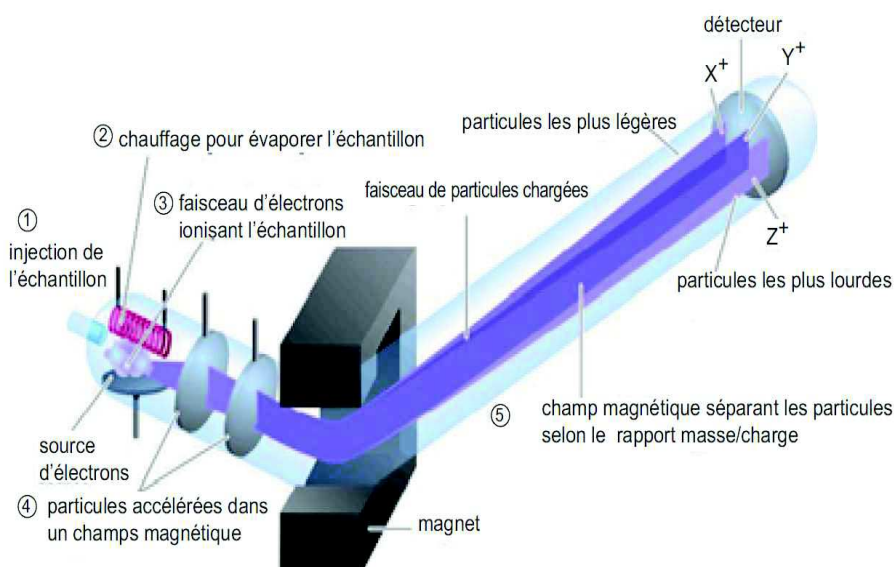
La chromatographie est une technique fréquemment utilisée qui permet de séparer des substances polaires, apolaires, de pH acide ou basique, de bas et haut poids moléculaire.

Le principe de cette méthode est le suivant : pour commencer on introduit quelques microlitres de l'échantillon à analyser dans un flux de phase mobile. L'échantillon est alors entraîné dans la colonne analytique où les constituants de l'échantillon à analyser sont plus ou moins retenus par la phase stationnaire. Les différentes substances de l'échantillon sortent de la colonne avec un temps qui leur est propre (appelé temps de rétention) (55,56).

A la fin de l'analyse, toutes les molécules seront séparées et un détecteur émet des signaux caractéristiques que l'on pourra analyser sous forme de chromatogramme (56).

1.13.2. La spectrométrie de masse

Figure 7 : Schéma général de la spectrométrie de masse (50)



La spectrométrie de masse utilise le mouvement des ions dans le champ électrique et magnétique afin de les classer en fonction de leur rapport masse/charge (m/z). C'est une technique très utile en analyse antidopage car les molécules recherchées sont très souvent en très faible concentration.

Joseph John Thomson (1856 - 1940) a créé cette technique d'analyse qui permet de détecter et d'identifier des molécules par mesure de leur masse, et de connaître leurs structures chimiques (57).

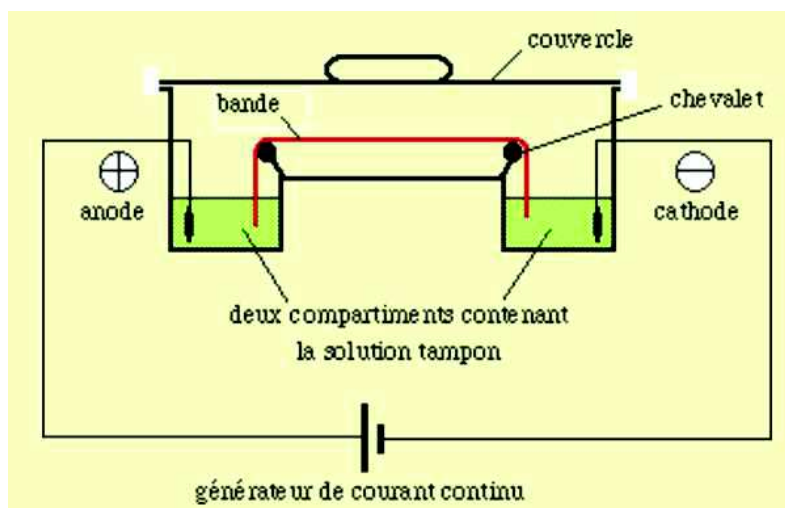
Cette technique est constituée de cinq parties fondamentales :

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

Un spectre de masse est une sorte « d'empreinte digitale » de molécule, que l'on retrouve dans les bases de données déjà établies (55,58).

1.13.3. L'électrophorèse

Figure 8 : Schéma général de l'électrophorèse (59)



L'électrophorèse est une technique de séparation pour les grosses molécules. C'est une méthode développée par Arne Wilhelm Kaurin Tiselius (60).

C'est un procédé de séparation de particules chargées électriquement par migration sous l'action d'un champ électrique. Les particules seront séparées en fonction de leurs charges électriques et de leurs tailles.

La séparation va se réaliser dans une solution nommée électrolyte, les espèces chargées se déplacent sous l'effet d'un courant produit par un champ électrique appliqué entre deux électrodes, l'anode et la cathode. Les ions vont migrer plus ou moins rapidement, en fonction de leur taille et de leur charge. Les espèces chargées positivement (cations) migrent vers la cathode, tandis que celles chargées négativement (anions) migrent vers l'anode. Une technique appropriée permettra de révéler les différents constituants (55).

Cependant aujourd'hui, l'électrophorèse est peu utilisée dans la détection des dopants (55,61).

La chromatographie liquide couplé à un spectromètre de masse reste la référence absolue des tests antidopage (55,61).

1.13.4. Dépistage de l'EPO

L'EPO est une hormone glycoprotéique sécrétée par le cortex rénal et dont la synthèse est oxygène dépendante. La formation d'EPO stimule la production de globules rouges. Depuis 1988, une molécule de synthèse l'érythropoïétine humaine recombinante a été mise sur le marché afin de restaurer la production de globules rouges en stimulant la moelle osseuse humaine chez les insuffisants rénaux, les sujets atteints de cancer... Cependant l'EPO recombinante est utilisée comme technique dopante afin d'augmenter la capacité respiratoire, l'endurance et faciliter la récupération (62).

Avant 2000, l'EPO pouvait être dosée dans les urines, mais l'EPO est naturellement présente dans l'urine et à faible concentration (environ 10 ng / L) pour une concentration totale de protéines d'au moins 50 mg / L. Une concentration élevée d'EPO n'est donc pas forcément synonyme de dopage. Il faut donc pouvoir distinguer l'EPO naturelle de l'EPO recombinante (63).

Françoise Lasne a mis au point une méthode capable de différencier l'EPO endogène avec l'EPO recombinante dans les urines (63).

Cette technique est l'électrofocalisation développée à Châtenay-Malabry en 1999. Ce procédé a été utilisé pour la première fois aux Jeux Olympiques de Sydney, en 2000 (64).

C'est une chromatographie sur plaque à laquelle on ajoute courant tridimensionnel appelé l'iso électricité qui permet de prévenir la dégradation de l'EPO par les protéases présentes dans l'urine. Pour commencer l'urine est ultrafiltrée, puis les protéines sont séparées en fonction de leur charge électrique. Ensuite l'EPO synthétique peut être reconnue grâce à sa mise en évidence par un anticorps « anti-EPO », qui reconnaît seulement l'EPO naturelle. C'est le procédé de « double-blotting » (63,64).

Une sensibilité suffisante a été obtenue en utilisant une détection chimiluminescente amplifiée après que la membrane de transfert a été traitée avec du dithiotréitol (65). La chimiluminescence est la production de lumière à la suite d'une réaction chimique. (65,66)

Malheureusement de nouvelles EPO recombinantes ont vu le jour et sont difficilement détectables. En effet des protocoles de dopage utilisent des microdoses d'EPO afin d'échapper au contrôle antidopage. Le passeport biologique permet de voir les variations anormales du taux d'hématocrite causé par l'utilisation de cette méthode (61).

1.13.5. Mise au point de nouvelle méthode de dépistage

La Polymerase Chain Reaction en temps réel (RT-PCR) est une méthode de réplication ciblée in vitro. Elle permet d'obtenir une grande quantité d'acide désoxyribonucléique (ADN) en quelques heures. Cette méthode est utilisée depuis 2016 dans le laboratoire des analyses de l'AFLD à Châtenay (18).

Cette technologie est fondée sur la détection et la quantification d'un reporter fluorescent dont l'émission est directement proportionnelle à la quantité d'amplicons générés pendant la réaction de PCR (67).

L'injection de microdoses d'EPO engendre la synthèse de différents microARNs spécifiques de l'EPO. Ces microARNs ont été identifiées dans le sérum et dans les urines (17). De plus l'analyse des microARNs améliore l'efficacité de la détection transfusionnelle autologue (68).

1.14 Quelles sont les perspectives du dopage dans les prochaines années ?

Les techniques d'analyse antidopage ont progressé en termes de spécificité, de sensibilité et de rapidité des analyses. Cependant les protocoles de dopage deviennent également de plus en plus sophistiqués afin d'essayer de duper les procédés de dépistage utilisés par les laboratoires d'analyses.

Les nouvelles techniques de dopage utilisent des molécules endogènes, des molécules plus grosses, des transfusions sanguines autologues (réinfusions de sang ou de produits sanguins dérivés de la propre circulation du patient), des manipulations génétiques sont à craindre. Le dopage est maintenant planifié scientifiquement profitant des failles dans les protocoles, ou utilisant des produits dopants qui ne sont pas encore détectables par les méthodes actuelles. En effet la spectrométrie de masse est fondée sur la comparaison de molécules déjà

présentes dans les bibliothèques. Cependant si la molécule dopante n'est pas présente dans la bibliothèque de spectrométrie de masse, le contrôle sera considéré comme négatif (18).

Pour éviter ces dérives, l'Agence Mondiale Antidopage (AMA) a mis en place le profil biologique du sportif constitué de trois modules :

- Le module hématologique
- Le module stéroïdien
- Et le module endocrinien

Le module hématologique établi par l'analyse d'échantillons de sang du sportif prend en compte l'hématocrite, l'hémoglobine, la numération érythrocytaire, le pourcentage de réticulocytes, la numération des réticulocytes, le volume globulaire moyen (VGM), et la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH). Le module hématologique assure le suivi au fil du temps des variations hématologiques uniques d'un sportif. Ce module a pour rôle d'identifier l'utilisation de méthodes améliorant le transfert d'oxygène par la prise par exemple d'EPO, de transfusion ou de manipulation sanguine (69,70).

Le module stéroïdien est évalué par la présence dans les urines de testostérone, épitestostérone, androstérone, etiocholanolone, 5 β -androstanediol, 5 α -androstanediol ainsi que la densité relative de l'échantillon d'urine. Ce module permet de différencier les hormones endogènes avec les substances exogènes faisant partie de la classe des agents anabolisants comme les stéroïdes anabolisants par exemple (69,70).

Le module endocrinien vise la détection de la consommation de différentes hormones comme l'hormone de croissance. Cependant ce volet endocrinien n'est pas opérationnel actuellement (69,70).

Le profil biologique permet un contrôle antidopage annuel des sportifs, même en période d'entraînement afin de détecter des fluctuations des paramètres biologiques chez le sportif concerné (17,29).

Le contrôle antidopage annuel permet de constituer un « passeport biologique » du sportif mis en vigueur en décembre 2009 par l'AMA. Ce contrôle antidopage

est fondé sur la détection de marqueurs d'une substance ou de ses métabolites. Il permet de déceler des violations de la réglementation antidopage en mesurant des variations anormales des marqueurs biologiques observés plutôt que par la seule détection de substances interdites (17,18).

1.15 L'AICAR et le GW1516, les prochains scandales ?

L'AICAR et le GW1516 sont considérés comme faisant partie des molécules dopantes de demain (4).

Ils appartiennent à la famille des modulateurs métaboliques qui vont jouer une action spécifique, inhiber ou stimuler des récepteurs spécifiques. Ils ont une action directe sur la transcription d'une cinquantaine de gènes, notamment les gènes qui permettent la gestion énergétique.

La dénomination scientifique de l'AICAR est le 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucléotide. Il comporte une structure proche de l'adénosine monophosphate (AMP).

Figure 9 Structure de l'AICAR (71)

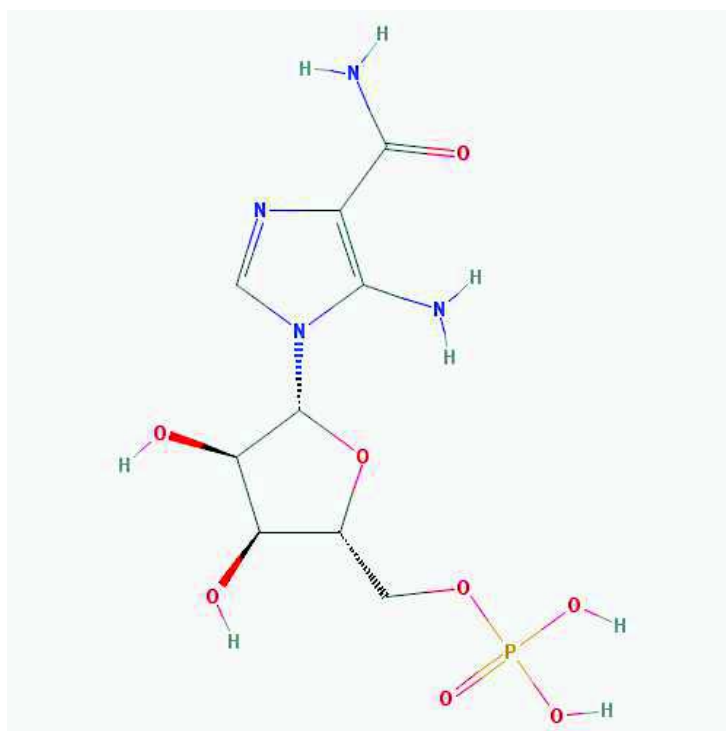
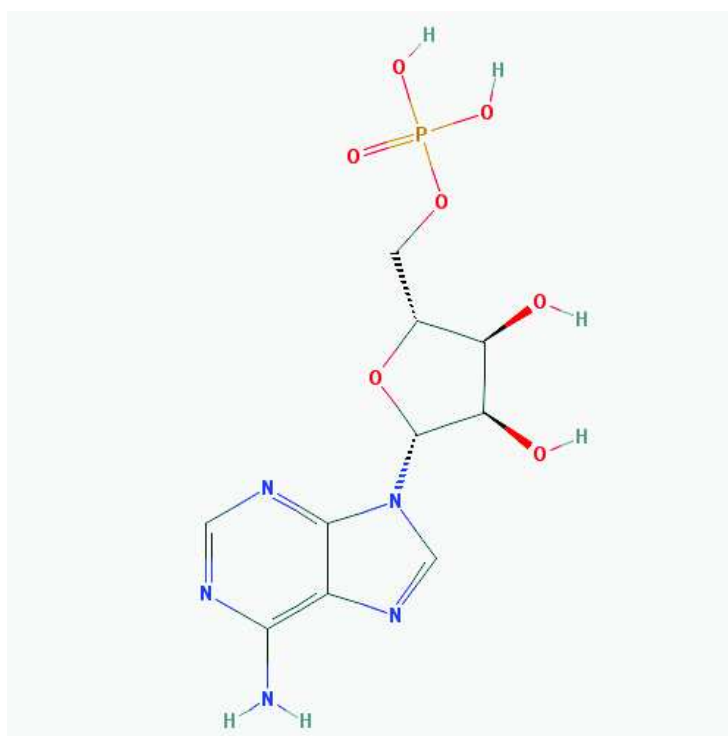


Figure 10 Structure de l'AMP (72)



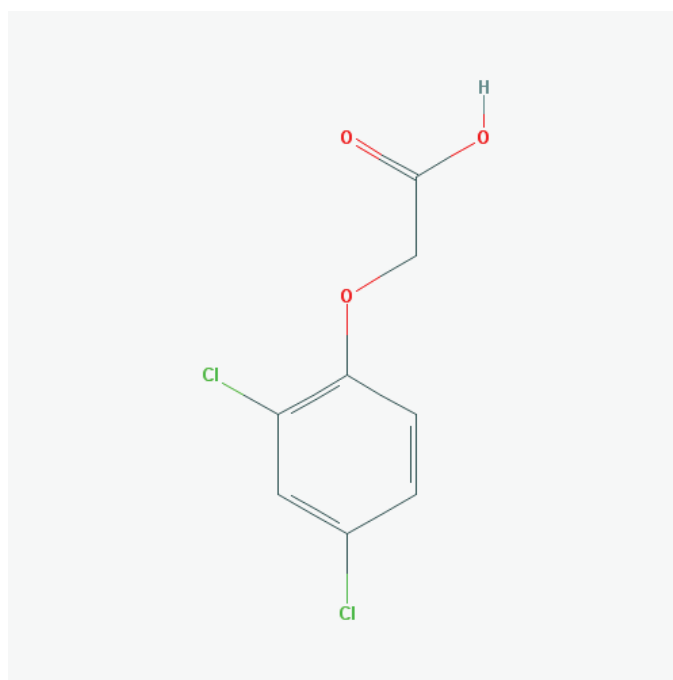
L'AICAR est un activateur de l'AMP kinase. Il va jouer le rôle de l'AMP.

Physiologiquement l'AMP kinase est activée par l'AMP lors de situations de stress cellulaire. Dans sa forme activée, l'AMPK active les voies métaboliques qui produisent de l'adénosine triphosphate (ATP) (glycolyse, bêta-oxydation des acides gras, synthèse des corps cétoniques) et inhibe les voies métaboliques qui consomment de l'ATP (synthèse du cholestérol, des triglycérides) (4,73).

L'AICAR est une « usine à produire de l'ATP » qui améliore la capacité d'endurance en permettant d'optimiser l'utilisation des ressources en glucose et en lipides. L'AICAR va également favoriser la transformation de fibre à contraction rapide en fibres à contraction lente. Les fibres musculaires à contraction lente sont particulièrement recherchées pour les sports d'endurance comme le cyclisme, le triathlon ou la course à pied sur de longues distances comme les marathons par exemple (4,73).

Le GW1516 est un dérivé de l'acide phénoxyacétique

Figure 61 Structure de l'acide phénoxyacétique (74)



C'est un agoniste du récepteur activé par les proliférateurs des peroxyosomes δ (PPAR δ). La stimulation de PPAR δ va activer des coactivateurs en particulier le PGC-1 α (PPAR Coactivateur 1 α). Cette activation va entraîner au niveau des fibres musculaires le remaniement des fibres glycolytiques en fibres oxydatives (4,77).

Le GW1516 permet donc d'augmenter les fibres oxydatives de type I, améliorant ainsi l'endurance du sportif (4,75).

La co-activation de PGC-1 α augmente également le nombre de mitochondries qui permet d'augmenter également le métabolisme énergétique (76).

PARTIE B : LES MEDICAMENTS A PRESCRIPTION MEDICALE FACULTATIVE SUSCEPTIBLES DE POSITIVER LES EXAMENS ANTIDOPAGE.

1. Pseudoéphédrine et Ephédrine :

1.1 Spécialités médicamenteuses contenant de la pseudoéphédrine

Les spécialités médicamenteuses à prescription médicale facultative disponibles en France contenant de la pseudoéphédrine sont nombreuses (77). Cette substance existe seulement en association avec :

- du paracétamol (Dolirhume[®] en comprimés, Rhumagrip[®] en comprimés)
- de l'ibuprofène (Rhinureflex[®] en comprimés, Rhinadvil[®] en comprimés et Nurofen Rhume[®] en comprimés)
- de la cétirizine (Actifed LP rhinite allergique[®])
- du paracétamol et de la vitamine C (Fervex Rhume jour et nuit[®] en sachets)
- du paracétamol, de la vitamine C et de la phéniramine (Humex Rhume[®] en comprimés)
- du paracétamol et de la doxylamine (DolirhumePro[®] en comprimés)
- du paracétamol, pseudoéphédrine, diphénhydramine (Actifed Rhume jour et nuit[®] en comprimés et gélules)

1.2 Origine de la pseudoéphédrine

L'*Ephedra sinica* est l'une des plantes les plus importantes en médecine traditionnelle, elle est utilisée comme diurétique, antipyrétique, diaphorétique, et antitussive et antiasthmatique (78,79).

L'*Ephedra sinica* est un arbuste à tige plus ou moins tortueuse à rameaux grêles, feuilles réduites à des gaines à lobes arrondis, fleurs staminées en épis réunis par 2 à 3 fleurs pistillées en épis (80).

Figure 72 : Représentation de l'*Ephedra distachya* (80)



Cet arbrisseau renferme principalement des alcaloïdes, des flavonoïdes. La chromatographie liquide haute performance a permis de séparer et de quantifier les différents alcaloïdes contenus dans l'*Ephedra sinica*. Cette plante contient de la pseudoéphédrine, de l'éphédrine, de la noréphédrine et de l'adrénaline (81). L'éphédrine a été isolée pour la première fois en 1885 par un pharmacien japonais Nagayoshi Naga (1845-1929) (82).

Une tige d'*Ephedra sinica* contient environ 0,5 à 2,5% d'alcaloïdes, l'éphédrine représentant 30 à 90% de la teneur totale en alcaloïdes. Une variation de teneur en alcaloïdes est notable en fonction des espèces d'éphédra récoltées. Par exemple, les concentrations d'alcaloïdes contenues dans l'*Ephedra sinica* sont supérieures à celle rencontrées dans l'*Ephedra intermedia* (81,82).

1.3 Formule

Figure 13 Structure de l'(1R,2S)(-)-Ephédrine (83)

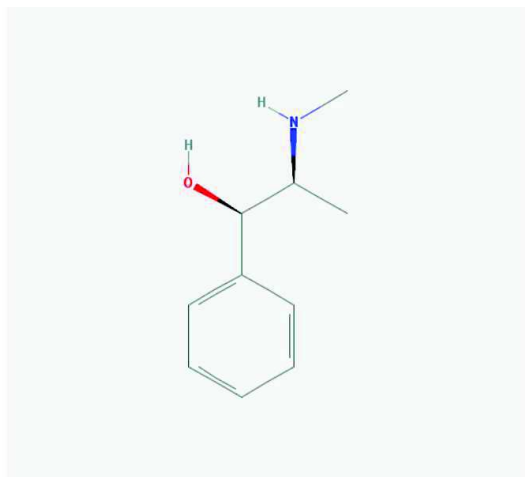


Figure 14 Structure de la
(1R, 2S)(+)-Pseudoéphédrine (85)

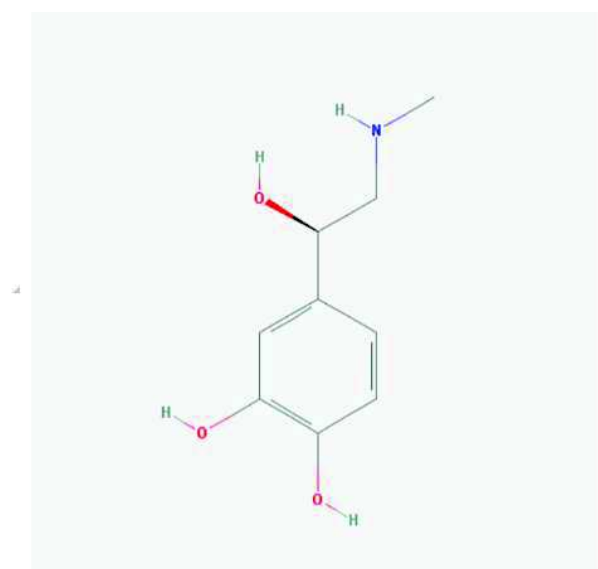
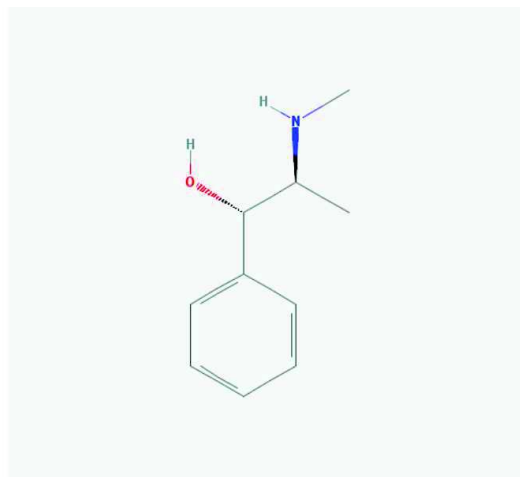


Figure 15 Structure de l'Adrénaline (84)

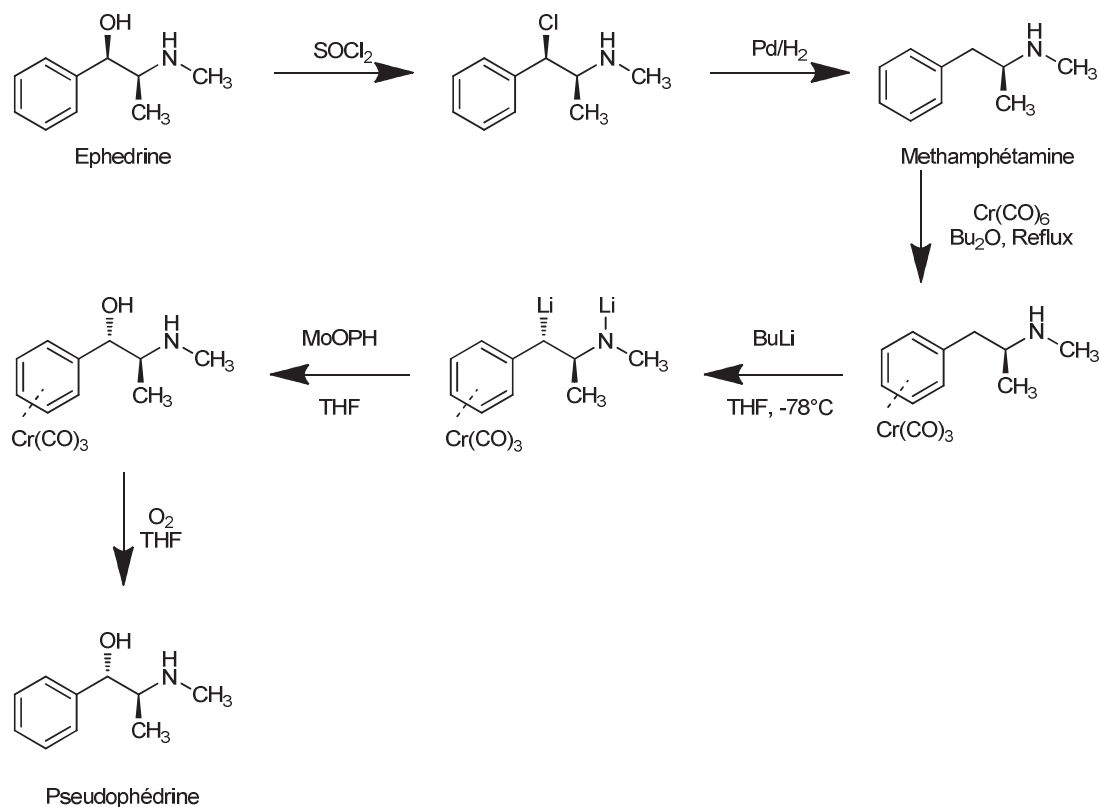
L'éphédrine (82) a une structure proche de l'épinéphrine plus connue sous le nom d'adrénaline (77).

En effet l'adrénaline (84) a la même formule que l'éphédrine ou la pseudoéphédrine avec deux fonctions hydroxyle sur le benzène.

La formule de la pseudoéphédrine (82) proche de l'adrénaline explique le mécanisme d'action similaire ainsi que les effets secondaires semblables à cette hormone (86).

1.4 Synthèse de la pseudoéphédrine à partir de l'éphédrine

Figure 16 Synthèse de la pseudoéphédrine (87)



Etapes de la synthèse de la pseudoéphédrine :

1. Réduction de la fonction alcool de l'éphédrine conduisant à la méthamphétamine
2. Formation d'un complexe avec un sel de chrome – méthode de Blagg et Davies (88).
3. Déprotonation du complexe par BuLi (89).
4. Ajout d'un OH grâce à l'oxodiperoxymolybdène(pyridine)-(hexaméthylphosphorictriamide) (89).
5. Décomplexation par exposition à l'oxygène (89).

1.5 Mécanisme d'action

La pseudoéphédrine est un médicament ayant une action sympathomimétique. De plus elle a une activité agoniste directe au niveau des récepteurs alpha et bêta-adrénergiques. Son mécanisme d'action principal est une activité indirecte sur les récepteurs adrénergiques dans lequel la pseudoéphédrine déplace la norépinéphrine des vésicules de stockage dans les neurones présynaptiques (90, 91). La norépinéphrine est plus connue sous le nom de noradrénaline.

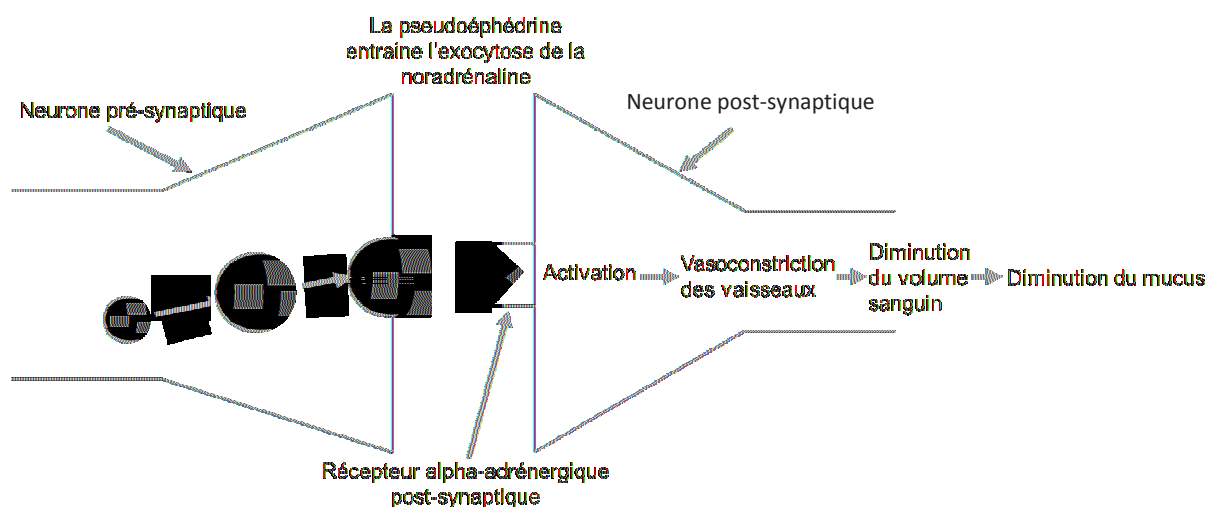
La pseudoéphédrine permet l'exocytose des vésicules de stockage de la noradrénaline située dans les neurones présynaptiques. La noradrénaline est libérée dans la synapse neuronale dans laquelle elle va activer les récepteurs alpha et bêta-adrénergiques post-synaptiques (90, 91).

La stimulation des récepteurs alpha-1 adrénergiques situés sur les vaisseaux sanguins de la muqueuse nasale entraîne une vasoconstriction, une diminution du volume sanguin. Ce mécanisme d'action permet de réduire la fluidité au niveau du nez, de la gorge et des parois sinusales, qui se traduit par une diminution de l'inflammation des membranes ainsi qu'une diminution de la production de mucus (90, 92).

La répartition des récepteurs alpha et bêta adrénergiques dans le corps humain est la suivante (93) :

- les alpha-1 sont localisés au niveau des fibres musculaire lisses, leur stimulation provoque une élévation de la tension artérielle.
- les bêta-1 sont présents au niveau cardiaque, leur stimulation permet la contraction de la fibre musculaire cardiaque.
- les bêta-2 sont localisés au niveau bronchique, leur stimulation permet la relaxation bronchique.

Figure 17 Schéma général du mécanisme d'action de la pseudoéphédrine (94)



1.6 Effets indésirables

Les effets indésirables de la pseudoéphédrine et le mesurage ont entraîné un arrêt de la publicité auprès du public depuis le 18 décembre 2017 (97).

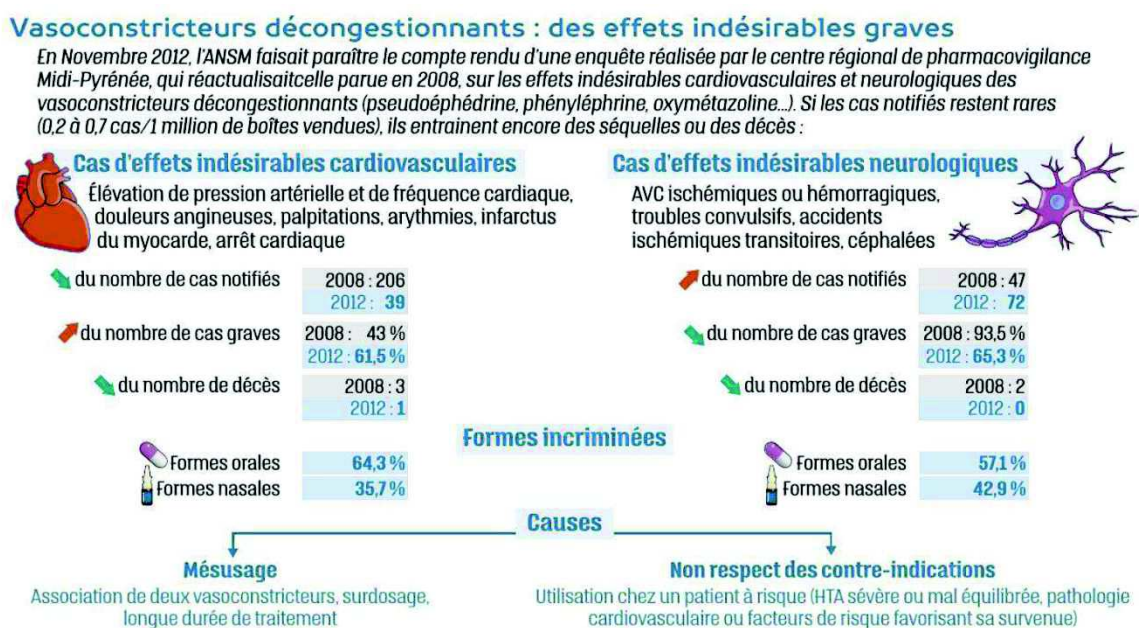
Ces effets indésirables sont rares mais la pseudoéphédrine peut entraîner (90, 92) :

- des troubles cardiaques : une hypertension artérielle, de la tachycardie, des troubles du rythme cardiaque allant jusqu'à l'infarctus du myocarde ;
- des troubles du système nerveux : des accidents vasculaires cérébraux hémorragiques, des accidents vasculaires ischémiques, des convulsions, des nausées, des céphalées ;
- des troubles psychiatriques : troubles du comportement, des hallucinations visuelles,
- de l'insomnie ;
- des troubles cutanés : sueurs, exanthème, pustules, angio-œdème
- une sécheresse buccale ;
- une mydriase pouvant engendrer un glaucome à angle fermé ;
- une rétention urinaire.

Les effets indésirables les plus graves apparaissent le plus souvent lors d'un mésusage avec surdosage (91).

L'utilisation concomitante de la pseudoéphédrine et de la caféine engendre une augmentation de survenue de symptômes psychiatriques, de troubles gastro-intestinaux et de palpitations cardiaques (96).

Figure 18 Tableau récapitulatif montrant l'évolution du nombre d'effets secondaires recensés à l'ANSM due à l'utilisation de la pseudoéphédrine en France en 2008 et 2012 (97)



1.7 Associations médicamenteuses à prendre en compte

Les associations contre-indiquées sont (90, 92) :

- pseudoéphédrine + inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) irréversible (iproniazide) : cette association entraîne une hypertension paroxystique ainsi qu'une hyperthermie pouvant être fatale. Du fait de la demi-vie longue des IMAO, cette interaction est possible 15 jours après l'arrêt de l'IMAO;
- pseudoéphédrine + sympathomimétiques alpha (étiléfrine, midodrine, naphazoline, oxymétazoline, phényléphrine, synéphrine, tetryzoline, tuaminoheptane) et/ou d'autres sympathomimétiques indirects (bupropion,

cafédrine, éphédrine, méthylphénidate, phényléphrine, théodrénaline) :
risque de vasoconstriction et/ou de crises hypertensives.

Les associations déconseillées sont (90, 92) :

- pseudoéphédrine + alcaloïde de l'ergot de seigle : cette association entraîne un risque de vasoconstriction et/ou de crises hypertensives.
- pseudoéphédrine + IMAO-A réversible : risque de vasoconstriction et/ou de crises hypertensives.

Les associations nécessitant des précautions d'emploi concernent l'administration concomitante de la pseudoéphédrine avec des anesthésiques volatils halogénés comme le desflurane, l'halothane, l'isoflurane, le méthoxyflurane, et le sévoflurane. Ces associations peuvent entraîner une poussée hypertensive peropératoire. En cas d'intervention programmée, il est préférable d'interrompre le traitement quelques jours avant l'intervention (90, 91).

1.8 Précautions d'emploi

Du fait de ses effets indésirables, il est fortement conseillé aux patients de prendre un avis médical en cas de maladies cardiovasculaires, d'hypertension artérielle, de dysthyroïdie, de psychose, de diabète, d'insuffisance rénale, d'hypertrophie de la prostate (91, 92).

La durée de prise de la pseudoéphédrine ne doit pas dépasser 5 jours. L'association de plusieurs vasoconstricteurs est contre indiquée (91, 92).

Des convulsions, des hallucinations, des troubles du comportement, des agitations, des insomnies ont été décrits plus fréquemment chez l'enfant après l'administration de vasoconstricteurs en particulier lors d'épisodes fébriles ou lors de surdosages. Cette découverte a entraîné une interdiction d'administrer de la pseudoéphédrine chez l'enfant de moins de 15 ans (91).

La pseudoéphédrine passe dans le lait maternel, Les concentrations de pseudoéphédrine dans le lait maternel sont 2 à 3 fois plus élevées que celles du plasma, qui est à l'origine d'une interdiction de l'utilisation de la pseudoéphédrine chez la femme allaitante (91).

Comme la pseudoéphédrine est un puissant vasoconstricteur, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) considère que cette molécule peut entraîner une vasoconstriction des artères utérines pouvant ainsi affecter l'afflux sanguin vers le fœtus (91). Une étude de 2009 a été réalisée sur 12 femmes enceintes de 26 à 40 semaines. Ces dernières ont ingéré une dose de 60 mg de pseudoéphédrine. Des mesures du débit sanguin de l'artère utérine, de l'aorte fœtale et de l'artère ombilicale avant l'administration, immédiatement après et à des intervalles de 15 minutes pendant les 3 premières heures après l'ingestion du médicament ont été réalisées à l'aide d'un doppler. Cette étude a montré une absence ou une diminution non significative des débits sanguins fœtal ou utérin (98). Par mesure de précaution, la pseudoéphédrine est également contre-indiquée chez la femme enceinte.

La pseudoéphédrine est aussi contre indiquée chez le parkinsonien, en cas de risque de glaucome, d'antécédents de convulsions, d'hypersensibilité à l'un des constituants (91).

1.9 La pseudoéphédrine dans le dopage.

Les effets recherchés par le sportif sont de stimuler, d'atténuer la fatigue, d'améliorer sa respiration et sa confiance en soi (77, 99).

La pseudoéphédrine permet une perte de poids de 0,9 kg/mois (96).

La pseudoéphédrine peut être utilisée comme substance dopante car elle facilite la mise en action et diminue le temps de réaction comme elle est proche chimiquement de l'amphétamine ou de l'adrénaline. De plus elle facilite la respiration au cours de l'effort par la constriction des vaisseaux sanguins des sinus(77).

La pseudoéphédrine est retrouvée sous forme inchangé dans les urines entre 43 et 96% de la dose administrée (91). Dans le cadre de la réglementation antidopage, la pseudoéphédrine est une substance à seuil. Celle-ci est interdite quand sa concentration dans l'urine dépasse 150 µg/mL(100).

La pseudoéphédrine fut inscrite sur la liste des substances interdites jusqu'en 2003. En 2004, la pseudoéphédrine a été incluse dans le programme de surveillance de l'AMA. De 2004 à 2009, le programme de surveillance a montré une augmentation marquée du nombre d'échantillons contenant des concentrations de pseudoéphédrine de plus de 75 µg/mL. Un usage excessif de cette molécule a été mise en évidence chez des sportifs. L'intérêt du détournement d'usage de la pseudoéphédrine à des fins de dopage, a également été montré dans des articles scientifiques pendant cette période. Ces constatations ont entraîné la réintroduction de la pseudoéphédrine sur la liste des produits interdits à partir du 1^{er} janvier 2010 (101).

La pseudoéphédrine présente un métabolisme hépatique chez les adultes, une fraction mineure de la pseudoéphédrine étant métabolisée dans le foie. Entre 1 et 6,2% de la dose administrée subit une N-déméthylation en un métabolite, la norpseudoéphédrine, qui puis subit transformation chimique pour donner de la cathine qui est également excrétée dans l'urine. La cathine est aussi une substance à seuil qui figure sur la liste des substances interdites en compétition au-delà d'une concentration de 5 µg/mL d'urine (77).

Exemple de sportifs contrôlés positif à la pseudoéphédrine :

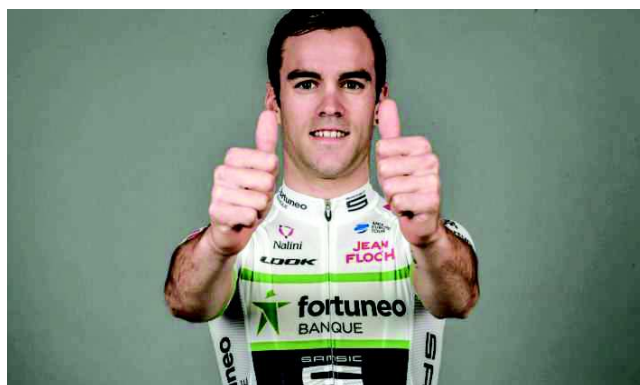
- Gary Neiwand, coureur cycliste professionnel sur piste contrôlé positif en 1997 (102).

Figure 19 : Gary Neiwand (103)



- Romain Le Roux, coureur cycliste professionnel contrôlé positif en 2016 (104).

Figure 20 : Romain Le Roux (105)



2. Etiléfrine :

2.1 Médicament contenant de l'étiléfrine

Les spécialités médicamenteuses à prescription médicale facultative disponible en France contenant de la pseudoéphédrine sont (28) :

- Effortil[®] 5 mg en comprimés,
- Effortil[®] en solution buvable en gouttes,

2.2 Indication thérapeutique

L'hypotension orthostatique est la seule indication de l'étiléfrine.

2.3 Formule

Figure 21 Etiléfrine (107)

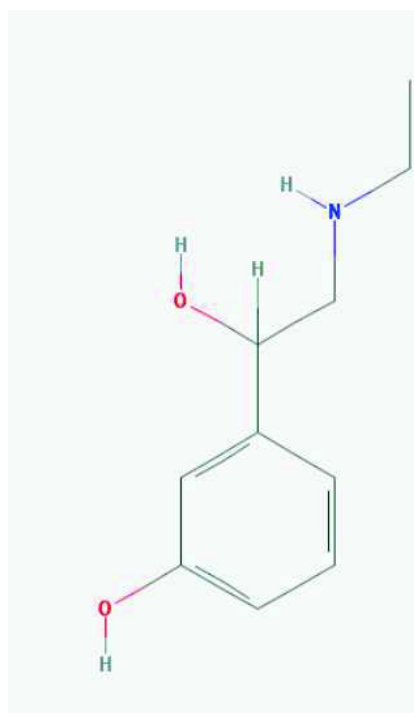
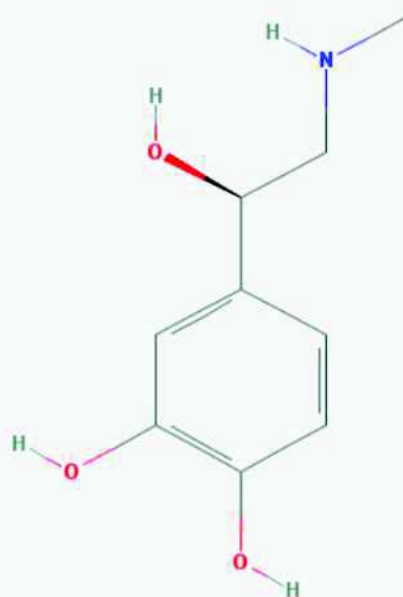


Figure 22 : Adrénaline (84)



L'étiléfrine (107) procède une formule proche de l'adrénaline (84) en effet les différences entre ces deux molécules sont :

- un groupement hydroxyle en plus sur le benzène de l'adrénaline.
- un groupement méthyle sur l'amine de l'adrénaline alors que l'étiléfrine possède un groupement éthyle sur son amine.

Du fait de sa structure proche à l'adrénaline nous pouvons en déduire des propriétés pharmacologiques analogues à celle de l'adrénaline. Cependant les propriétés pharmacologiques de l'étiléfrine recherchées dans le dopage sont beaucoup plus faibles que celle de l'adrénaline.

L'étiléfrine est une molécule de synthèse dérivée de la 3-hydroxy-phényléthanolamine.

2.4 Mécanisme d'action

L'étiléfrine est principalement un agoniste alpha-1 adrénergique mais également bêta adrénergique (108).

Les récepteurs alpha-1 sont localisés (109) :

- au niveau du système nerveux central où ils sont principalement post-synaptiques et jouent un rôle d'excitateur
- et au niveau du système nerveux périphérique où ils sont principalement présynaptiques et localisés dans les muscles lisses vasculaires et non vasculaires. Leur activation entraîne la contraction des vaisseaux sanguins, une mydriase.

Ce principe actif a une action sympathomimétique directe alpha et bêta adrénergique qui engendre une augmentation du débit cardiaque. De plus elle accroît le tonus veineux et entraîne une augmentation du volume sanguin circulant (110). Cependant, l'amélioration du service médical rendu déterminé par l'ANSM est faible (108).

Une étude de 1977 sur des rats a montré que l'étiléfrine contracte les vaisseaux sanguins dans la queue du rat par un mécanisme qui dépend en partie des nerfs sympathiques présents dans ces vaisseaux (111).

2.5 Effets indésirables

Les effets indésirables peu fréquents sont de l'anxiété, de l'insomnie, des tremblements, de l'agitation, des palpitations, des arythmies, de la tachycardie mais aussi des nausées (110).

Le résumé des caractéristiques du produit de l'Effortil® 5 mg en comprimé mentionne également (110) :

- des crises d'angor,
 - l'augmentation de la pression artérielle
 - l'hyperhidrose
 - des allergies sévères
 - un bronchospasme
 - et la possibilité de réactions allergiques sévères et d'un bronchospasme due à la présence d'un excipient à effet notoire le métabisulfite de sodium.
- (110, 112)

2.6 Contre-indications

Du fait de ces effets indésirables, les médicaments à base d'étiléfrine ne doivent pas être utilisés chez les personnes atteintes (110) :

- de pathologies cardiaques,
- d'insuffisance coronarienne
- d'hyperthyroïdie
- de phéochromocytome
- d'hypertension artérielle
- de glaucome à angle fermé
- d'hypertrophie prostatique
- et d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients

Du fait de ces contre-indications, une précaution d'emploi des médicaments contenant de l'étiléfrine est nécessaire chez les patients présentant une tachycardie, une arythmie cardiaque ou des troubles cardio-vasculaires sévères.

2.7 Associations médicamenteuses à prendre en compte

Il est contre-indiqué d'associer de l'étiléfrine avec :

- des bêta-bloquants ou des alpha-bloquants car cette association entraîne une perte d'efficacité de l'étiléfrine (110).
- des sympathomimétiques indirects comme les inhibiteurs des monoamines oxydases (MAO) (moclobémide, sélégiline, rasagiline par exemple), des inhibiteurs des catéchol-O-méthyl-transférase (COMT) (entacapone, tolcapone par exemple) car il y a un risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives (110).

Il est déconseillé d'associer de l'étiléfrine avec :

- des anesthésiques volatils halogénés pouvant entraîner des troubles du rythme ventriculaire graves (110).
- des IMAO non sélectifs, risque de crises hypertensives. Les IMAO ayant une demi-vie très longue, cette association est à prendre en compte même 15 jours après l'arrêt de ce dernier (110).
- des alcaloïdes de l'ergot de seigle, dopaminergiques ou vasoconstricteurs, il y a également un risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives (110).

2.8 L'étiléfrine dans le dopage

L'étiléfrine est utilisée dans le dopage pour ses propriétés stimulantes, elle permet de devenir plus énergique, plus tonique.

L'absorption de l'étiléfrine par voie orale est rapide, le pic plasmatique est atteint 20 minutes après ingestion. L'étiléfrine est retrouvée principalement par les analyses d'urine, en effet son excrétion est essentiellement urinaire sous forme de métabolites inactifs et d'étiléfrine inchangée. Sa demi-vie d'élimination plasmatique est aux alentours de 2 heures. La clairance plasmatique est d'environ 1400 mL/minute. Ce produit disparaît totalement des urines en 48 heures (110).

Ces propriétés pharmacocinétiques engendrent une difficulté à la détection lors de contrôles antidopage.

L'étiléfrine fait partie des substances interdites en compétition. (voir liste 2018).

Par exemple, Mariano Puerto tennisman professionnel a été contrôlé positif à l'étiléfrine lors de la finale homme à Roland Garros en 2005 (113).

Figure 23 : Mariano Puerto et Rafael Nadal lors de la finale de Roland Garros en 2005 (114).



3. Heptaminol

3.1 Médicaments contenant de l'heptaminol

Les médicaments contenant de l'heptaminol à prescription facultative disponible en France sont :

- AMPECYCLAL 300 mg[®] en gélules
- HEPT A MYL 30,5%[®] solution buvable en gouttes
- HEPT A MYL 187,8 mg[®] en comprimés
- GINKOR FORT[®] associé à de la troxérutine et du ginkgo biloba

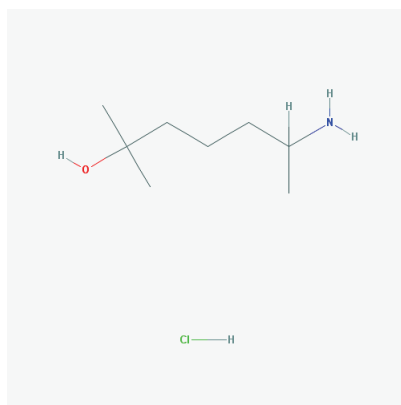
3.2 Indication thérapeutique

L'indication principale de l'heptaminol est le traitement de l'hypotension orthostatique, l'insuffisance veino-lymphatique, des signes fonctionnels liés à la crise hémorroïdaire, des métrorragies induites par le port d'un dispositif intra-utérin après bilan étiologique (115, 116).

L'heptaminol a arrêté ou retardé le déclin progressif de la tension qui caractérise le phénomène de fatigue dans la fibre musculaire de contraction isolée de grenouille (117).

3.3 Formule chimique

Figure 24 : Formule de l'heptaminol (118)



Le 6-Amino-2-méthyl-2-heptanol hydrochloride est le nom scientifique de l'heptaminol (39).

3.4 Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action de l'heptaminol n'est pas très bien élucidé. Plusieurs études ont cherché à l'élucider.

Les études ont débuté en 1951 par Auguste Loubatières qui a décrit sur une préparation ischémique une action inotrope de l'heptaminol (119).

Une étude publiée le 16 août 1962 réalisée par J. Garrett, W. Osswald et M. Goncalves Moreira montre que l'activité de l'heptaminol peut être entièrement attribuée à une action sympathomimétique indirecte de type tyramine, probablement due à la libération d'amines catéchol endogènes. De plus les résultats de cette étude montrent que l'heptaminol a des propriétés pharmacologiques, qui semblent dépendre d'une activation des récepteurs adrénergiques (120).

En 1976, Grobecker et Grobecker, ont réalisé une étude chez différents animaux :

- chez les chats, l'heptaminol a provoqué des effets hypertenseurs et dose-dépendants accompagnés de tachycardie et de contractions de la membrane nictitante. Cependant, par rapport à la tyramine, l'heptaminol était 100 fois moins efficace dans l'augmentation de la pression sanguine et 10 fois moins efficace dans l'induction des contractions de la membrane nictitante.
- chez les rats, l'effet hypertenseur de l'heptaminol était également plus faible mais d'action plus longue par rapport à l'effet induit par la tyramine. Il a été découvert que des injections répétées d'heptaminol réduisaient de 20 à 40% la teneur en noradrénaline du cœur chez le rat.
- chez les bovins, plus particulièrement sur des granules de chromaffine bovine isolés, ces granules sous l'influence de l'heptaminol ont plus libéré des catécholamines spontanément à hauteur de 30% par rapport à une stimulation physiologique.

Ces résultats ont permis de supposer que l'heptaminol exerce son action pharmacologique en interférant avec la libération et l'absorption de la norépinéphrine ou noradrénaline (121).

Une étude de 1989 réalisé par le laboratoire de biophysique de Tours indique que l'heptaminol est un stimulant cardiaque avec des actions inotropes majoritairement positives (122).

Une étude publiée le 4 juillet 1991 réalisée sur des grenouilles confirme les actions inotropes positives de l'heptaminol. Cette étude a permis de découvrir que le mécanisme d'action de l'heptaminol passerait par la stimulation du système d'échange Na^+/H^+ qui entrainerait une alcalinisation interne à l'origine de ces actions inotropes positives. De plus cette étude a montré que l'heptaminol n'a pas d'action sur les récepteurs sodium, potassium, calcium voltage dépendant (117).

Jean Pierre de Mondenard, médecin du sport, notamment médecin chef du Tour de France de 1973 à 1975, de Paris-Roubaix, et d'autres grandes épreuves cyclistes internationales (123) indique que l'heptaminol permet d'augmenter la force de la systole de 50 à 400%, le tonus diastolique, le débit cardiaque et le débit coronaire de 75 à 230%. Il complète et renforce l'action des digitaliques. Il permet également de favoriser la récupération musculaire, il stimule le cerveau. Il est également diurétique (124).

L'heptaminol stimule le retour du sang veineux vers le cœur droit (125).

3.5 Contre-indications et mises en garde spéciales

Il est contre-indiqué d'utiliser de l'heptaminol en cas (115, 125) :

- d'hyperthyroïdie
- d'allaitement
- d'hypertension artérielle mal équilibrée
- de prise d'IMAO à cause du risque de survenue de poussées hypertensives.

3.6 Effets indésirables

Les effets indésirables sont normalement sans grave conséquence et exceptionnels. Ils sont le plus souvent d'ordre digestif comme des gastralgies ou des nausées. Cependant l'heptaminol peut augmenter la tension artérielle du fait de ses propriétés vasoconstrictrices (115, 126).

Une étude de 1961 montre que l'heptaminol produit également une augmentation de la contraction cardiaque, de la membrane nictitante et des vésicules séminales, une mydriase, une inhibition de la motilité intestinale. L'électrocardiogramme réalisé après l'ingestion d'heptaminol a montré une bradycardie, un décalage du segment ST, une augmentation de l'amplitude de l'onde P, des ondes H, I et J. Ces résultats sont attribués soit à une augmentation de la force de contraction systolique soit à une diminution de la résistance périphérique (120).

Une précaution particulière est tout à fait nécessaire à l'utilisation du Ginkor Fort. En effet le ginkgo biloba et le mélilot contenus dans ce médicament potentialisent l'action des anticoagulants (126).

Il peut également provoquer des bouffées de chaleur (124).

3.7 Propriétés pharmacocinétiques

De l'heptaminol a été marqué au carbone 14 dans une étude afin de déterminer ses propriétés pharmacocinétiques chez le rat. Elle a montré une élimination de l'heptaminol « radioactif » par le rein à hauteur de 68%, 4 heures après l'injection par voie intraveineuse. L'élimination biliaire et fécale représentait moins de 1% de la radioactivité administrée. L'heptaminol a été métabolisé en métabolite hydroxylé, le 6-amino-2-méthyl-1,2-heptanediol, qui a été excrété non conjugué dans l'urine (127).

3.8 L'heptaminol dans le sport

L'heptaminol est inscrit sur la liste de substances interdites par l'UCI en 1967, puis sur la liste du CIO en 1968 et sur la liste de l'AMA à partir de 2004 (124).

L'heptaminol est utilisé dans le dopage afin de diminuer la fatigue musculaire, neuromusculaire, pour masquer les anabolisants, pour augmenter la vascularisation du myocarde et pour améliorer l'oxygénation musculaire (124).

Exemple de sportifs contrôlés positifs à l'heptaminol

- Loic Herbreteau, coureur cycliste amateur, contrôlé positif en 2006 ;
- Dimitriy Fofonov, coureur cycliste professionnel, contrôlé positif lors de la 18ème étape du Tour de France 2008 afin de soigner des crampes et des hémorroïdes (128) ;

Figure 25 : Dimitriy Fofonoc lors du critérium du Dauphiné Libéré le 15/06/2008 (129)



- Frédérick Bousquet nageur professionnel, contrôlé positif à l'heptaminol le 13 juin 2010 avant le meeting de Canet-en-Roussillon.

- Figure 26 : Frédéric Bousquet (130)



- Sylvain Georges, coureur cycliste professionnel, contrôlé positif lors de la 7eme étape du Giro en 2013 « afin de favoriser le drainage de mes jambes » (131).

Figure 27 : Sylvain Georges lors de la présentation des Quatre Jours de Dunkerque 2011 (132)



4. Le cas de la caféine

4.1 Généralités

Figure 28 Formule de la Caféine (133)

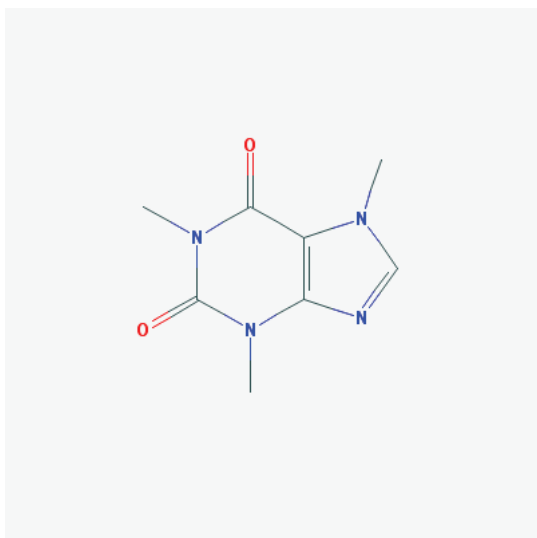
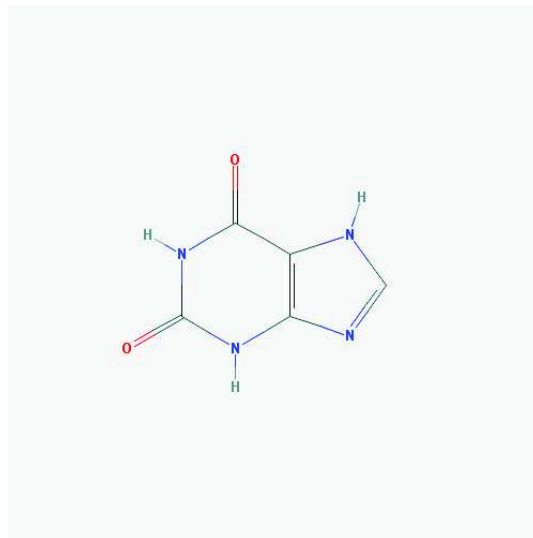


Figure 29 Formule de la Xanthine (134)



Le 1,3,7-triméthylxanthine ou méthylthéobromine (135) plus connu sous le nom caféine fait partie de la famille des méthyxanthines de même que la théophylline et la théobromine. Ces molécules ont le même squelette commun, la xanthine ou dioc-2,6-purine. (136)

Elle se trouve à l'état naturelle dans les graines de caféier (1 à 2%), de cacaoyer (0,1 à 0,4%), de théier (2 à 4%), maté (0,3 à 1,7%), guarana (2 à 4,5 %) et de kola (1 à 3%). (136)

La caféine ne fait plus partie de la liste des interdictions même si elle est retrouvée dans les urines à une concentration supérieure à 12 µg/ml. (137)

L'AMA élabore chaque année un programme de surveillance pour des molécules qui ne font pas partie de la liste des interdictions mais dont elle veut déterminer la prévalence d'usage dans le sport. L'AMA a inclus la caféine dans ce programme. La caféine est recherchée lors des contrôles antidopage. (138)

Les propriétés de la caféine recherchées par le sportif sont la diminution du seuil d'épuisement, l'augmentation de la capacité d'exercice physique aérobie et ces propriétés lipolytiques. (139)

Cependant la caféine a de nombreux effets secondaires si elle est consommée à forte dose. Elle peut provoquer des céphalées, nausées, palpitations cardiaques, augmentation de la tension artérielle, de la fréquence cardiaque, tremblements, diarrhée. (140)

La caféine accélère l'absorption du paracétamol et de l'aspirine, ce qui entraîne une diminution de la durée d'action de ces antalgiques. (137)

Chez les gros consommateurs de café, la caféine est considérée comme une drogue douce. Comme toute drogue, elle entraîne une augmentation de libération de dopamine dans le noyau accumbens, ce qui contribue à entretenir une dépendance physique. Les symptômes de sevrage sont divers, maux de tête, somnolences et nausées. Ces symptômes surviennent en général une à deux jours après le sevrage. (141)

4.2 Comparaison de la teneur en caféine selon la boisson

Figure 30 : Comparaison de la teneur en caféine selon la boisson (142,143)

Comparaison de teneur en caféine selon la boisson	
Type de boisson	teneur en caféine en mg
tasse de robusta	200 à 250
Mug de café (240 ml)	130
tasse de café en dosette	100
tasse de café lyophilisé	90
cannette de Red Bull	85
Mug de thé (240 ml)	60
cannette de Coca-Cola ®	35 à 45
tasse de chocolat	10 à 40
tasse de café décafeiné	2 à 10

4.3 Mécanisme d'action de la caféine

La caféine traverse la barrière hémato-encéphalique. C'est un antagoniste des récepteurs à l'adénosine situé sur des neurones post-synaptique. Elle se fixe principalement sur le récepteur A2a de l'adénosine (144) ce qui engendre une diminution de l'activité de l'adénosine.

L'adénosine a pour rôle d'entraîner une diminution de l'activité nerveuse et de faciliter le sommeil. L'adénosine est l'hormone de protection du cerveau en cas de stress (anoxie, ischémie). La caféine enlève l'inhibition de cette hormone. La caféine est un antagoniste de l'adénosine permettant d'entraîner l'activation des neurones post-synaptiques. (145)

La caféine entraîne une augmentation de la libération d'adrénaline par la médullo-surrénale. L'adrénaline a un effet chronotrope positif, inotrope positif, augmente la pression artérielle, l'apport de sang aux muscles, libération de glucose et néoglucogénèse. La caféine stimule le système nerveux sympathique. (146)

L'augmentation de la libération d'adrénaline explique les effets de la caféine.

Figure 31 Schéma d'une transmission synaptique en absence de caféine (145)

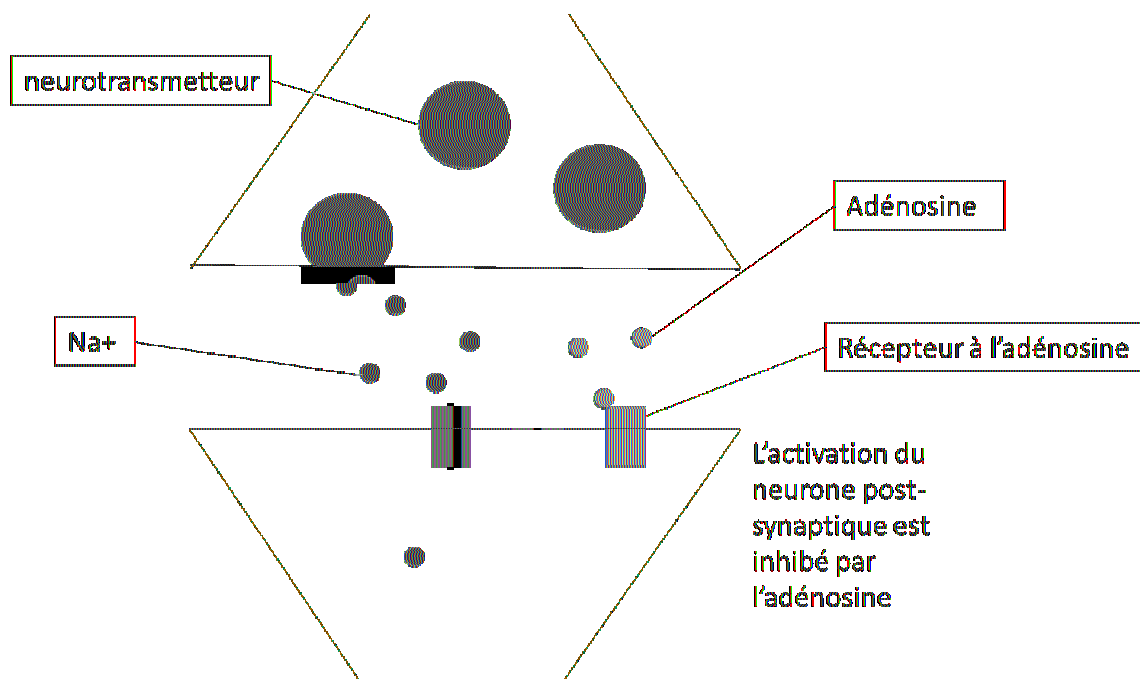
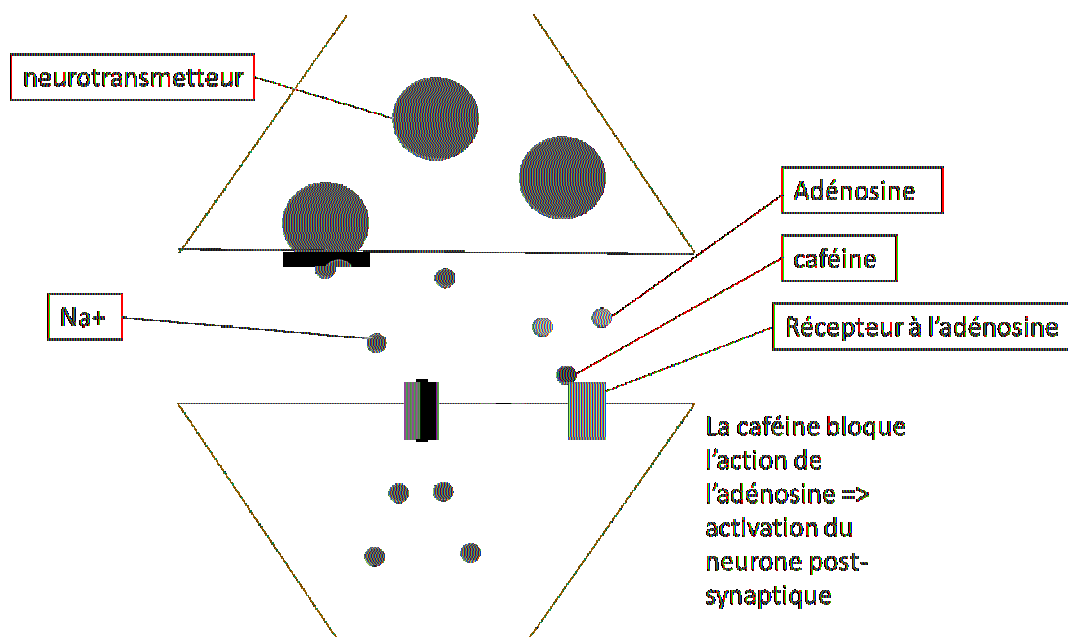


Figure 32 Schéma d'une transmission synaptique sous l'effet de la caféine (145)



- Action lipolytique

Les mécanismes d'action lipolytique de la caféine sont expliqués par une :

- Activation de la lipolyse dans les adipocytes. En effet la caféine est un inhibiteur compétitif des récepteurs A1 à l'adénosine augmentant l'activité de l'adénylate-cyclase. Cette enzyme transforme l'ATP en AMP cyclique. La caféine entraîne donc une diminution de l'AMPc qui va engendrer une activation de la lipase hormonosensible. La lipase hormonosensible permet une dégradation des triglycérides en acides gras. (4, 147)
- Inhibition de la lipogenèse, par l'inhibition de la lipoprotéine lipase. C'est une enzyme qui permet la synthèse de triglycériques à partir d'acides gras. (136, 148)
- Inhibition du transport du glucose par l'inhibition de l'action de l'insuline, réduisant ainsi son stockage sous forme de graisses. (136, 149)

4.4 La pharmacocinétique de la caféine

La caféine est totalement absorbée par le tube digestif (99% d'entre eux étant absorbés dans les 45 minutes suivant l'ingestion), les concentrations plasmatiques maximales surviennent entre 15 et 20 minutes après l'ingestion. (149, 151)

La caféine est métabolisée par le cytochrome P450 1A2 à 75-80% (150) en :

- Paraxanthine (70 à 80%), 1,7-diméthylxanthine action lipolytique qui entraîne une libération du glycérol et des acides gras qui engendre une source d'énergie pour le muscle (150)
- Théobromine (15%), action vasodilatatrice, cardio-stimulatrice, et diurétique (150)
- Théophylline (5%), 1,3-diméthylxanthine actions bronchodilatatrices par action des muscles lisses. Elle a été utilisée dans l'asthme (150, 152)

La caféine est éliminée par les urines donnant ainsi une caféinurie. Son élimination se fait par une cinétique de premier ordre et a une demi-vie de 2,5 à 4,5 heures. (150, 151)

Cependant, la caféinurie est influencée par l'intensité de l'effort. Plus l'effort est important, moins la filtration glomérulaire est importante. Ce phénomène entraîne une diminution de la caféinurie lors de l'effort physique. (150)

5. Le dopage accidentel avec les compléments alimentaires

5.1 Définition

La directive 2002/46/CE du Parlement européen a défini la notion de complément alimentaire par des « aliments dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés ». (153)

Cette définition a été transposée en droit français par le décret n°2006-352 du 20 mars 2006. (154)

5.2 Consommateurs des compléments alimentaires

Une enquête dénommée Comportement et Consommations Alimentaires des Français 2004 (CCAF 2004) a été réalisée par le CREDOC entre 2002 et 2003 sur environ 3000 personnes. Elle a montré que 11,2% des adultes consomment des compléments alimentaires. (155)

Cette enquête montre la répartition de la durée de prise de compléments :

- 23,5% en consomme de façon irrégulière
- 29,4% font des cures de 1 à 2 semaines
- 15,7 % durant 3 semaines
- 12,4% plus de 3 semaines
- 19% en permanence

Une étude Individuelle Nationale sur les Consommations Alimentaires 2 (INCA 2) réalisée par l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) entre 2006 et 2007 a démontré que 20% des adultes ont consommé des compléments alimentaires au moins une fois dans l'année. Les femmes consomment deux fois plus de compléments alimentaires que les hommes comme le montre le tableau suivant (156).

Figure 33 : Prévalences de consommation de compléments alimentaires sur les 12 derniers mois selon le sexe et l'âge, chez les adultes de 18-79 ans (156)

tranche d'âge	Hommes	Femmes	ensemble
18-34 ans	16,7%	26,4%	21,8%
35-54 ans	11,4%	27,7%	20,4%
55-79 ans	10,2%	24,8%	16,9%
Total	12,6%	26,5%	19,7%

Concernant les enfants, cette étude justifie que 10 % des enfants ont consommé un complément alimentaire ou des vitamines et minéraux sous forme médicamenteuse. Contrairement aux adultes, la consommation est similaire entre filles et garçons. (156)

Figure 34 : Prévalences de consommation de compléments alimentaires sur les 12 derniers mois selon le sexe et l'âge, chez les enfants de 3-17 ans (156)

tranche d'âge	Garçons	Filles	ensemble
3-10 ans	10,5%	12,2%	11,3%
11-14 ans	11,5%	11,9%	11,7%
15-17 ans	13,1%	10,5%	11,8%
Total	11,2%	11,7%	11,5%

La prévalence de consommation de compléments alimentaires augmente avec le niveau d'éducation.

L'étude CCAF 2004 réalisé entre 2002 et 2003 montrait que 11,9% des adultes consommaient des compléments alimentaires alors que l'étude INCA2 réalisée en 2006 et 2007 montre que 20% des adultes en consomment. Nous pouvons en conclure que le marché des compléments alimentaire est en pleine expansion.

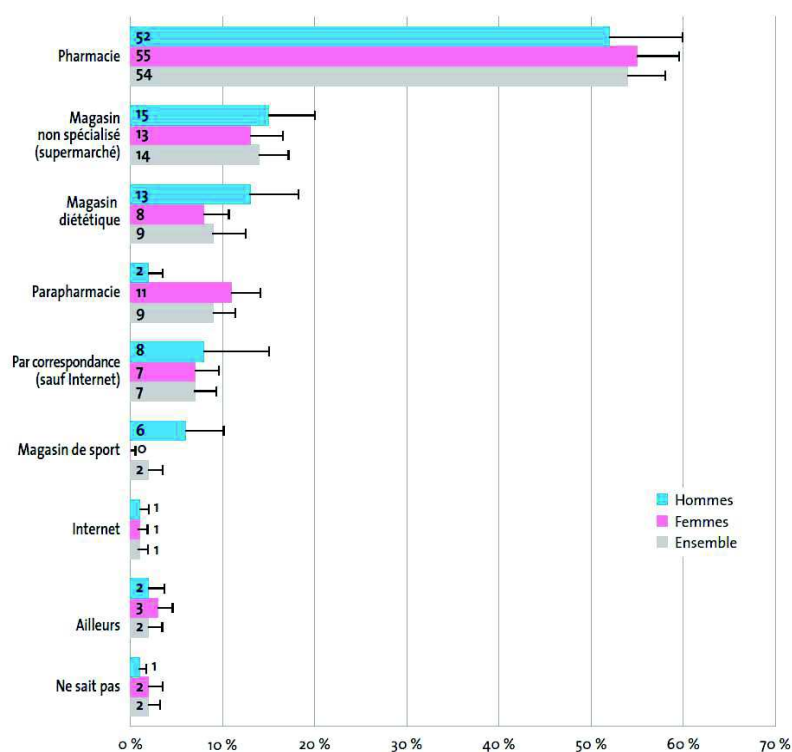
Chez les sportifs, la consommation des compléments alimentaires explose comme le montre une étude réalisée entre 2004 et 2006, par l'association internationale des fédérations d'athlétismes (IAAF) sur 310 athlètes professionnels, a montré que 85% d'entre eux avaient consommé des compléments alimentaires. (157)

La consommation de compléments alimentaires a lieu après un conseil d'un professionnel de santé chez 58% des femmes, 47% des hommes et chez 70% des enfants. (156)

Cette étude a également décrit les lieux d'achats des compléments alimentaires. La majorité des achats de compléments alimentaires se fait en pharmacie (54%), Les supermarchés et les magasins diététiques ont également une part non négligeable des achats à hauteur de 14% et de 9% respectivement. (156)

Ce tableau montre que l'achat sur internet reste très rare 1%, cependant nous pouvons penser que cette part d'achats a augmenté depuis 2006 avec la forte croissance du e-commerce.

Figure 35 : Lieux d'achat des compléments alimentaires consommés par les adultes de 18-79 ans en 2006 (156)



5.3Précaution d'emploi des compléments alimentaires

Des précautions d'emplois pour les compléments alimentaires sont prodiguées par l'Anses. (158)

L'agence déconseille la consommation de compléments :

- aux enfants et adolescents
- aux femmes enceintes ou allaitantes
- aux personnes ayant des antécédents cardiaques
- aux insuffisants rénaux.

Il est déconseillé de consommer des prises prolongées, répétées ou multiples de compléments alimentaires au cours de l'année sans vous entourer des conseils d'un professionnel de santé. Et il est recommandé de signaler à un professionnel de santé tout effet indésirable. (158)

Cas de l'utilisation excessive de protéines chez le sportif :

Les protéines sont transformées en urée. L'urée est ensuite éliminée par les reins. Une utilisation excessive de protéine entraîne une surcharge de travail du rein et peut engendrer une insuffisance rénale. Une accumulation d'urée apparaît dans le sang, ceci peut entraîner l'apparition d'effets secondaires comme des nausées, une perte d'appétit et un dégoût pour certains aliments riches en protéines comme la viande, le poissons, les œufs et le fromage. (159)

5.4Norme NF V 94-001

Depuis le 14 juin 2012, l'association française de normalisation (AFNOR) a créé une nouvelle norme NF V 94-001 pour les compléments alimentaires et autres denrées alimentaires destinés aux sportifs. Cette norme leur permet de garantir l'absence de substances dopantes dans les compléments et les denrées alimentaires. (138)

La commission médicale du CNOSF incite fortement le sportif à ne consommer que des produits détenant cette mention. (138)

En cas de doute, les sportifs peuvent s'adresser à :

- leur pharmacien
- Antenne Médicale de Prévention du Dopage
- Numéro vert écoute dopage

5.5 Etats de lieu des compléments alimentaires infecté par des produits dopants

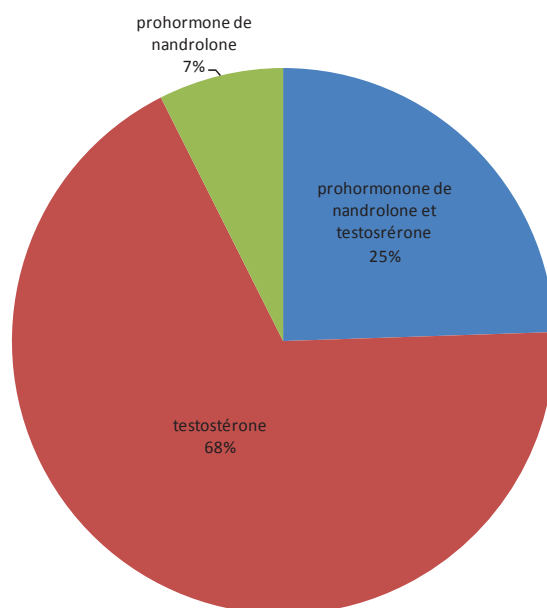
Entre 2000 et 2001, une étude effectuée par le laboratoire antidopage de Cologne à la demande du CIO a permis l'analyse de 634 suppléments nutritionnels achetés dans 13 pays différents. Cette étude a permis de démontrer la présence de substances dopantes dans 94 échantillons, soit 15 % pouvant ainsi entraîner un contrôle antidopage positif. En France, la vente de compléments alimentaires adultérés représenterait 6,7%. (160)

Figure 36 : Répartition des compléments alimentaires contaminés en fonction des pays (160)

Pays	Nombre de produits contrôlés	Nombre de produits positif	Pourcentage de positif
Pays-Bas	31	8	25,8%
Australie	22	5	22,7%
Royaume-Uni	37	7	18,9%
USA	240	45	18,8%
Italie	35	5	14,3%
Espagne	29	4	13,8%
Allemagne	129	15	11,6%
Belgique	30	2	6,7%
France	30	2	6,7%
Norvège	30	1	3,3%
Suisse	13	-	-
Suède	6	-	-
Hongrie	2	-	-
Total	634	94	14,8%

Cette étude a permis de démontrer que les compléments alimentaires étaient le plus souvent contaminés par la testostérone comme le montre le diagramme suivant.

Figure 37 : Diagramme circulaire montrant la répartition des molécules qui contaminent les échantillons (160)



En 2003, une étude fondée sur les 58 compléments alimentaires analysés a montré que 25% contenaient de faibles niveaux de stéroïdes contaminants et 11% étaient contaminés par des stimulants. (161)

En 2010, un laboratoire indépendant (ConsumerLab®) a analysé 24 de compléments protéiques différents, 31% des produits ne respectaient pas les normes de sécurité. (161)

Les compléments alimentaires contaminés par des substances dopantes sont généralement fabriqués dans les pays où la législation sur les produits dopants est moins stricte. (160)

La direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) réalise des contrôles avant la mise sur le marché des compléments alimentaires, 12% des compléments alimentaires n'ont pas obtenu d'AMM en 2014. (162)

En 2017, le taux de non-conformité des compléments alimentaire a atteint 40%. (163)

6. L'e-commerce, un nouveau risque de dopage accidentel ?

L'Institut International de Recherche Anti-Contrefaçon De Médicaments a identifié les facteurs qui engendrent la fabrication et la vente de compléments alimentaires et médicaments falsifiés (164) :

- un trafic extrêmement lucratif, la contrefaçon d'un médicament peut rapporter 500.000 dollars pour un investissement de 1000 dollars (source FIM)
- des risques pénaux trop faibles. Les risques pénaux sont inférieurs à ceux pour trafic de drogue (Lewis Kontnick 'Reconnaissance International', firme américaine de consultants)
- l'absence d'une autorité et d'un consensus transnationaux
- des systèmes de couverture sociale déficients. Les personnes ayant peu de revenus vont essayer de se procurer leurs médicaments à moindre coût, cependant, le consommateur prend des risques inconsidérés pour sa santé.
- une grande porosité des frontières, la mondialisation du commerce engendre une très grande difficulté de contrôles douaniers. En 2010, 69% des articles interceptés dans le trafic postal était des médicaments
- l'anonymat d'internet,
- chaînes d'approvisionnements vulnérables dans les pays en développement.
 - o Deux enquêtes ont révélé que 30 à 39% des médicaments du Kenya étaient contrefaits.
- 1 médicament sur 2 acheté sur internet est falsifié et 96% des pharmacies en ligne sont des plateformes illicites
- possibilités d'importations parallèles, au nom de la libre circulation des marchandises, certains pays autorisent l'importation parallèle de médicaments
- un manque de sensibilisation d'information des populations
- manque de moyens et de formation des acteurs de terrains
- corruption

- traçabilité et authentification des médicaments insuffisantes, il faut continuer de développer le code Datamatrix sur chaque boîte qui contient le numéro de lot et la date de péremption.
- pénurie de médicaments et prix trop élevés dans les pays émergents.

De plus, l'achat en e-commerce ne permet pas un contrôle des compléments alimentaires par un professionnel de santé, le conseil et la prévention sont inexistantes. Des vendeurs peu scrupuleux vont ajouter des substances dopantes comme des stéroïdes afin d'augmenter l'efficacité de leurs produits, ce qui va inciter le consommateur à racheter leurs compléments comme le mentionne Patrick Magaloff, président de la fondation Sport Santé au sein du Comité national olympique (165).

L'étude réalisée par Pfizer® indique que le nombre de médicaments contrefaits explose en Europe. En 2005 il y avait 500.000 médicaments contrefaits, en 2007 le nombre passe à 4 millions. (166, 167).

L'étude « Cracking Counterfeit Europe » réalisée entre le 27 octobre et le 8 novembre 2009 initiée par Pfizer dans 14 pays européens estime à plus de 10,5 milliards d'euros par an le chiffre d'affaire des faux médicaments en Europe. En France, ce marché est évalué à 1 milliard d'euros (166).

Et le chiffre d'affaire des faux médicaments dans le monde est estimé à environ 200 milliards de dollars (168).

L'organisation mondiale de la santé (OMS) indique que la consommation de faux médicaments entraînerait 700.000 morts par an (168).

Nous pouvons facilement imaginer ce parallèle avec les compléments alimentaires contaminés. Ce paragraphe justifie l'achat de médicaments et de compléments alimentaires dans les officines traditionnelles et l'évitement de ce type d'achat sur le net.

CONCLUSION

Cette thèse a permis de démontrer l'importance du rôle du pharmacien dans le conseil de médicaments à prescription médicale facultative chez le sportif amateur et professionnel.

En effet la pseudoéphédrine, l'étiléfrine, l'heptaminol ainsi que la caféine ne sont pas considérés en règle générale par le grand public comme des produits pouvant positiver un contrôle antidopage.

De plus, le pharmacien doit s'assurer que les compléments alimentaires consommés par le sportif bénéficient de la norme NF V 94-001. Cette norme garantit l'absence de substances dopantes.

Et pour finir le pharmacien doit mettre en garde le patient contre la consommation de compléments alimentaires et de médicaments achetés sur internet.

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DE L'EUROPE ET DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

Décret n° 2018-6 du 4 janvier 2018 portant publication de l'amendement à l'annexe I de la convention internationale contre le dopage dans le sport, adopté à Paris le 15 novembre 2017 (1)

NOR : EAEJ1735955D

Le Président de la République,

Sur le rapport du Premier ministre et du ministre de l'Europe et des affaires étrangères,

Vu la Constitution, notamment ses articles 52 à 55 ;

Vu le décret n° 53-192 du 14 mars 1953 modifié relatif à la ratification et à la publication des engagements internationaux souscrits par la France ;

Vu le décret n° 2007-503 du 2 avril 2007 portant publication de la convention internationale contre le dopage dans le sport (ensemble deux annexes), adoptée à Paris le 19 octobre 2005 ;

Vu le décret n° 2009-93 du 26 janvier 2009 portant publication de l'amendement à l'annexe de la convention contre le dopage, adopté le 13 novembre 2008 à Strasbourg, et à l'annexe I de la convention internationale contre le dopage dans le sport, adopté à Paris le 17 novembre 2008 ;

Vu le décret n° 2010-134 du 10 février 2010 portant publication de l'amendement à l'annexe de la convention contre le dopage, adopté le 18 novembre 2009 à Strasbourg, et à l'annexe I de la convention internationale contre le dopage dans le sport, adopté à Paris le 28 octobre 2009 ;

Vu le décret n° 2010-1578 du 16 décembre 2010 portant publication de l'amendement à l'annexe de la convention contre le dopage, adopté les 8 et 9 novembre 2009 à Strasbourg, et à l'annexe I de la convention internationale contre le dopage dans le sport, adopté à Paris le 17 novembre 2010 ;

Vu le décret n° 2011-1947 du 23 décembre 2011 portant publication de l'amendement à l'annexe de la convention contre le dopage, adopté le 7 novembre 2011 à Strasbourg, et à l'annexe I de la convention internationale contre le dopage dans le sport, adopté le 14 novembre 2011 à Paris ;

Vu le décret n° 2012-1426 du 19 décembre 2012 portant publication de l'amendement à l'annexe de la convention contre le dopage, adopté à Paris le 13 novembre 2012, et à l'annexe I de la convention internationale contre le dopage dans le sport, adopté à Paris le 12 novembre 2012 ;

Vu le décret n° 2013-1286 du 27 décembre 2013 portant publication de l'amendement à l'annexe de la convention contre le dopage, adopté à Strasbourg le 14 novembre 2013, et à l'annexe I de la convention internationale contre le dopage dans le sport, adopté à Paris le 11 novembre 2013 ;

Vu le décret n° 2014-1005 du 4 septembre 2014 portant publication de la liste 2014 des substances et méthodes interdites dans le sport (version 2, adoptée le 1^{er} juillet 2014) ;

Vu le décret n° 2014-1556 du 22 décembre 2014 portant publication de l'amendement à l'annexe I de la convention internationale contre le dopage dans le sport, adopté à Paris le 17 novembre 2014 ;

Vu le décret n° 2015-1684 du 16 décembre 2015 portant publication de l'amendement à l'annexe I de la convention internationale contre le dopage dans le sport, adopté à Paris le 6 novembre 2015 ;

Vu le décret n° 2016-1923 du 19 décembre 2016 portant publication de l'amendement à l'annexe I de la convention internationale contre le dopage dans le sport, adopté à Paris le 29 novembre 2016,

Décérte :

Art. 1^{er}. – L'amendement à l'annexe I de la convention internationale contre le dopage dans le sport, adopté à Paris le 15 novembre 2017, sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Art. 2. – Le Premier ministre et le ministre de l'Europe et des affaires étrangères sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent décret, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait le 4 janvier 2018.

EMMANUEL MACRON

Par le Président de la République :

Le Premier ministre,
EDOUARD PHILIPPE

*Le ministre de l'Europe
et des affaires étrangères,*
JEAN-YVES LE DRIAN

(1) Entrée en vigueur : 1^{er} janvier 2018.

ANNEXE

AMENDEMENT

À L'ANNEXE I DE LA CONVENTION INTERNATIONALE
CONTRE LE DOPAGE DANS LE SPORT, ADOPTÉ À PARIS LE 15 NOVEMBRE 2017

CODE MONDIAL ANTIDOPAGE

LISTE DES INTERDICTIONS 2018 – STANDARD INTERNATIONAL

Entrée en vigueur le 1^{er} janvier 2018

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.

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 médicaments discontinués, médicaments à façon, substances approuvées seulement pour usage vétérinaire) est interdite en permanence.

S1. AGENTS ANABOLISANTS

Les agents anabolisants sont interdits.

1. Stéroïdes anabolisants androgènes (SAA)

a. SAA exogènes*, incluant :

1-androstènediol (5 α -androst-1-ène-3 β ,17 β -diol) ;

1-androstènedione (5 α -androst-1-ène-3,17-dione) ;

1-androstérone (3 α -hydroxy-5 α -androst-1-ène-17-one) ;

1-testostérone (17 β -hydroxy-5 α -androst-1-ène-3-one) ;

4-hydroxytestostérone (4,17 β -dihydroxyandrost-4-ène-3-one) ;

bolandiol (estr-4-ène-3 β ,17 β -diol) ;

bolastérone ;

calustérone ;

clostébol ;

danazol ([1,2]oxazolo[4',5':2,3]prégna-4-ène-20-yn-17 α -ol) ;

déhydrochlorméthyltestostérone (4-chloro-17 β -hydroxy-17 α -méthylandrosta-1,4-diène-3-one) ;

désoxyméthyltestostérone (17 α -méthyl-5 α -androst-2-ène-17 β -ol) ;

drostanolone ;

éthylestrénol (19-norprégna-4-ène-17 α -ol) ;

fluoxymestérone ;

formébolone ;

furazabol (17 α -méthyl[1,2,5]oxadiazolo[3',4':2,3]-5 α -androstane-17 β -ol) ;

gestrinone ;

mestanolone ;
 mestérolone ;
 métandiénone (17 β -hydroxy-17 α -méthylandrosta-1,4-diène-3-one) ;
 méténolone ;
 méthandriol ;
 méthastérone (17 β -hydroxy-2 α ,17 α -diméthyl-5 α -androstane-3-one) ;
 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) ;
 méthylnor-testostérone (17 β -hydroxy-17 α -méthylestr-4-en-3-one) ;
 méthyltestostérone ;
 métribolone (méthyltriénolone, 17 β -hydroxy-17 α -méthylestra-4,9,11-triène-3-one) ;
 mibolérone ;
 norbolétone ;
 norclostébol ;
 noréthandrolone ;
 oxabolone ;
 oxandrolone ;
 oxymestérone ;
 oxymétholone ;
 prostanazol (17 β -[(tétrahydropyrane-2-yl)oxy]-1'H-pyrazolo[3,4:2,3]-5 α -androstane) ;
 quinbolone ;
 stanozolol ;
 stenbolone ;
 tétrahydrogestrinone (17-hydroxy-18 α -homo-19-nor-17 α -prégna-4,9,11-triène-3-one) ;
 trenbolone (17 β -hydroxyestr-4,9,11-triène-3-one) ;
 et autres substances possédant une structure chimique similaire ou un (des) effet(s) biologique(s) similaire(s).
 b. SAA endogènes" par administration exogène :
 19-norandrostènediol (estr-4-ène-3,17-diol) ;
 19-norandrostènedione (estr-4-ène-3,17-dione) ;
 androstènediol (androst-5-ène-3 β ,17 β -diol) ;
 androstènedione (androst-4-ène-3,17-dione) ;
 boldénone ;
 boldione (androst-1,4-diène-3,17-dione) ;
 nandrolone (19-nortestostérone) ;
 prastérone (déhydroépiandrostérone, DHEA, 3 β -hydroxyandrost-5-ène-17-one) ;
 testostérone ;
 et les métabolites et isomères suivants, incluant sans s'y limiter :
 3 β -hydroxy-5 α -androstan-17-one ;
 5 α -androst-2-ène-17-one ;
 5 α -androstane-3 α ,17 α -diol ;
 5 α -androstane-3 α ,17 β -diol ;
 5 α -androstane-3 β ,17 α -diol ;
 5 α -androstane-3 β ,17 β -diol ;
 5 β -androstane-3 α ,17 β -diol ;
 7 α -hydroxy-DHEA ;
 7 β -hydroxy-DHEA ;
 4-androstènediol (androst-4-ène-3 β ,17 β -diol) ;
 5-androstènedione (androst-5-ène-3,17-dione) ;
 7-keto-DHEA ;
 19-norandrostérone ;
 19-norétiocholanolone ;
 androst-4-ène-3 α ,17 α -diol ;
 androst-4-ène-3 α ,17 β -diol ;
 androst-4-ène-3 β ,17 α -diol ;
 androst-5-ène-3 α ,17 α -diol ;
 androst-5-ène-3 α ,17 β -diol ;
 androst-5-ène-3 β ,17 α -diol ;

androstérone ;
épi-dihydrotestostérone ;
épitestostérone ;
étiocholanolone.

2. Autres agents anabolisants,

Incluant sans s'y limiter :

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

Pour les besoins du présent document :

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

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

S2. HORMONES PEPTIDIQUES, FACTEURS DE CROISSANCE, SUBSTANCES APPARENTÉES ET MIMÉTIQUES

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

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

1.1 Agonistes du récepteur de l'érythropoïétine, par ex. darbépôétine (dEPO) ; érythropoïétines (EPO) ; dérivés d'EPO [EPO-Fc, méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta (CERA)] ; agents mimétiques de l'EPO et leurs dérivés par ex. CNTO-530 et péginesatide ;

1.2 Agents activateurs du facteur inductible par l'hypoxie (HIF) par ex. argon ; cobalt ; molidustat ; roxadustat (FG-4592) ; xénon ;

1.3 Inhibiteurs de GATA, par ex. K-11706 ;

1.4 Inhibiteurs du facteur transformateur de croissance- β (TGF β), par ex. luspatécept ; sotatécept ;

1.5 Agonistes du récepteur de réparation innée, par ex. asialo-EPO ; EPO carbamylée (CEPO).

2. Hormones peptidiques et modulateurs hormonaux :

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

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

2.3 Hormone de croissance (GH), ses fragments et ses facteurs de libération incluant sans s'y limiter :

les fragments de l'hormone de croissance, par ex. AOD-9604 et hGH 176-191 ;

l'hormone de libération de l'hormone de croissance (GHRH) et ses analogues, par ex. CJC-1293, CJC-1295, sermoreline et tesamoreline ;

les sécrétagogues de l'hormone de croissance (GHS), par ex. ghréline et mimétiques de la ghréline, par ex. anamoreline, ipamoreline et tabimoreline ;

les peptides libérateurs de l'hormone de croissance (GHRPs), par ex. alexamoreline, GHRP-1, GHRP-2 (pralmoreline), GHRP-3, GHRP-4, GHRP-5, GHRP-6 et hexaréline ;

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

facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF) ;

facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) ;

facteur de croissance analogue à l'insuline-1 (IGF-1) et ses analogues ;

facteur de croissance des hépatocytes (HGF) ;

facteurs de croissance fibroblastiques (FGF) ;

facteurs de croissance mécaniques (MGF) ;

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

Tout autre facteur de croissance ou modulateur de facteur(s) de croissance influençant le muscle, le tendon ou le ligament, la synthèse/dégradation protéique, la vascularisation, l'utilisation de l'énergie, la capacité régénératrice ou le changement du type de fibre.

S3. BÊTA-2 AGONISTES

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

Incluant sans s'y limiter :

fenotérol ; formotérol ; higénamine ; indacatérol ; olodatérol ; procatérol ; reprotérol ; salbutamol ; salmétérol ; terbutaline ; tulobutérol ; vilantérol.

Sauf :

- le **salbutamol** inhalé : maximum 1600 microgrammes par 24 heures répartis en doses individuelles, sans excéder 800 microgrammes par 12 heures à partir de n'importe quelle prise ;
- le **formotérol** inhalé : dose maximale délivrée de 54 microgrammes par 24 heures ;
- le **salmétérol** inhalé : dose maximale 200 microgrammes par 24 heures.

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

S4. MODULATEURS HORMONAUX ET MÉTABOLIQUES

Les hormones et modulateurs hormonaux suivants sont interdits :

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

4-androstène-3,6,17 trione (6-oxo) ;

aminoglutéthimide ;

anastrozole ;

androst-1,4,6-triène-3,17-dione (androstatrienedione) ;

androst-3,5-diène-7,17-dione (arimistane) ;

exémestane ;

formestane ;

létrozole ;

testolactone.

2. **Modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes (SERM)**, incluant sans s'y limiter :

raloxifène ;

tamoxifène ;

torémifène.

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

clomifène ;

cyclofénil ;

fulvestrant.

4. **Agents modificateurs de(s) la fonction(s) de la myostatine**, incluant sans s'y limiter : les **inhibiteurs de la myostatine.**

5. **Modulateurs métaboliques :**

5.1 **Activateurs de la protéine kinase activée par l'AMP (AMPK)**, par ex. **AICAR, SR9009** ; et **agonistes du récepteur activé par les proliférateurs des peroxyosomes δ (PPAR δ)**, par ex. **acide 2-(2-méthyl-4-((4-méthyl-2-(4-(trifluorométhyl)phényl)thiazol-5-yl)méthylthio)phénoxy) acétique (GW 1516, GW501516) ;**

5.2 **Insulines et mimétiques de l'insuline ;**

5.3 **Meldonium ;**

5.4 **Trimétazidine.**

S5. DIURÉTIQUES ET AGENTS MASQUANTS

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

Incluant sans s'y limiter :

– **desmopressine ; probénécide ; succédanés de plasma**, par ex. l'administration intraveineuse d'**albumine, dextran, hydroxyéthylamidon et mannitol.**

– **acétazolamide ; amiloride ; bumétanide ; canrénone ; chlortalidone ; acide étacrynique ; furosémide ; indapamide ; métolazone ; spironolactone ; thiazides**, par ex. **bendrofluméthiazide, chlorothiazide, et hydrochlorothiazide ; triamterène et vaptans**, par ex. **tolvaptan.**

Sauf :

– la **drosipirénone** ; le **pamabrome** ; et l'administration ophtalmique des **inhibiteurs de l'anhydrase carbonique** (par ex. **dorzolamide, brinzolamide**).

– l'administration locale de la **félypressine** en anesthésie dentaire

La détection dans l'échantillon du *sportif* en permanence ou *en compétition*, si applicable, de n'importe quelle quantité des substances qui suivent étant soumises à un niveau seuil : **formotérol, salbutamol, cathine, éphédrine, méthyléphédrine et pseudoéphédrine**, conjointement avec un diurétique ou un agent masquant, sera considéré

comment un *résultat d'analyse anormal (RAA)* sauf si le sportif a une *autorisation d'usage à des fins thérapeutiques (AUT)* approuvée pour cette substance, outre celle obtenue pour le diurétique ou l'agent masquant.

MÉTHODES INTERDITES

M1. MANIPULATION DE SANG OU DE COMPOSANTS SANGUINS

Ce qui suit est interdit :

1. L'*Administration* ou réintroduction de n'importe quelle quantité de sang autologue, allogénique (homologue) ou hétérologue ou de globules rouges de toute origine dans le système circulatoire.
2. L'amélioration artificielle de la consommation, du transport ou de la libération de l'oxygène.

Incluant, sans s'y limiter :

Les produits chimiques **perfluorés** ; l'**éfaproxiral** (RSR13) ; et les produits d'**hémoglobine modifiée**, par ex. les substituts de sang à base d'hémoglobine et les produits à base d'hémoglobines réticulées, mais excluant la supplémentation en oxygène par inhalation.

3. Toute manipulation intravasculaire de sang ou composant(s) sanguin(s) par des méthodes physiques ou chimiques.

M2. MANIPULATION CHIMIQUE ET PHYSIQUE

Ce qui suit est interdit :

1. La *falsification*, ou la *tentative de falsification*, dans le but d'altérer l'intégrité et la validité des *échantillons* recueillis lors du *contrôle du dopage*.

Incluant, sans s'y limiter :

La substitution et/ou l'altération de l'urine, par ex. protéases.

2. Les perfusions intraveineuses et/ou injections d'un total de plus de 100 mL par période de 12 heures, sauf celles reçues légitimement dans le cadre de traitements hospitaliers, de procédures chirurgicales ou lors d'exams diagnostiques cliniques.

M3. DOPAGE GÉNÉTIQUE

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

1. L'utilisation de polymères d'acides nucléiques ou d'analogues d'acides nucléiques ;
2. L'utilisation d'agents d'édition génomique conçus pour modifier les séquences génomiques et/ou la régulation transcriptionnelle ou épigénétique de l'expression des gènes ;
3. L'utilisation de cellules normales ou génétiquement modifiées.

SUBSTANCES ET MÉTHODES INTERDITES EN COMPÉTITION

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

SUBSTANCES INTERDITES

S6. STIMULANTS

Tous les stimulants, y compris tous leurs isomères optiques, par ex. *d-* et *l* s'il y a lieu, sont interdits.

Les stimulants incluent :

a : Stimulants non spécifiés :

adrafinil ;

amfépramone ;

amfétamine ;

amfétafinil ;

amipphénazol ;

benfluorex ;

benzylpipérazine ;

bromantan ;

clobenzorex ;

cocaïne ;

cropropamide ;

crotétamide ;

fencamine ;
fénétylline ;
fenfluramine ;
fenproporex ;
fonturacétam [4-phenylpiracétam (carphédon)] ;
furfénorex ;
lisdexamfétamine ;
méfénorex ;
méphentermine ;
mésocarb ;
métamfétamine (d-) ;
p-méthylamphétamine ;
modafinil ;
norfenfluramine ;
phendimétrazine ;
phentermine ;
prénylamine ;
prolintane.

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

b : Stimulants spécifiés (incluant sans s'y limiter) :

1,3-diméthylbutylamine ;
4-méthylhexan-2-amine (méthylhexaneamine) ;
benzfétamine ;
cathine^{***} ;
cathinone et ses analogues, par ex. méphédronne, méthédronne et α -pyrrolidinovalerophénone ;
diméthylamphétamine ;
éphédrine^{***} ;
épinéphrine^{****} (adrénaline) ;
étamivan ;
étilamfétamine ;
étiléfrine ;
famprofazone ;
fenbutrazate ;
fencamfamine ;
heptaminol ;
hydroxyamphétamine (parahydroxyamphétamine) ;
isométhéptène ;
levméтамfétamine ;
méclofénoxate ;
méthylènedioxyamphétamine ;
méthyléphédrine^{***} ;
méthylphénidate ;
nicéthamide ;
norfénefrine ;
octopamine ;
oxilofrine (méthylsynéphrine) ;
pémoline ;
pentétrazol ;
phénéthylamine et ses dérivés ;
phenmétrazine ;
phenprométhamine ;
propylhexédrine ;
pseudoéphédrine^{****} ;
sélégiline ;
sibutramine ;
strychnine ;
tenamfétamine (méthylènedioxyamphétamine) ;
tuaminoheptane ;

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

Sauf :

- clonidine
- les dérivés de l'imidazole en application topique/ophtalmique et les stimulants figurant dans le Programme de surveillance 2018*.

*Bupropion, caféine, nicotine, phényléphrine, phénylpropanolamine, pipradrol et synéphrine : ces substances figurent dans le Programme de surveillance 2018 et ne sont pas considérées comme des *substances interdites*.

**Cathine : interdite quand sa concentration dans l'urine dépasse 5 microgrammes par millilitre.

***Ephédrine et méthyléphédrine : interdites quand leurs concentrations respectives dans l'urine dépassent 10 microgrammes par millilitre.

****Epinéphrine (adrénaline) : n'est pas interdite à l'usage local, par ex. par voie nasale ou ophtalmologique ou co-administrée avec les anesthésiques locaux.

*****Pseudoéphédrine : interdite quand sa concentration dans l'urine dépasse 150 microgrammes par millilitre.

S7. NARCOTIQUES

Les narcotiques suivants sont interdits :

buprénorphine ;
dextromoramide ;
diamorphine (héroïne) ;
fentanyl et ses dérivés ;
hydromorphone ;
méthadone ;
morphine ;
nicomorphine ;
oxycodone ;
oxymorphone ;
pentazocine ;
péthidine.

S8. CANNABINOÏDES

Les cannabinoïdes suivants sont interdits :

- Cannabinoïdes naturels, par ex. cannabis, haschisch, et marijuana ;
- Cannabinoïdes synthétiques par ex. Δ^9 -tétrahydrocannabinol (THC) et autres cannabimimétiques.

Sauf :

- Cannabidiol.

S9. GLUCOCORTICOÏDES

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

Incluant sans s'y limiter :

bétaméthasone ;
budésonide ;
cortisone ;
deflazacort ;
dexaméthasone ;
fluticasone ;
hydrocortisone ;
méthylprednisolone ;
prednisolone ;
prednisone ;
triamcinolone.

SUBSTANCES INTERDITES DANS CERTAINS SPORTS

P1. BÊTABLOQUANTS

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

- Automobile (FIA) ;

- Billard (toutes les disciplines) (WCBS) ;
- Fléchettes (WDF) ;
- Golf (IGF) ;
- Ski (FIS) pour le saut à skis, le saut *freestyle/halfpipe* et le *snowboard halfpipe/big air* ;
- Sports subaquatiques (CMAS) pour l'apnée dynamique avec ou sans palmes, l'apnée en immersion libre, l'apnée en poids constant avec ou sans palmes, l'apnée en poids variable, l'apnée Jump Blue, l'apnée statique, la chasse sous-marine et le tir sur cible.
- Tir (ISSF, IPC)* ;
- Tir à l'arc (WA)*.

* Aussi interdit *hors-compétition*

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



Demande d'Autorisation d'usage à des fins Thérapeutiques (AUT)

1. Renseignements sur le (la) sportif(ve) EN LETTRES MAJUSCULES

À remplir par l'intéressé(e)

Nom *				Prénom *			
Pour les mineurs, identité d'un des parents ou du tuteur légal							
	Père <input type="checkbox"/>	Mère <input type="checkbox"/>	autre <input type="checkbox"/>				
Nom *				Prénom *			
Sexe * : Femme <input type="checkbox"/> Homme <input type="checkbox"/> Date de naissance * (jj/mm/aa) :							
Adresse * :							
Ville * :		Code Postal * :		Pays * :			
Tél. * :		Courriel :					
Fédération * :		Sport * :		Discipline :			
Niveau de compétition le plus élevé atteint au cours de la présente saison sportive :							
<input type="checkbox"/> SHN	<input type="checkbox"/> PROFESSIONNEL	<input type="checkbox"/> NATIONAL	<input type="checkbox"/> RÉGIONAL	<input type="checkbox"/> DÉPARTEMENTAL			
Vous participez à des compétitions internationales, l'AMA ou votre fédération internationale vous a informé que vous faisiez partie des sportifs soumis à leurs contrôles * :							
		Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>				
Organisation sportive nationale :							
Si handicap, précisez * :							

Votre formulaire doit être complété lisiblement en français ou en anglais.

La demande doit être accompagnée d'un **chèque d'un montant de 30 €** libellé à l'ordre de : « agent comptable de l'AFLD », correspondant à la participation forfaitaire aux frais d'instruction. Le rejet de la demande d'AUT n'ouvre pas droit au remboursement de cette participation. Sauf urgence médicale, état pathologique aigu ou circonstances exceptionnelles, le dossier **complet** de la demande doit être déposé **trente jours avant la première compétition** pour laquelle l'autorisation est demandée.

Après avoir complété le formulaire, le (la) sportif(ve), ou son représentant légal s'il est mineur ou majeur protégé, doit le transmettre à l'AFLD par **courrier avec accusé de réception** et en conserver la copie. Le dossier est à envoyer à :

AFLD - Cellule médicale
229 boulevard Saint-Germain, 75007 Paris
ou par télécopie au 01 40 62 76 83

Si le dossier de demande est incomplet, l'AFLD notifiera les pièces manquantes. Le délai de trente jours pour examiner le dossier ne commence qu'à réception par l'Agence de l'ensemble des pièces nécessaires. **Un guide d'informations à destination des utilisateurs est consultable sur le site www.aflid.fr dans la rubrique AUT.**

CONFIDENTIEL

Formulaire 2013, délibération n° 263 du 20 décembre 2012

Page 1 sur 6

2. Déclaration du (de la) sportif(ve) - À remplir par l'intéressé(e)

Avez-vous déjà demandé une AUT * ?	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
À quel organisme * ?	<input type="text"/>	
Pour quelle(s) substance(s) * ?	<input type="text"/>	
Décision * :	Acceptée <input type="checkbox"/>	Refusée <input type="checkbox"/>
À quelle date ?	<input type="text"/>	
Si vous êtes licencié(e) d'une fédération française, avez-vous informé celle-ci de la présente demande d'AUT * ?		
	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
N° de licence :	<input type="text"/>	Fédération : <input type="text"/>
Première compétition pour laquelle vous souhaitez bénéficier de cette autorisation (date) : <input type="text"/>		
<u>Si cette compétition a lieu dans moins de trente jours à compter de la demande, justifier l'urgence médicale, l'état pathologique aigu, ou les circonstances exceptionnelles :</u>		
<input type="text"/>		
Je soussigné(e) * <input type="text"/> ,		
certifie que les renseignements des points 1. Renseignements et 2. Déclaration sont exacts et que je demande l'autorisation d'utiliser une substance ou méthode qui fait partie de la liste des interdictions en vigueur en France.		
Signature(s) :		
- du (de la) sportif(ve) * :	Date * : <input type="text"/>	
- d'un des parents du sportif mineur ou du tuteur légal *	Date * : <input type="text"/>	

Toutes les mentions obligatoires sont identifiées par un astérisque (*).

Le responsable du traitement administratif du dossier est le médecin de l'Agence française de lutte contre le dopage. Les informations recueillies font l'objet d'un traitement informatique destiné à instruire les demandes d'autorisation d'usage à des fins thérapeutiques.

Les destinataires des données sont :

- Le médecin de l'Agence française de lutte contre le dopage ;
- Le comité de médecins experts placé auprès de l'Agence est destinataire des seules données médicales, la partie des informations relatives à l'identité étant occultée préalablement à la transmission.

Conformément à la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous bénéficiez d'un droit d'accès et de rectification aux informations qui vous concernent, que vous pouvez exercer en vous adressant au service médical de l'Agence française de lutte contre le dopage, 229 boulevard Saint-Germain - 75007 Paris.

Vous pouvez également, pour des motifs légitimes, vous opposer au traitement des données vous concernant.

CONFIDENTIEL

Formulaire 2013, délibération n° 263 du 20 décembre 2012

Page 2 sur 6

3. Renseignements médicaux - À remplir par le médecin de votre choix

La preuve médicale justifiant la présente demande doit être jointe à celle-ci. La preuve médicale doit inclure l'histoire médicale et les résultats de tout examen pertinent, les analyses de laboratoire et d'imagerie. Les copies des rapports originaux ou des courriers doivent être également jointes.

Diagnostic argumenté avec l'information médicale nécessaire * :

Lorsqu'une substance autorisée ne peut être adaptée au traitement de la pathologie, fournir un argumentaire clinique justifiant l'utilisation d'une substance interdite * :

4. Médicament(s) concerné(s) - EN LETTRES MAJUSCULES * À remplir par le médecin

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

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

CONFIDENTIEL

Formulaire 2013, délibération n° 263 du 20 décembre 2012

Page 3 sur 6

5. Déclaration du médecin – EN LETTRES MAJUSCULES * À remplir par le médecin

Je soussigné(e) *, [REDACTED]
(Nom et prénom du prescripteur), certifie que le traitement mentionné ci-dessus est médicalement adapté et que l'usage de médicaments alternatifs n'apparaissant pas dans la liste des interdictions serait inadéquat pour le traitement de l'état pathologique décrit ci-dessus.

Spécialité médicale * : [REDACTED]

N° d'enregistrement au Conseil National de l'Ordre * : [REDACTED]

Adresse * : [REDACTED]

Tél. : [REDACTED] **Télécopie :** [REDACTED]

Courriel : [REDACTED]

Signature du médecin * : [REDACTED] **Date *** : [REDACTED]

Tampon * :

**DURÉE DE VALIDITÉ
ET CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT :**

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

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

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

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

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

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

CONFIDENTIEL

Formulaire 2013, délibération n° 263 du 20 décembre 2012

Page 4 sur 6

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

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

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

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

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

Signature(s) :

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

Date * :

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

Date * :

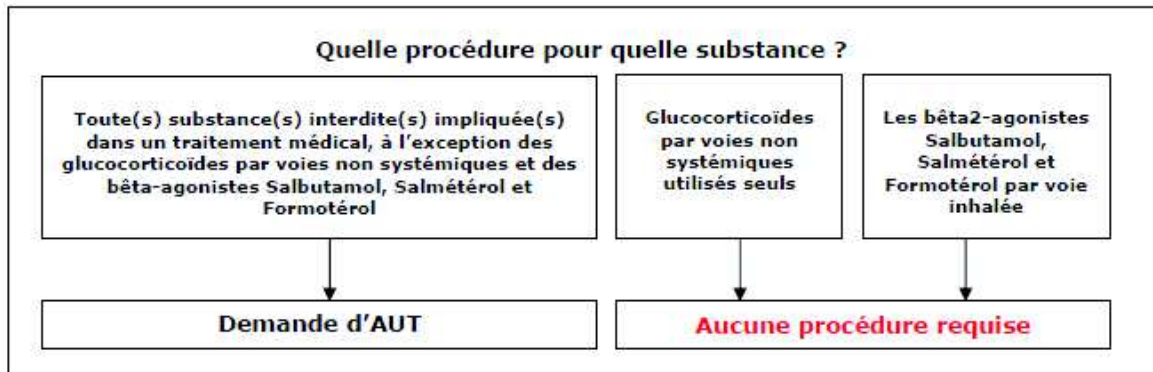
Conformément à l'article 9.1 de l'annexe II (standard pour l'AUT) de la Convention internationale contre le dopage dans le sport, adoptée à Paris le 19 octobre 2005, dite convention de l'UNESCO, l'AMA peut demander la transmission de l'ensemble des éléments du dossier correspondant.

CONFIDENTIEL

Formulaire 2013, délibération n° 263 du 20 décembre 2012

Page 5 sur 6

CONDITIONS DE PRISE EN COMPTE DES DEMANDES



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

Éléments de nature médicale exigés dans tous les dossiers

Nom commercial du médicament
Dénomination commune internationale (substance)
Posologie
Voie et fréquence d'administration
Antécédents
Histoire de la maladie
Photocopie de(s) ordonnance(s)
Interrogatoire de la maladie

Pièces supplémentaires à fournir dans les hypothèses suivantes :

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

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

CONFIDENTIEL

Formulaire 2013, délibération n° 263 du 20 décembre 2012

Page 6 sur 6

ANNEXE 3



Berlinger Special AG
Mitteldorfstrasse 2
9608 Gantereschwil
Switzerland

Tel. +41 71 982 88 11
Fax +41 71 982 88 39
info.special@berlinger.com
www.berlinger.com

Mode d'emploi du BEREG-KIT urine emballé dans une boîte en carton

Présentation du kit

- Chaque BEREG-KIT est emballé individuellement dans une boîte en carton scellée par un film plastique rétractable de couleur.
- Chaque BEREG-KIT contient deux flacons en verre, un flacon A orange et un flacon B bleu, qui sont munis chacun d'un bouchon de sécurité et scellés par un film plastique rétractable. Les composants du kit (boîte en carton, flacons et bouchons de sécurité) sont numérotés de manière identique.
- Vous trouverez dans chaque kit deux sachets plastique étanches, comprenant chacun un coussin absorbant pour le transport (conformément aux directives DGR de l'IATA)
- Pour ouvrir le scellé de la boîte en carton, placez vos doigts de chaque côté des perforations et écarter-les en tirant. La ligne noire avec les flèches vous indique où se trouvent les perforations.



Avant utilisation

- Veuillez vous assurer que le kit est intact et que les scellés de la boîte en carton et des flacons sont intouchés.
- Veuillez contrôler que tous les composants du kit portent le même numéro, c'est-à-dire:
 - la boîte en carton
 - les flacons
 - les bouchons de sécurité et les étiquettes (si incluses)



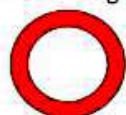
Bouchon de sécurité

Veuillez vérifier que tous les composants du bouchon sont complets :

- bouchon noir
- ressort en acier
- anneau métallique gris



Anneau rouge



ATTENTION important !!!
Veuillez ôter l'anneau plastique rouge avant fermeture



Niveau de remplissage

La graduation gravée au laser sur les flacons en verre indique les niveaux suivants :

- 60 ml: flacon A orange
- 30 ml: flacon B bleu

Capacité maximale de remplissage : env. 90 ml ; ne pas remplir au delà du coude du flacon (veuillez prendre en compte que les liquides prennent en volume lors de la congélation)



Scellé intermédiaire

Dans le cas où l'athlète ne peut laisser une quantité d'urine suffisante, le scellé intermédiaire permet de sceller temporairement l'échantillon d'urine. Pour le BEREG-KIT emballé dans une boîte en carton, voici les scellés intermédiaires à utiliser : scellé intermédiaire version Baviaria, scellé intermédiaire version 1 et scellé intermédiaire version Italy.

Maniement du BEREK-KIT

- Dès que la quantité d'urine laissée est suffisante (selon les directives ISTI de l'AMA), procédez à la répartition de l'urine dans les flacons A et B.
- Le gobelet pour l'urine affiche une graduation allant de 10ml jusqu'à 180ml, avec un marquage supplémentaire à 90ml.
- Sous les instructions et la surveillance du DCO, l'athlète doit :
 - vérifier que tous les numéros sur chaque composant sont identiques.
 - ôter l'anneau plastique rouge, permettant d'éviter toute fermeture accidentelle du flacon.
 - répartir l'urine dans les flacons A et B selon les instructions.
 - fermer les flacons en tournant dans le sens des aiguilles d'une montre et en appuyant vers le bas avec une légère pression (vous devez entendre une série de clics) jusqu'en butée. Attention à faire usage d'un minimum de force !
- Le DCO doit inviter l'athlète à :
 - essayer de tourner le bouchon dans le sens contraire des aiguilles d'une montre pour vérifier que le bouchon est bien fermé (le modèle peut aussi servir de contrôle).
 - essayer de retirer le bouchon pour vérifier que celui-ci ne peut plus être enlevé.
 - Retourner le flacon pour vérifier que la fermeture est bien étanche.
- Le BCO doit ensuite effectuer les mêmes étapes de contrôle que l'athlète pour s'assurer que le BEREK-KIT est fermé de manière sûre et sécurisée.



Préparation pour le transport vers le laboratoire

- Afin de respecter les instructions d'emballage DGR de l'IATA pour les "exempt human specimens", vous trouverez dans chaque BEREK-KIT 2 sachets plastique étanches contenant chacun un coussin absorbant.
- Emballez chacun des flacons scellés dans un des sachets plastique étanches, en veillant à ce que le coussin absorbant s'y trouve toujours.
- Ôtez la languette de la bande adhésive du sachet plastique. Fermez-le de façon sûre et hermétique, en chassant un maximum d'air avec le plat de la main avant fermeture.
- Placez à présent les deux flacons scellés et emballés hermétiquement dans la boîte en carton puis fermez-la à l'aide de la bande adhésive transparente.



Le fabricant ne peut être tenu responsable pour une utilisation inadéquate du BEREK-KIT et pour une application autre que celle donnée dans les règles d'applications ou les informations. Veuillez lire attentivement la notice rose qui se trouve dans la boîte en carton. Veuillez prendre note que tous les modes d'emploi publiés antérieurement ne sont plus valables. Vous trouverez sur notre site Internet www.berlinger.com la dernière version du mode d'emploi.

BIBLIOGRAPHIE

1. Gogo P (29/06/2016) Les forçats de la route sont-ils nés à Coutances ? *Ouest-France*
2. Augendre J (2012) 100 Tours de Légende. *Edition Solar*.
3. Londres A (1924) Les Forçats de la route. *Arléa*.
4. Pierson G (2014) Les dernières actualités en matière de dopage sportif. Th D Pharm, Univ Angers.
5. Montbroussous J (2015) Rôle du pharmacien d'officine chez le sportif: lutte antidopage et alternative diététique appliquées au rugby. Th D Pharm, Univ Toulouse III- Paul Sabatier
6. Kessous M, Lacombe C (2013) Les 100 histoires du Tour de France, *PUF*
7. De Mondenard J-P (2000) Dopage : l'imposture des performances : mensonges et vérités sur l'école de la triche, *Ed Chiron*.
8. Loi n°89-432 du 28 juin 1989 relative à la répression du dopage des animaux participant à des manifestations et compétitions sportives.
9. Code du sport - Article L230-3. Code du sport.
10. Le Lay E (2008) Performances, dopage et conduites dopantes. INPES.
11. Carre F (2008) Bilan du dopage sur l'appareil cardiovasculaire. 8^{ème} colloque national, *Fondation Sport Santé*, Hopital Pontchaillou-Univ rennes I
12. Pépion C, Jacob L, Samama C-M (2003) Insuffisance rénale chronique et thrombose. *Sang Thrombose Vaisseaux* 2003. *John Libbey EUROTEXT*, 15(4):193-201
13. Fillion P (2009) Tour De France Le Ventoux Sommet De La Folie, *ed L'équipe*.
14. Paupert P, Lagain A (2013) « Chacun son Tour » sur le Ventoux : comment est né le ravitaillement ? » *France-Bleu*

15. Autorisations d'usage à des fins thérapeutiques [Internet]. Agence mondiale antidopage. 2014 [cité 20 janv 2018]. <https://www.wada-ama.org/fr/nos-activites/science-et-medecine/autorisations-dusage-a-des-fins-therapeutiques>
16. Effectuer une demande d'AUT. Sportifs. <https://sportifs.afld.fr/effectuer-une-demande-daut/>, consulté le 20 janvier 2018
17. CODE MONDIAL ANTIDOPAGE (2015) Agence Mondiale Antidopage, 2015.
18. Rapport d'activité 2016 de l'AFLD (2017) Agence française de lutte contre le dopage.
19. Les principales violations aux règles antidopage, <https://sportifs.afld.fr/les-principales-violations-aux-regles-antidopage/>, consulté le 20 janvier 2018
20. DOPAGE : ce que dit la loi, http://www.drogues-dependance.fr/produits_dopants-que_prevoit_la_loi.html, consulté le 8 novembre 2017
21. Prévention, éducation pour la santé et éducation thérapeutique (2015) Ordre des pharmaciens.
22. LOI n° 2008-650 du 3 juillet 2008 relative à la lutte contre le trafic de produits dopants. 2008-650 juill 3, 2008.
23. Code pénal - Article 132-71. Code pénal.
24. Code du sport - Article L232-26. Code du sport.
25. Complément alimentaire & dopage. 2016. Ministère des Sport.
http://www.sports.gouv.fr/IMG/pdf/document-pro_-dopage_complement_alimentaire-v.pdf
26. Prévention du dopage : Le Pharmacien, allié du sportif. (02/2016) *Le journal de l'Ordre national des pharmaciens*.
<http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/255000/1381340/version/6/file/CN-OP055.pdf>

27. Décret n°2004-802 du 29 juillet 2004 relatif aux parties IV et V (dispositions réglementaires) du code de la santé publique et modifiant certaines dispositions de ce code. - Article R. 4235-61. 2004-802 juill 29, 2004.
28. Code du sport - Article L232-5. Code du sport.
29. Rapport d'Activité 2011 de l'AFLD. (2012) *Agence française de lutte contre le dopage*
30. Jacob. (2012) Harmonisation de la lutte contre le dopage au niveau de l'Europe : compétences et apport de l'Union européenne, CNOSF « Policy Officer Sport », *Commission européenne*
31. Plaquette institutionnelle du CNOSF. Maison du sport Français ; (2007) (Comité national olympique français).
32. Loi n° 99-223 du 23 mars 1999 relative à la protection de la santé des sportifs et à la lutte contre le dopage.
33. Loi n° 2006-405 du 5 avril 2006 relative à la lutte contre le dopage et à la protection de la santé des sportifs.
34. Lauer N (2008) ACTUALITES DE LA LUTTE CONTRE LE DOPAGE. *6ème Journée médicale de la FFP; Argenteuil.*
35. Nos activités Agence mondiale antidopage (2017) <https://www.wada-ama.org/fr/nos-activites/%2C>
36. Organisations régionales antidopage (ORAD) | Agence mondiale antidopage, <https://www.wada-ama.org/fr/a-propos/communaute-antidopage/organisations-regionales-antidopage-orad>, consulté le 20 janvier 2018
37. Le Roy E (2003) Pierre de Coubertin extrait du Dictionnaire encyclopédique, *Edition Philippe Auzou, 355 p.*

38. Larousse É. Encyclopédie Larousse en ligne - JO d'Athènes 1896 : 1er jeux Olympiques d'été,
http://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/JO_dAthènes_1896_I_er_jeux_Olympiques_dété/185461, consulté le 20 janvier 2018
39. Chartes Olympique (2017) In *Comité International Olympique*
<https://stillmed.olympic.org/media/Document%20Library/OlympicOrg/General/FR-Olympic-Charter.pdf>, consulté le 9 novembre 2017
40. Liste complète, <https://www.coe.int/fr/web/conventions/full-list/-/conventions/treaty/135>, consulté le 8 novembre 2017
41. Rapport du Secrétaire Général de la 9e Conférence des Ministres européens responsables du sport. *9e Conférence des Ministres européens responsables du sport*, 2000.
42. Tour de France : quatre façons de voir la victoire de Froome. *L'EXPRESS*. 27 juillet 2015
43. Code du sport - Article L232-12 | Legifrance,
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006071318&idArticle=LEGIARTI000006547630&dateTexte=&categorieLien=cid>, consulté le 21 janvier 2018
44. Code du sport - Article L232-14 | Légifrance,
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006071318&idArticle=LEGIARTI000006547632&dateTexte=&categorieLien=cid>, consulté le 21 janvier 2018
45. Bahègne P, Bassons C (2014) Le contrôle anti-dopage. Direction régionale de la jeunesse, des sports et de la cohésion sociale d'Aquitaine.

46. Talbert M, Willoquet G, Gervais R (2008) Guide Pharmaco Etudiants et professionnels paramédicaux. 12^{ème} ed Lamarre
47. Mode d'emploi du BEREK-KIT urine emballé dans une boîte en carton. *Berlinger Special AG* (2015)
48. Contrôles urinaires | Antidoping Suisse,
<https://www.antidoping.ch/fr/controles/processus-de-controle/controles-urinaires>,
consulté le 21 janvier 2018
49. Produit détail - Berlinger Special AG, <https://www.berlinger.com/fr/controle-anti-drogue-et-anti-dopage/produits/produit-detail/products/show/Product/full-set/>,
consulté le 21 janvier 2018
50. BEREK-KIT® Geneva pour test de dépistage sur l'homme - Berlinger Special AG,
<http://www.berlinger.com/fr/controle-anti-drogue-et-anti-dopage/produits/bereg-kitr-geneva-pour-test-de-depistage-sur-lhomme>, consulté le 8 novembre 2017
51. Le déroulement d'un contrôle antidopage, <https://sportifs.afld.fr/le-deroulement-dun-controle-antidopage/>, consulté le 8 novembre 2017
52. Liste des interdictions. (2017) AMA
53. Quel est le délai de rendu de résultat d'un contrôle antidopage ?
<https://www.afld.fr/faq/quel-est-le-delai-de-rendu-de-resultat-dun-controle-antidopage/>, consulté le 23 janvier 2018
54. ATEM - CLHP - Principe de fonctionnement - Université Lille 1
<http://atechimie.univ-lille1.fr/Techniques/CLHP/Principe-fonctionnement/>, consulté le 22 janvier 2018
55. Veuthey J (2011) La traque aux molécules dopantes, *La chimie et le sport*, 157-177

56. Bird I (1989) High performance liquid chromatography: principles and clinical applications, *BMJ*, 299(6702): 783-787
57. Le Roy E (2003) Sir Joseph John Thomson extrait du Dictionnaire encyclopédique. *Edition Philippe Auzou*, 1510 p.
58. Abushareeda W, Vonaparti A, Al Saad K (2018) High resolution full scan liquid chromatography mass spectrometry comprehensive screening in sports antidoping urine analysis, *J Pharm Biomed Anal*, 151:10-24
59. Lafont R (2005) Méthodes physiques de séparation et d'analyse et méthodes de dosage des biomolécules. Université Pierre et Marie Curie - UFR de Biologie.
60. Encyclopédie Larousse en ligne - Arne Wilhelm Kaurin Tiselius, <http://www.larousse.fr/encyclopedia/personnage/Tiselius/146886>, consulté le 21 janvier 2018
61. R. Harrison C. (2013) Role of Capillary Electrophoresis in the Fight Against Doping in Sports, *Anal. Chem*, 85(15), pp6982-6987
62. Cazzola M, Mercuriali F, Brugnara C (1997) Use of recombinant Human erythropoietin outside the setting of uremia, *Blood*, 89(12):4248-67
63. Lasne F, de Ceaurriz J (2000) Recombinant erythropoietin in urine, *Nature*, 405(6787):635.
64. Lasne F (2001) Double-blotting: a solution to the problem of non-specific binding of secondary antibodies in immunoblotting procedures, *J Immunol Methods*, 253(1-2); 125-31
65. Champiat D, Larpent J-P (1993) BIO-CHIMI-LUMINESCENCE. Principes et applications. *ELSEVIER MASSON*

66. Leuenberger N, Reichel C, Lasne F (2012) Detection of erythropoiesis-stimulating agents in human anti-doping control: past, present and future. *Bioanalysis*, 4(13):1565-75
67. Poitras E, Houde A (2002) La PCR en temps réel : principes et applications. *Biology and Biotechnology*, 2(2):2-11
68. Leuenberger N, Schumacher YO, Pradervand S, Sander T, Saugy M, Pottgiesser T (2013) Circulating microRNAs as Biomarkers for Detection of Autologous Blood Transfusion. *PloS One*, 20;8(6):e66309.
69. Passeport biologique de l'Athlète - Module stéroïdien, <https://www.wada-ama.org/fr/questions-reponses/passeport-biologique-de-lathlete-module-steroidien>, consulté le 21 janvier 2018
70. Ecoute dopage 0800152000 - Le passeport biologique des athlètes, <http://www.ecoutedopage.fr/pages/la-legislation/le-passeport-biologique-des-athletes.html>, consulté le 21 janvier 2018
71. Pubchem. phosphoribulosylformimino-AICAR-P
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/53481398>, consulté le 25 janvier
72. Pubchem. adenosine 5'-monophosphate
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6083>, consulté le 25 janvier
73. Niederberger E (2015) Activation of AMPK and its Impact on Exercise Capacity. *Sport Med*, 45(11):1497-509
74. Pubchem. 2,4-dichlorophenoxyacetic acid
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1486>, consulté le 22 janvier 2018
75. Sobolevsky T, Dikunets M, Sukhanova I, Virus E, Rodchenkov G (2012) Detection of PPAR δ agonists GW1516 and GW0742 and their metabolites in human urine. *Drug Test Anal*, 4(10):754-60

76. Tiraby C, Langin D (2005) PGC-1 α , un co-activateur transcriptionnel impliqué dans le métabolisme. *Medecine/Sciences*, 21(1): 49-54
77. Nicolai A (2014) La face « cachets » du football, Th D Pharm, Université de Lorraine.
78. Haddad P (2008) Ephedra,
https://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=ephedra_ps.
79. Orejola J, Matsuo Y, Saito Y, Tanaka T (2017) Characterization of Proanthocyanidin Oligomers of Ephedra sinica, *MDPI*, 22(8),1-18.
80. Bonnier G, Douin R (1990) La grande flore en couleur. *Editions Berlin*. 1357.
81. Ibragic S, Sofić E (2015) Chemical composition of various Ephedra species. *Bosn J Basic Med Sci*, 15(3). 21-27
82. Naohiro O, Tadatoshi Y, Sumiko H, Masashi H, Hiroyuki K, Morio Y, et al. (2016) Efficiently prepared ephedrine alkaloids-free Ephedra Herb extract: a putative marker and antiproliferative effects. *J Nat Med*, 70(3), 554-62.
83. Pubchem. Ephedrine, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9294>, consulté le 4 mars 2018
84. Pubchem. Epinephrine, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5816>, consulté le 4 mars 2018
85. Pubchem. Pseudoephedrine, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/7028>, consulté le 4 mars 2018
86. Quideau S. De l'Aspirine aux Antiviraux ! Part I. Université de Bordeaux, Laboratoire de Chimie Des Substances Végétales, consulté le 12 février 2018
87. Gouarin G (2018) Synthèse de la pseudoéphédrine à partir de l'éphédrine.

88. Blagg J, G Davies S (1987) The highly stéréoselective conversion of N,N-Dimethylamphetamine into N-Methylpseudoephedrine ; A mimic of the enzyme mediated stereospecific Benzylic Hydroxylation of 2-Arylethylamines. *Tetrahedron*, 43(19), 4463-4471
89. Hai O, Hakkenshit IB (2013) A Simple and Convenient Synthesis of Pseudoephedrine From N-Methylamphetamine. *Annals of Improbable Research*, (19)3, 1-13
90. Dufermont A (2015) Fiches d'aide à la dispensation des médicaments non listés concernant les pathologies hivernales, Th D Pharm, Université de Nantes.
91. Résumé des caractéristiques du produit - ACTIFED RHUME, comprimé - Base de données publique des médicaments, <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69928332&typedoc=R>, consulté le 5 mars 2018
92. Duclay S (23/04/2018) Les antirhumes, 17 cas pratiques, *Le moniteur des pharmacies*, Cahier 2 N°2879, 1-16
93. Meneveau N (2001) Agonistes adrénergiques, <http://www.besancon-cardio.org/cours/65-agonistes-adrenergiques.php>, consulté le 5 mars 2018
94. Bellêtre G (2018) Schéma général du mécanisme d'action de la pseudoéphédrine.
95. Martin D (2017) Décision du 15 décembre 2017 portant modification des autorisations de mise sur le marché des spécialités contenant de la pseudoéphédrine administrée par voie orale.
96. Shekelle P, Hardy M, Morton S, Maglione M, Suttro M, Rhodes S, et al. (2003), Efficacy and safety of ephedra and ephedrine for weight loss and athletic performance: a meta-analysis. *JAMA*, 289(12), 1537-45.

97. Druel M. Les médicaments contre le rhume, *Le moniteur des pharmacies*, 24 février 2018, Cahier 2 N°3213, 1-16
98. Smith C, Rayburn W, Anderson J, Duckworth A, Appel L. (1990) Effect of a single dose of oral pseudoephedrine on uterine and fetal Doppler blood flow. *Obstet Gynecol.* 76(5 Pt 1), 803-6
99. Gimenez E (2015) Analyse des pratiques médicamenteuses en haute altitude. Th D Pharm, Université de Grenoble
100. Barroso O, Goudreault D, CarboBanus M, Ayotte C, Mazzoni I, Boghosain T, et al. (2011) Determination of urinary concentrations of pseudoephedrine and cathine after therapeutic administration of pseudoephedrine-containing medications to healthy subjects: implications for doping control analysis of these stimulants banned in sport. *Drug Test Anal.*, 4(5), 320-9
101. Le Comité exécutif de l'AMA approuve la Liste 2010 des interdictions (19 Septembre 2009) Agence mondiale antidopage, <https://www.wada-ama.org/fr/media/nouvelles/2009-09/le-comite-executif-de-lama-approuve-la-liste-2010-des-interdictions>, consulté le 5 mars 2018
102. Pseudoéphédrine mais vrai dopage (17/03/1997), *Libération*, http://www.liberation.fr/sports/1997/03/17/pseudoephedrine-mais-vrai-dopage_199681, consulté le 4 mars 2018
103. G Heiwand 001.jpg, <http://autobus.cyclingnews.com/photos/2000/mar00/G%20Heiwand%200001.jpg>, consulté le 4 mars 2018
104. Dopage. Le cycliste Romain Le Roux contrôlé positif (06/11/2016), *Le Télégramme*, <http://www.letelegramme.fr/cyclisme/dopage-le-cycliste-romain-le-roux-controle-positif-06-11-2016-11282226.php>, consulté le 4 mars 2018

105. Romain Le Roux Team Fortuneo Samsic. <http://www.team-fortuneo-samsic.fr/people/romain-le-roux/>, consulté le 4 mars 2018
106. Spécialités soumises à prescription médicale facultative contenant une substance interdite en compétition. (2017) *Agence française de lutte contre le dopage*
107. Pubchem. Etilefrine, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3306>, consulté le 6 mars 2018
108. Schenchéry J, Bontemps F (15/01/2005) L'hypotension orthostatique. *Le moniteur des pharmacies*, Cahier 2 N°2565, 1-13
109. Richard D (27/06/2015) Les récepteurs alpha-adrénergiques. *Le moniteur des pharmacies*, Cahier 1 N°3086, 54-55
110. Résumé des caractéristiques du produit - EFFORTIL 5 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments, <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64490264&typedoc=R>, consulté le 6 mars 2018
111. Frost BR, Frewin DB, Gerke DC (1976) The effects of etilefrine on blood vessels in the rat tail. *J Pharm Pharmacol.*, 29(5), 272-5.
112. Liste des excipients à Effets Notoire, *Afssaps*, 2ème révision du 3 mars 2009, http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/29aa941a3e557fb62cbe45ab09dce305.pdf, consulté le 20 juin 2018
113. Le tennisman Mariano Puerta suspendu huit ans pour dopage, (21/12/2005), *Le monde*, http://www.lemonde.fr/sport/article/2005/12/21/le-tennisman-mariano-puerta-suspendu-huit-ans-pour-dopage_723601_3242.html, consulté le 4 mars 2018
114. Roland Garros 2005 : Nadal gana a Mariano Puerta, (2005) *Qué.es*, <http://www.que.es/deportes/tenis/fotos/roland-garros-2005-nadal-gana-f792957.html>, consulté le 4 mars 2018

115. Résumé des caractéristiques du produit - HEPT A MYL 187,8 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments, <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61941979&typedoc=R>, consulté le 17 mars 2018
116. Fiche info - AMPECYCLAL 300 mg, gélule - Base de données publique des médicaments, <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=61144524>, consulté le 17 mars 2018
117. Allard B, Jacquemond V, Lemtiri-Chlieh F, Pourrias B, Rougier O (1991) Action of heptaminolhydrochloride on contractile properties in frogisolatedtwitch muscle fibre. *Br J Pharmacol.*, 104(3), 714-8.
118. Pubchem., Heptaminolhydrochloride, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/10969>, consulté le 19 février 2018
119. Pourrias B (1991) [Heptaminol chlorhydrate: new data]. *Ann Pharm Fr.*, 49(3), 127-38.
120. Garrett J, Osswald W, Goncalvesmoreira M. (1961) Mechanism of cardiovascular actions of heptanolamines, *Br J PharmacolChemother*, 49-60
121. Grobecker H, (1976) On the mode of action of heptaminol, *Arzneimittelforschung*, 26(12), 2167-71.
122. Berthiau F, Garnier D, A. Argibay J, Seguin F, Pourrias B, Grivet JP, et al. (1989) Decrease in internal H⁺ and positive inotropic effect of heptaminol hydrochloride: a 31p n.m.r. spectroscopy study in rat isolated heart. *Br J Pharmacol*, 98(4), 1233-40.
123. De Mondenard J-P, Qui suis-je ? – Docteur Jean-Pierre de Mondenard, <https://dopagedemondenard.com/qui-suis-je/>, consulté le 17 mars 2018

124. De mondenard J-P. Substances et procédés dopants Heptaminol. *Edition Masson*, 1991
125. Belin N (05/2014), Je veux un veinotonique pour mes jambes. *Porphyre*, 502, 42-43
126. Belin N., Je voudrais quelque chose contre les jambes lourdes. *Le moniteur des pharmacies* ; 7 mai 2016, Cahier 1 N°3127, 28-29
127. Chanoine F, Benedetti M, Ancher J, Dostert P (1981) Absorption, distribution, elimination and metabolism of 14C-heptaminol hydrochloride in rat. *Arzneimittelforschung*, 31(9), 1430-5.
128. Tour rider Fofonov tests positive (27/07/2008)
http://news.bbc.co.uk/sport2/hi/other_sports/cycling/7527891.stm, consulté le 20 mars 2018
129. Le cycliste kazakh DmitriyFofonov contrôlé positif à un stimulant, 27/07/2008,
<https://www.ladepeche.fr/article/2008/07/27/466176-le-cycliste-kazakh-dmitriy-fofonov-controle-positif-a-un-stimulant.html>, consulté le 15 mars 2018
130. Frederick Bousquet, <http://www.fredbousquet.com/visuals/#-3>, consulté le 23 février 2018
131. Contrôle anormal pour Georges, *L'équipe*, <https://www.lequipe.fr/Cyclisme-sur-route/Actualites/Controle-anormal-pour-georges/371164>, consulté le 20 mars 2018
132. Sylvain Georges.
https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Sylvain_Georges&oldid=146346572, consulté le 15 février 2018
133. Pubchem. Caffeine, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2519>, consulté le 7 juin 2018

134. Pubchem. Xanthine, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1188>, consulté le 7 juin 2018
135. Björklund O, Kahlström J, Salmi P, Fredholm BB (2008) Perinatal caffeine, acting on maternal adenosine a1 receptors, causes long-lasting behavioral changes in mouse offspring. *PLOS ONE*, 3(12):e3977.
136. Jonas D (24/03/2012) La caféine. *Le Moniteur des Pharmacies*.
<https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-2926/la-cafeine.html>
137. Schenckéry J, Lefort L, Bontemps F (4/11/2008) Je cherche un produit pour m'aider à lutter contre les coups de pompe, *Le moniteur des pharmacies*
138. Compléments alimentaires & dopage - Fiche D'information Professionnelle. (2016) Cespharm Ordre des pharmaciens
139. Richard D (12/10/2013) Boissons énergisante Le moniteur des pharmacies n° 3002. <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3002/boissons-energisantes.html>
140. Gauthier Y (23/02/2013) Le guarana.
<https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-2971/le-guarana.html>
141. Costentin J, Delaveau P (2010) Café, thé, chocolat Les bienfaits pour le cerveau et le corps. *Odile Jacob*
142. Richarme C, Cailler R (2013) La consommation et les effets de la caféine chez les étudiants
143. Boissons énergisantes, *CESI, CEDION, Diététique -12.13*,
<https://www.cesi.be/sites/default/files/energy-drinks-1213.pdf>, consulté le 26 juin 2018

144. Vaugeois J-M (1997) Des souris qui ne bénéficient plus des effets stimulants de la caféine. *Médecine/Sciences*. 12(13):1496-500
145. Duterte-boucher D (2016) ADENOSINE Université de Rouen
146. Duterte-boucher D (2016) CATECHOLAMINES Université de Rouen
147. Scotini E, Carpenedo F, Fassina G (1983) New derivatives of methyl-xanthines: effect of thiocaffeine thiotheophylline and 8-phenyltheophylline on lipolysis and on phosphodiesterase activities, *Pharmacol Res Commun*, 15(2):131-43
148. Couturier C, Janvier B, Girlich D, Béréziat G, Andréani-Mangeney M (1998) Effects of caffeine on lipoprotein lipase gene expression during the adipocyte differentiation process. *Lipids*, 33(5):455-60
149. Akiba T, Yaguchi K, Tsutsumi K, Nishioka T, Koyama I, Nomura M, et al. (2004) Inhibitory mechanism of caffeine on insulin-stimulated glucose uptake in adipose cells, *Biochem Pharmacol*, 68(10):1929-37
150. Pharmacology of Caffeine. (2001) National Academies Press (US),
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK223808/>, consulté le 7 juin 2018
151. Fredholm BB, Bättig K, Holmén J, Nehlig A, Zvartau EE (1999) Actions of Caffeine in the Brain with Special Reference to Factors That Contribute to Its Widespread Use, *Pharmacol Rev*, 51(1):83-133.
152. Dictionnaire Vidal – Théophylline
<https://www.vidal.fr/substances/3481/theophylline/>, consulté le 7 juin 2018
153. Que sont les compléments alimentaires ? | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
<https://www.anses.fr/fr/content/que-sont-les-compl%C3%A9ments-alimentaires>, consulté le 7 juin 2018

154. Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires. 2006-352 mars 20, 2006.
155. Gaignier C, Hebel P (2005) Qui sont les consommateurs de compléments alimentaires et les consommateurs d'aliments santé ? *IREMAS, 2ème colloque international*
156. Lafay L. (2009) Étude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires 2. Agence Française de sécurité sanitaire des aliments
157. Cayrac C. (2013) Compléments alimentaires et dopage <https://ffr13.fr/wp-content/uploads/2013/08/Complements-et-dopage.pdf>, consulté le 11/06/2018
158. Compléments alimentaires destinés aux sportifs : des risques pour la santé pour des bénéfices incertains | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
<https://www.anses.fr/fr/content/compl%C3%A9ments-alimentaires-destin%C3%A9s-aux-sportifs-des-risques-pour-la-sant%C3%A9-pour-des-b%C3%A9n%C3%A9fices>, consulté le 9/06/2018
159. Thiery A, Fivaz Nagy J (2012) Alimentation recommandée lors d'insuffisance rénale chronique sous traitement conservateur Hôpitaux Universitaires de Genève
160. Geyer H, Parr MK, Mareck U, Reinhart U, Schrader Y, Schänzer W (2004) Analysis of non-hormonal nutritional supplements for anabolic-androgenic steroids - results of an international study. *Int J Sports Med*, 25(2):124-9
161. Martínez-Sanz JM, Sospedra I, Ortiz CM, Baladía E, Gil-Izquierdo A, Ortiz-Moncada R (2017) Intended or Unintended Doping? A Review of the Presence of Doping Substances in Dietary Supplements Used in Sports, *Nutrients*, 9(10):1093

162. La mise sur le marché des compléments alimentaires. Le portail des ministères économiques et financiers. <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/mise-sur-marche-des-complements-alimentaires>, consulté le 8 juin 2018
163. Compléments alimentaires à base de vitamines et minéraux. Le portail des ministères économiques et financiers.
<https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/complements-alimentaires-a-base-vitamines-et-mineraux>, consulté le 09 juin 2018
164. Problématique sur l'ampleur du réseau des faux médicaments
<https://www.iracm.com/falsification/problematique/>, consulté le 7 juin 2018
165. Magaloff P. (10/01/2004) Le soigneur des anneaux. Le Moniteur des Pharmacies.
<https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-2517/le-soigneur-des-anneaux.html>
166. Contrefaçon de médicaments, une atteinte à la santé publique. (2017) Les Entreprises du médicament
167. Cracking Counterfeit (01/2010)
https://www.pfizer.ie/userfiles/file/your_health/crackingcounterfeit.pdf, consulté le 09/06/2018
168. Contrefaçon de médicaments : un fléau mondial
<http://www.parismatch.com/Actu/Economie/Contrefacon-de-medicaments-un-fleau-mondial-1412756>, consulté le 8 juin 2018

SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

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

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



BELLETRE Guillaume

Médicaments à prescriptions médicales facultatives et dopage. Quel rôle pour la pharmacie en 2018 ?

Th. D. Pharm., Rouen, 2018 106 p.

RESUME

En 1924, les frères Pélissier sont à l'origine des premières révélations de dopage dans le cyclisme. Mais la lutte antidopage va débiter à partir des années 60 à la suite des décès de Knut Jansen au JO en 1960 et de Tom Simpson sur les pentes du Ventoux durant le Tour de France 1967. L'Agence mondiale antidopage (AMA) publie une liste des interdictions chaque année. Les autorisations d'usage à des fins thérapeutiques permettent aux sportifs licenciés d'avoir recourt à une substance interdite inscrite sur cette liste quand la nécessité de ce traitement a été établie médicalement. Les autorisations d'usage à des fins thérapeutiques accordées par des médecins experts indépendants désignés par l'Agence française de lutte contre le dopage (AFLD).

De nombreuses instances ont été créées pour lutter contre le dopage. En France, ce sont l'AFLD, le Comité National Olympique et Sportif français ainsi que les antennes médicales de prévention du dopage. Et au niveau international, l'AMA, le Comité international olympique, l'Union européenne ainsi que le Conseil de l'Europe essayent de lutter contre le dopage.

Les contrôles antidopage sont réalisés par des laboratoires accrédités par l'AMA. Il en existe 35 dans le monde. En France, le laboratoire accrédité se situe à Chatenay-Malabry. L'analyse d'urine est la plus fréquente, son prélèvement est réalisé à l'aide d'un BEREK-KIT®.

Les techniques de dépistage sont de plus en plus rapides et précises : la chromatographie en phase liquide à haute performance et haute résolution, la spectrométrie de masse, l'électrophorèse. Le dépistage urinaire de l'érythropoïétine développé en France par Françoise Lasne en 2000 a constitué une révolution analytique. De nouvelles technologies comme la polymérase chain reaction en temps réel sont utilisées afin de dépister un dopage de plus en plus difficile à détecter.

Des médicaments à prescription médicale facultative peuvent positiver des contrôles antidopage. C'est le cas de la pseudoéphédrine, de l'étiléfrine et de l'heptaminol molécules qui sont passées en revue. La caféine fait partie du programme de surveillance élaboré par l'AMA.

Concernant les compléments alimentaires, en 2012 une norme NF V 94-001 a été instaurée afin de garantir l'absence de substances dopantes dans les compléments alimentaires.

Cette thèse met en exergue le caractère alarmant de la consommation de médicaments et de compléments alimentaires achetés sur internet.

Le pharmacien, professionnel du médicament, mais aussi du complément alimentaire joue un rôle très important dans la lutte antidopage conformément à sa mission, comme cela est précisé dans le Code de la santé.

MOTS CLES : dopage – pseudoéphédrine – étiléfrine – heptaminol –compléments alimentaires

JURY

Président : Mme GOULLE Jean-Pierre, Professeur

Membres : Mr GUERBET Michel, Professeur

Mme ZOLLI Marie-hélène, Docteur en Pharmacie

DATE DE SOUTENANCE : 29 novembre 2018