



AVERTISSEMENT

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

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

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

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

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

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

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ - NANCY 1

2010

FACULTE DE PHARMACIE

<p>CORTICOIDES ET DOPAGE SPORTIF JUSTIFICATION DE L'INSTAURATION D'UN CONTROLE ANTIDOPAGE POUR CES PRODUITS ET REFLEXION SUR LES STRATEGIES ET LES OUTILS DE CE CONTROLE</p>

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

Le 18 juin 2010

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Mathieu HUGUIN**
né le 23 novembre 1983 à Nancy (54)

Membres du Jury

Président : M. Luc FERRARI, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie Nancy

Juges : Mme Corinne BUISSON, Docteur, Agence Française de Lutte contre le Dopage
Mme Brigitte LEININGER MULLER, Professeur, Faculté de Pharmacie Nancy
M. Jean-Yves JOUZEAU, Professeur, Faculté de Pharmacie Nancy

UNIVERSITÉ Henri Poincaré, NANCY 1
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2009-2010

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Président du Conseil de la Pédagogie

Bertrand RIHN

Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Mobilité ERASMUS et Communication

Francine KEDZIEREWICZ

Hygiène Sécurité

Laurent DIEZ

Responsable de la filière Officine :	Francine PAULUS
Responsables de la filière Industrie :	Isabelle LARTAUD, Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable du Collège d'Enseignement : Pharmaceutique Hospitalier	Jean-Michel SIMON

DOYEN HONORAIRE

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Marie-Madeleine GALTEAU

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

François MORTIER

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

**MAITRES DE CONFERENCES
HONORAIRES**

Gérald CATAU

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Andrée IMBS

Marie-Hélène LIVERTOUX

Jean-Louis MONAL

Dominique NOTTER

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANT HONORAIRE

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

ENSEIGNANTS**PROFESSEURS**

Gilles AULAGNER	Pharmacie clinique
Alain BAGREL	Biochimie
Jean-Claude BLOCK	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	Pharmacologie cardiovasculaire
Chantal FINANCE	Virologie, Immunologie
Pascale FRIANT-MICHEL	Mathématiques, Physique, Audioprothèse
Christophe GANTZER	Microbiologie environnementale
Max HENRY	Botanique, Mycologie
Jean-Yves JOUZEAU	Bioanalyse du médicament
Pierre LABRUDE	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Isabelle LARTAUD	Pharmacologie cardiovasculaire
Dominique LAURAIN-MATTAR	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	Biochimie
Pierre LEROY	Chimie physique générale
Philippe MAINCENT	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	Chimie thérapeutique
Patrick MENU	Physiologie
Jean-Louis MERLIN	Biologie cellulaire oncologique
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	Biochimie, Biologie moléculaire
Jean-Michel SIMON	Economie de la santé, législation pharmaceutique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Monique ALBERT	Bactériologie, Virologie
Sandrine BANAS	Parasitologie
Mariette BEAUD	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT	Communication et santé
Isabelle BERTRAND	Microbiologie environnementale
Michel BOISBRUN	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	Chimie Physique
Cédric BOURA	Physiologie
Jean-Claude CHEVIN	Chimie générale et minérale
Igor CLAROT	Chimie analytique
Joël COULON	Biochimie
Sébastien DADE	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	Chimie analytique
Béatrice DEMORE	Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU	Biophysique, audioprothèse, acoustique
Florence DUMARCAY	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	Pharmacologie
Raphaël DUVAL	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	Hématologie - Génie Biologique
Adel FAIZ	Biophysique-acoustique
Luc FERRARI	Toxicologie
Stéphane GIBAUD	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	Chimie organique

FACULTE DE PHARMACIE**PRESENTATION**

Frédéric JORAND	Santé et environnement
Olivier JOUBERT	Toxicologie, sécurité sanitaire
Francine KEDZIEREWICZ	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI.....	Hématologie biologique
Christophe MERLIN	Microbiologie environnementale et moléculaire
Blandine MOREAU	Pharmacognosie
Maxime MOURER	Pharmacochimie supramoléculaire
Francine PAULUS	Informatique
Christine PERDIAKIS	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO	Pharmacologie
Virginie PICHON	Biophysique
Anne SAPIN	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	Mycologie, Botanique
Nathalie THILLY	Santé publique
Gabriel TROCKLE	Pharmacologie
Marie-Noëlle VAULTIER.....	Biodiversité végétale et fongique
Mohamed ZAIYOU	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER

Sémiologie

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD

Anglais

**Bibliothèque Universitaire Santé - Lionnois
(Pharmacie - Odontologie)**

Anne-Pascale PARRET

Directeur

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES
DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE
CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

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

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

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



REMERCIEMENTS

Aux membres du jury

Monsieur le Professeur Luc Ferrari
Maître de conférences en toxicologie à la faculté de pharmacie de Nancy

Pour m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse et apporter de
judicieux conseils afin de travailler efficacement
Veuillez croire en ma profonde reconnaissance

Madame le Docteur Corrine Buisson
Docteur à l'Agence Française de Lutte contre le Dopage à Chatenay
Malabry

Pour avoir accepté de participer à ce jury malgré un emploi du temps
chargé

Madame le Professeur Brigitte Leininger Muller
Professeur de biochimie à la faculté de pharmacie de Nancy

Pour avoir accepté de participer à ce jury

Monsieur le Professeur Jean Yves Jouzeau
Professeur de bioanalyse du médicament à la faculté de pharmacie de
Nancy

Pour avoir accepté de participer à ce jury

Toutes mes pensées vont à Monsieur le Professeur Jacques de
Ceaurriz (Directeur du laboratoire national de dépistage du dopage de
Chatenay Malabry) qui a dirigé ma thèse, disparu prématurément.
Je le remercie du fond du cœur pour sa précieuse aide au cours de ce
travail et, pour sa disponibilité malgré ses obligations. Je souhaite lui
dédier cette thèse.

A mes parents

Pour m'avoir suivi dans mes choix

A Flo, Juju et LN

Mes trois sœurs qui pendant des années m'ont maltraité en me maquillant, m'habillant en fille, me faisant faire la chorégraphie des 2be3 mais qui m'ont aussi appris beaucoup de choses sur les filles.

A sergiu

On s'est connu à une soirée poker où tu m'as bluffé il y a déjà 4ans, aujourd'hui après de nombreuses soirées émaillées de gros délires et de grand n'importe quoi on fait toujours la paire et, j'espère qu'en Moldavie cet été ce ne sera pas le bad beat.

A la Volpe (B2Oba), FX (le frère), Rudy (Rudivax), Niko (Nicopatch), binôme, Romain, Julien, Jean Mich, Johan, Pti roux, PSG fan, La fouine...

Du VIP de St tropez au Chat Noir de Nancy, ce fut une décennie bien chargée en soirées avec des moments mémorables gravés à jamais et également quelques gros ratés il faut le reconnaître. En tout cas merci à tous de m'avoir supporté entre 2h et 5h du matin.

A toutes les personnes ou choses que j'ai pu rencontrer tout au long de ces vingt-six années.

« Avant de vouloir être quelqu'un, il faut d'abord être soi même »

Mathieu Huguin Da Fuente

« Nous jurons que nous nous présentons aux Jeux Olympiques en concurrents loyaux, respectueux des règlements qui les régissent et désireux d'y participer dans un esprit chevaleresque pour l'honneur de nos pays et la gloire du sport »

Baron Pierre de Coubertin

CORTICOÏDES ET DOPAGE SPORTIF

**JUSTIFICATION DE L'INSTAURATION
D'UN CONTRÔLE ANTIDOPAGE POUR
CES PRODUITS ET RÉFLEXION SUR
LES STRATÉGIES ET LES OUTILS DE
CE CONTRÔLE**

Sommaire

INTRODUCTION	6
I/ DOPAGE ET SOCIETE	7
A/ DEFINITION DU DOPAGE	7
B/ HISTOIRE DU DOPAGE	10
1) Les prémices du dopage	10
2) L'expérimentation	11
3) L'âge de déraison	11
4) La biotechnologie	11
C/ PROFIL DU DOPE, MOTIVATIONS DU DOPAGE, CONDUITES DOPANTES	12
1) Profil du dopé chez le sportif	12
2) Dopage et statistiques	13
3) Motivations du dopage	16
4) Les conduites dopantes	19
5) Secret défoncé : témoignage d'Erwann Menthéour ancien coureur cycliste	20

II/ CORTICOÏDES ET USAGE THERAPEUTIQUE	23
A/ HORMONES ET SYSTEME ENDOCRINIEN	23
1) Système endocrinien	23
2) Définition des hormones	24
3) Nature chimique des hormones	24
4) Mécanisme d'action des hormones	25
5) Libération et régulation des hormones	25
6) Transport des hormones	26
7) Actions biologiques des hormones	26
B/ LES CORTICOÏDES	27
1) Définition des corticoïdes	27
2) Histoire des corticoïdes	27
3) Structure des corticoïdes	28
4) Physiologie surrénalienne	29
C/ GLUCOCORTICOÏDES	30
1) Glucocorticoïdes naturels	30
2) Actions physiologiques des corticoïdes	33
3) Mécanisme d'action des glucocorticoïdes	35
4) Glucocorticoïdes de synthèse	38
D/ LA CORTICOTHERAPIE	42
1) Indications thérapeutiques des corticoïdes	42
2) Effets indésirables de la corticothérapie	48
3) Précautions à prendre lors de la mise en place d'un traitement par corticoïdes	51
4) Voie d'administration des corticoïdes	52

III/ CORTICOÏDES ET DOPAGE	55
A/ LE DOPAGE DANS LE SPORT	55
1) Dopage et éthique	55
2) Dopage et santé	56
3) Filière de distribution des produits dopants	57
B/ LIMITE ENTRE THERAPIE ET DOPAGE	58
1) Réglementation de l'usage des glucocorticoïdes dans le sport	58
2) Recours aux corticoïdes dans le sport	59
3) Effets recherchés des corticoïdes lors d'un dopage	60
4) Corticoïdes et performance	61
C/ CONTROLE DU DOPAGE	63
1) Déroulement d'un contrôle antidopage	63
2) Techniques de détection utilisées par les laboratoires d'analyses lors d'un contrôle antidopage	64
a) Recherche de corticoïdes de synthèse dans un prélèvement urinaire	64
b) Origine endogène ou exogène lors d'un dopage par corticoïdes naturels	67
c) Détection du synacthène dans un prélèvement urinaire	70
3) Délais de détection des corticoïdes dans les urines	71
4) Niveau minimum de performance requis	72
5) Conduite à tenir en cas de cortisol plasmatique anormal (prélevé le matin)	72
6) Principales affaires liées aux corticoïdes	73
CONCLUSION	75

Introduction (1, 2, 3)

En France, la pratique d'activités physiques et sportives a considérablement augmenté ces dernières décennies. La société actuelle est soucieuse de sa santé et, le sport est un excellent moyen d'entretenir son corps et ainsi retarder le vieillissement. Un français sur deux pratique un sport régulièrement et, un français sur six est licencié dans un club.

La tentation d'avoir recours à des substances et procédés dopants est réelle pour être plus compétitif et, s'épargner la souffrance des entraînements. Les demandes aux médecins généralistes de produits d'aide à la performance par les sportifs sont fréquentes. En tête du classement, on retrouve les vitamines et les compléments nutritionnels ; suivi par les stimulants, les anti-douleurs et les anabolisants ; et enfin à un degré moindre les corticoïdes, les stéroïdes et autres hormones.

Mais ce phénomène de dopage n'est pas récent, de tout temps l'homme a éprouvé le besoin d'accroître ses capacités physiques et intellectuelles. Le dopage n'a cessé d'évoluer parallèlement aux connaissances médicales, avec des produits de moins en moins détectables et, de plus en plus puissants. C'est l'intérêt soudain des médias conjointement à l'action de la justice qui font éclater au grand jour ce fléau qui gangrène le sport.

Après avoir défini le dopage et étudié son emprise sur l'homme, décrit les hormones corticosurrénales et leur utilisation en médecine traditionnelle, nous traiterons le mésusage de ces produits dans le cadre d'un dopage sportif ainsi que les moyens mis à la disposition des autorités pour lutter activement contre ces abus.

I/ Dopage et société

A/ Définition du dopage (4,5,6,7,8)

Le mot dopage provient de l'anglais « to dope ».
Il fait son apparition dans le petit Larousse au début du 20^{ème} siècle.
Depuis de nombreuses définitions ont été proposées sans jamais faire l'unanimité.

Une première définition très basique pourrait résumer le dopage de cette façon :
« Le dopage est l'emploi d'une substance inscrite sur la liste des produits interdits. La preuve du dopage est donnée par un contrôle positif à l'une de ces substances. »

Définition du colloque d'Uriage-les-Bains en 1963

« Est considéré comme doping, l'utilisation de substances ou de tous moyens destinés à augmenter artificiellement le rendement, en vue ou à l'occasion de la compétition, et qui peut porter préjudice à l'éthique sportive et à l'intégrité physique et psychique de l'athlète »

En France, la 1^{ère} définition légale voit le jour en 1965. Dorénavant les cas de dopage sont répréhensibles par la loi. Cependant cette législation concerne essentiellement les sportifs professionnels et de haut niveau car les cas de dopage en dehors du milieu sportif ne sont pas pris en compte.

« Quiconque aura en vue ou au cours d'une compétition sportive, utilisé sciemment l'une des substances déterminées par le règlement d'administration publique, qui sont destinées à accroître artificiellement et passagèrement ses possibilités physiques et sont susceptibles de nuire à sa santé »

La loi du 28 juin 1989 donne une nouvelle définition du dopage :

« Il est interdit à toute personne d'utiliser, au cours des compétitions et manifestation sportives organisées ou agréées par des fédérations sportives ou en vue d'y participer, les substances et les procédés qui, de nature à modifier artificiellement les capacités ou à masquer l'emploi de substances ou de procédés ayant cette propriété, sont déterminés par arrêté conjoint des ministres chargés des sports et de la santé »

La loi du 23 mars 1999 dit ceci :

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

1° d'utiliser des substances et procédés de nature à modifier artificiellement les capacités ou à masquer l'emploi de substances ou procédés ayant cette propriété ;

2° de recourir à ceux de substances ou procédés dont l'utilisation est soumise à des conditions restrictives lorsque ces conditions ne sont pas remplies »

La loi du 3 juillet 2008 a complété la définition du dopage en tenant compte du contexte international d'une part, et de l'évolution des pratiques dopantes constatées notamment chez les trafiquants et l'environnement du sportif d'autre part.

« Il est interdit à tout sportif participant à une compétition ou manifestation sportive organisée ou autorisée conformément au titre III du livre Ier du présent code, ou se préparant à y participer :

1° de détenir, sans raison médicale dûment justifiée, une ou des substances ou procédés interdits par la liste mentionnée au dernier alinéa du présent article, pour lesquels l'appendice 1 à la convention internationale contre le dopage dans le sport, adoptée à Paris le 19 octobre 2005, ne prévoit la possibilité de sanctions réduites qu'en cas de circonstances exceptionnelles

2° d'utiliser une ou des substances et procédés interdits par la liste mentionnée au dernier alinéa du présent article. »

L'interdiction prévue au 2° ne s'applique pas aux substances et procédés pour lesquels le sportif dispose d'une autorisation pour usage à des fins thérapeutiques conformément aux modalités prévues par l'article L. 232-2.

Liste des substances et procédés dopants (liste complète détaillée Annexe 1)

- I. Classe de substances interdites
 - A. Stimulants (amineptine, amphétamine, bromantan, cocaïne, éphédrine, salbutamol)
 - B. Narcotiques (buprénorphine, diamorphine, méthadone, morphine, péthidine)
 - C. Agents anabolisants (androstènedione, DHEA, testostérone, clostébol, mestérolone, nandrolone, stanozolol, clenburétol)
 - D. Diurétiques (acétazolamide, bumétanide, furosémide, mannitol, triamtèreène)
 - E. Hormones peptidiques, substances mimétiques et analogues (ACTH, gonadotrophine chorionique, hormone de croissance, IGF-1, insuline, EPO)

- II. Méthodes interdites
 - A. Dopage sanguin (transfusion sanguine)
 - B. Manipulation pharmacologique, chimique et physique (cathérisation, substitution et ou altération de l'échantillon, inhibition de l'excrétion rénale)
 - C. Thérapie cellulaire

- III. Classes de substances soumises à certaines restrictions
 - A. Alcool (éthanol)
 - B. Cannabinoïdes (marijuana, haschich)
 - C. Anesthésiques locaux (bupivacaïne, lidocaïne, mépivacaïne, procaïne)
 - D. Corticostéroïdes (cortisone, dexaméthazone, fludrocortisone, prednisone)
 - E. Bêtabloquants (acébutolol, aténolol, métoprolol, propranolol, sotalol)

B/ Histoire du dopage (9)

1) Les prémices du dopage

En 5 000 avant J.C., l'utilisation de l'éphédra pour ses propriétés antiasthéniques marque le début de la consommation de nombreux produits essentiellement stimulants.

Les substances proviennent majoritairement du règne végétal et, diffèrent d'un continent à l'autre en fonction du climat et des croyances.

- En Asie : l'éphédra, l'opium, le ginseng, le bétel, le chanvre, l'amorphophallus konjac, les racines d'ashwagandha
- En Amérique : le maté, le peyotl, le ténonanacalt, le guarana, le psilocybe, l'ololiuqui, le muira puama, l'ayahuasca, le cacao
- En Afrique : les racines d'iboga, le khat, l'ancolie, le café, la noix de kola
- En Océanie : le chanvre, la noix de bétel, le kava-kava
- En Europe : l'alcool, la noix vomique, la mandragore, l'amanite tue-mouche

L'ingestion de ces drogues auraient pour effet d'améliorer les capacités des usagers (développer ses forces, lutter contre la fatigue, voir plus loin, vaincre la peur...) nécessaires afin de survivre dans un environnement hostile.

Au 6^{ème} siècle, les athlètes grecs adaptaient leurs habitudes alimentaires en fonction du sport pratiqué :

- Viande de chèvre pour les sauteurs
- Viande de taureau pour les boxeurs et les lanceurs
- Viande de porc grasse pour les lutteurs

Cette période empirique du dopage va perdurer jusqu'à l'aube du 19^{ème} siècle.

2) L'expérimentation

La gamme des substances utilisées dans l'optique d'un dopage s'élargit considérablement à partir du 19^{ème} siècle.

Dorénavant, on est capable d'extraire les principes actifs et de synthétiser les molécules à partir de matière organique. On voit apparaître l'héroïne, la morphine et les anesthésiques locaux pour apaiser la douleur, les amphétamines et l'éther pour lutter contre la fatigue, la trinitrine pour améliorer la fonction cardiaque.

3) L'âge de déraison

Cette nouvelle ère est marquée par l'apparition des dérivés hormonaux ayant comme chef de file les stéroïdes anabolisants dans le monde sportif et, des produits psychoactifs dans le milieu professionnel.

4) La biotechnologie

C'est l'avènement du génie génétique avec l'érythropoïétine et les hormones de croissance.

Clivage entre sportif amateur et sportif de haut niveau.

C/ Profil du dopé, motivations du dopage, conduites dopantes

1) Profil du dopé chez le sportif(4,10)

➤ Sexe

Le recours à l'usage de produits dopants est nettement supérieur (le double) chez les individus de sexe masculin.

➤ Age

Les conduites dopantes se rencontrent dans toutes les classes d'âge à partir de l'adolescence. On remarque cependant que les classes des 25 – 30 ans et des 35 – 45 ans sont les plus touchées par cette pratique.

Les substances utilisées sont généralement corrélées à l'âge.

Ainsi, les amphétamines et le cannabis sont consommés au départ, puis les tranquillisants, la cocaïne et le propoxyphène prennent le relais par la suite.

➤ Sport pratiqué

On retrouverait un plus grand nombre de cas de dopage dans certains sports comme le cyclisme, la musculation, la natation, l'athlétisme, le ski de fond et le rugby. Mais l'évolution du sport de haut niveau, qui incarne le sport pour le public en général, a tout de même de quoi faire peur.

➤ Niveau de compétition

Tout individu pratiquant un sport à plus ou moins haut niveau peut être tenté par la prise de produits illicites afin d'améliorer ses propres performances. Mais il semblerait que plus le niveau de compétition s'élève, plus le recours à de telles pratiques est fréquent.

➤ Nationalité

Les pays les plus touchés en matière de dopage selon les études sont les pays industrialisés car ils sont dotés de contrôles anti-dopages performants et fréquents. Avec des contrôles uniformisés de chaque fédération dans le monde entier, le classement serait sans doute différent.

2) Dopage et statistiques

Il est difficile de fournir des statistiques fiables en matière de dopage.

On ne peut avoir qu'un aperçu vis à vis des conduites dopantes car :

- tous les sportifs ne sont pas contrôlés, ou du moins pas à la même fréquence
- certains sports sont d'avantage surveillés
- les substances interdites ne sont pas forcément les mêmes entre les différentes fédérations
- les programmes anti-dopages sont variables selon les pays...

Les statistiques sont regroupées par l'Agence Mondiale Anti-dopage, à partir de données recueillies par 34 laboratoires d'analyse accrédités, sur une période d'un an.

Le rapport d'activité de l'Agence Française de Lutte contre le Dopage (AFLD) durant l'année 2007

L'AFLD a réalisé 9 169 analyses de prélèvements urinaires (8 652 prélevés par l'AFLD et, 517 effectués par d'autres que par l'AFLD) dont :

- 6 161 au cours de compétitions régionales ou nationales
- 1 938 au cours de compétitions internationales
- 1 070 hors compétition

Tableau 1

NOMBRE D'ANALYSES REALISEES		
	France	Etranger
Nombre d'échantillons reçus	8 652	517
Compétitions nationales	5 970 (69 % du total)	191 (36,9 %)
Compétitions internationales	1 723 (19,9 % du total)	215 (41,6 %)
Hors compétition	959 (11,1 % du total)	111 (21,5 %)

Source : Rapport d'activité 2007 AFLD

Sur ces 9 169 prélèvements, 262 ont été déclarés anormaux (représentant 3% des échantillons) :

- 204 au cours de compétitions régionales ou nationales
- 67 au cours de compétitions internationales
- 2 hors compétition

Tableau 2

CAS DECLARES ANORMAUX		
	France	Etranger
Nombre d'échantillons concernés	262 (3 %)	11 (2,1 %)
Compétitions nationales	200 (3,4 %)	4 (2,1 %)
Compétitions internationales	60 (3,5 %)	7 (3,3 %)
Hors compétition	2 (0,2 %)	0 (0 %)

Source : Rapport d'activité 2007 AFLD

Ces résultats anormaux doivent ensuite être étudiés pour savoir s'il s'agit bel et bien d'un cas de dopage :

- soit le sportif dispose d'une autorisation d'usage à des fins thérapeutiques (AUT), dans ce cas il ne sera pas sanctionné
- soit le sportif ne peut justifier de la présence de produits illicites dans son organisme et sera donc sanctionné

Les principaux produits détectés lors des analyses réalisées en 2007 sont dans l'ordre :

- les cannabinoïdes (106 cas)
- les glucocorticoïdes (80 cas)
- les bêta-2 agonistes (5 cas de salbutamol, 24 cas de terbutaline)
- les anabolisants (11 cas de stanozolol, 8 cas de testostérone, 6 cas de nandrolone)
- les diurétiques (26 cas de diurétiques)
- les stimulants (9 cas d'heptaminol, 7 cas de cocaïne)

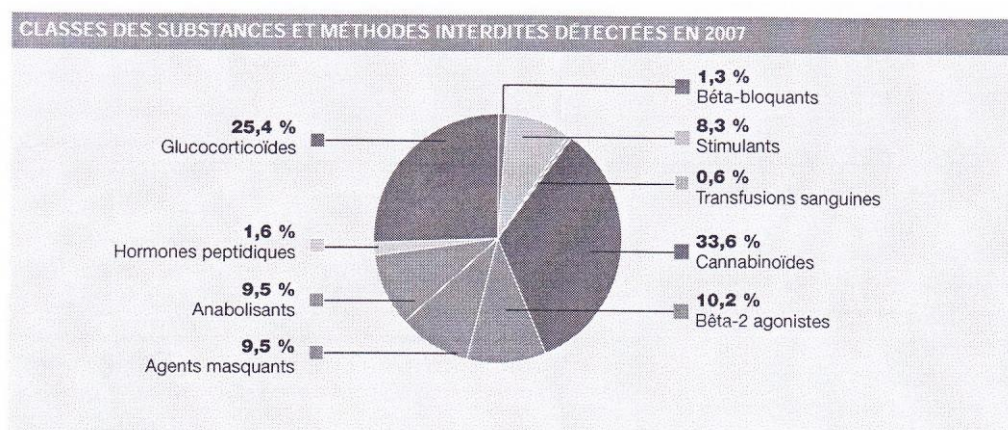


Figure1 / Classes des substances et méthodes interdites

Source : Rapport d'activité 2007 AFLD

3) Motivations du dopage (4, 9, 11)

Pourquoi le sportif ressent-il le besoin de recourir au dopage ? Quels sont les facteurs qui le font basculer de l'autre côté de la ligne ? Quels avantages pourrait-il en tirer et surtout à quel prix ?

Les athlètes consomment des substances dopantes dans le but d'améliorer leurs performances ainsi que leur condition physique. Il leur semble impossible de pouvoir prétendre à la victoire sans cette aide et, ils estiment que les retentissements sur la santé sont négligeables.

La motivation physiologique

Elle représente environ 20% des cas de la prise de dopants. Le but recherché étant soit de développer son corps en le renforçant musculairement, soit de permettre une récupération beaucoup plus rapide après un exercice intense.

La motivation sociale

Elle est beaucoup plus forte que la motivation physiologique.

Les principaux facteurs retrouvés :

➤ L'argent

En première ligne on retrouve les enjeux économiques, l'argent étant aujourd'hui omniprésent dans le sport de haut niveau.

Lors du dernier Euro qui s'est déroulé en Suisse et en Autriche, une prime de 450 000 € a été versée aux 23 joueurs turcs par leur fédération suite à leur bon parcours.

Certains sportifs désirant des rémunérations toujours plus hautes sont prêts à tout pour y accéder et notamment à l'usage de produits dopants.

➤ Le besoin de résultats

La devise olympique de Pierre de Coubertin « plus fort, plus haut, plus vite » prend un sens totalement différent à notre époque où certains sportifs ont recours à la triche pour atteindre leurs objectifs.

Les niveaux exigés par les fédérations sont importants et, l'étape des sélections est primordiale pour tout athlète afin de participer à de grandes épreuves nationales ou internationales. La soif de record constitue également un facteur favorable à l'usage de dopants.

➤ La notoriété

Chaque individu réalisant une bonne performance est susceptible de se retrouver dans divers médias en fonction de la portée de son exploit. Cette notoriété est importante aux yeux du sportif qui a ce besoin de reconnaissance du public. Mais les médias ont le pouvoir de faire et défaire les champions en fonction des résultats, et le dopage apparaît comme une garantie supplémentaire de tenir le haut du pavé.

➤ La difficulté de l'entraînement

Pour être compétitif dans un sport quel qu'il soit, il faut s'entraîner. Les séances d'entraînement sont souvent longues et difficiles, pour pouvoir résister à des charges de travail intenses les sportifs seraient tentés par des « aides » afin de s'entraîner plus longtemps et, repousser ainsi la fatigue mentale et physique.

➤ La surcharge du calendrier sportif

De nos jours, dans de nombreux sports (cyclisme, le football, l'athlétisme...), les cadences sont infernales avec des épreuves s'enchaînant rapidement. Prenons par exemple, l'équipe de football de Nancy lors de la saison 2006-2007. Leur calendrier était composé de 38 matchs de championnat, 8 matchs de coupe d'Europe, 3 matchs de coupe de la ligue et 1 match de coupe de France ; soit un total de 50 matchs disputés entre le 5 août 2006 et le 26 mai 2007 avec une trêve hivernale de quinze jours. L'équipe a démarré la saison avec de très bons résultats puis au fil du temps avec l'enchaînement des matchs et un effectif réduit les performances ont régressées. On voit à quel point il est difficile de suivre le rythme même pour des professionnels et, la consommation de dopants surtout au niveau de la récupération pourrait s'avérer intéressante.

➤ La gloire

Recevoir les applaudissements du public ou entendre son nom scandé par une foule en délire motive un sportif à aller au bout de lui même, à repousser ses limites. Mais pour avoir cet appui précieux des spectateurs, le sportif doit faire preuve de combativité, d'envie et de volonté. Dans ce contexte, le recours à des produits illicites peut l'y aider.

➤ La pression de l'entourage

Le conjoint, l'entraîneur, la fédération, les équipiers, l'Etat, les amis mettent une pression énorme sur les épaules de l'athlète. Cette pression peut entraîner la consommation de dopants pour répondre aux attentes (financières, sportives, politiques) de l'entourage.

➤ Le stress

De nombreux athlètes expriment un certain stress durant les compétitions résultant d'une certaine appréhension sur l'issue de leur prestation. Pour réduire ce stress la consommation d'alcool ou l'utilisation de psychotropes peuvent être envisageables.

➤ Tous dopés

Pour espérer remporter une compétition face à des adversaires dopés, malgré une préparation excellente, le seul moyen est d'utiliser les mêmes pratiques afin de rééquilibrer ses chances de victoire. Mais ce procédé amène bien souvent à une course effrénée vers la recherche de substances toujours plus actives.

Les limites du dopage

Malgré cela le doute subsiste à un moment donné chez certains sportifs sur les bénéfices de l'usage de produits.

On retrouve 3 grands freins au dopage :

- La peur d'effets indésirables graves pour la santé avec une utilisation à long de terme de produits dopants.
- Le doute sur le réel apport des produits n'ayant pas entraîné les effets escomptés
- Le renforcement des contrôles antidopage durant la dernière décennie avec la menace de sanctions financières et sportives en cas de tricherie

4) Les conduites dopantes (4)

Dans un souci d'être toujours plus performant, la conduite dopante peut apparaître comme l'arme ultime pour franchir un obstacle réel ou ressenti par le sportif.

L'engrenage du dopage (comment vient-on au dopage, escalade des produits, prise en compétition ou à l'entraînement, fréquence des prises)

Au début, les produits vont être utilisés ponctuellement, puis très vite, notamment si les performances suivent, le compétiteur peut dévier vers l'abus voire même la dépendance.

➤ L'usage

L'usage est la prise de produits n'ayant aucun retentissement sur l'individu.

➤ L'abus

L'abus est l'utilisation de substances qui modifient le fonctionnement ou entraînent des souffrances cliniques.

On retrouve en général au moins un des critères suivants :

- l'incapacité de remplir des obligations professionnelles ou familiales due à la prise répétée de produits
- la mise en danger de l'intégrité physique par la fréquence des prises
- l'impossibilité d'arrêter la consommation de dopants malgré des conflits sociaux induits ou renforcés par les effets de ces produits
- les démêlés judiciaires causés par ces conduites dopantes

➤ La dépendance

La dépendance est un état résultant de la consommation répétée d'une substance toxique où, l'individu éprouve le besoin de continuer la prise et d'en augmenter les doses.

Elle est caractérisée par la présence de 3 des critères suivants :

- la tolérance définie soit par une augmentation des doses pour obtenir l'effet recherché, soit par une efficacité diminuée en conservant les mêmes quantités de produits
- le sevrage avec le phénomène de manque à l'arrêt de l'utilisation de la substance
- le temps important consacré par l'individu pour se procurer le ou les produits
- la difficulté de baisser ou maîtriser la consommation de substances

- l'isolement social
- la poursuite de la consommation de dopants malgré les conséquences néfastes au niveau physique et psychologique

L'arrêt du dopage s'effectue généralement lors de l'arrêt de la carrière pour le sportif de haut niveau ou lors de la fin de la pratique de l'activité sportive en compétition pour le sportif amateur.

5) Secret défoncé : témoignage d'Erwann Menthéour ancien coureur cycliste (12)

Le jeune pensant au début qu'il peut rivaliser avec les meilleurs sans se doper et vite dépassé par l'enchaînement des courses et l'intensification de l'entraînement. Le passage à l'acte est alors inévitable.

On commence petit à petit par de la vitamine B12, de l'acide folique ou de l'ATP pour mieux récupérer et dépasser ses limites. Puis on passe aux comprimés de Solupred[®] avec un certain bénéfice qui se réduit au fur et à mesure du à l'accoutumance. Il y a également les amphétamines qui sont très répandues, aussi bien dans le milieu amateur que professionnel, pour leurs effets stimulants. Et on finit avec l'EPO et les hormones de croissance.

Erwann débute le cyclisme en compétition en mars 1988 à l'âge de 15 ans. Précédé par la carrière professionnelle de son frère, il a droit à un article dans le télégramme de Brest avec pour interrogation majeure : « meilleur que son frère ? ».

Après des débuts délicats, il enchaîne les courses et commence à faire de bons résultats. Pour sa première saison en amateur, il comptabilise neuf victoires, huit 2^{ème} place et sept 3^{ème} place. A partir de ce moment, Erwann commence à gagner de l'argent et se retrouve régulièrement cité dans les journaux bretons.

Durant l'année 1990, il devient champion de France junior. L'année suivante, il accroche son deuxième titre de champion de France junior et enregistre 26 victoires ainsi que le titre de numéro 1 mondial junior du contre la montre. A cette époque, c'est encore un cycliste propre qui n'a pas eu recours au dopage. Mais très vite les choses vont se gâter lorsqu'il change de catégorie et passe senior en 1992. « Il ne faut plus avoir les meilleures jambes mais les meilleurs docteurs. »

En août 1993, Erwann se dope pour la première fois, il s'injecte une prise de Kenacort retard[®] 40 mg. C'est un psychostimulant qui donne une impression de force accrue avec un effet qui dure 3 semaines. Grâce à ce produit, il gagne une étape et finit 2^{ème} d'une autre.

Suite à ses bonnes performances, il intègre l'équipe professionnelle Catavana. Mais une fois les effets du Kenacort[®] dissipés les résultats ne suivent plus. Il consulte alors un médecin du sport qui lui prescrit un mélange de produits dont il ignore le contenu. Il prend le traitement et fait un bon Paris – Bruxelles.

En janvier 1995, il rejoint l'équipe Cedico et s'entraîne aux amphétamines. En 15 jours les progrès sont époustouflants avec des entraînements quotidiens avoisinant les 200 km. Suite à cette expérience concluante, il fait une nouvelle cure en avril tout en augmentant les doses.

Durant l'été, Erwann décroche des amphétamines mais également du peloton de tête dans les critères. Malgré tous les efforts consentis à l'entraînement les performances ne sont plus au rendez-vous. Il décide alors de recourir une fois de plus aux produits dopants. En quelques semaines, c'est l'escalade avec la prise d'une ampoule de Pervitin[®] tout d'abord, puis quelques jours plus tard trois Centramine[®]. Il poursuit par le « pot belge » constitué d'un mélange d'amphétamines, de cocaïne, d'héroïne, d'antalgiques parfois coupés avec des corticoïdes ou des dérivés d'opiacés. Dorénavant il est dopé à chaque compétition ; il se dope avant, pendant et après la course. Au fur et à mesure, il supporte de moins en moins bien les doses administrées, malgré tout il continue car il n'a pas le choix.

En septembre, ritaline et méthédrine sont au programme. Dans la foulée, il signe chez l'équipe italienne Akki et passe la vitesse supérieure en matière de dopage. Les consignes sont strictes, Erwann doit avoir un entraînement rigoureux, un régime approprié mais surtout un traitement composé d'anabolisants associés à de la testostérone pour transformer sa graisse en muscle. Il est alors au sommet de sa forme.

L'année 1996 marque le début des injections d'EPO augmentant le transport d'oxygène dans le sang. Le schéma d'injection est de deux intraveineuses d'Eporex[®] 2000 UI puis la même dose en sous cutané un jour sur deux.

En mai, Erwann fait une cure de deux semaines d'anabolisants

En juin, l'EPO est associé à des facteurs de croissance (Saizen[®]) injectés pendant 10 jours au rythme d'une demie ampoule un jour sur deux. Son taux d'hématocrite augmente considérablement, il est alors de 60%.

En novembre, il reprend des amphétamines.

Il subit un contrôle antidopage en mars 1997 qui se révélera positif à l'EPO assorti d'une suspension de 2 semaines. Cet événement lui fait prendre conscience des méfaits du dopage sur sa vie, il ne s'administrera plus de dopants pendant quelques temps. Mais n'acceptant pas l'échec, il reprend de l'EPO puis des corticoïdes (Soludécadron[®])

Lors du tour de l'avenir en septembre, Erwann gagne l'épreuve en prenant un Kenacort retard[®] deux jours avant l'épreuve, des hormones de croissance, de la vitamine B12 ainsi qu'un concentré sanguin d'un mammifère marin. Cette course sera la dernière.

Après avoir rendu visite à un ancien coéquipier, meurtri par des années de dopage, il met un terme à sa carrière fin 1997.

II/ Corticoïdes et usage thérapeutique

A/ Hormones et système endocrinien (13,14,15)

1) Système endocrinien

La régulation de nombreux processus physiologiques et de l'homéostasie est assurée par le système nerveux et le système endocrinien. Ces deux systèmes sont étroitement liés, l'activité de l'un influence celle de l'autre. Le système nerveux a une action rapide mais brève, alors que le système endocrinien a une action lente mais durable.

L'appareil endocrinien est constitué de glandes qui libèrent des messagers chimiques appelés hormones. Les glandes endocrines comprennent l'hypothalamus, l'hypophyse, la thyroïde, les glandes parathyroïdes et surrénales, le pancréas, les ovaires, les testicules ainsi que les cellules du tube digestif et le placenta.

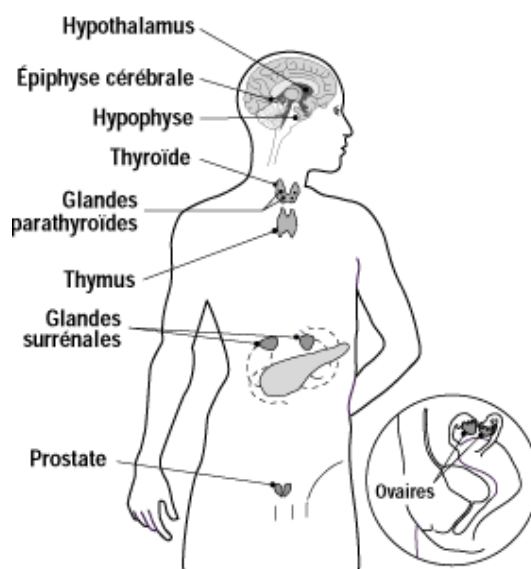


Figure2 / *Le système endocrinien*

Source : <http://www.cchst.ca/oshanswers/chemicals/endocrine.html> consulté en avril 2010

C'est au niveau de notre cerveau dit « reptilien », le plus primitif, celui qui assure les comportements innés pour la survie de l'espèce, que se trouve l'hypothalamus.

En fonction des quantités des différentes hormones circulant dans l'organisme, celui-ci va conditionner, par production de facteurs de libération, le taux de mise en circulation des stimulines sécrétées par l'hypophyse. Ces hormones

hypophysaires vont être acheminées vers les glandes endocrines et, permettront à ces dernières la production de leurs hormones qui agiront sur des effecteurs spécifiques. Le taux d'hormones libre dans le sang est transmis aux centres hypothalamiques et le cycle recommence.

2) Définition des hormones

Ce sont des substances chimiques élaborées en faible quantité par certaines glandes ou tissus selon les variations du milieu intérieur et les modifications du milieu extérieur.

Les hormones sont directement déversées dans le courant sanguin pour être acheminées vers leur site d'action. Elles agissent ainsi à distance.

Une même hormone peut avoir plusieurs actions physiologiques.

Leur action persiste lorsque toute connexion nerveuse avec l'organisme a été supprimée.

3) Nature chimique des hormones

En dépit des analogies fonctionnelles permettant de les regrouper, les hormones appartiennent à des catégories chimiques variées :

- Hormones amines, dérivés d'un acide aminé (tyrosine) : dopamine, adrénaline, noradrénaline et hormones thyroïdiennes

- Hormones peptidiques ou protéiques composées de chaînes d'acides aminés plus ou moins longues (de 3 à 191 acides aminés) : hormone de croissance, hormones de l'hypophyse et de l'hypothalamus, insuline

- Hormones stéroïdiennes dérivées du cholestérol : hormones sexuelles, hormones corticosurrénales

Ce sont ces hormones corticosurrénales qui sont à l'origine de la production de corticoïdes (cortisol, cortisone) dans l'organisme.

4) Mécanisme d'action des hormones

Il y a deux grands mécanismes d'action des hormones en fonction de leurs propriétés physico-chimiques

→ Les hormones peptidiques, hydrophiles, ne pourront traverser la membrane lipidique des cellules. Elles vont donc agir sans entrer dans la cellule en se fixant sur un récepteur membranaire spécifique. La liaison hormone – récepteur va entraîner l'activation de médiateurs intracellulaires et déclencher une réponse responsable de l'effet biologique.

→ Les hormones amines et stéroïdes, lipophiles, vont traverser la membrane cellulaire pour aller se fixer à un récepteur cytosolique. Ce complexe va entrer dans le noyau et activer des gènes permettant la réponse cellulaire proprement dite. Ce mécanisme d'action est celui des corticoïdes que nous approfondirons par la suite.

5) Libération et régulation des hormones

La libération des hormones est contrôlée par 3 types de stimuli

→ contrôle hormonal

La libération d'une hormone module l'effet d'une autre hormone

Les releasing factors de l'hypothalamus commande la sécrétion des hormones de l'hypophyse.

Pour les corticoïdes, le CRF (Corticotropin Releasing Factor) encore appelé corticolibérine va agir au niveau de l'hypophyse antérieure en libérant l'ACTH (Adreno – Corticotropin Hormone). L'ACTH est une corticostimuline stimulant la sécrétion des hormones corticosurréniennes.

→ contrôle nerveux

L'activité d'une fibre nerveuse module l'effet d'une hormone.

Le système nerveux sympathique agit sur la médullosurrénale qui libère l'adrénaline.

→ contrôle humoral

Les variations sanguines des ions et des nutriments modulent l'effet d'une hormone.

L'insuline est ainsi produite en fonction du taux de glucose sanguin.

La régulation de l'activité endocrinienne se fait selon le principe de feed back.

L'hormone agissant sur les cellules cibles

6) Transport des hormones

La majorité des hormones circulent dans le sang, fixées sur des protéines qui les inactivent et empêchent leur destruction jusqu'à leur libération au niveau de la cellule cible.

Seule l'hormone sous forme libre peut exercer l'action physiologique spécifique sur l'organe ou le tissu visé.

7) Actions biologiques des hormones

Elles ont quatre grands rôles :

- le maintien de l'homéostasie
régulation de la composition chimique de l'organisme
- la reproduction
production des hormones sexuelles
- le développement et la croissance
production des hormones de croissance
- adaptation à l'environnement
infection, traumatisme, stress, déshydratation, hémorragie...

B/ Les corticoïdes

1) Définition des corticoïdes

Les corticoïdes sont des anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS).

Ce sont des hormones sécrétées par des glandes endocrines.

Ils ont une activité hormonale qui concerne les régulations métaboliques organiques.

Ils exercent une action anti-inflammatoire et une action immuno-suppressive.

2) Histoire des corticoïdes (16)

1856 : Brown Sequard démontre le rôle prépondérant des surrénales vis à vis de l'organisme

1865 : Addison établit la relation entre insuffisance surrénalienne et la survenue d'effets indésirables

1936 : Kendall extrait la cortisone du cortex de la surrénale d'un mammifère

1946 : Sarett met au point l'hémisynthèse de la cortisone à partir du cholestérol

1952 : Woodward, reprenant les travaux de Diels et Alder, réussit la synthèse totale de la cortisone

1954 : Commercialisation de l'hydrocortisone

1955 : Synthèse de la prednisone et de la prednisolone

1958 : Découvertes des méthasones, glucocorticoïdes méthylés en 16

1963 : Harter met au point les schémas thérapeutiques de la corticothérapie

3) Structure des corticoïdes

Ils appartiennent à la famille des stéroïdes.

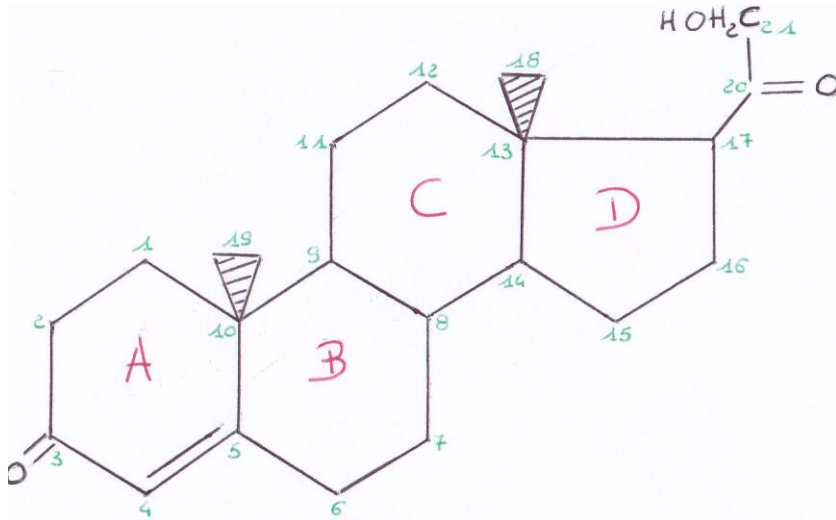


Figure 3 / La structure moléculaire de base des corticoïdes

Il y a des variations au niveau des carbones 11, 17 et 18.

La structure de base comporte :

- 21 atomes de carbone
- une double liaison entre les atomes de carbone 4 et 5
- une fonction cétone sur le carbone 3
- une fonction cétone sur le carbone 20

Les corticoïdes se présentent sous forme de poudre cristalline blanche et inodore.

Ces molécules sont très peu hydrosolubles, moyennement solubles dans l'alcool et relativement solubles dans les solvants organiques.

4) Physiologie surrénalienne (13,14)

Les corticoïdes naturels sont sécrétés par les glandes surrénales.

Ces glandes situées au dessus des reins sont constituées chacune de deux éléments :

- la corticosurrénale en périphérie
- la médullosurrénale au centre

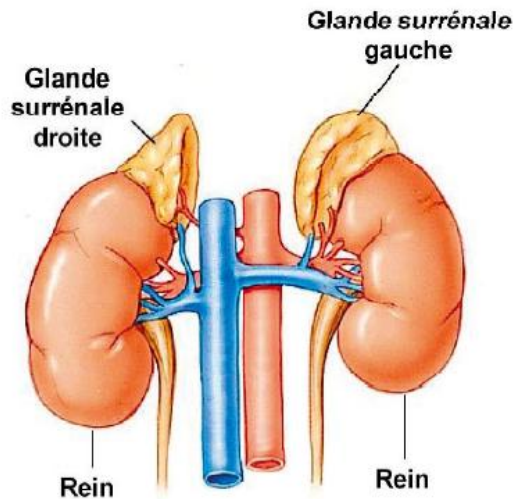


Figure 4 / *Les glandes surrénales*

La corticosurrénale, divisée en 3 zones, est l'endroit où s'effectue la biosynthèse des corticoïdes :

- la zone glomérulée sécrétant essentiellement les minéralocorticoïdes avec comme chef de file l'aldostérone
- la zone fasciculée sécrétant les glucocorticoïdes et les hormones sexuelles surrénaliennes
- la zone réticulée sécrétant les glucocorticoïdes et les androgènes (DHEA)

La médullosurrénale est le lieu de production des catécholamines (dopamine, adrénaline, noradrénaline).

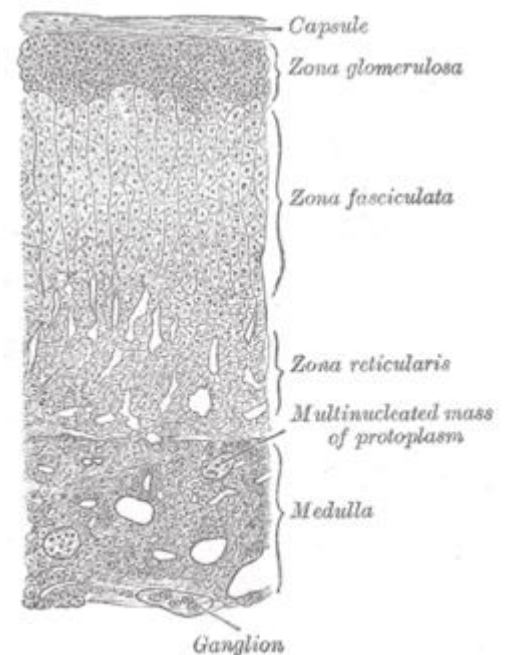


Figure 5 / *L'histologie de la glande surrénale*

Source : <http://fr.academic.ru/dic.nsf/frwiki/710097> consulté en avril 2010

C/ Glucocorticoïdes

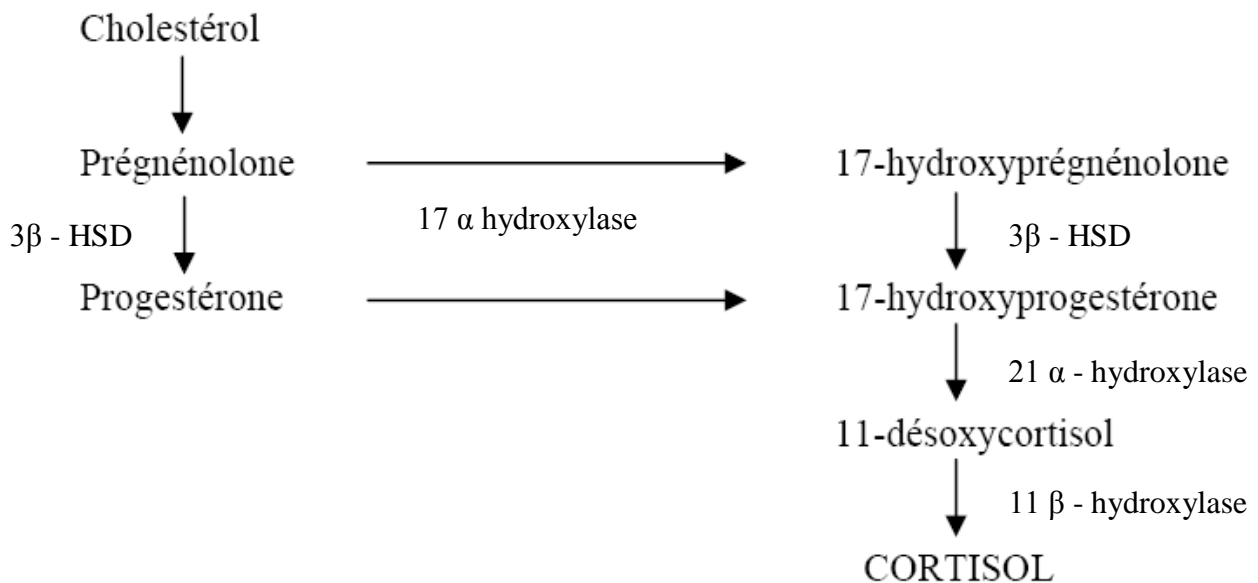
1) Glucocorticoïdes naturels

Synthèse du cortisol (18)

Le cortisol est la principale hormone glucocorticoïde synthétisée par les glandes corticosurrénales. Il est formé à partir de la 17 – hydroxy – progestérone issue du cholestérol.

Le cholestérol, précurseur de tous les stéroïdes, est apporté:

- soit sous forme exogène (25 %) provenant de l'alimentation : viandes grasses, œufs, abats, fromages...
- soit sous forme endogène (75 %) par la synthèse hépatique



Une enzyme, la $C_{20} - C_{22}$ desmolase clive le cholestérol pour donner la prégnénolone.

Puis il se produit 3 étapes d'hydroxylation d'abord au niveau du C_{17} puis au niveau du C_{21} et enfin au niveau du C_{11} aboutissant à la formation du cortisol.

Seule la 11β -hydroxylation se déroule au niveau des mitochondries du cortex surrénal, les autres étapes de la synthèse ont lieu dans le réticulum endoplasmique.

Régulation de la sécrétion de cortisol (18)

La sécrétion des glucocorticoïdes est placée sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Le CRF, produit au niveau de l'hypothalamus, va stimuler la sécrétion d'ACTH au niveau de l'hypophyse.

L'ACTH est indispensable au développement du cortex surrénalien et stimule la biosynthèse des glucocorticoïdes.

Une augmentation du cortisol plasmatique exerce un rétrocontrôle négatif :

- au niveau hypothalamique sur la sécrétion de CRF et la transcription du gène de son précurseur
- au niveau hypophysaire sur la production d'ACTH

L'hippocampe participe également à ce feed - back en inhibant l'axe HHS.

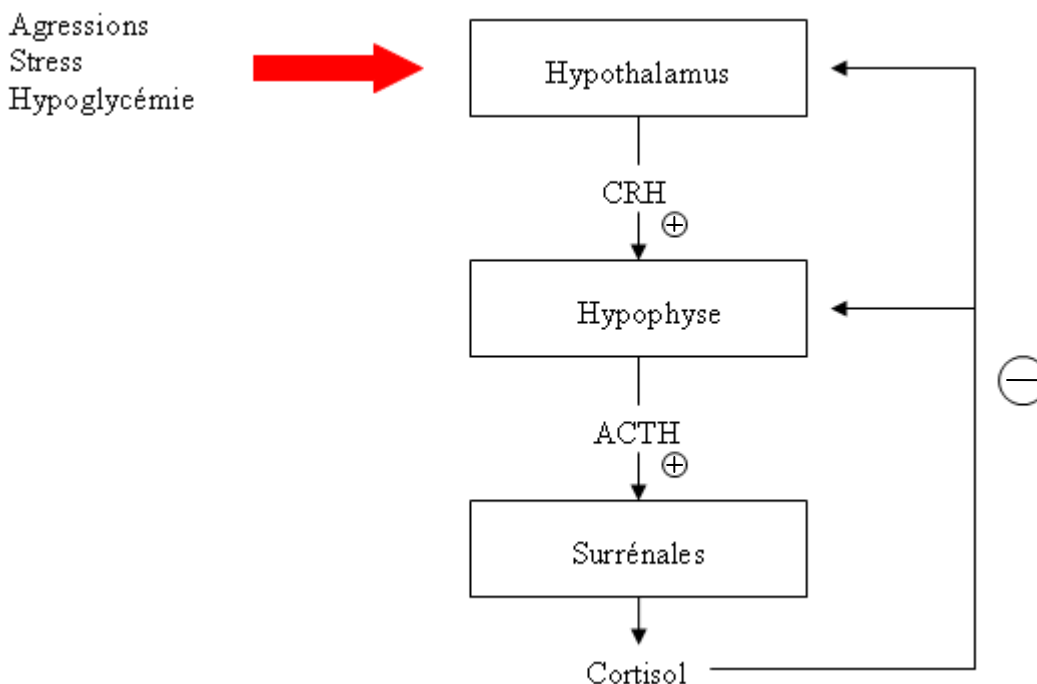


Figure 6 / La régulation du cortisol par l'axe hypothalamo – hypophyso - surrénalien

Source : <http://www.vivo.colostate.edu/hbooks/pathphys/endocrine/adrenal/feedback.gif> consulté en avril 2010

La sécrétion journalière de cortisol est comprise entre 10 et 20 mg et, se fait de manière pulsée (10 à 15 pulses) en fonction du stress ressenti.

Elle suit un rythme circadien parallèle au cycle sécrétoire de l'ACTH avec un pic maximal à 8h (150 à 250 ng/mL) et un pic minimal à minuit (20 à 80 ng/mL).

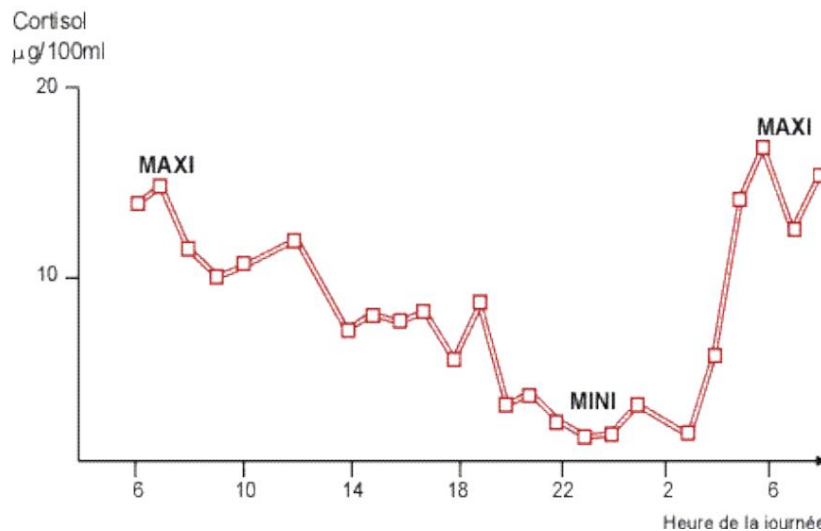


Figure 7 / *Le cycle nyctéméral du cortisol plasmatique*

Transport, biotransformation et élimination du cortisol (17)

Une protéine, la transcortine, assure le transport du cortisol à hauteur de 90% dans l'organisme. Le reste de l'hormone circule sous forme libre dans le sang.

La biotransformation du cortisol se produit essentiellement dans le foie. L'hormone est inactivée par la disparition de la double liaison entre le carbone 4 et le carbone 5 du cycle A (dégradée en cortisone) puis ensuite par des réactions de glucuroconjugaison ou sulfoconjugaison au niveau du carbone 3.

L'élimination se fait par la voie rénale sous formes de dérivés inactifs.

2) Actions physiologiques des corticoïdes (16)

Ils présentent de nombreuses actions

- Action sur le stress

Effet anti-stress des hormones dans les agressions physiques, chimiques, psychiques, infectieuses

- Action sur le métabolisme glucidique

Augmentation de la glycémie pour fournir de l'énergie aux muscles en réponse à l'agression

Stimulation de la glyconéogenèse et diminution de l'utilisation périphérique du glucose

Stimulation de la sécrétion de glucagon

- Action sur le métabolisme lipidique

Stimulation de la lipolyse avec augmentation des acides gras plasmatiques

Redistribution des graisses

- Action sur le métabolisme protidique

Hypercatabolisme azoté, fonte musculaire par défaut d'incorporation des acides aminés dans le muscle

- Action sur le rein

Rétention hydrosodée par augmentation de la réabsorption d'ions sodium et par augmentation de l'excrétion d'ions potassium entraînant des oedèmes

- Action sur le tissu osseux

Diminution de l'absorption intestinale du calcium et de sa réabsorption tubulaire rénale

- Action sur le sang

Stimulation de l'érythropoïèse entraînant une augmentation des globules rouges
Hyperleucocytose (démargination des leucocytes par le cortisol)

- Action immunologique

Diminution de la réponse immunitaire ainsi que des phénomènes inflammatoires surtout dans les tissus conjonctifs (diminue le nombre de lymphocytes et la production d'anticorps)

- Action sur le cœur

Hypertension artérielle par augmentation du débit cardiaque et des résistances périphériques

- Action sur le système nerveux central

Modification du psychisme, du comportement, des fonctions cognitives
Tendance euphorisante

- Action sur la thyroïde

Sécrétion de TSH est diminuée

- Action sur les stéroïdes sexuels

Diminution de la testostérone

Diminution des estrogènes et de la progestérone entraînant des perturbations de l'ovulation chez la femme

- Action sur l'estomac

Tendance à l'ulcère gastrique par augmentation de la sécrétion acide gastrique

3) Mécanisme d'action des glucocorticoïdes (19)

Comme nous l'avons vu auparavant, les corticoïdes circulent dans le sang liés à la transcortine.

Ils vont entrer dans la cellule cible en franchissant la membrane cellulaire, puis vont se fixer sur un récepteur glucocorticoïde intracytoplasmique (CGRII). Les protéines de chocs thermiques (HSP 70 et 90) couplées à ce récepteur vont se dissocier lors de la formation du complexe glucocorticoïde – récepteur.

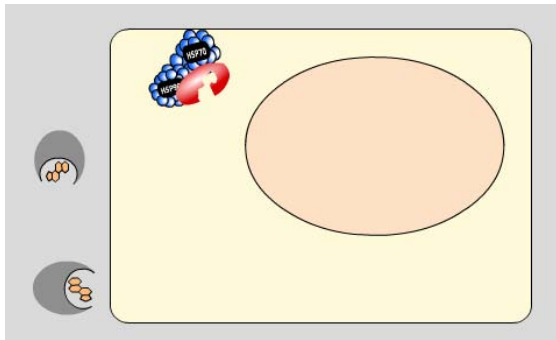
Une autre molécule de corticoïdes entre dans la cellule et se fixe à CGRII.

Les deux complexes glucocorticoïdes – CGRII sont phosphorylés puis s'associent pour former un dimère.

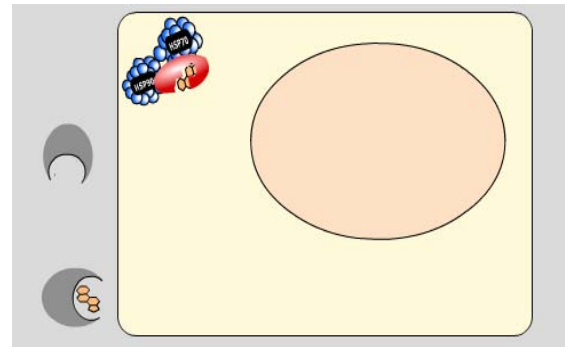
L'ensemble traverse la membrane nucléaire pour atteindre le noyau. Le récepteur CGRII reconnaît des séquences spécialisées de la molécule d'ADN et se lie au Glucocorticoid Responsive Element (GRE). Il en résulte une activation de la transcription de gènes codant pour des protéines à activité anti-inflammatoire. L'ARNt correspondant est alors produit conduisant à l'obtention des protéines à effet anti-inflammatoire (lipocortine, enképhalinase, SLPI).

Le complexe glucocorticoïdes – CGRII monomérique inhibe l'action du facteur de transcription NF- κ B et limite la synthèse de protéines inflammatoires (IL1 β , TNF α , phospholipase A2, cox2) produites par ce facteur.

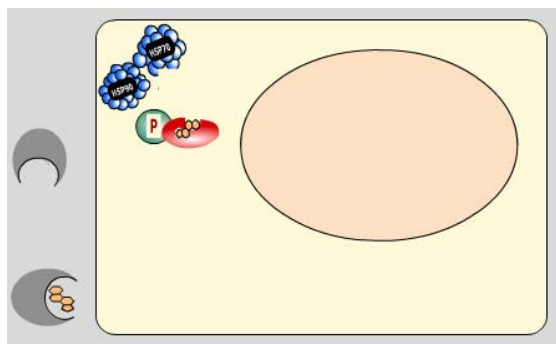
Il inhibe également l'action du facteur de transcription AP1 et limite la synthèse de protéines inflammatoires (IL2, collagénase, stromélysine) produites par ce facteur.



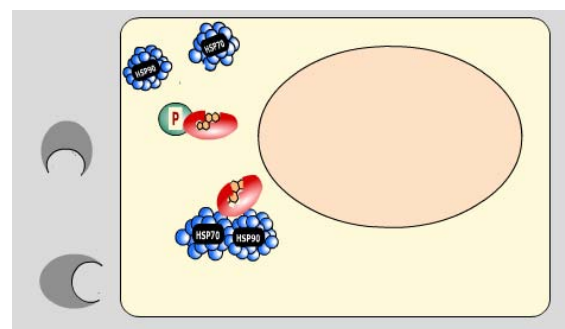
Transport des corticoïdes par la transcortine



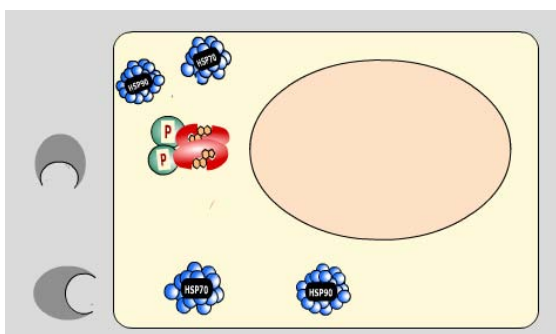
Fixation des corticoïdes à CGRII



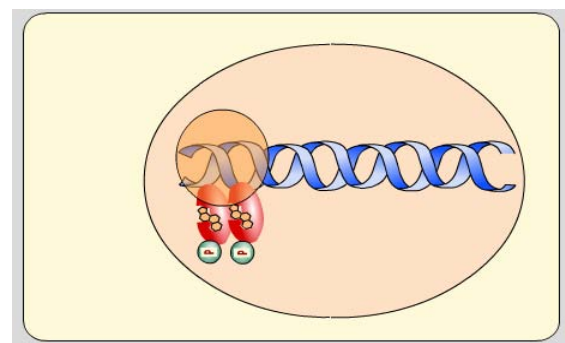
Dissociation du complexe



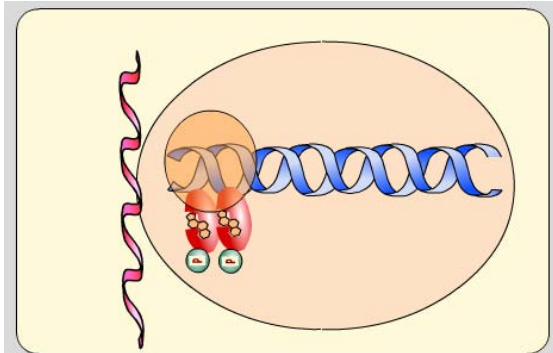
Fixation d'un autre corticoïde à CGRII



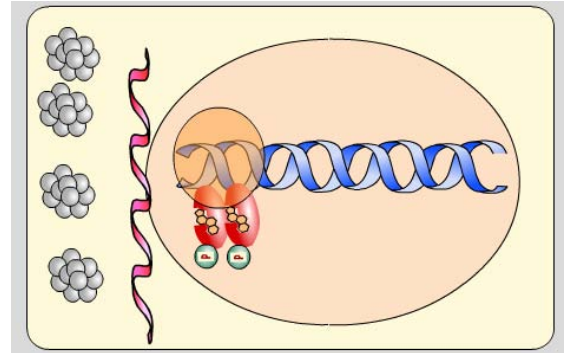
Formation d'un dimère



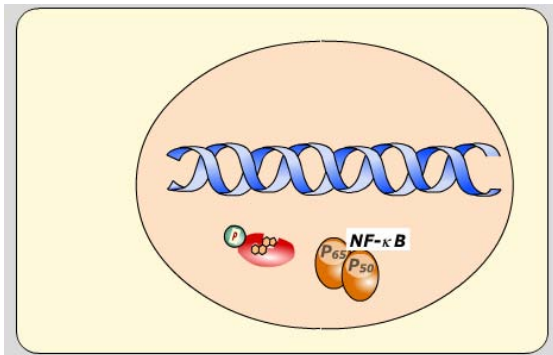
Liaison au GRE



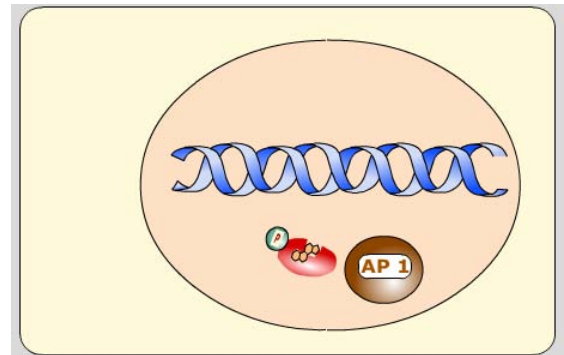
Production de l'ARNt



Production de protéines anti-inflammatoires



Inhibition facteur NF- κB



Inhibition facteur AP 1

Figure 8 / *Les étapes du mécanisme d'action des corticoïdes*

Source : http://www.pharmacomedicale.org/Fiche_1349.html consulté en avril 2010

4) Glucocorticoïdes de synthèse

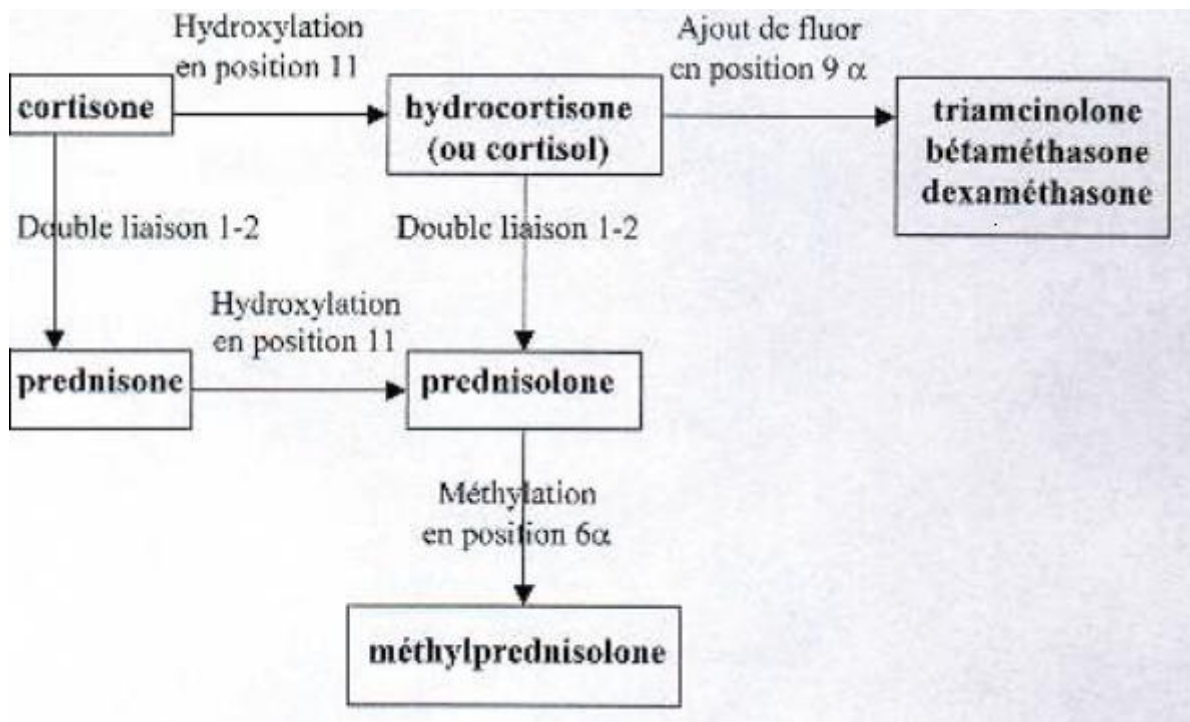


Figure 9 / *Les glucocorticoïdes de synthèse*

Source : Corticoïdes et corticothérapie, Richard D., Senon J.L., Roblot P.

Relation structure activité

- Addition d'une double liaison entre C₁ et C₂

L'activité anti-inflammatoire est augmentée (4 à 5 fois) sans modifier l'activité minéralocorticoïde.

C'est la famille des $\Delta - 1 -$ corticoïdes.

- Méthylation en 6 α

L'activité anti-inflammatoire est légèrement augmentée (2 fois) et l'activité minéralocorticoïde est diminuée.

- Fluoration en 9 α (ou 6 α)

L'activité anti-inflammatoire est fortement augmentée (20 fois) ainsi que l'activité minéralocorticoïde qui explose (300 fois).

- Substitution en position 16 (CH₃ ou OH)

L'activité anti-inflammatoire est fortement augmentée (10 à 20 fois) alors que l'activité minéralocorticoïde est réduite voire supprimée.

- Adjonction d'un cycle pyrazole

L'activité inflammatoire est intense et l'activité minéralocorticoïde est abaissée. Le cortivazol, possédant ce cycle pyrazole supplémentaire, est un corticoïde très puissant.

Les dérivés des glucocorticoïdes synthétisés à partir du cortisol ont :

- une durée d'action plus longue
- une activité inflammatoire plus importante
- une activité minéralocorticoïde moindre

L'utilisation des propriétés de ces composés permet ainsi de réduire la posologie et les effets indésirables tout en conservant l'effet recherché.

Tableau 3

Comparaison de quelques glucocorticoïdes

DCI	Activité minéralocorticoïde	Activité antiinflammatoire	Dose équivalente
Cortisone	2	0,8	25 mg
Cortisol	2	1	20 mg
Prednisone	1	4	5 mg
Prednisolone	1	4	5 mg
Méthylprednisolone	0	5	4 mg
Triamcinolone*	0	5	4 mg
Paraméthasone*	0	10	2 mg
Bétaméthasone*	0	30	0,75 mg
Dexaméthasone*	0	30	0,75 mg
Cortivazol*	0	60	0,3 mg

* Produits fluorés

Source : Corticoïdes et corticothérapie, Richard D., Senon J.L., Roblot P.

Classification des corticoïdes de synthèse selon leur structure (16)

1) $\Delta - 1 -$ corticoïdes

➤ Non halogénés

Simple : prednisone, prednisolone

Méthylés en 6 : méthylprednisolone

Divers : budénoïde

➤ Halogénés

Fluorés non substitués en 16 : difluprednate, fluorométholone

Chlorés en 7 et substitués en 16 α : alclométhasone

Halogénés, méthylés en 16 α : dexaméthasone, désoxyméthasone, paraméthasone, bécloéthasone, clobetasol, fluocortolone, fluméthasone, diflucortolone

Halogénés, méthylés en 16 β : bétaméthasone

Halogénés, hydroxylés en 16 α : triamcinolone, fluocinolone, flunisolide, flucinonide

2) Divers non $\Delta - 1 -$ corticoïdes

Fluorés : fludrocortisone, halcinonide

Non fluorés : tixocortol, cortivazol, médrysone

→ Annexe structure chimique corticoïdes de synthèse

D/ La corticothérapie

1) Indications thérapeutiques des corticoïdes (20, 21, 22)

1/ Réactions inflammatoires sévères

L'inflammation est un processus physiologique de défense de l'organisme. Les facteurs déclenchant la réaction inflammatoires peuvent être soit physiques (chaud, froid), soit biologiques (micro-organismes, dard d'un insecte) ou soit chimiques.

Les 4 signes retrouvés lors d'une inflammation aiguë sont : rougeur, oedèmes, douleur, chaleur.

Les phases de l'inflammation

➤ Phase vasculaire

Dans un premier temps il se produit une vasodilatation avec un accroissement de la perméabilité capillaire engendrée par la libération de facteurs humoraux (kinines, facteurs du complément) et cellulaires (prostaglandines, leucotriènes, histamine).

Il y a une augmentation de l'apport sanguin et un ralentissement du courant circulatoire.

Le passage d'un exsudat plasmatique dans le tissu conjonctif, du à une augmentation de la perméabilité de la paroi des vaisseaux, va entraîner la formation d'un œdème accompagné de douleurs.

Cet œdème va diluer et limiter le foyer inflammatoire, concentrer les moyens de défense et ralentir le courant circulatoire par hémococoncentration.

➤ Phase cellulaire

Les leucocytes sont attirés par chimiotactisme sur le site de l'inflammation.

Les polynucléaires et les macrophages phagocytent les éléments particuliers de l'antigène, puis les détruisent par protéolyse ou hydrolyse.

Le phénomène inflammatoire est entretenu par la mort de ces cellules après l'ingestion.

➤ Phase de réparation

Un nouveau tissu conjonctif est formé à partir des fibres de collagène et des mucopolysaccharides synthétisés par les fibroblastes.

La circulation sanguine redevient normale et la production de médiateurs pro-inflammatoires diminue.

Dans le cas d'une inflammation chronique, cette phase peut être retardée, incomplète ou inexistante engendrant alors des fibroses.

Les corticoïdes vont inhiber les phospholipases membranaires qui synthétisent l'acide arachidonique à partir de phospholipides, et ainsi empêcher l'élaboration de prostaglandines et de leucotriènes impliqués dans le processus inflammatoire.

Ils vont agir au niveau des 3 phases de l'inflammation :

- diminution de la vasodilatation entraînant la diminution des oedèmes et de la diapédèse
- diminution de la phagocytose et de la migration des polynucléaires
- diminution de la prolifération et de l'activité des fibroblastes

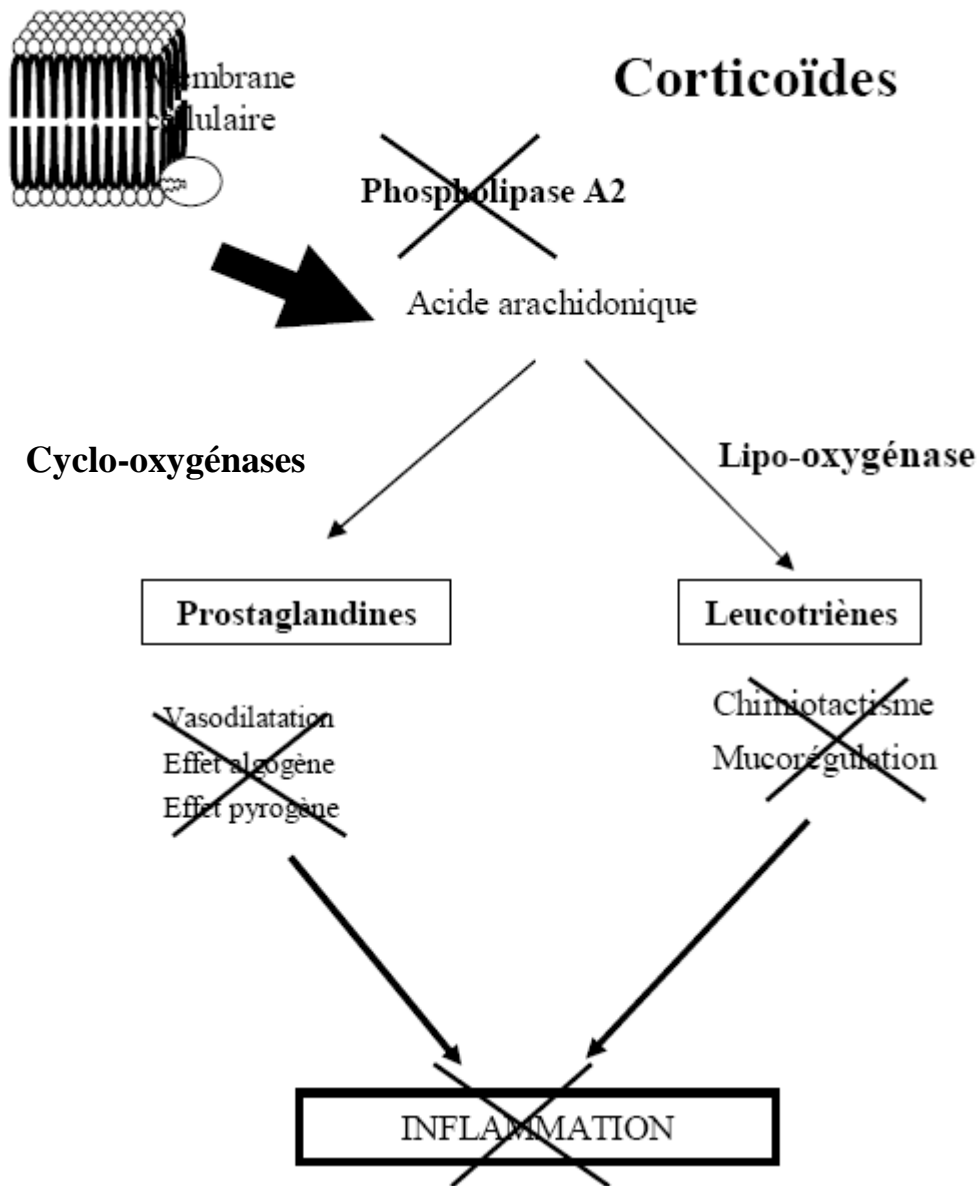


Figure 10 / *L'action anti-inflammatoire des corticoïdes*

2/ Réactions allergiques sévères

La réaction allergique est constituée de deux phases.

➤ La phase de sensibilisation

Lorsqu'un allergène entre en contact avec le corps pour la première fois, les manifestations cliniques comme le nez qui coule, les yeux rouges qui larmoient ou bien encore les démangeaisons sont absentes.

L'allergène est reconnu par les macrophages qui vont ensuite transmettre l'information aux lymphocytes B.

Les lymphocytes B se transforment en plasmocytes à l'origine des anticorps spécifiques de l'allergène appelés immunoglobulines E (Ig E)

Ces Ig E vont aller se fixer sur les mastocytes contenant de nombreuses granulations.

Ce premier contact est gardé en mémoire par l'organisme durant plusieurs années via les lymphocytes T.

➤ La phase de déclenchement

Les Ig E, fixées sur les mastocytes, vont entrer en action lors d'un second contact entre le corps et l'allergène.

Les médiateurs de l'allergie (histamine, sérotonine, leucotriènes...) sont libérés lors de la dégranulation des mastocytes.

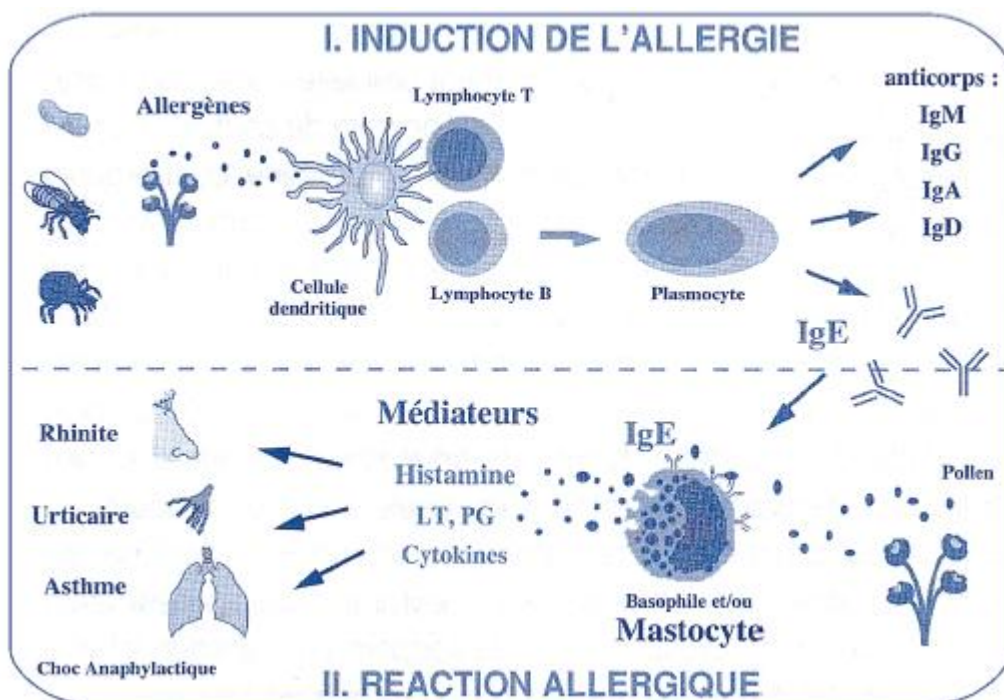


Figure11 / Le mécanisme de l'allergie de contact

Les corticoïdes vont bloquer le relargage de ces médiateurs.
Sous l'action des corticoïdes l'immunoglobuline E activée par l'allergène, quoique fixée sur le basophile et le mastocyte, devient incapable d'activer ces cellules.

3/ Affections pulmonaires et asthme

Les corticoïdes exercent une action anti-inflammatoire, avec l'inhibition des phospholipases A2 comme nous l'avons vu précédemment, couplée à une action broncho-dilatatrice par la réduction de la production d'histamine (bronchoconstricteurs) par les mastocytes.

4/ Maladies auto-immunes

Les corticoïdes agissent :

- au niveau de la reconnaissance de l'antigène en empêchant ce dernier d'activer les lymphocytes T spécifiques
- sur les interleukines, empêchant ainsi l'activation des cellules immunocompétentes
- sur les macrophages et les polynucléaires en diminuant le processus de phagocytose indispensable à la destruction de l'antigène

5/ Maladies rhumatismales

Les corticoïdes agissent en priorité sur la population des lymphocytes T induisant ainsi une lymphopénie.
Ils inhibent également la différenciation des macrophages et la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (IL1, IL6 et TNF α)

6/ Maladie de Crohn et colites ulcéreuses

Une activité accrue du système immunitaire intestinal est à l'origine de ces maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

Les corticoïdes vont atténuer l'inflammation en inhibant :

- la prolifération des interleukines produites par les lymphocytes T à mémoire
- la prolifération d'immunoglobulines produites par les plasmocytes
- la prolifération de médiateurs inflammatoires produits par les macrophages

7/ Sclérose en plaque

Leurs activités anti-inflammatoires et immunosuppressives vont permettre d'obtenir une diminution de la durée des poussées.

8/ Transplantation d'organes

Les corticoïdes diminuent la prolifération lymphocytaire ainsi que la capacité de présentation antigénique des macrophages et des cellules dendritiques.

Ils potentialisent l'action de la ciclosporine permettant ainsi de prévenir la survenue d'une réaction allo-immune.

C'est le traitement utilisé en 1^{ère} intention lors d'un rejet aigu de greffe.

2) Effets indésirables de la corticothérapie

Les effets indésirables des corticoïdes surviennent surtout lors d'un traitement prolongé à des doses élevées (doses supérieures à 10 mg/j de prednisone ou équivalent).

Les principaux effets indésirables rencontrés chez les patients sont :

➤ Troubles métaboliques

Rétention hydrosodée

La formation d'oedèmes ainsi que le risque d'hypertension artérielle sont des effets indésirables rencontrés lors de la rétention du sodium

Hypokaliémie

Des crampes musculaires et des troubles du rythme cardiaque sont constatés en cas de fuite de potassium importante.

Effet diabétogène

Les glucocorticoïdes favorisent d'une part la néoglucogénèse et le stockage du glucose et, d'autre part ils inhibent la sécrétion d'insuline.

Augmentation du catabolisme protéique

Les glucocorticoïdes peuvent entraîner des escarres si la fonte musculaire devient conséquente.

Retard de croissance chez l'enfant

Les corticoïdes inhibent la libération de l'hormone de croissance et, dérèglent le métabolisme phosphocalcique.

➤ Troubles endocriniens

Syndrome de Cushing, atrophie corticosurrénale secondaire

Le syndrome de Cushing résulte d'un excès de corticoïdes dans l'organisme provenant soit du cortisol sécrété par les surrénales, soit d'un traitement médicamenteux au long court.

Ce syndrome se caractérise notamment par une prise de poids et un changement d'apparence du patient du à une augmentation du taux de lipides dans le sang et à une anomalie de la répartition des graisses. L'obésité a pour principale localisation la région facio-tronculaire avec un visage « lunaire ».

On peut retrouver également d'autres symptômes : amincissement de la peau, vergetures, ecchymoses, mycoses, atrophie musculaire entraînant une fatigue, ostéoporose, fractures, troubles psychiatriques, diabète, acné, hirsutisme.

➤ Insuffisance de la glande surrénale à l'arrêt du traitement

Il en résulte une asthénie et des douleurs musculaires.

La sécrétion naturelle du cortisol ayant été freinée voir inhibée durant la corticothérapie par un apport exogène, l'arrêt du traitement peut entraîner une insuffisance surrénalienne.

Pour prévenir ce risque, un test au synacthène doit être réalisé avant l'arrêt du traitement.

On prélève un tube de sang à 8h00 (échantillon 1) chez le patient à jeun depuis 12h. Puis on lui injecte 0.25 mg de synacthène (moitié de la dose chez l'enfant) et, on recueille le sang 1h après (échantillon 2).

Ainsi on va pouvoir comparer le taux de cortisol entre les deux échantillons.

- Sujet sain si le taux de cortisol de l'échantillon 2 est 1.5 fois à 2 fois plus élevé que celui de l'échantillon 1
- Insuffisance surrénalienne si le taux de cortisol de l'échantillon 2 n'est pas au moins 1.5 fois plus élevé que celui de l'échantillon 1

➤ Troubles digestifs

Les glucocorticoïdes induisant une hypersécrétion d'acide gastrique et une diminution de la sécrétion du mucus protecteur, il y a des risques d'ulcère gastro-duodéal, de perforation et d'hémorragies digestives.

➤ Troubles psychiques

Euphorie, excitation, insomnie peuvent être rencontrées chez des patients traités par corticoïdes du fait de l'action de ces derniers sur le système nerveux central. Il est conseillé de limiter la consommation de café et d'alcool surtout en fin de journée.

➤ Effet immunosuppresseur

Réveil des infections telles la tuberculose, les viroses et les mycoses dues à l'effet immunosuppresseur des corticoïdes qui amoindrit les défenses de l'organisme.

➤ Divers

Glaucome, cataracte, lithiase urinaire calcique

3) Précautions à prendre lors de la mise en place d'un traitement par corticoïdes

Pour minimiser la survenue d'effets indésirables lors de la prise de corticoïdes, on recommandera :

- une administration matinale un jour sur deux
- une posologie aussi faible que possible
- le remplacement dès que possible par des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
- la mise en place systématique de thérapeutiques associées
- une surveillance clinique, biologique et radiologique
- un arrêt progressif du traitement pour éviter une insuffisance surrénalienne

Les règles diététiques associées à la corticothérapie prolongée sont :

- une réduction des apports glucidiques et plus particulièrement les sucres d'action rapide
- une augmentation des apports protidiques pour prévenir la fonte musculaire
- une diminution des apports lipidiques
- un régime sans sel
- une consommation de produits laitiers (apportant calcium, phosphore et vitamine D) et de bananes ou de jus de fruits frais (apportant le potassium)

Les adjuvants médicamenteux pouvant être utilisés lors de la corticothérapie :

- les psychotropes chez les patients se plaignant d'insomnie
- les antibiotiques pour prévenir les risques infectieux
- les protecteurs gastriques chez les sujets à risques d'ulcères
- le calcium, le potassium, la vitamine D et les anabolisants si ces éléments ne sont pas apportés en quantité suffisante par l'alimentation

4) Voie d'administration des corticoïdes (23)

Lors d'un traitement par corticothérapie, différentes voies d'administration s'offrent à nous. En fonction de l'indication thérapeutique et de la compliance du patient, on privilégiera une voie plutôt qu'une autre.

➤ Voie orale

Bétaméthasone : CELESTENE, BETNESOL[®]
Budésonide : ENTOCORT[®]
Dexaméthasone : DECTANCYL[®]
Méthylprednisolone : MEDROL[®]
Prednisone : CORTANCYL[®]
Prednisolone : SOLUPRED[®], HYDROCORTANCYL[®]

➤ Voie intra et péri articulaire

Bétaméthasone : CELESTENE[®], DIPROSTENE[®], BETNESOL[®]
Cortivazol : ALTIM[®]
Dexaméthasone : SOLUDECADRON[®]
Méthylprednisolone : DEPO-MEDROL[®]
Prednisolone: HYDROCORTANCYL[®] 2,5 %
Triamcinolone : HEXATRIONE LD[®], KENACORT-RETARD[®]

➤ Voie nasale

Ils sont utilisés pour leur action antiallergique et anti-inflammatoire locale puissante.

Béclométhasone : BECLO – RHINO[®]
Budésonide : RHINOCORT[®]
Flunisolide : NASALIDE[®]
Fluticasone : FLIXONASE[®]
Mométasone furoate : NASONEX[®]
Tixocortol : PIVALONE[®]
Triamcinolone : NASACORT[®]

➤ Voie cutanée

Ils sont répartis en 4 classes allant du niveau 1 (activité très forte) au niveau 4 (activité faible).

Dermocorticoïdes de niveau 1

Bétaméthasone dipropionate 0,05 % avec propylène-glycol : DIPROLENE[®] (crème, pommade)

Clobétasol propionate 0,05 % : DERMOVAL[®] (crème, gel)

Dermocorticoïdes de niveau 2

Bétaméthasone dipropionate 0,05 % : DIPROSONE[®] (crème, pommade, lotion)

Bétaméthasone valérate 0,1 % : BETNEVAL[®] (crème, pommade, lotion)

Désonide 0,1 % : LOCATOP[®] (crème)

Diflucortolone valérianate 0,1 % : NERISONE[®] (crème, pommade)

Difluprednate 0,05 % : EPITOPIC[®] 0,05 % (crème, gel)

Fluticasone 0,05 % : FLIXOVATE[®] (crème, pommade)

Hydrocortisone acéponate 0,127 % : EFFICORT[®] (crème hydrophile, crème lipophile)

Hydrocortisone butyrate 0,1 % : LOCOÏD[®] (crème, crème épaisse, pommade, lotion, émulsion)

Dermocorticoïdes de niveau 3

Bétaméthasone valérate 0,05 % : CELESTODERM Relais[®] (crème)

Désonide 0,05 % : TRIDESONIT[®] (crème)

Désonide 0,1 % : LOCAPRED[®] (crème)

Difluprednate 0,02 % : EPITOPIC[®] 0,02 % (crème)

Fluocortolone 0,025 % : ULTRALAN[®] (pommade)

Dermocorticoïdes de niveau 4

Hydrocortisone acétate 0,5 % : HYDRACORT[®] (crème)

➤ Voie inhalée

Ils sont utilisés en raison de leur action anti-inflammatoire locale puissante sur l'inflammation bronchique.

Béclométhasone dipropionate : BECLOJET[®], BECOTIDE[®] 250, QVAR[®], NEXXAIR[®]

Budésonide : PULMICORT[®], MIFLONIL[®]

Fluticasone : FLIXOTIDE[®]

➤ Voie rectale

Ils sont principalement prescrits dans les traitements de la rectocolite hémorragique et de la maladie de Crohn.

Bétaméthasone phosphate : BETNESOL[®] Soluté rectal

Hydrocortisone acétate : COLOFOAM[®]

III/ Corticoïdes et dopage

A/ Le dopage dans le sport

1) Dopage et éthique (1, 4)

La lutte contre le dopage dans le sport est récente, elle a commencé il y a moins d'un demi-siècle.

Les enjeux financiers autour du sport sont tels actuellement que le dopage est inéluctable et, tout le monde est concerné quelque soit l'âge, le sexe ou bien encore la discipline pratiquée.

L'essentiel n'est plus de participer mais de finir sur la plus haute marche. Au-delà du gain, le sportif a besoin de la reconnaissance du public pour tous les efforts fournis et, tous les moyens sont bons pour y parvenir. Curieusement, dans la plupart des cas, l'athlète n'assimile pas le dopage à une quelconque tricherie. La prise de substances illicites n'aurait qu'un retentissement minime sur ses performances.

Mais, le sport, avec toutes les valeurs qu'il véhicule, est dénaturé par ces sportifs qui choisissent le dopage comme alternative. Cependant, bien qu'étant les acteurs principaux, ils ne sont pas les seuls fautifs. Le dopage est organisé, c'est un réseau regroupant des médecins, des entraîneurs et des dirigeants peu scrupuleux.

Au sein des instances sportives les avis divergent sur la question épineuse du dopage.

Deux écoles s'affrontent :

- ceux voulant essentiellement lutter contre les produits les plus dangereux
- ceux voulant lutter contre tout produit illégal

Hormis l'éthique, l'interrogation majeure aujourd'hui repose sur la nocivité des produits dopants et les effets à plus ou moins long terme pour la santé du sportif.

2) Dopage et santé (2, 4, 25)

Les produits consommés dans le cadre du dopage sont nombreux et diversifiés.

➤ Les psychostimulants : les amphétamines

Elles permettent au sportif d'augmenter ses aptitudes physiques et psychiques. La fatigue et la faim se font moins sentir.

Les conséquences de la prise de ces substances sont multiples : troubles de neurodégénérescence, dépressions sévères, hypertension artérielle, troubles psychiques.

➤ Les narcotiques : la morphine

Cet analgésique puissant est utilisé pour diminuer la douleur voire la supprimer lors d'un effort violent.

Les principaux dangers rencontrés lors d'un surdosage sont des dépressions respiratoires, des hypotensions, des myosis. De plus, un syndrome de sevrage peut être présent lors de l'arrêt de la prise de morphine.

➤ Les anabolisants : la testostérone

L'injection de testostérone est un moyen d'accroître sa masse musculaire.

La prise de ces anabolisants va entraîner chez la femme un syndrome de virilisation et, chez l'homme la suppression de la spermatogénèse à de fortes doses.

Des troubles de l'humeur et du comportement, la survenue d'ictères et d'hépatites sont également fréquents.

➤ Les diurétiques

Le sportif recourt à cette classe de produits soit pour perdre des kilos s'il pratique un sport à catégorie de poids, soit pour masquer la prise de dopants. Les effets indésirables sont des hypokaliémies, des hyponatrémies, des hyperglycémies, des alcaloses métaboliques et, des hypotensions.

➤ Les hormones peptidiques, substances mimétiques et analogues : l'hormone de croissance

La prise de cette hormone permet d'accroître la masse musculaire sans prise de poids. Elle est souvent utilisée avec d'autres produits pour augmenter le pouvoir anabolisant.

Sa prise entraîne des hyperglycémies, une diminution des hormones thyroïdiennes et corticotropes circulantes.

3) Filière de distribution des produits dopants (4)

Lorsque le sportif utilise des drogues non plus pour soigner une maladie mais pour augmenter ses performances, il bascule alors dans le dopage.

L'approvisionnement en produits dopants est variable selon la nature et le prix des substances ainsi que du niveau sportif du consommateur.

Les différents lieux où se procurer des produits dopants :

➤ à l'officine

Le sportif muni d'une ordonnance falsifiée ou de complaisance rédigée par son médecin peut accéder à un grand nombre de produits listés.

L'avantage de cette filière réside dans la qualité des produits délivrés et le remboursement de ceux-ci par les collectivités.

➤ sur Internet

De nos jours, les commandes de produits par Internet sont fréquentes. L'athlète peut se procurer n'importe quel produit en un clic que ce soit des stéroïdes, des hormones de croissance ou de la créatine, et tout cela sans aucune ordonnance.

➤ dans la rue

Etant donné le prix parfois onéreux de certains produits dopants, un marché clandestin s'est installé permettant l'accès à des produits qui ne sont pas commercialisés. Cette filière présente des risques car la sécurité des produits fabriqués par des laboratoires en Chine ou dans les pays de l'Est est douteuse.

➤ au stade

Le sportif commence souvent son apprentissage du dopage par la prise de produits fournis par un entraîneur ou un coéquipier.

B/ Limite entre thérapie et dopage

Utilisée dans de nombreuses pathologies allant de la simple inflammation à la recherche d'une immunosuppression maintenue, le recours à la corticothérapie est de plus en plus fréquent.

Cette classe de médicaments, ne présentant pas de contre-indications formelles, peut être utilisée par le plus grand nombre et notamment les sportifs qui ne sont pas exempts de la maladie.

1) Réglementation de l'usage des glucocorticoïdes dans le sport (33 + liste interdictions)

Certains seront autorisés et d'autres formellement interdits dans le cadre de la pratique sportive selon leur mode d'administration.

- Voie orale, intraveineuse, intramusculaire ou rectale : interdiction

- Voie inhalée, intra-articulaire, péri-articulaire, péri-tendineuse, intradermique, péri-durale : autorisation si justification d'une autorisation d'usage à des fins thérapeutiques (AUT) et déclaration d'usage notifiée par le sportif

Voie inhalée : le sportif doit être en possession d'un dossier médical et déclarer les substances prises sur un formulaire de contrôle de dopage

Autres voies : le sportif doit indiquer la substance prise, la raison de la prise et les coordonnées du médecin dont émane la prescription

- Voie topique : autorisation (aucune AUT ni déclaration d'usage n'est nécessaire)

2) Recours aux corticoïdes dans le sport (26,27)

Les glucocorticoïdes sont fréquemment prescrits afin de traiter l'asthme et les rhinites allergiques ou des pathologies traumatiques et atopiques.

➤ Asthme d'effort

Les corticoïdes inhalés sont administrés aux sportifs afin d'éviter ou d'atténuer les asthmes d'effort. La prévalence de cette maladie est plus importante chez les cyclistes (polluants et allergènes), les nageurs (chlore) et les skieurs (froid). Pour bénéficier d'un traitement de l'asthme, il faut effectuer des tests réguliers démontrant la gêne respiratoire.

➤ Rhinites allergiques

Les traitements des rhinites allergiques et des sinusites aiguës peuvent être envisagés par l'administration de corticoïdes par voie nasale. Le traitement des otites externes associera un antibiotique et des corticoïdes instillés par voie auriculaire.

➤ Pathologies traumatiques

Les glucocorticoïdes par voie locale (intra ou péri-lésionnelle) sont prescrits dans les indications suivantes :

- lésions aiguës : tendinopathies, bursites
- lésions chroniques : arthropathies mécaniques, séquelles de lésions ligamentaires, séquelles d'accidents tendino-musculaires

Cependant pour des lésions aiguës, on privilégiera en 1^{ère} intention un repos respectant le temps de cicatrisation associé à la prise d'antalgiques.

➤ Pathologies atopiques

Les dermocorticoïdes sont utilisés dans le traitement de l'eczéma de contact, de la dermatite atopique ainsi que dans l'induration périnéale du cycliste ou dans les dyshidroses palmo-plantaires.

Ils favorisent les infections en retardant la cicatrisation des plaies, il faut donc être vigilant vis-à-vis de l'état de la peau à traiter.

De manière générale, les corticoïdes doivent être prescrits à la plus faible dose efficace et pour la durée la plus courte possible, avec une réduction progressive.

3) Effets recherchés des corticoïdes lors d'un dopage (29)

Les principales vertus vouées aux corticoïdes sont :

- Diminuer les sensations de fatigue
- Stimuler la volonté
- Lutter contre la douleur
- Effacer le stress
- Augmenter la charge d'entraînement physique
- Rendre euphorique

En repoussant les effets de la fatigue, la prise de corticoïdes permettrait de poursuivre un effort intense plus longtemps qu'à l'accoutumé.

Cet effet anti-asthénique est du en partie à leur action sur les métabolismes glucidique et lipidique. En effet, ils vont économiser les réserves en glucides nécessaires dans les sports d'endurance en augmentant les réserves de glycogène dans le foie et en favorisant la libération des acides gras.

Seule l'utilisation à court terme est profitable au sportif, car l'hyperactivation du catabolisme responsable d'une atrophie musculaire lors d'une administration prolongée abaisse considérablement les performances.

4) Corticoïdes et performance (24,27)

Pour tenter de démontrer une amélioration de la performance induit par la prise de corticoïdes, quelques études ont été réalisées. Lorsque l'on soumet le sportif à des exercices de faible intensité aucun bénéfice n'apparaît.

En revanche dans une épreuve d'endurance menée jusqu'à épuisement, les corticoïdes permettraient une plus grande résistance à l'effort.

A l'heure actuelle, une seule publication a été rédigée sur la prise de corticoïdes et les effets à court terme sur la performance lors d'exercices d'endurance de forte intensité.

Dix sportifs masculins sans antécédents cliniques (infection respiratoire, asthme, allergie) ont participé à cette étude effectuée en double aveugle.

Le protocole se déroule sur une période de 4 semaines avec une prise matinale d'un comprimé de prednisolone 60 mg ou un comprimé de placebo durant une semaine suivi d'une période de 3 semaines sans traitement.

L'exercice d'endurance est réalisé le septième jour, deux heures après l'ingestion du médicament, ainsi qu'à la fin de la quatrième semaine.

Durant 30 minutes le sportif s'échauffe sur un vélo en pédalant doucement, puis la cadence augmente jusqu'à épuisement.

Des échantillons sanguins sont collectés au début de l'exercice, à 3 reprises durant l'échauffement (10, 20 et 30 minutes), à l'arrêt de l'exercice et à 2 reprises pendant la phase de récupération (10 et 20 minutes).

On recommence le protocole une seconde fois en changeant de produit, ceux qui avaient reçu le placebo auront la prednisolone et inversement.

Cette étude permet d'apprécier les effets à court terme d'une administration orale d'un glucocorticoïde

➤ Effet sur l'endurance

L'exercice s'est poursuivi plus longtemps lors de la prise de prednisolone avec un gain en moyenne de 30 minutes.

➤ Effet sur les hormones

ACTH

Lors d'un exercice d'endurance, le taux d'ACTH augmente progressivement puis diminue une fois l'exercice terminé pour retrouver sa valeur de base.

On constate que le taux d'ACTH reste stable durant la totalité de l'exercice après la prise d'un corticoïde, avec une valeur au repos nettement inférieur à la normale (divisée par 2).

Le phénomène de rétrocontrôle exercé par la prise de prednisolone va inhiber la sécrétion d'ACTH en bloquant les fonctions de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Prolactine

Les valeurs de la prolactine induite par la prise de prednisolone sont inférieures aux valeurs physiologiques.

Pour le placebo, la valeur maximale est atteinte au moment de l'épuisement, alors que pour le glucocorticoïde le maximum est atteint après 10 minutes de récupération.

Des études ont montré qu'une augmentation de la sérotonine, régulant la sécrétion de prolactine, induit un état de fatigue lors d'un exercice d'endurance. La prolactine va ainsi être utilisée comme un marqueur de la fatigue.

La prise de corticoïde va permettre d'augmenter les performances de l'athlète en repoussant la fatigue.

➤ Effet sur le métabolisme glucidique

Insuline

La concentration en insuline baisse durant l'exercice puis remonte une fois celui-ci achevé.

Elle est augmentée lorsque le sportif s'est administré la prednisolone.

Glucose

Les valeurs de la glycémie sont plus élevées avec la prednisolone qu'avec le placebo.

Le niveau de glucose reste constant durant l'exercice quelque soit le traitement reçu.

Les glucocorticoïdes sont connus pour induire des hyperglycémies par glycogénolyse et néoglycogénèse.

L'avantage de la prise de corticoïdes pour le sportif serait d'éviter toute hypoglycémie durant l'effort.

C/ Contrôle du dopage (36)

Le Code mondial antidopage, entré en vigueur le 1^{er} janvier 2004, est un document permettant l'harmonisation des pratiques, règles et règlements des organisations sportives et des autorités publiques.

Ce Code prévoit de sanctionner les sportifs ayant enfreint les règles qui le régissent par l'utilisation d'une substance ou d'une méthode répertoriées dans la liste des interdictions.

Il prévoit également de réprimer un athlète qui viole l'une des règles antidopage malgré l'absence de produits détectés. Ainsi, le refus de se soumettre à un contrôle antidopage, la possession de substances illicites ou bien encore l'absence d'informations sur la localisation d'un sportif peuvent faire l'objet de sanctions disciplinaires.

1) Déroulement d'un contrôle antidopage (37,38)

Les organisations antidopages telle que l'Agence Mondiale Antidopage ont la responsabilité de mettre en œuvre le contrôle du dopage.

Ce contrôle est basé sur la détection de toutes substances ou de toutes méthodes interdites citées dans la liste des interdictions.

Tout sportif est susceptible d'être contrôlé soit lors d'une compétition nationale, régionale ou départementale, soit lors d'un entraînement préparant une compétition. Le sportif choisi, par tirage au sort ou en fonction des résultats de l'épreuve, reçoit une notification individuelle à contresigner. Il a l'obligation de se présenter à la salle de contrôle, sous peine de sanctions dans le cas contraire.

Le recueil des prélèvements (urinaires ou sanguins) est effectué par un médecin agréé et assermenté. Pour éviter toute fraude le recueil d'urine se déroule à la vue du médecin.

Les échantillons sont recueillis dans 2 flacons scellés et codés.

Un procès verbal, comprenant le code des flacons ainsi que les renseignements fournis par le sportif, est rédigé par le médecin et signé par les 2 parties.

Enfin, les échantillons sont transmis à un laboratoire accrédité par l'Agence Mondiale Antidopage pour être analysés. La recherche des substances se fait sur un des deux échantillons, l'autre étant conservé dans le cas d'une éventuelle demande de contre-expertise.

2) Techniques de détection utilisées par les laboratoires d'analyses lors d'un contrôle antidopage

a) Recherche de corticoïdes de synthèse dans un prélèvement urinaire (27)

Dans le passé pour rechercher la présence de corticoïdes de synthèse dans l'urine, on utilisait :

- soit la méthode ELISA
- soit la chromatographie liquide suivie d'une détection par UV

Mais les problèmes de spécificité et de sensibilité de ces techniques, ont conduit à la mise en place d'un nouveau procédé : la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse.

LC – ESI MS²

Préparation des échantillons

Cette étape va permettre de purifier l'échantillon à analyser.

A 5 mL d'urine recueillie, on ajoute 50 µg de desoximéthasone et 1 g de carbonate de potassium.

Une extraction liquide / liquide est réalisée avec 5 mL de diéthyléther.

L'échantillon est ensuite centrifugé et séché.

Le résidu sec est dissout dans 200 µL d'un mélange composé d'acide acétique et d'acétonitrile (70 : 30 v/v).

Chromatographie liquide à haute performance

Cette méthode, apparue dans les années 70, permet de séparer les constituants d'un mélange.

Elle est composée d'une phase mobile (liquide) qui exerce un effet d'entraînement et d'une phase stationnaire (solide ayant des propriétés adsorbantes) qui exerce un effet de rétention sur les constituants du mélange à analyser.

Pour obtenir une bonne séparation, on procédera à une élution graduée. La proportion d'eau et d'acétonitrile va varier au cours des 20 minutes permettant une meilleure résolution et un temps d'analyse raisonnable.

Principe du spectromètre de masse à trappe ionique

Le spectromètre de masse va mesurer le rapport entre la masse et la charge des ions présents et de leurs produits de fragmentation et, ainsi déterminer la masse moléculaire.

Les spectromètres de masse à trappe ionique sont les plus utilisés en raison de leurs avantages indéniables en termes de coût et d'encombrement.

1/ Appareillage

Un spectromètre de masse est constitué de différentes parties :

- une chambre d'ionisation permettant l'obtention d'ions en phase gazeuse
- une interface assurant le transport vers l'analyseur
- un analyseur qui sépare les ions en fonction de leur rapport masse / charge
- un détecteur
- un système de traitement des données

2/ Procédé d'ionisation par l'intermédiaire de spray

Cette ionisation à pression atmosphérique a pour but de transformer des molécules d'un échantillon liquide en ions en phase gazeuse.

L'échantillon à analyser en solution est injecté à débit constant dans un capillaire métallisé chargé positivement (5 000 V).

Des gouttelettes vont se former à l'extrémité du capillaire. Celles-ci auront une densité de charge importante due au champ électrique intense auquel elles sont soumises.

Sous l'action d'un gaz inerte, l'azote, les gouttelettes s'évaporent progressivement en perdant des molécules de solvant. Elles finissent par éclater lorsque la densité de charge devient trop importante en produisant des ions positifs non fragmentés.

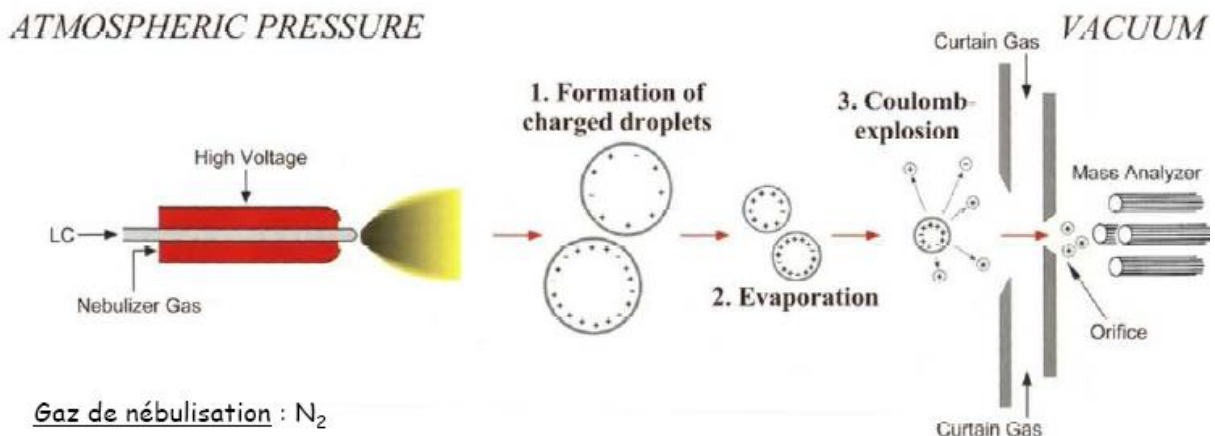


Figure12 / Le procédé d'ionisation

3/ Détection par spectromètre de masse

Après l'ionisation, les analytes sont transférés à l'analyseur

Le fonctionnement d'un piège à ions est basé sur l'action d'un champ électrique radiofréquence sur les ions de l'échantillon.

La trappe est constituée d'un ensemble de 3 électrodes (une électrode annulaire centrale, une électrode d'entrée et une électrode de sortie).

L'électrode annulaire va générer un champ électrique quadripolaire permettant de piéger les ions et de les retenir.

La tension de l'électrode est augmentée progressivement.

Les ions sont éjectés dans l'ordre de leur rapport masse / charge croissant.

Chaque tension de l'électrode annulaire correspond à l'éjection d'un m/z particulier.

Une fois l'ion d'intérêt isolé, un voltage est appliqué sur les électrodes d'entrée et de sortie. L'ion résonne et va percuter l'hélium présent dans la trappe avec une énergie suffisante pour fragmenter l'ion.

Une pression résiduelle d'hélium est imposée dans la source pour freiner les ions et réduire leur trajectoire le plus possible. Cela permet également de réduire les fragmentations induites par collision, qui pourraient avoir lieu de façon non contrôlée.

b) Origine endogène ou exogène lors d'un dopage par corticoïdes naturels (29,32)

La spectrométrie de masse de rapport isotopique (SMRI) permet de différencier des composés organiques d'origine naturelle de ceux obtenus par synthèse ou hémisynthèse.

Cette technique s'avère utile lors des contrôles antidopages car certains sportifs auraient recours à des substances similaires à celles produites naturellement par l'organisme.

Préparation des échantillons (29,30)

Extraction et purification par phase solide

Le cortisol et la cortisone étant présent en faible quantité dans l'urine, l'analyse se portera sur leurs métabolites majeurs : le tetrahydrocortisol (THF) et la tetrahydrocortisone (THE).

Le prélèvement d'urine va être purifié à l'aide d'une extraction en phase solide (3 étapes).

1^{ère} étape

L'échantillon est introduit dans une cartouche d'extraction où il va y être lavé à l'eau puis élué par du méthanol.

Une fois le méthanol évaporé, il est hydrolysé par une enzyme de la bactérie *E. coli* durant 1h à 55°C.

2^{ème} étape

Les stéroïdes sont ensuite introduits dans une nouvelle colonne et élués par 5 mL d'un mélange composé d'acétonitrile et d'eau (35 : 65 v/v), puis le solvant est évaporé.

L'extrait sec est repris dans 60 uL de méthanol et 3 mL de dichlorométhane.

3^{ème} étape

La troisième étape consiste en une extraction en phase solide sur gel de silice.

Après une étape de lavage par une solution de méthanol et dichlorométhane (2 : 98 v/v), on introduit 5 mL de cette même solution (10 : 90 v/v) comme éluant puis on sèche.

Oxydation

Les produits extraits (THF et THE) sont alors oxydés par du dichromate de potassium.

Les fonctions hydroxyles situées en position 3, 11 et 17 de THF et THE sont converties en fonction cétone. Donc, les métabolites sont oxydés en 5 β -androstane-3,11,17-trione qui est un bon marqueur de l'usage exogène de corticoïdes naturels.

Le 5 β -androstane-3,11,17-trione sera séparé de son isomère α , contenu dans les urines, par une extraction liquide – liquide.

L'échantillon ainsi préparé va être analysé par chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse pour identifier les composants.

Puis ensuite si l'échantillon est atypique, sans attester de la présence de glucocorticoïdes de synthèse, il sera soumis à la GC / C / IRMS pour déterminer l'abondance en carbone 13. Ceci permettra de vérifier l'origine des corticoïdes naturels tels que le cortisol ou la cortisone.

Principe de la SMRI à flux continu

La quantification des isotopes stables du carbone ^{13}C et ^{12}C effectuée à partir du SMRI est à ce jour la seule technique utilisée en matière de dopage pour définir la nature endogène ou exogène d'une substance.

Avant d'être analysés par spectrométrie de masse, les échantillons vont subir au préalable des modifications afin d'extraire la molécule d'intérêt.

- La chromatographie en phase gazeuse va permettre la séparation des composés à analyser.
- La combustion va entraîner la dégradation des molécules principalement en CO_2 et H_2O .
- Le piégeage de l'eau résiduelle par cryogénie pour empêcher toutes interactions.

Les molécules de CO_2 vont être transformées en ions $^{12}\text{C}^{16}\text{O}_2^+$ et $^{13}\text{C}^{16}\text{O}_2^+$ correspondant à des rapports masse sur charge de 44 et 45 en fonction du rapport initial de la molécule de CO_2 entre les deux isotopes.

Pour étalonner l'appareil, on introduit du CO_2 de référence avec une valeur isotopique connue.

$$\text{Rapport isotopique} = \frac{^{13}\text{C}}{^{12}\text{C}}$$

Abondance naturelle moyenne du carbone et de l'oxygène :

$$\begin{array}{ll} {}^{12}\text{C} = 98.891 \% & {}^{16}\text{O} = 99.754 \% \\ {}^{13}\text{C} = 1.108 & {}^{17}\text{O} = 0.038 \% \\ & {}^{18}\text{O} = 0.208 \% \end{array}$$

Les différentes molécules de CO_2 en fonction de leur masse :

- $m = 44$ pour ${}^{12}\text{C}^{16}\text{O}_2$
- $m = 45$ pour ${}^{13}\text{C}^{16}\text{O}_2$ et ${}^{12}\text{C}^{16}\text{O}^{17}\text{O}$
- $m = 46$ pour ${}^{12}\text{C}^{16}\text{O}^{18}\text{O}$, ${}^{13}\text{C}^{16}\text{O}^{17}\text{O}$ et ${}^{12}\text{C}^{17}\text{O}_2$

L'abondance de ${}^{13}\text{C}^{16}\text{O}^{17}\text{O}$ et ${}^{12}\text{C}^{17}\text{O}_2$ est négligeable ainsi la mesure de l'isotope de masse égale à 46 va permettre de connaître la contribution de ${}^{12}\text{C}^{16}\text{O}^{17}\text{O}$ et ainsi déterminer l'abondance de ${}^{13}\text{C}$.

Les corticoïdes de synthèse, obtenus à partir de plantes pauvres en ${}^{13}\text{C}$, auront un rapport isotopique nettement inférieur aux corticoïdes similaires produits naturellement par le corps humain. Cela va permettre de déterminer l'origine endogène ou exogène de la substance présente dans l'échantillon.

L'utilisation de glucocorticoïdes naturels pourrait dépasser celle des produits de synthèse car, leur détection plus difficile et leur élimination plus rapide diminuent le risque de se faire sanctionner. Pour remédier à ce problème, la SMRI devrait devenir une analyse systématique et non complémentaire comme cela est le cas aujourd'hui dans la lutte antidopage.

Rq / La complexité avec les corticoïdes réside dans le fait que le code antidopage autorise certaines voies d'administration. Les analyses ne permettant pas de distinguer le mode d'administration du produit utilisé, l'efficacité des contrôles est ainsi limitée.

c) Détection du synacthène dans un prélèvement urinaire (33)

Traditionnellement utilisé pour diagnostiquer un dysfonctionnement de la glande surrénale, le synacthène peut être pris par certains sportifs à des fins de dopage. En effet cette hormone corticotrope de synthèse va accroître la production de corticoïdes habituelle jouant ainsi sur la performance et la récupération comme nous l'avons décrit précédemment.

Le dépistage de ce produit, interdit par le code mondial antidopage, est effectué par spectrométrie de masse après purification et séparation par chromatographie liquide (UPLC).

Préparation des échantillons

A 5 mL d'urine recueillie, on ajoute 500 µL d'acétonitrile ainsi que des fragments d'ACTH. L'ensemble est séparé dans une cartouche d'extraction. L'extrait recueilli est lavé avec 2 mL d'eau, et les analytes sont éluées dans 1,4 mL d'un mélange composé d'acétonitrile et d'eau (80 : 20, v/v). Le résidu sec, obtenu après centrifugation et séchage, est remis en solution dans 500 µL d'une solution de travail à laquelle on ajoute des anticorps anti-ACTH.

LC/MS/MS

Une fois purifié par immunoaffinité puis séparé par chromatographie liquide à très haute performance, l'échantillon est introduit dans la chambre d'ionisation afin d'obtenir des ions en phase gazeuse. Ces ions vont ensuite être analysés par spectrométrie de masse comme nous l'avons vu précédemment pour la recherche des corticoïdes de synthèse.

Cette technique permettant de rechercher la présence de synacthène dans les urines est maintenant au point (rapide, reproductible, sensible) pour qu'elle devienne une analyse de routine et non une analyse complémentaire. Le paramètre essentiel à ne pas négliger reste la stabilité de l'échantillon, qui doit être maintenu à des températures froides avant l'analyse.

3) Délais de détection des corticoïdes dans les urines (27)

Deux paramètres essentiels vont permettre la détection plus ou moins aisée de corticoïdes chez l'être humain : la molécule utilisée et la voie d'administration.

Voie orale

- Méthylprednisolone MEDROL[®] 32 mg
- Bétaméthasone CELESTENE[®] 0,5 mg

Les deux produits sont décelables dans les urines 1h après leurs prises. Leur présence dans l'organisme est de 48 h pour MEDROL[®] et 72h pour CELESTENE[®].

Voie cutanée

On applique 0,5 g de crème sur la peau.

- Bétaméthasone DIPROSONE[®] 0,05 %
- Triamcinolone DELPHI[®] 0,1 %

DIPROSONE n'est pas détecté après analyse des urines même en doublant la dose.

La détection de triamcinolone est possible de 2 à 24h après application de la crème.

Voie inhalée

- Budésonide PULMICORT[®] 0,2 mg
- Bécloéthasone BECOTIDE[®] 0,25 mg

On ne retrouve pas de trace de bécloéthasone dans le prélèvement urinaire du fait de la faible dose administrée et de l'excrétion principalement fécale de ce produit.

En revanche, le budésonide est retrouvé 1h après l'inhalation et sera détectable grâce à son métabolite (16 α – hydroxyprednisolone) durant une dizaine d'heures.

Voie parentérale

- Bétaméthasone DIPROPHOS[®] 14 mg
- Triamcinolone KENACORT[®] 40 mg

Les corticoïdes sont décelables plusieurs jours après l'injection : 12 jours pour KENACORT[®] et 14 jours pour DIPROPHOS[®].

4) Niveau minimum de performance requis (34)

L'interdiction des glucocorticoïdes dans certaines conditions a été notifiée par le code antidopage en 2004.

La concentration du cortisol diminue 4h après une administration orale de glucocorticoïde de synthèse. Aucune variation n'est constatée dans le cas d'une prise par la voie inhalée ou la voie cutanée.

Le pic urinaire de glucocorticoïdes de synthèse est toujours supérieur à 30 ng/mL pour une administration par voie orale enregistrée sur une période limitée dans le temps.

Cependant cette valeur permettant d'attester la présence de corticoïdes synthétiques ne peut servir à identifier le mode d'administration de ceux-ci.

Les laboratoires agréés par l'agence mondiale antidopage doivent requérir d'un niveau de détection minimale pour les substances prohibées en l'occurrence de 30 ng/mL pour les glucocorticoïdes.

5) Conduite à tenir en cas de cortisol plasmatique anormal (prélevé le matin) (35)

Deux grandes interrogations se posent lors d'une cortisolémie élevée :

- S'agit-il d'un retentissement anormal de l'entraînement ?
- Est-ce le témoignage de la prise de produits dopants ?

La cortisolémie revient à sa valeur de base deux heures après l'arrêt de l'exercice. Donc, un taux de cortisol élevé lors d'un prélèvement effectué le matin ne peut être du à un effort effectué la veille.

Le stress augmente le cortisol de façon modérée.

La prise de contraceptifs oraux chez la femme ou des conduites restrictives alimentaires peuvent être à l'origine d'une augmentation de la cortisolémie.

Si on retrouve des taux d'ACTH ou de cortisol augmentés, il y a de fortes chances que l'athlète se soit dopé aux corticoïdes.

6) Principales affaires liées aux corticoïdes (25, 39)

1978 : Bernard Thévenet (double vainqueur du Tour de France) déclare :
« Je prends de la cortisone depuis trois ans et ils sont nombreux dans mon cas »

1979 : Jacques Anquetil (coureur cycliste) affirme avoir essayé la cortisone à deux reprises lors de sa carrière

1984 : Des gymnastes russes ont pris des corticoïdes afin de retarder leur croissance

1987 : Freddy Maertens (cycliste belge) avoue avoir eu recours à la cortisone

1988 : Ben Johnson (sprinter américain) aurait reçu un traitement composé d'anabolisants et de corticostéroïdes

1995 : Erwann Menthéour (cycliste français) dit : « Dix à quinze injections par saison, ce n'était pas rare. Trois par semaine durant le Tour de France c'était encore la règle au sein d'une grande équipe française en 1995. »

1999 : Lance Armstrong (cycliste américain) est contrôlé positif à l'acétonide de triamcinolone, corticoïdes de synthèse, puis blanchi pour raisons médicales.

2000 : Le conseil français de prévention et de lutte contre le dopage révèle que dans 29% des échantillons, prélevés chez des cyclistes, des corticoïdes ont été décelés

2004 : Franky Vandendriessche (gardien de but d'un club belge) a subi un contrôle antidopage positif au Depo-Medrol[®]

2002 : Florent Brard (cycliste français) est contrôlé positif aux corticoïdes

2004 : Santos Mozart (joueur de football du championnat italien) a été reconnu positif à la bétamétasone

2005 : Marco Zanchi (joueur de football du club de Messine en Italie) a été contrôlé positif à la méthylprednisolone

2008 : Morgan Hamm (gymnaste américain) a été contrôlé positif à l'acétonide de triamcinolone lors du championnat des Etats-Unis

Aujourd'hui les autorités sportives disposent de multiples contrôles afin de limiter au maximum la triche. Les techniques de détection des substances dopantes étant de plus en plus rapide, fiable et précise, il est de plus en plus compliqué pour les dopés de passer entre les mailles du filet. La mise en place du suivi de l'athlète tout au long de l'année par le passeport biologique couplé à ces méthodes d'analyses toujours plus sophistiquées va faire gagner en efficacité la lutte contre le dopage.

Il est extrêmement difficile lorsque l'on envisage d'avoir une carrière de sportif de haut niveau de ne pas être confronté tôt ou tard au dopage. Diverses motivations peuvent être à l'origine de cette tentation : la volonté de passer un seuil, la pression du milieu dans lequel évolue le sportif, un besoin de reconnaissance. Quel avenir pour le sport si le résultat final est corrélé aux molécules utilisées ? Le retour à la promotion d'un sport sain est-il envisageable ?

Lorsque l'on aborde le sujet du dopage, on pense immédiatement au milieu sportif où le phénomène est connu et recherché. Mais un dopage bien plus important quantitativement passe inaperçu. Effectivement les produits dopants peuvent être utilisés par tous afin de surmonter un obstacle réel ou ressenti. A titre d'exemple, on pourrait prendre le café qui est ingurgité chaque jour par des millions de salariés à travers le monde pour lutter contre la fatigue. Finalement le dopage sportif ne serai-il pas que le reflet de notre société ?

Conclusion

Le sport porteur de valeurs doit être préservé de la corruption, de la tricherie, du dopage et de la violence. Mais l'argent omniprésent de nos jours entraîne une recherche constante par certains sportifs du produit le plus efficace et le moins détectable. Une course effrénée est lancée entre ces sportifs peu scrupuleux et les organisations antidopage.

Les progrès effectués en matière de détection de certaines classes de produits dopants telles que les anabolisants ou les stéroïdes expliquent la recrudescence de l'usage des corticoïdes dans le dopage sportif. Ces substances étant soumises à certaines conditions, les contrôles antidopage sont limités notamment par l'incapacité dans certains cas de connaître la voie d'administration utilisée. Mais l'évolution des techniques d'analyse permettant la détection des corticoïdes de synthèse et naturels ainsi que du synacthène devraient permettre de mieux gérer le détournement par les sportifs de cette classe pharmacologique.

L'avenir du dopage sera sans doute génétique. Le premier type de ce nouveau dopage a déjà vu le jour avec Repoxygen. Ce produit permet d'insérer une version modifiée du gène de l'érythropoïétine dans l'ADN d'un athlète. La lutte contre le dopage s'annonce longue et difficile mais s'avère nécessaire pour la survie du sport.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) GUILLON N. *Le dopage*. Evreux : Flammarion 2000
- (2) AEBERHARD P. *Activités physiques et sportives, santé publique, prévention des conduites dopantes*. Rennes : ENSP 2003
- (3) ESCANDE J.P. *Des cobayes, des médailles, des ministres*. Paris : Max Milo 2003
- (4) LAURE P. *Dopage et société*. Paris : Ellipses 2000
- (5) Loi n° 65-412 du 1^{er} juin 1965, tendant à la répression des stimulants à l'occasion des compétitions sportives
- (6) Loi n° 89-432 du 28 juin 1989 relative à la prévention et à la répression de l'usage des produits dopants à l'occasion des compétitions et manifestations sportives
- (7) Loi n° 99-223 du 23 mars 1999 relative à la protection de la santé des sportifs et à la lutte contre le dopage
- (8) Loi n° 2008-650 du 3 juillet 2008 relative à la lutte contre le trafic de produits dopants
- (9) LAURE P. *Le dopage*. Paris : PUF 1995
- (10) DE MONDERNARD J.P. *Dopage l'imposture des performances*. Paris : Chiron 2000
- (11) WADLER G. I. *L'athlète et le dopage*. Paris : Vigot 1993
- (12) MENTHEOUR E. *Secret défoncé : ma vérité sur le dopage*. Paris : JC Lattès 1999
- (13) DUPOUY J.P. *Interrelations anatomiques et fonctionnelles entre le système nerveux et les glandes endocrines*. In : *hormones et grandes fonctions. Tome I* Paris : Ellipse 1992, 87-208
- (14) SILBERNAGL S., DESPOPOULOS A. *Atlas de poche de physiologie*. Paris : Flammarion Médecine - Sciences 1992
- (15) ENCYCLOPAEDIA UNIVERSALIS *Les hormones. Corpus 9* Paris : 1984, 555 - 560
- (16) RICHARD D., SENON J.L., ROBLLOT P. *Corticoïdes et corticothérapie*. Paris : Hermann, éditeurs des sciences et des arts 1997
- (17) BERGAUT L.M. *Les glucocorticoïdes de la théorie à la pratique*.
Th : Ph : Nancy 1 : 2000 ; 41
- (18) GUIGUE C. *Intérêt du dosage du cortisol sanguin en biologie clinique, validation d'une méthode de chromatographie liquide*.
Th : Ph : Nancy 1 : 1988 ; 36

- (19) Pharmacologie médicale (page consultée en avril 2010). *Mécanisme d'action des corticoïdes*, [en ligne].
Adresse URL : http://www.pharmacomedicale.org/Fiche_1349.html
- (20) Laboratoire HOUDE *Les corticoïdes. Aspects fondamentaux et utilisation clinique en traitements courts*. Paris : 1988
- (21) BRION N., GUILLEVIN L., LE PARC J.M. *La corticothérapie en pratique*. Paris : Masson 1998
- (22) WECHSLER B., CHOSIDOW O. *Corticoïdes et corticothérapie* Paris : John Libbey Eurotext 1997
- (23) VIDAL 2009
- (24) ARLETTAZ A., PORTIER H., LECOQ A.M., RIETH N., COLLOMP K., DE CEAURRIZ J. *Effects of short-term prednisolone intake during submaximal exercise*. Applied sciences, 200, 1672-1678
- (25) DE MONDENARD J.P. *Dictionnaire du dopage*. Paris : Masson 2004
- (26) Asthme d'effort (page consultée en octobre 2009). *L'asthme d'effort*, [en ligne].
Adresse URL : <http://files.immunogyresearch.ch/ial/ial-fithing.pdf>
- (27) AFSSAPS *Utilisation des glucocorticoïdes chez le sportif atteint de pathologies traumatiques, allergiques, infectieuses ou cutanés : état des lieux et conduite à tenir*. Mai 2008
- (28) DEVENTER K. *Liquid chromatography – mass spectrometry, an evolution in doping analysis*. Novembre 2006
- (29) MATHURIN J.C., FERRY M., DE CEAURRIZ J., BOURGOGNE E., BARRAULT Y. *Différenciation de l'origine exogène ou endogène de produits dopants par l'analyse isotopique du carbone*. Rev. Fran. Lab., 2001, n°331
- (30) BOURGOGNE E., HERROU V., DE CEAURRIZ J., MATHURIN J.C., BECCHI M. *Detection of exogenous intake of natural corticosteroids by gas chromatography / combustion / isotope ratio mass spectrometry : application to misuse in sport*. Rapid Commun. Mass Spectrom., 2000, 14 : 2343-2347
- (31) BUISSON C., MONGONGU C., FRELAT C., JEAN BAPTISTE M., DE CEAURRIZ J. *Isotope ratio mass spectrometry analysis of the oxidation products of the main and minor metabolites of hydrocortisone and cortisone for antidoping controls*. Elsevier, 2008
- (32) MEKLAT N. *Evaluation d'une prise illicite de cortisone et d'hydrocortisone chez le sportif*. Th : Bio : Paris : 2008 ; ED387
- (33) THOMAS A., KOHLER M., SCHANZER W., KAMBER M., DELAHAUT P., SCHANZER W. *Determination of Synacthen in urine for sports drug testing by means of nano-ultra-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry*. Rapid Commun. Mass Spectrom., 2009, 23 : 2669-2674

(34) SCHANZER W., GEYER H., GOTZMANN A., MAREK U.
Recent advances in doping analysis. 2005

(35) DUCLOS M. *Conduite à tenir en cas de cortisol plasmatique anormal*. Biotribune, 2004, n°14

(36) Agence Mondiale Antidopage *Un nouveau pas vers un sport sans dopage*. Franc jeu, 2008, n°3

(37) Comité International Olympique *Règles antidopage du CIO*. Mai 2008

(38) Lutte anti-dopage (page consultée en avril 2010). *Déroulement d'un contrôle anti-dopage*, [en ligne].

Adresse URL : http://santesport.gouv.fr/contenu/Lutte_Anti_Dopage/deroulement.asp

(39) L'équipe (page consultée en avril 2010). Recherche sur le sport, [en ligne]. Adresse URL : <http://lequipe.fr/recherche/search.php?r=corticoides>

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : CLASSE DES SUBSTANCES ET MÉTHODES INTERDITES DÉTECTÉES EN 2007

FIGURE 2 : LE SYSTÈME ENDOCRINIEN

FIGURE 3 : LA STRUCTURE MOLÉCULAIRE DE BASE DES CORTICOÏDES

FIGURE 4 : LES GLANDES SURRÉNALES

FIGURE 5 : L'HISTOLOGIE DE LA GLANDE SURRÉNALE

FIGURE 6 : LA RÉGULATION DU CORTISOL PAR L'AXE HYPOTHALAMO – HYPOPHYSO – SURRÉNALIEN

FIGURE 7 : LE CYCLE NYCTHÉMÉRAL DU CORTISOL PLASMATIQUE

FIGURE 8 : LES ÉTAPES DU MÉCANISME D'ACTION DES CORTICOÏDES

FIGURE 9 : LES GLUCOCORTICOÏDES DE SYNTHÈSE

FIGURE 10 : L'ACTION ANTI-INFLAMMATOIRE DES CORTICOÏDES

FIGURE 11 : LE MÉCANISME DE L'ALLERGIE DE CONTACT

FIGURE 12 : LE PROCÉDÉ D'IONISATION

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 : ANALYSES D'ÉCHANTILLONS EFFECTUÉES DURANT L'ANNÉE 2007 PAR L'AFLD

TABLEAU 2 : NOMBRE D'ÉCHANTILLONS ANORMAUX ANALYSÉS DURANT L'ANNÉE 2007 PAR L'AFLD

TABLEAU 3 : COMPARAISON D'ACTIVITÉS ENTRE DIFFÉRENTS GLUCOCORTICOÏDES

LEXIQUE

Acides aminés : constituants essentiels des protéines

ACTH : hormone corticotrope sécrétée par l'hypophyse et qui stimule la glande corticosurrénale

Adrénaline : substance jouant le rôle d'hormone et de neuromédiateur
Elle accélère le rythme cardiaque, augmente la pression artérielle, dilate les bronches et les pupilles, élève la glycémie.

Anti-asthénique : substance anti-fatigue

Anticorps : protéine du sérum sanguin sécrétée par les lymphocytes en réaction à l'introduction d'une substance étrangère dans l'organisme

Antigène : substance qui, introduite dans un organisme, est capable d'y provoquer la stimulation des cellules responsables de la production d'anticorps ou d'une réaction immunitaire à médiation cellulaire

Catécholamine : médiateur chimique véhiculant le message nerveux

CRF : hormone impliquée dans la réponse au stress

Cytokine : substance synthétisée par une cellule du système immunitaire et agissant sur d'autres cellules immunitaires pour en réguler l'activité

DHEA : hormona sécrétée par la glande corticosurrénale

Dopamine : neurotransmetteur du groupe des catécholamines, précurseur de la noradrénaline, jouant dans le cerveau un rôle fondamental pour le contrôle de la motricité

Endogène : qualifie tout ce qui émane de l'organisme

Exogène : qualifie ce qui provient de l'extérieur de l'organisme

Feed back : rétrocontrôle, autorégulation automatique et permanente d'un système

Fibroblaste : cellule jeune du tissu conjonctif, qui élabore la matrice

Fibrose : augmentation pathologique du tissu conjonctif contenu dans un organe

Glucagon : hormone sécrétée par le pancréas et qui augmente la glycémie

Glycémie : quantité de sucre dans le sang

Histamine : médiateur chimique de plusieurs phénomènes (sécrétion gastrique, allergie...) et neuromédiateur

Histologie : étude des tissus vivants

Homéostasie : tendance de l'organisme à maintenir ou ramener les différentes constantes physiologique (température, débit sanguin, tension artérielle...) à des degrés qui ne s'écartent pas de la normale

Hyperglycémie : quantité anormalement élevée de sucre dans le sang

Hyperleucocytose : augmentation du nombre de globules blancs du sang

Hypoglycémie : quantité anormalement basse de sucre dans le sang

Hypophyse : petite glande endocrine (sécrétant des hormones) reliée à la partie antérieure du cerveau

Hypothalamus : région du cerveau constituant la partie antérieure et inférieure du diencephale et, contrôlant le système nerveux végétatif et une partie du système hormonal

Insuline : hormone diminuant le taux de glucose dans le sang sécrétée par le pancréas et dont l'insuffisance provoque le diabète

Leucocyte : cellule participant aux défenses immunitaires

Lipolyse : hydrolyse enzymatique des graisses alimentaires

Lymphocytes : cellule du système immunitaire, responsable des réactions de l'organisme contre les substances qu'il considère comme étrangères

Lymphopénie : diminution de la quantité de globules blancs dans le sang

Macrophage : cellule ayant un rôle de phagocytose

Maladie de Crohn : maladie inflammatoire chronique du système digestif

Mastocyte : cellule du tissu conjonctif qui sécrète des substances chimiques participant aux réactions immunitaires et à la coagulation du sang, et qui est impliquée dans les phénomènes d'allergie

Mitochondrie : élément du cytoplasme de la cellule dont le rôle est d'assurer l'oxydation, la respiration cellulaire, la mise en réserve de l'énergie par la cellule et le stockage de certaines substances

Néoglycogénèse : synthèse du glycogène (glucide formant la principale réserve de glucose dans l'organisme)

Nyctémère : unité physiologique de temps d'une durée de 24 heures, comportant une nuit et un jour

Œdème : accumulation anormale de liquide provenant du sang dans les espaces intercellulaires d'un tissu

Phagocytose : propriétés de certaines cellules (phagocytes) de capturer et d'ingérer des corps figurés

Placebo : préparation dépourvue de tout principe actif

Prolactine : hormone responsable de la lactation

Récepteur : structure située sur la membrane d'une cellule (ou à l'intérieur de la cellule), qui, après fixation d'une molécule spécifique, entraîne une réaction cellulaire particulière

Releasing factor : facteur de libération de l'action hormonale

Sclérose en plaques : maladie neurologique auto-immune du système nerveux central

Stimulines : hormones qui provoquent à distance la sécrétion d'autres hormones

Synacthène : molécule synthétique correspondant à la corticotrophine naturelle sécrétée habituellement par les cellules de l'antéhypophyse et qui stimulent la sécrétion de glucocorticoïdes par la glande corticosurrénale

Thyroïde : glande endocrine située à la base du cou, responsable de la synthèse et de la sécrétion des hormones thyroïdiennes, sous le contrôle de l'hypophyse

ANNEXES

ANNEXE 1

Liste des interdictions 2009

ANNEXE 2

Structures chimiques des corticoïdes

ANNEXE 1



AGENCE
MONDIALE
ANTIDOPAGE

Code mondial antidopage

LISTE DES INTERDICTIONS 2009

STANDARD INTERNATIONAL

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

Cette liste entrera en vigueur le 1^{er} janvier 2009.

Liste des interdictions 2009
20 septembre 2008

LISTE DES INTERDICTIONS 2009 CODE MONDIAL ANTIDOPAGE

Entrée en vigueur le 1^{er} janvier 2009

L'utilisation de tout médicament devrait être limitée à des indications médicalement justifiées.

Toutes les *substances interdites* doivent être considérées comme des 'substances spécifiées' sauf les substances dans les classes S1, S2, S4.4 et S6.a, et les *méthodes interdites* M1, M2 et M3.

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

SUBSTANCES INTERDITES

S1. AGENTS ANABOLISANTS

Les agents anabolisants sont interdits.

1. Stéroïdes anabolisants androgènes (SAA)

a. SAA exogènes*, incluant:

1-androstènediol (5 α -androst-1-ène-3 β ,17 β -diol); **1-androstènedione** (5 α -androst-1-ène-3,17-dione); **bolandiol** (19-norandrostènediol); **bolastérone**; **boldénone**; **boldione** (androsta-1,4-diène-3,17-dione); **calustérone**; **clostébol**; **danazol** (17 α -éthynyl-17 β -hydroxyandrost-4-eno[2,3-d]isoxazole); **déhydrochlorméthyltestostérone** (4-chloro-17 β -hydroxy-17 α -methylandrosta-1,4-diène-3-one); **désoxméthyltestostérone** (17 α -methyl-5 α -androst-2-en-17 β -ol); **drostanolone**; **éthylestréno**l (19-nor-17 α -pregn-4-en-17-ol); **fluoxymestérone**; **formébolone**; **furazabol** (17 β -hydroxy-17 α -methyl-5 α -androstano[2,3-c]-furazan); **gestrinone**; **4-hydroxytestostérone** (4,17 β -dihydroxyandrost-4-en-3-one); **mestanolone**; **mestérolone**; **métérolone**; **méthandiène** (17 β -hydroxy-17 α -methylandrosta-1,4-diène-3-one); **méthandioliol**; **méthastérone** (2 α , 17 α -dimethyl-5 α -androstane-3-one-17 β -ol); **méthyl-diéno**lone (17 β -hydroxy-17 α -methylestra-4,9-diène-3-one); **méthyl-1-testostérone** (17 β -hydroxy-17 α -methyl-5 α -androst-1-en-3-one); **méthyl-nortestostérone** (17 β -hydroxy-17 α -methylestr-4-en-3-one); **méthyl-triéno**lone (17 β -hydroxy-17 α -methylestra-4,9,11-triène-3-one); **méthyltestostérone**; **mibolérone**; **nandrolone**; **19-norandrostènedione**

Liste des interdictions 2009
20 septembre 2008

2

(estr-4-ène-3,17-dione); **norbolétone**; **norclostébol**; **noréthandrolone**; **oxabolone**; **oxandrolone**; **oxymestérone**; **oxymétholone**; **prostanazol** (17 β -hydroxy-5 α -androstanol[3,2-c]pyrazole); **quinbolone**; **stanozolol**; **stenbolone**; **1-testostérone** (17 β -hydroxy-5 α -androst-1-ène-3-one); **tétrahydrogestrène** (18 α -homo-pregna-4,9,11-triène-17 β -ol-3-one); **trenbolone** et autres substances possédant une structure chimique similaire ou un (des) effet(s) biologique(s) similaire(s).

b. SAA endogènes** par administration exogène :

androstènediol (androst-5-ène-3 β ,17 β -diol); **androstènedione** (androst-4-ène-3,17-dione); **dihydrotestostérone** (17 β -hydroxy-5 α -androst-3-one); **prastérone** (déhydroépiandrostérone, DHEA); **testostérone** et les métabolites ou isomères suivants:

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

[Commentaire sur la classe S1.1b :

Dans le cas d'un stéroïde anabolisant androgène pouvant être produit de façon endogène, un échantillon sera considéré comme contenant cette substance interdite et un résultat d'analyse anormal sera rapporté si la concentration de ladite substance interdite ou de ses métabolites ou de ses marqueurs et/ou tout autre rapport pertinent dans l'échantillon du sportif diffère à un point tel des valeurs normales trouvées chez l'homme qu'une production endogène normale est improbable. Dans de tels cas, un échantillon ne sera pas considéré comme contenant une substance interdite si le sportif prouve que la concentration de substance interdite ou de ses métabolites ou de ses marqueurs et/ou tout autre rapport pertinent dans l'échantillon du sportif est attribuable à un état physiologique ou pathologique.

Dans tous les cas, et quelle que soit la concentration, l'échantillon du sportif sera considéré comme contenant une substance interdite et le laboratoire rapportera un résultat d'analyse anormal si, en se basant sur une méthode d'analyse fiable (par ex. SMRI), le laboratoire peut démontrer que la substance interdite est d'origine exogène. Dans ce cas, aucune investigation complémentaire ne sera nécessaire.

Quand la valeur ne dévie pas des valeurs normalement trouvées chez l'homme et que l'origine exogène de la substance n'a pas été démontrée par une méthode d'analyse fiable (par ex. SMRI), mais qu'il existe de fortes indications, telles que la comparaison avec des profils stéroïdiens endogènes de référence, d'un possible usage d'une substance interdite, ou quand un laboratoire a rendu un rapport T/E supérieur à quatre (4) pour un (1) et que l'application d'une méthode d'analyse fiable (par ex. SMRI) n'a pas démontré que la substance interdite était d'origine exogène, l'organisation antidopage responsable effectuera une investigation complémentaire, qui comprendra un examen de tous les contrôles antérieurs et/ou subséquents.

Quand des analyses complémentaires sont requises, le résultat sera rendu par le laboratoire comme atypique au lieu d'anormal. Si un laboratoire démontre, par l'application d'une méthode d'analyse fiable (par ex. SMRI), que la substance interdite est d'origine exogène, aucune investigation complémentaire ne sera nécessaire et l'échantillon du sportif sera considéré comme contenant une substance interdite. Quand une méthode d'analyse fiable (par ex. SMRI) n'a pas été appliquée et qu'un minimum de trois résultats de contrôles antérieurs ne sont pas disponibles, l'organisation antidopage responsable mettra en place un suivi longitudinal du sportif en procédant à au moins trois contrôles inopinés sur une période de trois mois. Le résultat ayant déclenché cette étude longitudinale sera rendu comme atypique. Si le profil longitudinal du sportif soumis à ces contrôles complémentaires n'est pas physiologiquement normal, le laboratoire rendra alors un résultat d'analyse anormal.

Liste des interdictions 2009
20 septembre 2008

Dans des cas individuels extrêmement rares, la boldénone peut être retrouvée de façon endogène et à des niveaux constants très bas de quelques nanogrammes par millilitre (ng/mL) dans les urines. Quand un tel niveau très bas de boldénone est rapporté par le laboratoire et que l'application d'une méthode d'analyse fiable (par ex. SMRI) ne démontre pas que la substance est d'origine exogène, une investigation complémentaire peut être menée, comprenant un examen de tous les contrôles antérieurs et/ou subséquents.

Pour la 19-norandrostérone, un résultat d'analyse anormal rendu par le laboratoire est considéré comme une preuve scientifique et valide démontrant l'origine exogène de la substance interdite. Dans ce cas, aucune investigation complémentaire n'est nécessaire.

Si le sportif refuse de collaborer aux examens complémentaires, son échantillon sera considéré comme contenant une substance interdite.]

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

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

Pour les besoins du présent document :

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

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

S2. HORMONES ET SUBSTANCES APPARENTÉES

Les substances qui suivent et leurs facteurs de libération sont interdits:

- 1. Agents stimulants de l'érythropoïèse (par ex. érythropoïétine (EPO), darbépoïétine (dEPO), hématide);**
- 2. Hormone de croissance (GH), facteurs de croissance analogues à l'insuline (par ex. IGF-1), facteurs de croissance mécaniques (MGFs);**
- 3. Gonadotrophine chorionique (CG) et hormone lutéinisante (LH), interdites chez le sportif de sexe masculin seulement;**
- 4. Insulines;**
- 5. Corticotrophines;**

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

[**Commentaire sur la classe S2 :**

À moins que le sportif puisse démontrer que la concentration était due à un état physiologique ou pathologique, un échantillon sera considéré comme contenant une substance interdite (selon la liste ci-dessus) lorsque la concentration de substance interdite ou de ses métabolites ou de ses marqueurs et/ou tout autre rapport pertinent dans l'échantillon du sportif satisfait les critères de positivité établis par l'AMA ou si elle excède les valeurs normales chez l'humain à un point tel qu'une production endogène normale est improbable.

Si le laboratoire peut démontrer, en se basant sur une méthode d'analyse fiable, que la substance interdite est d'origine exogène, l'échantillon du sportif sera considéré comme contenant une substance interdite et sera rapporté comme un résultat d'analyse anormal.]

S3. BÉTA-2 AGONISTES

Tous les bêta-2 agonistes, y compris leurs isomères D- et L-, sont interdits.

Ainsi, le formotérol, le salbutamol, le salmétérol et la terbutaline, lorsqu'ils sont utilisés par inhalation, nécessitent également une autorisation d'usage à des fins thérapeutiques en conformité avec la section correspondante du Standard international pour l'autorisation d'usage à des fins thérapeutiques.

Même si une autorisation d'usage à des fins thérapeutiques a été délivrée, la présence dans l'urine de salbutamol à une concentration supérieure à 1000 ng/mL sera considérée comme un *résultat d'analyse anormal*, à moins que le sportif ne prouve par une étude de pharmacocinétique contrôlée que ce résultat anormal est bien la conséquence de l'usage d'une dose thérapeutique de salbutamol par voie inhalée.

S4. ANTAGONISTES ET MODULATEURS HORMONAUX

Les classes suivantes de substances sont interdites:

- 1. Inhibiteurs d'aromatase**, incluant sans s'y limiter: **anastrozole, létrozole, aminoglutéthimide, exémestane, formestane, testolactone.**
- 2. Modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes (SERMs)**, 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.**

S5. DIURÉTIQUES ET AUTRES AGENTS MASQUANTS

Les agents masquants sont interdits. Ils incluent:

Diurétiques, probénécide, succédanés de plasma (par ex. administration intraveineuse **d'albumine, dextran, hydroxyéthylamidon, et mannitol**), et autres substances possédant un (des) effet(s) biologique(s) similaire(s).

Les diurétiques incluent :

Acétazolamide, amiloride, bumétanide, canrénone, chlortalidone, acide étacrynique, furosémide, indapamide, métolazone, spironolactone, thiazides (par ex. **bendrofluméthiazide, chlorothiazide, hydrochlorothiazide**), **triamtèrene**, et autres substances possédant une

structure chimique similaire ou un (des) effet(s) biologique(s) similaire(s) (sauf la drosopérinone, et l'administration topique de dorzolamide et brinzolamide, qui ne sont pas interdites).

[Commentaire sur la classe S5 :

Une autorisation d'usage à des fins thérapeutiques n'est pas valable si l'échantillon d'urine du sportif contient un diurétique détecté en association avec des substances exogènes interdites à leurs niveaux seuils ou en dessous de leurs niveaux seuils.]

24. ANTAGONISTES ET MODIFICATEURS HORMONAUX

Les classes suivantes de substances sont interdites :

1. Inhibiteurs d'aromatase, indolant sans y inclure anastrozole, létrozole, amigotazémid, exémestane, fémestane, toremifène.
2. Modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes (SERM) indolant sans y inclure toremifène, toremifène, toremifène.
3. Autres substances anti-œstrogéniques, indolant sans y inclure tamoxifène, cyclophosphamide, toremifène.
4. Agents modificateurs de la fonction de la thyroïde, indolant sans y inclure les inhibiteurs de la thyroïde.

25. DIURÉTIQUES ET AUTRES AGENTS NÉPHRATIQUES

Les agents suivants sont interdites :

Diurétiques osmotiques, succinate de sésame (par ex. administration intraveineuse d'albumine, électrolyte, hydroxyéthylammonium, et mannitol), et autres substances possédant un (des) effet(s) diurétique(s) osmotique(s).

Les diurétiques indolent :

Acétazolamide, acétazolamide, bumétanide, canacinate, chlorure d'acide éthylique, furosemide, indapamide, méfénamide, spironolactone, furosemide (par ex. pommette/film adhésif), chlorure de thiazide, furosemide, et autres substances possédant des propriétés diurétiques.

MÉTHODES INTERDITES

M1. AMÉLIORATION DU TRANSFERT D'OXYGÈNE

Ce qui suit est interdit :

1. Le dopage sanguin, y compris l'utilisation de produits sanguins autologues, homologues ou hétérologues, ou de globules rouges de toute origine.
2. L'amélioration artificielle de la consommation, du transport ou de la libération de l'oxygène, incluant sans s'y limiter les produits chimiques perfluorés, l'éfaproxiral (RSR13) et les produits d'hémoglobine modifiée (par ex. les substituts de sang à base d'hémoglobine, les produits à base d'hémoglobines réticulées).

M2. MANIPULATION CHIMIQUE ET PHYSIQUE

1. La *falsification*, ou la tentative de *falsification*, dans le but d'altérer l'intégrité et la validité des *échantillons* recueillis lors de *contrôles du dopage*, est interdite. Cette catégorie comprend, sans s'y limiter, la cathétérisation, la substitution et/ou l'altération de l'urine.
2. Les perfusions intraveineuses sont interdites sauf dans le contexte d'interventions chirurgicales, en situation d'urgence médicale ou lors d'examens cliniques.

M3. DOPAGE GÉNÉTIQUE

Le transfert de cellules ou d'éléments génétiques ou l'utilisation de cellules, d'éléments génétiques, ou d'agents pharmacologiques modulant l'expression génique endogène, et ayant la capacité d'augmenter la performance sportive, est interdite.

Les agonistes du récepteur activé par les proliférateurs des peroxyosomes δ (PPAR δ) (par ex. GW 1516) et les agonistes de l'axe PPAR δ -protéine kinase activée par l'AMP (AMPK) (par ex. AICAR) sont interdits.

SUBSTANCES ET MÉTHODES INTERDITES EN COMPÉTITION

Outre les catégories S1 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 leurs isomères optiques (D- et L-) lorsqu'ils s'appliquent) sont interdits, à l'exception des dérivés de l'imidazole pour application topique et des stimulants figurant dans le Programme de surveillance 2009*.

Les stimulants incluent :

a : Stimulants non-spécifiés :

Adrafinil, amfépramone, amiphénazole, amphétamine, amphétaminil, benzphétamine, benzylpipérazine, bromantan, clobenzorex, cocaïne, cropropamide, crotétamide, diméthylamphétamine, étilamphétamine, famprofazone, fencamine, fenétylline, fenfluramine, fenproporex, furfénorex, méfénorex, méphentermine, mésocarbe, méthamphétamine (D-), méthylènedioxyamphétamine, méthylènedioxyméthamphétamine, p-méthylamphétamine, modafinil, norfenfluramine, phendimétrazine, phenmétrazine, phentermine, 4-phenylpiracétam (carphédon); prolintane.

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

b : Stimulants spécifiés (exemples):

Adrénaline, cathine***, éphédrine****, étamivan, étiléfrine, fenbutrazate, fencamfamine, heptaminol, isoméheptène, levméthamfétamine, méclofenoxate, méthyléphédrine****, méthylphenidate, nicéthamide, norfénefrine, octopamine, oxilofrine, parahydroxyamphétamine, pémoline, pentétrazole, phenprométhamine, propylhexédrine, sélégiline, sibutramine, strychnine, tuaminoheptane et autres substances possédant une structure chimique similaire ou un (des) effet(s) biologique(s) similaire(s).**

Liste des interdictions 2009
20 septembre 2008

8

* Les substances figurant dans le Programme de surveillance 2009 (bupropion, caféine, phényléphrine, phénylpropanolamine, pipradrol, pseudoéphédrine, synéphrine) ne sont pas considérées comme des *substances interdites*.

** L'**adrénaline**, associée à des agents anesthésiques locaux, ou en préparation à usage local (par ex. par voie nasale ou ophtalmologique), n'est pas interdite.

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

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

S7. NARCOTIQUES

Les narcotiques suivants sont interdits :

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

S8. CANNABINOÏDES

Les cannabinoïdes (par ex. le haschisch, la marijuana) sont interdits.

S9. GLUCOCORTICOÏDES

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

Conformément au Standard international pour l'autorisation d'usage à des fins thérapeutiques, une déclaration d'usage doit être remplie par *le sportif* pour les glucocorticoïdes administrés par voie intra-articulaire, péri-articulaire, péri-tendineuse, péri-durale, intradermique et par inhalation à l'exception des voies d'administration indiquées ci-dessous.

Les préparations topiques utilisées pour traiter des affections auriculaires, buccales, dermatologiques (incluant iontophorèse/phonophorèse), gingivales, nasales,, ophtalmologiques, et péri-anales ne sont pas interdites et ne requièrent en conséquence ni d'autorisation d'usage à des fins thérapeutiques ni de déclaration d'usage.

SUBSTANCES INTERDITES DANS CERTAINS SPORTS

P1. ALCOOL

L'alcool (éthanol) est interdit *en compétition* seulement, dans les sports suivants. La détection sera effectuée par éthylométrie et/ou analyse sanguine. Le seuil de violation (valeurs hématologiques) est 0.10 g/L.

- Aéronautique (FAI)
- Automobile (FIA)
- Boules (IPC boules)
- Karaté (WKF)
- Motocyclisme (FIM)
- Motonautique (UIM)
- Pentathlon moderne (UIPM) pour les épreuves comprenant du tir
- Quilles (Neuf- et Dix-) (FIQ)
- Tir à l'arc (FITA, IPC)

P2. BÉTA-BLOQUANTS

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

- Aéronautique (FAI)
- Automobile (FIA)
- Billard et Snooker (WCBS)
- Bobsleigh (FIBT)
- Boules (CMSB, IPC boules)
- Bridge (FMB)
- Curling (WCF)
- Gymnastique (FIG)
- Golf (IGF)
- Lutte (FILA)
- Motocyclisme (FIM)
- Motonautique (UIM)
- Pentathlon moderne (UIPM) pour les épreuves comprenant du tir
- Quilles (Neuf- et Dix-) (FIQ)
- Ski (FIS) pour le saut à skis, freestyle saut/halfpipe et le snowboard halfpipe/big air
- Tir (ISSF, IPC) (aussi interdits *hors compétition*)
- Tir à l'arc (FITA, IPC) (aussi interdits *hors compétition*)
- Voile (ISAF) pour les barreaux en match racing seulement

Les bêta-bloquants incluent sans s'y limiter:

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

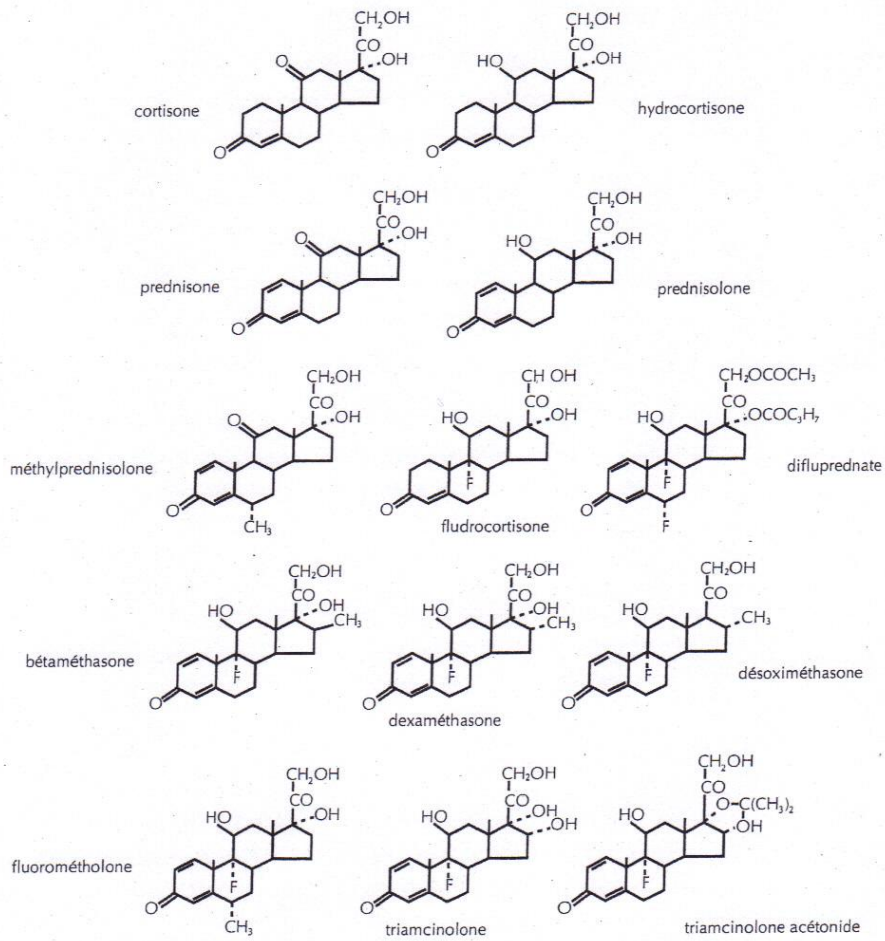
SUBSTANCES SPÉCIFIQUES*

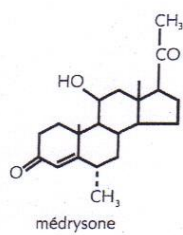
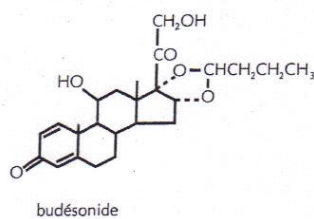
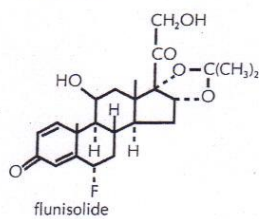
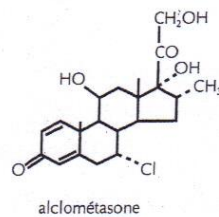
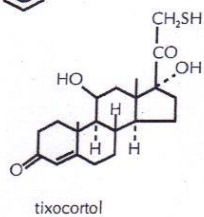
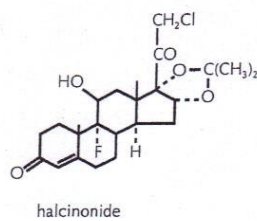
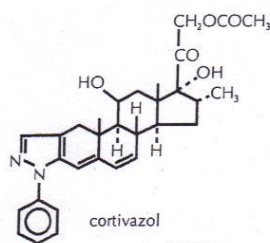
Les « substances spécifiques »* sont énumérées ci-dessous :

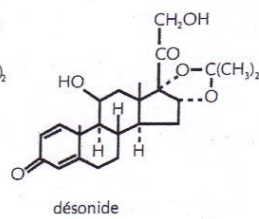
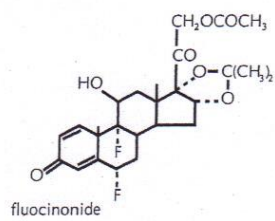
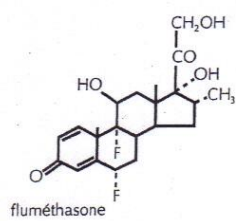
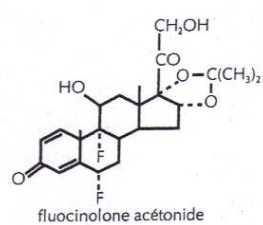
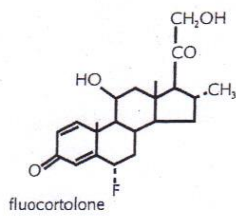
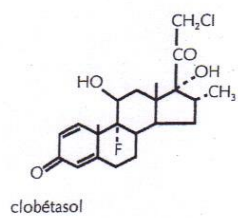
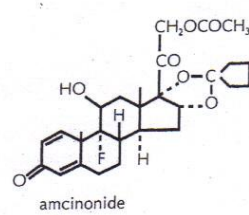
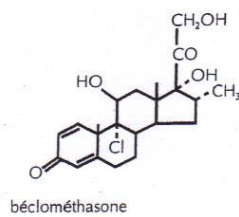
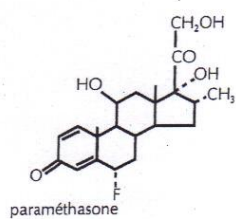
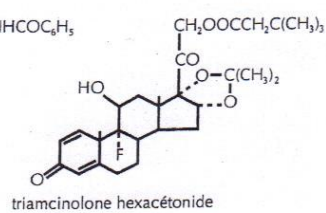
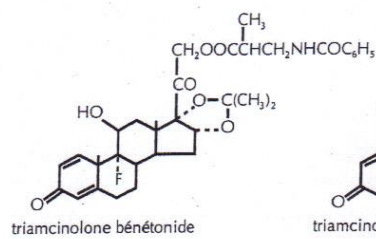
- Tous les bêta-2 agonistes par inhalation, excepté le salbutamol (libre plus glucuronide) pour une concentration supérieure à 1000 ng/mL et le clenbutérol (inclus dans la section S1.2 : Autres agents anabolisants);
- Inhibiteurs de l'alpha-réductase, probénécide;
- Cathine, cropropamide, crotétamide, éphédrine, étamivan, famprofazone, heptaminol, isométhéptène, levaméthamfétamine, méclofenoxate, p-méthylamphétamine, méthyléphedrine, nicéthamide, norfénefrine, octopamine, ortétamine, oxilofrine, phenprométhamine, propylhexédrine, sélégiline, sibutramine, tuaminoheptane, et tout autre stimulant non expressément mentionné dans la section S6 pour lequel le *sportif* démontre qu'il satisfait aux conditions décrites dans la section S6;
- Cannabinoïdes;
- Tous les glucocorticoïdes;
- Alcool ;
- Tous les bêta-bloquants.

* «La Liste des interdictions peut identifier des substances spécifiques, qui, soit sont particulièrement susceptibles d'entraîner une violation non intentionnelle des règlements antidopage compte tenu de leur présence fréquente dans des médicaments, soit sont moins susceptibles d'être utilisées avec succès comme agents dopants». Une violation des règles antidopage portant sur ces substances peut se traduire par une sanction réduite si le « ...sportif peut établir qu'il n'a pas utilisé une telle substance dans l'intention d'améliorer sa performance sportive... ».

ANNEXE 2












DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 18 juin 2010

<p align="center">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par M. Mathieu HUGUIN</p> <p><u>Sujet</u> : Corticoïdes et dopage sportif : justification de l'instauration d'un contrôle antidopage pour ces produits et réflexion sur les stratégies et les outils de ce contrôle</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : M. Luc FERRARI, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie de Nancy</p> <p><u>Juges</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Corinne Buisson, Agence Française de Lutte contre le Dopage, Chatenay-Malabry - Pr Jean-Yves Jouzeau, Faculté de Pharmacie de Nancy - Pr Brigitte Leininger Müller, Faculté de Pharmacie de Nancy 	<p align="right">Vu, Nancy, le 18/05/2010</p> <p align="center">Le Président du Jury Le Directeur de Thèse</p> <p align="center">M. FERRARI M.FERRARI</p>  
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 28 MAI 2010</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1.</p> <p align="center">Le Vice Doyen</p>  <p align="center">Francine PAULUS</p> 	<p align="right">Vu, Nancy, le 7.06.2010</p> <p align="center">Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1, Pour le Président et par Délégation, Le Vice-Présidente du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire.</p>  <p align="center">C. CAPOENILLE-ATKINSON Jean-Pierre FINANCE</p> <p align="right">N° d'enregistrement : 3323 -</p>

N° d'identification :

TITRE

Corticoïdes et dopage sportif : justification de l'instauration d'un contrôle antidopage pour ces produits et réflexion sur les stratégies et les outils de ce contrôle

Thèse soutenue le 18 juin 2010

Par Mathieu HUGUIN

RESUME :

Le dopage est un fléau qui gangrène le sport. Certains sportifs peu scrupuleux ont recours à des produits dopants afin d'améliorer leurs performances. La classe des corticoïdes est fréquemment utilisée pour diminuer la sensation de fatigue, stimuler la volonté ou bien encore effacer le stress. Cependant les méthodes de détection actuelles, permettant de distinguer l'origine exogène ou endogène des corticoïdes, laissent de moins en moins de chance à ceux qui voudraient tricher. Dans un futur proche le dopage sera sûrement génétique, qui l'emportera de la science ou des dopés ?

MOTS CLES : Corticoïdes, dopage, glucocorticoïdes, sport

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
M. Luc FERRARI		Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input type="checkbox"/> Thème <input type="checkbox"/>

Thèmes 1 – Sciences fondamentales 2 – Hygiène/Environnement
 3 – Médicament 4 – Alimentation – Nutrition
 5 - Biologie 6 – Pratique professionnelle