

**THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 15 octobre
Par M Vincent GOMEZ**

**État des lieux de l'utilisation de substances dopantes dans le milieu du sport :
nouvelles méthodes de détection et mesures de lutte antidopage**

Membres du jury :

Président : Madame Julie Dumont

Professeure des Universités, Biologie cellulaire

Faculté de Pharmacie de l'Université de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Monsieur Sébastien Anthérieu

Maîtres de conférences des universités, toxicologie et santé publique

Faculté de Pharmacie de l'Université de Lille

Assesseur : Monsieur Nicolas Beauval

Pharmacien biologiste – Praticien hospitalier

Laboratoire de toxicologie et génopathies, CHU de Lille

REDACTION	VERIFICATION	APPROBATION
Audrey Hennebelle Assistante de direction	Cyrille Porta Responsable des Services	Delphine Allorge Doyen

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Corinne ROBACZEWSKI
Olivier COLOT
Bertrand DÉCAUDIN
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen International
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoire-Partenariats
Vice-Doyen Santé numérique et Communication
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Hervé HUBERT
Karine FAURE
Damien CUNY
Vincent DERAMECOURT
Sébastien D'HARANCY
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Vincent SOBANSKI
Anne-Laure BARBOTIN
Valentin ROUSSEL

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté et
Assesseur aux Ressources et Personnels
Responsable des Services
Représentant étudiant
Chargé de mission 1er cycle
Chargée de mission 2eme cycle
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche
Chargé de mission Relations Internationales
Chargée de Mission Qualité
Chargé de mission dossier HCERES

Delphine ALLORGE
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE
Philippe GERVOIS
Héloïse HENRY
Nicolas WILLAND
Christophe FURMAN
Marie-Françoise ODOU
Réjane LESTRELIN

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86

M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87

Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOThIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86

M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMAPGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	NDIAYE-BOIDIN	Maguette	Anglais
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

UFR3S-Pharmacie

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

Je tiens à remercier mon directeur de thèse, monsieur Anthérieu, pour sa patience, son accompagnement et ses précieux conseils tout au long de la rédaction de cette thèse.

Je remercie également la professeure Dumont d'avoir accepté de présider ce jury, ainsi que monsieur Beauval pour sa participation en tant que membre du jury.

Je remercie mes parents qui ont toujours cru en moi et m'ont soutenu tout au long de mes études. Papa pour ses explications mathématiques parfois compliquées au collège, et pour m'avoir aidé avec les papiers administratifs durant les études supérieures. Maman pour avoir créé un cocon douillet jusqu'au lycée et pour m'avoir incité à ne jamais me relâcher.

Merci à mes frères, Bastien et Cyprien, avec qui j'ai grandi et partagé beaucoup de choses, de la gym aux jeux vidéo, ainsi qu'une partie de mes études.

Je veux remercier mes amis de promotion qui ont rendu ces années d'études bien plus agréables, surtout lors des confinements. Merci également à mes amis de lycée qui sont devenus des amis pour la vie, et à Constance et Elisa, le trio survivant de la PACES, plus soudé que jamais.

Et enfin, merci à Alice, qui m'accompagne depuis dix ans maintenant, qui a toujours été là pour moi et pour me motiver. Merci pour ta relecture attentive de cette thèse et pour ton soutien durant sa rédaction.

Table des matières

I) Contexte.....	19
II) Définition et historique du dopage	20
1) Définition	20
2) Historique	21
3) Quelques chiffres	23
III) Réglementation du dopage dans le sport.....	27
1) Historique de l'évolution de la réglementation	27
2) Agences antidopage	29
3) Sanctions pour dopage	31
4) Autorisation d'usage à des fins thérapeutiques	32
IV) Types de dopage	33
1) Augmentation de l'oxygénation musculaire	33
a) Fonctionnement.....	33
b) Transfusion de cellules sanguines	35
c) EPO et mimétiques.....	37
d) Boost de la production d'EPO	40
e) Bêta-2 agonistes	46
f) Altitude	46
2) Augmentation de la masse musculaire.....	47
a) Prise de masse physiologique	47
b) Agents anabolisants	48
c) Modulateurs hormonaux.....	52
d) Facteurs de croissance.....	56
3) Inhibition de la fatigue et de la douleur	59
a) Glucocorticoïdes	59
b) Narcotiques.....	61
4) Stimulants.....	62
a) Amphétamines	62
5) Diurétiques et agents masquants.....	64
a) Furosémide.....	65
b) Hydrochlorothiazide	65
c) Risques.....	66
d) Méthode de détection.....	66
6) Bêtabloquants	68

7) Cannabinoïdes	68
a) Risques.....	69
b) Méthode de détection.....	69
8) Compléments alimentaires	70
a) Utilisation et réglementation.....	70
b) Cas de dopage non intentionnel.....	71
9) Dopage génique	72
a) Risques.....	72
b) Méthode de détection.....	73
V) Dépistage.....	74
1) Déroulement d'un dépistage.....	74
2) Échantillon urinaire.....	75
3) Échantillon sanguin.....	76
4) Nouvelles matrices.....	77
a) Cheveux.....	77
b) Salive.....	78
VI) Méthodes utilisées	79
1) Contrôle direct	79
a) Spectrométrie de masse	79
2) Contrôle indirect	81
a) Passeport biologique de l'athlète	81
3) Évolution des méthodes	85
a) Dosage des micro-ARN (miARN)	85
VII) Conclusion.....	87
VIII) Bibliographie.....	90

Liste des figures

Figure 1 : Évolution des prélèvements dans le cadre du dépistage du dopage de 2012 à 2021 (12)	23
Figure 2 : Pourcentages de prélèvements positifs au contrôle antidopage entre 2012 et 2021 (12)	24
Figure 3 : Nombre de prélèvements sanguins dans le cadre du passeport biologique de l'athlète de 2009 à 2021 (12).....	25
Figure 4 : Répartition des familles de produits dopants dans les échantillons positifs au contrôle antidopage (12).....	26
Figure 5 : Production d'ATP dans une cellule musculaire selon la voie aérobie (en bleu)	34
Figure 6 : Voie de l'érythropoïèse (31)	37
Figure 7 : Voie de signalisation de l'EPO (33).....	38
Figure 8: Régulation de la production d'EPO dans des conditions de normoxie (37).....	41
Figure 9: Activation de la production d'EPO dans des conditions d'hypoxie (37).....	42
Figure 10: Inhibition de la dégradation d'HIF-1 α en présence de cobalt (39)	43
Figure 11: Synthèse protéique physiologique à travers la voie mTOR (à gauche) et dégradation protéique par le mécanisme de la Myostatine (à droite) (50)	47
Figure 12 : Hormones et modulateurs hormonaux identifiés dans les prélèvements classés adverse analytical findings (12)	54
Figure 13 : Squelette central des glucocorticoïdes et fragments (84).....	60
Figure 14: Mode d'action du tramadol dans la synapse (85).....	61
Figure 15 : Structure de l'amphétamine (91).....	64
Figure 16 : Structure du furosémide (94).....	65
Figure 17 : Mécanisme d'action du furosémide (94).....	65
Figure 18 : Structure de l'hydrochlorothiazide (94)	65
Figure 19 : Mécanisme d'action de l'hydrochlorothiazide (94).....	65
Figure 20 : Diurétiques et agents masquants identifiés dans les prélèvements classés adverse analytical findings (12)	67
Figure 21 : Fonctionnement de l'ionisation par électrospray (129).....	79
Figure 22 : Fonctionnement théorique d'un triple quadripôle (130)	80
Figure 23 : Exemple de profil biologique d'un athlète concernant l'hémoglobine (139) ..	82
Figure 24 : Variation du niveau d'hémoglobine lors d'une autotransfusion (A), variation du niveau de réticulocytes lors d'une prise d'EPO (B) (135).....	83

Abréviations

AAF : <i>Adverse analytical finding</i>	E : Épitestostérone
ABPS : Score de profil sanguin anormal	EPO : Érythropoïétine
ACD : Agent de contrôle du dopage	ESI : Électrospray
ADAMS : <i>Anti-doping administration & management system</i>	FIFA : Fédération internationale de football association
AFLD : Agence française de lutte contre le dopage	FSH : <i>Follicle-stimulating hormone</i>
AIOWF : Association des fédérations des sports olympiques d'hiver	GC-MS : Chromatographie gazeuse couplée à un spectromètre de masse
AMA : Agence mondiale antidopage	GnRH : <i>Gonadotropin-releasing hormone</i>
AMM : Autorisation de mise sur le marché	HIF : Facteur inductible par l'hypoxie
Anses : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail	HPT : Hypothalamo-hypophyso-testiculaire
ASOIF : Association des fédérations des sports olympiques d'été	HRE : <i>Hormone response element</i>
ATF : <i>Atypical analytical finding</i>	HRMS : Spectrométrie de masse haute résolution
AUT : Autorisation d'usage à des fins thérapeutiques	IAAF : Fédération internationale d'athlétisme amateur
CERA : <i>Continuous erythropoietin receptor activator</i>	IFPMA : <i>International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations</i>
CFU-E : Colony Forming Unit-Erythroid	IGF-1 : <i>Insulin-like growth factor-1</i>
CIO : Comité international olympique	JO : Jeux olympiques
CPLD : Conseil de prévention et de lutte contre le dopage	LC-MS : Chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse
DGCCRF : Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes	LC-MS/MS : Chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem

LC-QTOF MS : *Liquid Chromatography-
Quadrupole Time-of-Flight Mass
Spectrometry*

LH : *Luteinizing hormone*

LNDD : Laboratoire national de dépistage
du dopage

LOD : Limite de détection

MC-CIO : Commission médicale du comité
international olympique

P-III-NP : Partie N-terminale du
procollagène de type III

qRT-PCR : *Quantitative Reverse
Transcription Polymerase Chain Reaction*

Q-TOF : *Quadrupole-Time-of-flight*

RDA : République démocratique allemande

rHuEPO : Recombinant human EPO

Serm : Modulateur sélectif des récepteurs
aux œstrogènes

T : Testostérone

TAS : Tribunal arbitral du sport

TDAH : Trouble du déficit de l'attention
avec hyperactivité

TOF : *Time of flight*

UCI : Union cycliste internationale

VEGF : Facteur de croissance de
l'endothélium vasculaire

5 α ADIOL : 5 α -androstane-3 α , 17 β -diol

I) Contexte

Le sport a toujours été au centre de notre société, que ce soit dans une optique de bien-être et de dépassement de soi ou de compétition contre d'autres personnes. Déjà durant l'Antiquité, les Grecs organisaient des Jeux Olympiques (JO) dans le but d'élire les hommes considérés comme les plus forts. Le sport a également pu revêtir des aspects politiques à travers les âges dans un but de prouver la supériorité d'une nation et d'une politique par rapport à d'autres.

De nos jours, l'esprit de compétition est omniprésent avec des athlètes professionnels qui ont fait de leur sport leur métier. Il y a donc un aspect financier pour certains, mais aussi médiatique avec la pression toujours plus forte des journalistes et du public, à la recherche de nouvelles performances et de nouveaux records.

Malheureusement, tous ces aspects font que la compétition est rude entre les athlètes. Et certains, pour essayer de surpasser les autres, recourent à la triche et à l'utilisation de substances. Ces dernières peuvent leur donner les moyens de sortir du lot au prix des valeurs éthiques et de l'esprit de compétition : c'est ce qu'on appelle le dopage.

Il y a eu de nombreux exemples de cas de dopage, notamment depuis le début du XX^e siècle. Certains cas ont fait l'objet de sanctions, d'autres furent mortels avec des accidents en pleine compétition, comme la mort du Britannique Tom Simpson en plein Tour de France 1967. Les sports de force, comme la boxe ou le lancer de marteau, les sports d'endurance, comme le cyclisme ou la course à pied, ou encore les sports de concentration, tels que le tir à l'arc ou les échecs, ont tous été touchés par le dopage. Aucun d'entre eux n'est épargné par ce fléau.

Des institutions ont été créées et se sont développées au fur et à mesure des années pour pouvoir toujours mieux appréhender et encadrer cette problématique.

Cette thèse a pour but d'établir un bref historique de l'évolution du dopage, de sa perception et de son encadrement au fil du temps. Ensuite, elle établira un état des lieux des différents types de dopages existants et de leur mode d'action sur l'organisme humain. Elle abordera également la mise en évidence de la prise de produit dopant grâce aux diverses méthodes de détection. La thèse s'intéressera aussi aux conséquences de ces infractions au niveau légal et concernant la santé des sportifs à travers différents exemples. Enfin, une partie sera consacrée au futur de la lutte antidopage et aux actions mises en place pour appréhender au mieux l'arrivée de nouvelles substances et méthodes de dopage.

En résumé, cette thèse abordera un sujet d'une grande importance sociale, médicale et légale en présentant les moyens permettant d'assurer l'intégrité des compétitions et la conservation des valeurs éthiques qui sont essentielles aux gouvernements et aux fédérations sportives.

II) Définition et historique du dopage

1) Définition

Le mot « dopage » trouve son origine dans l'anglais américain avec le verbe « to dope » qui signifie « administrer un narcotique ». Celui-ci vient lui-même du mot « dope » employé en Afrique du Sud pour désigner un extrait aux propriétés stimulantes utilisé par les guerriers Zoulou au combat (1). Ce verbe fut employé pour la première fois dans la langue française dans les années 1900 pour désigner l'action d'administrer une substance à un cheval de course afin d'améliorer ses capacités (2).

Le dopage peut être défini par la prise de substances chimiques ou l'utilisation de méthodes interdites, celles-ci pouvant induire un effet dopant sans prise de substances, dans le but d'augmenter les capacités physiques ou mentales d'un individu ou d'un animal en vue d'une compétition sportive. Il comprend également l'utilisation de substances masquant le recours à ces pratiques (3).

Le premier texte de loi visant à réglementer le dopage ne fut édité en France qu'en 1965, puis fut précisé en 2006 et modifié jusqu'à aujourd'hui pour donner ceci : « Il est interdit à toute personne d'administrer ou de tenter d'administrer aux sportifs une ou plusieurs substances ou méthodes figurant sur la liste des interdictions mentionnées à l'article L. 232-9 » (4). Cette liste est définie par la Convention internationale et comprend non seulement les substances et méthodes dopantes, mais également les substances visant à masquer la prise des premières lors de contrôles (5).

Le recours au dopage et aux substances dopantes remonte à l'Antiquité et s'est intensifié au XX^{ème} siècle suite aux progrès de la médecine et à l'apparition de nouvelles substances comme les hormones de synthèse.

2) Historique

Il y a cinq mille ans, les médecins chinois recommandaient déjà le Ma Huang comme stimulateur de performance. Le Ma Huang est un arbuste nommé *Ephedra sinica* duquel l'éphédrine, substance classée stimulante et considérée comme produit dopant, est extraite. Au III^e siècle avant notre ère, les athlètes avaient pour habitude de consommer des champignons hallucinogènes pour être plus performants durant les Jeux Olympiques. Les gladiateurs romains usaient des stimulants pour surpasser la fatigue. Plus tard, entre le IV^e et le V^e siècle les Huns consommaient, avant de partir au combat, des testicules de taureau dans le but d'accroître leur force (6).

À l'époque du Moyen Âge, les chevaliers utilisaient également des substances pour augmenter leur endurance durant les combats. Avec l'avancée de la science et de la pharmacologie au XIX^e siècle, le dopage, bien qu'il ne fût nommé comme tel seulement dans les années 1900, commença à connaître une diversité et un essor croissants. Il était surtout représenté dans des sports tels que le cyclisme et la lutte. En 1879, une course cycliste d'une durée de six jours et six nuits fut organisée ; les sportifs présents auraient utilisé des cocktails de plusieurs substances pour suivre la cadence. Des cocktails à base de café, de sucre dilué dans de l'éther ou encore à base de nitroglycérine. À la même période fut également organisé un « ultramarathon », épreuve consistant à couvrir la plus grande distance à pied en six jours et six nuits consécutives. Des preuves témoignent de l'usage de mixtures à base d'alcool, de morphine, de belladone ou encore de strychnine dans le but de maintenir un niveau d'endurance et de capacité musculaire suffisant durant les six jours (7).

Au cours de la première moitié du XX^e siècle, plusieurs substances furent identifiées et isolées. Parmi elles, la testostérone fut isolée et synthétisée, permettant ainsi son usage en médecine mais également son mésusage dans le monde du sport et du dopage à la recherche de performance grâce à ses propriétés anaboliques. C'est notamment le cas des sports où la prise musculaire est fortement recherchée comme l'haltérophilie ou le culturisme (7).

Les stimulants, comme les amphétamines identifiées au XIX^e siècle, ne connurent un essor dans le domaine du dopage qu'au milieu du XX^e siècle après qu'ils aient montré leurs propriétés excitatrices lors de la Seconde Guerre mondiale parmi les soldats. De tout temps, les soldats ont été les premiers à tester des substances pour leurs propriétés stimulantes afin de lutter contre le sommeil ou encore pour augmenter leur agressivité et diminuer leur peur au combat (1,7).

Dans les années 1960-1970, l'usage de stimulants notamment dans le cyclisme était extrêmement courant et absolument pas régulé. C'est en 1967, durant le Tour de France, que le cycliste anglais Tom Simpson meurt en pleine compétition à cause d'une overdose de méthamphétamine. Cet incident fut le premier cas d'overdose mortelle retransmis à la télévision en direct devant des millions de téléspectateurs. Il entraînera la formation d'une entité nouvelle ayant pour objectif d'interdire l'usage de certaines substances ou méthodes considérées comme ayant des propriétés dopantes ou étant dangereuses pour la santé des sportifs (7,8).

Durant la seconde moitié des années 1960, la République démocratique allemande, ou RDA, a mis en place en secret un dopage d'État. Le but était de démontrer, dans ce contexte de guerre froide et de tensions politiques, que ce système politique était le meilleur par le gain de compétitions, et notamment par le nombre de médailles obtenues aux Jeux Olympiques. Ce système consistait à doper systématiquement tous les athlètes, et ce dès leur plus jeune âge, au mépris des effets indésirables survenant lors d'une utilisation prolongée et abusive. Des programmes secrets de recherches pharmaceutiques furent mis en place dans le but de trouver de nouvelles substances dopantes. Celles-ci furent testées directement sur les athlètes sans recherche toxicologique adéquate préalable (1,6).

Bien que présent dans plusieurs autres pays durant cette période, c'est en Allemagne de l'Est que le dopage d'état était le mieux organisé. La lumière fut faite sur ces pratiques après la chute du mur de Berlin en 1989, au moment de la découverte d'archives et de fichiers détaillant l'organisation de ce système. Plusieurs sportifs victimes de cette machination furent sujet à de nombreux effets secondaires à partir des années 1990. De nombreux records datant de cette époque n'ont toujours pas pu être égalés à ce jour (6).

Dans les années 1980-1990, le dopage marque une nouvelle accélération par rapport à la récente lutte antidopage avec l'arrivée de substances telles que l'érythropoïétine et l'hormone de croissance. Ce sont des peptides endogènes rendant leur détection plus difficile, surtout à cette époque où les tests de dépistage n'étaient pas forcément tous très performants. L'érythropoïétine toujours utilisée à l'heure actuelle est administrée pour améliorer l'endurance des athlètes tandis que l'hormone de croissance permet une croissance musculaire importante (1,6–8).

De nos jours, l'une des nouvelles techniques médicales intéressant de plus en plus les agences antidopage est la modification génétique. Cette technique visant à remplacer un gène défectueux par un autre pourrait faire l'objet de dérives dans le monde du sport. Bien qu'inscrite sur la liste des méthodes interdites par l'Agence mondiale antidopage (AMA), aucun cas de dépistage positif à cette technique n'a été recensé à ce jour (9–11).

Le dopage a toujours suivi l'évolution de la médecine et des progrès pharmacologiques, c'est pour cela que la lutte contre celui-ci est une course permanente à l'innovation. Aujourd'hui, c'est le dopage génétique qui est au cœur des préoccupations, demain, avec les progrès de la médecine, qui sait quelles nouvelles dérives et nouvelles substances ou méthodes de dopage pourraient émerger ?

3) Quelques chiffres

L'AMA publie régulièrement des rapports statistiques sur l'analyse des prélèvements ; le dernier en date est celui de 2021 (12).

Ainsi, nous pouvons voir que le nombre annuel d'échantillons prélevés et analysés est en constante hausse avec, en 2019, presque 275 000 échantillons sanguins et urinaires analysés. La baisse de ce nombre en 2020 est due à l'épidémie de Covid-19 qui a également paralysé les compétitions sportives et donc les prélèvements (Figure 1) (12).

Sur cette figure, deux catégories de sports sont représentées : l'une appelée « sports olympiques » et l'autre « sports non olympiques ». Cette classification est faite sur la base des sports référencés comme faisant parti de l'Association des fédérations des sports olympiques d'été (ASOIF) et d'hiver (AIOWF). La seconde catégorie comprend d'autres associations de fédérations regroupant des sports absents des Jeux Olympiques (12).

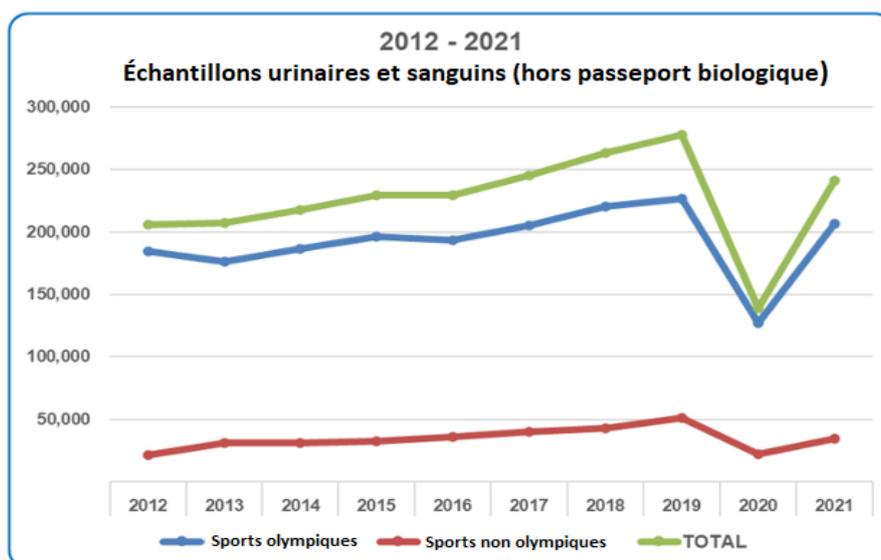


Figure 1 : Évolution des prélèvements dans le cadre du dépistage du dopage de 2012 à 2021 (12)

Lorsqu'un échantillon présente une substance interdite par l'AMA lors d'un contrôle, on parle en anglais d'*adverse analytical finding* (AAF), autrement dit d'un résultat d'analyse anormal. Il existe aussi le terme *atypical analytical finding* (ATF) qui signifie l'obtention d'un résultat atypique qui nécessite de plus amples investigations avant d'éventuellement pouvoir le qualifier de résultat anormal (AAF) (12).

Les prélèvements présents dans la Figure 1 ont été analysés et, parmi eux, un certain nombre ont pu être qualifiés d'anormaux. En effet, le pourcentage d'échantillons contenant une ou plusieurs substances interdites était de plus de 1 % en 2012, soit environ 2 500 prélèvements. Ce pourcentage a globalement diminué au fil des années pour atteindre 0.65 % des prélèvements positifs en 2021, ce qui équivaut à un peu plus de 2 000 échantillons (Figure 2) (12). Le pourcentage plus élevé d'échantillons positifs dans les sports non olympiques est probablement dû à la moindre fréquence des contrôles, ce qui réduit l'effet dissuasif. Toutefois, une baisse significative de ces cas a également été observée dans cette catégorie ces dernières années.

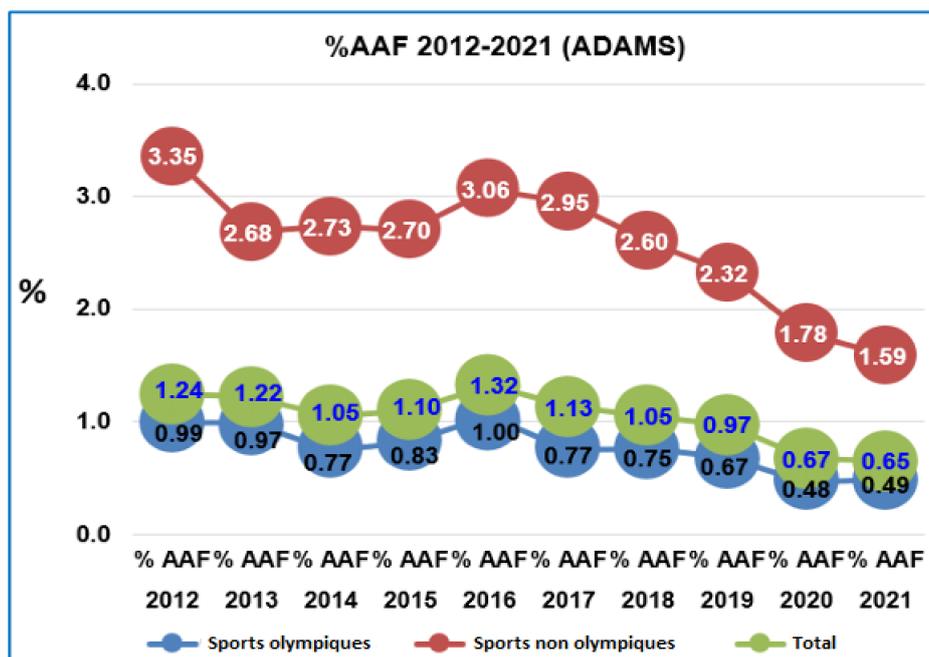


Figure 2 : Pourcentages de prélèvements positifs au contrôle antidopage entre 2012 et 2021 (12)

Le rapport de l'AMA fait également mention du passeport biologique de l'athlète mis en place en 2008. Celui-ci est un dispositif visant à effectuer un suivi plus régulier et plus précis de chaque athlète. Dans cette figure (Figure 3) est représentée l'évolution du nombre de prélèvements sanguins en fonction des années depuis sa mise en place. Le nombre d'échantillons a connu une très forte hausse, preuve de l'engouement des différentes fédérations et agences antidopage qui ont décidé d'inclure le passeport biologique. Il a également connu une baisse en 2020 à cause de la pandémie, mais ce nombre a recommencé à augmenter depuis (12).

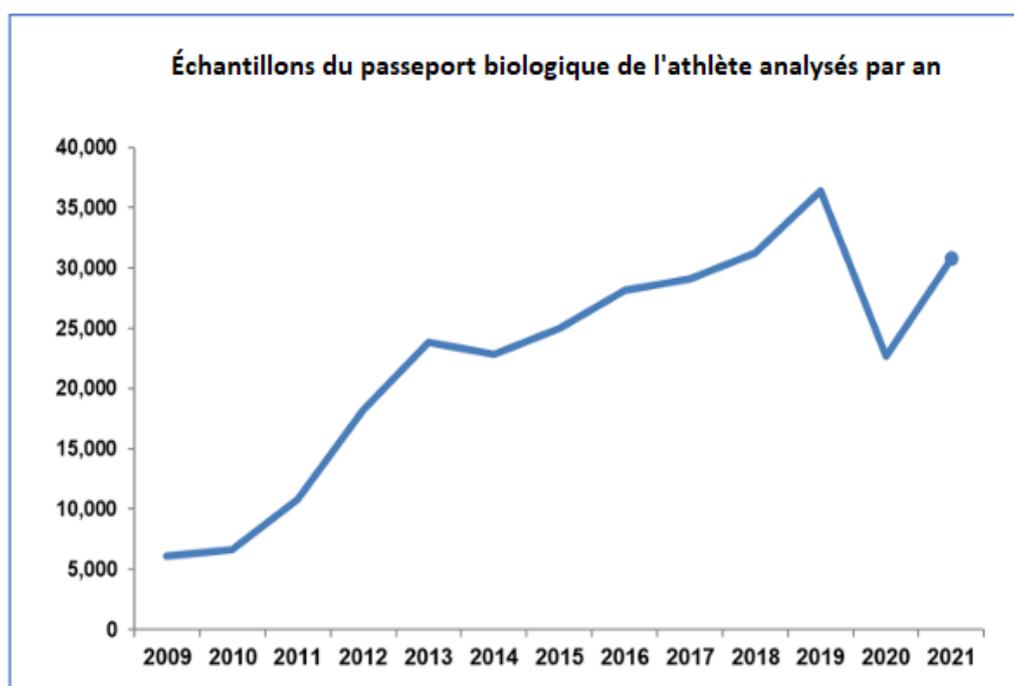


Figure 3 : Nombre de prélèvements sanguins dans le cadre du passeport biologique de l'athlète de 2009 à 2021 (12)

En 2021, 2 197 prélèvements furent identifiés comme présentant un résultat anormal, c'est-à-dire positifs au dépistage antidopage. Parmi ces résultats positifs, une majorité faisait état de la présence d'agents anaboliques, produits permettant la croissance musculaire, avec 40 % des échantillons incriminés. En deuxième position vient la famille des stimulants, utilisés dans le but d'augmenter les capacités de concentration, avec 16 % d'échantillons positifs. Historiquement, ces deux grandes familles de produits dopants sont les plus représentées et donc les plus retrouvées lors d'affaires de dopage médiatisées. D'après les chiffres communiqués par l'AMA sur l'année 2021, lorsqu'un prélèvement est positif au dopage, plus d'une fois sur deux la présence d'agent anabolique ou de stimulant en est la cause (Figure 4) (12).

Substance Group	Occurrences	% of all ADAMS reported findings
S1 Anabolic Agents	875	40%
S6 Stimulants	348	16%
S5 Diuretics and Other Masking Agents	310	14%
S4 Hormone and Metabolic Modulators	247	11%
S9 Glucocorticoids	124	6%
S3 Beta-2 Agonists	68	3%
S8 Cannabinoids	92	4%
S2 Peptide Hormones, Growth Factors and Related Substances	98	4%
S7 Narcotics	22	1%
P1 Beta-Blockers	9	0.4%
M1 Enhancement of Oxygen Transfer	4	0.2%
M2 Chemical and Physical Manipulation	0	0%
TOTAL**	2197	

Figure 4 : Répartition des familles de produits dopants dans les échantillons positifs au contrôle antidopage (12)

III) Réglementation du dopage dans le sport

1) Historique de l'évolution de la réglementation

Bien que le dopage existe depuis des siècles, sa régulation est très récente. La prise de substances ou de breuvages pour améliorer ses capacités sportives lors des Jeux Olympiques de l'Antiquité n'était pas considérée comme illégale, contrairement à d'autres formes de triche telles que les pots-de-vin ou le sabotage qui, elles, étaient lourdement condamnées.

Ce n'est que dans les années 1920 que les mentalités concernant la prise de substances à des fins compétitives commence à changer et que les premières tentatives de mesures pour interdire le dopage sont réalisées. La Fédération internationale d'athlétisme amateur (IAAF) fut le premier organisme à émettre une interdiction concernant le dopage : en 1928, elle interdit la prise de substances stimulantes. Plusieurs fédérations suivirent le mouvement, mais faute de moyens de détection pour prouver la prise de substances interdites par les sportifs, cette interdiction n'eut aucune conséquence notable sur la proportion de dopage (8,13).

Pendant plusieurs autres décennies, la pratique de lutte contre le dopage n'évolua que très peu par manque de moyens et de preuves. La lutte antidopage telle que nous la connaissons trouve son origine en 1960. La mort du cycliste Danois Knud Enemark Jensen, lors des premiers Jeux Olympiques retransmis en direct à la télévision cette année-là, fut un élément déclencheur dans la prise de conscience de l'urgence de développer un système viable de régulation du dopage. Le Comité international olympique (CIO) et l'Union cycliste internationale (UCI) furent à l'origine des premières mesures antidopage modernes. Une commission médicale fut créée pour adresser le problème du dopage et, dès 1963, une première législation contre le dopage fut publiée en France (6,13).

Les premiers tests furent introduits par l'UCI et la Fédération internationale de football association (FIFA) en 1966. En 1968 eurent lieu les Jeux Olympiques de Mexico où fut détecté le premier cas d'utilisation de produit dopant, la première disqualification pour cause de dopage fut alors prononcée. Le CIO publia en 1967 une première liste restreinte de substances interdites qui ne comprenait pas à l'époque les stéroïdes anabolisants. Ces derniers furent intégrés en 1974 par la Commission médicale du comité international olympique (MC-CIO) ; ils étaient très répandus parmi les athlètes et surtout dans les sports liés à la force physique (6,13).

Pendant les années 1970, les contrôles qui étaient jusqu'alors réservés aux périodes de compétitions virent leur périmètre élargi à la détection hors de celles-ci, permettant ainsi une

réduction de la prise de produits dopants comme les stéroïdes qui sont essentiellement pris pendant la phase d'entraînement et non de compétition. Cela entraîna une diminution globale des performances sportives, tels qu'en attestent certains records olympiques inégalés datant de 1970. Cette mesure ne fut pas bien acceptée par l'opinion publique et par les sportifs qui se sont sentis traqués constamment même dans les phases hors compétition. Mais en 1988, l'affaire Ben Johnson a permis de changer les mentalités et d'accélérer le développement et l'acceptation de mesures plus larges. Ce dernier fut condamné lors des Jeux Olympiques de Séoul pour dopage au stanozolol, qui est un stéroïde anabolisant pris essentiellement en phase d'entraînement (6,14).

La progression de la lutte antidopage a toujours été rythmée par les différents scandales sportifs : l'un des plus importants fut celui du Tour de France 1998. Plusieurs substances dopantes interdites ont été retrouvées dans la voiture de l'équipe Festina. Ce scandale a mené à une prise de conscience de la nécessité d'une organisation internationale et indépendante ayant la capacité de standardiser et de regrouper toutes les instances luttant contre le dopage. C'est ainsi qu'est née l'AMA le 10 novembre 1999, des suites d'une conférence mondiale sur le dopage provoquée par le précédent scandale. L'une des missions principales de l'AMA a été de mettre en place un code universel pour encadrer la lutte contre le dopage. Conjointement à celui-ci, une liste des substances bannies par l'organisation a été créée afin de former un référentiel utilisable par tous (6,8,14).

Depuis sa création, l'AMA est en constante évolution pour pouvoir suivre les nouveaux produits dopants. De nouvelles substances sont régulièrement ajoutées à la liste initiale en fonction des nouveaux produits dopants ou des nouvelles études. Des méthodes innovantes de dépistage ne cessent d'apparaître, permettant de détecter de plus en plus de substances à un seuil de détection de plus en plus bas. L'AMA travaille de concert avec les industries pharmaceutiques pour développer des tests avant que les substances ne soient mises sur le marché et ne soient détournées par les athlètes.

L'une des dernières grandes mesures de l'AMA a été l'implantation d'un outil appelé « passeport biologique de l'athlète » en 2008 pour le dépistage du dopage sanguin, et en 2014 pour la détection des stéroïdes dans les urines (14).

2) Agences antidopage

Agence mondiale antidopage

L'AMA est un organisme indépendant fondé en 1999. Il a pour principales missions de coordonner et d'harmoniser les référentiels des différentes institutions luttant contre le dopage à travers le monde afin d'obtenir des normes, des interdictions et des méthodes d'analyse comparables quel que soit le lieu où l'athlète concourt.

Pour ce faire, elle a édité et enrichi une liste des différentes substances interdites depuis 2004. Celle-ci est reconnue par un très grand nombre d'institutions permettant une égalité entre les sportifs venant de pays différents. L'AMA a également développé plusieurs standards internationaux allant de la procédure de prélèvement des échantillons à la gestion des résultats en passant par les protocoles détaillés d'analyses. Ces standards garantissent une analyse identique quel que soit le laboratoire grâce à une certification de ces derniers par l'AMA.

Dans une démarche d'amélioration continue de sa politique antidopage, l'agence finance également des projets scientifiques ainsi que des programmes d'éducation et de prévention (15).

Agence française de lutte contre le dopage

L'Agence française de lutte contre le dopage (AFLD) résulte de la fusion de deux entités : le Laboratoire national de dépistage du dopage (LNDD) et le Conseil de prévention et de lutte contre le dopage (CPLD). Elle fut créée en 2006 et a pour mission de coordonner les différentes fédérations sportives présentes en France. Elle a également un rôle de jugement et de sanction lors de la transgression du code du sport par un athlète. L'agence adhère au code antidopage de l'AMA et doit le faire respecter en France en suivant ses directives (16).

Liste des substances et méthodes interdites

L'AMA a mis en place depuis 2004 une liste regroupant les différentes substances et méthodes interdites à destination des athlètes. Celle-ci est mise à jour tous les ans grâce à la collaboration de différents acteurs tels que des médecins spécialistes et des experts antidopage. L'ajout d'une substance à cette liste se fait selon plusieurs critères :

- Amélioration de la performance du sportif par rapport à la normale.
- Présence d'un risque potentiel pour la santé de l'athlète.
- Transgression de l'éthique sportive telle que définie dans le code.

Si la substance ou la méthode concernée présente au moins deux de ces critères, elle peut être ajoutée à la liste des interdictions (17).

Celle-ci est divisée en trois grandes parties comportant des familles de substances et une liste des méthodes interdites.

La première partie représente les substances et méthodes interdites en compétition, mais également en dehors de celles-ci. Elle contient :

- Les substances non approuvées chez l'homme comme les médicaments en développement ou les médicaments vétérinaires.
- Diverses substances améliorant les performances : agents anabolisants, hormones peptides et facteurs de croissance, bêta-2-agonistes, modulateurs hormonaux et métaboliques.
- Les produits masquant la prise de substances dopantes : diurétiques et agents masquants.
- Une section consacrée aux méthodes interdites à savoir la manipulation du sang, les manipulations chimiques et physiques et l'utilisation de dopage génétique et cellulaire.

La deuxième partie répertorie les substances interdites uniquement en compétition :

- stimulants ;
- narcotiques ;
- cannabinoïdes ;
- glucocorticoïdes.

Enfin, la dernière partie ne comporte que les bêtabloquants et précise dans quels sports ceux-ci sont interdits. Ils sont proscrits uniquement en compétition dans des sports tels que l'automobile et le golf, et interdits hors compétition également pour le tir à l'arc et les sports subaquatiques (18).

3) Sanctions pour dopage

Le code mondial antidopage publié par l'AMA en 2004, et révisé dans sa version la plus récente en 2021, encadre plusieurs aspects essentiels de cette lutte contre le dopage.

La première des quatre parties est la plus conséquente et concerne le contrôle du dopage. Dans un premier temps, elle définit ce qu'est le dopage puis décrit toutes les étapes du dépistage et son encadrement, du prélèvement à la gestion des résultats. Dans un second temps, le document traite des différentes violations dudit code et leurs sanctions (19).

Pour un sportif coupable de dopage, la sanction sera en deux parties. La première est l'annulation de tout résultat obtenu lors de la compétition, à laquelle s'ajoute le retrait de médaille s'il y a lieu ainsi que le retrait des gains financiers et des points de classement. La seconde partie est une suspension qui interdit le sportif de concourir dans des compétitions pendant un délai déterminé. Cette dernière est très variable en fonction de l'intentionnalité du dopage et de son impact sur la compétition : elle peut aller de quelques mois à une suspension à vie dans les cas les plus graves. Les athlètes peuvent apporter leur aide à l'organisation antidopage dans l'affaire et se montrer coopératifs pour réduire cette suspension (19).

Il peut également y avoir des sanctions dans les sports d'équipe. Celles-ci interviennent dans le cas où plus de deux membres d'une même équipe sont contrôlés positifs au dopage. Alors, en plus des sanctions individuelles pour les sportifs coupables, l'ensemble de l'équipe recevra également une sanction comme une perte de médailles ou de gains par exemple (19).

La troisième partie détaille les responsabilités des différentes strates de l'organisation antidopage, du sportif au comité international olympique. Cela signifie qu'elle fait mention de tout ce que les organismes doivent mettre en place de façon obligatoire sous peine de sanctions (19).

La dernière partie du code fait mention dans le détail des sanctions précédemment mentionnées auxquelles s'exposent les différents signataires en cas de non-respect de ce code (19).

4) Autorisation d'usage à des fins thérapeutiques

Dans les premières années de la lutte contre le dopage, toute substance considérée comme dopante était interdite, même si celle-ci était nécessaire au traitement d'une maladie présente chez l'athlète. En 1972, Rick Demont, un jeune nageur américain, remporte la médaille d'or aux Jeux Olympiques. Cependant, après analyse de son prélèvement urinaire, les autorités retrouvent de l'éphédrine, une substance interdite qu'il avait déclarée au préalable et qu'il utilise dans le cadre d'une prescription pour traiter son asthme. Suite à ce contrôle positif, sa médaille d'or lui fut retirée (1).

Le concept d'Autorisation d'usage à des fins thérapeutiques (AUT) a émergé à la fin des années 1980 avec l'introduction de la « dispensation médicale » par le Comité international olympique. Celle-ci permettait à un sportif de prendre une substance interdite dans le but de traiter une pathologie. Cependant, il fallait un accord écrit et une justification clinique du médecin. Les premières autorisations d'usage à des fins thérapeutiques comme nous les connaissons aujourd'hui arrivèrent avec la création du code antidopage édité par l'AMA, apportant un cadre plus clair à ces exceptions avec des procédures et des formulaires universels (20).

L'autorisation d'usage à des fins thérapeutiques est définie comme suit :

- L'athlète s'expose à un risque significatif pour sa santé s'il ne prend pas la substance.
- La prise de la substance réglementée ne va pas engendrer de performances supérieures à l'état normal du sportif.
- Il n'y a pas d'alternative à l'utilisation de cette substance.
- L'utilisation de la substance n'est pas indiquée pour traiter un état résultant d'une prise antérieure de produits interdits (21).

L'une des pathologies ayant requis le plus d'AUT parmi les sportifs était l'asthme. Les bêta-2-stimulants étaient inscrits sur la liste des substances interdites depuis 2004. Pour que les sportifs asthmatiques puissent les utiliser, ils étaient dans l'obligation de faire la demande d'une AUT et de fournir les preuves médicales nécessaires. En 2010, pour soulager l'administration de toutes ces demandes d'AUT, l'AMA a autorisé l'utilisation de ces substances sans autorisation médicale à condition de respecter des valeurs seuils et des posologies maximales. Cette limite a évolué pour atteindre la valeur maximale de 1 000 ng/mL et 40 ng/mL dans les échantillons urinaires respectivement pour le salbutamol et le formotérol (21).

IV) Types de dopage

Il existe de nombreux produits et méthodes dopantes qui agissent selon des mécanismes très variés. Par exemple, certains augmentent la capacité d'oxygénation musculaire par l'utilisation de transfusion sanguine ou de composés spécifiques. D'autres accélèrent la croissance musculaire, inhibent la fatigue et la douleur, ou encore stimulent l'organisme. Certaines substances sont mêmes interdites, non pas pour leur capacité à améliorer les performances, mais parce qu'elles peuvent masquer l'utilisation d'autres produits ayant ces effets.

1) Augmentation de l'oxygénation musculaire

a) Fonctionnement

L'oxygène joue un rôle primordial au niveau des fonctionnements cellulaire et musculaire. Il entre dans le mécanisme de production d'une molécule qu'on appelle Adénosine-Triphosphate ou ATP. Elle est essentielle à l'activation des différentes voies cellulaires amenant jusqu'à la contraction musculaire dans notre cas.

En effet, lors de différents processus physiologiques, cette molécule d'ATP va pouvoir donner l'un de ses phosphates à une variété d'enzymes, permettant leur activation et le lancement de différentes cascades biologiques. Pour produire cet ATP au sein de la cellule, il existe deux grandes voies (22).

La partie commune à celles-ci s'appelle la glycolyse : elle permet d'obtenir, à partir d'une molécule de glucose et après plusieurs réactions enzymatiques, un pyruvate.

Il y a d'un côté la voie anaérobie, c'est-à-dire en absence d'oxygène. Le pyruvate ne peut pas pénétrer la mitochondrie et sera transformé en acide lactique. Cette voie entraîne la production de deux molécules d'ATP.

De l'autre il y a la voie aérobie, en présence d'oxygène. Le pyruvate va entrer dans la mitochondrie pour être le substituant du cycle de Krebs et ainsi former des molécules, telles que le NADH, qui pourront être oxydées dans la chaîne respiratoire, induisant l'instauration d'un gradient entrant de protons. Celui-ci permet de faire fonctionner l'ATP synthase créant, à partir d'ADP et de phosphate inorganique, de l'ATP. La voie aérobie produit, à partir d'une molécule de glucose, trente-deux molécules d'ATP (Figure 5) (22,23).

Le fait d'utiliser des produits ou des méthodes dopantes, comme l'érythropoïétine, les transfusions sanguines et les inhibiteurs de la dégradation des facteurs induits par l'hypoxie (HIF), pour augmenter la concentration en hémoglobine a un impact sur ce système de production d'énergie. En effet, plus la concentration en hémoglobine sera élevée, plus la concentration en oxygène dans le sang et dans la cellule seront grandes : la voie aérobie sera donc privilégiée. D'un autre côté, on observera également une élimination plus rapide des déchets produits par le muscle lors de l'effort, comme le gaz carbonique, réduisant ainsi l'apparition de crampes ou de fatigue musculaire (24).

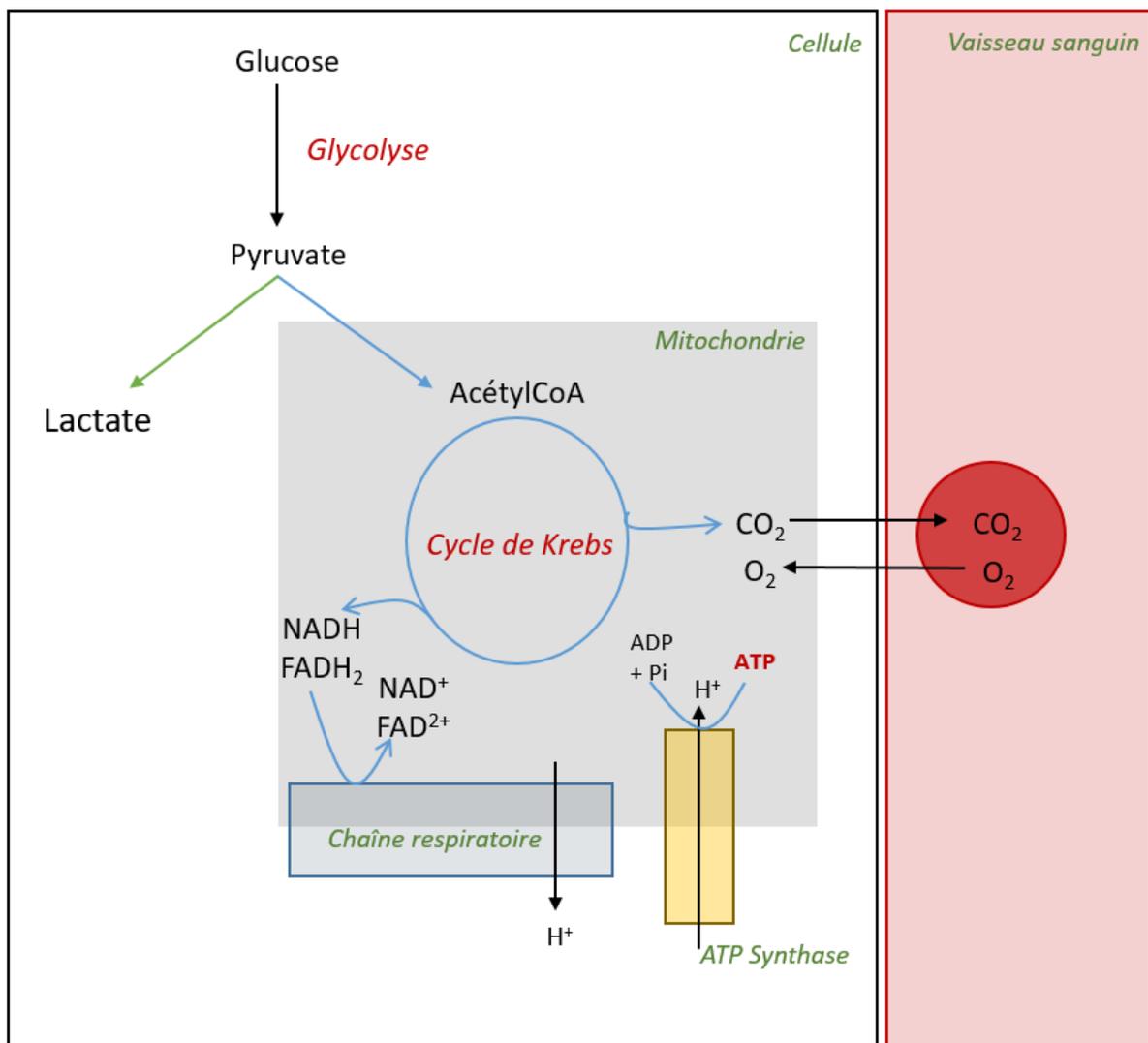


Figure 5 : Production d'ATP dans une cellule musculaire selon la voie aérobie (en bleu)

b) Transfusion de cellules sanguines

Transfusion autologue

Une transfusion autologue consiste à se prélever soi-même un volume de sang défini quelques semaines ou mois avant une compétition. Ce prélèvement sera ensuite centrifugé pour éliminer le plasma, puis les globules rouges ainsi isolés seront réinjectés quelques jours avant ladite compétition. Pendant ce laps de temps, les stocks de cellules sanguines auront eu le temps de se reformer. Ainsi, lors de la réinjection, le nombre de globules rouges et la concentration en hémoglobine seront beaucoup plus élevés que la normale. Ceci va permettre au sportif d'avoir une capacité démultipliée de transport d'oxygène (VO_{2max}) des poumons vers le muscle, ce qui conduira à une augmentation de ses performances (25).

La VO_{2max} est définie comme le taux le plus important auquel l'oxygène peut être pris et utilisé par le corps au cours de plusieurs exercices physiques (25).

La transfusion autologue comporte des risques pour la santé du sportif. L'un des principaux est le risque infectieux lors de la réintroduction du sang dans le corps de l'athlète. Pour éviter ce phénomène et la prolifération bactérienne, le prélèvement doit être effectué dans un milieu stérile et la poche de sang conservée à basse température pendant une durée limitée. Le danger est d'autant plus présent que cette pratique illégale a lieu hors des hôpitaux et n'est pas toujours réalisée par un personnel qualifié (26,27). Le sportif s'expose également à un risque d'hyperviscosité sanguine qui peut entraîner des accidents cardiaques ou cérébraux, des thromboses veineuses et des embolies pulmonaires (24).

Transfusion hétérologue

La transfusion hétérologue reprend le même principe que le prélèvement de sang autologue, à la différence que le sang ici réinjecté n'est pas celui du sportif mais celui d'une personne tierce. Elle présente l'avantage, par rapport à la première, d'éviter la période de creux consécutive au prélèvement chez l'athlète. En effet, la chute de globules rouges consécutive à ce type de dopage peut empêcher le sportif de s'entraîner au maximum de ses capacités pendant un certain temps.

Comme toute transfusion, cette technique présente les mêmes risques d'infection et d'hyperviscosité sanguine que la transfusion autologue, ainsi que d'autres risques propres à l'injection de sang étranger dans le corps d'un individu.

Premièrement, on peut observer une réaction de rejet immunologique pouvant avoir des conséquences mortelles (27). Ce type d'accident se produit lorsque le groupe sanguin du donneur (A, B ou O ainsi que le rhésus) n'est pas compatible avec celui du receveur. Pour éviter cela, il faut s'assurer que les deux groupes sanguins soient compatibles.

Deuxièmement, un risque de contamination inhérent au donneur peut également être présent. Celui-ci se caractérise par la transmission de virus présents dans le prélèvement et pouvant infecter le sportif avec des maladies telles que les hépatites ou le Sida (25).

Le fait de se transfuser avant les compétitions était très fréquent et parfaitement légal dans les années 1970. Cette méthode a notamment été utilisée par l'équipe américaine de cyclisme lors des JO de 1984 afin de remporter plusieurs médailles, ainsi que par des skieurs finlandais dans les années 1970 (28).

Méthode de détection

En 2004, une méthode de détection de transfusion hétérologue a été mise en place. Elle consiste à marquer douze antigènes présents sur la membrane des globules rouges avec un marqueur fluorescent, puis d'utiliser la cytométrie en flux pour différencier les cellules ne présentant pas les mêmes antigènes. En cas de transfusion hétérologue, des globules rouges du donneur ayant des antigènes différents de ceux du receveur seront trouvés dans l'échantillon et le test sera positif. La durée de vie d'un globule rouge étant de 120 jours, cette technique peut être utilisée plusieurs semaines après la transfusion (24,29).

Cependant, elle n'est pas applicable pour la détection de transfusion autologue étant donné que les antigènes de la transfusion seront les mêmes que ceux du sang présent dans l'organisme. La détection de ce type de transfusion se fait uniquement de façon indirecte et le principal outil utilisé actuellement est le passeport biologique de l'athlète. Celui-ci sert à établir des intervalles de référence propres à chaque sportif pour plusieurs paramètres sanguins. Lorsqu'il y aura transfusion autologue, certaines valeurs, comme la concentration en hémoglobine ou l'hématocrite, sortiront des valeurs de références établies par le passeport biologique, démontrant ainsi indirectement qu'il y a eu transfusion autologue du sportif. L'une des limites de cette technique repose sur la difficulté à détecter ce genre de transfusions quand elles ont lieu fréquemment mais à volume réduit (24).

c) EPO et mimétiques

EPO

L'érythropoïétine ou EPO est une hormone composée de cent soixante-cinq acides aminés et de quatre sites de glycosylation pour un poids moléculaire de 30 400 Da. On la retrouve à une concentration de 5 pmol.L⁻¹ dans des conditions normales de saturation en oxygène (30).

Cette érythropoïétine peut se fixer sur son récepteur présent à la surface de plusieurs cellules, dont les précurseurs de l'érythropoïèse, permettant d'obtenir une hématie à partir de cellules souches hématopoïétiques (31) (Figure 6). Le récepteur à l'érythropoïétine est surtout présent sur les précurseurs appelés Colony Forming Unit-Erythroid (CFU-E), induisant leur différenciation en proérythroblaste et ainsi de suite jusqu'au réticulocyte dépourvu de noyau qui passera de la moelle osseuse à la circulation sanguine pour devenir un érythrocyte.

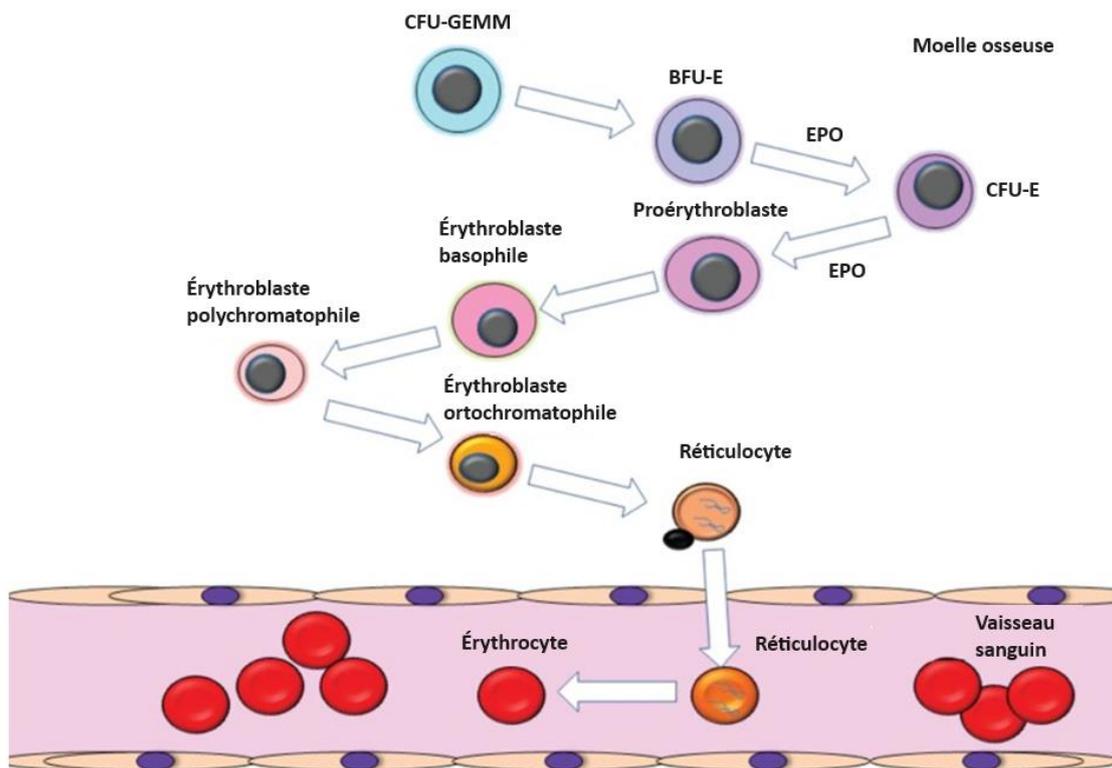


Figure 6 : Voie de l'érythropoïèse (31)

L'interaction de l'érythropoïétine avec son récepteur conduit à l'activation de plusieurs cascades enzymatiques dont le principal but est de prévenir la mort cellulaire programmée, ou apoptose, des cellules précurseurs des globules rouges. L'EPO est un facteur de survie qui, s'il n'est pas présent à la surface des précurseurs comme les CFU-E ou les proérythroblastes, entraîne la mort de la cellule. Ainsi, plus l'EPO est exprimée, plus il y a de cellules qui survivent et donc plus il y a d'érythrocytes formés (32).

L'EPO va venir se fixer à son récepteur membranaire et entraîner la dimérisation et l'activation de celui-ci. Les tyrosines kinases (JAK2) liées à la partie intracellulaire du récepteur vont être phosphorylées puis elles vont phosphoryler à leur tour le facteur de transcription STAT-5. Ce dernier sous forme phosphorylée va se dimériser et ensuite migrer dans le noyau pour se fixer sur des séquences d'ADN régulant positivement la transcription de gènes cibles tels que la glycophorine, l'hémoglobine ou encore le récepteur à l'EPO (33) (Figure 7).

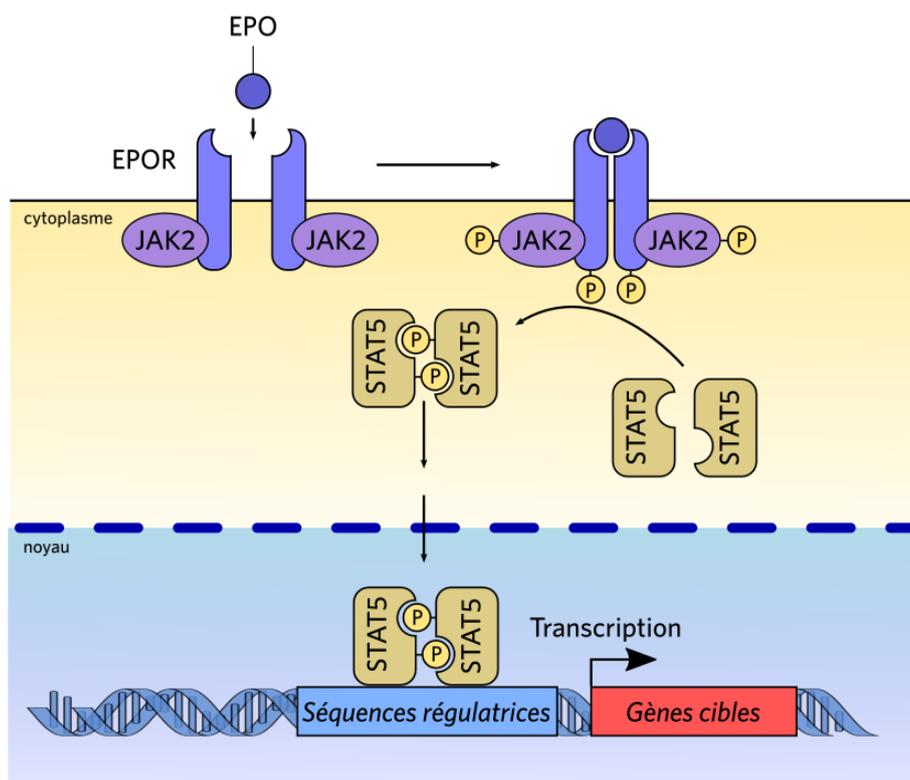


Figure 7 : Voie de signalisation de l'EPO (33)

EPO de synthèse

Le gène de l'EPO a été isolé et cloné en 1985, ouvrant la voie à la production d'EPO de synthèse par recombinaison génétique. L'hormone ainsi produite est appelée rHuEPO (recombinant human EPO).

Ces EPO synthétiques présentent une séquence identique ou quasi identique à l'EPO endogène. Cependant, les modifications post-traductionnelles cellulaires dépendantes, comme la glycosylation, ne sont pas identiques à l'EPO naturelle influençant sur la stabilité et sur l'interaction avec le récepteur de cette hormone de synthèse (33).

L'un des inconvénients de l'hormone érythropoïétique endogène est la fixation très courte à son récepteur, ce qui ne permet pas une activation très forte et prolongée de la production de globules rouges. C'est là tout l'intérêt des modifications effectuées sur les EPO recombinantes. La *continuous erythropoietin receptor activator* (CERA) est une EPO sur laquelle est greffée du polyéthylène glycol, ce qui permet une activation beaucoup plus longue du récepteur. Elle est également plus stable dans le plasma que d'autres rHuEPO : là où certaines d'entre elles présentent une demi-vie plasmatique de 6 à 8 heures, la CERA possède une demi-vie de 6 jours.

Ces différentes propriétés permettent donc de faire des injections d'EPO beaucoup plus espacées dans le temps. On passe d'une injection tous les 2 à 3 jours pour l'EPO classique à une injection mensuelle ou bimensuelle pour la CERA (24,34).

Risques

L'utilisation d'EPO dans le but d'augmenter les capacités d'acheminement de l'oxygène aux muscles d'un athlète n'est pas sans risque. En effet, cette augmentation soudaine dans la production de globules rouges entraîne une augmentation de l'hématocrite et donc de la viscosité sanguine. Cet hématocrite sera d'autant plus augmenté avec la déshydratation consécutive à l'effort fourni par le sportif. Le nombre de plaquettes, facteur de coagulation, est également augmenté. Cette combinaison de facteurs provoque chez le sportif un risque accru de thrombose artérielle à court terme et un risque d'hypertension artérielle à long terme (33). La prise répétée d'EPO exogène sur le long terme induit une suppression de la synthèse d'EPO endogène, ce qui entraîne à l'arrêt des injections une anémie sévère et de possibles réactions immunologiques. Sur le long terme, il y a également un risque de développer des maladies myéloprolifératives (24).

La mise en évidence de l'usage illicite d'EPO de synthèse a évolué au fil du temps. Celle-ci se base sur deux méthodes de détection : une directe dans les urines et une indirecte dans la matrice sanguine.

La première technique fait intervenir la différence existant aux niveaux des sites de glycosylation entre l'EPO naturelle et la rHuEPO. En effet, sachant que ces modifications post-traductionnelles ne sont pas les mêmes, il est possible de séparer les deux isoformes en se basant sur leur différence de charge. Cette méthode de focalisation isoélectrique utilisée en 2000 aux Jeux olympiques de Sydney n'est cependant fiable que si l'injection d'EPO a eu lieu moins de 3 jours avant le prélèvement. La détection par méthode directe est, avec les techniques actuelles, très compliquée. Les sportifs dopés ont mis au point des protocoles permettant de s'injecter des quantités suffisantes d'EPO hors des compétitions, poursuivant avec des microdoses lors des compétitions pour prolonger leur effet. Ces dernières rendent la détection par voie directe quasiment impossible (24,32). C'est notamment grâce à cette technique que les échantillons d'Armstrong du tour de France 1999 ont pu être réanalysés en 2004 pour détecter la présence d'EPO. En 1999 il n'y avait pas de test spécifique pour détecter l'EPO (35).

La deuxième technique de détection consiste à mesurer différentes valeurs biologiques comme l'hématocrite, l'hémoglobine et le nombre de réticulocytes. Celle-ci fut introduite pour la première fois lors de la saison de cyclisme de 2001 et ensuite reprise par d'autres fédérations sportives. Elle a ensuite été incorporée dans le cadre du passeport biologique avec, comme nouvelles valeurs de référence, les constantes biologiques habituellement mesurées chez le sportif (32). D'autres marqueurs indirects sont à l'étude, comme la fraction de réticulocyte immature, ainsi que le rapport entre le nombre de réticulocytes immatures et le nombre de globules rouges (24).

d) Boost de la production d'EPO

Voie physiologique de la production d'EPO

L'érythropoïétine active la cascade de différenciation cellulaire des cellules progénitrices sanguines en globules rouges. Cette hormone est naturellement sécrétée par les fibroblastes rénaux (36).

L'activation de la transcription du gène de l'EPO est provoquée par la migration dans le noyau d'un hétérodimère composé de deux molécules : HIF-1 α (facteur inductible par l'hypoxie) et HIF-1 β (37).

Ce mécanisme de synthèse d'EPO est régulé par la présence ou non d'oxygène à un niveau suffisant dans les cellules rénales. En effet, en conditions normales d'oxygénation tissulaire, le complexe HIF-1 α /HIF-1 β ne se forme pas, n'engendrant ainsi pas la cascade de transcription de l'EPO qui mène à terme à l'augmentation de la production de globules rouges transporteurs d'oxygène. Lorsque la concentration en oxygène est suffisante, il y a hydroxylation du résidu proline du facteur HIF-1 α qui sera reconnu par le système de polyubiquitinylation. Ce mécanisme consiste à greffer plusieurs fois à la suite une même séquence d'acides aminés sur une protéine. Cette longue séquence est reconnue par le système de dégradation de la cellule : le protéasome. La molécule HIF-1 α va donc être adressée au protéasome puis détruite, ne permettant pas la cascade de synthèse de l'EPO. C'est ainsi que le corps humain régule l'activation de la traduction de la séquence codante pour l'EPO dans les conditions où l'hormone n'est pas nécessaire (Figure 8) (38).

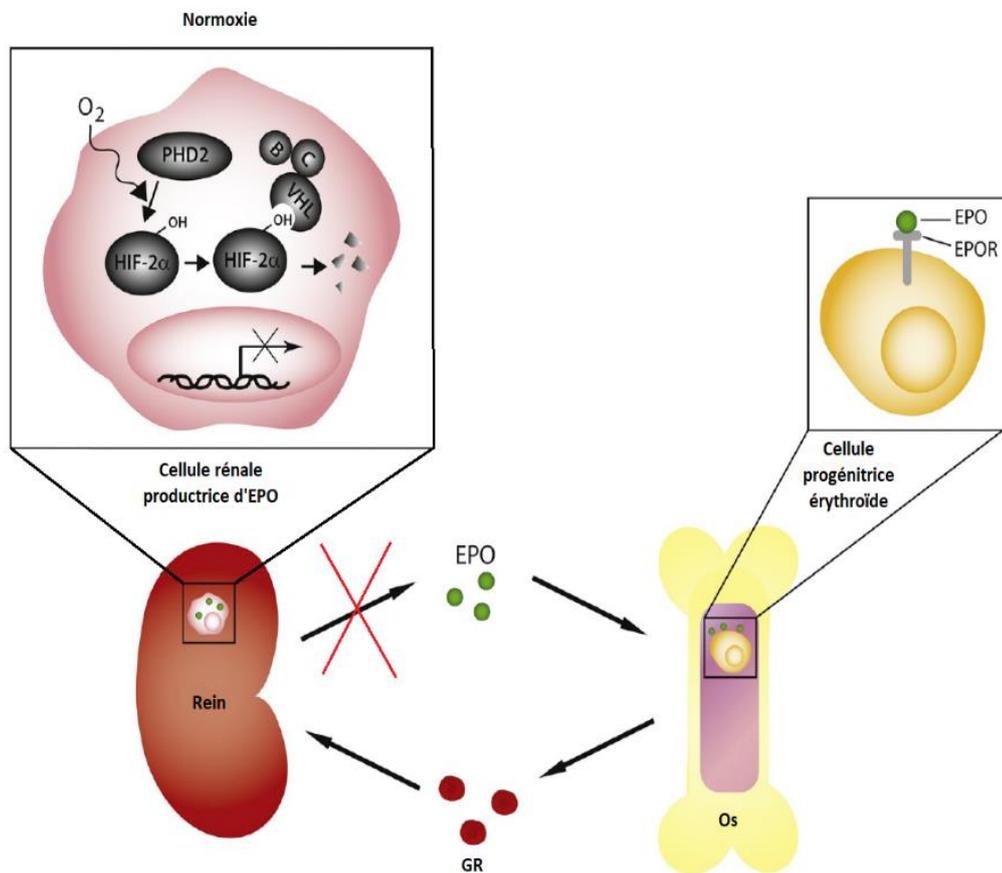


Figure 8: Régulation de la production d'EPO dans des conditions de normoxie (37)

Dans le cas inverse où la cellule se retrouve en manque d'oxygène, on parle d'un état d'hypoxie. Dans cette situation, l'oxydation du résidu proline d'HIF-1 α n'est plus possible et son adressage au protéasome pour qu'elle soit dégradée ne se fait plus. Elle peut donc former l'hétérodimère avec HIF-1 β , migrer dans le noyau et activer la transcription des gènes codants pour l'hormone érythropoïétique. Ceci induit toute la cascade de différenciation des précurseurs des cellules sanguines en hématies fonctionnelles vectrices d'apport de l'oxygène aux cellules. Cette augmentation de cellules sanguines et d'oxygène va pouvoir corriger la condition hypoxique et entraîner une hydroxylation des résidus de HIF-1 α signifiant un rétrocontrôle négatif de la production d'EPO (Figure 9) (38).

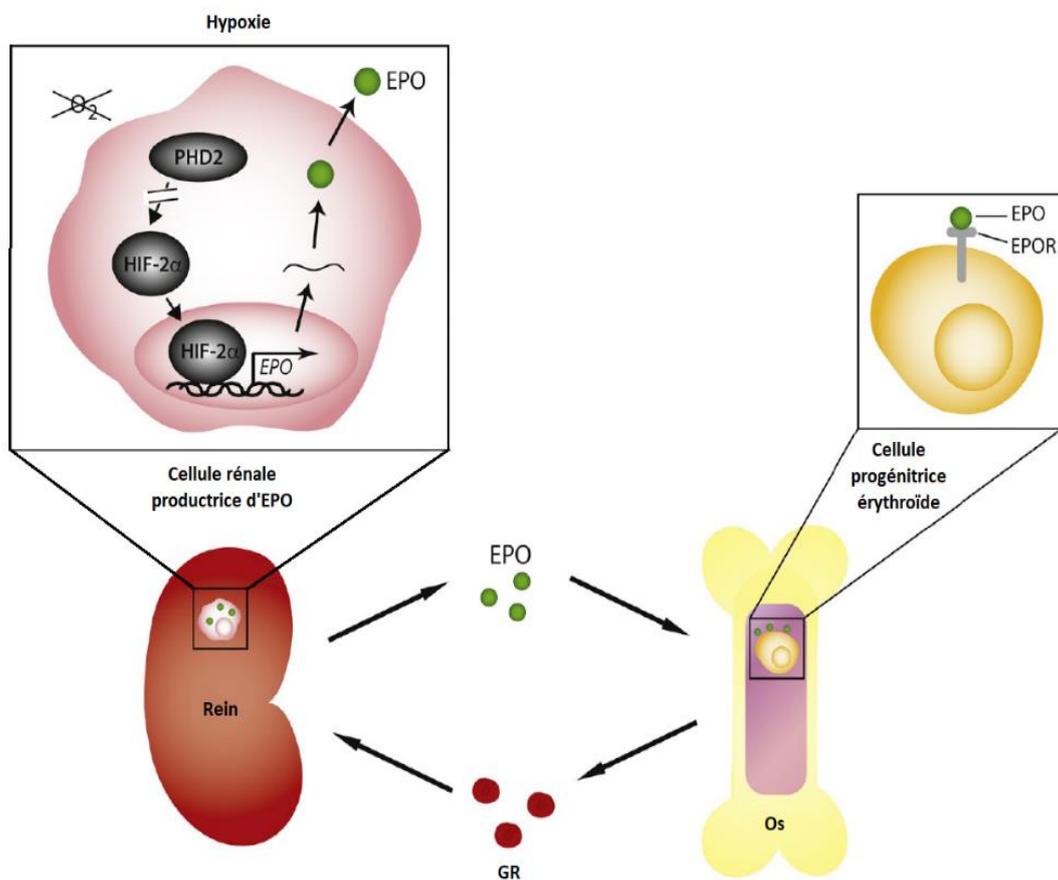


Figure 9: Activation de la production d'EPO dans des conditions d'hypoxie (37)

Cobalt

Les sportifs utilisent le cobalt sous forme de sel CoCl_2 absorbable par voie orale car il a la propriété d'augmenter la biosynthèse d'EPO. Il donne l'ion correspondant Co^{2+} dans la circulation sanguine. Le cobalt est un élément chimique faisant partie de la famille des métaux de transitions. Ce métal a été utilisé par le passé pour traiter les anémies, malgré la présence d'effets indésirables, puis arrêté à la suite de la synthèse d'EPO par l'industrie pharmaceutique. Cet élément agit au niveau d'HIF-1 α : il va se fixer sur celui-ci et, par son encombrement stérique, empêcher la fixation de la ligase E3 intervenant dans le mécanisme de polyubiquitinylation. Cette dernière ne pouvant pas s'accrocher sur le résidu oxydé d'HIF-1 α , elle ne parviendra pas à greffer la séquence d'acides aminés ; il n'y aura donc pas de dégradation de ce facteur. Il pourra alors former l'hétérodimère avec HIF-1 β et induire la biosynthèse d'EPO même dans des conditions d'oxygénation normale de la cellule (Figure 10). Cela conduira à une augmentation supérieure à la normale du nombre de cellules sanguines et de l'oxygénation tissulaire, autrement dit de la performance du sportif (39–41).

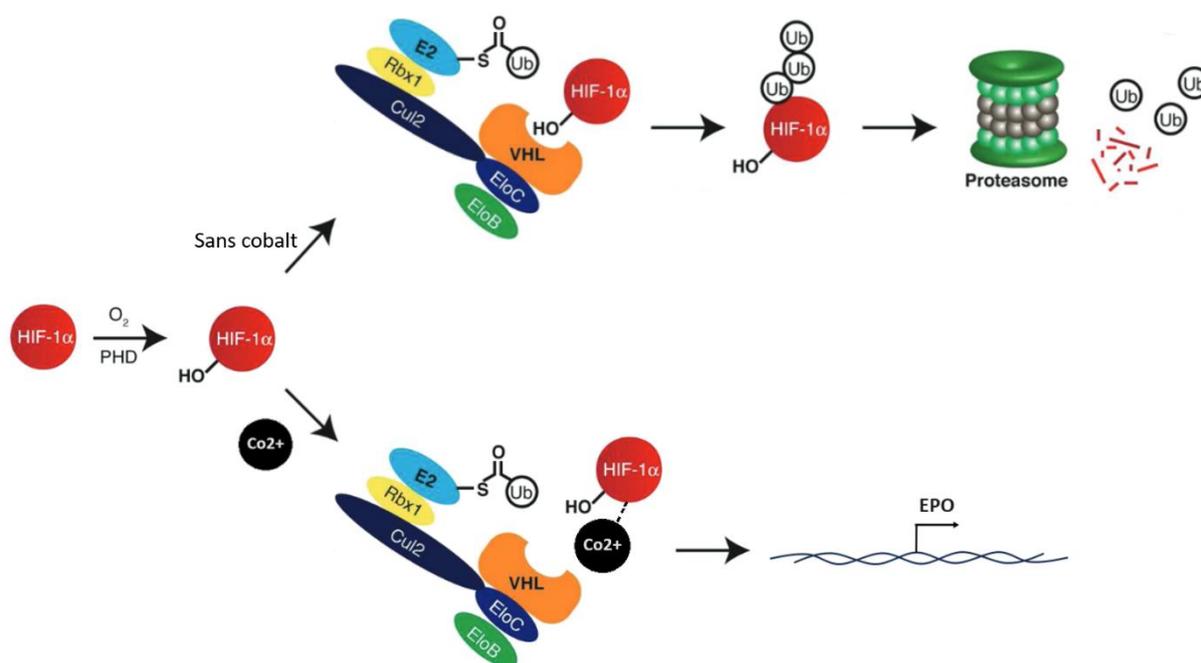


Figure 10: Inhibition de la dégradation d'HIF-1 α en présence de cobalt (39)

Risques

La prise de cobalt au long court expose le sportif à plusieurs effets secondaires, les premiers étant dus à l'augmentation de la biosynthèse d'EPO. Ces effets indésirables seront donc les mêmes que ceux décrits pour les rHuEPO : impact sur la viscosité sanguine, la tension artérielle et les maladies prolifératives. Le cobalt présente également des effets indésirables qui lui sont propres comme une perturbation de la fonction thyroïdienne, une cardiotoxicité pouvant mener à une insuffisance cardiaque, et le développement de cancers et de neuropathies. En cas de prise trop importante de cobalt, le sportif peut souffrir d'un empoisonnement qui présente entre autres comme symptômes un œdème pulmonaire, des saignements et une insuffisance rénale (24,42).

Méthodes de détection

La détection par méthode directe de la prise de cobalt est difficile de par sa présence endogène dans le corps humain et dans l'alimentation à travers la vitamine B12. Cependant, des travaux sont conduits pour mettre au point des méthodes de détection par LC-ICP-MS, certaines techniques pouvant aller jusqu'à détecter séparément le cobalt endogène présent dans la vitamine B12 du cobalt pris par le sportif de façon volontaire. Cette avancée permet de mesurer la concentration en cobalt de façon extrêmement précise. Néanmoins, elle n'est pas encore très répandue dans les différents laboratoires de l'AMA et n'est pas une analyse effectuée en routine pour le dépistage.

La détection actuelle du cobalt la plus répandue est indirecte, passant par le passeport biologique du sportif avec l'onglet hématologique. On peut détecter les conséquences de la prise de cobalt sur les constantes sanguines comme on peut le faire dans le dépistage de la prise d'EPO de synthèse. On peut ainsi conclure ou non à une prise de produit impactant la voie de biosynthèse de l'EPO et la concentration en hémoglobine (42).

Molécules de synthèse

D'autres recherches ont été effectuées pour soigner les anémies. Comme tout projet de recherche et développement en synthèse chimique, plusieurs cibles sont envisageables afin d'obtenir un effet similaire. Les rHuEPO stimulent la synthèse de globules rouges à la place de l'EPO ; le cobalt inhibe, par encombrement stérique, la dégradation d'HIF-1 α qui est le promoteur de la transcription du gène de l'EPO. Ainsi, d'autres molécules ont été synthétisées dans le but d'inhiber la dégradation d'HIF-1 α en agissant sur un autre mécanisme.

C'est le cas du roxadustat et du molidustat : ces molécules interviennent en inhibant l'enzyme responsable de l'hydroxylation de la prolyl sur HIF-1 α . En effet, la prolyl hydroxylase agit dans des conditions cellulaires de normoxie en greffant un groupement hydroxyle sur HIF-1 α . Ceci permet la reconnaissance et l'ancrage de la ligase E3 à la protéine conduisant à sa dégradation. En inhibant l'action de cette enzyme, on mime un environnement pauvre en oxygène, supprimant ainsi le rétrocontrôle négatif de la synthèse d'EPO pour donner une augmentation de la concentration de globules rouges totale.

Risques

Le roxadustat a été synthétisé et approuvé pour soigner l'anémie symptomatique chez les patients présentant une maladie rénale chronique. Cela implique la présence d'une balance bénéfique/risque favorable lorsque le sujet est malade. Cependant, les sportifs qui font mésusage de cette substance ne souffrent pas de la maladie et s'exposent à des effets indésirables qui ne sont pas contrebalancés par une action positive sur celle-ci. De plus, ils peuvent utiliser cette substance à des dosages et à des schémas posologiques qui n'ont pas été étudiés pendant les phases cliniques de développement, pouvant alors entraîner une majoration dans la fréquence d'apparition des effets secondaires.

En plus des effets précédemment décrits, propres à l'augmentation de la concentration en EPO et à ses effets vasculaires, le roxadustat va présenter des effets tels qu'une hyperkaliémie et qu'une acidose métabolique (24,43).

Méthodes de détection

La détection de ce type de molécules synthétiques passe aussi par celle de leurs métabolites. Ces derniers sont présents et détectables plus longtemps dans le corps que la molécule mère. En utilisant comme méthode de détection la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS), les échantillons urinaires ont prouvé qu'ils sont les plus utiles pour la mise en évidence d'une prise de roxadustat dans des conditions d'analyse antidopage de routine. Le roxadustat et son métabolite glucuroconjugué sont détectables dans l'urine jusqu'à 167 heures après la prise de la substance, soit environ 7 jours. L'échantillon sanguin présente une sensibilité et une fenêtre de détection plus basse, ce qui rend son utilisation pertinente pour cette molécule uniquement quand l'échantillon urinaire est absent (44).

e) Bêta-2 agonistes

Salbutamol

Le salbutamol est un bêta-2 agoniste de courte durée d'action. Il va induire une bronchodilatation permettant d'augmenter le calibre des voies respiratoires. À forte dose, par voie orale, cet agoniste a également un effet anabolisant, c'est-à-dire qu'il augmente la masse musculaire et diminue la masse graisseuse.

Cette substance est inscrite sur la liste des produits dopants et était interdite quel que soit le dosage. Cependant, elle pouvait être utilisée jusqu'en 2010, à condition d'avoir une autorisation médicale mentionnant un asthme induit par l'effort nécessitant un traitement. Depuis cette date, son utilisation sous forme inhalée n'est plus interdite, mais il y a une dose maximale (1600 µg/24 heures) à ne pas dépasser (45,46). L'AMA a mis en place un seuil maximal urinaire toléré de 1000 ng/mL au-delà duquel une prise orale et une recherche d'effet anabolisant doivent être suspectées (47). Comme tout produit dopant, l'utilisation abusive de salbutamol comporte des risques. Un surdosage entraîne une tachycardie pouvant évoluer vers divers problèmes cardiaques sévères.

f) Altitude

L'entraînement en altitude ou l'utilisation de cabines mimant une atmosphère pauvre en oxygène permet de reproduire le schéma d'activation de la production d'EPO en milieu hypoxique vu précédemment (Figure 9). Le recours à ces méthodes permettrait aux sportifs d'augmenter légèrement leur production d'EPO puis de globules rouges, ce qui induirait une élévation du transport d'oxygène aux muscles et de la VO_{2max} . Cela signifierait une augmentation possible de leurs performances sportives en jouant naturellement sur les conditions de sécrétion de l'érythropoïétine endogène. Cependant, cette possible augmentation est soumise aux variations interindividuelle et peut ne pas être obtenue chez tous les sportifs (48).

La possible inscription de l'usage des salles hypoxiques à la liste des pratiques dopantes interdites par l'AMA a fait l'objet d'un débat en 2007 avec, comme motif principal, les possibles conséquences néfastes sur la santé de l'utilisation de telles pratiques, à savoir principalement un risque thrombo-embolique. L'AMA a finalement décidé lors d'un comité de ne pas bannir l'utilisation d'environnements reproduisant artificiellement des conditions d'hypoxie, mais alerte sur les possibles effets secondaires lors d'un mésusage de ces méthodes (49).

2) Augmentation de la masse musculaire

a) Prise de masse physiologique

Il existe deux principales voies de régulation de l'hypertrophie musculaire : IGF1-Akt-mTOR qui augmente la croissance musculaire et Myostatin-Smad2/3 qui l'inhibe (50).

La première met en jeu l'*insulin-like growth factor-1* (IGF-1) qui agit sur son récepteur, recrutant ainsi la kinase PI3K autrice de la phosphorylation de PIP2 en PIP3. Ce message va ensuite activer PDK1 et Akt. La synthèse protéique se fera ensuite grâce à la formation d'un complexe autour de l'enzyme mTOR ; celui-ci va agir comme un activateur de la transcription des gènes correspondant aux protéines musculaires (Figure 11, à gauche) (51,52).

La voie cellulaire opposée à l'hypertrophie musculaire est celle de la dégradation des protéines. Elle est activée principalement par la myostatine et consiste en la formation du complexe Smad2/3 avec Smad4. Une fois transloqué dans le noyau, celui-ci va promouvoir la transcription d'un facteur de l'ubiquitinylation, mécanisme par lequel les protéines sont reconnues et dégradées par le protéasome (Figure 11, à droite) (51,52).

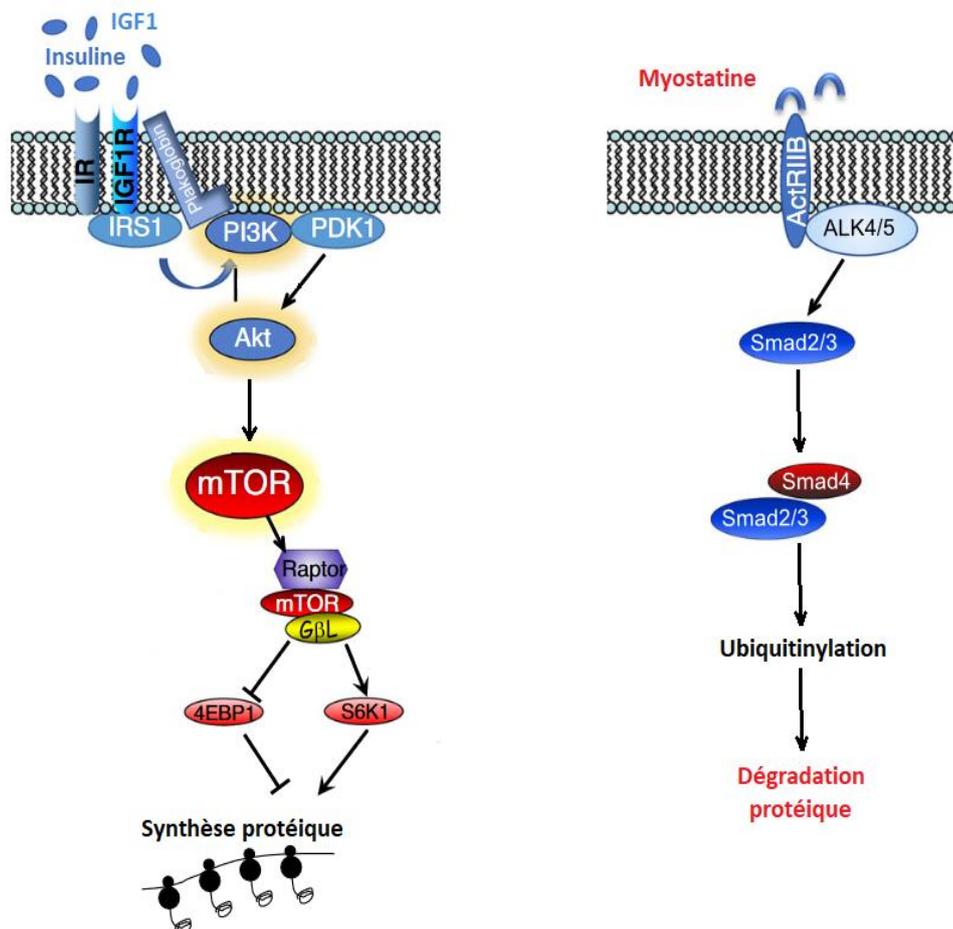


Figure 11: Synthèse protéique physiologique à travers la voie mTOR (à gauche) et dégradation protéique par le mécanisme de la Myostatine (à droite) (50)

b) Agents anabolisants

Les différents agents anabolisants sont regroupés sous l'acronyme AAS qui signifie « Anaboliques et androgéniques stéroïdes ». Cette famille regroupe la testostérone et toutes les molécules synthétiques qui en sont dérivées (53).

La testostérone et ses dérivés activent la croissance musculaire directement *via* la voie PI3K/Akt ou par l'intermédiaire d'IGF-1, et ils inhibent la voie de la myostatine qui dégrade les protéines (54).

La République démocratique allemande (RDA) a largement eu recours à ce type de substance pour doper les athlètes à leur insu, permettant ainsi à la RDA de devenir la troisième nation sportive au niveau mondial entre 1972 et 1988. Ce dopage d'État consistait à administrer dès le plus jeune âge des produits anabolisants aux athlètes, ce qui a eu un retentissement important sur leur santé quelques années plus tard avec l'apparition de cancers et de maladies cardiovasculaires (55).

Testostérone (stéroïde)

Les fibres musculaires sont composées de plusieurs acteurs, comme les myonoyaux qui sont des amas de cellules présentes au niveau des fibres musculaires. Elles exercent un rôle important dans la régulation de la synthèse de protéines participant à la croissance musculaire. Les cellules satellites sont des cellules souches musculaires et interviennent lors de blessures ou de stress musculaire. Elles se différencient en myocyte pour permettre la régénération musculaire.

La testostérone va promouvoir la croissance musculaire à travers deux mécanismes d'action principaux.

Les myonoyaux expriment à leur surface des récepteurs aux androgènes sur lesquels la testostérone va venir se fixer. Le complexe ligand-récepteur est ensuite transloqué dans le noyau afin de se fixer sur la séquence *hormone response element* (HRE) induisant l'augmentation de la transcription de gènes cibles et l'hypertrophie musculaire.

La testostérone va également interagir avec les récepteurs aux androgènes présents à la surface des cellules satellites. Cette interaction va mener à la prolifération de ces cellules puis à leur différenciation en myocytes, participant ainsi à la croissance musculaire (56).

Ben Johnson, un sprinteur canadien des années 1980 ayant obtenu la médaille d'or olympique en 1988 à Séoul, fut contrôlé positif aux stéroïdes deux jours après son sacre, entraînant ainsi le retrait de son titre et la chute de sa carrière. Par la suite, il fut encore testé positif deux fois, notamment à la consommation de testostérone, ce qui engendra son bannissement à vie de la compétition sportive (57).

Risques

L'utilisation chronique et abusive de testostérone entraîne l'apparition d'effets indésirables variés. Le plus important est une dysfonction circulatoire avec une hypertrophie cardiaque. Des cas d'arrêts cardiaques chez de jeunes sportifs en bonne santé ont également été recensés. L'utilisation abusive de testostérone peut aussi provoquer une suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire (HPT), transitoire ou définitive selon la durée d'utilisation du stéroïde. Cette suppression de l'axe de sécrétion endogène de la testostérone peut induire plusieurs effets indésirables, dus au manque de testostérone dans le corps, à l'arrêt de l'administration du stéroïde exogène. Chez les hommes, une réduction de la taille des testicules, des dysfonctions sexuelles et une gynécomastie peuvent être observées. Chez les femmes, il y a des cas d'atrophie mammaire, d'hirsutisme et de troubles menstruels. Il peut également y avoir une dysfonction hépatique et des ruptures musculaires liées au mode d'action de la testostérone. L'abus de ce stéroïde peut aussi avoir des répercussions psychologiques avec des cas d'agressions et de comportements violents (58).

Méthodes de détection

La testostérone est une substance sécrétée de manière endogène, rendant complexe la discrimination entre niveau basal et utilisation exogène. Pour ce genre de substance, sa simple détection ne suffit pas à prouver qu'il y a eu une utilisation dopante du produit. Les différentes méthodes existantes visent à faire la différence entre la sécrétion endogène normale de l'hormone et une augmentation des taux due à une prise complémentaire.

Le dépistage passe principalement par l'utilisation d'échantillons urinaires et l'analyse par chromatographie gazeuse couplée à un spectromètre de masse (GC-MS). Les deux principales substances recherchées sont la testostérone et l'épitéstostérone, cette dernière étant un isomère naturel de la précédente. Ces mesures permettent également de calculer un ratio entre la testostérone (T) et son isomère naturel (E). En effet, lors d'une injection exogène de testostérone, la concentration en épitéstostérone ne changeant pas, le ratio T/E augmente.

Avant la mise en place du module stéroïdien du passeport biologique, ces trois valeurs (concentration en testostérone, en épitestostérone et le ratio T/E) étaient confrontées à des seuils déterminés sur la population générale. Cela pouvait provoquer l'apparition de faux positifs dus au fait que les niveaux basaux de sécrétion endogène de ces hormones sont soumis à une variabilité interindividuelle potentiellement importante. Depuis lors, les résultats des échantillons sont inscrits dans la continuité des prélèvements et du suivi de chaque sportif, permettant un suivi plus régulier et des seuils personnalisés adaptés à la sécrétion basale de chaque individu (59,60).

Une autre méthode consiste à utiliser la chromatographie gazeuse couplée à un spectromètre de masse à rapport isotopique. Celle-ci est généralement utilisée comme méthode de confirmation après la détection d'un échantillon anormal suite à la méthode de routine précédente. Le but est de mesurer la différence absolue en $\delta^{13}\text{C}$ ($\delta^{13}\text{C} = \frac{^{13}\text{C}}{^{12}\text{C}}$) existant entre une substance de référence et la substance visée, comme par exemple la testostérone. Le principe de ce calcul réside dans le fait que le $\delta^{13}\text{C}$ est constant au sein d'un même individu quelle que soit la substance. Lors de l'analyse, un autre stéroïde qui n'a pas de propriété dopante, comme la pregnanediol, est pris comme référence. Cette substance ne présentant pas d'utilité en tant que produit dopant, elle n'aura pas fait l'objet d'un apport exogène pouvant modifier sa concentration basale. Puis la différence absolue des $\delta^{13}\text{C}$ de la substance de référence et de la substance cible, ici la testostérone, est calculée.

$$|\Delta\delta^{13}\text{C}| = |\delta^{13}\text{C}_{REF} - \delta^{13}\text{C}_T|$$

La testostérone de synthèse présente moins de ^{13}C que son équivalent endogène, ce qui va déséquilibrer le rapport $\delta^{13}\text{C}$. Cette différence va être mise en évidence par le calcul précédent, et si cette dernière est significative, il pourra être conclu à la présence de testostérone d'origine exogène dans l'échantillon (61).

Clenbutérol (non stéroïde)

Le clenbutérol est un bêta-stimulant tout comme le salbutamol. En Allemagne et en Italie il est utilisé pour traiter l'asthme et les maladies pulmonaires obstructives chroniques à des doses de 20-40 μg par jour. Son usage est détourné par certains sportifs, qui peuvent utiliser des quantités beaucoup plus élevées, allant jusqu'à 30 mg par jour. Les effets recherchés sont une augmentation de la masse musculaire et une diminution de la masse grasse (62).

Le clenbutérol est également utilisé de manière abusive dans l'élevage. La Chine, le Mexique, le Portugal ou encore l'Italie utilisent cette substance pour accélérer la croissance du bétail. Ce qui résulte en un risque pour la santé humaine à travers la consommation de telles viandes contaminées. Ce risque est encore plus grand pour les sportifs qui consommeraient cette viande car le clenbutérol ingéré par le bétail peut se retrouver dans les échantillons urinaires du consommateur (62).

Tong Wen, judokate championne du monde en 2009, a été contrôlée positive au clenbutérol pendant la finale (63). Dans le monde du cyclisme, c'est Alberto Contador qui fut mis en cause avec cette substance suite à des quantités extrêmement faible dans ses urines, ce qui donna lieu à une suspension de deux ans du cycliste (64).

Risques

Les effets secondaires du clenbutérol impactent plusieurs organes. Les principaux sont des effets cardiaques avec observation de myocardite, de tachycardie supraventriculaire et de fibrillation atriale. Il a également été observé d'autres manifestations de toxicité, une hypotension, une hépatomégalie, une hyperglycémie, une rhabdomyolyse. La consommation de clenbutérol au long cours et son impact sur la fonction cardiaque peuvent mener à une mort prématurée chez les sportifs qui en abusent (62).

Méthode de détection

En routine la détection du clenbutérol passe par l'analyse d'un échantillon urinaire par LC-MS/MS. La fenêtre de détection est de trois jours mais peut s'étendre jusqu'à sept à dix jours après l'ingestion chez certains sujets. Cette grande variabilité interindividuelle peut s'expliquer par les différences existantes dans les profils d'absorption et de diurèse de chaque individu. Celles-ci pourraient rendre souhaitable l'ajout d'une méthode complémentaire en routine dans le but de diminuer l'impact de cette variabilité (65).

c) **Modulateurs hormonaux**

Modulateurs métaboliques

Le meldonium est une substance aux propriétés cardioprotectrices et anti-ischémiques très répandue dans l'est de l'Europe. Elle agit comme inhibiteur de la β -oxydation et comme activateur de la glycolyse. Destinée à traiter les troubles cardiovasculaires, elle est détournée de son usage par les sportifs dans le but d'accélérer leur taux de récupération et leur courbe de performance (66).

Classée substance dopante en 2016 par l'AMA, de nombreux sportifs ont été contrôlés positifs à cette substance dont l'usage était courant dans une multitude de sport. On peut citer Maria Sharapova, ex joueuse numéro 1 mondial de tennis, contrôlée positive au meldonium. Elle a déclaré avoir utilisé cette substance pendant dix ans et ne pas avoir eu connaissance de son inscription récente à la liste des produits dopants (67). L'AMA a décidé de suspendre la joueuse pour une durée de deux ans après ce contrôle.

Risques

Les effets secondaires reportés jusqu'à maintenant dans les diverses sources scientifiques sont minimes. Des cas d'allergies, des troubles de la digestion, une tachycardie et des troubles de la pression sanguine ont été observés. Le meldonium a montré une dose létale beaucoup plus élevée que celle à laquelle les effets sont obtenus, ce qui en fait une substance avec très peu d'effets secondaires (68).

Méthode de détection

Le meldonium est une petite molécule très hydrophile, ce qui rend sa détection compliquée. Elle est principalement détectée dans les échantillons urinaires des sportifs grâce à une méthode appelée « dilution et injection ». Cette dernière présente l'avantage de pallier la perte observée lors des étapes d'extraction due à la forte polarité de la molécule. Elle présente cependant le désavantage d'être liée à un effet de matrice élevé. L'échantillon est analysé par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse haute résolution, ce qui permet de dissocier les différents pics présents sur le spectre des autres analytes contenus dans l'urine. La colonne utilisée pour la chromatographie est une phase inverse qui présente l'intérêt d'avoir une sortie rapide du meldonium, très polaire. La limite de détection de cette méthode est de 50 ng/mL (69).

Inhibiteurs d'aromatase

L'aromatase est une enzyme permettant l'aromatisation de la testostérone, hormone masculine, en œstrogène, hormone féminine. Les inhibiteurs de l'aromatase tels que le létrozole, l'anastrozole ou l'émémestane sont utilisés pour traiter les cancers du sein œstrogéno-dépendants chez la femme ménopausée.

Cette substance est utilisée dans le dopage pour inhiber les effets indésirables d'une prise excessive de stéroïdes anaboliques comme la gynécomastie. En effet, une prise abusive de ces derniers augmente le niveau de testostérone dans le sang et donc la quantité d'hormones transformées par l'aromatase en œstrogène. Les inhibiteurs sont ainsi chargés de diminuer le niveau de synthèse de l'hormone féminine dans ces cas-là (59). La prise isolée de ce produit sans stéroïde anabolique permet également d'augmenter les performances des sportifs grâce à l'augmentation de la concentration en testostérone dans le sang par l'inhibition de sa transformation. Ainsi, les effets hypertrophiques et anaboliques de la testostérone sont augmentés.

La substance fut interdite en 2001 par l'AMA chez l'homme car leur niveau basal en testostérone est significativement plus haut que chez la femme, ce qui rend l'inhibition de la transformation de l'hormone d'autant plus efficace. Elle fut ensuite interdite chez la femme en 2005 même s'il n'y a pas de preuves scientifiques évidentes d'une augmentation significative du niveau de testostérone chez celle-ci après l'inhibition de l'aromatase (70).

Risques

Les inhibiteurs de l'aromatase utilisés hors de leurs indications thérapeutiques peuvent entraîner l'apparition de nombreux effets indésirables. Parmi eux, des douleurs musculaires et articulaires, des problèmes cardiaques et de l'hypercholestérolémie. Il y a également un nombre d'effets pouvant s'apparenter à un syndrome ménopausique et un risque d'ostéoporose plus élevé (71).

L'anastrozole est le principal inhibiteur d'aromatase retrouvé dans les prélèvements positifs (Figure 12) (12).

S.4 Hormone and Metabolic Modulators	Occurrences	% within drug class
meldonium	70	28%
clomifene	44	18%
trimetazidine	37	15%
tamoxifen	36	15%
anastrozole	23	9%
GW501516/GW1516	18	7%
letrozole	9	4%
insulin	3	1%
androsta-3,5-diene-7,17-dione (arimistane)	3	1%
androstatrienedione	2	1%
3-androstenone (5a-androst-3-en-17-one)	1	0%
2-androstenone (5a-androst-2-en-17-one)	1	0.4%
TOTAL*	247	

Figure 12 : Hormones et modulateurs hormonaux identifiés dans les prélèvements classés adverse analytical findings (12)

Pour détecter cette substance dans les prélèvements biologiques, il est nécessaire de rechercher la molécule mère et ses métabolites. En effet, l'anastrozole est excrété à 60 % sous forme de métabolites résultant des transformations hépatiques. La substance peut être oxydée et glucuronoconjuguée, formant comme principaux métabolites le triazole, l'hydroxyl-anastrozole, l'hydroxylanastrozoleglucuronide et l'anastrozoleglucuronide. La détection et la quantification de ces molécules peuvent se faire par chromatographie en phase gazeuse ou liquide couplée à la spectrométrie de masse (71).

Substances anti-œstrogéniques

Le citrate de clomifène est un modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes (Serm). C'est un mélange des deux isomères que sont le zuclophène et l'enclomiphène, respectivement l'isomère cis et trans. Il est principalement indiqué pour traiter l'infertilité, notamment chez les femmes présentant un syndrome des ovaires polykystiques. Il est également utilisé pour traiter l'oligoasthénospermie chez les hommes dans un usage hors Autorisation de mise sur le marché (AMM).

Le clomifène a une action antagoniste sur les récepteurs aux œstrogènes présents au niveau de l'hypothalamus, qui résulte en l'inhibition du rétrocontrôle négatif physiologique visant à réguler la sécrétion d'hormones. Cette suppression induit une augmentation de la synthèse d'hormones comme la *gonadotropin-releasing hormone* (GnRH), la *luteinizing hormone* (LH) et la *follicle-stimulating hormone* (FSH). Ces dernières vont stimuler les cellules de Leydig présentes au niveau testiculaire, ce qui aura pour conséquence l'augmentation de la sécrétion

de testostérone. C'est pour cette raison que les modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes sont inscrits sur la liste des substances interdites depuis sa création. Les Serm, outre l'augmentation de la sécrétion en testostérone, sont également pris par les sportifs pour les mêmes raisons que les inhibiteurs d'aromatase, à savoir la suppression d'effets indésirables comme la gynécomastie consécutive à la prise de stéroïdes anabolisants (72,73).

Un joueur de football en salle a fait l'objet d'une condamnation pour dopage après un contrôle positif au clomifène dans ses urines. En effet, il a pris cette substance pendant deux mois pour traiter son infertilité sans avoir d'autorisation d'usage thérapeutique. Le dépistage a eu lieu quatre mois après la dernière prise de clomifène, mais ce dernier était encore détectable dans les urines. Cela a conduit à une interdiction de compétition initiale de quatre ans qui a ensuite été réduite à deux ans au vu du contexte non intentionnel de dopage (72).

Risques

L'abus d'utilisation de clomifène expose le sportif à l'apparition d'effets indésirables systémiques. Les plus fréquents sont une vision trouble, des bouffées de chaleur, des nausées et des vomissements. Il est également fait mention de troubles du sommeil, de sensations de brûlure, d'une diminution de l'appétit et d'asthénie (71).

Méthode de détection

Le clomifène est l'anti-œstrogène le plus détecté dans les dépistages antidopage (Figure 12). Il est métabolisé par le foie en plusieurs métabolites, les principaux étant le 4-hydroxyclophène et le 3-méthoxy-4-hydroxyclophène. Lors d'un contrôle antidopage, la détection se fera soit sur le sérum, soit sur l'urine grâce à la LC-MS. La fenêtre de détection urinaire est la plus étendue avec une détection de l'isomère zuclophène à une concentration supérieure à 50 pg/mL jusqu'au quatre-vingt-dix-huitième jour suivant la dernière prise de la substance. Cette période de détection peut s'étendre jusqu'à environ huit mois dans certains cas. Des deux isomères composant le clomifène, c'est le zuclophène qui reste présent le plus longtemps dans l'organisme, l'enclophène étant éliminé de la circulation sanguine en quelques jours (74).

d) Facteurs de croissance

Hormone de croissance

Lors de l'enfance, l'hormone de croissance est sécrétée à des niveaux élevés pour permettre la croissance musculaire et osseuse. Lorsque l'individu souffre d'un déficit en hormone de croissance, on observe un retard de croissance et une petite taille à l'âge adulte.

Au contraire, s'il y a un excès de sécrétion endogène en hormone, la croissance est augmentée et la personne est dite « souffrante d'acromégalie ». Elle présente une taille supérieure à la moyenne accompagnée de divers symptômes.

En usage thérapeutique, l'hormone de croissance est donnée au sujet présentant un déficit pour lui permettre d'avoir une croissance normale. Elle était extraite à partir de glandes pituitaires de cadavres jusqu'en 1987, date à laquelle la première hormone de croissance recombinante a été disponible. Cela a permis d'échapper au risque de contamination par le Creutzfeldt-Jakob inhérent à l'hormone de croissance extraite de cadavres.

Au niveau physiologique, cette hormone agit sur une importante quantité de voies de signalisation. Premièrement, elle réduit la masse graisseuse en inhibant la lipogenèse et en stimulant la production d'hormones responsables de la lipolyse, comme le glucagon. Deuxièmement, l'hormone de croissance a des propriétés anaboliques : elle stimule donc la synthèse de protéines musculaires.

Ces deux propriétés combinées en font une hormone de choix pour les sportifs en permettant de réduire leur masse graisseuse tout en augmentant en parallèle leur masse musculaire, et donc leurs performances.

Pour toutes ces raisons, cette substance fut interdite par le comité olympique international en 1989, bien que les méthodes de détection ne permettaient pas alors de différencier une concentration endogène normale d'une consommation exogène à visée dopante (75).

Wayne Odesnik était un tennisman professionnel de 2004 à 2015, date à laquelle il fut suspendu pour une période de quinze ans par l'agence antidopage américaine pour cause de prise illégale de stéroïdes. Sa peine est l'une des plus élevées jamais vues dans le monde du sport et fait écho à une première suspension de deux ans ayant été prononcée en 2010 pour possession d'hormone de croissance (76).

Risques

Les sportifs utilisant l'hormone de croissance à des doses excessives pourraient développer des symptômes similaires à ceux d'une personne souffrant d'acromégalie comme une résistance à l'insuline, une fragilité musculaire et de l'apnée du sommeil. La plupart du temps, les athlètes se fournissent en hormone de croissance sur le marché noir où le produit est facilement accessible.

Cependant, ils s'exposent à plusieurs risques :

- risque d'impureté dans la composition de la substance ;
- risque de substitution par une autre substance que celle annoncée ;
- présence de contamination par le Creutzfeldt-Jakob (75).

L'utilisation prolongée d'hormone de croissance entraîne la survenue de divers effets secondaires indésirables. Dans les risques notables, nous pouvons noter l'augmentation du risque de cancer, en particulier le cancer du sein et du côlon. Une rétention hydrosodée entraînant une hypertension et des œdèmes a également été observée, ainsi que des troubles sur le plan métabolique avec l'apparition d'une résistance à l'insuline conduisant à un diabète de type 2. Enfin, des troubles du sommeil avec apnée du sommeil peuvent apparaître chez le sportif dopé (75,77).

Méthodes de détection

Il existe à l'heure actuelle deux méthodes approuvées par l'AMA pour la détection de la prise d'hormone de croissance.

Celle-ci est sécrétée de manière pulsatile par la glande pituitaire sous forme de plusieurs isoformes, alors que l'hormone de croissance recombinante que s'injectent les athlètes n'est présente que sous la forme du monomère de 22 kDa. Le principe de la première technique consiste à utiliser deux anticorps, l'un spécifique de l'isoforme de l'hormone recombinante, l'autre non spécifique d'une isoforme (il mesure donc l'hormone de croissance totale). Après la mesure des deux réponses, il faut calculer le ratio de la présence de l'isoforme recombinant par rapport à la totalité des autres isoformes.

Dans le cas d'une injection d'hormone de croissance recombinante, l'isoforme de 22 kDa sera présente en plus grande proportion car elle est la forme injectée, mais également suite à un rétrocontrôle négatif sur la glande pituitaire induisant une diminution de la sécrétion des autres isoformes endogènes. Le ratio sera donc supérieur aux valeurs seuils de référence admises, preuve d'une absorption de cette substance (78,79).

Bien qu'approuvée, cette méthode présente plusieurs limites, telles que la fenêtre de détection qui est d'environ trente heures après la prise de la substance. De plus, lorsque l'hormone utilisée est extraite de cadavres, il est impossible de la détecter car la substance n'est pas présente sous une isoforme particulière (78,79).

La deuxième méthode utilisée par l'AMA pour détecter la prise d'hormone de croissance fait intervenir les biomarqueurs. Elle fut introduite en 2012 et a permis de détecter des cas négatifs au test des isoformes.

Physiologiquement, l'hormone de croissance agit sur le foie et la moelle osseuse pour activer respectivement la sécrétion d'*insulin-like growth factor-1* (IGF-1) et la sécrétion de la partie N-terminale du procollagène de type III (P-III-NP). Ainsi, lorsqu'il y a prise d'hormone de croissance, la concentration de ces deux facteurs va augmenter de manière dose-dépendante. À l'aide d'une formule prenant en compte la concentration de ces biomarqueurs, l'âge et le genre de l'athlète, le test peut déterminer de façon spécifique et sensible s'il y a prise de substance ou non.

Contrairement à la technique de l'isoforme, celle-ci a une fenêtre de détection pouvant aller jusqu'à un mois. Cependant, la méthode d'immunodosage présente aussi des inconvénients, notamment l'utilisation de kits commerciaux pouvant être retirés du marché à tout moment sans que l'AMA ne puisse le prévoir. Des méthodes de détection d'IGF-1 par spectrométrie de masse ont été développées et devraient pouvoir pallier ce problème dans le futur (80,81).

3) Inhibition de la fatigue et de la douleur

a) Glucocorticoïdes

Le corps produit un glucocorticoïde endogène qui est le cortisol, sa sécrétion étant contrôlée par l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien. Cette hormone est sécrétée, dans des conditions normales, par la glande surrénale selon un cycle circadien dans des concentrations assez faibles. Lors d'un effort physique ou face à une situation de stress, la sécrétion du cortisol est plus élevée pour répondre au besoin physiologique.

Les glucocorticoïdes de synthèse comme la prednisolone ou la prednisone miment les effets du cortisol sur le corps humain. Ces derniers sont multiples et recherchés lors d'un dopage : par exemple, l'activation des récepteurs cérébraux aux glucocorticoïdes réduit la sensation de fatigue. Au niveau musculaire, ils ont une action anti-inflammatoire et analgésique ayant pour conséquence une diminution de la sensation de fatigue musculaire. La présence d'effets sur le métabolisme montre également une accélération de la glycolyse permettant une mise à disposition plus rapide de la source d'énergie qu'est le glucose pour faire fonctionner les muscles pendant l'effort (82).

Les glucocorticoïdes furent interdits dès 1985 par le Comité international olympique puis par l'AMA en 2004 pour les prises par voies orale, intraveineuse, intramusculaire et rectale. Il reste cependant la possibilité d'utiliser ces molécules par voie locale, c'est-à-dire par application ou par injection. En 2022, l'AMA a interdit tout type d'injection, incluant ainsi les injections locales à la liste des voies interdites, ces dernières pouvant présenter un passage systémique de la substance (83).

Risques

L'utilisation de glucocorticoïdes entraîne l'exposition à différents effets secondaires selon le mode d'action, local ou systémique, de ces substances. En cas de passage systémique, les risques sur la santé sont une augmentation du glucose sanguin chez les diabétiques, une hypertension, des palpitations et une immunosuppression transitoire. En cas de traitement local, on observe des synovites, de l'arthrite septique et une ostéonécrose (83).

De plus, une utilisation au long cours des glucocorticoïdes induit une inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien et donc une absence de sécrétion endogène de cortisol menant à une insuffisance surrénalienne (82).

Méthodes de détection

Les glucocorticoïdes sont une famille composée de plusieurs substances comportant le même squelette moléculaire de base (Figure 13) (84).

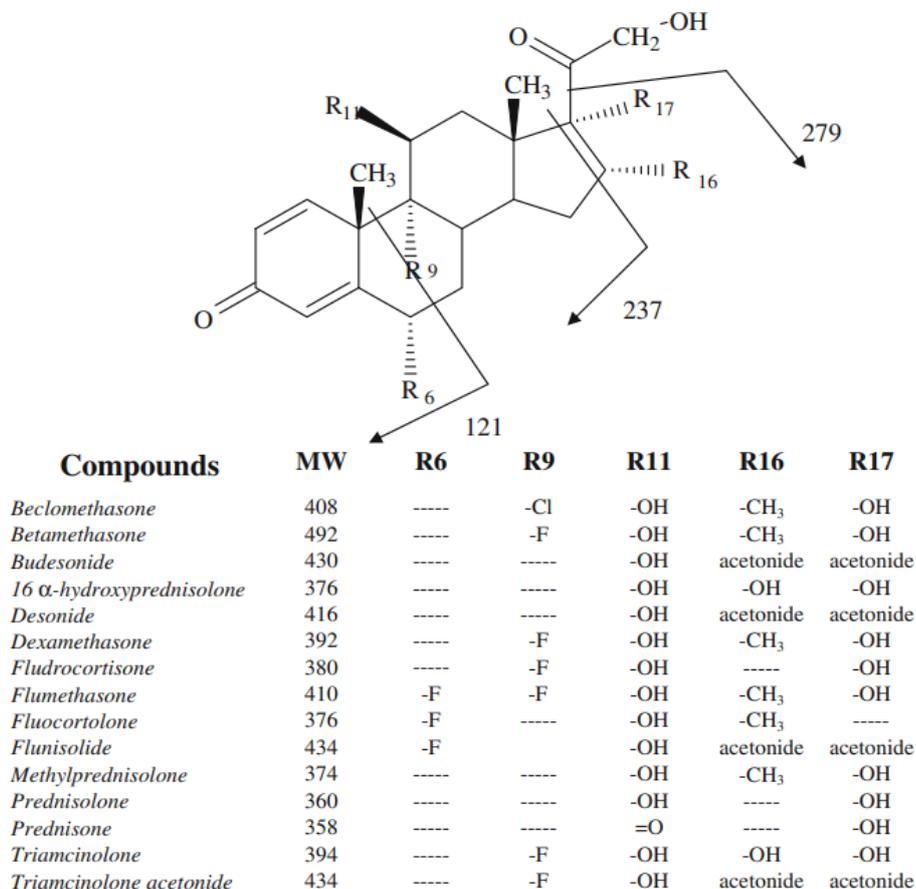


Figure 13 : Squelette central des glucocorticoïdes et fragments (84)

L'une des méthodes permettant leur détection se focalise sur l'identification d'un fragment ionique provenant de cette structure. Un échantillon urinaire prétraité va subir une analyse par LC-MS/MS. Cette dernière fractionne alors les molécules présentes dans l'échantillon en plusieurs fragments ioniques dont le rapport masse/charge pourra être mesuré. Cela permet de filtrer les différentes substances détectées précédemment pour ne se focaliser que sur celles qui présentent le fragment en question. Il y a deux fragments d'intérêts, l'un ayant un rapport masse/charge égal à 237.2 et l'autre à 279.4 (Figure 13) (84).

En pratique, l'utilisation du mode d'acquisition basé sur le fragment 237.2 permet d'obtenir des limites de détection allant de 5 à 20 ng/mL selon les glucocorticoïdes, ce qui correspond au standard requis par l'AMA qui demande d'avoir une limite de détection (LOD) inférieure à 30 ng/mL. L'avantage de cette technique est la possibilité de détecter de nouvelles substances qui ne seraient pas encore référencées mais qui se baseraient sur le squelette commun à tous les glucocorticoïdes (84).

b) Narcotiques

Tramadol

Le tramadol est une substance opioïde classée dans les analgésiques de niveau 2. Cette molécule est racémique et chaque énantiomère a un rôle dans la réponse antalgique. La molécule lévogyre va inhiber la recapture de la noradrénaline. L'énantiomère dextrogyre a une action agoniste du récepteur opioïde μ et un rôle d'inhibiteur de recapture de la sérotonine (Figure 14). L'augmentation de concentration en noradrénaline et en sérotonine va mener à une activation des voies inhibitrices descendantes de la douleur. La liaison du tramadol au récepteur μ est assez faible, c'est son métabolite O-desméthyltramadol qui a une affinité plus forte envers celui-ci. Cette interaction va provoquer l'inhibition de la libération de plusieurs substances médiateurs de la douleur comme la substance P, les cytokines proinflammatoires et la prostaglandine E₂ (85,86).

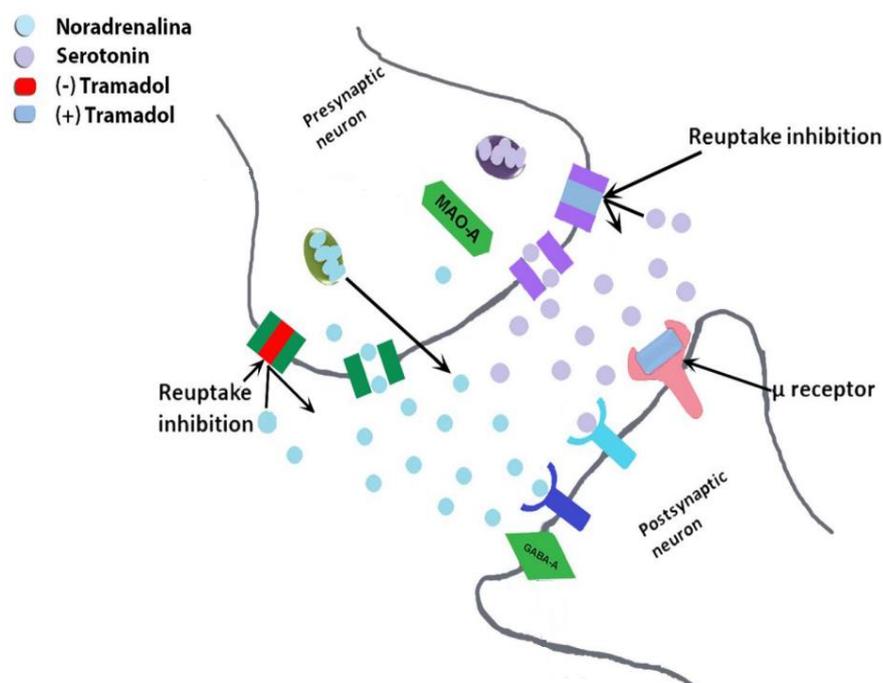


Figure 14: Mode d'action du tramadol dans la synapse (85)

Le tramadol est inscrit sur la liste des substances interdites par l'AMA depuis le 1^{er} janvier 2024 pour un usage en compétition uniquement. Cela faisait en effet plusieurs années qu'il était sur le programme de surveillance de l'agence. Son usage peut entraîner des risques de dépendance mettant en danger la santé du sportif, et il a été prouvé que cette substance peut améliorer les performances sportives. Ces deux critères justifient son interdiction.

Son interdiction a été décidée en septembre 2022, mais une année supplémentaire fut accordée avant qu'elle ne devienne effective dans le but de permettre aux sportifs et à leur entourage d'appréhender ce changement (87).

Risques

La prise de tramadol dans des proportions thérapeutiques expose à divers effets secondaires, les plus fréquents étant des nausées, des vertiges et une somnolence qui peuvent être assez bien tolérés. Lorsque les doses excèdent le schéma posologique normal, comme cela peut être le cas chez une personne dépendante, cela entraînera une overdose. Cette dernière peut présenter plusieurs caractéristiques : une tachycardie, des convulsions et une léthargie susceptible d'évoluer jusqu'au coma (85).

Méthode de détection

La détection du tramadol dans les échantillons sanguins et urinaires passe par la chromatographie couplée à la spectrométrie de masse. Ces analyses visent à mettre en évidence la présence de tramadol et à en estimer la concentration ainsi que celle de son métabolite principal, le O-desméthyltramadol (88,89). Des études montrent que la détection de ces substances peut s'étendre jusqu'à douze heures après la prise de tramadol à des doses thérapeutiques (90).

4) Stimulants

Les stimulants sont une classe présente dans le code mondial antidopage. Elle présente de nombreuses substances ; les plus fréquemment retrouvées dans des prélèvements positifs impliquant des stimulants sont le méthylphénidate, la cocaïne et les amphétamines. Le premier agent stimulant à avoir été utilisé est la cocaïne, extraite des feuilles de coca (12,91).

a) Amphétamines

L'amphétamine (α -methylphenethylamine) a été découverte en 1910 et synthétisée pour la première fois en 1927. Elle a été commercialisée pour la première fois en 1935 pour traiter la narcolepsie et la dépression notamment. Peu de temps après, ses effets secondaires stimulants ont été observés, ce qui lui a valu un usage très répandu parmi les soldats anglais et américains durant la Seconde Guerre mondiale. Son potentiel addictogène et son usage récréatif ont conduit à une utilisation plus encadrée par la suite. De nos jours, les amphétamines sont principalement utilisées dans le trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH) et la narcolepsie (92).

L'action stimulante de l'amphétamine fait intervenir trois mécanismes distincts au niveau de la synapse. Le premier consiste en l'activation de la libération de neurotransmetteurs dans la synapse comme la noradrénaline, la dopamine et la sérotonine. L'amphétamine, par un deuxième mode d'action, renforce la concentration synaptique en neurotransmetteurs en inhibant leur recapture. Le dernier mécanisme, moins important, est l'inhibition de la monoamine oxydase qui intervient normalement dans le catabolisme des neurotransmetteurs. La pharmacodynamie de cette substance en fait un composé ayant un haut potentiel dans l'augmentation des capacités sportives, menant à son mésusage (91,92).

Parmi les cas de sportifs ayant pris des amphétamines, le plus célèbre est probablement celui de Tom Simpson, cycliste mort sur le Tour de France 1967 (93).

Risques

Utilisée à des doses thérapeutiques, l'amphétamine peut induire divers effets indésirables, dont des conséquences directes de son mécanisme d'action comme une perte de poids pouvant aller jusqu'à une anorexie et des insomnies. D'autres effets ont été rapportés comprenant des nausées et des vomissements, des crampes abdominales, une augmentation de la pression sanguine et du rythme cardiaque ainsi qu'une exacerbation des tics moteurs. À doses plus élevées, un risque de dépendance peut apparaître et une exacerbation dose-dépendante des effets indésirables est possible (92).

Méthode de détection

La détection de l'amphétamine et des stimulants en général se fait préférentiellement à partir d'échantillons urinaires. La présence d'une amine dans le squelette de l'amphétamine rend l'utilisation de la LC-MS/MS robuste et sensible (Figure 15). En effet, cette fonction est ionisable dans les conditions standards d'analyse et elle formera la molécule protonée $[M+H]^+$. Cette ionisation permet la visualisation de la masse de la molécule entière, là où pour la plupart des molécules, une fragmentation est nécessaire avant de pouvoir les observer (91).

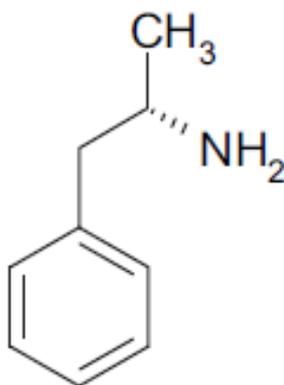


Figure 15 : Structure de l'amphétamine (91)

5) Diurétiques et agents masquants

Les diurétiques ont plusieurs mécanismes d'action qui mènent tous à la régulation de l'excrétion ou de la réabsorption de sodium et d'eau par le rein. La prise de ces substances engendre une augmentation de la diurèse, c'est-à-dire du volume urinaire total. Ces médicaments sont prescrits aux patients présentant diverses pathologies comme une hypertension, un œdème d'origine cardiaque, pulmonaire ou rénale (94).

Le mésusage de ces produits par les sportifs poursuit deux finalités. Le premier vise à masquer la prise de substances interdites de par leur dilution dans les urines, rendant leur détection par les protocoles antidopage plus complexe. Le second est particulièrement présent dans les sports de combat où il y a des catégories de poids. En effet, la prise d'un diurétique diminue le poids réel de l'athlète qui, lors de la pesée, sera mis dans une catégorie de poids inférieure à la sienne, lui conférant un avantage (94).

Dmitri Vassiliev fut le premier cas de dopage dans le saut à ski. Le 4 janvier 2001, il fut testé positif au furosémide, substance qu'il aurait prise dans le but d'être moins lourd et donc de pouvoir couvrir une plus grande distance lors de l'épreuve. Lors de cette saison, il aurait atteint trois podiums grâce à la prise de ce produit dopant. Il a été sanctionné par deux ans de suspension à la suite de ce contrôle (95).

a) Furosémide

Les diurétiques de l'anse, comme le furosémide (Figure 16), agissent au niveau de la branche ascendante de Henlé en inhibant le symport $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ (Figure 17). Cette inhibition va provoquer une diminution de la réabsorption du sodium de la lumière rénale vers la cellule et le liquide extracellulaire. Cette concentration augmentée en sodium dans le système rénal va induire une augmentation du passage de l'eau du liquide extracellulaire vers la lumière dans le but de rééquilibrer la concentration en ion sodium des deux côtés de la membrane (94).

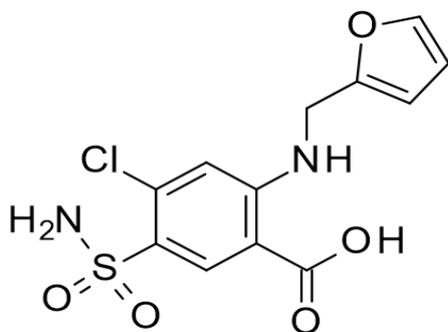


Figure 16 : Structure du furosémide (94)

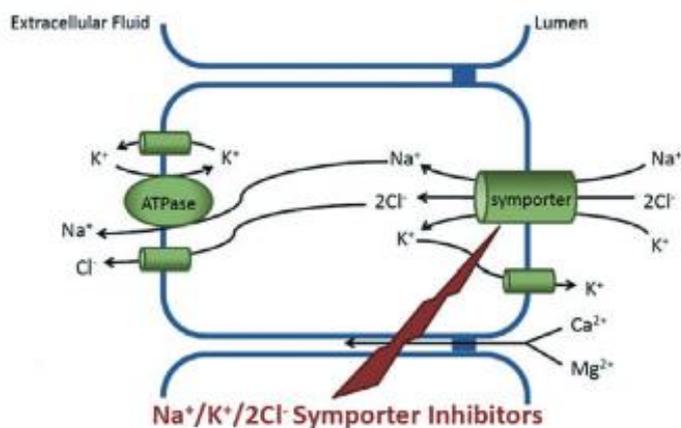


Figure 17 : Mécanisme d'action du furosémide (94)

b) Hydrochlorothiazide

Les diurétiques de la classe des thiazides, dont fait partie l'hydrochlorothiazide (Figure 18), agissent en inhibant le co-transporteur Na^+/Cl^- au niveau du tubule distal rénal (Figure 19). C'est un autre des canaux ioniques qui induit la migration passive par gradient de concentration du sodium depuis la lumière rénale vers l'intérieur de la cellule. Le mécanisme final est le même que celui vu précédemment pour le furosémide avec une concentration des ions sodium plus élevée dans la lumière, augmentant le passage de l'eau (94).



Figure 18 : Structure de l'hydrochlorothiazide (94)

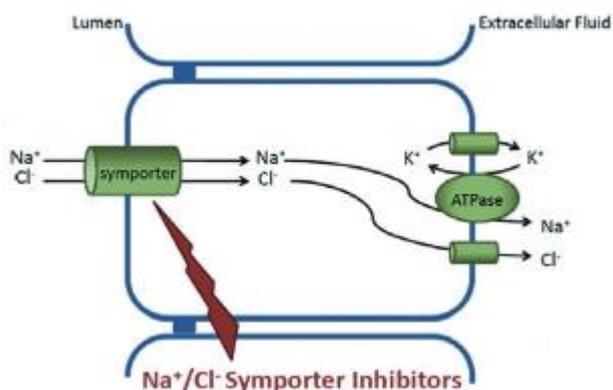


Figure 19 : Mécanisme d'action de l'hydrochlorothiazide (94)

c) Risques

Les effets secondaires principaux des diurétiques sont directement liés à leur mécanisme d'action et au déséquilibre ionique qu'ils génèrent. L'augmentation artificielle de l'excrétion de l'eau par les reins entraîne une déplétion du volume extracellulaire. Ce dernier peut être à l'origine d'hypotension ou de collapsus circulatoire. L'hydrochlorothiazide est susceptible de provoquer une hyponatrémie et une hypochlorémie tandis que le furosémide peut également être à l'origine d'une hypokaliémie. Ces déficits ioniques auront des impacts variés, notamment sur le rythme cardiaque (94).

d) Méthode de détection

Le furosémide et l'hydrochlorothiazide étaient les substances de la catégorie diurétiques et agents masquants les plus retrouvées dans les contrôles antidopage en 2021 (Figure 20). L'utilisation de la GC/MS et de la LC/MS sont possibles pour leur détection. Le protocole passe par la recherche de la molécule parent ou des produits de dégradation (12,94).

Tous les diurétiques et agents masquants listés dans la catégorie S5 du code mondial antidopage sont interdits quelle que soit leur concentration, sauf pour six diurétiques pour lesquels l'AMA a mis en place un seuil minimal de 20 ng/mL dans les échantillons urinaires. Il s'agit de l'acétazolamide, du bumétanide, du furosémide, de l'hydrochlorothiazide, du torasémide et du triamterène. Ces derniers sont connus pour être de possibles contaminants de produits pharmaceutiques à des niveaux assez faibles respectant les normes de pureté exigées, mais à des niveaux assez élevés pour être détectés lors d'un contrôle antidopage. Pour une concentration inférieure à 20 ng/mL, il n'a pas été montré d'impact sur la concentration d'autres substances interdites dans l'échantillon (96,97).

S.5 Diuretics and Other Masking Agents	Occurrences	% within drug class
furosemide	77	25%
hydrochlorothiazide	70	23%
canrenone	42	14%
dorzolamide	28	9%
brinzolamide	23	7%
chlorothiazide	13	4%
indapamide	12	4%
torasemide	11	4%
triamterene	8	3%
spironolactone	8	3%
chlortalidone	5	2%
4-amino-6-chloro-1,3-benzenedisulphonamide (ACB)	4	1%
acetazolamide	3	1%
bumetanide	1	0%
amiloride	1	0%
althiazide	1	0%
hydroxyethyl starch	1	0%
bendroflumethiazide	1	0%
desmopressin	1	0.3%
TOTAL*	310	

Figure 20 : Diurétiques et agents masquants identifiés dans les prélèvements classés adverse analytical findings (12)

La présence d'un diurétique peut également avoir un impact sur la qualification dopante ou non d'autres produits présents dans l'échantillon. En effet, certaines substances sont autorisées par l'AMA jusqu'à un certain seuil de concentration urinaire. C'est le cas du formotérol, du salbutamol, de la cathine, de l'éphédrine, de la méthyléphédrine et de la pseudoéphédrine. Cependant, si ces dernières sont présentes de façon concomitante à un diurétique ou à un agent masquant dans le prélèvement, l'AMA stipule que le résultat doit être qualifié d'anormal, c'est-à-dire de positif, quelle que soit leur concentration. Dans ce genre de cas, l'échantillon sera positif pour l'agent masquant et pour la substance qui avait initialement un seuil minimal. L'un des objectifs des diurétiques et des agents masquants étant de diluer l'échantillon, il n'est pas possible de connaître la concentration réelle de ces substances dans le prélèvement urinaire, d'où la suppression du seuil de tolérance (5,98).

6) Bêtabloquants

Les bêtabloquants sont une catégorie particulière de substances. Bien qu'inscrits sur la liste des substances et méthodes interdites, cette interdiction ne concerne qu'un nombre limité de sports. En thérapeutique, les bêtabloquants sont principalement utilisés pour soigner l'hypertension et l'angor. Ils agissent, comme leur nom l'indique, en tant qu'antagonistes des récepteurs bêta-adrénergiques, diminuant l'effet de l'adrénaline et de la noradrénaline sur le cœur et sur les vaisseaux sanguins. Ce blocage induit une diminution du rythme cardiaque et une relaxation musculaire qui sont recherchées par les sportifs utilisant ce produit. En effet, l'interdiction est valable pour des sports où la concentration et le calme sont primordiaux tels que le tir à l'arc, la course automobile ou encore le golf. Pouvoir réguler son rythme cardiaque et son anxiété dans des situations de stress y est donc un net avantage (99,100).

Les effets indésirables les plus fréquents en clinique sont une sensation de froid aux extrémités, une fatigue, une bradycardie, un bronchospasme chez les patients asthmatiques, des céphalées et une dépression. Lors d'une utilisation détournée, les posologies ne sont pas forcément respectées, ce qui peut amener à un surdosage et à des effets plus graves (100).

En 2008, le tireur nord-coréen Kim Jong-su a été contrôlé positif au propranolol, un bêtabloquant. Il avait remporté la médaille de bronze pour l'épreuve de tir au pistolet à 10 m et l'argent pour le tir à 50 m. Suite à ce dépistage, et puisque les bêtabloquants sont interdits dans cette discipline, ses médailles lui ont été retirées (101).

7) Cannabinoïdes

Les substances issues du cannabis sont inscrites sur la liste des interdictions en compétition depuis la création de celle-ci en 2004, bien que cela fasse débat concernant cette famille. En effet, les cannabinoïdes ne montrent pas une franche composante ergogénique. Ils sont même considérés comme ergolytiques par certains, notamment par rapport à leur influence sur l'augmentation de la fréquence cardiaque et sur l'altération des capacités motrices et psychoactives. Ils ont tout de même des vertus anxiolytiques et myorelaxantes pouvant aider certains sportifs à mieux faire face à diverses situations stressantes, leur conférant un avantage qu'ils n'auraient pas eu sans cette substance (102,103).

Bien que la présence des cannabinoïdes sur la liste des substances interdites soit souvent réévaluée, elle n'a pour l'instant jamais fait l'objet de changements. L'inscription sur cette liste se fait uniquement si deux des trois critères suivants sont remplis : amélioration de la

performance, présence d'un risque pour la santé et transgression de l'éthique sportive. Pour les cannabinoïdes qui ne sont pas considérés comme des substances ergogéniques, il reste les deux autres critères. En effet, ces produits présentent un risque non négligeable pour la santé de l'athlète. De plus, le cannabis est illégal dans une multitude de pays, rendant sa consommation incompatible avec l'éthique sportive (102,103).

Sha'Carri Richardson, sprinteuse américaine de 24 ans, a été contrôlée positive après avoir consommé du cannabis. Ce contrôle a eu lieu lors des sélections américaines pour les Jeux olympiques de Tokyo en juin 2021. Elle a été sanctionnée par un mois de suspension, ce qui l'a empêchée de participer à ces jeux (104).

a) Risques

Les cannabinoïdes sont des substances psychoactives qui ont une influence sur l'évaluation du risque, la coordination et la perception du temps. Ces effets combinés peuvent mener à une augmentation du risque d'accident dans certaines disciplines où la gestion du risque et la vigilance sont des facteurs importants, comme la course automobile (103).

Pour un usage à court terme, une augmentation du rythme cardiaque, des nausées et une désorientation sont observées. En cas de consommation de doses excessives, il peut y avoir une psychose et des réactions de panique susceptibles d'évoluer vers une paranoïa (103).

Lors d'un usage chronique, une dépendance peut s'installer tout comme une diminution de la capacité cognitive. Il est également fait mention de toxicité pulmonaire, cardiaque et hépatique ainsi que d'une diminution des capacités de reproduction (103).

b) Méthode de détection

La détection des cannabinoïdes se fait sur échantillon urinaire grâce à la GC/MS. Le carboxy-THC est le métabolite principal recherché avec un seuil fixé à 150 µg/L. Cette famille de substances présente un coefficient de répartition élevé dans les lipides, ce qui induit une excrétion urinaire lente. Le carboxy-THC pourra être détecté dans les urines jusqu'à cinq jours après la consommation. Cet intervalle peut aller jusqu'à trente jours pour les usagers chroniques (102,105).

8) Compléments alimentaires

a) Utilisation et réglementation

Dans le cadre du sport, les compléments alimentaires sont des produits utilisés par les athlètes pour supplémer leur alimentation. Ils peuvent être de différentes natures : protéines, vitamines, minéraux, acides aminés ou probiotiques. Leur utilisation est de plus en plus populaire depuis une vingtaine d'années grâce à un marketing très actif. Le marché des compléments alimentaires représentait 191,1 milliards de dollars en 2020. Les raisons principales pour lesquelles les sportifs ont recours à de telles substances sont la recherche d'une meilleure performance, une récupération plus rapide après l'effort et une santé plus durable (106–108).

La plupart du temps, les athlètes choisissent leurs compléments alimentaires sur les conseils de leur coach ou de leurs équipiers. Cependant, ces suppléments sont considérés par les autorités comme faisant partie de la catégorie nourriture et non de celle des substances pharmaceutiques. Ceci implique qu'il n'y a pas de contrôle d'efficacité et de sécurité avant la commercialisation de tels compléments. Des réglementations sont présentes, mais elles sont différentes selon les pays et, en règle générale, n'arrivent pas à couvrir l'intégralité du marché des compléments alimentaires. Cette absence d'études de sécurité et d'efficacité couplée à l'accès aisé de ces substances sur Internet mène à une utilisation incontrôlée et à l'aveugle de ces produits par les sportifs (106,107).

Toutes ces conditions peuvent mener à la présence de substances interdites par l'AMA dans certains compléments alimentaires, soit dans le but d'augmenter l'efficacité de ce dernier, soit par contamination croisée. Ces substances ne sont pas mentionnées sur le label du produit et ne sont contrôlées par aucun organisme. Le sportif qui veut utiliser une supplémentation pour son alimentation va alors choisir un de ces produits sur les conseils de son entourage et pourra potentiellement ingérer une substance interdite (106,107).

6,4 à 8,8 % des cas de dopage reportés seraient dus à l'utilisation de compléments alimentaires contenant une substance interdite dans leur composition. Ce dopage non intentionnel est encadré par l'AMA de la même manière qu'un dopage intentionnel. En effet, d'après l'agence, le sportif est responsable de ce qu'il ingère et des substances qui se trouvent dans son corps. Un dopage, qu'il soit intentionnel ou non sera donc sanctionné de la même manière (106,108).

L'AMA ne sanctionne pas les entreprises qui fournissent des compléments alimentaires contaminés par des produits inscrits sur la liste des substances interdites. Au niveau européen, il existe plusieurs réglementations. Celles-ci comprennent nombre d'éléments relatifs aux

denrées alimentaires comme l'hygiène, l'usage d'additifs et d'arômes ainsi que les teneurs maximales de certaines substances. Une directive plus spécifique concernant les compléments alimentaires existe, mais elle laisse plus de place aux législations nationales. En France, une liste des ingrédients autorisés est mise à disposition par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF), et tout complément alimentaire doit être déclaré à celle-ci pour être commercialisé. L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) assure leur suivi après commercialisation en regroupant toutes les remontées d'effets indésirables imputables à ces produits (109,110).

Toutes ces réglementations au niveau français et européen réduisent énormément le risque d'une contamination ou la présence d'une substance non répertoriée qui pourrait mener à un contrôle antidopage positif. Elles donnent également au sportif la possibilité de faire un choix éclairé quant à la décision de prendre un complément plutôt qu'un autre et ce que celui-ci implique pour sa santé (111).

Cependant, l'encadrement d'un tel marché en pleine expansion peut avoir ses limites, notamment concernant les compléments alimentaires provenant d'autres pays avec des lois moins strictes ou l'utilisation de plus en plus fréquente de compléments en provenance d'Internet. En effet, en France, l'Anses a recensé une augmentation de 1 à 11 % de l'achat sur Internet de ces composés dans la population générale depuis 2015 (106,111).

b) Cas de dopage non intentionnel

Il y a plusieurs cas célèbres de contrôles antidopage positifs imputés à la prise de compléments alimentaires contaminés ou illégaux.

Le footballeur Paul Pogba a été contrôlé positif à la testostérone lors d'un dépistage le 10 août 2023. Des métabolites de la testostérone ont été retrouvés dans les échantillons urinaires A et B du sportif. Selon lui, la présence de cette substance interdite viendrait de la consommation d'un complément alimentaire qu'un médecin américain lui aurait conseillé (112).

La tennismen Simona Halep, contrôlée positive au roxadustat en septembre 2022 lors de l'US Open, avait été condamnée à quatre ans de suspension. Cependant, elle a vu sa sanction réduite à neuf mois après que le tribunal arbitral du sport (TAS) a jugé que son argumentation sur la contamination d'un complément alimentaire était plausible. Le roxadustat viendrait d'une contamination sur les lignes de production chinoises de plusieurs ingrédients du complément alimentaire mis en cause (113).

Mouhamadou Fall est un sprinteur français contrôlé positif à l'heptaminol en juillet 2023. L'ingestion de cette substance viendrait de la contamination d'un de ses compléments alimentaires. L'AFLD n'a pas contredit cette justification, c'est une négligence et un manque de prudence quant aux choix des compléments alimentaires ingérés qui sont reprochés à l'athlète, notamment dû au fait que le complément incriminé provenait d'un achat sur Internet. Le sportif a donc été suspendu neuf mois, soit la suspension minimale pour ce type de faute (114).

9) Dopage génique

Le dopage génétique consiste à détourner la thérapie génique, utilisée en thérapeutique pour traiter diverses maladies. Le principe de cette technique est de modifier le génome de la personne dans le but de remplacer un gène déficient par un gène fonctionnel. Cela est possible grâce à l'utilisation de vecteurs viraux ou d'éditeurs de gènes comme les CRISPR/Cas9. Chez l'individu sain, chez qui le gène fonctionne normalement, il y aura une augmentation de l'activité basale de ce celui-ci (115).

Plusieurs gènes ont le potentiel d'être la cible de tels dopages comme le gène de l'EPO, celui du Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) ou encore de l'IGF-1. Pour les deux premiers, l'effet recherché est l'augmentation de l'oxygénation tissulaire. Pour la thérapie génétique visant à introduire le gène de l'IGF-1, une augmentation de la masse musculaire est observée (115).

a) Risques

Le principal risque du dopage génétique est l'absence de recul et d'études sur l'effet potentiel de telles techniques sur le génome d'un individu sain. L'utilisation de vecteurs introduisant le gène de l'EPO va potentiellement avoir les mêmes effets secondaires que l'injection d'EPO exogène. Cependant, *a contrario* de l'injection d'EPO qui est limitée dans le temps et pour laquelle, après dégradation de l'hormone, le niveau de synthèse revient au niveau basal, la conséquence de l'introduction d'un gène codant l'EPO n'est, elle, pas limitée dans le temps. La production de l'hormone sera continue et l'augmentation de la viscosité sanguine ainsi que des risques cardiaques également. Ce principe sera le même quel que soit le gène visé et il y aura une possible augmentation des effets secondaires déjà observés à la suite de l'utilisation de la substance seule (9).

b) Méthode de détection

Aucun cas de dopage génétique n'a été détecté à ce jour pour deux raisons. La première raison est due au fait que ce c'est une nouvelle méthode qui n'en est encore qu'à ses balbutiements. Cependant, de très nombreux essais cliniques sont en cours. La deuxième raison est l'absence de méthodes de détection pouvant être utilisées de manière efficace en routine lors d'un dépistage antidopage au laboratoire (10).

Ce dopage bien particulier, inscrit sur la liste des substances et méthodes interdites, ne figure pour l'instant pas au premier plan. Cela pourrait changer dans les années à venir avec l'autorisation de mise sur le marché de plus en plus de produits de thérapie génique. L'utilisation d'outils comme le passeport biologique et le séquençage de nouvelle génération sera primordiale pour mettre en évidence le recours à des transgènes qui produiront des substances endogènes indétectables par les méthodes classiques (115).

V) Dépistage

1) Déroulement d'un dépistage

Le dépistage est une procédure consistant à analyser divers échantillons corporels d'un sportif pour attester la non-utilisation de produits dopants lors de compétitions. Cette procédure est réglementée selon des normes internationales édictées par l'AMA. Ce dispositif peut être divisé en cinq parties distinctes listées ci-dessous.

Sélection des sportifs

Ces contrôles surviennent en compétition ou en dehors. Le sportif est sélectionné par l'organisme de lutte antidopage de référence ; en France, il s'agit de l'AFLD (116).

Lors d'une compétition, la sélection s'effectue aléatoirement, en fonction des résultats, ou peut être ciblée sur plusieurs personnes selon le contexte.

Hors compétition, le sportif sélectionné peut être contrôlé à tout moment et sans préavis. Le contrôle peut s'effectuer sur le lieu d'entraînement, au domicile ou même ailleurs.

Notification des sportifs

La notification se fait par l'intermédiaire d'un Agent de contrôle du dopage (ACD) qui explique au sportif ses droits et ses responsabilités. Il lui fait signer un formulaire et lui indique qu'il doit se rendre immédiatement dans le centre de dépistage le plus proche. L'ACD reste avec le notifié jusqu'à la fin de la procédure.

Collecte des échantillons

Le contrôlé doit fournir une pièce d'identité valide, puis un prélèvement sanguin et urinaire. Lors du recueil de l'urine, un agent de contrôle reste avec le sportif pour être témoin du passage du liquide du corps au récipient. L'urine est ensuite répartie en deux échantillons distincts par le sportif. Les prélèvements anonymisés sont alors envoyés dans un laboratoire accrédité par l'AMA pour être analysés (117).

Analyse des échantillons

Le prélèvement sanguin A et l'échantillon urinaire A sont analysés grâce à diverses méthodes. Les échantillons B sont conservés congelés de manière sécurisée pour une durée minimale de trois mois (118). Cette conservation permet l'analyse d'un second échantillon en cas de résultat anormal du prélèvement A.

Gestion des résultats

Les résultats sont envoyés à l'organisme de lutte antidopage concerné et à l'AMA. En cas de résultats positifs, le sportif a le droit de demander l'analyse des échantillons B en sa présence. Il a également le droit de demander une audience et de faire appel (119).

Le passeport biologique est un outil qui a été créé et mis en place pour renforcer cette volonté de suivre les sportifs, et ce même en dehors des périodes de compétitions. Il permet aux autorités compétentes et aux laboratoires accrédités d'affiner et de personnaliser les valeurs seuils de référence au cas par cas.

2) Échantillon urinaire

L'échantillon urinaire est la matrice de référence en ce qui concerne le dépistage antidopage avec, en 2021, 219 122 échantillons analysés (12). C'est un type de prélèvement pouvant être recueilli de manière non invasive et en grande quantité. La voie urinaire est la voie d'élimination principale d'une grande majorité de composés pour la plupart détectables sur une période de deux à trois jours. De plus, cette matrice est simple, rendant la détection plus aisée par rapport à d'autres types de prélèvements (120).

Cependant, elle présente quelques inconvénients tels que l'absence d'élimination urinaire des composés présentant une masse moléculaire supérieure à 65 000 Da. Certaines hormones, comme l'EPO ou l'hormone de croissance, n'y sont présentes qu'en quantité infime. Enfin, l'échantillon peut être altéré volontairement par la prise d'agents masquants (120).

3) Échantillon sanguin

La matrice sanguine est complexe, mais tout de même très utilisée par l'AMA. En 2021, 21 340 prélèvements ont été effectués dans le cadre du dépistage direct et 30 821 autres échantillons sanguins ont été utilisés pour alimenter le passeport biologique des athlètes (12). Ce prélèvement présente l'avantage de comporter la totalité des substances prises lors d'un dopage. Cependant, leurs fenêtres de détection sont extrêmement courtes, allant de quelques minutes à quelques heures. L'échantillon sanguin est indispensable pour le dépistage direct de certains types de dopages tels que les transfusions sanguines ou l'utilisation de perfluorocarbures qui ne sont pas détectables dans les échantillons urinaires. Il est également très important dans le dépistage indirect grâce à la mesure de plusieurs constantes sanguines. Il permet notamment de mettre en évidence l'utilisation d'hormones comme l'EPO ou l'hormone de croissance (120).

Le prélèvement sanguin classique est invasif et nécessite une logistique complexe de prélèvement, de transport et de conservation des tubes. Cependant, une nouvelle méthode a été mise au point et approuvée en 2021 par l'AMA : elle se nomme *dried blood spot*, en français « tache de sang séché ». Celle-ci consiste à prélever une goutte de sang depuis un vaisseau capillaire pour ensuite la déposer et la sécher sur du papier absorbant. Elle présente plusieurs avantages par rapport au prélèvement sanguin standard. Tout d'abord, le volume de sang prélevé est extrêmement faible, passant de 2 à 5 mL à 0,08 mL. Ensuite, elle ne requiert pas de spécialiste capable de pratiquer la prise de sang. De plus le prélèvement, le transport et le stockage de ces échantillons sont beaucoup plus facile et moins cher. En 2021, 968 échantillons sanguins ont été recueillis par DBS, soit environ 4,3% du total des prélèvements sanguins (12,117,121).

Ce type de prélèvement présente actuellement des limites dues au faible volume de sang prélevé qui restreint le nombre d'analyses pouvant être effectuées en laboratoire. De plus, il facilite la détection de substances interdites mais ne permet pas leur quantification, de ce fait il n'est pas capable d'alimenter le passeport biologique de l'athlète. Au fur et à mesure des avancées, notamment sur le volume de sang prélevé, ces limites pourront probablement être repoussées. Les DBS pourront alors prendre davantage de place dans la procédure de dépistage, garantissant une couverture plus large du dépistage (121,122).

4) Nouvelles matrices

a) Cheveux

L'incorporation de substances dans les cheveux peut se faire de deux manières : soit endogène par la circulation systémique à mesure que le cheveu grandit, soit exogène par contamination extérieure ou par la sueur et le sébum. Cependant, toutes les substances ne peuvent être assimilées dans le cheveu, notamment les diurétiques qui sont trop polaires et les hormones qui présentent un poids moléculaire trop élevé (123,124).

L'utilisation de cette matrice présente des avantages tels qu'une fenêtre de détection plus longue que celles des prélèvements sanguins et urinaires, en fonction de la longueur de cheveux prélevée. Ceux-ci poussent à une vitesse allant de 1 à 1.5 centimètre par mois. Ainsi avec un échantillon de plusieurs centimètres, il est possible de retracer l'historique des consommations sur plusieurs mois. Une analyse segmentaire permet de déterminer la possible chronicité et la période d'utilisation de la substance incriminée. Leur utilisation est absente des routines de contrôle antidopage et elle est surtout demandée par le sportif lors d'un contrôle urinaire ou sanguin positif. L'AMA définit dans le code mondial antidopage qu'un résultat négatif du dépistage sur cheveux ne peut supplanter le résultat obtenu sur matrice urinaire ou sanguine. Cette méthode reste tout de même utile pour compléter et détailler l'ingestion volontaire ou non de la substance. Elle peut être sollicitée par l'athlète dans le cas d'une contamination par un complément alimentaire, par exemple, pour étayer sa défense sur le fait que l'ingestion était ponctuelle (118,124,125).

Le manque de données et de protocoles standardisés ainsi que l'absence de corrélation entre la dose dans les cheveux et la dose sanguine sont autant de freins à l'utilisation de cette matrice dans les programmes de lutte antidopage. De plus, la couleur des cheveux, qui est liée à la concentration en mélanine, peut induire une différence interindividuelle concernant l'incorporation de certaines substances comme le clenbutérol. Enfin, le traitement cosmétique des cheveux, comme les décolorations, peut altérer la concentration des substances recherchées (123,126).

b) Salive

Diverses substances peuvent se retrouver dans la salive en passant de la circulation sanguine aux glandes salivaires, soit par diffusion passive pour les composés de faible masse moléculaire, basiques et lipophiles, soit par transport actif. La salive présente plusieurs inconvénients par rapport aux prélèvements sanguin et urinaire, comme une fenêtre de détection plus courte et un nombre de substances détectées plus restreint (123).

Cependant, l'échantillon salivaire peut se révéler très utile en complément d'un prélèvement antidopage standard pour préciser une temporalité ou une concentration. En effet, un prélèvement urinaire est susceptible de rester positif à l'usage d'une substance qui est interdite uniquement dans le cadre d'une compétition alors que celle-ci a été consommée avant l'évènement dans un but thérapeutique. Dans ce cas, le prélèvement salivaire fournit une indication supplémentaire sur la consommation récente ou non de cette substance interdite. Ce type de prélèvement, avec le développement de protocoles, pourrait également s'avérer utile pour déterminer de manière plus précise les concentrations de substances avec un dosage maximal autorisé comme les β_2 agonistes. Ces dernières voient leur excrétion urinaire influencée par des facteurs interindividuels qui peuvent rendre la détermination du dosage imprécise. La facilité à collecter la salive en fait un prélèvement moins invasif et plus éthique que les prélèvements urinaire et sanguin (123,127,128).

VI) Méthodes utilisées

1) Contrôle direct

La détection par méthode directe a pour objectif de mettre en évidence la prise de substances dopantes par une identification de celles-ci ou de leurs métabolites. Le plus souvent, ces analyses sont faites par spectrométrie de masse sur différentes matrices telles que le sang ou l'urine.

a) Spectrométrie de masse

Les contrôles antidopage englobent un grand nombre de substances très différentes. Avant les années 2000, il était compliqué d'intégrer la détection de plusieurs composés dans la même analyse et les méthodes de détection étaient multiples et chères. C'est à ce moment-là que la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS) est apparue. Celle-ci offre la possibilité de détecter un grand nombre de substances en un temps relativement court et pour un prix plus abordable (94).

Principe de la spectrométrie de masse

La chromatographie liquide sépare les composants d'un mélange complexe, puis la spectrométrie de masse permet d'identifier chaque produit en fonction de son spectre de masse. La première étape est l'ionisation des substances pour obtenir une mesure. En effet, le spectromètre de masse sélectionne les ions en fonction du rapport masse sur charge (m/z) de chaque molécule ou fragment de molécule ionisée. L'une des méthodes les plus répandues pour obtenir cette charge est l'utilisation de l'ionisation par électrospray (ESI) (Figure 21) (129).

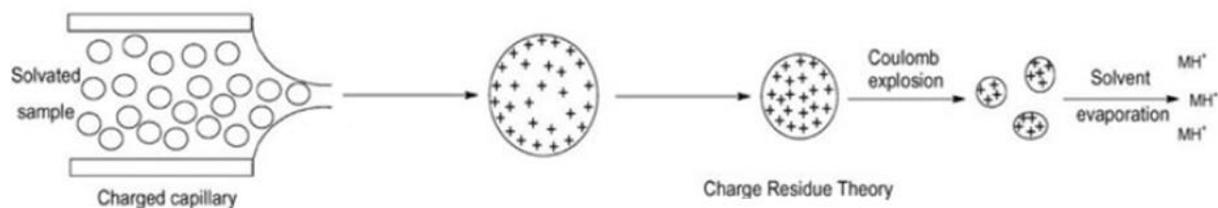


Figure 21 : Fonctionnement de l'ionisation par électrospray (129)

Historiquement, la partie MS de la LC-MS était composée d'un simple quadripôle. Par la suite, celui-ci fut remplacé par un triple quadripôle, chacun ayant un rôle bien précis. Le premier sert à sélectionner une valeur du rapport masse sur charge précise ; le second joue le rôle de cellule de collision, c'est-à-dire que l'ion précédemment filtré va subir une énergie de collision visant à le fragmenter ; le dernier peut répondre à plusieurs objectifs, soit filtrer pour obtenir un seul fragment dans l'analyseur, soit balayer la totalité des fragments obtenus. Au bout de ces trois quadripôles, les ions arrivent au détecteur conduisant à l'obtention d'un spectre de masse permettant de juger si l'échantillon présente ou non la substance recherchée (Figure 22) (130).

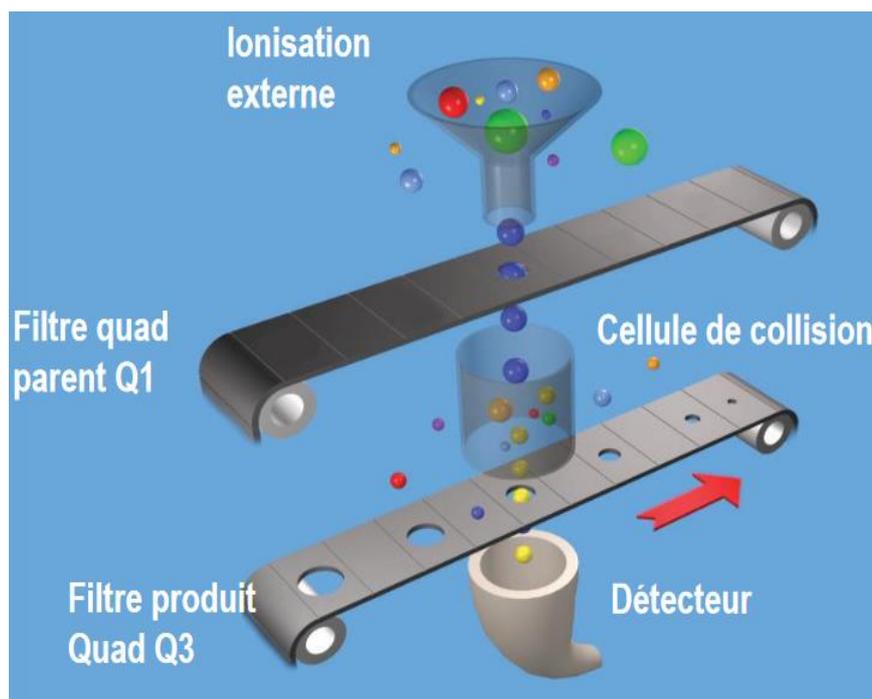


Figure 22 : Fonctionnement théorique d'un triple quadripôle (130)

Cependant, ces dernières années, des avancées dans le domaine de la chimie analytique ont ouvert l'analyse des contrôles de routine à des méthodes spectrométriques dites de haute résolution (HRMS). C'est le cas de l'analyseur de masse à temps de vol (TOF). Il est le plus souvent couplé à un quadripôle faisant office de cellule de collision Q-TOF. Ces progrès ont rendu possible la détection de composés plus nombreux. La LC-MS triple quadripôle est limitée à une centaine de composés tandis que la LC-QTOF MS peut dépasser cette barrière, permettant la détection d'un grand nombre de substances en une seule analyse. Il est également possible de faire une analyse rétrospective des données obtenues avec d'autres critères. Ce screening donne des informations qualitatives sur la présence ou non des substances, c'est-à-dire qu'il ne détermine pas leur concentration. Si une molécule suspecte est détectée, elle est ensuite confirmée et quantifiée par une méthode plus spécifique, souvent la LC-MS/MS (131,132).

2) Contrôle indirect

a) Passeport biologique de l'athlète

Le passeport biologique a été développé et mis en place pour la première fois en 2008 par l'AMA (133). Celui-ci consiste à effectuer plusieurs prélèvements tout au long de l'année chez les sportifs que ça soit en ou hors compétition. Ceux-ci permettent d'obtenir des valeurs de constantes biologiques qui sont utilisées pour le suivi antidopage. Si un paramètre vient à changer brutalement, la prise d'une substance peut être soupçonnée même si ledit paramètre reste dans la norme réglementaire (134).

Le sportif devient, grâce à ce passeport et ce profil biologique, sa propre référence lors des contrôles antidopage. Cet outil ne vient pas remplacer les contrôles plus anciens et classiques de dépistage de substances dopantes mais il vient les compléter.

L'AMA a édité les lignes directrices du passeport biologique en 2009, celles-ci ne prenaient en compte que le volet hématologique à l'époque. C'est-à-dire que le passeport se basait sur la mesure de plusieurs constantes sanguines pour dépister des pratiques interdites telles que la transfusion sanguine ou la prise d'EPO de synthèse par exemple (135). Pour calculer les seuils admis de ces constantes, l'outil se base sur plusieurs facteurs tels que l'âge, le sexe, le type de sport ou encore l'entraînement en altitude (136). Puis en 2014, un volet stéroïdien a été rajouté se basant sur d'autres constantes il permet de détecter la prise d'anabolisant grâce à la fluctuation des mesures biologiques (137,138).

Contrairement aux contrôles directs, qui ont pour but de détecter une substance interdite ou son métabolite, le passeport biologique se base sur l'établissement d'un profil biologique chez les sportifs avec un intervalle de validité compris entre une limite inférieure et une limite supérieure (Figure 23) (139). Ainsi le dépistage antidopage se fait grâce aux variations de constantes physiologiques secondaires à la prise d'un produit dopant ou de l'utilisation d'une méthode prohibée qu'importe sa nature.

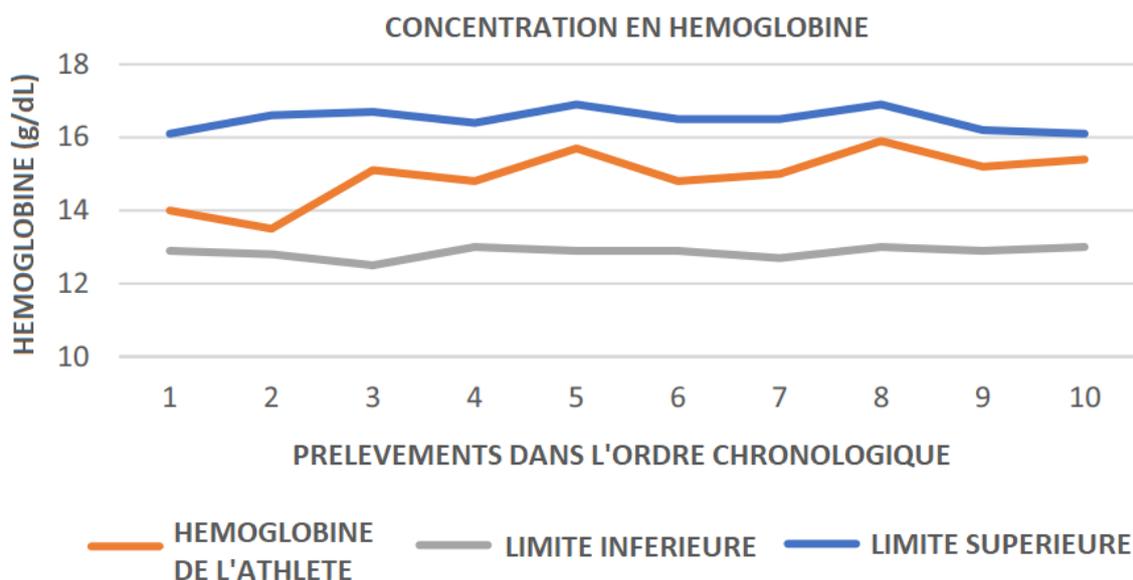


Figure 23 : Exemple de profil biologique d'un athlète concernant l'hémoglobine (139)

Module hématologique

Le premier volet du passeport biologique concerne le dopage sanguin. Plusieurs constantes sont mesurées sur une longue période de temps chez les sportifs telles que le niveau d'hémoglobine, l'hématocrite, le nombre de réticulocytes, le nombre de cellules sanguines, le nombre de plaquettes etc (137). A partir de douze des paramètres pouvant être mesurés un score de profil sanguin anormal peut être calculé (ABPS) permettant ainsi une prise en compte globale de la quasi-totalité des variables et une meilleure interprétation des résultats (140).

Cette mesure des constantes sanguines permet un meilleur dépistage de l'utilisation de transfusion et de la prise d'EPO de synthèse. En effet lors d'un contrôle classique ces deux méthodes de dopage sont très difficiles à détecter. La transfusion sanguine n'a recours à aucune substance exogène qui pourrait être détectable par les stratégies classiques de dépistage, la mesure de la variation des constantes est donc l'unique alternative. On peut voir sur le passeport biologique du sportif que le niveau d'hémoglobine baisse lors du prélèvement de sang et qu'à la réinjection de ce sang juste avant la compétition le niveau d'hémoglobine remonte pour dépasser la limite haute (Figure 24A) (135).

Il en va de même pour la prise d'EPO qui est également une molécule secrétée de manière endogène par le corps. Les contrôles classiques visant à détecter la prise de substances exogènes ne permettent pas de discriminer la prise d'EPO par rapport à sa concentration dans le sang, d'autant plus si la prise se fait à petites doses sur le long terme. La mesure des variations induites par cette prise d'EPO sur les différentes constantes est donc une solution pour détecter la prise de ce type de substance. Par exemple lors d'une prise d'EPO les contrôleurs verront une augmentation de la production de réticulocytes conséquence de cette prise puis un effondrement de cette production à l'arrêt de l'EPO (Figure 24B) (135).

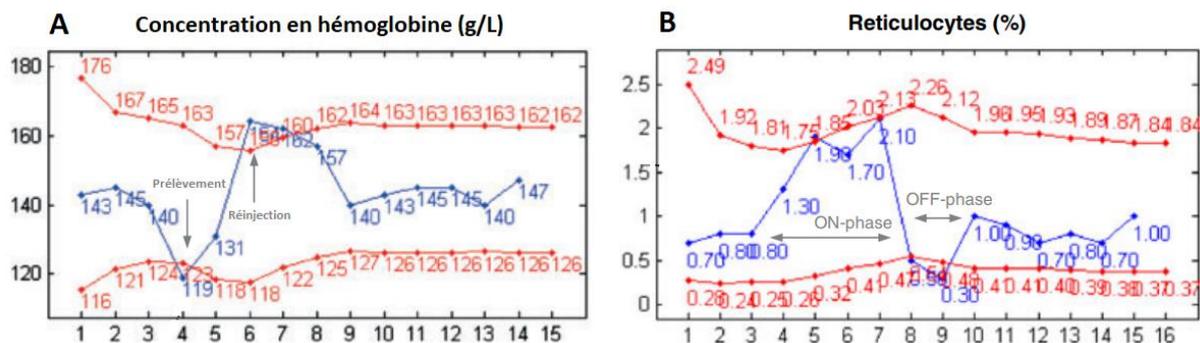


Figure 24 : Variation du niveau d'hémoglobine lors d'une autotransfusion (A), variation du niveau de réticulocytes lors d'une prise d'EPO (B) (135)

Module stéroïdien

Cette partie du passeport biologique a été mise en place en 2014 dans un second temps par l'AMA. Elle se base également sur la mesure de différents paramètres, le plus ancien est la mesure du ratio entre la testostérone et l'épitestostérone (T/E) (141). Cette dernière est un épimère de la testostérone et elle n'augmente pas lors d'une administration exogène de testostérone (138). Avant la mise en place du passeport biologique les variabilités interindividuelles et plus précisément les personnes présentant naturellement un ratio T/E élevé pouvaient être soupçonnées à tort de dopage. Mais grâce à l'utilisation du passeport biologique ce n'est pas le chiffre obtenu avec le ratio qui est pris en compte mais la variation de celui-ci par rapport aux précédents prélèvements (142).

L'utilisation d'un spectromètre de masse de rapport isotopique est également possible pour déterminer si la testostérone injectée est d'origine pharmaceutique ou d'origine naturelle car le nombre de carbone d'isotope 13 n'est pas le même dans la testostérone synthétique (136).

D'autres ratios peuvent également être utilisés pour augmenter la sensibilité des résultats et plus particulièrement dans le cas de sportifs présentant un ratio T/E basal relativement faible. En effet, dans les cas où ces ratios sont faibles ils ne peuvent pas être exploités dans des méthodes de dépistage puisqu'ils se situent sous la limite de détection du test. Pour ceux-ci l'injection de testostérone à faible dose n'induirait pas une augmentation suffisante du ratio pour conclure à une prise de stéroïde. L'utilisation d'un autre ratio sera préférée, la valeur de testostérone sera remplacée par celle du 5 α -androstane-3 α , 17 β -diol (5 α ADIOL) pour donner le rapport 5 α ADIOL /E qui permet de voir une variation significative consécutive à l'injection de stéroïde (142).

Module endocrinien

Ce module n'est pour le moment pas encore intégré au passeport biologique, cependant il fait l'objet de plus en plus de recherche et les résultats sont encourageants. Dans un futur proche cette partie pourrait être intégrée au passeport pour détecter l'utilisation d'hormone de croissance chez les athlètes. Cette détection serait basée sur la mesure du niveau d'expression de l'IGF-1, du P-III-NP et sur le score GH-2000 (78,143). Un profilage biologique pourrait ainsi être établi chez les sportifs comme pour les deux précédents modules permettant ainsi une meilleure sensibilité par rapport aux tests de détection antidopage classiques.

Perspectives d'évolution du passeport biologique

L'exploitation de différents autres biomarqueurs sera essentielle dans le futur du passeport biologique pour détecter toujours plus de substances et ce avec une précision encore plus grande. Le transcriptome, qui définit l'ensemble des ARN, le protéome, qui fait référence à l'ensemble des protéines et le métabolome, correspondant à l'ensemble des métabolites, sont autant de sources de biomarqueurs extrêmement intéressants pour le dépistage antidopage grâce à leurs variations de profil lors de la prise de substances dopantes. D'autres études sont nécessaires sur le long terme pour pouvoir identifier quel biomarqueur voit son niveau d'expression altéré spécifiquement lors d'un dopage et avec quelle substance. Grâce à cela et l'utilisation de scores prenant en compte davantage de paramètres et de biomarqueurs, la sensibilité des analyses faites dans le cadre du passeport biologique deviendront de plus en plus précises (14).

Ce passeport pourrait même faire l'objet d'étude pour être utilisé dans le cadre de la médecine personnalisée et le suivi du patient tout au long de sa vie pour détecter encore plus tôt certaines maladies.

3) Évolution des méthodes

a) Dosage des micro-ARN (miARN)

Les micro-ARN ou miARN sont de petites séquences non codantes de 19 à 25 nucléotides. Celles-ci ont un rôle de régulation post-transcriptionnelle des gènes et interviennent dans de multiples processus biologiques. Ces miARN, déjà à l'étude pour détecter des maladies de façon plus précoce et plus précise, ont montré un intérêt dans le dépistage antidopage. Il en existe une multitude, 1 800 déjà recensés chez l'humain (144).

L'expression de certains de ces miARN peut être modifiée lors de l'utilisation d'une substance interdite. Leur utilisation, encore à l'étude, pourrait se révéler pertinente pour des cas de dopage à des composés déjà présents dans le corps de façon endogène qui sont difficilement différenciables de la sécrétion basale chez un athlète, comme l'EPO ou l'hormone de croissance. Il est primordial de trouver des miARN qui voient leur niveau modifié spécifiquement lors de la prise d'une substance pour avoir une bonne spécificité et éviter les faux positifs (145).

Différentes études ont mis en évidence certains miARN d'intérêt. Pour la prise d'un agent stimulant l'érythropoïèse, comme le Mircera, c'est la concentration de l'ARN miR-144 qui est anormalement élevée. Des cas de détection de transfusions sanguines autologues, difficilement détectables actuellement, ont mis en avant la pertinence du suivi de miARN comme les miR-30b, miR-30c et miR-26b pour le dépistage. Le suivi des miR-150, miR-342 et miR-122 peut être intéressante pour la détection de testostérone injectée (144,145).

Les avantages de tels biomarqueurs sont nombreux ; par exemple, ils sont très stables dans les fluides corporels : plasma, sérum, salive et urine. Après une phase d'extraction, ils peuvent être analysés grâce à la *quantitative Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction* (qRT-PCR), une technique standard présente dans les laboratoires. La fenêtre de détection est longue, ce qui en fait des marqueurs de choix (145).

Ils présentent cependant quelques contraintes. Ils sont soumis à des variations inter-individuelles nombreuses et leur concentration est dépendante de multiple facteurs externes comme l'alimentation, le tabagisme, les maladies, etc. (144).

La solution à ce problème est l'intégration de ces biomarqueurs au passeport biologique de l'athlète qui comporte déjà le suivi de plusieurs marqueurs hématologiques et endocrines. Le prélèvement reste le même que celui du module hématologique déjà en place avec l'utilisation de plasma. Le suivi de ces miARN au long cours chez le même sportif permettrait de supprimer ce facteur de variabilité interindividuelle en personnalisant les seuils de détection (145).

L'introduction de tels biomarqueurs dans la routine de contrôle antidopage n'en est encore qu'aux étapes préliminaires. En effet, avant cela il faudra définir clairement quels miARN sont les plus spécifiques de l'utilisation d'une substance en particulier. Cependant, ces nouveaux outils ont un énorme potentiel et un rôle important à jouer dans le futur de la lutte antidopage.

VII) Conclusion

Au cours de cette thèse, nous avons dressé l'historique du dopage, de l'utilisation de substances ou de plantes dans des temps très anciens jusqu'au dopage moderne et l'apparition d'une meilleure organisation de celui-ci. Nous avons également étudié le développement d'une éthique sportive et les premières tentatives d'encadrement de telles pratiques par les agences antidopage.

La lutte antidopage est un combat constant entre certains athlètes détournant l'usage thérapeutique de substances et les organismes qui luttent pour un sport propre. L'apparition de nouvelles substances et de nouvelles méthodes toujours plus techniques permettant aux sportifs de contourner les contrôles est un véritable challenge pour l'AMA. La lutte antidopage fait l'objet de recherches constantes dans le but d'encadrer le plus largement et le plus rapidement possible ces nouvelles dérives. La mise à jour permanente de la liste regroupant les substances et méthodes interdites créée en 2004 est une arme de taille dans cette lutte. L'accréditation de laboratoires couplée à la production de protocoles standardisés de dépistage est également une bonne chose pour l'équité entre les sportifs. Ainsi, des contrôles directs sont mis en place afin de détecter une substance interdite ou son métabolite dans différentes matrices (sang, urine, cheveux) par des techniques analytiques (notamment la LC-MS).

Au fil des ans, les méthodes de détection deviennent toujours plus précises et innovantes, ce qui pousse certains athlètes à être de plus en plus inventifs afin de ne pas être démasqués. Face à cette inventivité, et pour pallier les limites de certaines méthodes de détection, l'AMA a également innové avec l'apparition du passeport biologique de l'athlète. Ce dernier est un formidable outil de suivi indirect permettant de mettre en évidence certains types de dopages qui ne sont pas détectés par les contrôles directs. L'intégration dans ce passeport biologique du suivi de nouveaux biomarqueurs, tels que les miARN, pourrait permettre d'améliorer encore la lutte antidopage dans les prochaines années.

Les changements et les découvertes majeures ayant eu lieu en médecine au cours des deux dernières décennies représentent un défi de taille pour le dépistage antidopage. En effet, les travaux de recherche sur la modification du génome sont de puissants outils pour traiter des maladies jusqu'alors incurables, mais ils sont également des sujets à haut potentiel de dérives, notamment avec le dopage génique. Ce dopage pourrait s'accroître dans les prochaines années. Là aussi le passeport biologique sera un outil intéressant afin de détecter des transgènes générant des substances endogènes indétectables par les méthodes classiques.

Cette « course poursuite » entre les athlètes pratiquant le dopage et les agences anti-dopage n'aura sans doute jamais de fin étant donné le renouvellement constant des techniques de dopage corrélé à l'innovation médicale et pharmaceutique. L'AMA a mis en place, depuis une dizaine d'années, une volonté de collaborer avec les industries biopharmaceutiques dans l'optique de pouvoir avoir une longueur d'avance sur les athlètes usant de dopages. La difficulté lorsque de nouvelles substances arrivent sur le marché est de devoir développer et mettre en place de nouveaux tests antidopage alors que la substance fait déjà potentiellement l'objet de mésusage. L'objectif de ces partenariats est de supprimer cette latence pouvant exister entre la sortie de la substance et la mise au point d'un test, ne laissant ainsi aucune zone grise durant laquelle il est impossible de sanctionner son utilisation abusive (146).

L'un des premiers partenariats, en 2010, avec l'*International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations* (IFPMA) a permis la création d'un livret faisant office de guide pratique pour les industriels souhaitant collaborer avec l'AMA. Ce dernier comporte plusieurs éléments comme une grille de critères pour évaluer le potentiel dopant d'un candidat médicament. Il présente également un protocole de travail pour obtenir une collaboration efficace industrie-AMA tout au long du développement, avec un partage d'informations à visée de développement de test antidopage. Ces dernières sont, entre autres, le mécanisme d'action, la structure, les données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ainsi que les éventuelles méthodes de détection déjà mises en place par l'industriel dans les études précliniques et cliniques (146).

L'AMA a conclu au fil des années des accords avec plusieurs grosses entreprises comme GSK, AstraZeneca, Pfizer ou encore Roche. La dernière collaboration en date est la signature d'une lettre d'intention, en avril 2024, entre l'IFPMA et l'AMA, qui vise à renforcer leur collaboration déjà établie par les accords signés en 2010 et en 2020 (147,148).

Ainsi l'encadrement du dopage a fait l'objet de changements majeurs au cours des cinquante dernières années, et il devra encore se renouveler pour continuer de garantir au mieux l'équité dans le monde du sport.

VIII) Bibliographie

1. Ljungqvist A. Brief History of Anti-Doping. In: Rabin O, Pitsiladis Y, éditeurs. *Medicine and Sport Science* [Internet]. S. Karger AG; 2017 [cité 26 juill 2022]. p. 1-10. Disponible sur: <https://www.karger.com/Article/FullText/460680>
2. DOPER : Etymologie de DOPER [Internet]. [cité 28 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.cnrtl.fr/etymologie/doper>
3. Dopage [Internet]. [cité 21 juill 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/risque-des-medicaments/101-dopage>
4. Article L232-10 - Code du sport - Légifrance [Internet]. [cité 28 juill 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043411420
5. CODE MONDIAL ANTIDOPAGE STANDARD INTERNATIONAL LISTE DES INTERDICTIONS 2024.
6. Müller RK. History of Doping and Doping Control. In: Thieme D, Hemmersbach P, éditeurs. *Doping in Sports: Biochemical Principles, Effects and Analysis* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2010 [cité 19 janv 2023]. p. 1-23. (Handbook of Experimental Pharmacology). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-540-79088-4_1
7. Yesalis CE, Bahrke MS. History of Doping in Sport. 2002;24(1).
8. Holt RIG, Erotokritou-Mulligan I, Sönksen PH. The history of doping and growth hormone abuse in sport. *Growth Horm IGF Res.* 1 août 2009;19(4):320-6.
9. Unal M, Ozer Unal D. Gene Doping in Sports: *Sports Med.* 2004;34(6):357-62.
10. Cantelmo RA, da Silva AP, Mendes-Junior CT, Dorta DJ. Gene doping: Present and future. *Eur J Sport Sci.* 13 sept 2020;20(8):1093-101.
11. Agence mondiale antidopage [Internet]. 2023 [cité 8 mai 2023]. Le symposium sur le dopage génétique de l'AMA appelle à une sensibilisation et une action renforcées face à l'abus potentiel de transfert de gènes dans le sport. Disponible sur: <https://www.wada-ama.org/fr/nouvelles/le-symposium-sur-le-dopage-genetique-de-lama-appelle-une-sensibilisation-et-une-action>
12. 2021 Anti-Doping Testing Figures [Internet]. [cité 22 avr 2023]. Disponible sur: https://www.wada-ama.org/sites/default/files/2023-01/2021_anti-doping_testing_figures_en.pdf

13. Histoire du dopage. 2008;59.
14. Robinson N, Sottas PE, Schumacher YO. The Athlete Biological Passport: How to Personalize Anti-Doping Testing across an Athlete's Career? In: Rabin O, Pitsiladis Y, éditeurs. *Medicine and Sport Science* [Internet]. S. Karger AG; 2017 [cité 4 août 2022]. p. 107-18. Disponible sur: <https://www.karger.com/Article/FullText/460722>
15. Agence mondiale antidopage [Internet]. 2023 [cité 17 juin 2023]. Joignez le mouvement mondial pour le sport sans dopage. Disponible sur: <https://www.wada-ama.org/fr/accueil>
16. AFLD [Internet]. [cité 17 juin 2023]. AFLD - Agence française de lutte contre le dopage. Disponible sur: <https://www.afld.fr/>
17. Agence mondiale antidopage [Internet]. [cité 19 juin 2023]. Liste des interdictions. Disponible sur: <https://www.wada-ama.org/fr/liste-des-interdictions>
18. Liste des interdictions 2023.pdf.
19. CODE MONDIAL ANTIDOPAGE 2021.
20. Gerrard D, Pipe A. Therapeutic Use Exemptions. 2 juin 2017 [cité 12 juin 2023]; Disponible sur: <https://karger.com/books/book/318/chapter/5507012/Therapeutic-Use-Exemptions>
21. Allen H, Backhouse SH, Hull JH, Price OJ. Anti-doping Policy, Therapeutic Use Exemption and Medication Use in Athletes with Asthma: A Narrative Review and Critical Appraisal of Current Regulations. *Sports Med.* 1 mai 2019;49(5):659-68.
22. Melkonian EA, Schury MP. Biochemistry, Anaerobic Glycolysis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 18 août 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546695/>
23. Vernon HJ, Bindoff LA. Mitochondrial ataxias. In: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2018 [cité 18 août 2022]. p. 129-41. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444641892000093>
24. Dragcevic D, Jaksic O. Blood doping — physiological background, substances and techniques used, current and future detection methods. *Sci Sports.* 1 août 2023;38(5):498-509.

25. Gaudard A, Varlet-Marie E, Bressolle F, Audran M. Drugs for Increasing Oxygen Transport and Their Potential Use in Doping: A Review. *Sports Med.* 2003;33(3):187-212.
26. Le dopage sanguin [Internet]. [cité 1 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.lanutrition.fr/le-dopage-sanguin>
27. Evolution actuelle du dopage favorisant le transport de l'oxygène – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps [Internet]. [cité 1 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/evolution-actuelle-du-dopage-favorisant-le-transport-de-loxygene/>
28. Lundby C, Robach P, Saltin B. The evolving science of detection of 'blood doping'. *Br J Pharmacol.* 2012;165(5):1306-15.
29. Atkinson TS, Kahn MJ. Blood doping: Then and now. A narrative review of the history, science and efficacy of blood doping in elite sport. *Blood Rev.* 1 janv 2020;39:100632.
30. Heuberger JAAC, Cohen Tervaert JM, Schepers FML, Vliegthart ADB, Rotmans JJ, Daniels JMA, et al. Erythropoietin doping in cycling: lack of evidence for efficacy and a negative risk-benefit: Erythropoietin doping in cycling. *Br J Clin Pharmacol.* juin 2013;75(6):1406-21.
31. ResearchGate [Internet]. [cité 29 août 2022]. Schematic diagram of the process of erythropoiesis. The various stages... Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Schematic-diagram-of-the-process-of-erythropoiesis-The-various-stages-of-erythroid_fig1_248706471
32. Robinson N. Erythropoietin and blood doping. *Br J Sports Med.* 1 juill 2006;40(Supplement 1):i30-4.
33. Planet-Vie [Internet]. [cité 30 août 2022]. EPO et dopage. Disponible sur: <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/animaux/systeme-cardiovasculaire/epo-et-dopage>
34. La CERA, le dopage à l'EPO haut de gamme – Spe15 [Internet]. 2017 [cité 25 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.spe15.fr/la-cera-le-dopage-a-lepo-haut-de-gamme/>
35. Dimeo P. Why Lance Armstrong? Historical Context and Key Turning Points in the 'Cleaning Up' of Professional Cycling. *Int J Hist Sport.* 24 mai 2014;31(8):951-68.
36. Jelkmann W. Regulation of erythropoietin production. *J Physiol.* 2011;589(6):1251-8.

37. Halvarsson C. Hypoxia inducible factor 1 alpha : dependent and independent regulation of hematopoietic stem cells and leukemia. 14 déc 2018 [cité 31 janv 2023];1643. Disponible sur: <http://urn.kb.se/resolve?urn=urn:nbn:se:liu:diva-152129>
38. Lappin TR, Lee FS. Update on mutations in the HIF: EPO pathway and their role in erythrocytosis. *Blood Rev.* 1 sept 2019;37:100590.
39. Jelkmann W, Lundby C. Blood doping and its detection. *Blood.* 1 sept 2011;118(9):2395-404.
40. Buckley DL, Van Molle I, Gareiss PC, Tae HS, Michel J, Noblin DJ, et al. Targeting the von Hippel–Lindau E3 Ubiquitin Ligase Using Small Molecules To Disrupt the VHL/HIF-1 α Interaction. *J Am Chem Soc.* 14 mars 2012;134(10):4465-8.
41. Yuan Y, Hilliard G, Ferguson T, Millhorn DE. Cobalt Inhibits the Interaction between Hypoxia-inducible Factor- α and von Hippel-Lindau Protein by Direct Binding to Hypoxia-inducible Factor- α *. *J Biol Chem.* 2 mai 2003;278(18):15911-6.
42. Pronina IV, Mochalova ES, Efimova YA, Postnikov PV. Biological functions of cobalt and its toxicology and detection in anti-doping control. *Fine Chem Technol.* 28 sept 2021;16(4):318-36.
43. Résumé des caractéristiques du produit : Evrenzo.
44. Eichner D, Van Wagoner RM, Brenner M, Chou J, Leigh S, Wright LR, et al. Implementation of the prolyl hydroxylase inhibitor Roxadustat (FG-4592) and its main metabolites into routine doping controls. *Drug Test Anal.* 2017;9(11-12):1768-78.
45. CODE MONDIAL ANTIDOPAGE STANDARD INTERNATIONAL LISTE DES INTERDICTIONS 2022.pdf [Internet]. [cité 22 juill 2022]. Disponible sur: https://www.wada-ama.org/sites/default/files/2022-01/2022list_final_fr_0_0.pdf
46. Le salbutamol, une substance à l’usage très encadré. *Le Monde.fr* [Internet]. 13 déc 2017 [cité 16 févr 2023]; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/cyclisme/article/2017/12/13/le-salbutamol-une-substance-a-l-usage-tres-encadre_5228812_1616656.html
47. Sporer BC, Sheel AW, Taunton J, Rupert JL, McKenzie DC. Inhaled Salbutamol and Doping Control: Effects of Dose on Urine Concentrations. *Clin J Sport Med.* mai 2008;18(3):282.

48. Lippi G, Franchini M, Salvagno GL, Guidi GC. Biochemistry, Physiology, and Complications of Blood Doping: Facts and Speculation. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 1 janv 2006;43(4):349-91.
49. wada_healthmedicalresearchcommittee_200609_0.pdf [Internet]. [cité 12 févr 2023]. Disponible sur: https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/wada_healthmedicalresearchcommittee_200609_0.pdf
50. Schiaffino S, Dyar KA, Ciciliot S, Blaauw B, Sandri M. Mechanisms regulating skeletal muscle growth and atrophy. *FEBS J.* 2013;280(17):4294-314.
51. Yoshida T, Delafontaine P. Mechanisms of IGF-1-Mediated Regulation of Skeletal Muscle Hypertrophy and Atrophy. *Cells.* sept 2020;9(9):1970.
52. Sartori R, Romanello V, Sandri M. Mechanisms of muscle atrophy and hypertrophy: implications in health and disease. *Nat Commun.* 12 janv 2021;12(1):330.
53. Bird SR, Goebel C, Burke LM, Greaves RF. Doping in sport and exercise: anabolic, ergogenic, health and clinical issues. *Ann Clin Biochem Int J Lab Med.* mars 2016;53(2):196-221.
54. Dubois V, Laurent M, Boonen S, Vanderschueren D, Claessens F. Androgens and skeletal muscle: cellular and molecular action mechanisms underlying the anabolic actions. *Cell Mol Life Sci.* 1 mai 2012;69(10):1651-67.
55. Franceinfo [Internet]. 2019 [cité 22 mars 2023]. « On nous donnait parfois 20 comprimés » : derrière le mur de Berlin, un programme de dopage d'État des athlètes de RDA. Disponible sur: https://www.francetvinfo.fr/monde/europe/allemande/chute-du-mur-de-berlin/on-nous-donnait-parfois-20-comprimés-derriere-le-mur-de-berlin-un-programme-de-dopage-d-etat-des-athletes-de-rda_3694793.html
56. Kadi F. Cellular and molecular mechanisms responsible for the action of testosterone on human skeletal muscle. A basis for illegal performance enhancement. *Br J Pharmacol.* 2008;154(3):522-8.
57. Eurosport [Internet]. 2020 [cité 22 mars 2023]. Ben Johnson, 9"79 pour le scandale du siècle. Disponible sur: https://www.eurosport.fr/athletisme/les-grands-recits-athletisme/2018/ben-johnson-979-pour-le-scandale-du-siecle_sto7730913/story.shtml
58. Birzniece V. Doping in sport: effects, harm and misconceptions. *Intern Med J.* 2015;45(3):239-48.

59. Parr MK, Schänzer W. Detection of the misuse of steroids in doping control. *J Steroid Biochem Mol Biol.* août 2010;121(3-5):528-37.
60. Measurement and Reporting of Endogenous Anabolic Androgenic Steroid (EAAS) Markers of the Urinary Steroid Profile.
61. Detection of synthetic forms of prohibited substances by GC/C/IRMS.
62. Kumari S, Pal B, Sahu SK, Prabhakar PK, Tewari D. Adverse events of clenbuterol among athletes: a systematic review of case reports and case series. *Int J Legal Med.* 1 juill 2023;137(4):1023-37.
63. La menace du dopage plane sur le monde du judo. *Le Monde.fr* [Internet]. 26 août 2011 [cité 28 mars 2023]; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/sport/article/2011/08/26/la-menace-du-dopage-plane-sur-le-monde-du-judo_1563747_3242.html
64. *www.20minutes.fr* [Internet]. 2010 [cité 28 mars 2023]. Dopage de Contador: Quels sont les effets du clenbutérol? Disponible sur: <https://www.20minutes.fr/sport/603050-20100930-sports-dopage-contador-effets-clenbuterol>
65. Solheim SA, Jessen S, Mørkeberg J, Thevis M, Dehnes Y, Eibye K, et al. Single-dose administration of clenbuterol is detectable in dried blood spots. *Drug Test Anal.* 2020;12(9):1366-72.
66. Schobersberger W, Dünnwald T, Gmeiner G, Blank C. Story behind meldonium—from pharmacology to performance enhancement: a narrative review. *Br J Sports Med.* 1 janv 2017;51(1):22-5.
67. Dopage : Maria Sharapova, dernière « victime » de l'épidémie de meldonium. *Le Monde.fr* [Internet]. 8 mars 2016 [cité 3 avr 2023]; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/tennis/article/2016/03/08/dopage-maria-sharapova-derniere-victime-de-l-epidemie-de-meldonium_4878436_1616659.html
68. Berlato DG, Bairros AV de. Meldonium: Pharmacological, toxicological, and analytical aspects. *Toxicol Res Appl.* 1 janv 2020;4:239784732091514.
69. Yongseok K, Dawon J, Hophil M, Changmin S, Ju-hyung P, Junghyun S, et al. Method for Screening and Confirming Meldonium in Human Urine by High- Resolution Mass Spectrometry and Identification of Endogenous Interferences for Anti-Doping Testing. *Mass Spectrom Lett.* 1 juin 2017;8(2):39-43.

70. Favretto D, Snenghi R, Pertile R, El Mazloun R, Tucci M, Visentin S, et al. Hair analysis to discriminate voluntary doping vs inadvertent ingestion of the aromatase inhibitor letrozole. *Drug Test Anal.* 2019;11(6):762-71.
71. Ivanova S, Ivanov K, Petkova E, Gueorguiev S, Kiradzhyska D. Methods for detection of the misuse of “anti-oestrogens and aromatase inhibitors” in sport. *Biomed Res.* 1 sept 2017;28:7157-66.
72. Barghi TS, Tavana MM, Amini E. Medical Treatment in Men with Infertility Can Be Misinterpreted as Doping Practice: A Case of Unintentional World Anti-doping Agency (WADA) Code Violation. *Asian J Sports Med* [Internet]. 2022 [cité 24 mars 2024];13(4). Disponible sur: <https://brieflands.com/articles/asjasm-121004#abstract>
73. Résumé des caractéristiques du produit - CLOMID 50 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 24 mars 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65338028&typedoc=R>
74. Miller GD, Moore C, Nair V, Hill B, Willick SE, Rogol AD, et al. Hypothalamic-Pituitary-Testicular Axis Effects and Urinary Detection Following Clomiphene Administration in Males. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 mars 2019;104(3):906-14.
75. Sonksen P, Holt R, Erotokritou-Mulligan I. Growth hormone doping: a review. *Open Access J Sports Med.* juill 2011;99.
76. Association P. Wayne Odesnik given 15-year doping ban and blast from Andy Murray. *The Guardian* [Internet]. 18 mars 2015 [cité 25 avr 2023]; Disponible sur: <https://www.theguardian.com/sport/2015/mar/18/wayne-odesnick-tennis-doping-ban-andy-murray-tweet>
77. Baumann GP. Growth Hormone Doping in Sports: A Critical Review of Use and Detection Strategies. *Endocr Rev.* 1 avr 2012;33(2):155-86.
78. Equey T, Pastor A, de la Torre Fornell R, Thomas A, Giraud S, Thevis M, et al. Application of the Athlete Biological Passport Approach to the Detection of Growth Hormone Doping. *J Clin Endocrinol Metab.* 17 févr 2022;107(3):649-59.
79. HUMAN GROWTH HORMONE (hGH) ISOFORM DIFFERENTIAL IMMUNOASSAYS FOR DOPING CONTROL ANALYSES [Internet]. [cité 22 avr 2023]. Disponible sur: https://www.wada-ama.org/sites/default/files/2022-01/td2021gh_final_eng_0.pdf

80. Holt RIG, Ho KKY. The Use and Abuse of Growth Hormone in Sports. *Endocr Rev.* 1 août 2019;40(4):1163-85.
81. Human Growth Hormone (hGH) Biomarkers Test [Internet]. [cité 22 avr 2023]. Disponible sur: https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/wada_guidelines_hgh_biomarkers_test_v3_jan_2021_eng.pdf
82. Duclos M. Glucocorticoids: A Doping Agent? *Endocrinol Metab Clin.* 1 mars 2010;39(1):107-26.
83. Ventura R, Daley-Yates P, Mazzoni I, Collomp K, Saugy M, Buttgerit F, et al. A novel approach to improve detection of glucocorticoid doping in sport with new guidance for physicians prescribing for athletes. *Br J Sports Med.* juin 2021;55(11):631-42.
84. Mazzarino M, Turi S, Botrè F. A screening method for the detection of synthetic glucocorticosteroids in human urine by liquid chromatography–mass spectrometry based on class-characteristic fragmentation pathways. *Anal Bioanal Chem.* 1 mars 2008;390(5):1389-402.
85. Barakat A. Revisiting Tramadol: A Multi-Modal Agent for Pain Management. *CNS Drugs.* 1 mai 2019;33(5):481-501.
86. Nakhaee S, Hoyte C, Dart RC, Askari M, Lamarine RJ, Mehrpour O. A review on tramadol toxicity: mechanism of action, clinical presentation, and treatment. *Forensic Toxicol.* juill 2021;39(2):293-310.
87. Agence mondiale antidopage [Internet]. 2024 [cité 9 févr 2024]. La Liste des interdictions 2024 de l'AMA entre en vigueur. Disponible sur: <https://www.wada-ama.org/fr/nouvelles/la-liste-des-interdictions-2024-de-lama-entre-en-vigueur>
88. WADA Technical Letter – TL25 Tramadol.
89. MINIMUM CRITERIA FOR CHROMATOGRAPHIC-MASS SPECTROMETRIC CONFIRMATION OF THE IDENTITY OF ANALYTES FOR DOPING CONTROL PURPOSES.
90. Salamin O, Garcia A, González-Ruiz V, Rossi F, Bigard X, Déglon J, et al. Is pain temporary and glory forever? Detection of tramadol using dried blood spot in cycling competitions. *Drug Test Anal.* 2020;12(11-12):1649-57.

91. Thevis M, Sigmund G, Geyer H, Schänzer W. Stimulants and Doping in Sport. *Endocrinol Metab Clin*. 1 mars 2010;39(1):89-105.
92. Heal DJ, Smith SL, Gosden J, Nutt DJ. Amphetamine, past and present – a pharmacological and clinical perspective. *J Psychopharmacol (Oxf)*. 1 juin 2013;27(6):479-96.
93. Le rapport des experts confirme que Tom Simpson s'était dopé " La dose d'amphétamine absorbée par le coureur a pu l'entraîner à dépasser la limite de ses forces ". *Le Monde.fr* [Internet]. 5 août 1967 [cité 1 mai 2024]; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/archives/article/1967/08/05/le-rapport-des-experts-confirme-que-tom-simpson-s-etait-dope-la-dose-d-amphetamine-absorbee-par-le-coureur-a-pu-l-entraîner-a-dépasser-la-limite-de-ses-forces_3110803_1819218.html
94. Cadwallader AB, De La Torre X, Tieri A, Botrè F. The abuse of diuretics as performance-enhancing drugs and masking agents in sport doping: pharmacology, toxicology and analysis. *Br J Pharmacol*. 2010;161(1):1-16.
95. Vassiliev banned two years for doping. *CBC Sports* [Internet]. 7 févr 2001 [cité 8 mai 2024]; Disponible sur: <https://www.cbc.ca/sports/vassiliev-banned-two-years-for-doping-1.280207>
96. WADA TECHNICAL LETTER - MINIMUM REPORTING LEVEL FOR CERTAIN DIURETICS THAT ARE KNOWN CONTAMINANTS OF PHARMACEUTICAL PRODUCTS [Internet]. [cité 7 mai 2024]. Disponible sur: https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/tl24_diuretics_eng_2021_0.pdf
97. Helmlin HJ, Mürner A, Steiner S, Kamber M, Weber C, Geyer H, et al. Detection of the diuretic hydrochlorothiazide in a doping control urine sample as the result of a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) tablet contamination. *Forensic Sci Int*. 1 oct 2016;267:166-72.
98. WADA technical document TD2022DL Decision limits for the confirmatory quantification of exogenous threshold substances by chromatography-based analytical methods.pdf.
99. Amendola L, Molaioni F, Botrè F. Detection of beta-blockers in human urine by GC-MS-MS-EI: perspectives for the antidoping control. *J Pharm Biomed Anal*. 1 août 2000;23(1):211-21.
100. Résumé des caractéristiques du produit - BISOPROLOL ACCORD HEALTHCARE 10 mg, comprimé pelliculé sécable - Base de données publique des

médicaments [Internet]. [cité 17 mai 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61859603&typedoc=R>

101. à 06h33 PL 15 août 2008. leparisien.fr. 2008 [cité 17 mai 2024]. Dopage: un double médaillé nord-coréen positif. Disponible sur: <https://www.leparisien.fr/sports/JO/dopage-un-double-medaille-nord-coreen-positif-15-08-2008-146682.php>

102. Campos DR, Yonamine M, de Moraes Moreau RL. Marijuana as Doping in Sports. *Sports Med.* 1 mai 2003;33(6):395-9.

103. Huestis MA, Mazzoni I, Rabin O. Cannabis in Sport. *Sports Med.* 1 nov 2011;41(11):949-66.

104. AFP. Ouest-France.fr. 2021 [cité 18 mai 2024]. Dopage. Athlétisme : Sha'Carri Richardson avoue avoir consommé du cannabis, pas de 100 m aux JO. Disponible sur: <https://www.ouest-france.fr/sport/dopage/dopage-athletisme-sha-carri-richardson-avoue-avoir-consomme-du-cannabis-pas-de-100-m-aux-jo-85b857cc-db3e-11eb-8d73-e9936afc53a2>

105. World Anti Doping Agency [Internet]. 2022 [cité 3 sept 2024]. WADA Executive Committee approves 2023 Prohibited List. Disponible sur: <https://www.wada-ama.org/en/news/wada-executive-committee-approves-2023-prohibited-list>

106. Mallick M, Camacho CB, Daher J, El Khoury D. Dietary Supplements: A Gateway to Doping? *Nutrients.* janv 2023;15(4):881.

107. Martínez-Sanz JM, Sospedra I, Ortiz CM, Baladía E, Gil-Izquierdo A, Ortiz-Moncada R. Intended or Unintended Doping? A Review of the Presence of Doping Substances in Dietary Supplements Used in Sports. *Nutrients.* oct 2017;9(10):1093.

108. Kozuharov VR, Ivanov K, Ivanova S. Dietary Supplements as Source of Unintentional Doping. *BioMed Res Int.* 22 avr 2022;2022:e8387271.

109. Ministère de l'Agriculture et de la Souveraineté alimentaire [Internet]. [cité 30 avr 2024]. Qu'est ce qu'un complément alimentaire ? Disponible sur: <https://agriculture.gouv.fr/quest-ce-quun-complement-alimentaire>

110. Compléments alimentaires - Présentation générale [Internet]. [cité 30 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/s%C3%A9curit%C3%A9/produits-alimentaires/complements-alimentaires>

111. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2019 [cité 30 avr 2024]. Les compléments alimentaires, nécessité d'une consommation éclairée. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-compl%C3%A9ments-alimentaires-n%C3%A9cessit%C3%A9-d'une-consommation-%C3%A9clair%C3%A9e>
112. L'Équipe [Internet]. [cité 30 avr 2024]. Paul Pogba suspendu quatre ans après son contrôle positif à la testostérone. Disponible sur: <https://www.lequipe.fr/Football/Actualites/Paul-pogba-suspendu-quatre-ans-apres-son-controle-positif-a-la-testosterone/1451629>
113. Franceinfo [Internet]. 2024 [cité 30 avr 2024]. Dopage : compléments alimentaires contaminés, l'épineuse ligne de défense des athlètes. Disponible sur: https://www.francetvinfo.fr/sports/dopage/dopage-complements-alimentaires-contamines-l-epineuse-ligne-de-defense-des-athletes_6478526.html
114. Athlétisme : le sprinteur français Mouhamadou Fall, suspendu neuf mois, ne participera pas aux Jeux olympiques de Paris. Le Monde.fr [Internet]. 29 avr 2024 [cité 1 mai 2024]; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/sport/article/2024/04/29/athletisme-le-sprinteur-francais-mouhamadou-fall-suspendu-neuf-mois-ne-participera-pas-aux-jeux-olympiques-de-paris_6230661_3242.html
115. López S, Meirelles J, Rayol V, Poralla G, Woldmar N, Fadel B, et al. Gene doping and genomic science in sports: where are we? *Bioanalysis*. juin 2020;12(11):801-11.
116. Le déroulement d'un contrôle antidopage [Internet]. Sportifs. [cité 28 juill 2022]. Disponible sur: <https://sportifs.afld.fr/le-deroulement-dun-controle-antidopage/>
117. International Standard for Testing and Investigations (ISTI).
118. International standard laboratories WADA.
119. World Anti-Doping Agency - The Doping Control Process for Athletes [Internet]. 2009 [cité 2 août 2022]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=sWhudwnE3Fg>
120. Audran M, Varlet-Marie E. Intérêt du prélèvement sanguin dans le contrôle antidopage. *Sci Sports*. 1 août 2005;20(4):213-4.
121. Perishable. Dried Blood Spot (DBS) Testing – Athlete Q & A | U.S. Anti-Doping Agency (USADA) [Internet]. 2018 [cité 31 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.usada.org/spirit-of-sport/science/dried-blood-spot-dbs-testing-athlete-q-a/>

122. DRIED BLOOD SPOTS (DBS) FOR DOPING CONTROL Requirements and Procedures for Analytical Testing and Storage.
123. Thieme D. Potential and limitations of alternative specimens in doping control. *Bioanalysis*. juill 2012;4(13):1613-22.
124. Alvarez JC, Etting I, Juillard L, Massy Z, larabi IA. First detection/quantification of roxadustat in hair with a new liquid chromatography with tandem mass spectrometry method: Application to a treated patient. *Clin Chim Acta*. 1 juin 2023;546:117395.
125. Wiedfeld C, Skopp G, Thieme D, Musshoff F. Application of single hair analysis in a doping case involving amphetamine. *Drug Test Anal*. 2022;14(4):781-4.
126. Gheddar L, Ameline A, Arbouche N, Blanchot A, Raul JS, Kintz P. Testing for clomiphene in keratinous matrices using LC–MS/MS in doping purpose: Is a single intake of clomiphene detectable in hair and nail clippings? *J Pharm Biomed Anal*. 15 févr 2024;239:115888.
127. Strano-Rossi S, Colamonici C, Botrè F. Parallel analysis of stimulants in saliva and urine by gas chromatography/mass spectrometry: Perspectives for “in competition” anti-doping analysis. *Anal Chim Acta*. janv 2008;606(2):217-22.
128. Gröschl M. Current Status of Salivary Hormone Analysis. *Clin Chem*. 1 nov 2008;54(11):1759-69.
129. Awad H, Khamis MM, El-Aneed A. Mass Spectrometry, Review of the Basics: Ionization. *Appl Spectrosc Rev*. 7 févr 2015;50(2):158-75.
130. Spectrométrie de masse Principes de base Théorie [Internet]. [cité 29 juin 2024]. Disponible sur: https://www.agilent.com/cs/library/slidepresentation/public/5991-5857_Agilent_MS_Theory_FR.pdf
131. Peters RJB, Stolker AAM, Mol JGJ, Lommen A, Lyris E, Angelis Y, et al. Screening in veterinary drug analysis and sports doping control based on full-scan, accurate-mass spectrometry. *TrAC Trends Anal Chem*. 1 déc 2010;29(11):1250-68.
132. Ojanperä I, Kolmonen M, Pelander A. Current use of high-resolution mass spectrometry in drug screening relevant to clinical and forensic toxicology and doping control. *Anal Bioanal Chem*. 1 mai 2012;403(5):1203-20.

133. Agence mondiale antidopage [Internet]. [cité 28 juill 2022]. Passeport biologique de l'Athlète. Disponible sur: <https://www.wada-ama.org/fr/passeport-biologique-de-lathlete>
134. Zorzoli M, Rossi F. Implementation of the biological passport: The experience of the International Cycling Union. *Drug Test Anal.* nov 2010;2(11-12):542-7.
135. Schumacher YO, Saugy M, Pottgiesser T, Robinson N. Detection of EPO doping and blood doping: the haematological module of the Athlete Biological Passport: The haematological module of the Athlete Biological Passport. *Drug Test Anal.* nov 2012;4(11):846-53.
136. Saugy M, Lundby C, Robinson N. Monitoring of biological markers indicative of doping: the athlete biological passport. *Br J Sports Med.* mai 2014;48(10):827-32.
137. Athlete Biological Passport Operating Guidelines [Internet]. [cité 3 août 2022]. Disponible sur: https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/guidelines_abp_v8_final.pdf
138. Sottas PE, Robinson N, Rabin O, Saugy M. The Athlete Biological Passport. *Clin Chem.* 1 juill 2011;57(7):969-76.
139. Mahendru D, Kumaravel J, Mahalmani VM, Medhi B. Athlete Biological Passport: Need and Challenges. *Indian J Orthop.* mai 2020;54(3):264-70.
140. Sottas PE, Robinson N, Giraud S, Taroni F, Kamber M, Mangin P, et al. Statistical Classification of Abnormal Blood Profiles in Athletes. *Int J Biostat* [Internet]. 20 janv 2006 [cité 3 août 2022];2(1). Disponible sur: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.2202/1557-4679.1011/html>
141. Catlin DH, Hatton CK, Starcevic SH. Issues in detecting abuse of xenobiotic anabolic steroids and testosterone by analysis of athletes' urine. *Clin Chem.* 1 juill 1997;43(7):1280-8.
142. Piper T, Geyer H, Haenelt N, Huelsemann F, Schaenzer W, Thevis M. Current Insights into the Steroidal Module of the Athlete Biological Passport. *Int J Sports Med.* sept 2021;42(10):863-78.
143. Prakash A, Kumaravel J, Mahendru D, Mahalmani VM, Sarma P, Medhi B. Athlete Biological Passport: Practical Application in Sports. *J Postgrad Med Educ Res.* 25 janv 2021;54(4):227-30.

144. Lombardi G, Perego S, Sansoni V, Banfi G. Circulating miRNA as fine regulators of the physiological responses to physical activity: Pre-analytical warnings for a novel class of biomarkers. *Clin Biochem.* 1 déc 2016;49(18):1331-9.
145. Leuenberger N, Robinson N, Saugy M. Circulating miRNAs: a new generation of anti-doping biomarkers. *Anal Bioanal Chem.* 1 déc 2013;405(30):9617-23.
146. Points to consider : Identification of compounds with potential for doping abuse and sharing of information with WADA.
147. Agence mondiale antidopage [Internet]. 2024 [cité 4 août 2024]. L'AMA et la FIIM renforcent leur collaboration pour protéger le sport propre. Disponible sur: <https://www.wada-ama.org/fr/nouvelles/lama-et-la-fiim-renforcent-leur-collaboration-pour-proteger-le-sport-propre>
148. Agence mondiale antidopage [Internet]. 2024 [cité 4 août 2024]. L'AMA et la société pharmaceutique Shionogi signent un accord officialisant leur collaboration pour protéger le sport propre. Disponible sur: <https://www.wada-ama.org/fr/nouvelles/lama-et-la-societe-pharmaceutique-shionogi-signent-un-accord-officialisant-leur>

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2023/2024

Nom : Gomez

Prénom : Vincent

Titre de la thèse :

État des lieux de l'utilisation de substances dopantes dans le milieu du sport : nouvelles méthodes de détection et mesures de lutte antidopage.

Mots-clés : Dopage ; sport ; législation antidopage ; toxicologie ; substances dopantes ; analytique

Résumé : Le dopage est une pratique très ancienne qui a évolué au fil du temps. Celle-ci est devenue si sophistiquée qu'elle requiert un encadrement adapté, avec l'Agence mondiale antidopage, et une innovation permanente des méthodes de détection. Il existe des moyens de détection directe sur le sang et les urines pour identifier des produits et leurs métabolites. De nouvelles matrices comme la salive et les cheveux font l'objet d'études. L'introduction du concept de dépistage indirect a été une grande avancée dans la détection de produits qui étaient jusqu'alors impossibles à identifier par les méthodes directes. Le passeport biologique, mis en place dans sa première version en 2008, permet un suivi personnalisé et plus sensible. Le dosage des micro-ARN, encore à l'étude, fait également partie du dépistage indirect et pourrait représenter un outil prometteur à l'avenir. Le dopage génique pourrait s'accroître dans les prochaines années. Là aussi, le passeport biologique sera un outil intéressant afin de détecter des transgènes générant des substances endogènes indétectables par les méthodes classiques.

Membres du jury :

Président : Madame Julie Dumont

Professeure des Universités, Biologie cellulaire

Faculté de Pharmacie de l'Université de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Monsieur Sébastien Anthérieu

Maîtres de conférences des universités, toxicologie et santé publique

Faculté de Pharmacie de l'Université de Lille

Assesseur : Monsieur Nicolas Beauval

Pharmacien biologiste – Praticien hospitalier

Laboratoire de toxicologie et génopathies, CHU de Lille