



DU Addictologie 2017

Le Dopage et les conduites dopantes

Antenne Médicale de Prévention du Dopage et
Conduites Dopantes
Centre Pierre-Dumas



Dr. Ana Senard-Ojero

Le Dopage

Introduction au dopage

- « Etat des lieux »

Définitions

- Dopage
- Conduite dopante

Sport/Dopage/Addiction

Conduite à tenir face au dopage et conduites dopantes

La gloire, L'argent ...

le Dilemme de Goldman

- **1982**, Bob Goldman chercheur
- Interrogation de 198 athlètes d'élites
 - Attitude si on leur proposait un produit qui leur garantirait le succès en sport
 - Contrepartie : décès dans les 5 ans
- **52 % (103/198) ont répondu qu'ils prendraient la substance**

2009 : même question chez 250 australiens non athlètes

- 2 réponses positives

Le scandale....

- **1998 : Affaire Festina**

Le 8 juillet 1998, **Tour de France**

Willy Voet, soigneur de l'équipe Festina se fait contrôler au volant d'une voiture de l'équipe à la frontière franco-belge

- hormones de croissance(82 solutions)

- EPO (235 ampoules)

- amphetamines (120 capsules)

- testosterone (60 flacons)

1ere fois → équipe Festina exclue du Tour

dopage organisé et médicalisé au sein de cette équipe

Les sportifs et Les substances...

1970-1990 Dopage d'état Ex-RDA

- Heidi Krieger, **1986**
championne d'Europe du lancer du poids est devenue...
... Andreas, entrepreneur en **2008**
- Entre 1970 et la chute du mur (le 9 novembre 1989)
l'Etat est-allemand souhaite affirmer son pouvoir politique en obtenant des résultats sur le terrain sportif. **MEDECINS ????**
- Un dopage étatique est alors mis en place : **10.000 athlètes**, qui paient encore les conséquences de cette application radicale de la devise de l'olympisme « **Plus haut, plus vite, plus fort** »
- Werner Franke, un ancien cycliste, éminent biologiste du centre d'oncologie de Heidelberg : « **La particularité de l'ex-RDA a été de construire une organisation gouvernementale tentaculaire impliquant des centaines de médecins et de scientifiques dans un programme gigantesque d'expérimentations génétiques qui rappelle le nazisme.** »

2012

« l'art » de tricher »

Un contrôle antidopage positif = dopage

Un contrôle antidopage négatif = non dopage ??????

2013

- Ré-analyse en 2013 des échantillons d'urine des JO Turin 2006:
 - plusieurs centaines de cas positifs aux **stéroïdes androgènes anabolisants**
 - » Oral-Turinabol (ex RDA)
 - » stanozolol
 - Ces échantillons avaient été négatifs en 2012

2013

- **Michael Rasmussen**

- « J'avais entendu des rumeurs qui évoquaient un dopage par *de l'hémoglobine synthétique* chez Telekom. Je n'ai jamais su si c'était vrai, mais les résultats étaient probants. J'ai découvert l'existence d'une hémoglobine synthétique pour chiens dont la composition était parfaitement similaire à celle administrée aux humains »

- « J'allais tout de même m'injecter du sang artificiel dans les veines... Je me suis injecté cinq gouttes et j'ai attendu trente secondes pour voir si je tenais le choc »

2013

- Alberto Beltrán Niño
 - Arrêté, aéroport de Madrid lors de l'opération Skype de la Guardia Civil
 - **AICAR et TB 500**
- Miguel Ubeto, Maron Perez, Valery Kaykov contrôlés positif
 - **GW1516**

2014

« Le crime organisé contrôle au moins 25% du sport mondial »

- EURONEWS. 07/10 /2014
- déclaration choc du patron de l'Agence mondiale antidopage. David Howman
“L'AMA dit-il devrait faire partie d'une organisation qui lutterait pour l'intégrité du sport (...) La plus grande menace pour le sport est le crime organisé. Il ne faut pas la réduire aux paris ou à la corruption, je parle de crime organisé. Et je pense que maintenant, le crime organisé contrôle au moins 25% du sport mondial d'une manière ou d'une autre. Ces gars-là qui distribuent des médicaments, des stéroïdes, de l'hormone de croissance et de l'EPO, sont les mêmes personnes qui corrompent les gens, les mêmes qui sont à l'origine de matches arrangés”.
- David Howman explique que cette infiltration du sport par le crime organisé, qu'il tient “de source juridique”, avait lieu essentiellement en dehors du secteur professionnel. Il parle d'une guerre financière qu'il faut mener.

2014

- **Dopage au Xenon**

- **La société SAF « ATOM-MED CENTER »**

- créée en 2002, propriétaire des technologies médicales xénon en thérapie et en addictologie.
 - le fabricant de xénon médical sous la marque "MEDKSENON »
 - Depuis 2003 travaille constamment avec les fédérations sportives de la Russie dans la préparation et la participation des athlètes dans les compétitions internationales
 - La société est un membre du Congrès International des industriels et des entrepreneurs (ILAC) et la Chambre de commerce de Moscou depuis 2010



- **70% des sportifs russes médaillés lors des JO d'Athènes et de Turin auraient été « traités » au gaz xénon**

- Un document de référence 2010 publié par l'Institut National de Recherche du Ministère de la Défense Russe conseille sur la façon d'utiliser le gaz
 - Le manuel recommande un mélange 50:50 de xénon et de l'oxygène, par inhalation pendant quelques minutes, de préférence avant d'aller au lit.
 - L'action continue pendant 48 à 72 heures, il doit être répété tous les jours
 - Augmentation du niveau de performance et réduction du stress sur 97% des sujets traités**Aucun effet secondaire, ni aucune intolérance constatée**

Ne peut pas être considéré comme dopant puisqu'en plus il ne figure pas sur la liste de l'Agence mondiale antidopage (AMA) !!! En 2014 !!!!

2014

- Cependant, ce gaz rare, en agissant selon un mécanisme similaire à celui des chambres d'altitude (hypoxique), exposant le sujet à un apport réduit en oxygène provoquant par réaction la stimulation de la sécrétion d'EPO endogène, s'avère difficile à interdire alors que l'on autorise les chambres hypoxiques.
 - présente un **avantage non négligeable par rapport à la chambre d'altitude** :
 - **Utilisation beaucoup moins contraignante**
 - Quelques minutes au coucher trois fois par semaine contre huit heures de sommeil en chambre hypoxique pendant une quinzaine de jours
- Les effets du xénon sur la production d'EPO sont selon Le Dr. Mario Thévis (Centre pour la recherche préventive du dopage, Université allemande du sport, Cologne)
 - chez les animaux avec **une augmentation de 160% de la production d'EPO en 24h.** Selon son opinion, ces résultats pourraient être superposables à l'homme
- **Sur la Liste des Substances-Méthodes interdites 2015**

2015 le dopage s'écrit : Допинг

- Chaîne de télévision allemande ARD en décembre 2014, puis en août 2015, avec des témoignages d'anciens dopés russes devenus lanceurs d'alertes. Rapidement, l'agence mondiale antidopage (AMA) a mis sur pied sa commission indépendante pour enquêter sur ces allégations.
- Le rapport de la Commission de l'Agence mondiale antidopage (AMA) de 335 pages
 - **confirme l'existence d'un dopage organisé au sein de l'athlétisme russe :**
 - *«un haut niveau de collusion parmi les athlètes, les entraîneurs, les médecins, les officiels et les agences sportives pour fournir de façon systématique aux athlètes russes des produits dopants afin d'atteindre le principal objectif de l'Etat : produire des vainqueurs.»*
 - **L'AMA réclame:**
 - **la suspension à vie d'un docteur, de quatre entraîneurs et de cinq athlètes russes, dont la championne olympique en titre du 800m, Mariya Savinova.**
 - Elle souhaite également **le retrait de l'accréditation du laboratoire antidopage de Moscou**, qui a détruit 1417 échantillons.
 - L'agence précise que ce **dopage organisé concerne d'autres pays et d'autres sports**, qui échappent au domaine de compétence de ce rapport. Elle préconise la suspension de la Russie de toute compétition en athlétisme, dont les JO 2016, en raison de cas de dopage qui n'auraient *«pas pu exister»* sans l'assentiment du gouvernement
- Signe de l'ampleur du scandale, **Interpol**
 - [a annoncé qu'il allait coordonner une enquête mondiale sur le dopage, pilotée par la France et le magistrat Renaud van Ruymbeke. Une opération au nom évocateur: Augias, comme les écuries qu'avait nettoyées Hercule dans la mythologie](#)

2016

- **Dopage : qu'est-ce que ce meldonium qui disqualifie Maria Sharapova ?**
- **Meldonium / Mildronate**
 - Le meldonium est en effet prescrit dans la prévention de maladies cardiaques chez les sujets à risque ou dans les suites d'un infarctus du myocarde.
 - En atténuant le dépôt de résidus toxiques dans le muscle cardiaque, il permet d'accroître l'apport en oxygène aux cellules.
 - Un phénomène qui contribue en théorie à améliorer l'endurance et la récupération après l'effort, et qui donc, intéresse les sportifs.
 - Développé en Lettonie dans les années 1970
 - Une étude menée en 2015 par l'Institut de biochimie et le Centre de recherche préventive sur le dopage de Cologne avait retrouvé du meldonium dans 2,2 % des 8.320 échantillons urinaires prélevés lors de contrôles antidopage chez des sportifs professionnels.
 - **490 athlètes** engagés aux premiers Jeux européens de Bakou l'année dernière, dont 13 médaillés, auraient consommé du meldonium.
 - **Des échantillons positifs, où les sports de force étaient surreprésentés (67 %), devant les sports d'endurance (25 %)**
 - Se trouve sur la liste des substances interdites de 2016 dans **le groupe S4 : modulateurs métaboliques qui interviennent dans l'énergie musculaire**
 - **Affaire Sharapova: les ventes du meldonium «multipliées par 100» !!!!!!!!!!!!!**

2016

Dopage dans le rugby: le Catalan Anthony Martrette brise le tabou

- *« Ce sont des joueurs, à l'intérieur de l'équipe, puis même des préparateurs physiques, qui proposent en disant : 'En prenant ce type de produits, tu retrouveras plus vite le terrain, tu seras plus performant et on pourra même mettre à profit ce temps de repos pour passer un cap au niveau physique"', explique le joueur.*
- *« C'est très fréquent »*
- *« Des produits à base de testostérone. J'ai pris 10 à 15 kilos. Ces produits ont une influence sur l'humeur et l'agressivité ».*

2017

les corticoïdes !

S9 GLUCOCORTICOÏDES

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

- Intra-articulaire, péri-articulaire, péri-tendineuse, péri-durale, intradermique
- **Inhalation, nasales**
- auriculaires, buccales, dermatologiques, gingivales, ophtalmologiques, et péri-anales

PAS INTERDITES

Mais comment connaître la voie d'administration lors d'un contrôle positif aux corticoïdes ???

Dopage : la révolte des biathlètes continue

2017

Par Pierre Carrey(<http://www.liberation.fr/auteur/3348-pierre-carrey>) —
22 janvier 2017 à 15:07



Le Français Martin Fourcade (à droite) et le Russe Anton Shipulin (à gauche) à Anterselva (Antholz), en Italie, ce dimanche. Photo Vincenzo Pinto. AFP

- Rapport McLaren par l'Agence mondiale antidopage (AMA): **dopage d'Etat institutionnalisé en Russie**
- **Le biathlon : 31 membres russes** accusés de dopage. 2 seulement ont été condamnés à ce jour
- Martin Fourcade, Erik Lesser: exigent des sanctions antidopage plus fermes...jusqu'à 8 ans de suspension
- Laura Dahlmeier
 - « montrer au monde que nous sommes en faveur d'un sport propre et que l'IBU est totalement avec nous »

Près de 170 athlètes laissent entendre qu'ils pourraient imposer un boycott général !!!!!!!!!

Pourquoi le dopage est-il dangereux ?

- détourner des médicaments à usage humain ou vétérinaire
- l'utilisation de **nombreuses substances en cours d'essai clinique**
- création de médicaments uniquement destinés à **échapper au contrôle antidopage**
- Sportifs utilisant des substances interdites:
 - Pas toujours suivis par un médecin
 - Prennent souvent **des surdosages**
 - Utilisent des substances en combinaison
- Internet:
 - facilité d'accès**
 - toxicité encore mal connue,**
 - qualité est douteuse**
 - et dont certains n'ont encore jamais été testés chez l'homme représente un **véritable enjeu de santé publique.**

Nouvelles substances et méthodes dopage

DOPAGE GENETIQUE

- **GW501615 (GlaxoSmithKline)**

- **agoniste du récepteur activé par les proliférateurs des peroxyosomes (PPARs)**

- ✓ agoniste des **PPAR δ**

- ✓ **régulent la transcription des gènes en ARN messenger** puis

- en protéines impliquées dans le transport du glucose et des acides gras au niveau du tissu adipeux, des muscles et du foie

- ↑ la captation du glucose par le muscle, et facilitent la mobilisation des graisses de réserve,

- **soutenant ainsi l'effort en endurance**

- **Indications thérapeutiques**

- **obésité, diabète, hypercholestérolémie**

- laboratoire GlaxosmithKline

- **Arrêt des essais de phase 1 sur des rats**

- **Effets Indesirables graves :**

- **tumeurs malignes foie, thyroïde, langue, estomac, testicules....**

- **Surmortalité**

Nouvelles substances et méthodes dopage

DOPAGE GENETIQUE

- **Globules rouges- Epo**

- **Introduction du gène** codant pour l'Epo dans les muscles squelettiques au moyen des plasmides ou des différents **vecteurs viraux**
- **Capsules implantables** contenant des cellules exprimant le gène de l'Epo
- **Repoxygen° (2002)**
 - Vecteur délivrant le gène de l'Epo
 - sous le contrôle d'un élément (« Hypoxia Responsive Element ») sensible à la pression partielle d'O₂
 - Traitement de l'anémie sévère
 - Abandon projet en 2007: trop couteux **et trop des GR!**

Affaire dopage:

2006 : lors du procès ex entraîneur allemand Thomas Springstein

– Inhibiteurs de la myostatine

- additionner un nouveau gène codant pour une protéine d'intérêt comme la follistatine directement dans l'ADN du sportif
- provoquer la production directement par l'organisme des inhibiteurs de myostatine ou de synthétiser une myostatine inactive.

Création d'une super-souris transgénique

- « Overexpression of the cytosolic form of phosphoenolpyruvate carboxykinase (GTP) in skeletal muscle repatterns energy metabolism in the mouse ». Hakimi P, Yang J and all.
 - J Biol Chem. 2007 Nov 9;282(45):32844-55. Epub 2007 Aug 23
- un gène chimère dans laquelle l'ADNc pour la phosphoénolpyruvate carboxykinase (GTP) (PEPCK-C) a été lié au promoteur du gène d'actine α -squelettique, exprime PEPCK-C dans les muscles squelettiques (1-3 unités / g)
- Sur un tapis de souris, souris ^{mus} PEPCK-C couru jusqu'à 6 km à une vitesse de 20 m / min, tandis que les contrôles ont cessé à 0.2 km
 - VO_{2max} : 156 ± 8.0 ml/kg/min
 - Se nourrissent 60 % de plus
 - Ont 10% de tissu adipeux en moins
 - Augmentation du nombre de mitochondries
 - Plus grande longévité

Nul n'est censé ignorer la loi !

*Le sportif doit s'assurer que
tout médicament, supplément,
préparation en vente libre ou
toute autre substance qu'il
utilise ne contient aucune
substance interdite !*

Définition du dopage

Dopage si...

- « *Tout **sportif** (qu'il soit licencié ou non) participant à une compétition nationale, régionale ou départementale, organisée ou autorisée par une fédération ou encore à un entraînement préparant une compétition, **peut-être contrôlé*** », précise le site du ministère de la Santé
- Par exemple, un **coureur** à pied amateur, non licencié peut être contrôlé sitôt la ligne d'arrivée du Marathon de Paris franchie. Même s'il s'agit de sa première course !

Définition actuelle du dopage

- **Violation des règles antidopage**

Violation de la Liste des substances et méthodes interdites

- **Conduite dopante**

Définition du dopage

- Le dopage se définit comme une ou plusieurs **VIOLATIONS** des **REGLES** antidopage telles qu' énoncées de l' article 2.1 à l' article 2.8 du Code mondial antidopage
 - **Présence, usage, trafic, possession ou administration** d'une substance ou méthode interdite. **Liste des interdictions 2017**
 - **Refus** de se soustraire sans justification valable à un prélèvement d' échantillon.
 - **Violation des exigences de disponibilité** des sportifs pour les contrôles hors compétition y compris le non-respect par les sportifs de fournir des renseignements sur leur localisation.
 - **Falsification** ou tentative de falsification de tout élément du processus de prélèvement ou d' analyse des échantillons.

CODE MONDIAL ANTIDOPAGE
STANDARD
INTERNATIONAL



LISTE DES INTERDICTIONS

JANVIER 2017



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

Cette liste entrera en vigueur le 1^{er} janvier 2017.

Définition d'une substance et/ou d'une méthode interdite

- Une substance ou une méthode interdite doit remplir **deux des trois critères suivants** pour pouvoir être incluse dans la liste :
 - *Avoir le potentiel d'améliorer la performance sportive*
 - *Présenter un risque réel ou potentiel pour la santé de l'athlète*
 - *Être contraire à l'esprit sportif*

Classification des substances et méthodes dopants

Ceux qui augmentent la charge de travail supportable en masquant les signaux physiologiques d'alerte (fatigue, douleurs, ...)

- **amphétamines et dérivés**
- **narcotiques: morphine, (codéine)**
- **cocaïne**
- **Cannabis**
- **Glucocorticoïdes**

Ceux qui stimulent les capacités aérobies

- **érythropoïétine (EPO)**
- **transfusions sanguines**
 - sports d'endurance (marathon, cyclisme sur route...)

Ceux qui majorent la masse musculaire

- **hormone de croissance**
- **stéroïdes anabolisants androgènes (SAA)**
- **agonistes beta 2- adrénergiques**
 - (sprint, haltérophilie, ...).

LISTE des interdictions 2017

Substances interdites en **permanence** (en et hors compétition) :

S1: Stéroïdes Androgènes Anabolisants

S2: Hormones et substances apparentées

S3: Bêta-2 agonistes

**S4: Antagonistes et modulateurs
hormonaux**

S5: Diurétiques et autres agents masquant

LISTE des interdictions 2017

Méthodes interdites en **permanence** (en et hors compétition) :

M1: Méthodes d'amélioration du transfert d'oxygène

M2: Manipulation physique et chimique

M3: Dopage génétique

LISTE des interdictions 2017

Substances interdites en compétition

S6: Stimulants

S7: Narcotiques

S8: Cannabinoïdes

S9: Glucocorticoïdes

LISTE des interdictions 2017

Substances interdites dans certains sports:

Alcool

Bêtabloquants

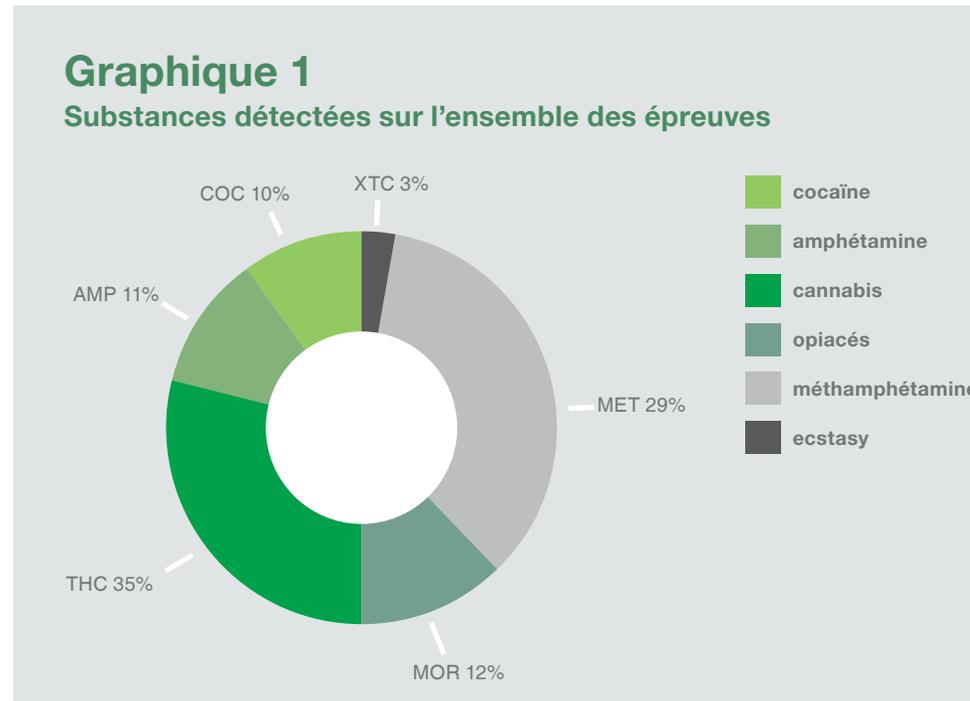
Rapport d'activité 2011 (AFLD)

tableau 3 Répartition par classe de substances des résultats d'analyse anormaux en 2011

	2010	2011
GLUCOCORTICOIDES	28,6%	22,3%
CANNABINOÏDES	33,0%	20,5%
STIMULANTS	10,7%	17,2%
ANALGESIQUES	13,0%	11,1%
AGENTS MASQUANTS	0,8%	0,1%
BETA-2 AGONISTES	2,3%	7,0%
NARCOTIQUES	0,0%	3,7%
HORMONES PEPTIDIQUES	3,2%	3,3%
ANTAGONISTES ET MODULATEURS HORMONAUX	1,0%	0,8%
BETA-BLOQUANTS	1,0%	0,4%

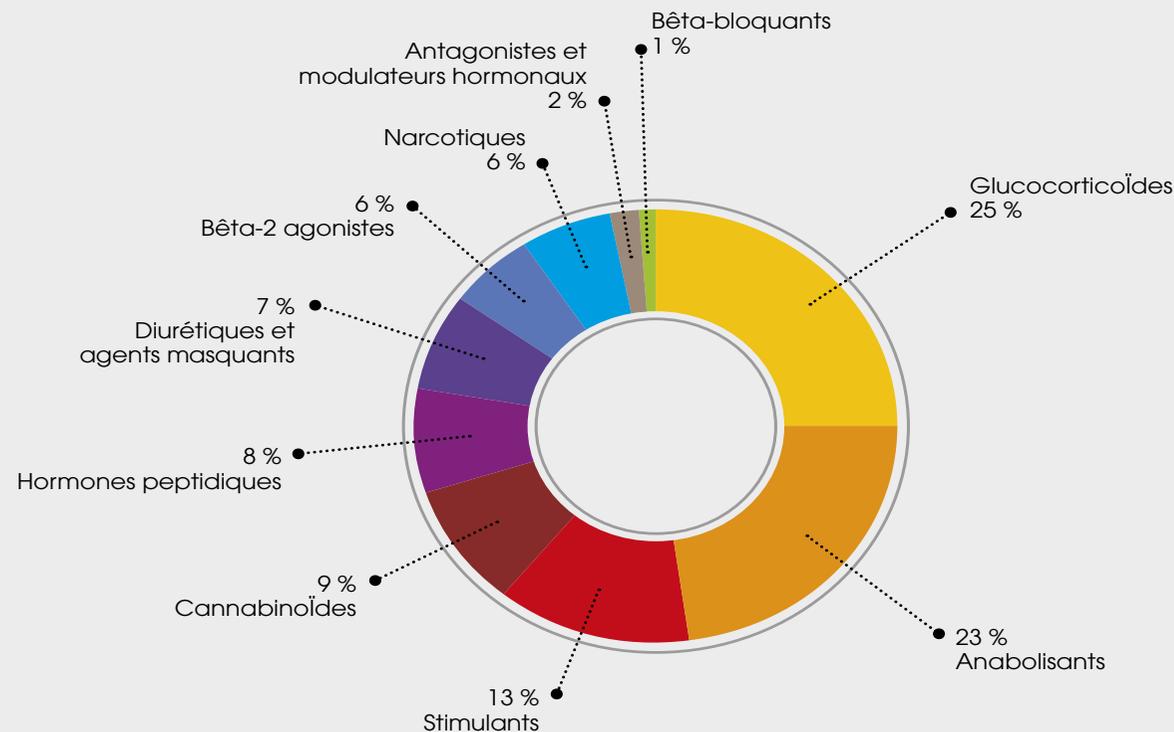


Rapport d'activité 2011 (AFLD)



Rapport d'activité 2014 (AFLD)

CLASSES DÉTECTÉES EN 2014 (URINE + SANG)



La place occupée par chaque substance dopante mise en évidence au terme d'analyses au résultat dit « anormal » fluctue légèrement d'une année sur l'autre. Toutefois, des tendances fortes peuvent être observées : importance des glucocorticoïdes (22,4 % des résultats en 2012, 32,5 % en 2013 et 25 % en 2014) et des anabolisants (croissant de 15,2 % des résultats en 2012 à 21,8 % en 2013 puis 23 % en 2014). Les effets du relèvement par l'AMA du seuil de détection des cannabinoïdes au cours de l'année 2013 se traduit nettement de manière statistique : première classe détectée en 2012 avec 28,3 % des résultats, diminuant à 12,8 % en 2013 et 9 % en 2014.

Dopage si...

- Le contrôle antidopage (cad) est positif à une substance interdite,
MAIS
 - Tout sportif avec un cad positif n'est pas forcément dans le dopage
 - Prise des compléments alimentaires contaminés
 - Tout sportif qui est dans le dopage ne présente pas forcément un cad positif !
- La liste change tous les ans
- **Seuil de positivité**
 - **THC +**
 - Jusqu'à 2014..... **15ngr/mL**
 - Depuis janvier 2014... **150 ngr/mL**
 - « *je ne me dope pas, je fume* »
- **Caféine ? Nicotine ? Tramadol ? Codeine ?.....**

PROGRAMME DE SURVEILLANCE 2017

Les substances ci-dessous sont incluses dans le programme de surveillance 2017 :

- | | |
|-----------------------|--|
| 1. Stimulants : | En compétition seulement : Dupsopion, caféine, nicotine, phényléphrine, phénypropylamine, p-pradol et synéphrine. |
| 2. Narcotiques : | En compétition seulement : Cocaine, mitragynine et tramadol. |
| 3. Diurétiques : | En compétition (par voies d'administration autres que orale, intraveineuse, intramusculaire ou rectale) et hors compétition (toutes voies d'administration). |
| 4. Talmisartan : | En et hors compétition. |
| 5. Bêta-2-agonistes : | En compétition et hors compétition : toute combinaison de bêta-2-agonistes. |

**Le dopage est une conduite dopante
mais**

toute conduite dopante serait-elle du dopage ?

Définition de conduite dopante

- Dr. Patrick Laure (1997)

« une conduite dopante se définit par la consommation d'un produit pour affronter ou pour surmonter un obstacle réel ou ressenti par l'utilisateur ou par son entourage comme tel, dans un but de performance »

- Depuis 2000, sur le plan national cette notion a été largement utilisée lors de la campagne de prévention de la Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie (MILDT) "Drogues. Savoir plus, risquer moins »

CONDUITE DOPANTE CHEZ LE SPORTIF

- **Boissons dites énergisantes:** prises à « gogo » !
- **Compléments alimentaires:** risque de contamination avec SAA
- **Vitamines:** enrichies en guarana
- **Alcoooooool :** avant-pendant-après le sport
- **Fumer sans fumé: nicotine:** gommes à mâcher, timbres cutanés, chique, snuff-dipping
- **Synthol° / Synthol**
- **Médicaments non interdits:** tramadol, codeine...

A la frontière du dopage:

consommation substances non interdites dans le sport

Choix de stratégie de consommation pour éviter un control positif

ATTENTION !!!

- **"boisson énergétique"**

- est une boisson de l'effort spécifiquement formulée pour fournir de l'énergie dans le cadre d'une dépense musculaire intense

- **"boisson énergisante"**

- est un terme marketing - qui n'a pas de réalité réglementaire - relatif aux boissons sensées

- "mobiliser l'énergie" en stimulant le SNC

mais la confusion persiste!!!!

Tableau 1 Principaux ingrédients communément contenus dans les boissons énergisantes : teneur par dose et description sommaire

Ingrédient	Teneur par dose	Description sommaire
Caféine	50-350 mg	Source synthétique ou naturelle, stimulant mineur du système nerveux central
Guarana	35-350 mg	Source naturelle de <u>caféine</u> , stimulant mineur du système nerveux central
Taurine	25-4000 mg	Acide aminé
Ginseng	25-600 mg	Source naturelle de ginsenosides, stimulant mineur du système nerveux central
Glucuronolactone	600-1135 mg	Production endogène à partir du glucose, dérivé de l'acide glucuronique
Inositol	10-150 mg	Vitamine hydrosoluble, isomère du glucose
Vitamines du complexe B	Selon la vitamine	Vitamines hydrosolubles notamment impliquées dans le métabolisme de l'énergie
Sucre	0-72 g	Nutriment fournissant 4 kilocalories par gramme

Composition

Caféine	80 mg/ 250 mL
Taurine	1000 mg/ 250 mL
D-glucuronolactone	600 mg/ 250 mL
Inositol	50 mg/ 250 mL
Complexe vitaminique	B2, B3, B5, B6, B12

2 cannettes / jour = les doses de taurine et de glucuronolactone seraient 10 fois et 1000 fois > aux doses journalières apportées par l'alimentation

Boissons Energisantes (BDE) en 2014

CONGRÈS DE LA SOCIÉTÉ EUROPÉENNE DE CARDIOLOGIE (ESC) SEPTEMBRE 2014

Equipe Pharmacologie-pharmacovigilance de Nice en accord avec l'ANSES (Agence Nationale de Sécurité Sanitaire)

- **Nutrivigilance: suivi des effets indésirables (EI) des BDE depuis 2009**
 - notification des EI observés chez les consommateurs des BDE

RESULTATS DES EI



≥ 30 % CARDIO-VASCULAIRES

- **Angine de poitrine**
- **arythmies**
- **tachycardie**
- **hypertension**
- **mort subite**

Boissons D Energisantes (BDE)

- **AUTRES EI:**
 - Psychiatriques
 - Neurologiques
 - **anxiété, crises de panique**
 - **hallucinations**
 - **irritabilité, nervosité**
 - **crises comitiales**
 - 60 observations apparaît le "syndrome de la caféine" :
 - **tachycardie,**
 - **tremblements,**
 - **anxiété et maux de tête**
- effets indésirables ont été « graves » dans 8 cas :
mort subite, arythmie, infarctus de myocarde

Relation causale avec les différentes marques de boissons

- « possible » (25,5 %)
- « probable » (8,5 %)
- « très probable » (3,3 %)
- **Les auteurs mettent l'accent sur le besoin d'alerter la population sur les risques pour la santé du consommateur d'une forte dose de caféine, principal composant des BDE, surtout dans les cas où il serait atteint de troubles cardiaques comme arythmies, syndrome du QT long ou angine de poitrine ou encore porteur des prédispositions génétiques non diagnostiquées.**

La vente de boissons énergisantes **interdite** aux jeunes en LITUANIE

- Juin 2014
 - pour des raisons de santé,
 - addiction et une hyperactivité en raison de la grande concentration de caféine
 - créant ainsi un précédent au sein de l'Union Européenne

Boissons énergisantes et alcool

– Caféine: effets psychostimulants

↓ l'effet sédatif de l'alcool

↓ signes d'alarme subjectifs d'intoxication alcoolique

- Fatigue
- Bouche sèche
- Maux de tête
- Troubles de la coordination motrice
- Temps de réaction augmenté
- Sensation de ivresse moins ressentie → conduites à risque
- Sensation de ivresse moins ressentie ⇒ **consommation d'alcool augmentée ⇒ tolérance à l'alcool ⇒ dépendance**

Ferreira SE, de Mello MT, Pompeia S et al. Effects of energy drink ingestion on alcohol intoxication. Alcohol Clin Exp Res 2006;30:598-605

– Adolescent 17 ans hospitalisé aux urgences (Allemagne)

- **insuffisance rénale aiguë après avoir consommé 3 L de boissons énergisantes en combinaison avec 1 L de vodka en 24h**
- **4600 mg de taurine et 780 mg de caféine mélangée avec 380 g de l'alcool**
- (Pediatrics. 2011 Jul;128(1):e227-31. doi: 10.1542/peds.2010-2677. Epub 2011 Jun 13. "Vodka energy": too much for the adolescent nephron?. [Schöffl I, Kothmann JF, Schöffl V, Rupprecht HD, Rupprecht T](#))

Toxicité et caféine

- Toxicité chronique

- consommation excessive de fortes doses de **caféine (plus de 250 mg)** sur une longue période peut provoquer un syndrome appelé « caféisme »

- Les symptômes se présentent pendant la prise

- céphalées, nervosité, irritabilité, tremblements, soubresauts musculaires occasionnels, palpitations, bouffées de chaleur, hyperventilation, arythmies, tachypnée, tachycardie, diurèse et certains troubles gastro-intestinaux

- Greden JF. Anxiety or caffeinism: a diagnostic dilemma. Am J Psychiatry 1974 Oct;131(10):1089-92.

- Victor BS, Lubetsky M, Greden JF. Somatic manifestations of caffeinism. J Clin Psychiatry 1981 May;42(5):185-8

- dépendance psychologique et physique

Caféine chronique ingestion sensibilise le système cyclase A1 du récepteur d'adénosine-cyclase dans cortex cérébral de rat.

[RM vert , GL Stiles](#)

[Journal of Clinical Investigation \(facteur d'impact: 12,81\). 02/1986; 77 \(1\) :222-7. DOI: 10.1172/JCI112280](#)

- Ces données indiquent que l'antagoniste de récepteur de l'adénosine, **la caféine**, induit une sensibilisation du système de compensation de l'adénylate cyclase récepteurs A1 et la régulation négative des récepteurs bêta-adrénergiques, et fournit un **mécanisme moléculaire pour le syndrome de sevrage de la caféine.**

Caféine-dopamine

m/s

SYNTHÈSE

médecine/sciences 1995 ; 11 : 169-76

Implications de l'adénosine dans les noyaux de la base : interactions avec le système dopaminergique

Les noyaux de la base du cerveau, en particulier le striatum, sont impliqués à la fois dans l'activité motrice et le contrôle du comportement. La dopamine joue un rôle de régulation majeur dans ce système, mais elle est loin d'être isolée. Le gène codant pour le récepteur A2a de l'adénosine est spécifiquement exprimé dans le striatum par la sous-population de neurones qui expriment aussi l'enképhaline et le récepteur D2 de la dopamine et qui se projettent dans le *globus pallidus*. Cela suggère un rôle pour le récepteur A2a dans la modulation de l'expression de l'enképhaline dans les neurones striato-pallidaux et l'existence d'un équilibre D2/A2a dans la régulation de l'activité de ces neurones. La caféine, antagoniste du récepteur de l'adénosine, restaure l'expression de l'enképhaline induite par la déplétion en dopamine. L'étude des antagonistes spécifiques du récepteur A2a de l'adénosine ouvre par conséquent une voie de recherche thérapeutique intéressante pour les syndromes parkinsoniens.

Serge N. Schiffmann
Jean-Jacques
Vanderhaeghen

CONDUITE DOPANTE

Nicotine



- Enquête réalisée par les services de la direction régionale de la Jeunesse et des Sports (DRJS) en Rhône-Alpes et Midi-Pyrénées en partenariat avec l'Institut Rhône-Alpes de tabacologie,
- Confirme l'apparition de la consommation de tabac non fumé dans des proportions importantes,
 - un jeune compétiteur sur cinq déclare utiliser l'une des formes connues d'absorption de cette substance : la chique, le snuff-dipping.
 - Cette consommation entre dans un contexte de polyconsommations
- le snuff-dipping
 - consommation de snus dans les pays scandinaves et, surtout, aux Etats-Unis (skoal)
 - tabac en poudre humide placé dans le vestibule, entre la gencive et la paroi interne de la lèvre supérieur souvent mélangé à du **verre pilé!!!**.

CONDUITE DOPANTE

Médicaments: antalgiques morphiniques niveau 2

Codéine: Paracétamol codeiné°...



Métabolisme codéinemorphine

Codéine non interdite dans le sport

Ratio morphine/codéine > 1 = *contrôle antidopage positif*

Tramadol : analgésique **opioïde non interdit dans le sport**

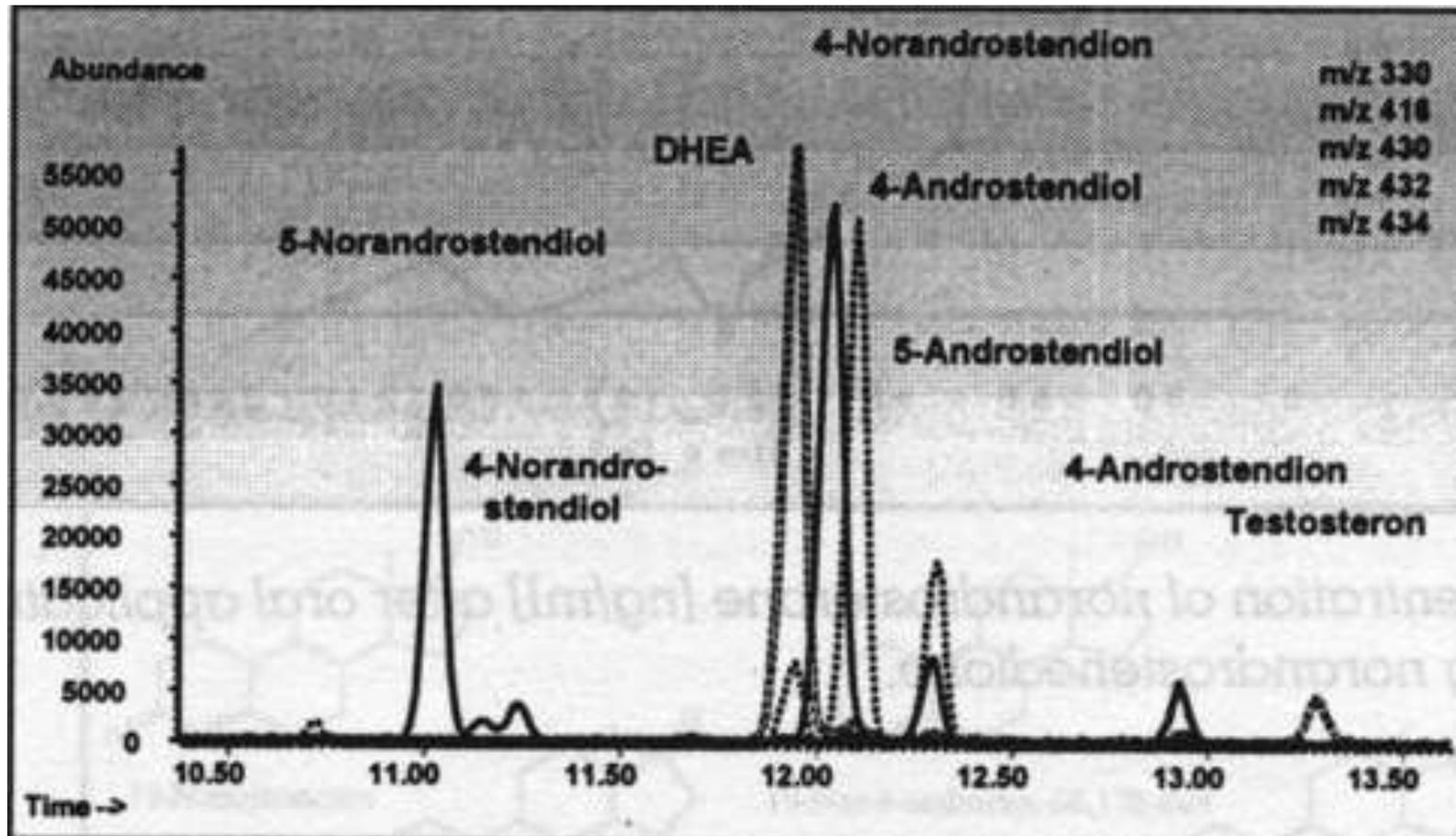
5,2 % contrôles antidopage cyclistes professionnels 2015

Substance à fort pouvoir addictogène (Reconnu récemment par l'ANSM qui va modifier le RCP (résumé des caractéristiques du produit) pour mettre en garde vis à vis du risque de pharmacodépendance

Les compléments alimentaires

- sur le marché des compléments alimentaires, représente un chiffre d'affaires de **50 milliards d'euros par an au niveau mondial**
- **2008**
 - une équipe scientifique hollandaise a réalisé une étude sur la qualité des créatines commercialisées en Europe
 - **6,7 % des produits vendus en France sont pollués par des anabolisants.**
- **2009**
 - les contrôles de la DGCCRF (direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes)
 - **12,5 % d'anomalies dans les compléments alimentaires**

La contamination des suppléments alimentaires : exemple de contamination de créatine



CONDUITE DOPANTE

Les compléments alimentaires

- Le Groupe de Résonance magnétique nucléaire biomédicale du laboratoire mixte Université Paul-Sabatier/ CNRS-SPCMIB (Toulouse)
 - Il ont testé plus de 100 Compléments Alimentaires
 - **50 à 70 % des compléments alimentaires testés contiennent des principes actifs pharmaceutiques**
 - C. Aliment pour améliorer le dysfonctionnement érectile : **inhibiteurs de la phosphodiesterase-5 (PDE-5) (sildénafil, tadalafil...)**
 - C. Aliment amaigrissants: **amphétamines , laxatifs**
 - C. Aliment pour augmenter la masse musculaire: **hormones stéroïdes androgènes comme la testostérone**
 - **NF V 94-001, garantirait que le produit proposé ne contient pas de stéroïdes anabolisants ou autres produits dopants**



Sportifs amateurs

Patrick Laure: enquête auprès de 2 000 sportifs amateurs

- 1998. ♂ ♀ > 15 ans,
- licenciés dans un club
- Pratiquant > 2h/s
- 51 disciplines sportives
- **10% des personnes interrogées avouent utiliser des produits dopants**
 - **4,9 % des sportifs de loisirs**
 - jeunes de 25 ans et la tranche d'âge 35-39 ans.
 - ***"Pour la victoire, pour la performance ou pour l'argent"***
 - **stimulants (45%)** (amphétamines, caféine, éphédrine)
 - **stupéfiants (28%),** cannabis, antidouleurs
 - **corticoïdes (12%)**
 - **SAA (stéroïdes androgènes anabolisants) (3%),** testostérone, nandrolone

Sportifs scolaires

- **Étude sur médicaments utilisés (licites, illicites et des substances dopantes) menée en Lorraine (France) avec un Q / 1459 jeunes du secondaire inscrits dans une association sportive de l'école (2004)**
 - **4% ont pris au moins une fois un produit dopant**
 - 34% fument
 - 19% ont fumé du cannabis au moins une fois durant les 2 derniers mois
 - 66% ont bu de l'alcool au moins une fois durant les 2 derniers mois
 - 4% ecstasy**
 - 10% tranquillisants**
 - 9% hypnotiques**
 - 4% de la **créatine**
 - Enfin, 41% prennent des vitamines pour lutter contre la fatigue.

Les médicaments, l'utilisation et les attitudes de drogues récréatives en matière de dopage des athlètes du secondaire.

[Laure P 1, Lecerf T, FRISER A, Binsinger C. Int J Sports Med. 2004 février; 25 \(2\): 133-8.](#)

- **Enquête épidémiologique sur le dopage en milieu scolaire dans la région Midi-Pyrénées**
 - P.Turblin et al. 1995 : 2425 élèves (12-20 ans)... **7,7 % des jeunes participant à des compétitions nationales** ont déclaré avoir consommé des dopants contre 1,8 % de jeunes non engagés dans des compétitions
 - F.Pillard et al. 2000 : 3003 élèves... **8,5 %**

... les adolescents...

- **En France:** « *La consommation d'anabolisants à l'adolescence. Quelle réalité ? Quelle signification ?*. M. Choquet. Inserm U 669. Annales Médico-Psychologiques 166 (2008) 809–812
 - trois enquêtes nationales (European School Survey on Alcohol and Other Drugs [ESPAD] 1999, ESPAD 2003, ESPAD 2007)
 - jeunes de 16 ans
 - augmentation de la consommation **d'anabolisants**
 - Aussi bien chez les filles (0,6 % en 1999 à 1,6 % en 2007)
 - que chez les garçons (1,0 % en 1999 à 1,6 % en 2007)
 - il s'agit souvent **des jeunes sportifs**
 - sont **associés**
 - Conduites violentes
 - **Consommation tabac, alcool, cannabis**

Alerte!

Selon l'Académie de médecine, deux décès se produisent chaque jour sur des terrains de sport en France (2012)

800 morts subites par an sur des terrains de sport !!!!!!!

- 78% restent inexplicables
- dues à des accidents cardiaques
 - 15% SHN
- 95% sans antécédents cardio-vasculaire
- **46 ans** pour l'ensemble de ces morts de « sportifs »
 - 39 ans pour celles survenues dans les enceintes sportives, alors que *L'âge moyen des 40.000 morts subites identifiées annuellement dans la population générale française est de 65 ans*

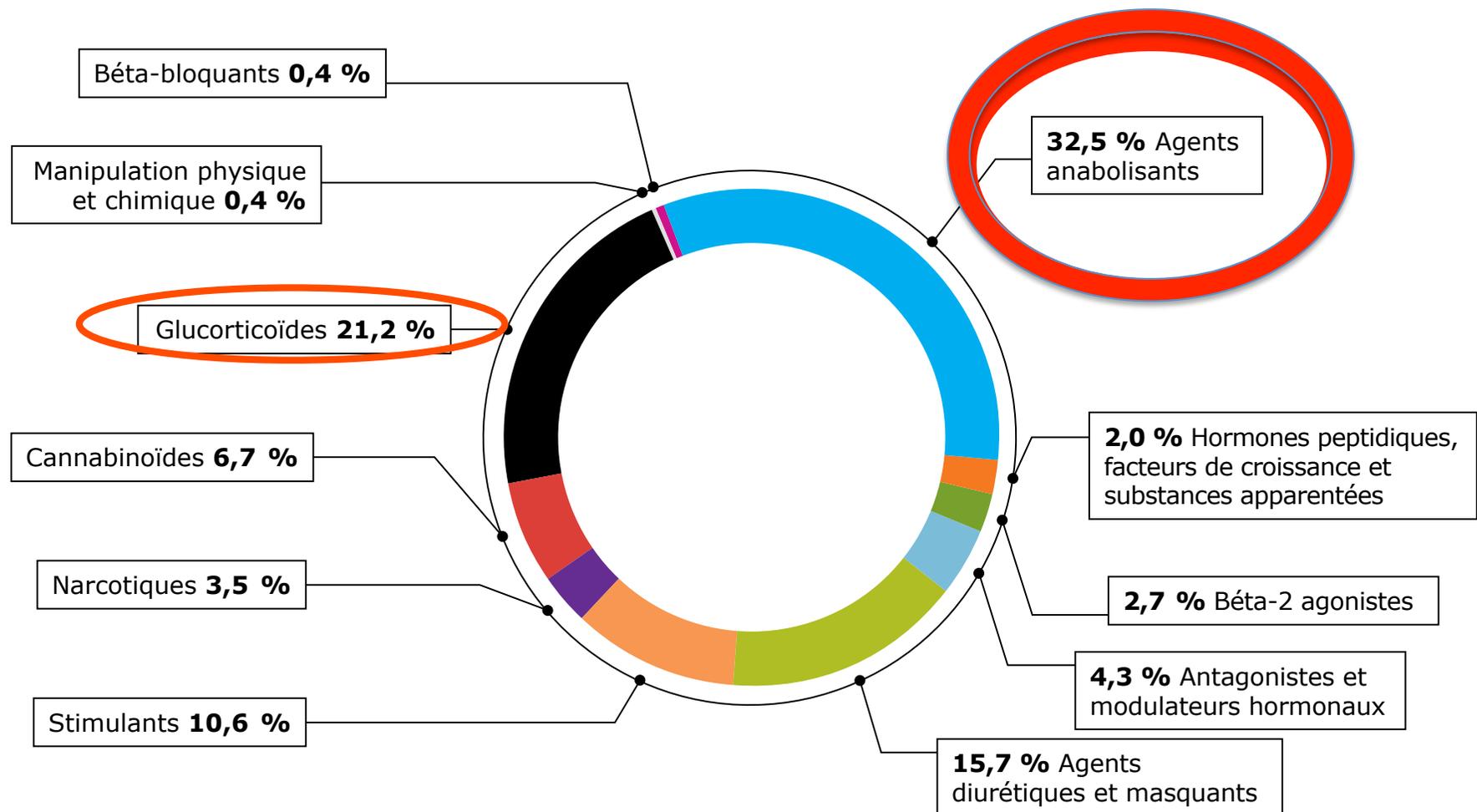
Pr Xavier Jouven, cardiologue à l'hôpital européen Georges Pompidou, responsable du centre d'expertise sur la mort subite de l'adulte :

« Le certificat médical de sport est une hypocrisie majeure, un certificat de complaisance »

« Il y a un extincteur par stade mais pas de défibrillateur, c'est franchement anormal ! »

Rapport d'activité 2015 (AFLD)

SUBSTANCES DÉTECTÉES EN 2015



S1 - AGENTS ANABOLISANTS ANDROGENES

- Effets recherchés

- **Augmentation**

- masse musculaire
 - masse sanguine
 - fixation des protéines et du calcium sur la trame osseuse
 - Meilleur **aspect physique (culturistes)**

- **Action sur le SNC**

- **stimulation de l'agressivité**
 - sensation de bien être et d'euphorie
 - diminution de la sensation de fatigue
 - **↑ l'intensité et le rythme d'entraînement**

S1 - AGENTS ANABOLISANTS ANDROGENES

- Effets indésirables

- Homme: **féminisation, démasculinisation**

- modification de la libido, gynécomastie
- stérilité, atrophie testiculaire
- adénome et cancer prostatiques...

- Femme: **masculinisation**

- hirsutisme, calvitie
- hypertrophie clitoridienne, aménorrhée
- modification de la voix

- Enfant: **pseudo puberté précoce, nanisme**

S1 - AGENTS ANABOLISANTS ANDROGENES

Autres effets indésirables

- **Cardio-vasculaires**
 - insuffisance cardiaque et coronarienne
 - hypertension artérielle
- **Hépatique**
 - Hépatite, cancer du foie
 - Hyperbilirrubinémie, ↑ transaminases
- **hyperlipémie**
- **tendinites** et ruptures tendineuses
- troubles **psychiques** : agressivité incontrôlée
 - « *Rage des stéroïdes* »
- **toxicomanie (?)**

Demande d'Autorisation d'Usage Thérapeutique (AUT)

Critères stricts de délivrance des **AUT**

« Le sportif subirait un **préjudice de santé** significatif si la substance ou la méthode interdite n'était pas administrée dans le cadre de la prise en charge d'un état pathologique aigu ou chronique. »

pas d'alternative thérapeutique autorisée

pas d'amélioration de la performance au-delà d'un retour à un état de santé « normal »

AUT (Autorisation Usage Thérapeutique)

Accordée par l' **AFLD (Agence Française Lutte contre le Dopage)**

Formulaire de demande à

- ✓ charger dans la site de l' **AFLD (www.afld.fr)**
- ✓ remplir par le sportif et le **médecin de son choix**
- ✓ les données médicales du sportif: confidentielles, demeurent au sein de l' **AFLD**

Pour certaines pathologies sont demandées de pièces supplémentaires

- ✓ HTA
- ✓ Pathologies asthmatiformes
- ✓ Pathologies tendineuses

Dopage, sport, addiction

Liste 2017

Substances addictives consommées par les sportifs :

▪ **Cannabis** (effets anxiolytiques et facilitation de l'endormissement avant la compétition) + recherche de récompense ?

▪ **Cocaïne** (effet stimulant) + recherche de récompense ?

▪ **Codéine** (effet analgésique) + recherche de récompense ?



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

Cette liste entrera en vigueur le 1^{er} janvier 2017.

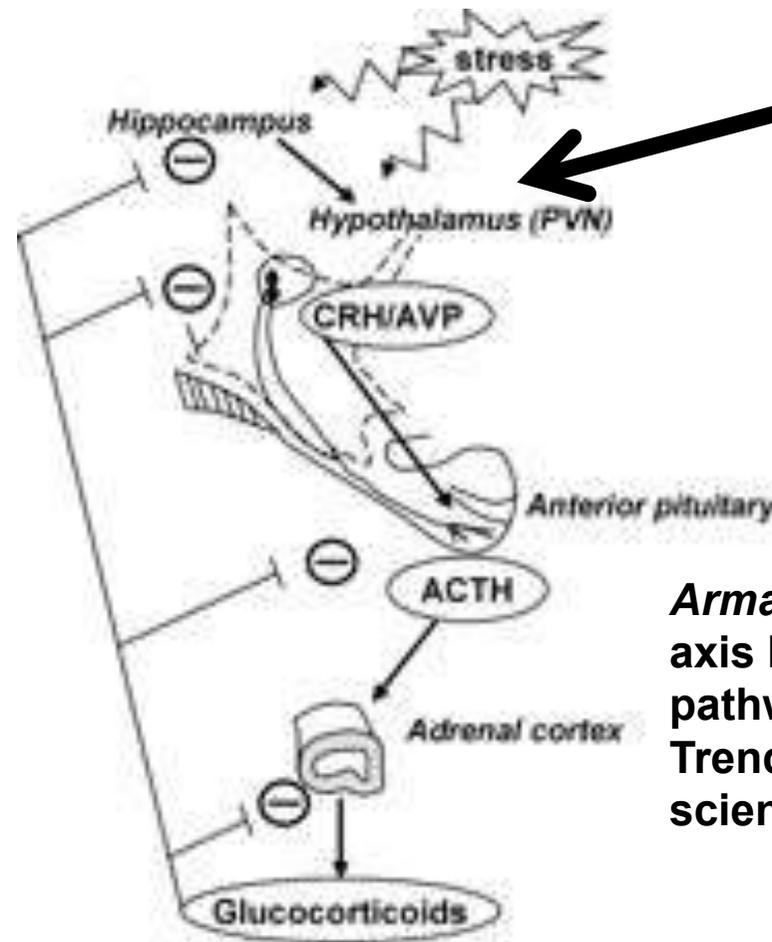
Addiction au sport ?

Dopage et addiction ?

Sport et substances psychoactives, des liaisons dangereuses ?

- **les mécanismes pharmacologiques de base communs ?**

Les substances addictives agissent sur l'axe hypothalamique-hypophysaire-surrénalien



THC
Ethanol
Cocaïne
Amphétamine
Opioides

Armario A. Activation of the HPA axis by addictive drugs: different pathways, common outcome. Trends in Pharmacological sciences, 2010

Laurence Lanfumey, Raymond Mongeau, Charles Cohen-Salmon and Michel Hamon. Corticosteroid–serotonin interactions in the neurobiological mechanisms of stress-related disorders. Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 2008

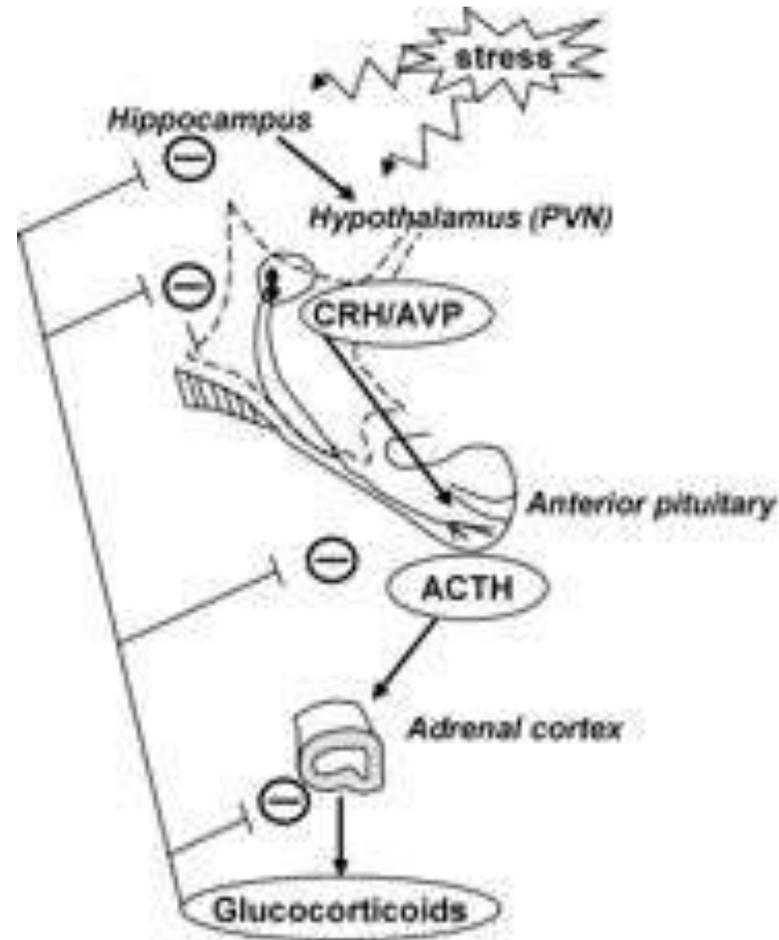
Addiction au sport ?

**La pratique intensive d'un sport :
Comportement associé à un stress**

⇒ **réponse de l'organisme (glucocorticoïdes)**

⇒ **dérégulation du circuit dopaminergique de
la récompense**

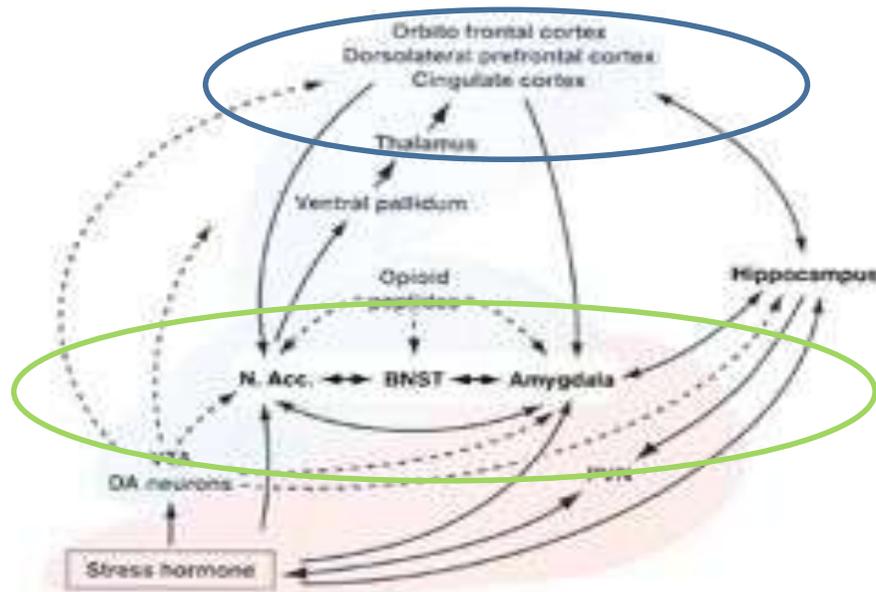
Le stress induit par la pratique intensive d'un sport conduit à une activation de l'axe hypothalamique-hypophysaire-surrénalien



Laurence Lanfumey, Raymond Mongeau, Charles Cohen-Salmon and Michel Hamon. Corticosteroid–serotonin interactions in the neurobiological mechanisms of stress-related disorders. Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 2008

Les glucocorticoïdes activent les neurones dopaminergiques et donc le circuit de la récompense dopaminergique (composantes motivationnelles, affectives et cognitives)

Chez des sujets vulnérables, le cortisol produit = substance addictive avec dérégulation de ce circuit et de la prise de décision = addiction à l'exercice



- Le seuil de sécrétion basale dopaminergique s'élevant au fur et à mesure que sa production est sollicitée, l'agent stressant doit fournir « une charge inductive » de plus en plus élevée pour produire l'effet de récompense
- Les mécanismes d'automatisation de la décision prennent progressivement le relais de la décision planifiée chez les personnes sujettes au développement du processus addictif, qui ont la surprise de **se découvrir progressivement « acros »**
- Des traits de personnalité ont été repérés par ZUCKERMAN comme **facteurs de risque individuels** :
 - recherche des sensations , des nouveautés ; faible estime de soi
 - difficultés relationnelles ; réactions émotionnelles excessives

George F. Koob, Ph.D., and Michel Le Moal, Drug Addiction, Dysregulation of Reward, and Allostasis. *Neuropsychopharmacology*, 2001

Test chez l'animal de la dépendance à l'activité physique

La dépendance à l'exercice ⇨ sensibilisation à la consommation de substances addictives



[Ferreira A, Lamarque S, Boyer P, Perez-Diaz F, Jouvent R, Cohen-Salmon C](#). Spontaneous appetite for wheel-running: a model of dependency on physical activity in rat. *Eur Psychiatry*, 2006

Deux groupes de rats :
HWR = high wheel runners et LWR = low wheel runners
Rebond de révolutions chez les HWR 24h après
sevrage de l'accès libre à la roue
« dépendance à l'exercice » chez les HWR

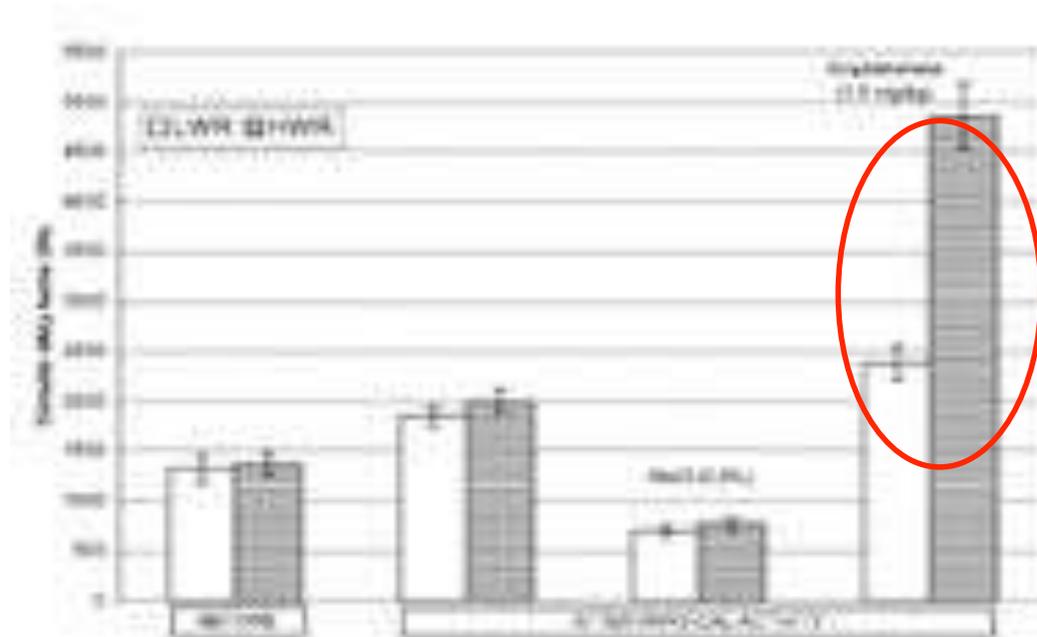
	HWR		LWR	
	Mean	S.E.M.	Mean	S.E.M.
Pre-withdrawal	937.416667	173.373325	357.636364	101.685726
Post-withdrawal	1691.66667	50.5014751	680.909091	173.452768
<i>t</i> (pre vs. post)	4.69		2.04	
<i>P</i> (pre vs. post)	0.0006		0.07	

Mean number of wheel revolutions during first hour of nocturnal phase in HWR ($n = 12$) and LWR ($n = 11$) groups and Student's *t* values and *P* values in intra-group comparisons

30 jours d'accès libre à la roue puis blocage de la roue pendant 24h et à nouveau accès libre

Les effets de l'amphétamine sur l'activité locomotrice dans un nouvel environnement sont plus importants chez les HWR = high wheel runners qui ont une dépendance à l'exercice que chez les LWR = low wheel runners

⇒ la dépendance à l'exercice sensibilise les rats aux effets hyperlocomoteurs de l'amphétamine



(40 jours d'accès libre à la roue puis 24h de sevrage)

Fig. 5. Mean number \pm S.E.M. of laps before physical exercise, after a 24 h-period of wheel withdrawal following 40 days of physical exercise without injection, after saline injection, and after amphetamine injection (1.5 mg/kg) in HWR ($n=12$) and LWR ($n=12$).

Addiction au sport

- **La pratique intensive d'un sport**

- Comportement associé à un **stress**
 - réponse de l'organisme (**glucocorticoïdes**)
 - dérégulation du **circuit dopaminergique de la récompense**



addiction au sport (pratique intensive et sujets vulnérables)

⇒ sensibilisation à la consommation de substances addictives

Sportifs concernés

- **PASTOR, A., BILARD, J. (2007).** *L'addiction à la pratique sportive. Actes des Journées Nationales d'Etudes de la Société Française de Psychologie du Sport du 15 et 16 mars 2007*
- **9 sur 15 sportifs** pratiquant tous des sports d'aérobie >10 h/s (biathlon, le triathlon, le marathon, la marche athlétique, le cyclisme et le VTT)
 - **difficulté à contrôler la consommation ou pratique**
 - **poursuite de la consommation malgré les conséquences nocives**
 - **désinvestissement progressif d'autres activités**
 - **syndrome de sevrage**

Dopage/Addiction/Toxicomanie

« Le dopage: états des lieux sociologique ». Patrick Mignon

- Le sportif pourrait devenir toxicomane
 - **Accoutumance**
 - aux produits dopants consommés pendant sa carrière sportive
 - à son mode de vie, st sportif professionnel où l'ensemble des activités se déroulent dans le monde sportif, selon ses normes et valeurs, et qui ne pourrait rejoindre la société ordinaire et ses exigences qu'en s'aidant des produits

Dopage/Addiction/Toxicomanie

- **Lowenstein et al.** « *Activités physiques et sportives dans les antécédents de personnes prises en charge pour addictions. Annales de Médecine interne. 2000;(151 Sup.A.):A18-A26*
- 3040 Q dans les centres soin toxicomanes
- 1111 réponses
 - 59% alcool-dépendant
 - 75% fumeurs
 - 38% héroïnomanes
 - **13,1% produits dopants**
 - **8,8% cocaïne**
 - **8,1 % cannabis**
 - **2% stimulants**
 - **41 % médicaments psychotropes** (Neocodion°, Survector°, Lexomil°)

Dopage/Addiction/Toxicomanie

- **86% ont eu une activité sportive**
 - 54% comp regionales
 - 10,5 % national ou international
 - 7,4 % section sport-études
- **15,2 % dépendants avant leur carrière sportive**
- **28,4 % pendant**
- **56,2 % après l'arrêt du sport**
- La pratique sportive et le dopage comme facteurs de risque de dépendance à une substance après l'arrêt du sport ?

Conduite à tenir/ dopage



- ♠ **Prise en charge pluridisciplinaire : médecine sport, fédérations, CREPS, médecins généralistes, psychologues, psychiatres, pharmaciens, kinésithérapeutes, parents....**
- ♠ **Signalement à l'AMPD**
- ♠ **Suivi de chaque sportif, chaque situation**
- ♠ **Première place à la prévention le plus tôt possible
éducation / médicament / image du corps**

Conduite à tenir/ dopage

« certaines personnes trouvent en leur corps un moyen de réussite et non d'épanouissement. C'est alors la réussite qui leur donne l'impression d'exister, de se comparer aux autres, de se faire une place dans la société »

« Les ressentis ne sont plus une priorité et les douleurs et les fatigues sont alors perçues comme des ennemies »

« travailler auprès des sportifs dès la préadolescence afin de leur apporter les outils pour se faire leur propre avis, éviter qu'ils n'agissent sous influence et que la comparaison ne soit pas nécessaire à leur existence.

Sensibiliser les jeunes sur leur particularité et l'importance de ne pas se construire dans un moule mais plutôt s'affirmer me semble nécessaire: être capable de dire non lorsqu'on a des raisons valables de le faire est une qualité à ne pas inhiber mais à développer

Respecter son corps, respecter les autres et respecter le sport »

Christophe Bassons



- **AMPD Midi-Pyrénées (Centre Pierre-Dumas) est maintenant**



senard.a@chu-toulouse.fr

05.61.52.69.15 / 05.61.14.56.46

<http://www.chu-toulouse.fr/-bulletins-d-informations-midi->