

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE MOULOUD MAMMERI - TIZI-OUZOU

FACULTE DES SCIENCES BIOLOGIQUES ET DES SCIENCES

AGRONOMIQUES DEPARTEMENT DE BIOLOGIE



Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme de Master en

Biologie Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biologie et Physiologie de la Reproduction

Thème

Synthèse bibliographique sur les effets du dopage chez les sportifs sur la santé et la reproduction.

Réalisé par :

Mr BERRACHEDI ANIS

Membres du jury :

Mme LAKABI L.	MCA	UMMTO	Présidente
Mr KEDDACHE A.	MCB	UMMTO	Promoteur
Mr DEBIANE H.	MCB	UMMTO	Examineur

Promotion 2020/2021

Remerciements

On tient d'abord à remercier DIEU pour la volonté et le courage qu'il nous a donné pour mener à terme ce travail.

Nous tenons à remercier toutes les personnes qui ont contribué au succès de notre travail et qui ont aidé lors de la rédaction de ce mémoire.

A notre promoteur Monsieur KEDDACHE A. Maître de Conférences à l'université Mouloud Mammeri deTizi-Ouzou, pour avoir accepté de diriger ce mémoire, pour vos conseils, votre rigueur et votre confiance, soyez assuré de notre profond respect et de notre reconnaissance.

A Madame LAKABI L Maître de Conférences à l'université Mouloud Mammeri deTizi-Ouzou qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury, s'incères remerciements et nôtres immense gratitude.

Nous tenons à exprimer nos s'incère remerciements à Monsieur DEBIANE H. Maître de conférence à l'université Mouloud Mammeri deTizi-Ouzou. pour avoir accepté d'examiner notre travail.

DEDICACE

A ma très chère maman LILA qui m'accompagne par ses prières, son amour et sa présence sont suffisant pour ma réussite.

A mon très cher père MOUHAMMED. Le pilier de notre famille, qui a toujours été compréhensible, m'a toujours encouragé et soutenir pour relever des défis et allez vert l'avant.

Que DIEU puisse les garder pour nous.

A mes très chers Frères SOFIANE. RAMZI. FAYCAL qui n'ont pas cessé de croire en moi, que DIEU vous protège et vous offre la joie et le bonheur.

A mes très chers Amis : merci pour vos conseils, votre patience, vos encouragements et votre temps pour tous les moments inoubliables qu'on a passé ensemble (minou).

Résumé

Résumé

Le dopage consiste à consommer des produits ou molécules dans le but d'augmenter les performances ou surmonter un obstacle réel. Ce phénomène est actuellement répandu au monde entier. Ces produits sont multiples : stéroïdes surrénaliens, les stéroïdes anabolisants, l'érythropoïétine et hormone de croissance...etc

La consommation à long terme des stéroïdes anabolisants entraîne l'apparition de nombreuses pathologies et touchent la fonction reproductive. L'axe gonadique est perturbé, les testicules s'atrophient et un risque d'infertilité et d'appariation de cancer de la prostate. L'utilisation de l'érythropoïétine provoquera des troubles cardiovasculaires. D'autre part, L'hormone de croissance engendrera à long terme une acromégalie.

Afin de lutter contre le dopage, il est nécessaire d'informer et de médiatiser la population sur ses dangers et d'augmenter les moyens du contrôle chez les sportifs.

Mots clés : dopage ; consommation ; performances ; santé ; reproduction ; produits.

Abstract

Doping consists of consuming products or molecules to increase performance or to overcome a real obstacle. This phenomenon is currently spreading all over the world. These products are various: adrenal steroids, anabolic steroids, erythropoietin and growth hormone, etc.

Long-term consumption of anabolic steroids leads to the appearance of many pathologies and affects reproductive function. The gonadal axis is disrupted, the testicles atrophy and a risk of infertility and prostate cancer. The use of erythropoietin will cause cardiovascular disorders. On the other hand, growth hormone will cause acromegaly in the long term

In order to fight against doping it is necessary to make the public aware of its dangers and to increase the means of control among athletes.

Key words: consumption ; performance; health ; reproduction; product.

Sommaire

Liste des Figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction	1
Chapitre 01 : Rappels sur les testicules.....	2
1- Rappels anatomique sur les testicules	2
2-Histologie de testicule.....	3
2-1 Tubules séminifères.....	4
2-1-1 Cellules myoïdes.....	4
2-1-2 Cellules de Sertoli.....	5
2-1-3 Tissu interstitiel de Leydig.....	6
3- Physiologie du testicule.....	7
3-1 Hormone testiculaire.....	8
3-1-1 Facteur de croissance épidermique.....	8
3-1-2 Facteur de croissance transformant alpha (TGFa... ..	8
3-1-3 Inhibine.....	9
3-1-4 Stéroïdes.....	10
3-2 Orchestration hormonale.....	12
3-2-1-Interaction hypothalamo-hypophysaire.....	12
1-Mécanisme d'action de la GnRH.....	12
2-Sécrétion de la LH.....	12
3- Sécrétion de FSH	12
3-2-2-Interaction hypophysaire-testiculaire.....	13
1- Action de la LH	13
2- Action de la FSH.....	13

Sommaire

3- Adrénocorticotrophine (ACTH).....	13
4- Prolactine	14
5- Transferrine.....	14
3-3 régulations hormonales du fonctionnement des testicules.....	14
3-4-Rôle du testicule.....	15
3-4-1-Fonction endocrine.....	15
3-4-2-Fonction exocrine	16
3-5- Spermatogenèse	16
3-5-1 Définition de la spermatogenèse et de son produit exocrine, le spermatozoïde	16
3-5-2 Principales divisions	17
3-5-2-1 Spermatocytogenèse.....	17
3-5-2-2 Méiose	18
3-5-2-3 Spermio-genèse	18
Chapitre 02 : Produits dopants et compléments alimentaires.....	20
1-Initiation sur le dopage.....	20
2- Histoire du dopage.....	21
3-Méthodes et les moyens de dopage.....	22
3-1-Oxygénothérapie	22
3-2 Hypnose	22
3-3-Electrostimulation	22
3-4- Transfusion sanguine	23
3-5-L'avortement	23
4- Principales et action des substances dopantes.....	23
4- 1- Hormones	23

Sommaire

4-1-1 Stéroïdes androgéniques anabolisants (SAA).....	23
4-1-2 Hormone somatotrope ou hormone de croissance (GH).....	24
4-1-3 Erythropoïétine (EPO)	25
4-1-4 Hormones surrénales.....	25
1- Glucocorticoïdes	26
2- Minéralocorticoïdes	26
4-2- Médicaments agissent sur le système nerveux central (SNC)	26
4-2-1 Stimulants du système nerveux central	26
1- Sympathicomimétiques	26
2- Cocaïne	27
3- Xanthines (caféine, théobromine et théophylline)	27
4-2- 2 –Dépresseurs du système nerveux central.....	28
1- Morphine	28
2- Psycholeptiques	28
4-3 - Médicaments agissent sur le système cardio-vasculaire	29
4-3-1 Cardiotoniques	29
4-3-2 Vasodilatateurs	29
4-3-3 Bêtabloqueurs	29
4-4 - Médicaments agissent sur le système respiratoire	29
4-4-1- Bronchodilatateurs.....	30
4-4-2- Calmants de la toux	30
5- Principaux compléments alimentaires utilisés dans le milieu sportif et leurs effets.....	30
5-1Créatine	31

Sommaire

5-1-1 Histoire de la créatine	31
5-1-2 Définition de la créatine	31
5-1-3 Rôle de la créatine.....	31
5-2- L-Glutamine	32
Bienfaits de la Glutamine	32
5-3 – Acides aminés ramifiés (BCAA).....	32
Principaux avantages des BCAA pour les sportifs	33
5-4 –Whey protéine	33
-Rôle de la whey protéine (Le lactosérum).....	34
Chapitre 03 : Effets du dopage sur la santé et la reproduction.....	34
1-Effets du dopage sur la santé	35
1-1-Effets indésirables de l'EPO	35
1-1-1 Hypertension	35
1-1-2 Risque thromboembolique	35
1-1-3 Thrombose	36
1-1-4 Complication infectieuses	36
1-2-Effets indésirables de l'hormone de croissance (GH).....	36
1-2-1 Acromégalie	36
1-2-2 Troubles cardiovasculaires.....	37
1-3-Hormone de croissance et risque du cancer	38
1-3-1 Risque du cancer de la prostate	38
1-3-2 Cancer du colon	38

Sommaire

14-Effets des SAA sur la santé	38
1-4-1-Effets pathologique	38
1- Effets cardiovasculaires	38
2- Accident vasculaire cérébrale (AVC).....	40
3- Effets dermatologiques	40
4- Effets hépatiques	41
5- Effets rénaux.....	41
6- Effets indésirables sur les muscles des SAA	41
7- Complications infectieuses.....	42
1-4-2Effets psychologiques	42
Autres effets	42
1-Agents stimulants	42
2-Glucocorticoïdes	43
3-Dopage sanguin	44
2-Effet du dopage par les SAA sur la fonction de la reproduction	45
2-1 Epidémiologie des SAA	45
2-2Effets des SAA sur l'axe hypothalamique	46
2-3-Effets des SAA sur l'appareil reproductif	49
2-3-1-Effets sur les testicules	49
2-3-2-Risque du cancer de la prostate	51
4- Troubles des caractères sexuels.....	51
Conclusion.....	52
Références bibliographiques.....	53

Liste des figures et tableaux

Liste des figures

- Figure 1** : Anatomie de l'appareil reproducteur masculin2
- Figure 2** : Représentation schématique d'une coupe longitudinale d'un testicule3
- Figure 3** : Représentation schématique des composantes histologiques d'un tube séminifère
.....4
- Figure 4** : Coupe histologique d'une partie d'un testicule (interstitium et tube
séminifère).....6
- Figure 5** : Structure biochimique des hormones stéroïdes10
- Figure 6** : Régulation de la fonction testiculaire par l'axe hypothalamo-hypophysaire....14
- Figure 7** : déférentes étapes de la spermatogenèse19
- Figure 8** : Axe gonadotrope masculin47

Liste des tableaux

-

- Tableau 1** : Prévalence du dopage par SAA dans le monde46
- Tableau 2** : Taux d'hormones reproductives dans les trois groupes.....48
- Tableau 3** : Évolution du spermogramme avant (M0), après un mois (M1) et deux mois
(M2) de métandiénone.....50

Abréviation

ABP: Protéine de liaison à l'androgène.

ACTH: Adénocorticotrophine.

ADN : Acide désoxyribonucléique.

AFLD: Agence Française de lutte contre le dopage.

AMA: Agence mondiale anti-dopage.

AMPc: adenosine 3',5'monophosphate.

ATP: Adénosine triphosphate.

AVC: Accidents vasculaires cérébraux.

BCAA: Acides aminés ramifiés.

C19: Dix-neuf atomes de carbones.

CIO: Comité international olympique.

CMH: complexe majeur d'histocompatibilité.

CRH: Corticotropin-relaasing hormone.

DHT: Déhydrotestostérone.

EGF : Facteur de croissance épidermique.

EGF-R: Récepteur de facteur de croissance épidermique.

EPO: Erythropoïétine.

FGF: Facteur de croissance fibroblaste.

FSH: Follicle stimulating hormone

GH: Hormone de croissance.

GnRH: Gonadotropin-releasing hormone.

HAT: Hypertension artérielle.

HCG: Hormone chorionique gonadotrophine.

HPG: H ypothalamo-hypophyse-gonadique.

LEU: Leucine.

LH : Luteinizing hormone.

PRL: Prolactine.

PSA: Prostate specific antigen

SAA: Stéroïdes anabolisants androgéniques

SARM: *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline.

SNC: Système nerveux central.

TF: Transferrine.

TGF α : Facteur de croissance transformant alpha.

TGF β : Facteur de croissance transformant beta.

THG: Tétrahydrogestrinone.

VIH: virus de l'immunodéficience humaine.

VO2 Max: Volume maximale d'oxygène.

INTRODUCTION

Introduction

Le dopage est devenu depuis quelques années un problème de santé publique de par son ampleur dans le monde et en Algérie. Ainsi, les autorités se sont engagées à lutter avec fermeté et par tous les moyens contre ces pratiques par les sportifs. En effet, après la ratification, en 2006, de la convention internationale de l'UNSECO contre le dopage dans le sport et la création de la Commission Nationale Anti-Dopage (CNAD) en 2011, le gouvernement algérien a adopté une nouvelle loi (13-05 du 23 juillet 2013) relative à la pratique sportive ; la lutte anti-dopage représentant un volet fondamental de ce texte législatif (Mekacher, 2017).

Du coup que l'homme a toujours voulu se dépasser, diminuer sa fatigue ou même augmenter sa vigilance et puissance par l'utilisation de substance ou produits dans le but d'augmenter ces performances et dépasser leur limite mental et physique (Mekacher, 2017).

Actuellement le dopage se définit, d'après le Code Mondial Antidopage de 2015, par la présence d'une substance interdite, de ses métabolites ou de ses marqueurs dans du prélèvement, l'usage ou la tentative d'usage par un sportif d'une substance interdite ou d'une méthode interdite, le refus de se soumettre aux contrôles, la falsification ou la tentative de falsification de tout élément du contrôle du dopage, la possession d'une substance ou méthode interdite ou le trafic de substance ou de méthode interdite.

De nombreuses substances interdites sont retrouvées sur la liste des interdictions éditée chaque année par l'Agence Mondiale Antidopage tel que les stéroïdes anabolisants, l'érythropoïétine, hormone de croissance, les xanthines, glucocorticoïdesetc. (Bazin, 2017). L'utilisation de tels produits peut conduire à des effets néfastes sur la santé de l'être humain, Il persiste cependant une très mauvaise connaissance des dangers de ces molécules à long terme. C'est dans ce contexte que nous nous sommes intéressés dans ce travail sur les effets liés au dopage à long terme sur la santé en générale et la fonction de reproduction en particulier. Dans le premier chapitre, nous allons donner l'essentiel sur anatomie, l'histologie et la physiologie testiculaire. Le deuxième chapitre est consacré aux effets des produits dopants et les compléments alimentaires chez le sportif, ensuite, on a le troisième chapitre qui parle sur les effets du dopage sur la santé et la reproduction puis, on termine avec une conclusion

CHAPITRE I : RAPPELS SUR LES TESTICULES

Chapitre 1 : Rappel sur les testicules

1-Rappels anatomiques sur les testicules

L'appareil génital masculin est l'organe de la reproduction qui assure la production des gamètes mâles ou spermatozoïdes, leur transport, leur nutrition, et leur stockage dans les voies génitales masculines, ainsi que leur expulsion dans les voies génitales féminines lors de la copulation par le pénis.

L'appareil génital masculin se compose d'organes externes : le pénis et le scrotum, et d'organes internes : les testicules, les canaux génitaux qui contiennent l'épididyme, le canal déférent, l'ampoule, le canal éjaculateur et l'urètre, ainsi que les glandes annexes qui sont les vésicules séminales, la prostate et les glandes de Cowper (Figure 1) (Young, 2016).

Les testicules sont une paire d'organe de forme ovale légèrement aplatis qui mesure environ 2 à 3 cm de largeur sur 4 à 5 cm de longueur à l'âge adulte, ils sont situés dans un sac extra abdominal nommé scrotum sous la base du pénis. Le scrotum qui est une poche cutanée spécialisée protège les testicules et l'épididyme des traumatismes et contribue à leur thermorégulation par son emplacement à l'extérieur de la cavité abdominale. Cette localisation permet aux testicules de rester à une température légèrement inférieure à celle du corps, ce qui est une condition indispensable pour le développement de spermatozoïdes viables (Heffner, 2001)

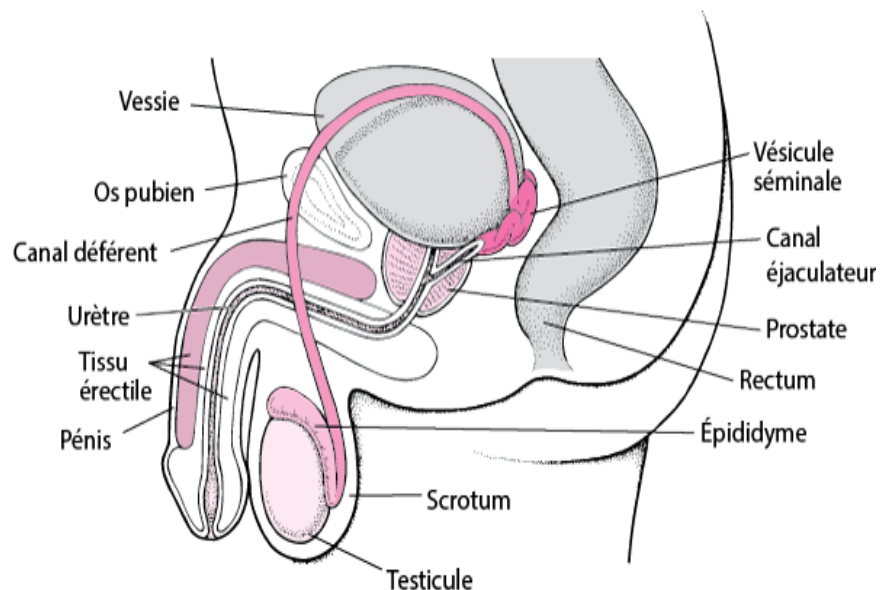


Figure 1 : Anatomie de l'appareil reproducteur masculin (Irvin H. Hirsch, 2021).

2- Histologie de testicule

Chapitre 1 : Rappel sur les testicules

Le testicule est entouré d'une capsule conjonctive fibreuse épaisse et résistante, riche en fibre de collagène et renfermant des fibres musculaires lisses ; appelé l'albuginée. Cette capsule s'épaissit encore au niveau de la coiffe épидидymaire et s'enfonce à l'intérieur du testicule pour former un cône fibreux, le corps d'Highmore. Du corps d'Highmore partent des cloisons conjonctives radiaires interlobulaires, les *septa testis*, délimitant 200 à 300 lobules testiculaires. Chaque lobule testiculaire contient 2 à 4 tubes séminifères très longs et flexueux (30cm à 1m de longueur pour un diamètre de 150 à 300 microns) (Coujard *et al.*, 1980).

Dans le lobule testiculaire, on retrouve: les tubes séminifères et les espaces interstitiels, ces espaces interstitiels sont constitués par: un tissu conjonctif lâche, de nombreux capillaires sanguins, et des amas de cellules interstitielles ou cellules de Leydig (Kieszenbaum , 2006).

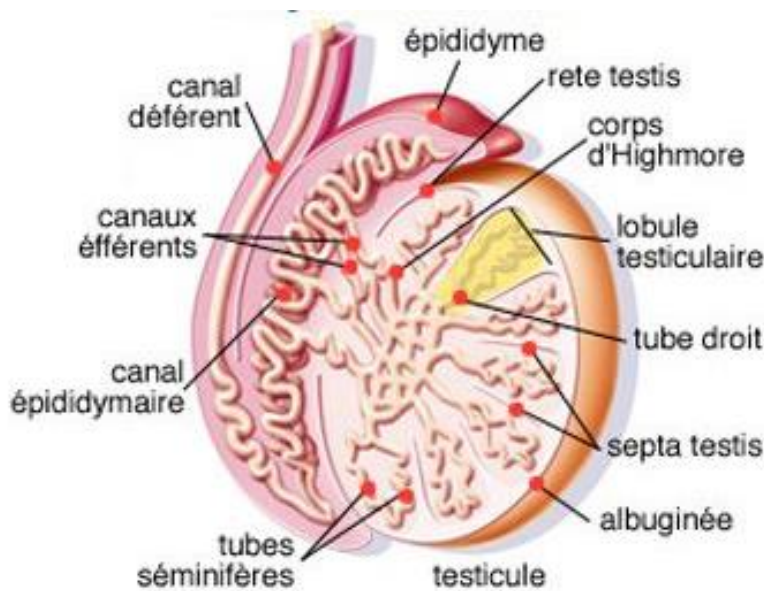


Figure 2 : Représentation schématique d'une coupe longitudinale d'un testicule (sophie jacopin,2021).

Le parenchyme testiculaire désigne généralement tous les tissus à l'intérieur de la capsule testiculaire tel que les cellules germinales, cellules de Sertoli, cellules de Leydig, tissu conjonctif, nerfs, vaisseaux sanguins et lymphatiques (Johnson *et al.*, 1986).

2.1 . Tubes séminifères

Chapitre 1 : Rappel sur les testicules

Les tubes séminifères, très flexueux, ont une longueur de 30 cm à 1.5 m et un diamètre de 150 à 300µm. Ils convergent vers le corps d'Highmore où ils s'abouchent dans le *rete testis* par des segments rectilignes (tubes droits) (Coujard et *al.*, 1980).

Les tubules séminifères sont le siège de la formation des spermatozoïdes qui sont constitués de trois types de cellules (Figure 3):

- Les cellules myoïdes ou périvitubulaires.
- Les cellules de Leydig.
- Les cellules de Sertoli et les cellules germinales de l'épithélium séminifère (Johnson et *al.*, 1990).

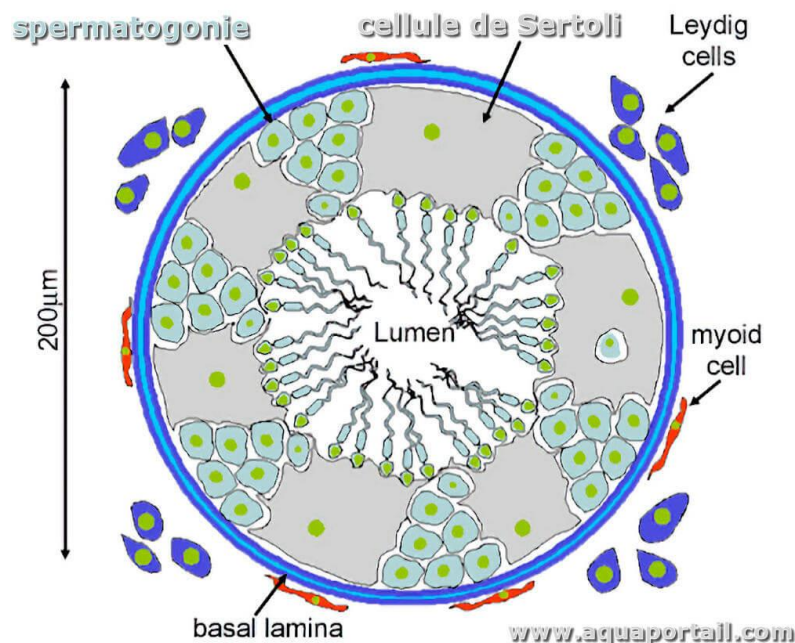


Figure 3 : Représentation schématique des composantes histologiques d'un tube séminifère (C. Ravel , S. Jaillard, 2021).

2-1-1 Cellules myoïdes

Les cellules myoïdes (cellules périvitubulaires) entourent l'épithélium séminifère et définissent le tissu de délimitation des limites extérieures des tubules séminifères. Comme les cellules de Sertoli et les cellules de Leydig, les cellules myoïdes sont affectées par les facteurs de croissance testiculaire (Mruk et Cheng, 2004; Cheng et Mruk, 2012).

Ces cellules, riches en filaments de myosine et d'actine, sont contractiles permettant l'évacuation des spermatozoïdes dans tubes séminifères, et elles maintiennent l'intégrité des

Chapitre 1 : Rappel sur les testicules

tubules séminifères, on trouve quelques vaisseaux sanguins tels que des capillaires qui pénètrent les couches externes des cellules myoïdes (Fawcett, 1975).

2-1-2 Cellule de Sertoli

Les cellules de Sertoli sont considérées comme la composante cellulaire somatique de l'épithélium séminifère, de forme pyramidale allongée, elles sont essentielles au développement des cellules germinales qui forment une masse cytoplasmique autour de la lumière des tubules séminifères, elles sont considérées comme « chef d'orchestre » de la spermatogenèse; car la cellule est en contact avec tous les stades des cellules de la lignée germinale (Johnson *et al.*, 2008).

La cellule de Sertoli ne se divise plus chez l'adulte, elle possède des récepteurs spécifiques pour la FSH et la Testostérone, le réticulum endoplasmique rugueux est relativement rare, il y a une abondance de réticulum endoplasmique lisse dans le cytoplasme des cellules de Sertoli à côté de l'acrosome en développement d'une spermatide (Fumel *et al.*, 2012).

Les cellules de Sertoli chez un individu est important car ses cellules peuvent effectuer un certain nombre de tâches, à savoir fournir un support structurel et une nutrition aux cellules germinales (lactate), le mouvement des cellules germinales, la sécrétion de fluide luminale et de protéines, la formation de la barrière sang-testicule et la communication intercellulaire (Griswold, 1993 ; Kretser et Kerr, 1994).

Les cellules de Sertoli fournissent du matériel pour stimuler la croissance et l'élimination des déchets, elles phagocytent les cellules germinales en dégénérescence et les corps résiduels (laissés derrière lorsque les spermatides sont libérées). La teneur en lipides des cellules de Sertoli qui résulte de la phagocytose des corps résiduels varie en fonction du stade du cycle de l'épithélium séminifère. (Kerr et De Kretser, 1975).

L'épithélium séminifère est divisé en deux compartiments, basal et adluminale, par les complexes de jonction des cellules de Sertoli.(Fawcett, 1975). Le compartiment basal, où sont produits les spermatocytes primaires préleptotènes, abrite la spermatocytogenèse. Les spermatocytes primaires préleptotènes nouvellement formés migrent à travers la barrière hémato-testiculaire vers le compartiment adluminale où se déroulent la méiose et la spermiogenèse se produisent (Fritz *et al.*, 1993).

2-1-3 Tissu interstitiel

Chapitre 1 : Rappel sur les testicules

Les espaces entre les tubes séminifères sont formés de tissu conjonctif lâche vascularisé et innervé, contenant:

- Des vaisseaux sanguins, lymphatiques et des nerfs ;
- Des fibroblastes, des lymphocytes, des macrophages et des mastocytes ;
- Des cellules endocrines groupées en îlots ou isolées: les cellules de Leydig.

La cellule de Leydig est une grande cellule polyédrique (15 à 20µm), qui ne se divise pas, contenant diverses enclaves: lipidiques, pigmentaires et protidiques: les cristoïdes de Reinke et elle est riche en équipement enzymatique permettant d'assurer la synthèse des androgènes (Kieszenbaum, 2006).

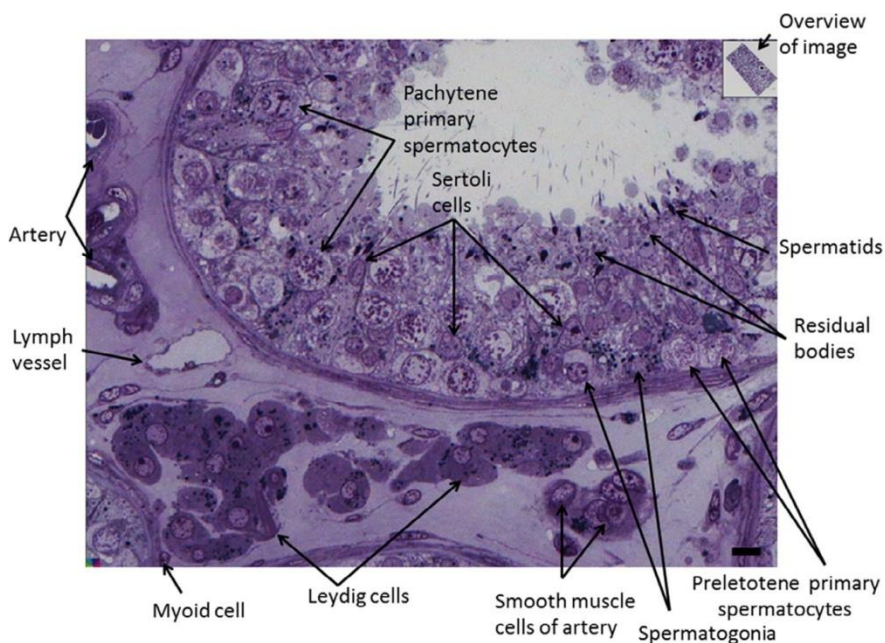


Figure 4: coupe histologique d'une partie d'un testicule (interstitium et tube séminifère) (Johnson, 2014).

La fonction endocrine principale des cellules de Leydig est la sécrétion des androgènes, en particulier la testostérone. Pendant la vie fœtale, ce stéroïde induit directement la différenciation des structures internes du système génital masculin (épididyme, vésicule séminale et canal déférent) à partir du canal primitif de Wolff, et de façon indirecte, par l'intermédiaire de son dérivé, la dihydrotestostérone, la masculinisation des organes génitaux externes (urètre, prostate, pénis, scrotum) et du système nerveux central. Au moment de la puberté, la testostérone est responsable de l'apparition des caractères masculins secondaires. En plus de ces fonctions endocrines, la testostérone a une fonction paracrine cruciale : elle est

Chapitre 1 : Rappel sur les testicules

indispensable, en association avec la FSH, à l'initiation et au maintien de la spermatogènes. (Huhtaniemi, Pelliniemi, 1992).

Dispersées dans le parenchyme testiculaire, les cellules de Leydig baignent les tubules séminifères adjacents d'une concentration de testostérone 10 à 100 fois supérieure à celle du sang périphérique. La mitose et la différenciation des cellules mésenchymateuses produisent les cellules de Leydig (Hardy et *al.*, 1991).

3- Physiologie de testicule

Depuis l'époque, le rôle central du testicule dans le contrôle du développement, du comportement sexuel et de la capacité de reproduction a été décrit (Setchell, 1984).

L'importance physiologique des produits de sécrétion du testicule a été reconnue lors de l'isolement des stéroïdes lipophiles androgènes et d'un facteur hydrosoluble biologiquement actif (inhibine) du testicule. La théorie des deux cellules/deux gonadotrophines a été établie par les découvertes suivantes : sur la capacité de la testostérone à inhiber la LH et de l'inhibine à inhiber la FSH, ainsi que par la découverte que la LH agissait sur les cellules interstitielles de Leydig et que la FSH agissait sur les cellules de Sertoli des tubules séminifères (Greep et *al.*, 1936).

Des progrès dans la compréhension du contrôle hypothalamique-hypophysaire-testiculaire des fonctions reproductives de l'homme ont été facilitées par le pouvoir de la biologie moléculaire et cellulaire pour déterminer les aspects fondamentaux des gènes qui régulent le développement et la fonction de types de cellules critiques.

Parmi les découvertes importantes, citons l'identification des caractéristiques structurelles du testicule (c'est-à-dire les cellules de Leydig et de Sertoli).

3-1-Hormones Testiculaires

3-1-1-Facteur de croissance épidermique (EGF)

L'EGF est un polypeptide de 53 acides aminés (AA), ça fixation sur son récepteur provoque une activité mitotique très rapide au sein des tissus ciblés (Marquardt et *al.*,1984; Hilln 1989).

Chapitre 1 : Rappel sur les testicules

Il a été proposé que les peptides régulateurs intra-gonadiques modulent les processus reproductifs de manière autocrine et/ou paracrine. étant donné que l'EGF se lie aux cellules gonadiques, affecte le nombre de récepteurs des gonadotrophines et module la stéroïdogénèse ovarienne et testiculaire (Ascoli et *al.*, 1987 ; Nolan et *al.*, 1996).

Selon le modèle cellulaire et la durée du traitement, la stéroïdogénèse et la synthèse de l'ADN sont soit inhibées soit stimulées par EGF ou des substances similaires à l'EGF, comme le facteur de croissance transformant alpha (TGFa) (Verhoeven et Cailleau, 1986 ; Sordoillet et *al.*, 1991).

L'EGF n'a aucun effet sur la synthèse de l'ADN des cellules de Leydig (Jones et *al.*, 1981 ; Welsh et Hsueh, 1982).

3-1-2-Facteur de croissance transformant alpha (TGFa) (Transforming Growth Factor Alpha)

Le TGFa est un polypeptide de 50 acides aminés. Le TGFa, qui est structurellement et fonctionnellement apparenté à l'EGF, est un membre de la famille EGF car il existe une similitude de séquence d'environ 30 à 40 % entre les deux facteurs de croissance (Derynck, 1988 ; Carpenter et Cohen, 1990).

Le TGFa est immunolocalisé dans la cellule de Leydig (Teerds et *al.*, 1990).

Le TGFa peut jouer un rôle plus important que l'EGF dans la prolifération des cellules testiculaires car, par exemple, le TGFa stimule l'incorporation dans l'ADN de cellules de Leydig immatures. De plus, le TGFa testiculaire qui se lie à l'EGF-R pourrait déclencher le développement et la différenciation des types de cellules testiculaires (Khan et *al.*, 1992).

3-1-3- Inhibine

L'inhibine, une hormone protéique produite par la cellule de Sertoli et sécrétée dans le système circulatoire périphérique, a un effet négatif sur la sécrétion de la FSH donc, l'inhibine peut arrêter sélectivement la synthèse et la sécrétion de la FSH mais pas de la LH (Culler et Negro-Vilar, 1988 ; Culler, 1990).

Chapitre 1 : Rappel sur les testicules

Le traitement avec une inhibine dérivée de façon exogène supprime la sécrétion de FSH, alors que l'immuno-neutralisation de l'inhibine endogène entraîne une sécrétion élevée de FSH. Cette relation répond aux exigences classiques d'un système de rétroaction négative (Culler et Negro-Vilar, 1988 ; Martin *et al.*, 1991).

3-1-4- Stéroïdes

La testostérone (C19) est synthétisée par les cellules de Leydig dans les espaces interstitiels des testicules. Son précurseur, le cholestérol, peut être limitant car sa disponibilité dans les mitochondries est régulée par la protéine StAR (steroidogenic acute regulator) (Stocco et Clark, 1996).

Une série de réactions enzymatiques dans la mitochondrie qui transforme le cholestérol en testostérone. Le premier stéroïde, la prégnénolone, est le produit du CYP11A1 (également connu sous le nom d'enzyme de clivage de la chaîne latérale P450) dans le réticulum endoplasmique lisse des cellules de Leydig. L'activité de l'enzyme CYP11A1 est également considérée comme limitant la vitesse de synthèse de la testostérone dans de nombreux cas (Hedger et de Kretser, 2000).

Chez l'homme et plusieurs espèces d'animaux d'élevage, la prégnénolone transforme à des stéroïdes delta-5, de la prégnénolone en delta-5 androstènedione.

La testostérone est le produit stéroïde final de la cellule de Leydig, qu'il provienne de la voie delta-5 chez l'homme et les espèces animales.

La testostérone et les autres stéroïdes de sa voie de biosynthèse diffusent de la région interstitielle vers les tubules séminifères crée une concentration locale relativement élevée de testostérone qui peut agir seule ou en synergie avec la FSH pour améliorer la fonction des cellules de Sertoli et la spermatogenèse, ainsi que dans les vaisseaux sanguins et lymphatiques (Svechnikov *et al.*, 2010).

La testostérone libre, non liée, peut inhiber la synthèse et la sécrétion de la LH et de la GnRH (Tilbrook *et al.*, 1991).

Dans les cellules cibles, la testostérone peut être convertie en estradiol (via le CYP19A1, également connu sous le nom de l'aromatase) ou en dihydrotestostérone (DHT ; via SRD5A2, également appelée 5-alpha-réductase).

Chapitre 1 : Rappel sur les testicules

Les actions androgènes et anabolisantes en dehors du testicule qui sont attribuées à la testostérone comprennent le soutien des glandes accessoires, le développement et le maintien de la libido, et les caractéristiques sexuelles secondaires (comme le développement des muscles squelettiques et d'autres caractéristiques de virilisation) (Witkin et *al.*, 1991).

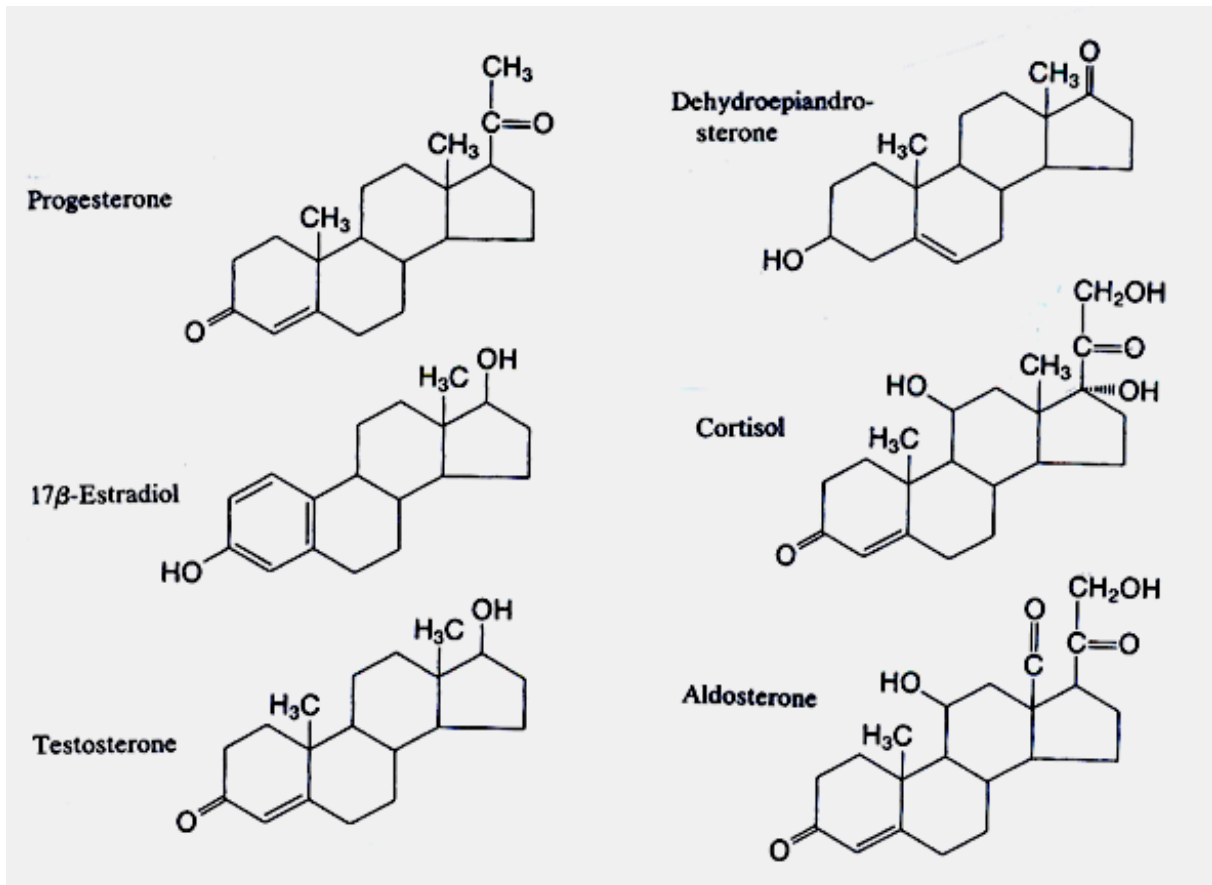


Figure 5 : structure biochimique des hormones stéroïdes (anonyme 01).

3-2-Orchestrations hormonales

3-2-1-Interaction hypothalamo-hypophysaire

1-mécanisme d'action de la GnRH

Les glandes gonadotrophes de l'hypophyse sécrètent la LH et la FSH en réponse au GnRH dérivé de l'hypothalamus, qui est délivré par le système sanguin portal hypothalamo-hypophysaire.

La sécrétion de la GnRH est fortement influencée par le peptide de 54 acides aminés connu sous le nom de kisspeptine (Dungan et *al.*, 2006). Ce peptide est produit dans les noyaux arqués de l'hypothalamus et se lie aux récepteurs de la GnRH qui stimule la libération neuronale de GnRH (Dedes, 2012 ; Smith, 2013).

La sécrétion épisodique de FSH et LH est une conséquence de l'intégration des signaux stimulants de la GnRH (commandés par le générateur d'impulsions de la GnRH) et des signaux de rétroaction négative des hormones testiculaires (Tilbrook et Clarke 2001 ; Page et *al.*, 2008).

2-Sécrétion de la LH

La sécrétion épisodique et pulsatile de LH est due à l'intégration des signaux stimulants de la GnRH hypothalamique et des signaux inhibiteurs de facteurs tels que les stéroïdes testiculaires (Krulich et *al.*, 1974 ; Ellis et *al.*, 1983).

3-2-1-c- Sécrétion de FSH

La sécrétion de la FSH en réponse à la GnRH est moins dynamique que celle de la LH. La sécrétion testiculaire d'inhibine module la concentration de FSH dans le sang périphérique (MacDonald et *al.*, 1991).

Au début du développement, lorsque la production d'inhibine est faible dans les cellules de Sertoli immatures, la sécrétion de FSH est moins inhibée pour favoriser le développement testiculaire. Il en résulte une concentration sanguine plus élevée de FSH (ce qui est bénéfique pour le développement testiculaire). Cependant, lorsque les cellules de Sertoli arrivent à maturité, une plus grande production d'inhibine entraîne une diminution de la sécrétion de FSH. La perturbation du développement ou de la fonction des cellules de Sertoli peut entraîner une augmentation de la sécrétion de FSH en raison de la réduction de la production d'inhibine (Martin et *al.*, 1991).

3-2-2-Interaction hypophysaire-testiculaire

1- Action de la LH

La LH est reconnue comme le régulateur prédominant de la stéroïdogénèse testiculaire (Roth et al, 2010). Plusieurs hormones et facteurs liés à la croissance ont été identifiés comme des modulateurs endocriniens de la stéroïdogénèse gonadique (par exemple, EGF, FGF, TGF, GH, PRL) (Vermeire et Verhoeven, 1990 ; Chapin et *al.*, 1996).

La stimulation de la formation d'AMPC et l'activation de la protéine kinase sont les principaux médiateurs des actions biologiques de la LH (Bartke et *al.*, 1978 ; Dufau, 1988).

2- Action de la FSH

La FSH est en généralement impliquée dans le développement et la différenciation des cellules de Sertoli et dans l'initiation et le maintien de la spermatogénèse, elle stimule de manière différentielle la sécrétion de protéines des cellules de Sertoli. Les protéines spécifiques régulées par la FSH dans les cellules de Sertoli sont les suivantes : la protéine de liaison aux androgènes, l'activateur du plasminogène, la transferrine, les glycoprotéines sulfatées I et II, ainsi que certaines cytokines et certains facteurs de croissance (Griswold, 1993).

Le TGF- β peut interagir avec la FSH pour stimuler la prolifération des cellules de Sertoli (Johnson et *al.*, 1996).

3- Adrénocorticotrophine (ACTH)

L'ACTH est une hormone peptidique secrété par les cellules corticotropes de l'antéhypophyse, elle active le complexe enzymatique qui converti le cholestérol en delta-5 prégnénone et la production des stéroïdes.

Les actions intégrées des facteurs de croissance, de la LH, du cortisol, de l'hormone de libération des corticotrophines (CRH) et des cytokines peuvent affecter les systèmes de récepteurs des gonadotrophines et la synthèse des stéroïdes (Clark et Stocco, 1995 ; Lin et *al.*, 1995).

4- Prolactine

La prolactine, une hormone sécrétée par l'hypophyse antérieure, exerce des effets à la fois stimulants et inhibiteurs sur le testicule (Welsh *et al.*, 1986 ; Barkey *et al.*, 1996).

L'hypoprolactinémie réduit le nombre de récepteurs de la LH (Aragona *et al.*, 1977.) et il est souvent associée à un hypogonadisme et à une diminution de la production de testostérone (Thorner *et al.*, 1977 ; Sharpe et McNeilly, 1979).

5- Transferrine

La transferrine (Tf) est une glycoprotéine dont le rôle est de transporter le fer vers les cellules qui en ont besoin. Principalement produite par le foie et elle est également sécrétée par les cellules de Sertoli et de fortes concentrations de cette protéine sont trouvées dans le plasma séminal (Skinner et Griswold, 1980).

La Tf est un facteur clé dans le testicule. Sa concentration dans le plasma séminal est directement liée à la production spermatique et à la fertilité (Gilmont *et al.*, 1990).

3-3 régulations hormonales du fonctionnement des testicules

L'hypothalamus sécrète de façon pulsatile la GnRh qui permet la synthèse de LH et FSH par l'hypophyse. La LH active les cellules de Leydig permettant la production de Testostérone et la FSH agit sur les cellules de Sertoli, pour produire l'ABP (ou protéine de liaison aux androgènes). Cette protéine de liaison permet de fixer la testostérone et la dihydrotestostérone au niveau des tubes séminifères, ce qui va permettre d'augmenter leurs concentrations. De plus, la testostérone exerce un rétrocontrôle négatif sur l'hypophyse et l'hypothalamus afin de ralentir l'activité de l'axe gonadotrope et notamment de diminuer la sécrétion de testostérone. (Schlosser *et al.*, 2007).

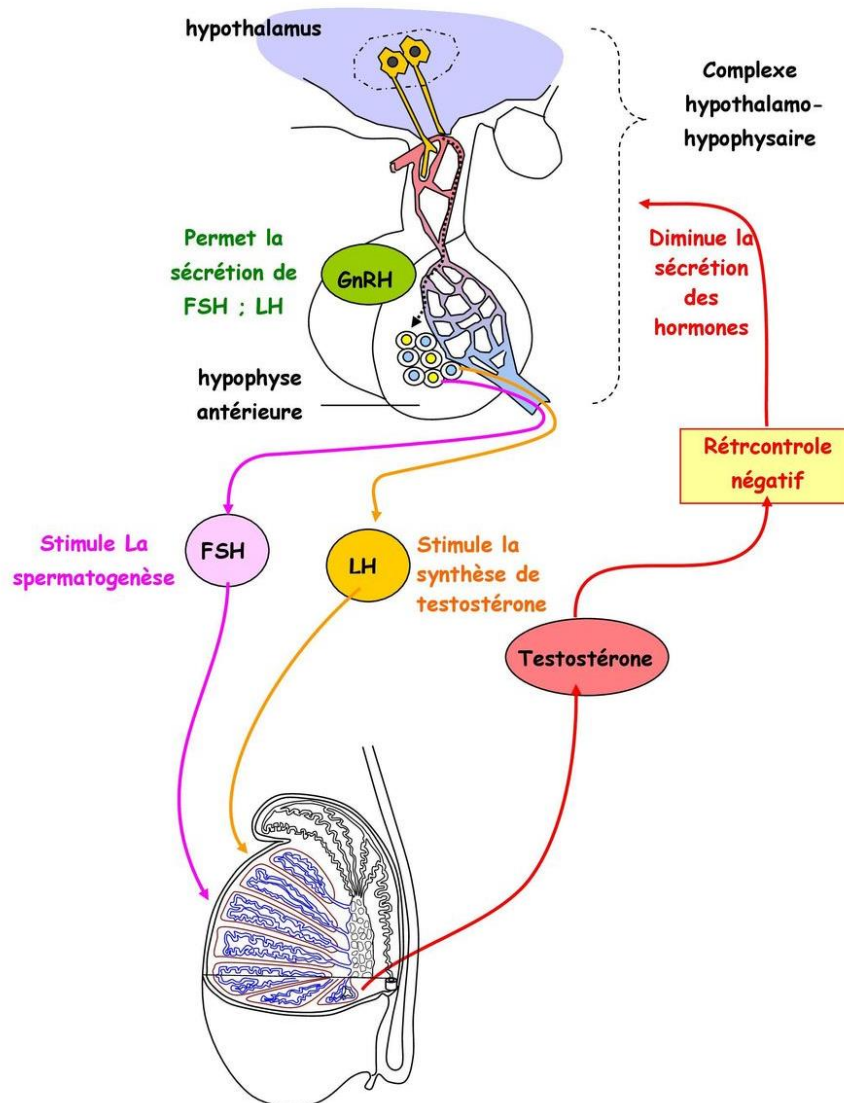


Figure 6 : régulation de la fonction testiculaire par l'axe hypothalamo-hypophysaire (anonyme 02).

3-4-Rôle du testicule

Les testicules assurent 2 fonctions :

3-4-1-Fonction endocrine

La fonction endocrine ou stéroïdogénèse est le fait de deux types de cellules, les cellules de Leydig et les cellules de Sertoli.

Les cellules de Leydig synthétisent les stéroïdes sexuels responsables de la masculinisation et du développement des organes androgéno-dépendants. Par leur activité 5-

Chapitre 1 : Rappel sur les testicules

α -reductase, les cellules de Leydig transforment la testostérone en dihydrotestostérone (DHT) et aromatisent la testostérone en 17β -oestradiol, régulée par la sécrétion pulsatile de LH. La DHT se lie ensuite aux récepteurs aux androgènes avec une affinité supérieure à la testostérone, permettant la régulation de la spermatogénèse.

Les cellules de Sertoli ont de nombreux rôles dont la synthèse du plasma séminal primitif, une activité paracrine sur les cellules de Leydig et un rétrocontrôle hypothalamo hypophysaire. Les cellules de Sertoli sécrètent aussi une hormone appelée inhibine, exerçant une action régulatrice sur l'hypophyse et la sécrétion de FSH (Schlosser, 2007).

3-4-2-Fonction exocrine

La fonction exocrine des testicules est représentée par la spermatogénèse c'est-à-dire la production de spermatozoïdes matures à partir de spermatogonies. C'est un processus lent d'environ 74 jours. Elle se produit de façon continue chez l'homme adulte, dans les testicules et plus particulièrement dans les tubes séminifères.

Le testicule peut se diviser en deux parties, le compartiment tubulaire composé de cellules de Sertoli et de cellules germinales et le compartiment interstitiel, entre les tubules séminifères, où se trouvent les cellules de Leydig et la spermatogénèse se déroule (Staerman, 2007).

3-5- Spermatogénèse

3-5-1 Définition de la spermatogénèse et de son produit exocrine, le spermatozoïde

La spermatogénèse est un processus de division et de différenciation des cellules germinales dans les tubules séminifères du testicule, c'est un processus chronologique lent et continu, il se déroule par l'apparition de quelques spermatogonies à cellules souches, qui tapissent la base des tubules séminifères, et se divisent par mitose pour devenir des spermatocytes primaires, ces spermatocytes subissent une méiose pour produire des spermatides haploïdes, qui se différencient en spermatozoïdes libérés dans la lumière tubulaire. (Lucas et *al.*, 2014 ; Schlatt et Ehmcke, 2014).

Chapitre 1 : Rappel sur les testicules

La spermatogénèse se déroule dans les tubules séminifères en 3 étapes : multiplication, maturation puis différenciation sont nécessaires pour produire des spermatozoïdes matures.

Les structures générales du spermatozoïde contiennent le noyau où se trouve le matériel génétique mâle (génomme mâle composé du chromosome X ou Y et d'un nombre haploïde de chromosomes somatiques) qui sera transmis à l'ovule. Il possède également un acrosome qui contient les enzymes nécessaires à la pénétration des enveloppes de l'ovule lors de la fécondation. La section médiane contient des mitochondries pour la production d'énergie, la section principale contient la gaine fibreuse, et la section finale se trouve à l'extrémité de la queue (Brito, 2007 ; Varner et Johnson, 2007).

3-5-2 Principales divisions

La spermatogénèse, telle que définie, est le processus de division et de différenciation des cellules germinales qui produit des spermatozoïdes dans les tubules séminifères, la présence de spermatogonies, de spermatocytes ou de spermatides permet de diviser la spermatogénèse en trois grandes divisions : la spermatocytogénèse, la méiose et la spermiogénèse.

1 Spermatocytogénèse

La spermatocytogénèse implique des spermatogonies, dérivées des gonocytes embryonnaires, qui sont situés dans le compartiment basal des tubules séminifères chez l'adulte. Les spermatogonies des cellules souches se divisent par mitose pour produire à la fois d'autres cellules souches et des spermatogonies engagées qui commencent immédiatement à se développer pour la production de cellules germinales (Johnson, 1985).

Comme les spermatocytes, les spermatides ou les corps résiduels, les spermatogonies sont fixées les unes aux autres par des ponts intercellulaires, ces ponts intercellulaires peuvent avoir pour fonction de faciliter le développement et la dégénérescence de cellules germinales.

La présence de ponts intercellulaires pourrait permettre de séparer les spermatogonies engagées des spermatogonies à cellule souche unique. Ils permettent également la différenciation des spermatides haploïdes et/ou la phagocytose et la digestion des corps résiduels laissés derrière pendant la spermiogénèse (Huckins, 1978).

2- Méiose

La méiose est la deuxième division de la spermatogenèse au cours de laquelle le matériel génétique est échangé entre les chromosomes homologues, et les spermatides haploïdes sont produites par deux divisions méiotiques, elle se produit que dans les cellules germinales, chez les mâles, ces cellules sont les spermatocytes.

Pendant la première division méiotique, les spermatocytes primaires pachytènes subissent rapidement la métaphase (alignement chromosomique), l'anaphase (séparation des chromosomes) et la télophase (séparation complète des chromosomes) pour produire des spermatocytes secondaires. D'un point de vue histologique, ces cellules ont des noyaux sphériques avec des paillettes de chromatine de taille variable (Johnson *et al.*, 1984).

La deuxième division méiotique consiste à une duplication des chromosomes suivie de deux divisions (division réductrice et division équatoriale) produisent le génome haploïde des spermatides et des spermatozoïdes (Slaughter *et al.*, 1989).

3- Spermiogenèse

La spermiogenèse est la troisième division de la spermatogenèse, elle correspond à la différenciation morphologique des spermatides en spermatozoïdes.

Les cellules sphériques avec des noyaux sphériques changent de morphologie pour former une tête aérodynamique avec un noyau condensé, une enveloppe acrosomique et une queue nécessaire à la motilité cellulaire.

Les spermatides sont classées en phases de Golgi, de capsid, d'acrosome et de maturation.

L'appareil de Golgi des nouvelles spermatides donne naissance à l'acrosome, ce dernier il est sous forme d'un sac membranaire contenant des enzymes au-dessus du noyau (Johnson, 1995).

Le "canal flagellaire" est un repli tubulaire de la membrane plasmique de la spermatide, il fournit un mécanisme par lequel une nouvelle croissance du flagelle peut s'étendre à partir du corps cellulaire de la spermatide pour permettre une croissance ultérieure

Chapitre 1 : Rappel sur les testicules

du flagelle et empêche également les mitochondries d'accéder à la queue, ce qui pourrait entraîner un positionnement aberrant des mitochondries.

La spermatide est en phase acrosomique lorsque la coiffe acrosomique s'étend sur le noyau et que le noyau commence son allongement.

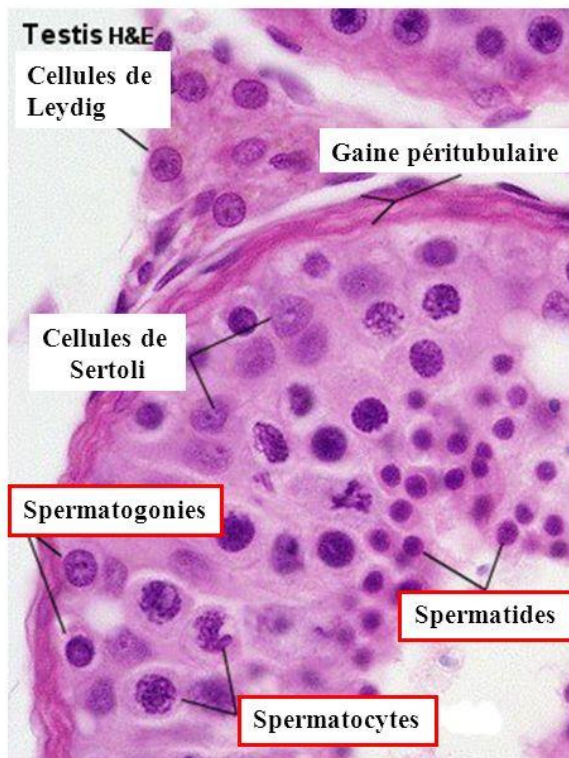
La manchette, un organite transitoire présent uniquement dans les spermatides, est composée de microtubules attachés par des bras de liaison et disposés dans une gaine qui se forme autour du flagelle en développement et s'étend à peu près jusqu'à la moitié du noyau en élongation, cet organite transitoire aide à diriger l'élongation nucléaire et le développement de la queue-nucléaire (Johnson, 1991).

La dernière phase de la spermiogenèse est la phase de maturation, du développement des spermatides, la spermatide en développement est attachée à son corps résiduel par des tiges cytoplasmiques qui reste sous forme de gouttelette cytoplasmique située sur la pièce centrale des spermatozoïdes libérés par la lumière.

Une fois formés, les spermatozoïdes sont acheminés dans l'épididyme par le rete testis, puis passent dans les canaux efférents pour rejoindre le canal épидидymaire. Ils acquièrent leur mobilité et leur capacité de fécondation tout au long de ce trajet. Ils sont stockés dans l'épididyme puis sont libérés dans le canal déférent pour rejoindre le canal éjaculateur (Carré-Pigeon *et al.*, 2007).

Spermatogenèse

Processus de multiplication et de différenciation cellulaires qui, après la puberté, aboutit à la production de spermatozoïdes à partir de cellules souches



Dure 74j chez l'homme

3 types de cellules sont reconnaissables dans la lignée germinale mâle, correspondant chacun à une étape précise:

- les spermatogonies: divisions mitotiques
- les spermatocytes: méiose
- les spermatides: différenciation terminale ou spermiogenèse

Figure 7: différentes étapes de la spermatogenèse (anonyme 03).

**CHAPITRE II : PRODUITS
DOPANTS ET
COMPLEMENTS
ALIMENTAIRES**

1-Initiation sur le dopage

On parle de conduite dopante lorsqu'une personne consomme des produits pour affronter ou surmonter un obstacle réel ou ressenti dans le but d'améliorer ses performances (compétition sportive, entretien d'embauche, prise de parole en public, situations professionnelles ou sociales difficiles) (Laure, 2001).

Dans le monde sportif, on parle du dopage lorsque le sportif consomme des substances ou utilise de procédés interdits par le Code mondial antidopage.

Selon l'Agence mondiale antidopage (AMA) : Le dopage est défini comme une ou plusieurs violations des règles antidopage telles qu'énoncées aux articles 2.1 à 2.10 du code mondial antidopage(2015). Sont considérées comme violations des règles :

⇒ 2.1 La présence d'une substance interdite, de ses métabolites ou de ses marqueurs.

⇒2.2 La tentative d'usage ou l'usage d'une substance ou méthode interdite

⇒ 2.3Le refus ou le fait de se soustraire sans justification valable à un prélèvement d'échantillons après notification.

⇒ 2.4 La violation des exigences de disponibilité, pour les contrôles hors Compétition, y compris le non-respect par les sportifs de l'obligation de fournir des renseignements sur leur localisation.

⇒ 2.5 La falsification ou la tentative de tout élément du processus de prélèvement ou d'analyse des échantillons.

⇒ 2.6 La possession de substances ou méthodes interdites.

⇒ 2.7 Le trafic de toute substance ou méthode interdite.

⇒ 2.8 L'administration ou la tentative d'administration d'une substance ou d'une méthode interdite à un sportif ou l'assistance, l'incitation, la contribution, l'instigation, la dissimulation ou toute autre forme de complicité entraînant la violation d'un règlement antidopage, ou tout autre tentative de violation.

⇒2.9 Complicité.

⇒2.10 Association interdite.

Chapitre 2 : Produits dopants et compléments alimentaires

Le dopage a pris un essor considérable durant le XXI^{ème} siècle l'objet d'une médiatisation importante surtout avec l'arrivée sur les terrains de sport des substances tel que les amphétamines, les stéroïdes anabolisants, les hormones peptidique comme l'érythropoïétine (EPO)... (Berteau, 2000 ; Dieye et *al.*, 2005).

Le dopage est devenu depuis quelques années un problème de santé publique par son ampleur (Laure et *al.*, 2001), le recours aux substances dopantes expose l'utilisateur à de nombreux problèmes de santé. Ceux-ci résultent, en particulier de la toxicité des produits, de leur pureté, des associations effectuées, des doses utilisées, des voies d'administration, etc. (Laure et *al.*, 2005).

2-Histoire du dopage

Les débuts de dopage nous viennent de l'antiquité, depuis que l'homme a appris à connaître les plantes et les aliments, il a toujours fait usage de ceux pouvant améliorer sa force et sa santé, retarder la fatigue ou améliorer la vigueur sexuelle.

Les premières traces de dopage 'structuré' remontent à la Grèce antique, au VI^e siècle. Les athlètes grecs modifiaient leur alimentation en fonction du sport qu'ils pratiquaient :

- viande de chèvre pour sauter plus loin et plus haut.
- viande de taureau pour augmenter la force des lanceurs de disque.
- viande de porc bien grasse pour les lutteurs.

Dans cette même époque, les lutteurs de Crète connaissaient le Tribulus, qu'ils utilisaient pour augmenter leur production de testostérone. Et à l'Est, les Chinois consomment depuis des milliers d'années du Ginseng, pour lutter contre la fatigue.

Dans les civilisations africaines, l'usage de la noix de Kola (riche en caféine) est fréquent, alors qu'en Amérique du Sud, mastiquer les feuilles de coca (d'où on tire la cocaïne) permet de lutter contre la fatigue et la faim lors des longues marches et des chasses.

Le dopage 'moderne' remonte aux années 1860 et le premier cas de mort à cause du dopage le fut en 1896.

Le dopage tel que nous le connaissons aujourd'hui est apparu à la suite de la Seconde Guerre mondiale, avec la chimie moderne. Durant ce conflit, les armées allemandes utilisaient

Chapitre 2 : Produits dopants et compléments alimentaires

la testostérone pour augmenter l'agressivité de leurs combattants et les Britanniques conseillaient les amphétamines pour maintenir la vigilance des soldats (Richard et *al.*, 1999).

On considère que le dopage s'est professionnalisé et généralisé dans certains sports à la fin des années 1950 et au début des années 1960 avec l'arrivée des sympathicomimétiques, de produits à activité hormonale comme l'hormone de croissance, ou des corticoïdes.

Actuellement, le dopage est toujours aussi présent qu'avant, et ce, quel que soit le sport.

3-Méthodes et les moyens de dopage

3-1-Oxygénothérapie

L'inhalation d'oxygène augmente la pression artérielle en oxygène du sang artériel, élément bénéfique pour le muscle en exercice, elle est destinée à lutter contre la fatigue en combattant l'accumulation du gaz carbonique dans le sang et en facilitant la combustion et l'élimination de l'acide lactique produit au niveau des muscles moteurs (Karpovich, 1998 ; Samuel, 2008).

3-2 Hypnose

L'hypnose est un outil qui permet d'ancrer facilement et rapidement un mental mais pas un état d'inconscience comme le sommeil.

Dans les années soixante l'hypnose a connu une grande vogue dans certaines disciplines sportives comme la natation et l'haltérophilie. L'hypnose a pour but de dissiper ou de diminuer cette phase anxieuse ou dépressive ; cette méthode qui exerce son action sur le psychisme du sportif ne peut s'appliquer que sur des sujets psychologiquement réceptifs, c'est-à-dire sur des athlètes intimement persuadés des effets bénéfiques de l'hypnose sur leurs performances (Noret, 1991).

3-3-Electrostimulation

Cette méthode consiste à utiliser des courants excitomoteurs sur un muscle ou un groupe musculaire, dont on peut provoquer l'hypertrophie, augmenter la puissance et la force sans dépense énergétique et sans fatigue. Quatre semaines d'entraînement par

Chapitre 2 : Produits dopants et compléments alimentaires

électrostimulation avaient augmenté de 38.4 % la force maximale des biceps (Portmann 1990 ; Fort *et al.*, 1995).

3-4- Transfusion sanguine

La transfusion sanguine utilisée comme moyen pour améliorer les performances, est un procédé mis au point par les Suédois au début des années 1970. Le principe est basé sur les faits suivants : d'une part les globules rouges par l'intermédiaire de l'hémoglobine transportant l'oxygène aux muscles ; d'autre part, la performance dans les sports de longue durée est liée aux possibilités d'un organisme à capter, transporter et diffuser l'oxygène, d'où l'utilité d'améliorer l'oxygénation par augmentation du nombre des globules rouges (Raphael, 1996 ; Le Figaro 2007).

3-5-L'avortement

Certaines nageuses enceintes sont dopées naturellement par les hormones de la grossesse, trois mois plus tard après la saison sportive elles avortent. Ce procédé scandaleux poursuit deux buts :

- Augmenter le nombre de globules rouges circulants et par conséquent le taux d'hémoglobine circulante, et donc améliorer les capacités aérobies de la sportive ;
- Entraîne la production d'hormones placentaires dont l'action augmente le pouvoir anabolisant (Harras, 1992).

4- Principales et action des substances dopantes

4- 1- Hormones

Une hormone est une substance synthétisée et sécrétée par une glande endocrine avant d'être véhiculée par le sang vers un autre tissu ou un autre organe dont elle stimule ou inhibe le développement et ou le fonctionnement (Noret, 1991).

4-1-a Stéroïdes androgéniques anabolisants (SAA)

Stéroïdes androgéniques anabolisants ou SAA, sont une classe d'hormones stéroïdiennes liées à une hormone naturelle humaine : la testostérone. Les SAA figurent sur la liste des substances dopantes interdites par le Comité international olympique (CIO). La

Chapitre 2 : Produits dopants et compléments alimentaires

classe des SAA regroupe 76 substances et inclut également les molécules dont la structure chimique et/ou les effets pharmacologiques sont similaires (Yesalis, Bahrke, 2002).

La testostérone est une hormone stéroïdienne mâle à 19 atomes de carbone. Sa production endogène chez un homme sain est de l'ordre de 4–10 mg/j, dont 95 % sont d'origine testiculaire (cellules de Leydig) et 5 % d'origine surrénalienne. La testostérone exerce ses effets androgéniques et anaboliques sur ses nombreux tissus cibles (systèmes reproducteurs, musculosquelettique, nerveux...), ses effets androgéniques sont responsables de la croissance des organes reproducteurs et des caractères sexuels secondaires masculins, tandis que ses effets anaboliques stimulent la rétention azotée et la synthèse protéique (Shahidi, 2001).

Les SAA regroupe 76 substances qui sont des dérivés par manipulation chimique sélective de la molécule mère comme par exemple : Tetrahydrogestrinone (THG), Methandienone (17-Alkylation), Nandrolonedecanoate (Esters) Oxandrolone, Stanozolol, Clenbutérol, Tibolone, Zéranol, Zilpatérol...

Ses substances exogènes sont utilisées par rapport à leurs actions myotropes (augmentation de la masse et de la force musculaire), et leurs effets stimulateurs au niveau cérébral (euphorie, agressivité) (Stamford et al., 2004).

4-1-b -Hormone somatotrope ou hormone de croissance (GH)

La GH est une hormone polypeptidique de l'axe hypothalamo-hypophysaire qui stimule la croissance osseuse en régulant les métabolismes du glucose, des acides aminés et des acides gras. Sa sécrétion est contrôlée par plusieurs facteurs (GH-RH, somatostatine) physiologiques, mais aussi métaboliques.

Les effets de la GH sont rendus possibles par l'action d'une autre hormone 'IGF1', dont la GH stimule la production dans le foie et les tissus, ainsi que l'hypoglycémie est un exemple de stimulation métabolique (Harras, 1991).

-Action dopante de l'hormone de croissance (GH)

La GH stimule la captation des acides aminés par les cellules, la synthèse protéique dans le muscle et la combustion des graisses de réserve. Elle permet aussi une réparation accélérée des tissus après blessures, elle est donc largement utilisée par certains sportifs (culturisme, athlétisme) d'autant qu'à l'inverse de la plupart des stéroïdes traditionnels, elle

Chapitre 2 : Produits dopants et compléments alimentaires

n'est pas recherchée dans les urines, mais la GH a des effets secondaires indésirables comme l'élévation de la glycémie, d'où l'idée de l'associer à l'IGF-1 qui exerce une action hypoglycémisante, mais aussi anabolisante, probablement par un ralentissement de la dégradation protéique (Lafarge, 1994).

4-1-c -Erythropoïétine (EPO)

L'érythropoïétine est une hormone polypeptidique qui règle de façon spécifique l'érythropoïèse (Noret A 1991). Elle est disponible depuis quelques années (Gagnon et *al.*, 1995).

L'EPO est sécrétée naturellement par le foie et surtout le rein, cette hormone est le principal facteur de la croissance des globules rouges en cas de besoin (Raphael et *al.*, 1996).

-Rôle de l'EPO comme dopant

La performance au cours d'un exercice de longue durée est liée à l'aptitude maximale à consommer l'O₂ (VO₂ max : volume maximale d'oxygène), la VO₂ max. augmente quand la concentration dans le sang artériel s'élève. Or l'oxygène est transporté aux cellules par les globules rouges, plus il y en a plus l'oxygénation périphérique est améliorée donc la production d'énergie (Gutierrez, 1990).

4-1-d- Hormones surrénales

Chacune des deux glandes surrénales est formée par la réunion de deux tissus endocrines : la corticosurrénale et la médullosurrénale, qui diffèrent totalement tant par leurs sécrétions que par leurs rôles fonctionnels (Noret, 1991).

d-1- Glucocorticoïdes

Le cortisol (hydrocortisone) et la cortisone sont les glucocorticoïdes les plus importants synthétisés par la corticosurrénale à partir du cholestérol et libérés dans la circulation sanguine sous l'influence de l'adénocorticotropique-hormone (ACTH).

En effet, les glucocorticoïdes ont un rôle central dans les processus biologiques critiques comme la croissance, la reproduction, les métabolismes, les réactions immunes, inflammatoires et aussi bien dans le système nerveux central que pour les fonctions cardiovasculaires (Van der Laan, Meijer, 2008 ; Charmandari et *al.*, 2010).

d-2- Minéralocorticoïdes

La corticosurrénale sécrète en proportions variables deux hormones minéralocorticoïdes : l'aldostérone et de faibles quantités de désoxycorticostérone.

Ils provoquent la réabsorption du sodium au niveau des tubules distaux du rein et l'excrétion des ions de potassium et d'hydrogène.

Une sécrétion excessive d'aldostérone entraîne évidemment une hypernatrémie, une hypokaliémie et une alcalose métabolique avec œdème, hypertension artérielle, adynamie musculaire et altération rénale.

4-2- Médicaments agissent sur le système nerveux central (SNC)

4-2-a Stimulants du système nerveux central

a-1- Sympathicomimétiques

Le groupe sympathicomimétique comprend un grand nombre de substances obtenues par modification de la structure de l'adrénaline ou par isolement de produits actifs d'origine végétale comme l'éphédrine.

Les plus importantes sont les catécholamines, les dérivés de l'isoprénaline, l'éphédrine et les amphétamines (Obert et *al.*, 1996).

Chapitre 2 : Produits dopants et compléments alimentaires

Les sympathicomimétiques sont utilisés comme dopage pour l'activation du système sympathique par la libération de la noradrénaline et l'adrénaline dont le but d'obtenir les effets désirables :

- une élévation de l'humeur.
- un esprit alerte.
- une diminution de l'appétit (pour la sèche).
- élévateur de la pression artérielle.

a-2- Cocaïne

La cocaïne est un puissant excitant du SNC, un euphorisant capable d'apaiser la faim, de soulager la douleur, d'augmenter la vigueur et les performances physiques (Mondenard, 1990).

L'usage de la cocaïne entraînerait une perturbation de la neurotransmission cérébrale, laisserait ainsi dans le cerveau une mémoire dominante qui contraint le toxicomane à consommer la drogue (Alwayse, Strakwatherla 1993 ; Brisswalter et *al.*, 1995).

a-3- Xanthines (caféine, théobromine et théophylline)

Ce sont des excitants mineurs du SNC.

- Caféine

Elle appartient à la famille des xanthines, c'est un alcaloïde présent dans le café, le thé, le maté à des doses sensiblement différentes, il y en a par exemple trois fois plus dans le café que dans le thé, à quantité égale. C'est ce qui explique la vogue du café comme stimulant en cas de fatigue ou du travail intellectuel, et cela d'autant plus que la caféine franchit très vite la barrière hémato-encéphalique pour agir ensuite rapidement (Noret, 1991 ; Escande, 1996).

-Théobromine

Elle possède à un degré que la caféine, cependant elle est moins stimulante sur le système nerveux central et sur la musculature lisse, par contre elle exerce une action plus tonique sur le myocarde et elle est plus bronchodilatatrice que la caféine (Noret, 1991).

- Théophylline

Elle possède un degré supérieur que la caféine, cependant son action sur le système nerveux central est supérieur à celle de la théobromine, mais n'équipant pas celle de la caféine (Noret, 1991).

b –Dépresseurs du système nerveux central

L'opium et ses alcaloïdes.

L'opium contient 42 alcaloïdes à des proportions variables selon les cultures de pavot 3 à 23 % de morphine, 0.3 à 3 % de codéine, 0.2 à 5 % de Thébaine, 0.1 à 0.9 % de papavérine, 2 à 8 % de noscapine et 0.1 à 0.8 % de narcéine (Noret, 1991).

b-1- Morphine

Elle est caractérisée par son action analgésique sélective, c'est-à-dire qu'elle supprime les sensations douloureuses sans altérer les autres sensations et en préservant l'état de la conscience, action psychodysleptique, toxicomanogène et son action sur les centres respiratoires (très importante, elle limite souvent l'emploi de la morphine en thérapeutique) (Noret, 1991 ; Piri , Sergkirikia, 1992).

b-2- Psycholeptiques

Se sont des médicaments dépresseurs du SNC, ils entraînent chez les sportifs une diminution de l'émotivité, du trac, de la tension psychique interne et une suppression de l'anxiété (Noret, 1991 ; Raphael et *al.*, 1996).

4-3 - Médicaments agissent sur le système cardio-vasculaire

4-3-a Cardiotoniques

Au temps du doping empirique, les cardiotoniques comme la digitaline étaient employés dans le but de diminuer la fréquence cardiaque et de faciliter le travail musculaire du cœur. Bien que les pharmacologues aient démontré que les cardiotoniques augmentent la puissance de la contraction musculaire d'un myocarde sain, ces médicaments ne sont plus utilisés, car la marge entre les doses thérapeutiques et toxiques est extrême (Piri, Sergekirkia, 1992).

4-3-b Vasodilatateurs

Essentiellement la trinitrine et ses dérivés qui sont utilisés comme dopants pour leur action : vasodilatatrice coronarienne, vasodilatatrice veineuse (diminution du retour veineux et donc diminution du travail cardiaque).

Mais leur tendance hypotensive les rend dangereux dans la pratique sportive intensive (Noret, 1991).

4-3-c Bêtabloqueurs

Ces médicaments agissent au niveau des récepteurs β_1 myocardiques et empêchent par antagonisme compétitif les effets chronotropes et inotropes positifs des catécholamines, il s'en suit une diminution de la fréquence cardiaque et une chute de la pression artérielle systolique (Noret, 1991).

4-4 - Médicaments agissent sur le système respiratoire

Les médicaments de ce groupe sont probablement les plus employés en médecine de sport, car les sportifs souffrent fréquemment d'affections des voies respiratoires qui nécessitent souvent un traitement interdit par le règlement (Noret, 1991).

Chapitre 2 : Produits dopants et compléments alimentaires

- Stimulants du système respiratoire

Sont principalement : la caféine, la théophylline, la coramine, pentetrazol, l'éphédrine, les amphétamines, le léptazol, bémergide, l'atropine, la cocaïne... etc.

a- Bronchodilatateurs

C'est le cas des adrénérgiques, des anticholinergiques, la théophylline et les corticoïdes comme le B2-agoniste.

b- Calmants de la toux

Les médicaments tissu-sédatifs font pratiquement tous partie du groupe des analgésiques narcotiques interdits : la morphine, la codéine, la méthadone, la dihydrocodémone. En cas de toux productive, le traitement par expectorants s'impose. Qu'il s'agisse d'iodures, de sels ammoniacs, d'ipéca, des composés d'antimoine, de saponine : pratiquement tous ces médicaments entrent dans la composition de sirops ou des dragées contenant un bronchodilatateur qui en interdit à l'emploi (Noret, 1991).

5 - Principaux compléments alimentaires utilisés dans le milieu sportif et leurs effets

-Introduction

Le statut nutritionnel, au même titre que l'héritage génétique et l'entraînement, participe pleinement à la réussite en compétitions. C'est pourquoi les sportifs ont toujours été à la recherche de suppléments nutritionnels susceptibles de leur donner un avantage sur les autres compétiteurs. L'usage de suppléments nutritionnels s'est ainsi largement répandu en milieu sportif et s'est étendu à une grande partie de la population active. Plusieurs enquêtes réalisées chez des sportifs amateurs et de loisir ont permis de montrer que 40 à 67 % d'entre eux consomment régulièrement des suppléments nutritionnels, à l'entraînement ou juste avant une compétition. Le rôle des scientifiques est de vérifier l'efficacité ergogénique de ces suppléments, et de contrôler leur parfaite innocuité pour

l'organisme (Burke, Read, 1993).

5-1 Créatine

a-Histoire de la créatine

La créatine est découverte en 1832 par un chimiste français, Michel Chevreul, et ce n'est que quelques années plus tard (1847) qu'est découvert son rôle dans le muscle.

C'est dans les années 70 que commencent les recherches sur les propriétés de la créatine et dans les années 90 que les recherches sur cette substance suscitent un engouement particulier des pratiquants de musculation (Hultman et *al.*, 1992).

b-Définition de la créatine

La créatine est une nouvelle substance ergogénique, depuis ces dernières années, elle est largement utilisée par un grand nombre de sportifs. C'est un composé naturel de l'organisme qui est soit apporté directement par les aliments, soit synthétisé par le foie, les reins et le pancréas à partir des 3 acides aminés : arginine, glycine et méthionine.

Elle est produite à l'extérieur du muscle, transportée et distribuée dans l'organisme par le courant sanguin. Son apport par l'alimentation est essentiellement assuré par la viande, le poisson et les produits animaux (Balsom et *al.*, 1994).

c-Rôle de la créatine

Dans le muscle, la créatine est transformée et stockée sous forme de phosphocréatine, cela a pour conséquence d'améliorer les capacités du muscle à maintenir un exercice intense, le muscle a besoin d'énergie qui provient de l'ATP (Adénosine Triphosphate) qui est régénérée grâce à la phosphocréatine (Henriksson et *al.*, 1986).

Dans les cellules contractiles, la synthèse de la myosine est contrôlée positivement par la concentration de la créatine dans le milieu.

Chapitre 2 : Produits dopants et compléments alimentaires

La plupart des travaux scientifiques n'ont mentionnés qu'aucun effet secondaire connu d'une supplémentation prolongée en créatine exogène (Stockdale et *al.*, 1972).

5-2- L-Glutamine

La glutamine est l'acide aminé le plus abondant dans le muscle plus de 60% (Rowbottom et al 1996), elle est essentielle pour les sportifs, toutefois, la glutamine est synthétisée par l'organisme mais à de faible quantité et il peut être intéressant d'en apporter par la supplémentation ou bien par l'alimentation (poisson, légumes, céréales, produits laitiers, viandes...)

De par sa composition, elle peut améliorer la synthèse des protéines, soutenir la protection immunitaire et assurer le maintien de l'intégrité de la paroi intestinale ainsi que l'équilibre acido-basique de l'organisme. (Curi et *al.*, 1997).

a- Bienfaits de la Glutamine

La glutamine est un acide aminé qui agit sur plusieurs fronts comme sur l'amélioration de la récupération et la lutte contre la fatigue par l'augmentation de la synthèse du glycogène qui est la source d'énergie.

Après un entraînement intense, l'organisme est épuisé et un apport en glutamine permet d'accélérer la récupération, en effet elle permet de reconstituer rapidement les réserves de glycogène qui sont considérées comme la source d'énergie (ATP) des muscles du corps. C'est pour cette raison que la glutamine fait partie des suppléments alimentaires les plus appréciés par les sportifs et surtout par les pratiquants de musculation (Rowbottom et *al.*, 1996).

5-3 – Acides aminés ramifiés (BCAA)

Les acides aminés ramifiés (BCAA), soit la leucine, l'isoleucine et la valine, font partie des neuf acides aminés essentiels pour l'humain et représentent 35 % des acides aminés essentiels des protéines musculaires (Miller et *al.*, 1984).

Les BCAA jouent un rôle important puisqu'ils peuvent être utilisés à la fois pour construire des protéines dans le muscle et aussi avoir de l'énergie pendant l'entraînement, la viande est donc une bonne source de BCAA ainsi que les œufs, c'est pour ça que les

Chapitre 2 : Produits dopants et compléments alimentaires

bodybuilders utilisent de grandes quantités de BCAA dans l'espoir d'augmenter l'hypertrophie et la force musculaire (Anthony et *al.*, 2001).

a-Principaux avantages des BCAA pour les sportifs

Les BCAA interviennent sur plusieurs fronts, les rendant très utiles pour les sportifs. En effet, ils sont reconnus pour l'amélioration et la synthèse de protéine puisque les BCAA peuvent être oxydés dans le muscle squelettique, tandis que les autres acides aminés essentiels sont catabolisés principalement dans le foie. En revanche, la leucine est particulière parmi les BCAA, car elle favorise la synthèse des protéines musculaires *in vivo* lorsqu'elle est présente dans le corps (Rennie, 1996).

Pour les sportifs, l'apport en énergie durant l'entraînement est très important pour soutenir l'effort sur une longue durée, les BCAA contribuent au métabolisme énergétique pendant l'exercice en tant que sources d'énergie et substrats pour augmenter le pool d'intermédiaires du cycle de l'acide citrique (anaplérose) et pour la gluconéogenèse. La consommation de BCAA avant l'effort va donc apporter une source d'énergie rapide qui sera utilisée en priorité par l'organisme et maintenir un niveau élevée d'ATP (Farrell et *al.*, 2002).

Une supplémentation en BCAA peut avoir des effets protecteurs contre les lésions musculaires et diminue les douleurs musculaires (courbatures) provoquées par un entraînement de force ou d'endurance intense (Nosaka, 2003).

Selon l'étude de (Fernstrom de 2004), une consommation excessive en BCAA n'a démontré aucun effet nocif pour la santé.

5-4 –Whey protéine

Les deux principales sources de protéines du lait sont les caséines et les protéines du lactosérum. Caséine étant responsable du caillage et les protéines du lactosérum se rapportant à la partie aqueuse du lait (Walzem et *al.*, 2002).

Aujourd'hui, après un traitement enzymatique, il est possible d'extraire les protéines présentes dans ce sérum dont l' α -lactalbumine (50%), la β -lactoglobuline (25%), la sérum-albumine bovine (7%) et les immunoglobulines (5 %), qui sont riches en acides aminés à

Chapitre 2 : Produits dopants et compléments alimentaires

chaînes ramifiées (leucine - LEU, isoleucine, et valine) qui définissent et constituent la Whey Protéine et qui sont des facteurs importants dans la croissance et la réparation des tissus (Aimutis 2004 ; Haraguchi et al. 2009). La leucine est un acide aminé clé dans le métabolisme des protéines (Anthony et *al.*, 2001).

a-Rôle de la whey protéine (Le lactosérum)

L'utilisation d'une supplémentation en protéines peut être bénéfique au moment de l'exercice physique pour maintenir la préservation de la masse musculaire et éviter la protéolyse. Les besoins quotidiens en protéines sont déterminés par la capacité à maintenir un équilibre positif entre dégradation et synthèse (Pitkanen et *al.*, 2003 ; Tang et *al.*, 2007).

Les protéines de lactosérum sont une excellente source d'un acide aminé essentiel, la leucine qu'elle est importante pour les athlètes car elle joue un rôle clé dans la synthèse des protéines musculaires et la croissance musculaire (Pitkanen et *al.*, 2009).

Les protéines de lactosérum sont des protéines faciles à digérer et sont efficacement absorbées par l'organisme. Elles sont souvent qualifiées de protéines "rapides" en raison de leur capacité à nourrir rapidement les muscles (Middleton et *al.*, 2004).

Donc, les sportifs utilisent la Whey autant que sources de protéines pour gagner de la masse musculaire mais aussi pour perdre du poids et la sèche, car les régimes hyperprotéinés peuvent réduire la prise de poids, le dépôt de graisse et améliorer le profil lipidique plasmatique (Lacroix et *al.*, 2004).

Le régime alimentaire joue un rôle clé dans tout programme de gestion du poids et l'ajout de protéines de lactosérum contribue souvent à faire une différence positive. (Solak et Akin, 2012). Les protéines de lactosérum influencent les hormones de contrôle de l'appétit et de la faim et réduit l'apport énergétique et l'adiposité (Hall et *al.*, 2003).

**CHAPITRE III : EFFETS
DU DOPAGE SUR LA
SANTÉ ET LA
REPRODUCTION**

A- Effets du dopage sur la santé

La prise régulière ou même occasionnelle de produits dopants peut être à l'origine de multiples complications, nous rapportons ici les principales classes de substances dopantes et leurs effets secondaires sur la santé humaine.

1-1-Effets indésirables de l'EPO

1-1-1 Hypertension

La prise de l'EPO peut mener à une l'hypertension artérielle (HTA) secondaire multifactorielle par augmentation de la viscosité sanguine, L'EPO va agir sur le tonus vasculaire et augmenter le calcium au niveau des cellules musculaires lisses ; elle augmente indirectement les résistances artérielles périphériques par l'élévation de l'hématocrite (Gauthier J.2014). Une étude *ex vivo* sur des reins de rats, au niveau des artérioles mésentériques a démontré qu'il existe un effet vasopresseur direct (augmentation de la pression artérielle) de l'EPO (Heidenreich et *al.*, 1991).

L'hypertension semble être l'effet indésirable le plus fréquent lors de la prise d'EPO avec une augmentation dose dépendante de la pression artérielle, plus grave, des crises hypertensives avec encéphalopathies et convulsions peuvent apparaître (Tentori , Graziani, 2007).

1-1-2 Risque thromboembolique

L'abus d'EPO entraîne une augmentation de l'érythrocytose (ou polyglobulie c'est à dire une augmentation anormale du volume sanguin avec augmentation de l'hématocrite : volume occupé par les globules rouges par rapport au volume sanguin total (exprimé en %). Cette augmentation va engendrer une augmentation de la viscosité du sang, une diminution de l'oxygénation du sang, et donc des risques d'évènements thromboemboliques. De plus, la déshydratation, courante chez le sportif, augmente la viscosité sanguine et donc la coagulation (Gauthier, 2014).

Chapitre 3 : Effets du dopage sur la santé et la reproduction

1-1-3 Thrombose

La thrombose veineuse correspond à un caillot sanguin (thrombus) qui va se former au niveau du réseau veineux et donc empêcher la circulation sanguine ; elle peut être superficielle ou profonde.

Pour éviter les thromboses, les utilisateurs d'EPO utilisent différents médicaments tels que l'aspirine, les coumarines ou encore l'héparine et pour que le sang reste fluide, il semblerait que les sportifs de haut niveau se lèvent la nuit pour faire de l'exercice.

La prise de l'EPO peut mener aussi à l'embolie pulmonaire : c'est une complication de la thrombose profonde, avec un caillot qui migre accidentellement vers l'artère pulmonaire. On retrouve aussi les thromboses artérielles, incluant l'infarctus du myocarde, des AVC (accidents vasculaires cérébraux) ainsi que des thromboses rétinienne font aussi partie des effets indésirables (Rastmanesh, 2017).

La mort subite peut être une des conséquences de troubles cardiovasculaires pré-existants, mais, chez le sportif sans aucun antécédent cardiaque, on peut parfois se questionner sur la prise de produits dopants comme l'EPO (Gauthier, 2014).

1-1-4 Complication infectieuses

Il existe des risques infectieux liés à l'administration de l'EPO par voie injectable notamment la transmission d'agents pathogènes par le sang (VIH, hépatite B et hépatite C) en fonction des différentes pratiques d'injection et des conditions dans lesquelles elles sont pratiquées.

1-2-Effets indésirables de l'hormone de croissance (GH)

1-2-1 Acromégalie

L'acromégalie se manifeste lors d'un excès d'hormone de croissance ; la maladie est d'apparition progressive ; peu à peu on observe une augmentation du volume du visage avec un élargissement du nez, une surcroissance acrale due aux gonflements des tissus mous qui se traduit par une augmentation de la taille de l'extrémité des pieds et mains, un crâne qui s'épaissit ainsi qu'un développement proéminent de la mâchoire pouvant être associé à des problèmes de dentition (Naves et *al.*, 2016). L'arthrose est aussi un des symptômes de

Chapitre 3 : Effets du dopage sur la santé et la reproduction

l'acromégalie, ainsi que des douleurs au dos et l'augmentation du volume de la thyroïde pouvant être à l'origine de l'apparition d'un goitre (ACROMEGALIE-INFOS.FR. 2012).

1-2-2 Troubles cardiovasculaires

L'hormone de croissance active le système rénine angiotensine, provoque une accumulation de liquide et entraîne une rétention d'eau responsable de différents symptômes : un gonflement des tissus mous, des paresthésies (troubles de la sensibilité), un syndrome du canal carpien qui correspond à la compression du nerf 5 médian du poignet entraînant des fourmillements et des douleurs, des raideurs articulaires, des œdèmes mais aussi de l'hypertension (Momaya et *al.*, 2015). L'hypertension est une des conséquences de l'acromégalie et donc de l'excès d'hormone de croissance. Ainsi, la prévalence moyenne de l'hypertension chez des sujets atteints d'acromégalie était de 35 %. De plus, lors d'un traitement diminuant le taux de GH, une diminution concomitante de la pression artérielle est observée (Bondanelli et *al.*, 2001).

Des cardiomyopathies peuvent aussi apparaître lors d'excès d'hormone de croissance et peuvent conduire à des insuffisances cardiaques telles que l'hypertrophie cardiaque induite par l'excès de GH qui a été définie par des anomalies de structures, avec présence de fibroses au niveau des tissus cardiaques (Frustaci et *al.*, 1991).

Enfin, la coexistence d'une hypertension et/ou d'un diabète engendrée par un excès de GH peut aussi aggraver une pathologie cardiaque. Un excès d'hormone de croissance entraîne également une résistance à l'insuline ainsi qu'une diminution de la captation du glucose périphérique : l'apparition d'un diabète sucré est donc un possible effet secondaire du dopage à l'hormone de croissance (Naves et *al.*, 2016).

Dans le dopage, l'hormone de croissance est très souvent associée aux stéroïdes anabolisants ; en effet les sportifs les utilisent pour additionner leurs effets anabolisants. L'association de ces deux produits dopants entraîne une toxicité cumulative : les deux substances entraînent des rétentions de fluides avec des troubles cardiovasculaires et le sportif prend donc encore plus de risques (Birzniece, 2015).

Chapitre 3 : Effets du dopage sur la santé et la reproduction

1-3-Hormone de croissance et risque du cancer

1-3-1 Risque du cancer de la prostate

L'activité du récepteur à l'IGF-I potentialiserait l'activité des récepteurs aux androgènes et favoriserait les cancers prostatiques androgéno-dépendants (Tentori, Graziani, 2007). Ainsi, des taux élevés d'IGF-I seraient associés à des taux plus élevés de cancer de la prostate (Wilkinson et *al.*, 1998).

1-3-2 Cancer du colon

Une analyse regroupant de nombreuses études sur des patients atteints d'acromégalie a permis d'établir un lien entre excès d'hormone de croissance, adénome du colon et cancer colorectal. Le mécanisme en cause serait une prolifération des cellules du cancer colorectal élevée, une activité anti-apoptotique, et des taux élevés d'IGF-I.

En effet, *in vitro*, l'IGF-I est capable de simuler la croissance des cellules cancéreuses issues de cancer colorectal (Koukoulis et *al.*, 2008).

1-4-Effets des SAA sur la santé

1-4-1-Effets pathologique

1- Effets cardiovasculaires

Les effets indésirables cardiovasculaires des stéroïdes anabolisants se déversent en 4 catégories: effet athérogène, effet thrombogène, effet vasospastique et atteinte myocardique directe.

L'effet athérogène est lié aux troubles métaboliques engendrés par les SAA : augmentation du LDL-cholestérol et des triglycérides, réduction de l'HDL-cholestérol et augmentation de l'insulinorésistance (Rostamian et *al.*, 2010). Il existe également une rétention hydro sodée à l'origine d'une hypertension artérielle (HTA) avec élévation du profil tensionnel d'effort (Davies et *al.*, 2003).

L'effet thrombogène est lié à la fois une action proagrégante plaquettaire des SAA et à une diminution de l'activité fibrinolytique (Melchert, Welder, 1995). Cet effet est notamment à l'origine de thrombus intraventriculaires gauches potentiellement responsables

Chapitre 3 : Effets du dopage sur la santé et la reproduction

d'embolisation périphérique (Dalrymple-Hay et *al.*, 2000). Les effets athérogènes et thrombogènes des SAA majorent le risque de coronaropathie aiguë qui représente la première cause de mort subite à l'effort après 35 ans. L'effet vasospastique a été mis en évidence par (Sadler et *al.*, 2001) qui ont montré une élévation de la réactivité vasculaire sans argument pour une dysfonction endothéliale au sein d'une population de bodybuilders ayant une consommation régulière de stéroïdes anabolisants. Enfin, les SAA peuvent être également responsables d'authentiques cardiomyopathies (Celermajer et *al.*, 2001) hypertrophiques (CMH), d'une part liées à l'HTA, mais aussi secondaires à l'action directe des androgènes au niveau des cardiomyocytes (McKillop et *al.*, 1995). Des études animales ont permis la mise en évidence de récepteurs aux androgènes au niveau des cavités cardiaques. Les expériences *in vitro* ont permis de compléter ces données en montrant que les androgènes entraînent une destruction des myofibrilles et des mitochondries ainsi qu'une cytotoxicité directe au niveau des cardiomyocytes s'accompagnant d'une diminution de l'activité contractile cardiaque (Behrendt .1977 ; Melchert et *al.*, 1992). Ces modifications structurelles du muscle cardiaque (hypertrophie, foyers de nécrose ou de fibrose) sont à l'origine d'un effet pro-arythmogène. Plusieurs cas de troubles du rythme supra ventriculaires ou ventriculaires ont été rapportés chez des patients consommant des stéroïdes anabolisants (Karjalainen et *al.*, 1999 ; Deligiannis et *al.*, 2006).

2- Accident vasculaire cérébrale (AVC)

L'AVC survient lorsque le flux sanguin vers le cerveau est interrompu. Il a de nombreuses causes possibles, un excès de cholestérol, des caillots sanguins dans le cœur, des troubles de la coagulation sanguine. Les stéroïdes sont donc des facteurs aggravant d'AVC et plusieurs cas d'AVC chez des jeunes hommes prenant des stéroïdes anabolisants ont été décrits (Sankowski et *al.*, 1999).

3- Effets dermatologiques

Les androgènes peuvent affecter la croissance de la glande sébacée ainsi que sa différenciation, la croissance des capillaires, la barrière épidermique et la cicatrisation. Ces

Chapitre 3 : Effets du dopage sur la santé et la reproduction

différents effets sont liés à la liaison de la testostérone et de ses dérivés au récepteur. Lors de prises de doses importantes de stéroïdes, on pourra donc avoir un nombre de récepteurs augmenté ce qui peut entraîner une hyperandrogénie ou des maladies de peau telles que l'acné, la séborrhée, l'hirsutisme et l'alopecie androgénique (Rosenfield et *al.*, 2007).

Les stéroïdes vont engendrer une hypertrophie des glandes sébacées avec une sécrétion importante de sébum. On retrouve une augmentation de la production de molécules lipidiques à la surface de la peau, une croissance des bactéries du genre *Propionobacterium acnes* et une augmentation du nombre de sébocytes (cellules à l'intérieur des glandes qui se chargent de lipides). Les stéroïdes anabolisants augmentent directement la synthèse du sébum grâce à la liaison aux récepteurs aux androgènes présents dans les sébocytes et indirectement par l'induction des récepteurs nucléaires PPAR γ , donc l'activation induit la sécrétion de sébum dans la peau humaine (Kitahara et *al.*, 2014).

La croissance et la maturation des sébocytes sont influencées par la testostérone et la 5 α -dihydrotestostérone (Zouboulis et *al.*, 2003).

4- Effets hépatiques

Au niveau du foie, les SAA peuvent entraîner une hépatotoxicité en particulier avec les molécules 17 α -alkylées (danazol, méthyltestostérone, nandronole, oxyméthazalone, stanozol) (Tentori , Graziani, 2007). En effet, une alkylation au niveau du carbone 17 des stéroïdes va empêcher une dégradation de la molécule par le foie (effet de premier passage hépatique), et le stéroïde sera donc accumulé au niveau hépatique d'où la toxicité. Les stéroïdes pourront entraîner une stéatose hépatique, un ictère (taux de bilirubine augmenté), une cholestase hépatique, une péliose hépatique, une hyperplasie, un adénome ou encore un carcinome hépatique (Nieschlag, Vorona, 2015) (Wang James et *al.*, 2016).

5- Effets rénaux

Au niveau rénal, les stéroïdes étaient autrefois utilisés pour traiter les anémies dans les cas d'insuffisances rénales chroniques. Les SAA peuvent entraîner une augmentation de la créatinine pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale aiguë avec des complications telles que

Chapitre 3 : Effets du dopage sur la santé et la reproduction

la rhabdomyolyse (destruction des cellules musculaires striées). Les complications rénales peuvent également faire suite aux lésions hépatiques : une forte augmentation de bilirubine pouvant entraîner une néphropathie (Nieschlag , Vorona, 2015).

6- Effets indésirables sur les muscles des SAA

Les androgènes entraînent un effet anabolique sur les os et les muscles mais n'agissent pas de la même manière sur les tendons et les ligaments. Ils empêchent le tissu de se briser après l'entraînement et accélèrent la récupération après un traumatisme. Les stéroïdes peuvent cependant engendrer des ruptures tendineuses au niveau des biceps ou des quadriceps. Dans une étude portant sur 142 bodybuilders dont 88 utilisateurs ou anciens utilisateurs de stéroïdes anabolisants et 54 non-utilisateurs, 22 % des consommateurs de stéroïdes avaient déjà subi une rupture tendineuse tandis que seulement 6 % des personnes non dopées ont présenté ce type de lésions (Baggish et *al.*, 2015).

7- Complications infectieuses

Les aiguilles contaminées, les produits contaminés, fabriqués dans des conditions non stériles (vendus en particulier sur internet) sont susceptibles d'entraîner des complications infectieuses.

Les infections des tissus mous sont en effet fréquentes chez le sportif qui se dope pas nécessairement à cause du produit utilisé mais par la pratique : sites d'injection, techniques d'injection, doses administrées (Evans, 1997).

Les complications infectieuses peuvent être la transmission d'agents pathogènes par la sang : VIH, hépatite B et hépatite C. Des infections liées aux injections au niveau de la peau, les SARM (*Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline) sont également fréquentes (Evans, 1997).

1-4-2-Effets psychologiques

Les doses supraphysiologiques de testostérone entraînent des symptômes hypomaniaques (Kanayama et *al.*, 2008) de type irritabilité, agressivité, une confiance en soi exagérée ou des symptômes psychotiques...(Nyberg et *al.*, 2014). Parfois le consommateur des Stéroïdes anabolisants peut présenter des comportements agressifs (offensifs ou défensifs) ou même violents, mais les symptômes psychologiques restent variables et idiosyncrasiques

Chapitre 3 : Effets du dopage sur la santé et la reproduction

(particuliers à chaque individu). Il a aussi été démontré que les stéroïdes pouvaient précipiter une maladie psychologique chez les personnes prédisposées : schizophrénie, paranoïa, anxiété (Maycock, Beel, 2016). Ainsi, les utilisateurs de stéroïdes présentaient des grands syndromes d'humeur : manie, hypomanie ou dépression majeure (Pope, Katz, 1994).

-Autres effets

1-Agents stimulants

Les agents stimulants sont des substances qui augmentent l'activité du système nerveux sympathique par action au niveau des neurotransmetteurs centraux (noradrénaline, dopamine, sérotonine). Ils sont classés en stimulants non spécifiés (amphétamines, cocaïne, bromantane, D-méthamphétamine, modafinil, benfluorex, fenfluramine. . .) et en stimulants spécifiés (adrénaline, méthylphénidate, pémoline, sélégiline, sibutramine, strychnine. . .). Ils sont employés pour améliorer la vigilance et la concentration (effets psycho-analeptiques) ainsi que pour réduire la sensation de fatigue physique.

Les troubles cardiovasculaires faisant suite à la prise d'amphétamines comprennent l'HTA (Wolkin et *al.*, 2001), les troubles du rythme supra-ventriculaires et ventriculaires, les accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques ou hémorragiques, les infarctus du myocarde, le risque de collapsus circulatoire et enfin de mort subite d'origine cardiaque (George, 2000).

La cocaïne possède une action sympathomimétique au niveau des cellules cardiaques, un effet de blocage des canaux sodiques et potassiques. Ces propriétés qui s'exercent plus spécifiquement au niveau coronaire entraînent une majoration très importante du risque d'infarctus du myocarde, d'une part, lié au vaso-spasme coronaire et, d'autre part, lié à l'augmentation des besoins myocardique en oxygène. Elles entraînent également des anomalies de la repolarisation responsables d'arythmies ventriculaires ainsi que des dysfonctions ventriculaires gauches (en l'absence de syndrome coronarien) pouvant évoluer vers une cardiomyopathie dilatée en cas de consommation prolongée (Billman, 1995). Enfin, elle induit un sur risque de crise hypertensive, de dissection aortique et d'AVC ischémique ou hémorragique (Gopalakrishnan et *al.*, 2018).

2-Glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes (cortisol, cortisone) sont des hormones sécrétées par la zone fasciculée de la glande surrénale. Ils possèdent une action catabolique sur le métabolisme glucidique et protéique. Ils sont employés dans le cadre du dopage pour leurs effets psychostimulants et la réduction du seuil nociceptif par le biais d'un effet anti-inflammatoire. Ils sont à l'origine de troubles métaboliques par hyperminéralocorticisme à type de rétention hydrosodée, d'HTA et d'hypokaliémie. Leur utilisation prolongée entraîne des intolérances au glucose voire des diabètes sucrés cortico-induits. Par ailleurs, l'arrêt brutal de la prise de corticoïdes est à risque d'insuffisance surrénalienne aiguë potentiellement responsable de choc hypovolémique. Les effets défavorables sur le profil lipidique des glucocorticoïdes utilisés au long cours peuvent accélérer le processus d'athérogénèse (Guinot et *al.*, 2007).

3-Dopage sanguin

Il consiste à réaliser une transfusion autologue en prélevant du sang chez un athlète et en le réinjectant peu avant le début d'une compétition. Ce procédé induit une polyglobulie qui améliore le transport de l'oxygène et donc l'endurance dans les semaines qui suivent la transfusion. Outre le risque infectieux lié à l'acte transfusionnel, l'augmentation de l'hématocrite provoque une hyperviscosité sanguine qui est à risque de phénomènes thrombotiques et thrombo-emboliques.

<

Chapitre 3 : Effets du dopage sur la santé et la reproduction

2-Effet du dopage par les SAA sur la fonction de la reproduction

2-1-Epidémiologie des SAA

L'épidémiologie consiste en l'étude de la fréquence et de la répartition d'états ou d'événement relatif à la sante d'une population spécifique, incluant l'étude de ses déterminants.

L'épidémiologie des conduites dopantes recourt à des techniques tirées des Sciences humaines : l'observation, l'entretien et le questionnaire. Elle utilise aussi l'analyse d'échantillon biologique (urine, sang).

L'abus d'androgènes est en augmentation, avec une prévalence mondiale au cours de la vie estimée à 3,3 % (6,4 % chez les hommes, 1,6 % chez les femmes), et une prévalence plus élevée chez les athlètes de loisirs par rapport aux athlètes de compétition (18,4 % contre 13,3 %) ainsi que chez les sujets plus jeunes que par rapport aux sujets plus âgés (2,5 % chez les adolescents contre 1,9 % chez les plus de 19 ans) La prévalence exacte de l'hypogonadisme, d'infertilité et d'autres effets secondaires de l'appareil reproducteur dus à l'abus d'androgènes est inconnue (Handelsman, 2016).

Dans la communauté des *bodybuilders* et adeptes des salles de musculation, les chiffres passent à 15 à 30 %, deux tiers des utilisateurs de stéroïdes anabolisants sont des sportifs amateurs qui utilisent ces molécules pour des raisons esthétiques plutôt que pour augmenter leurs performances sportives. Ainsi, l'usage de stéroïdes anabolisants n'est pas confiné au sport professionnel. C'est maintenant un problème qui affecte une large population au niveau international, incluant des adolescents et des jeunes adultes.

Les stéroïdes anabolisants représentent environ 15 % des classes de substances retrouvées lors de contrôles antidopage positifs en France (données de l'AFLD [Agence française de lutte contre le dopage]).

Plusieurs études sur la prévalence des SAA ont été faites dans plusieurs pays, le tableau suivant représente ces études :

Chapitre 3 : Effets du dopage sur la santé et la reproduction

Tableau 1 : Prévalence du dopage par SAA dans le monde.

Auteur	Année	Pays	Nombre de sportifs	Prévalence
Grunbaum <i>et al.</i> ,	2004	États-Unis	968	6.1 %
Pillard <i>et al.</i> ,	2002	Midi-Pyrénées	300	2 %
Kindlundh <i>et al.</i> ,	1998	Suède	2742	1.6 % à 2.5 %
Canadian Centre for Drug-Free Sport	1993	Canada	16000	5.5 %
Johnston <i>et al.</i> ,	2000	États-Unis	45000	10.6 %
Laure et al	1998	France	1948	9.5 %
Abdenasser CHAOUI	2010-2011	Maroc	108	7.4 %

2-2-Effets des SAA sur l'axe hypothalamique

Chez les hommes adultes en bonne santé, la production de testostérone est régulée par l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique. Les centres corticaux supérieurs du cerveau signalent l'hypothalamus, qui à son tour module la l'hypophyse antérieure par la sécrétion pulsatile de l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH).

La GnRH entraîne la libération de la LH par l'hypophyse antérieure, qui stimule ensuite les cellules de Leydig dans les testicules afin de produire de la testostérone. Lorsque le taux de testostérone augmente, une rétroaction négative se produit à la fois sur l'hypothalamus et l'hypophyse antérieure.

L'abus d'androgènes entraîne la suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique (HPG) par des mécanismes de rétroaction négative. La prise d'androgènes exogènes produit une augmentation spectaculaire des niveaux d'androgènes (hormone lutéinisante (LH) et hormone folliculo-stimulante (FSH)), soit par action directe sur l'hypophyse soit par suppression de la sécrétion hypothalamique de l'hormone de libération

Chapitre 3 : Effets du dopage sur la santé et la reproduction

des gonadotrophines (Nieschlag, Vorona, 2015). Il est possible que certains androgènes synthétiques aient des effets toxiques irréversibles sur le testicule, ce qui pourrait expliquer pourquoi certains utilisateurs d'androgènes présentent un hypogonadisme persistant même après la récupération des fonctions hypothalamiques et hypophysaires (García-Manso, Valverde Esteve, 2016).

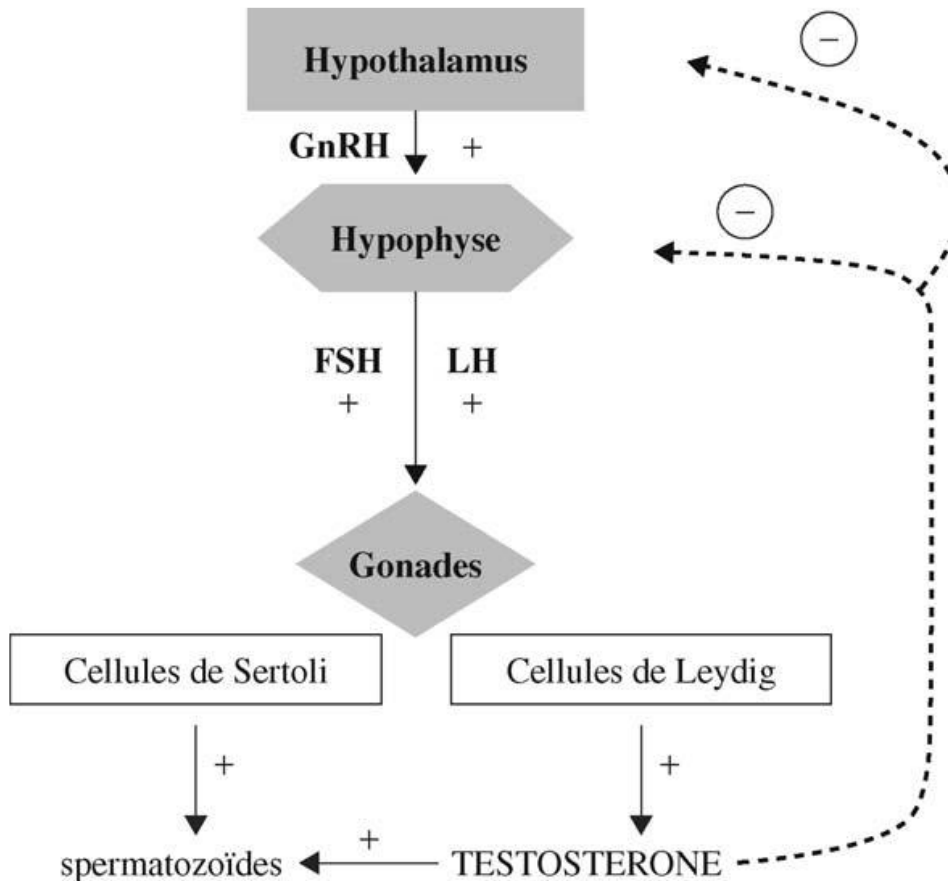


Figure 8 : Axe gonadotrope masculin (Duclos, 2005).

L'axe hypothalamo-hypophysaire est très sensible à toute augmentation de la concentration plasmatique de la testostérone. Pendant la prise de stéroïdes anabolisants le profil biologique associe FSH et LH plasmatiques basses voire indosables (tableau 2), diminution de la testostéronémie (sauf si le stéroïde pris interfère avec le dosage ce qui donne une augmentation de la testostéronémie, sachant que cette testostérone est d'origine exogène et ne reflète pas la production endogène testiculaire qui, elle, est effondrée), augmentation de la concentration plasmatique d'estradiol (Jarow, Lipshultz, 1990).

Chapitre 3 : Effets du dopage sur la santé et la reproduction

Variable	Groupes normales n = 30	Abuseurs actuels des SAA. n = 37	Ancien abuseurs des SAA. n = 33
Volume de testicule (ml)	22.2	12.4	17.3
Testostérone (nmol/l)	18.8	98.3	14.4
FSH (U/l)	4.2	0.3	4.4
LH (U/l)	3.1	0.1	3.6
inhibin B (pg/ml)	175	81	170
AMH (pmol/l)	49.5	21.6	44.7

Tableau 2 : Taux d'hormones reproductives dans les trois groupes (Rasmussen et al., 2016).

Le test de stimulation à la LH–RH (qui permet d’apprécier la normalité du fonctionnement antéhypophysaire gonadotrope) est généralement non-réactif (pas d’augmentation de FSH et LH après injection). Il y a donc un freinage majeur voire total exercé par le(s) stéroïde(s) exogène(s) sur l’axe hypothalamo-hypophysaire. Des effets périphériques, testiculaires, sont aussi notés. La réactivité testiculaire à la stimulation par la LH est appréciée par le test à l’HCG. En effet, la sécrétion de testostérone par les cellules de Leydig testiculaires est sous la dépendance de la stimulation par la LH hypophysaire et l’HCG ou Hormone chorionique gonadotrophique (une action s’apparentant à celle de la LH). Pendant la prise de stéroïdes anabolisants et après l’arrêt de la prise de stéroïdes anabolisants (3 semaines à 3 ans voire plus), on n’observe pas de stimulation de la stéroïdogénèse testiculaire c’est-à-dire qu’il n’y a pas d’augmentation de la testostéronémie après injection d’HCG. Les délais de reprise de la fonction gonadotrope (hypothalamo-hypophysaire : GnRH, FSH et LH) et de la stéroïdogénèse testiculaire (testostérone) varient d’une étude à l’autre,

Chapitre 3 : Effets du dopage sur la santé et la reproduction

dépendant surtout de la dose de stéroïdes anabolisants et de la durée d'exposition à ces stéroïdes anabolisants (Martikainen et *al.*, 1986).

-Ces effets sont-ils réversibles ?

Cet hypogonadisme hypogonadotrope est réversible après l'arrêt des stéroïdes anabolisants, traduisant une grande plasticité de cet axe. Mais la restauration de l'activité de l'axe gonadotrope, la production de testostérone endogène et la spermatogenèse prennent généralement entre trois et 12 mois (Jarow, Lipshultz, 1990 ; Wolffenbuttel et *al.*, 2003), et l'hypogonadisme hypogonadotrope peut nécessiter un traitement par HCG à doses supraphysiologiques (Jarow, Lipshultz, 1990). Il faut insister sur le fait que ces effets s'aggravent avec l'importance des doses prises et leur durée. Ainsi des rapports récents rapportent quelques cas pour lesquels la testostérone est restée basse 2,5 ans voire cinq ans après l'arrêt des stéroïdes anabolisants. En d'autres termes, la prise de stéroïdes anabolisants peut induire un hypogonadisme hypogonadotrope prolongé. (Jarow, Lipshultz, 1990).

2-3-Effets des SAA sur l'appareil reproductif

2-3-1-Effets sur les testicules

Chez les hommes normaux, la testostérone est produite par les cellules de Leydig dans les testicules sous la régulation de la LH, tandis que la FSH est responsable de l'initiation de la spermatogenèse dans les cellules de Sertoli.

La santé sexuelle et reproductive est souvent altérée par l'hypogonadisme induit par les SAA (Sgro, Di Luigi, 2017). La dysfonction érectile peut être le premier symptôme d'un abus prolongé de SAA chez l'homme qui survient souvent pendant la période "post-cycle" chez les abuseurs, lorsque le taux de testostérone sérique atteint son minimum, et est souvent associée à l'utilisation de certains AAS, notamment la nandrolone et le tétrachloroéthylène (Rahnema et *al.*, 2014).

La testostérone exogène peut conduire à l'atrophie de l'épithélium germinal chez les hommes et supprime la spermatogenèse, ce qui entraîne une azoospermie après 10 semaines d'utilisation (tableau 3). L'atrophie testiculaire est fréquente car elle reflète généralement la perte de la spermatogenèse et de la fonction des cellules de Leydig à cause de la rétroaction

Chapitre 3 : Effets du dopage sur la santé et la reproduction

négative appliquée par la Testostérone sur l'axe hypophysaire, induit une diminution importante de la FSH qui est essentielle pour la spermatogenèse (Schneider, 2004).

Donc ce hypogonadisme hypogonadotrope se traduit par une atrophie testiculaire, une gynécomastie par aromatisation périphérique des androgènes en estradiol. et des modifications de la libido. L'infertilité avec oligospermie ou azospermie (associée à des anomalies de la motilité et de la morphologie des spermatozoïdes) résulte de la suppression des gonadotrophines hypophysaires mais aussi d'un effet suppressif local de l'excès d'androgènes sur le testicule. En effet, chez l'adulte, la concentration d'androgènes dans les testicules est 50 fois supérieure à celle mesurée dans le plasma. Malgré une concentration plasmatique normale, voire élevée, sous stéroïdes anabolisants, ces concentrations ne peuvent induire une testostéronémie testiculaire suffisante pour maintenir la spermatogenèse, et donc la plupart des utilisateurs de stéroïdes anabolisants développent un hypogonadisme hypogonadotrope avec azospermie (Handelsman et *al.*, 1996).

	Nombre de spermatozoïdes (10 ⁶ /ml)	% spermatozoïdes mobiles	% spermatozoïdes avec morphologie Normale	% spermatozoïdes avec morphologie anormale
M0	93.9	68.3	72.8	30.9
M1	50.5	61.9	65.2	40.8
M2	25.3	46.3	41.8	55.5

Tableau 3 : Évolution du spermogramme avant (M0), après un mois (M1) et deux mois (M2) de métrandiénone. D'après (Holma, 1977).

2-3-2-Risque du cancer de la prostate

Les relations entre prise de stéroïdes anabolisants et cancer de la prostate ne sont pas clairement établies. Jin et al. Ont mesuré la taille de la prostate en utilisant une technique de

Chapitre 3 : Effets du dopage sur la santé et la reproduction

référence (planimétrie en 3D par ultrasons par voie transrectale) chez des utilisateurs de stéroïdes anabolisants (durée moyenne d'utilisation : 18 mois). Ces sujets avaient tous des concentrations plasmatiques de testostérone, FSH et LH diminuées et une estradiolémie augmentée. Par rapport à des sujets contrôles, leur volume prostatique et leur dosage de l'antigène spécifique de la prostate (PSA ou *Prostate Specific Antigen*) étaient normaux. En revanche, il existait une augmentation significative du volume central de la prostate et un ratio volume central/volume périphérique de la prostate augmenté. Ces résultats mettent donc en évidence une croissance de la partie centrale mais pas de l'ensemble de la prostate après prise de stéroïdes anabolisants. Sachant que le cancer de la prostate a plutôt pour point de départ la partie périphérique (postérieure) de la prostate, ces résultats suggèrent que la prise de stéroïdes anabolisants (durée moyenne : 18 mois) ne conduirait pas à un risque accru de cancer de la prostate mais les utilisateurs chroniques de stéroïdes anabolisants ont vraiment un risque augmenté de cancer à long terme (Walters et al., 1996).

2-4-Troubles des caractères sexuels

La gynécomastie se définit comme un élargissement du tissu glandulaire du sein qui est très fréquente chez les grands consommateurs de stéroïdes : une partie des stéroïdes se transforme en oestradiol par le biais de l'aromatase et entraîne le développement de caractères secondaires féminins. Cette gynécomastie peut être irréversible lorsqu'elle est prise en charge trop tard et le patient pourra avoir recours à la chirurgie.

Des troubles de l'érection (impuissance, priapisme) ou une hypersexualité peuvent aussi être des symptômes retrouvés lors de l'abus de stéroïdes anabolisants. Ce dernier trouble a d'ailleurs été évoqué par Arnold Schwarzenegger, ancien champion de culturisme et acteur de cinéma, qui déclarait dans une interview au magazine « Qui » datant de 1977, s'être livré à une orgie frisant le viol collectif...Plusieurs culturistes s'étaient jetés sur une femme dans un gymnase. Il a annoncé aussi que beaucoup de culturistes en un problème de sexualité. Ces informations sont tirées du blog de Jean Pierre de Mondenard, médecin du sport spécialisé dans le dopage, qui évoque aussi que lors d'entretiens avec des culturistes, certains avouaient que pendant leur prise de stéroïdes, ils avaient besoin de faire l'amour plus d'une dizaine de fois par jour... (Mondenard, 2016).

CONCLUSION

Conclusion

Le dopage consiste à consommer de produits dans le but d'augmenter les performances ou surmonter un obstacle réel et depuis quelques années, le dopage est devenu un problème à ne pas négliger durant les compétitions sportives et sur la santé à l'échelle mondiale.

Les produits dopants sont multiples tels que les Stéroïdes Anabolisants, l'EPO, l'hormone de croissance, les corticoïdes.....etc. La consommation à long terme de ces produits entraîne l'apparition de nombreuses pathologies.

Les stéroïdes anabolisants entraînent des troubles de la fonction de la reproduction chez l'homme. Ils entraînent le dérèglement de l'axe gonadique et peuvent induire une atrophie testiculaire résultant un hypogonadisme, l'infertilité par oligospermie ou azoospermie. Aussi, ils agissent sur la psychologie et le comportement des sujets et manifestent une dépendance grave de ces produits. Les stéroïdes anabolisants et l'EPO peuvent aussi développer le cancer de la prostate. l'EPO provoque des problèmes cardiovasculaires et de nombreux événements thromboemboliques. L'hormone de croissance par ses effets sur les os engendrera à long terme une acromégalie.

La lutte contre le dopage grâce aux contrôles et la prévention représente le moyen essentiel pour permettre de garder un sport « sain » et pour éviter tout évènement indésirable qui touche la santé de l'être humain.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

Reference bibliographique

-Achar S, Rostamian A, Narayan SM. Cardiac and metabolic effects of anabolic-androgenic steroid abuse on lipids, blood pressure, left ventricular dimensions, and rhythm. *Am J Cardiol* 2010;106(6):893–901.

-Angrist B, Sanfilippo M, Wolkin A. Cardiovascular effects of 0.5 milligrams per kilogram oral d-amphetamine and possible attenuation by haloperidol. *Clin Neuropharmacol* 2001;24(3):139–44.

-Anthony JC, Anthony TG, Kimball SR, Jefferson LS. Signaling pathways involved in translational control of protein synthesis in skeletal muscle by leucine. *J Nutr* 2001; 131:856S-860S.

-Balsom PD, Soderlund K, Ekblom B. Creatine in humans with special reference to creatine supplementation. *Sport Med* 1994; 18: 268-80.

-Bazin P , docteur en pharmacie 2017.

-Behrendt H. Effect of anabolic steroids on rat heart muscle cells. I. Intermediate filaments *Cell Tissue Res* 1977;180(3):303–15.

-Billman GE. Cocaine: a review of its toxic actions on cardiac function. *Crit Rev Toxicol* 1995;25(2):113–32.

-Birzniece V. Doping in sport: effects, harm and misconceptions. *Intern Med J*. 1 mars 2015;45(3):239-48.

-Bondanelli M, Ambrosio MR, degli Uberti EC. Pathogenesis and prevalence of hypertension in acromegaly. *Pituitary*. sept 2001;4(4):239-49.

-Burke LM, Read RSD. Dietary supplements in sport. *Sport Med* 1993 ; 15 : 43-65 .

Irvin H. Hirsch, MD, *Sidney Kimmel Medical College of Thomas Jefferson University*

-C. Ravel , S. Jaillard, 2021.

Reference bibliographique

- Chan JM, Stampfer MJ, Giovannucci E, Gann PH, Ma J, Wilkinson P, et al. Plasma Insulin-Like Growth Factor-I and Prostate Cancer Risk: A Prospective Study. *Science*. 23 janv 1998;279(5350):563-6.

- Chen W, Yang C-C, Sheu H-M, Seltmann H, Zouboulis CC. Expression of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor and CCAAT/Enhancer Binding Protein Transcription Factors in Cultured Human Sebocytes. *J Invest Dermatol*. 1 sept 2003;121(3):441-7.

- Coujard. R, Poirier J. et Racadot. J. Précis d'histologie humaine. Masson 1980.

- Curi.T.C., de Melo.M.P. and Curi R. 1997 :Glutamine utilization by rat neutrophils. *Biochem. Soc. Trans*. 25:2495.

- Deligiannis A, Björnstad H, Carre F, Heidbüchel H, Kouidi E, PanhuyzenGoedkoop NM, et al. ESC study group of sports cardiology position paper on adverse cardiovascular effects of doping in athletes. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006;13(5):687–94.

- Duclos.M / *Science & Sports* 20 (2005) 247–255.

- EM-Consulte [En ligne]. Masson E. Dopage sportif : la nouvelle EPO est arrivée; [cité le 12 janv 2017]. Disponible: <http://www.emconsulte.com/article/198532/article/dopagesportif-la-nouvelle-epo-est-arrivee>.

- Evans NA. Local complications of self administered anabolic steroid injections . *Br J Sports Med*. 1 déc 1997;31(4):349-50.

- Fernstrom ; Branched-chain amino acids and brain function. *Journal of Nutrition* 2004.

- Frustaci A, Chimenti C, Setoguchi M, Guerra S, Corsello S, Crea F, et al. Cell Death in Acromegalic Cardiomyopathy. *Circulation*. 23 mars 1999;99(11):1426-34.

Reference bibliographique

- García-Manso J, Valverde Esteve T. Consequences of the use of anabolic androgenic steroids on female athletes' fertility. In: Vaamonde D, du Plessis S, Agarwal A, editors. Exercise and human reproduction. New York, NY: Springer; 2016.
- Gauthier J. Complications cardiovasculaires du dopage. *Sci Sports*. Sept 2014;29(4):220-6.
- George AJ. Central nervous system stimulants. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2000;14(1):79–88.
- Grace F, Sculthorpe N, Baker J, Davies B. Blood pressure and rate pressure product response in males using high-dose anabolic androgenic steroids (AAS). *J Sci Med Sport* 2003;6(3):307–12.
- Guinot M, Duclos M, Idres N, Souberbielle JC, Megret A, Bouc YL. Value of basal serum cortisol to detect corticosteroid-induced adrenal insufficiency in elite cyclists. *Eur J Appl Physiol* 2007;99(3): 205–16.
- Handelsman DJ. Androgen physiology, pharmacology and abuse. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al., editors. *Endotext*. South Dartmouth, MA: MDText.com, Inc.; 2000. ; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279000/>. [Updated 12 December 2016].
- Harper, A. E., Miller, R. H. & Block, K. P. (1984) Branched-chain amino acid metabolism. *Annu. Rev. Nutr.* 4: 409–454.
- Harris R, Soderlund K, Hultman E. Elevation of creatine in resting and exercise muscles of normal subjects by creatine supplementation. *Clirz Sci* 1992 ; 83 : 367-74.
- Heidenreich S, Rahn KH, Zidek W. Direct vasopressor effect of recombinant human erythropoietin on renal resistance vessels. *Kidney Int.* févr 1991;39(2):259-65.
- Holma PK. Effects of an anabolic steroid (metandienone) on spermatogenesis. *Contracep* 1977;15:151–62.

Reference bibliographique

-Ingwall JS, Morales MF, Stockdale FE. Creatine and the control of myosin synthesis in differentiating skeletal muscle. *Proc Natl Acad Sci* 1972 ; 69 : 2250-3.

-Inoue T, Miki Y, Kakuo S, Hachiya A, Kitahara T, Aiba S, et al. Expression of steroidogenic enzymes in human sebaceous glands. *J Endocrinol*. 1 sept 2014;222(3):301-12.

-J.Capt B, L.CPT C, S.MAJ H, WangJamesMAJ. A Case Report of Supplement-Induced Hepatitis in an Active Duty Service Member. *Mil Med* [En ligne]. 30 juin 2015 [cité le 14 déc 2016]; 14-00654.

-Jarow JP, Lipshultz LI. Anabolic steroid-induced hypogonadotropic hypogonadism. *Am J Sports Med* 1990;18:429–31.

-Jelkmann W. Erythropoietin [En ligne]. Vol. 47. Karger Publishers; 2016 [cité le 21 déc 2016]. Disponible.

-Jin B, Turner L, Walters WA, Handelsman DJ. The effects of chronic high dose androgen or estrogen treatment on the human prostate [corrected] 1. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:4290-5.

-Jon Jarløv Rasmussen, Christian Selmer, Peter Busch Østergren, Karen Boje Pedersen, Morten Schou, Finn Gustafsson, Jens Faber, Anders Juul, Caroline Kistorp 2016.

-Kanayama G, DeLuca J, Meehan WP, Hudson JI, Isaacs S, Baggish A, et al. Ruptured Tendons in Anabolic-Androgenic Steroid Users: A Cross-Sectional Cohort Study. *Am J Sports Med*. nov 2015;43(11):2638-44.

-Kanayama G, Hudson JI, Pope HG. Long-Term Psychiatric and Medical Consequences of Anabolic-Androgenic Steroid Abuse. *Drug Alcohol Depend*. 1 nov 2008;98(1-2):1-12.

-Katr. A, Sahlin K, Henriksson J. Muscle ATP turnover rate during isometric contraction in humans, *J Appl Physiol* 1986 ; 60 : 1839- 42.

-Kieszenbaum, A. L. traduction de la 1ère édition américaine par Pierre Validire et Patricia Validire-Charpy. *Histologie et Biologie cellulaire, une introduction à l'anatomie pathologique*, de Boeck 2006.

Reference bibliographique

- Kimball, S. R., Farrell, P. A. & Jefferson, L. S. (2002) Exercise effects on insulin signaling and action. Invited Review: role of insulin in translational control of protein synthesis in skeletal muscle by amino acids or exercise. *J. Appl. Physiol.* 93: 1168–1180.
- Kumar V, Gopalakrishnan L, Singh M, Singh S, Kovacs DF, Benatar D, et al. Effect of cocaine on coronary microvasculature. *J Am Coll Cardiol* 2018;71(8):954–5.
- Laouri S. Un mal de triche [en ligne]. *Le temps d'Algérie* le 16 mars 2009, page 2. (consulté le 18 Juillet 2016). Disponible sur : <http://fr.calameo.com>.
- Le Monde. L'équipe d'Algérie des années 80 a-t-elle été dopée à son insu ? [en ligne]. *Le Monde* le 17 novembre 2011. (consulté le 18 Juillet 2016). Disponible sur : <http://www.lemonde.fr>.
- Les symptômes [En ligne]. *ACROMEGALIE-INFOS.FR*. 2012 [cité le 1 févr 2017].
- Lilat F. Football : les Fennecs ont-ils été drogués dans les années 1980 ? [en ligne]. *Jeune Afrique* le 04 septembre 2013. (Consulté le 18 Juillet 2016). Disponible sur : <http://www.jeuneafrique.com>.
- Linda J.Heffner : professeur d'obstétrique, de gynécologie et de biologie reproductive 2001.
- Lisiewicz J, Fijałkowski P, Sankowski J. [Ischemic cerebral stroke and anabolic steroids (case report)]. *Neurol Neurochir Pol.* 1999;32 Suppl 6:137-9.
- Lloyd FH, Powell P, Murdoch AP. Anabolic steroid abuse by body builders and male subfertility. *BMJ* 1996;313:100–1.
- Martikainen H, Alen M, Rahkila P, Vihko R. Testicular responsiveness to human chorionic gonadotrophin during transient hypogonadotrophic hypogonadism induced by androgenic/anabolic steroids in power athletes. *J Steroid Biochem* 1986;25:109–12.

Reference bibliographique

-Maycock B, Beel A, New South Wales, Bureau of Crime Statistics and Research. Anabolic steroid abuse and violence [En ligne]. Sydney, NSW : NSW Bureau of Crime Statistics and Research; 1997 [cité le 17 nov 2016]. 1030-1046.

-McCarthy K, Tang AT, Dalrymple-Hay MJ, Haw MP. Ventricular thrombosis and systemic embolism in bodybuilders: etiology and management. *Ann Thorac Surg* 2000;70(2):658–60.

-McKillop G, Todd IC, Ballantyne D. Increased left ventricular mass in a bodybuilder using anabolic steroids. *Br J Sports Med* 1986;20(4):151–2.

-Mekacher LR, docteur en toxicologie 2017.

-Melchert RB, Herron TJ, Welder AA. The effect of anabolic-androgenic steroids on primary myocardial cell cultures. *Med Sci Sports Exerc* 1992;24(2):206–12.

-Melchert RB, Welder AA. Cardiovascular effects of androgenic-anabolic steroids. *Med Sci Sports Exerc* 1995;27(9):1252–62.

-Momaya A, Fawal M, Estes R. Performance-Enhancing Substances in Sports: A Review of the Literature. *Sports Med.* 1 avr 2015;45(4):517-31.

-Nassereddine K, Machloufe M. La notion de dopage dans l’imaginaire des sportifs algériens. Menace pour la sante ou obsession de contrôle antidopage. In : Pardo R, González A, Irureta-Goyena P. *El fenómeno del dopaje desde la perspectiva de las Ciencias Sociales*. Madrid: Recognition ; 2015. p. 286-299.

-Nicolaidis NC, Galata Z, Kino T, Chrousos GP, Charmandari E. The human glucocorticoid receptor: molecular basis of biologic function. *Steroids* 2010;75:1–12.

-Nieminen MS, Rämö MP, Viitasalo M, Heikkilä P, Karjalainen J, Mantysaari M, et al. Serious cardiovascular side effects of large doses of anabolic steroids in weight lifters. *Eur Heart J* 1996;17(10):1576–83.

Reference bibliographique

-Nieschlag E, Vorona E. Doping with anabolic androgenic steroids (AAS): Adverse effects on non-reproductive organs and functions. *Rev Endocr Metab Disord.* 1 sept 2015;16(3):199-211.

-Nieschlag E, Vorona E. Mechanisms in endocrinology: medical consequences of doping with anabolic androgenic steroids: effects on reproductive functions. *Eur J Endocrinol* 2015; 173:R47–R58.

-Nosaka, K. (2003) Muscle soreness and amino acids. *Training J.* 289: 24–28.

-Pham Turreau S, Fattorutto M, Bonnin P, Mazoyer E, Raphaël M, Morin F, et al. Étude des effets directs et indirects de l'érythropoïétine dans un modèle expérimental de thrombose et de saignement chez le lapin. *Ann Fr Anesth Réanimation.* Déc 2003;22(10):870-8.

-Pope HG, Katz DL. Psychiatric and medical effects of anabolic-androgenic steroid use. A controlled study of 160 athletes. *Arch Gen Psychiatry.* mai 1994;51(5):375-82.

-Pope HG, Wood RI, Rogol A, Nyberg F, Bowers L, Bhasin S. Adverse Health Consequences of Performance-Enhancing Drugs: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr Rev.* juin 2014;35(3):341-75.

-Pope HG, Wood RI, Rogol A, Nyberg F, Bowers L, Bhasin S. Adverse Health Consequences of Performance-Enhancing Drugs: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr Rev.* juin 2014;35(3):341-75.

-Rahnema CD, Lipshultz LI, Crosnoe LE, Kovac JR, Kim ED. Anabolic steroid-induced hypogonadism: diagnosis and treatment. *Fertil Steril.* 2014;101(5):1271–9.

-Rastmanesh R. Possibility of Enhanced Risk of Retinal Angiogenesis in Athletes with Pre-Existing Retinal Situation Abusing Erythropoietin Doping: A Hypothesis; [cité le 18 janv 2017].

-Rennie, M. J. (1996) Influence of exercise on protein and amino acid metabolism. In: *Handbook of Physiology, Sect. 12: Exercise: Regulation and*

Reference bibliographique

Integration of Multiple Systems (Rowell, L. B. & Shepherd, J. T., eds.), chapter 22, pp. 995–1035. American Physiological Society, Bethesda, MD.

-Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, Margantinis G, Koukoulis G. Risk of colorectal neoplasm in patients with acromegaly: A meta-analysis. *World J Gastroenterol WJG*. 14 juin 2008;14(22):3484-9.

-Rowbottom. D.G. Keast. D. and Morton A.R. (1996) the emerging role of glutamine as an indicator exercise stress and overtraining. *Sport Med*. 21: 80-97.

-Sader MA, Griffiths KA, McCredie RJ, Handelsman DJ, Celermajer DS. Androgenic anabolic steroids and arterial structure and function in male bodybuilders. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(1):224–30.

-Schlosser J, Nakib I, Carré-Pigeon F, Staerman F. Infertilité masculine : définition et physiopathologie. *Encycl Med Chir(ElsevierSAS, Paris), urologie*, 18-760-A-10, 2007 : 6p.

-Schneider JE. Energy balance and reproduction. *Physiol Behav*. 2004; 81(2):289–317.

-Schwarzenegger – Docteur Jean-Pierre de Mondenard [En ligne]. [cité le 6 déc 2016]. Disponible: <https://dopagedemondenard.com/tag/schwarzenegger/>.

-Sgro P, Di Luigi L. Sport and male sexuality. *J Endocrinol Invest*. 2017;40(9): 911-23.

-Stolt A, Karila T, Viitasalo M, Mäntysaari M, Kujala UM, Karjalainen J QT interval and QT dispersion in endurance athletes and in power athletes using large doses of anabolic steroids. *Am J Cardiol* 1999;84(3), 364-6, A9.

-Tentori L, Graziani G. Doping with growth hormone/IGF-1, anabolic steroids or erythropoietin: is there a cancer risk? *Pharmacol Res*. mai 2007;55(5):359-69.

-Tentori L, Graziani G. Doping with growth hormone/IGF-1, anabolic steroids or erythropoietin: is there a cancer risk? *Pharmacol Res*. mai 2007;55(5):359-69.

Reference bibliographique

-Van Breda E, Keizer HA, Kuipers H, Wolffenbuttel BH. Androgenic anabolic steroid use and severe hypothalamic-pituitary dysfunction: a case study. *Int J Sports Med* 2003;24:195–6.

-Van der Laan S, Meijer OC. Pharmacology of glucocorticoids: beyond receptors. *Eur J Pharmacol* 2008;585:483–91.

-Vilar L, Vilar CF, Lyra R, Lyra R, Naves LA. Acromegaly: clinical features at diagnosis *Pituitary*. 3 nov 2016;1-11.

-Young J. Infertilité masculine : mécanismes, causes et exploration *MCED*. 2016;80:29-36.

-Zouboulis CC, Chen W-C, Thornton MJ, Qin K, Rosenfield R. Sexual hormones in human skin. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab*. Févr 2007;39(2):85-95.