

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Connaître, évaluer, protéger

Les compléments alimentaires destinés aux sportifs

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Novembre 2016

Édition scientifique



anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Connaître, évaluer, protéger

Les compléments alimentaires destinés aux sportifs

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Novembre 2016

Édition scientifique

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 7 novembre 2016

AVIS **de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,** **de l'environnement et du travail**

relatif aux risques liés à la consommation de compléments alimentaires destinés aux sportifs visant le développement musculaire ou la diminution de la masse grasse

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont publiés sur son site internet.

L'Anses s'est auto-saisie le 2 janvier 2014 pour la réalisation de l'expertise suivante : risques liés à la consommation de compléments alimentaires destinés aux sportifs visant le développement musculaire ou la diminution de la masse grasse.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

■ Contexte

En France, les compléments alimentaires sont réglementés par le décret n°2006-352 du 20 mars 2006. Les substances vitaminiques et minérales pouvant être utilisées dans la fabrication des compléments alimentaires sont listées par l'arrêté du 9 mai 2006. Les autres substances ne doivent pas faire l'objet d'une interdiction par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) pour être incorporées dans les compléments alimentaires. Le règlement n° 1925/2006 prévoit une liste positive progressivement établie des ingrédients pouvant entrer dans leur composition. La liste de plantes autorisées dans les compléments alimentaires est établie par l'arrêté du 24 juin 2014 qui indique les conditions de leur emploi. Ces dispositions réglementaires visent notamment à gérer les risques sanitaires liés à la consommation de compléments alimentaires.

Le règlement de la Commission européenne n°1924/2006 harmonise les règles concernant l'utilisation d'allégations nutritionnelles ou de santé. Ce règlement repose sur le principe de listes positives, seules les allégations figurant sur les listes européennes pouvant être utilisées.

Enfin, les compléments alimentaires font l'objet d'une notification à la DGCCRF avant leur mise sur le marché.

Depuis la mise en place du dispositif national de nutrivigilance en 2009 et jusqu'au 16 février 2016, quarante-neuf signalements d'effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de

compléments alimentaires destinés aux sportifs¹ ont été portés à la connaissance de l'Anses. Dix-sept de ces signalements sont suffisamment complets pour pouvoir faire l'objet d'une analyse d'imputabilité. Les effets indésirables rapportés dans ces cas sont majoritairement d'ordre cardiovasculaire (tachycardie, arythmie et accident vasculaire cérébral) et psychiatriques (troubles anxieux et nervosité). Huit cas d'effets indésirables sont d'imputabilité vraisemblable.

Si ce type de compléments alimentaires est traditionnellement utilisé par les culturistes, la consommation tend à se développer dans d'autres disciplines sportives. Par ailleurs, comme il semble que cette pratique soit de plus en plus encouragée sur les forums et par les produits bien visibles sur internet, les consommateurs sont très peu susceptibles de bénéficier d'un encadrement médical ou de conseils de professionnels de santé. Dans ce contexte, l'Anses s'est auto-saisie afin d'évaluer les risques relatifs à la consommation des compléments alimentaires destinés aux sportifs visant le développement musculaire ou la diminution de la masse grasse.

■ **Objet de la saisine**

L'auto-saisine porte sur les effets indésirables des compléments alimentaires consommés par les sportifs recherchant une augmentation de la masse musculaire ou une diminution de la masse grasse. Dans le présent rapport, le terme générique « compléments alimentaires destinés aux sportifs » regroupera **exclusivement** les compléments alimentaires visant le développement musculaire ou la diminution de la masse grasse. Par conséquent, les barres énergétiques, produits de récupération ou rations d'attente pouvant être consommés dans le cadre d'une activité physique ne font pas l'objet de cette auto-saisine.

Par ailleurs, les compléments alimentaires présentés comme ayant la capacité de diminuer la masse grasse peuvent aussi être utilisés par des consommateurs souhaitant perdre du poids dans un contexte autre que sportif. Concernant les compléments alimentaires visant la diminution de la masse grasse (souvent appelés des « brûleurs de graisse »), seuls ceux destinés spécifiquement aux sportifs sont concernés par cette auto-saisine.

Enfin, l'objectif de ce rapport est d'évaluer les risques sanitaires et non l'éventuelle efficacité des compléments alimentaires destinés aux sportifs.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE ET METHODE

■ **Organisation de l'expertise**

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (mai 2003) ».

L'expertise relève du domaine de compétences du comité d'experts spécialisé (CES) « Nutrition humaine ». L'Anses a confié l'expertise à des rapporteurs externes et au groupe de travail (GT) « Nutrivigilance ». Les travaux ont été présentés au CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques le 9 juin 2016. Ils ont été adoptés par le CES réuni le 6 juillet 2016.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

¹ compléments alimentaires visant le développement musculaire ou la diminution de la masse grasse.

■ **Méthode**

Les quarante-neuf signalements d'effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires destinés aux sportifs ont été collectés dans le cadre de la nutrivigilance. Dix-sept signalements ont fait l'objet d'une analyse d'imputabilité, réalisée à partir de la méthode élaborée par l'Anses (2011), les autres ayant été considérés non recevables par manque d'information (produit non clairement identifié, dates de consommation inconnues...). Les substances mentionnées dans ce rapport sont les ingrédients présentés comme ayant une action sur la masse musculaire ou la masse grasse et remplissant l'une des conditions suivantes :

- entrer dans la composition de compléments alimentaires ayant fait l'objet de signalements recevables de nutrivigilance ;
- être considérés, par les spécialistes consultés dans le cadre de la saisine, comme potentiellement consommés par les sportifs.

Les produits concernés par le présent avis ne se limitent ainsi pas aux seuls compléments alimentaires conformes à la réglementation française mais englobent également les produits présentés comme des compléments alimentaires et vendus illégalement sur internet ou dans les salles de sport.

En revanche, le présent avis n'aborde pas les risques liés au détournement de médicaments à des fins de développement musculaire ou de réduction de la masse grasse dans un contexte sportif.

Le comité de coordination de la toxicovigilance (CCTV) a été consulté afin de produire un bilan des cas déclarés auprès des centres antipoison. Ce bilan a donné lieu à un rapport (CCTV 2015).

Les agences sanitaires de pays européens, du Canada et des Etats-Unis ont été sollicitées par l'Anses pour apporter des éléments d'éclairage issus de leur surveillance et expertise éventuelles sur la sécurité des compléments alimentaires destinés aux sportifs. Les réponses transmises figurent dans le rapport d'expertise du GT.

Enfin, plusieurs parties prenantes ont été consultées par l'Anses dans le cadre de cette auto-saisine :

- la fédération française d'haltérophilie, musculation, force athlétique et culturisme (FFHMFAC) ;
- la société française de médecine de l'exercice et du sport (SFMES) ;
- l'association française des diététiciens nutritionnistes (AFDN).

Ces organismes ont été invités à répondre aux questions posées par l'Agence et à porter à la connaissance de celle-ci tout élément jugé utile dans le cadre de l'évaluation des risques liés à la consommation de compléments alimentaires destinés aux sportifs. Les comptes rendus de ces auditions figurent dans le rapport d'expertise du GT.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES ET DU GT

L'argumentaire et les conclusions présentés ci-dessous synthétisent le rapport d'expertise collective du GT « Nutrivigilance » et du CES « Nutrition humaine ».

■ **Composition des compléments alimentaires destinés aux sportifs**

De nombreuses substances peuvent entrer dans la composition des compléments alimentaires destinés aux sportifs. Elles sont souvent présentées comme ayant la capacité d'augmenter la masse musculaire ou de réduire la masse grasse. Certaines de ces substances sont inscrites sur la liste des substances interdites éditée et révisée tous les ans par l'agence mondiale antidopage et reprise en France annuellement par un décret du ministère des sports. Toutefois, bien que les compléments alimentaires contenant ces substances ne soient pas autorisés à la vente, il est possible de se les procurer notamment sur Internet. Certains sportifs peuvent ainsi consommer des substances interdites, parfois même sans le savoir dans le cas où le complément alimentaire est adultéré, c'est-à-dire lorsqu'une substance est ajoutée par le fabricant sans en faire mention sur l'étiquetage. Ce risque a été mis en évidence notamment pour des compléments alimentaires revendiquant une action sur la masse musculaire ou la masse grasse (Geyer *et al.* 2008; Geyer *et al.* 2004).

- Substances non interdites
 - Substances visant l'augmentation de la masse musculaire

Protéines et acides aminés et métabolites :

Protéines : deux types de protéines sont consommées : les protéines de lactosérum appelées également « *whey protein* » et les caséines qui représentent les deux fractions protéiques principales du lait. Les allégations « les protéines contribuent à augmenter la masse musculaire » et « les protéines contribuent au maintien de la masse musculaire » ont été autorisées et figurent dans le règlement n°432/2012 de la Commission européenne.

Acides aminés à chaîne ramifiée, appelés également « *Branched-Chain Amino Acids* » (**BCAA**) : ceux-ci regroupent la leucine, l'isoleucine et la valine. Ces acides aminés sont des acides aminés indispensables, c'est-à-dire qu'ils doivent être apportés par l'alimentation.

Glutamine : la glutamine est un acide aminé dont les muscles squelettiques sont les plus grands producteurs (Bowtell *et al.* 1999; Golden *et al.* 1982). Elle fait partie des acides aminés dits conditionnellement indispensables, dans la mesure où elle peut être produite en quantité insuffisante par l'organisme dans certaines situations particulières (les états d'agression aiguë par exemple), nécessitant alors un apport alimentaire.

β -hydroxy- β -méthylbutyrate (HMB) et α -cétosocaproate : le β -hydroxy- β -méthylbutyrate ou HMB est un métabolite issu du catabolisme de la leucine. Cette dernière est convertie en α -cétosocaproate qui, à son tour, est métabolisé en partie en HMB.

L-tyrosine : la L-tyrosine est un acide α -aminé non strictement indispensable, dans la mesure où elle est synthétisée à partir de la phénylalanine. Elle participe à la synthèse des catécholamines : l'adrénaline, la noradrénaline, la dopamine et la L-DOPA. Elle est aussi précurseur de la mélanine et des hormones thyroïdiennes (Berg *et al.* 2013; EFSA 2013b).

β -alanine : la β -alanine est un acide β -aminé produit *in vivo* par la dégradation du dihydro-uracile et de la carnosine et est métabolisée en acide acétique. C'est un constituant de certains peptides comme la carnosine et l'ansérine, ainsi que de l'acide pantothénique (vitamine B5), lui-même constituant du coenzyme A (Trexler *et al.* 2015).

Arginine : l'arginine est un acide α -aminé classé parmi les acides aminés conditionnellement indispensables. L'arginine est synthétisée à partir de la citrulline, elle-même provenant de l'acide glutamique ou de la glutamine. La synthèse endogène d'arginine est principalement rénale. L'arginine permet la synthèse du monoxyde d'azote (NO) par la NO synthase (Lorin *et al.* 2014) ; elle est aussi un précurseur de la créatine (Berg *et al.* 2013; EFSA 2016b).

Créatine : la créatine est un dérivé endogène d'acides aminés. Elle est synthétisée par le rein, le foie et le pancréas à partir de trois acides aminés : l'arginine, la glycine et la méthionine (Juhn et Tarnopolsky 1998; Tarnopolsky et Beal 2001; Walker 1979). L'allégation « la créatine améliore les capacités physiques en cas de séries successives d'exercices très intenses de courte durée » est autorisée et figure dans le règlement n°432/2012 de la Commission européenne.

DHEA :

La DHEA est un cas particulier de substances non interdites dans les compléments alimentaires et est détaillée plus loin dans les stéroïdes anabolisants androgènes.

Extraits de plantes :

Tribulus terrestris : *Tribulus terrestris* L. (tribule terrestre, croix de Malte) est une plante annuelle rampante, appartenant à la famille des Zygophyllaceae. Un grand nombre de composés ont été identifiés dans l'espèce, dont des saponines, des flavonoïdes et des alcaloïdes (Chhatre *et al.* 2014; Kang *et al.* 2014).

Plantes du genre *Smilax* : les extraits entrant dans la composition de certains compléments alimentaires pour sportifs sont issus de *Smilax aristolochiifolia* Mill. (syn. *Smilax medica* Schlttdl. & Cham.), *Smilax officinalis* Kunth. et *Smilax ornata* Lem. (syn. *Smilax regelii* Killip & C.V.Morton) (King *et al.* 2012). Ces extraits sont particulièrement riches en stérols et saponines stéroïdiennes (Bucci 2000).

Minéraux :

Vanadium : le vanadium est un minéral faiblement absorbé au niveau du duodénum (moins de 1 %) après transformation en vanadyle (V^{4+}) au niveau de l'estomac (Arnaud 2001). Il est transporté dans la circulation sanguine par la transferrine. Il s'accumule principalement dans le rein et en quantité moindre dans le foie, les os et la rate (Korbecki *et al.* 2012).

Chrome : le chrome est un minéral souvent formulé sous forme de picolinate de chrome du fait de sa meilleure biodisponibilité (Hasten *et al.* 1992).

- Substances visant la réduction de la masse grasse

Dans le contexte de la musculation ou de l'entraînement en force, les personnes pratiquant régulièrement sont à la recherche de substances présentées comme permettant la fonte de la masse grasse. Ces substances sont présentées comme « brûleurs de graisse » ou « *fat burners* ».

L-carnitine :

La carnitine est une amine quaternaire. Le seul isomère à présenter une activité biologique est la L-carnitine (Hathcock et Shao 2006).

Choline :

La choline est apportée par les aliments ou synthétisée de façon endogène. Elle joue un rôle fonctionnel et structural dans les cellules et est notamment un précurseur de l'acétylcholine et des phospholipides. Elle est également impliquée dans le métabolisme des lipoprotéines et fait partie du groupe des donneurs de méthyle (Penry et Manore 2008; Zeisel 2015).

2-phényléthylamine (PEA) :

La 2-phényléthylamine ou β -phényléthylamine (PEA) constitue la structure de base d'une famille de composés neuroactifs, en particulier certains neurotransmetteurs endogènes comme la dopamine, l'adrénaline et la noradrénaline (Passmore et Robson 1970). Dans le cerveau des mammifères, la production endogène de PEA est très faible (quelques nanogrammes par gramme de tissu nerveux). La synthèse de PEA résulte de la décarboxylation de la phénylalanine par les neurones dopaminergiques. La présence de PEA a été mise en évidence dans certains aliments, notamment dans le cacao (Chaytor *et al.* 1975).

Extraits de plantes :

Cissus quadrangularis : *Cissus quadrangularis* L. est une plante comestible appartenant à la famille des Vitaceae. Les extraits de cette plante contiennent notamment de la vitamine C et des substances voisines des stéroïdes anabolisants (Potu *et al.* 2009).

Coleus forskohlii : *Coleus forskohlii* (Willd.) Briq., synonyme *Plectranthus forskohlii* Willd., appartient à la famille des Lamiaceae. Le nom *Plectranthus barbatus* Andrews est parfois utilisé pour désigner *Coleus forskohlii*. Cette plante produit des diterpènes, dont la forskoline (Alasbahi et Melzig 2010).

Garcinia cambogia : le tamarinier de Malabar a pour nom valide actuel *Garcinia gummi-gutta* (L.) Roxb. (Clusiaceae). Il est le plus souvent désigné par le nom *G. cambogia* [Gaertn.] Desr. Des extraits issus du péricarpe du fruit de cette espèce contiennent de l'acide (-)-hydroxycitrique ou HCA (acide 2S, 3S-hydroxycitrique) (Semwal *et al.* 2015).

Magnolia officinalis : l'écorce de *Magnolia officinalis* Rehder & E.H.Wilson (Magnoliaceae) est décrite par des monographies dans les pharmacopées chinoise et européenne. Les principaux principes actifs identifiés sont des lignanes (magnolol, honokiol) (Yan *et al.* 2013).

Substances extraites de plantes :

Évodiamine : l'évodiamine est l'un des alcaloïdes majeurs du fruit d'évodia (*Evodia ruticarpa* (A. Juss) Hook. f. & Thomson, Rutaceae).

Caféine : la caféine ou 1,3,7-triméthylxanthine appartient à la famille des méthylxanthines. Elle est présente dans plus de soixante plantes, comme le café, le thé, la noix de kola, le guarana et le maté ; le café et le thé en constituent les principaux vecteurs alimentaires. La caféine peut également être produite par synthèse chimique (Anses 2013a; Heckman *et al.* 2010).

Théobromine : la théobromine est une méthylxanthine présente dans le fruit du cacaoyer et en plus faibles quantités dans la feuille de thé (Hicks *et al.* 1996), la graine de guarana (Weckerle *et al.* 2003), la feuille de maté (Cardozo Jr *et al.* 2007) et la noix de kola (Burdock *et al.* 2009).

p-synéphrine : la p-synéphrine est un alcaloïde naturellement présent dans plusieurs espèces du genre *Citrus*, notamment de *Citrus x aurantium* L. ou orange amère, utilisée dans les compléments alimentaires (Anses 2014).

Cétone de framboise : la « cétone de framboise » (4-(4-hydroxyphényl)butan-2-one) est un des composés aromatiques principaux du fruit du framboisier (*Rubus idaeus* L., Rosaceae) (Beekwilder *et al.* 2007).

- Substances interdites

Bien que certaines substances soient interdites à la vente en France, leur présence a été mise en évidence dans certains compléments alimentaires susceptibles d'être consommés en France. Leur présence relève d'une fraude et les compléments alimentaires qui les contiennent sont dits adultérés. Le développement des commandes transnationales par Internet accroît la possibilité de commander et d'importer des denrées alimentaires non conformes à la réglementation française.

L'adultération de denrées alimentaires peut exposer un athlète à un contrôle antidopage positif. L'une des actions en matière de prévention du dopage consiste à faire en sorte que les personnes pratiquant une activité physique et sportive n'ingèrent pas de substances dopantes notamment par le biais des compléments alimentaires et autres denrées alimentaires destinés aux sportifs. La norme française NF V 94-001 (AFNOR 2012) a décrit les exigences relatives au développement et à la fabrication des compléments alimentaires et autres denrées alimentaires destinés aux sportifs exempts de substances interdites par la Convention Internationale de l'UNESCO contre le dopage dans le sport (reprise en droit français par la loi n° 2007-129 du 31 janvier 2007 et ratifiée par le décret n° 007- 503 du 2 avril).

- Substances visant l'augmentation de la masse musculaire

Stéroïdes anabolisants androgènes : les précurseurs des stéroïdes anabolisants (prohormones) sont des précurseurs androgéniques qui, après ingestion, sont transformés en dérivés de la testostérone (King *et al.* 2012). Bien que disponibles sur Internet, ces substances sont interdites à la vente dans de nombreux pays et sont *a fortiori* interdites chez les sportifs susceptibles d'être soumis à des contrôles antidopage. Parmi ces substances, sont retrouvés notamment l'androstènedione et l'androstènediol (Brown *et al.* 2006). La déhydroépiandrostérone (DHEA) est un cas particulier puisqu'elle est inscrite sur la liste des substances dopantes de l'Agence mondiale antidopage (AMA)² mais n'est pas interdite dans les compléments alimentaires (Webb *et al.* 2006).

- Substance visant l'augmentation de la masse musculaire et la réduction de la masse grasse

Clenbutérol : le clenbutérol est un agoniste des récepteurs β -adrénergiques utilisé comme médicament bronchodilatateur à usage vétérinaire et détourné par certains sportifs pour ses effets supposés anaboliques et lipolytiques. Ce produit est inscrit sur la liste des substances dopantes (Prather *et al.* 1995).

- Substances visant la réduction de la masse grasse

Ephédrine, pseudoéphédrine et phénylpropanolamine : l'éphédrine et ses analogues, la pseudoéphédrine et la phénylpropanolamine, sont des alcaloïdes utilisés par certains sportifs et extraits de plantes du genre *Ephedra* (Ephedraceae) notamment d'*Ephedra sinica* Stapf. appelé

² La liste des interdictions de l'Agence mondiale antidopage (AMA) vise à inclure le plus de substances et de méthodes connues possibles répondant à deux des trois critères suivants :

- a. La substance ou la méthode contribue ou est susceptible de contribuer à l'amélioration de la performance sportive
- b. La substance ou la méthode présente un risque potentiel ou réel pour la santé du sportif
- c. L'usage de la substance ou le recours à la méthode est contraire à l'esprit sportif (défini dans le Code mondial antidopage).

également *Ma Huang* (Bergeron *et al.* 2010). Sur le plan structural, ils sont similaires aux amphétamines (Magkos et Kavouras 2004).

Malgré l'interdiction de commercialisation de l'éphédrine en France et dans de nombreux pays, cette substance reste encore utilisée et est trouvée dans des compléments alimentaires pour sportifs pratiquant la musculation. La pseudoéphédrine et la phénylpropanolamine sont des décongestionnants des voies aériennes supérieures ; la pseudoéphédrine est toujours présente dans les spécialités pharmaceutiques françaises tandis que la phénylpropanolamine en a été retirée.

Sibutramine : la sibutramine était un médicament indiqué dans la prise en charge de l'obésité et du surpoids, dont l'autorisation de mise sur le marché (AMM) a été suspendue en 2010 suite aux résultats d'une étude à long terme mettant en évidence une augmentation du risque de complications cardiovasculaires. Elle était déjà intégrée depuis 2006 dans la liste des substances interdites en compétition pour les sportifs. Malgré ces interdictions, elle est trouvée dans des compléments alimentaires visant la perte de poids, parfois sans que sa présence ne soit mentionnée sur l'étiquetage (Muller *et al.* 2009).

1,3-diméthylamine (DMAA) : la 1,3-diméthylamylamine (DMAA), également appelée méthylhexanamine, est un stimulant proche sur le plan moléculaire d'un sympathomimétique, le tuaminoheptane, tous deux inscrits depuis 2010 dans la liste des substances interdites en compétition. Elle était utilisée dans les sprays décongestionnants pour la muqueuse nasale. Bien qu'interdite à la vente, elle est encore présente dans des compléments alimentaires (principalement sur le marché américain), dans lesquels elle joue le rôle de stimulant anorexigène.

2,4-dinitrophénol (2,4-DNP) : Le 2,4-dinitrophénol (2,4-DNP) était utilisé historiquement comme teinture, conservateur, herbicide ou encore explosif depuis les années 1930. En 1938, une émergence de cas d'effets indésirables (principalement des cataractes mais également des décès) a conduit les autorités américaines à en interdire la prescription (Yen et Ewald 2012).

■ Effets indésirables des compléments alimentaires destinés aux sportifs

- Cas de nutrivigilance

Le dispositif de nutrivigilance a recueilli quarante-neuf signalements d'effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires destinés aux sportifs, entre sa mise en place en 2009 et le 16 février 2016. Parmi ces signalements, dix-sept étaient suffisamment complets pour en évaluer l'imputabilité, dont huit ont été jugés d'imputabilité vraisemblable.

Les effets indésirables rapportés étaient surtout d'ordre cardiovasculaire et moins fréquemment d'ordre psychiatrique, hépatique, néphrologique, neurologique, dermatologique, gastro-entérologique, etc.

- Données bibliographiques et éléments mécanistiques susceptibles d'expliquer les effets indésirables rapportés

Une revue de la bibliographie sur les effets indésirables des substances présentes dans les compléments alimentaires destinés aux sportifs visant le développement musculaire ou la diminution de la masse grasse a été menée. Seuls les effets indésirables les plus préoccupants sont traités.

- Effets cardiovasculaires

Substances non interdites

Caféine seule

La caféine possède des effets adrénérgiques et potentialise vraisemblablement les effets d'autres stimulants en augmentant les niveaux d'AMPc (adénosine monophosphate cyclique). Elle peut ainsi provoquer une agitation, des tremblements et une arythmie (Dhar *et al.* 2005). La tachycardie est un symptôme classique de l'intoxication caféinique. Ces effets semblent d'autant plus marqués que la consommation est importante et que le consommateur est naïf, c'est-à-dire non habitué à la consommation de caféine, ce qui est souvent le cas de la population adolescente (Anses 2013a).

Caféine associée à la *p*-synéprine

Les effets sanitaires de l'association caféine-synéprine ont été discutés dans un avis émis par l'Anses (2014) sur les risques relatifs à la présence dans les compléments alimentaires de *p*-synéprine ou d'ingrédients en contenant obtenus à partir de fruits de *Citrus*. Dans les conclusions de l'avis, il est recommandé de ne pas associer la *p*-synéprine avec la caféine ou les préparations en contenant, l'association de ces substances induisant un risque de survenue d'accidents cardiovasculaires. Par ailleurs, les effets vasoconstricteurs faibles exercés par la synéprine en agissant sur les récepteurs α 1-adrénergiques (Hibino *et al.* 2009), sont exacerbés par l'association avec de la caféine (Hansen *et al.* 2012).

Evodiamine

Les effets indésirables de l'évodiamine peuvent être liés à sa capacité à activer le récepteur de la capsaïcine qui sous-tend ses actions inotropes et chronotropes positives (Kobayashi *et al.* 2001; Shoji *et al.* 1986) et vasodilatatrices (risques d'hypotension) (Kobayashi *et al.* 2000).

Substances interdites

DMAA

La DMAA qui possède la même action stimulante que l'éphédrine, présente des effets indésirables d'ordre cardiovasculaire similaires à ceux observés avec les stimulants de type éphédrine et amphétamines. Les effets indésirables rapportés dans la littérature sont des infarctus du myocarde, des arythmies et des cardiomyopathies (BfR 2012; Cohen 2012; Karnatovskaia *et al.* 2015). L'étude de Bloomer *et al.* (2011) suggère que l'augmentation de la pression artérielle provoquée par la DMAA est dose-dépendante.

De façon générale, les stimulants sont arythmogènes. Dans la mesure où un exercice physique peut aussi entraîner des arythmies, le risque d'apparition de troubles du rythme est augmenté lors de la prise concomitante de stimulant(s). Par ailleurs, l'exercice physique augmente l'effet thermogénique des stimulants, ce qui accroît le risque de survenue d'hyperthermie d'effort (Hatton *et al.* 2014).

Alcaloïdes d'éphédras

L'éphédrine et ses analogues exercent une action sympathomimétique indirecte en stimulant la libération d'un neurotransmetteur, la noradrénaline (ou norépinéphrine) (Cannon et Nedergaard 2004). Les effets indésirables des alcaloïdes d'éphédras sont directement liés à cette action. En plus de leurs effets hypertenseurs, ils provoquent une vasoconstriction et des vasospasmes coronariens qui sont plus prononcés chez des individus présentant une augmentation du tonus

vagal, tels que les sportifs. De nombreux cas d'effets indésirables liés à ces substances ont été rapportés, notamment des infarctus du myocarde chez de jeunes individus par ailleurs en bonne santé, des arythmies chez des femmes enceintes, des tachycardies, des palpitations, des accidents vasculaires cérébraux, des accidents ischémiques transitoires et des morts subites dues à des hémorragies cérébrales. Les cas d'infarctus du myocarde peuvent s'expliquer par une vasoconstriction et une hypercoagulabilité induites par les alcaloïdes extraits d'éphédra qui réduisent l'apport en oxygène dans le réseau coronarien (Andraws *et al.* 2005; EFSA 2013a).

Caféine associée à des substances sympathomimétiques interdites

La caféine peut aussi provoquer des effets indésirables lorsqu'elle est associée à d'autres substances ; un accident vasculaire cérébral a été rapporté avec l'association caféine-éphédrine (Vahedi *et al.* 2000). Un cas d'hémorragie cérébrale a également été rapporté chez un jeune homme de 21 ans ayant consommé de la DMAA et de la caféine (Gee *et al.* 2010).

La consommation concomitante de caféine et d'autres substances à activité sympathomimétique (éphédrine, *p*-synéphrine, DMAA, clenbutérol, sibutramine) potentialise leurs effets spécifiques et peut majorer les effets tachycardisants de la caféine. Cette hypothèse a été largement confirmée avec l'éphédrine (Greenway *et al.* 2004; Vukovich *et al.* 2005) et peut être étendue aux autres substances sympathomimétiques.

Stéroïdes anabolisants androgènes

Les stéroïdes anabolisants androgènes peuvent affecter le système cardiovasculaire (Basaria 2010). Gårdevik *et al.* (2012) ont montré qu'après l'administration intramusculaire de testostérone, les concentrations sanguines de cholestérol total étaient augmentées. Cette élévation est due à l'augmentation de l'expression du gène codant l'enzyme responsable de la synthèse de cholestérol, la 3-hydroxy-3-méthyl-glutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) réductase, augmentant ainsi les concentrations de cholestérol LDL. Par conséquent, la prise de stéroïdes anabolisants androgènes peut favoriser le développement de coronaropathies (Hatton *et al.* 2014).

Les stéroïdes anabolisants androgènes peuvent également provoquer une cardiomyopathie avec hypertrophie du ventricule gauche. Ces effets contribuent à augmenter le risque de mort subite (Nascimento et Medei 2011). Les cardiomyopathies induites par les stéroïdes anabolisants androgènes dépendent du type et de la dose de stéroïde administré et semblent être au moins partiellement réversibles à l'arrêt de la consommation et sous traitement médicamenteux (Momaya *et al.* 2015; Rothman *et al.* 2011).

La supplémentation en stéroïdes anabolisants conduit à une augmentation des concentrations d'homocystéine plasmatique. L'homocystéine est un dérivé du métabolisme de la méthionine et un marqueur de risque d'athérosclérose et d'athérombose. La consommation d'anabolisant chez les pratiquants de culturisme augmente l'homocystéinémie et accroît le risque d'évènements thromboemboliques (Ebenbichler *et al.* 2001; Graham *et al.* 2006).

2,4-DNP

La toxicité du 2,4-DNP est directement liée à son mécanisme d'action : en découplant la phosphorylation oxydative mitochondriale, il annule le gradient électrochimique de protons, empêchant le fonctionnement de l'ATP synthétase. Il en résulte une incapacité des cellules à produire de l'ATP et une augmentation de la thermogénèse. La toxicité aiguë du 2,4-DNP peut se manifester par une hyperthermie, une tachycardie, une hypersudation et un arrêt cardiaque. De plus, le 2,4-DNP provoque une rétention potassique au niveau rénal, conduisant à une hyperkaliémie. Des décès identifiés comme provoqués par le 2,4-DNP sont apparus au cours des

quinze dernières années. La plus faible dose mortelle rapportée est de 300 mg/j pendant six semaines. En prise aiguë, la plus faible dose mortelle rapportée est de 2,3 g. Le délai entre la prise et le décès est en moyenne de 14 h (Grundlingh *et al.* 2011; Yen et Ewald 2012).

Clenbutérol

Le clenbutérol qui est un agoniste β_2 -adrénergique (Li *et al.* 2012), présente des effets indésirables liés à son action sympathomimétique. Les cas d'effets indésirables rapportés sont essentiellement des tachycardies, hypokaliémies, ischémies myocardiques et palpitations parfois accompagnées d'agitation et d'anxiété (Spiller *et al.* 2013).

Sibutramine

La sibutramine est un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (Bray et Greenway 2007). Ses effets indésirables résultent de son action sympathomimétique. Elle augmente la pression artérielle et la fréquence cardiaque, raison pour laquelle, lorsqu'elle était autorisée, elle était contre-indiquée chez les patients ayant des antécédents cardiovasculaires (Florentin *et al.* 2008).

- Effets neuropsychiatriques

Substances non interdites

Caféine

La caféine a de nombreuses cibles biochimiques dans le système nerveux central, telles que les récepteurs GABA et les récepteurs à l'adénosine A_1 et A_{2a} . La prise de caféine peut ainsi induire des perturbations psycho-comportementales, dont la nervosité, l'irritabilité, l'anxiété, voire des crises de panique ou des phénomènes psychotiques, notamment des hallucinations. Des prises uniques de 300 ou 400 mg de caféine peuvent induire des phénomènes de tension psychique et d'anxiété, d'autant plus que le sujet est dans un contexte stressant. Il semble que les complications psychiques soient surtout présentes chez des sujets souffrant antérieurement d'une pathologie psychiatrique, notamment de troubles anxieux chroniques généralisés et de manifestations de panique. Chez de tels sujets, après une prise aiguë de caféine, peuvent apparaître de la nervosité, des troubles anxieux voire des angoisses, des nausées, des palpitations et des tremblements. Un usage chronique de doses élevées de caféine (c'est-à-dire supérieures à 300 mg/j) peut augmenter le risque de présenter des hallucinations, notamment dans des situations de stress (Anses 2013a).

PEA

Dans un article de synthèse, Wolf et Mosnaim (1983) indiquent que la PEA endogène peut jouer un rôle dans l'étiologie de divers troubles neuropsychiatriques comme la schizophrénie, la maladie de Parkinson ou encore certains comportements agressifs. Par ailleurs, Beck *et al.* (1998) rapportent trois cas d'hospitalisation survenus en 1973, de toxicomanes ayant consommé non intentionnellement de la PEA en lieu et place d'amphétamines. Les effets indésirables rapportés sont les suivants : anxiété, tachycardie, nausées et vomissements.

β -alanine

Le seul effet indésirable connu est l'apparition de paresthésies, observées pour des doses égales ou supérieures à 8 g/j (Harris *et al.* 2006). Les paresthésies sont directement corrélées aux taux

plasmatiques de β -alanine et semblent dues à un effet direct de la β -alanine sur les récepteurs sensoriels périphériques (Artioli *et al.* 2010; Décombaz *et al.* 2012). Généralement, une réduction des doses ou l'utilisation de formes retard permet de les supprimer et elles disparaissent dans les 60 à 90 minutes après la prise (Stellingwerff *et al.* 2012).

Substances interdites

Stimulants de type amphétaminique

Les stimulants de type amphétamines peuvent être neurotoxiques selon la dose et la durée de consommation. Ils peuvent entraîner agitation, nervosité, hallucinations et une paranoïa aiguë similaire à celle observée chez les patients schizophrènes. Par ailleurs, les fonctions cognitives des utilisateurs d'amphétamines sont altérées. L'administration aiguë d'amphétamines augmente le taux de dopamine extracellulaire et affecte d'autres neurotransmetteurs (sérotonine, noradrénaline et glutamate) en interagissant avec leurs transporteurs. Des administrations répétées chez des rongeurs (rat et cobaye) et des primates non humains diminuent les concentrations de dopamine et de ses métabolites au niveau du striatum (Nordahl *et al.* 2003).

Les amphétamines agissent au niveau de la mitochondrie en inhibant l'activité des enzymes impliquées dans le cycle de Krebs et en inhibant la chaîne respiratoire mitochondriale. La baisse du gradient protonique mitochondrial a pour conséquence de diminuer la concentration intracellulaire d'ATP et de générer un stress oxydatif. Cela conduit à la libération de protéines impliquées dans l'apoptose et, à terme, à la mort cellulaire (Barbosa *et al.* 2015).

De façon générale, ces stimulants peuvent provoquer des convulsions et entraîner une dépendance (Momaya *et al.* 2015). Toutefois, le lien mécanistique entre ces substances et ces effets reste peu documenté.

Stéroïdes anabolisants androgènes

Kanayama *et al.* (2013) ont réalisé des tests cognitifs chez des haltérophiles divisés en deux groupes, l'un étant composé d'utilisateurs de stéroïdes anabolisants androgènes et l'autre de non utilisateurs. La mémoire visuelle était significativement réduite chez les utilisateurs de stéroïdes anabolisants androgènes, comparée aux non utilisateurs. Par ailleurs, au sein du groupe d'utilisateurs, la mémoire visuelle était plus affectée chez les utilisateurs de longue durée (plus de deux ans) que chez les faibles utilisateurs (au moins huit semaines).

Cette déficience peut être la manifestation symptomatique de la neurotoxicité des stéroïdes anabolisants androgènes à fortes doses. En effet, des doses supérieures aux concentrations physiologiques diminuent la viabilité des cellules neuronales en déclenchant leur apoptose (Estrada *et al.* 2006). Par ailleurs, la prise de fortes doses de stéroïdes anabolisants a été associée à des changements neuro-comportementaux tels que l'irritabilité, l'agressivité et des tendances suicidaires (Estrada *et al.* 2006; Su *et al.* 1993; Yates *et al.* 1992). Villalba *et al.* (1999) ont montré chez le rat que l'administration régulière d'androstènedione induisait une hypertrophie des aires cérébrales qui contrôlent l'agressivité.

2,4-DNP

Des troubles du comportement tels qu'une confusion ou une agitation, ainsi que des convulsions et des névrites périphériques ont été rapportés à la suite de la prise de 2,4-DNP (Grundlingh *et al.* 2011). Le mécanisme d'action mis en jeu dans la manifestation de ces effets indésirables reste inconnu.

- Effets hépatiques

Substances non interdites

Garcinia cambogia

D'un point de vue pharmacologique, les publications concernant *Garcinia cambogia* sont assez contradictoires, mentionnant aussi bien des effets hépatoprotecteurs et anti-inflammatoires (Semwal *et al.* 2015) que pro-inflammatoires et inducteurs de fibroses hépatiques (Kim *et al.* 2013). Ces dernières observations ont été contestées et, selon Clouatre et Preuss (2013), la discordance de ces résultats est liée au type de sel utilisé et au degré de lactonisation de l'acide hydroxycitrique qui est la molécule suspectée d'être la principale responsable de la toxicité de *Garcinia cambogia*.

Protéines, acides aminés et créatine

Un cas d'hépatite a été rapporté chez un adolescent de 17 ans, trois mois après avoir débuté la consommation de trois produits destinés aux sportifs recherchant un développement musculaire (Avelar-Escobar *et al.* 2012). Ces produits contenaient de la créatine, des acides aminés et de la L-carnitine avec des protéines de lactosérum. D'un point de vue étiologique, la cause toxique était la plus probable. Le patient a reçu un traitement (colestyramine, acide ursodésoxycholique), a arrêté la prise des produits et s'est totalement rétabli un mois après. Les auteurs ont conclu à une imputabilité vraisemblable des produits pour sportifs. Néanmoins, la substance à l'origine de l'hépatotoxicité n'a pas pu être identifiée.

Un cas similaire a été rapporté chez un homme de 27 ans ayant consommé de la créatine huit à neuf mois avant l'apparition d'un ictère, ainsi que des protéines de lactosérum quatre semaines avant le développement des symptômes (Whitt *et al.* 2008). Le mécanisme d'action mis en jeu dans la manifestation de ces effets indésirables reste inconnu.

Substances interdites

DMAA

Foley *et al.* (2014) rapportent sept cas d'atteintes hépatiques (ictères ou augmentation des transaminases) survenues chez des consommateurs de produits contenant de la DMAA, trois femmes âgées de 24, 28 et 45 ans et quatre hommes âgés de 19, 23 et 28 ans. Dans deux cas, les patients ont dû recevoir une transplantation hépatique. Les autres ont connu une évolution favorable à l'arrêt des produits. Pour ces sept cas, la cause toxique était la plus probable, les autres étiologies (virale, auto-immune...) ayant été écartées. Dans un des cas spontanément résolutifs, le patient consommait également des compléments alimentaires contenant des protéines et de la créatine. Le mécanisme d'action mis en jeu dans la manifestation de ces effets indésirables reste inconnu.

Stéroïdes anabolisants androgènes

Les stéroïdes anabolisants androgènes peuvent provoquer une hépatotoxicité, notamment des adénomes hépatiques et des carcinomes hépatocellulaires (Dhar *et al.* 2005). Cependant, la fréquence des atteintes hépatiques induites par les stéroïdes anabolisants androgènes est probablement surestimée du fait que l'augmentation des transaminases peut aussi être due à une rhabdomyolyse résultant d'une activité physique intense (Pope *et al.* 2014).

Sibutramine

Un seul cas d'hépatotoxicité avec de la sibutramine a été rapporté dans la littérature. Une femme de 47 ans a présenté une fibrose hépatique deux semaines après avoir commencé un traitement par sibutramine. La biopsie hépatique était compatible avec une cause toxique et les examens complémentaires excluaient les autres étiologies possibles. La patiente s'est rétablie après l'arrêt de la sibutramine (Florentin *et al.* 2008). Le mécanisme d'action mis en jeu dans la manifestation de cet effet indésirable reste inconnu.

- Effets rénaux

Substances non interdites

Créatine

Koshy *et al.* (1999) ont rapporté le cas d'un homme de 20 ans, sans antécédent particulier, ayant consommé de la créatine à raison de 20 g/j répartis en quatre prises. Quatre semaines plus tard, le patient a présenté une douleur des flancs, ainsi que des nausées et vomissements évoluant depuis quatre jours. Il n'a pas pris d'autres produits (médicaments ou autres compléments alimentaires). La créatine a été arrêtée. La biopsie rénale a mis en évidence une néphrite interstitielle. Le patient s'est rétabli dans un délai non précisé.

De nombreuses études ne montrent aucune atteinte rénale après la prise de créatine. Toutefois, ces études ont été menées sur de faibles effectifs ou sur de courtes durées, ce qui ne permet pas d'exclure la possibilité d'effets à long terme de la créatine.

L'ingestion de créatine provoque une augmentation de la créatinine sérique puisque la créatine est spontanément et irréversiblement convertie en créatinine. Par conséquent, le diagnostic faussement positif d'une insuffisance rénale peut être posé chez un individu consommant de la créatine lorsque seuls les dosages sanguins sont pris en considération (Lugaresi *et al.* 2013).

L'état actuel des connaissances ne permet pas d'affirmer que la créatine exerce un effet délétère sur le rein à long terme. Néanmoins, plusieurs cas d'aggravation de pathologies rénales ont été décrits dans la littérature et attribués à la prise de créatine (Pritchard et Kalra 1998).

Garcinia cambogia

Li et Bordelon (2011) ont rapporté le cas d'une femme obèse de 38 ans ayant présenté une néphropathie alors qu'elle consommait depuis un an un complément alimentaire contenant de l'acide hydroxycitrique à raison de 500 mg/jour, cinq jours par semaine. Sa fonction rénale s'est normalisée après sept jours d'hospitalisation. Les auteurs ont retenu le complément alimentaire comme responsable le plus probable de la néphropathie. Le mécanisme d'action mis en jeu dans la manifestation de ces effets indésirables reste inconnu.

Substance interdite

2,4-DNP

Des nécroses tubulaires en lien avec la prise de 2,4-DNP ont été rapportées (Grundlingh *et al.* 2011). Le mécanisme d'action mis en jeu dans la manifestation de ces effets indésirables reste inconnu.

- Effets cutanés

Substance non interdite

Théobromine

Tognetti *et al.* (2011) rapportent le cas d'une femme de 34 ans présentant une éruption à type d'érythème polymorphe, développée après 12 jours de consommation d'une teinture de piloselle et d'une préparation à visée amincissante et thermogène, composée de chlorazépate dipotassique, de théobromine, de chlorhydrate de pseudoéphédrine et d'acide déhydrocholique. Les auteurs estiment que le chlorazépate dipotassique et la théobromine sont les deux composés les plus susceptibles d'être responsables du déclenchement de la réaction éruptive. Le mécanisme d'action mis en jeu dans la manifestation de cet effet indésirable reste inconnu.

Substances interdites

Sibutramine

Des atteintes dermatologiques telles que des urticaires, pétéchies et éruptions cutanées modérées ont été décrites chez des sujets ayant consommé de la sibutramine. Une femme de 24 ans a présenté une vascularite nécrosante après trois mois de traitement par sibutramine à la dose de 10 mg/j. Elle s'est rétablie à l'arrêt du produit mais a présenté à nouveau cet effet indésirable après avoir repris de la sibutramine. La seconde vascularite a également régressé à l'arrêt du traitement (Ha *et al.* 2011). Une femme de 19 ans a présenté une dermatose bulleuse au troisième jour de prise de sibutramine. La patiente ne prenait pas d'autres produits et s'est rétablie sous prednisolone (Goh *et al.* 2003). Le mécanisme d'action mis en jeu dans la manifestation de ces effets indésirables reste inconnu.

2,4-DNP

Des cas d'urticaires, d'angio-œdèmes et de dermatites exfoliatives sévères ont été rapportés après la consommation de 2,4-DNP (Grundlingh *et al.* 2011). Le mécanisme d'action mis en jeu dans la manifestation de ces effets indésirables reste inconnu.

- Autres effets

Substances non interdites

Créatine

Dans la littérature, il est rapporté – de façon controversée – un lien entre la prise de créatine et l'apparition de crampes musculaires. Ces effets qui peuvent survenir spontanément lors d'une activité physique, peuvent aussi être dus à l'augmentation de la charge osmotique intracellulaire induite par la créatine et être exacerbés par une déshydratation (Dhar *et al.* 2005; Williams et David Branch 1998).

Dans un rapport sur l'évaluation des risques présentés par la créatine pour le consommateur, l'hypothèse émise était que l'ingestion chronique de créatine associée à une diminution de l'excrétion rénale ayant lieu lors d'entraînements sportifs pouvait conduire à la conversion de la créatine en méthylamine, elle-même convertie en formaldéhyde qui sont deux substances toxiques (Afssa 2001). Poortmans *et al.* (2005) ont confirmé cette hypothèse en récoltant les urines de sportifs sains avant et après la consommation de 21 g/j de créatine pendant 14 jours. Ils ont mis en évidence une augmentation significative des concentrations urinaires de méthylamine ($6,41 \pm 1,45$ mg/j) et de formaldéhyde ($290,4 \pm 66,3$ µg/j) après consommation de créatine. Toutefois, l'excrétion urinaire de méthylamine chez ces sujets est inférieure à la valeur moyenne

de méthylamine urinaire (11 mg/j) mesurée par Mitchell et Zhang (2001) chez des adultes sains. Ces résultats sont donc difficiles à interpréter.

Un cas de crise d'asthme trente minutes après un entraînement intense et la prise de créatine a été rapporté chez un homme de 43 ans (Roukens *et al.* 2013). Le patient avait pour antécédent un asthme allergique, nécessitant occasionnellement un traitement par salbutamol. A son arrivée à l'hôpital, il était inconscient et en arrêt respiratoire. Il présentait une éruption cutanée sur l'ensemble du corps. Les analyses sanguines réalisées ont mis en évidence une acidose métabolique. Malgré le traitement mis en place, le patient a évolué vers un état de mort cérébrale. L'autopsie a révélé un œdème pulmonaire sévère, avec un infiltrat éosinophile et neutrophile dans le tissu alvéolaire, cohérent avec un asthme allergique mortel. Il s'agit du seul cas d'asthme survenu après la prise de créatine rapporté dans la littérature. L'effort est cependant susceptible d'entraîner le décès par crise d'asthme grave chez les sportifs, indépendamment de la consommation de créatine.

Caféine seule

La caféine bloque les récepteurs à l'adénosine dans le système nerveux central et l'adénosine agit sur la libération de dopamine qui est impliquée dans la thermorégulation. Ainsi, la consommation de caféine pendant un exercice physique, surtout lorsqu'il est pratiqué à la chaleur, peut induire une dérégulation de la signalisation dopaminergique et accroître le risque d'hyperthermie (Anses 2013a). D'autres mécanismes d'action ont été proposés pour expliquer l'effet indésirable de la caféine sur le risque d'hyperthermie à l'effort (Zheng et Hasegawa 2015, 2016).

Substances interdites

Stéroïdes anabolisants androgènes

Les stéroïdes anabolisants androgènes sont responsables de l'apparition d'une acné diffuse, notamment au niveau du dos et de la poitrine, chez les consommateurs de ce type de produits (Hatton *et al.* 2014). De plus, ils provoquent différents effets indésirables selon le sexe. Chez l'homme, ils peuvent être responsables de l'apparition d'une gynécomastie, d'une hypertrophie des gonades ou encore d'une infertilité. Ces substances exposent également au risque de pathologies de la prostate. En effet, l'augmentation de dihydrotestostérone par les prohormones induit une augmentation de la concentration circulante des estrogènes (par aromatisation de la testostérone en estrone et estradiol), ce qui se traduit par un risque élevé d'hypertrophie bénigne ou de cancer de la prostate (Castell *et al.* 2009). Chez la femme ils peuvent entraîner une masculinisation, un hirsutisme ou une aménorrhée (Basaria 2010; Dhar *et al.* 2005).

Les stéroïdes anabolisants ou précurseurs peuvent également fermer prématurément les cartilages de conjugaison par une augmentation de l'activité des ostéoblastes, avec arrêt de la croissance staturale (Leder *et al.* 2000).

- Conclusions relatives à l'analyse des effets indésirables rapportés dans la littérature

Plusieurs effets indésirables sont rapportés dans la littérature chez l'Homme et sont associés à des substances susceptibles d'être présentes dans les compléments alimentaires destinés aux sportifs visant le développement musculaire ou la diminution de la masse grasse. Les informations disponibles ne sont pas toujours suffisantes pour établir avec certitude un lien de causalité entre la prise d'une substance et l'apparition d'un symptôme. Par ailleurs, l'absence de données dans la littérature sur les éventuels effets indésirables d'une substance chez l'Homme ne garantit pas son innocuité.

Les principales substances présentées comme ayant des effets sur le développement de la masse musculaire ou la fonte de la masse grasse présentent des effets indésirables parfois graves, principalement cardiovasculaires, neuropsychiatriques, hépatiques et rénaux. Ces substances sont cependant très souvent associées dans un même complément alimentaire ou associées par les consommateurs eux-mêmes, ce qui rend difficile la détermination des imputabilités respectives. Certaines substances ont des effets potentialisateurs connus lorsqu'elles sont associées (synéphrine et caféine par exemple) mais il est fort probable que les interactions entre substances soient encore plus complexes, expliquant certains des effets indésirables observés.

- Données de toxicologie expérimentale

Certaines substances n'ont pas fait l'objet d'études spécifiques chez l'Homme ou ne sont pas associées à des effets indésirables susceptibles d'être liés à leur consommation d'après les données disponibles dans la littérature. Néanmoins, il existe quelques données issues d'études chez l'animal. Ces données ont permis de fixer des doses en-dessous desquelles les substances ne provoquent pas d'effets indésirables.

Créatine

L'EFSA (2004) estime qu'une dose inférieure à 3 g/j de créatine n'entraîne pas d'effet indésirable.

Chrome

L'EFSA (2014a, 2014b) n'a pas fixé de limite supérieure de sécurité pour le chrome étant donné le peu d'études rapportant des effets indésirables chez l'animal ou l'homme, mais considère qu'il n'y a pas de risque pour la santé en dessous de la dose de 300 µg/kg p.c./j, dérivée d'une NOAEL (*No observed adverse effect level*) issue d'une étude de toxicité chronique chez le rat.

Choline

Il n'y a pas de limite de sécurité établie pour la choline en Europe. Cependant, l'Organisation de Coopération et de Développement Economiques (OCDE) a fixé une limite à 3500 mg/j pour les adultes (EFSA 2011a).

Vanadium

Une limite de sécurité de 100 µg/j a été proposée pour le vanadium pour la population générale (Arnaud 2001). L'EFSA estime que l'exposition de forts consommateurs adultes de compléments alimentaires contenant du vanadium pourrait atteindre 3 µg/kg p.c./j, soit une dose supérieure à la limite de sécurité (EFSA 2008).

Par ailleurs, des atteintes rénales ont été observées chez le rat exposé au vanadium mais aucune NOAEL n'a pu être établie parmi les études disponibles (EFSA 2008). De La Torre *et al.* (1999) ont montré que la néphrotoxicité induite par le vanadium était plus marquée chez le rat adulte que chez le jeune rat, suggérant ainsi une toxicité dépendant de l'âge.

Caféine

La caféine a une action diurétique. La consommation de caféine augmente l'excrétion urinaire de calcium, magnésium, potassium, sodium et chlore. L'effet diurétique est diminué chez les consommateurs réguliers de caféine. L'adénosine ayant un effet protecteur rénal, son antagonisme par la caféine a conduit à suspecter une toxicité rénale de cette dernière. Une étude réalisée *in vivo* chez des rats obèses et diabétiques a montré une augmentation de la protéinurie, des résistances intra-rénales et une accélération de la dégradation de la fonction rénale avec l'administration de caféine (Anses 2013a).

L'EFSA a estimé qu'en-dessous de 400 mg/j, la caféine ne présente pas d'effet indésirable dans la population générale (EFSA 2015). De même, l'Anses estime qu'en-dessous de 400 mg/j, chez les adultes, la caféine ne présente pas de toxicité générale ni d'effets indésirables cardiovasculaires, sur la santé osseuse ou le bilan calcique (pour un apport en calcium supérieur à 800 mg/j), de modifications du comportement, d'incidence de cancer et d'effets sur la fertilité masculine. Cependant, la caféine peut provoquer une augmentation de l'anxiété à partir de 210 mg/j (Anses 2013a).

Théobromine

Chez le rat, l'administration orale de 150 mg/j de théobromine pendant sept semaines induit une toxicité testiculaire, avec nécrose des cellules spermatogènes (Gans 1984). Administrée à la dose de 6 mg/j dans l'alimentation chez des souris durant la gestation et la période de lactation, elle induit une diminution significative du poids des embryons et une baisse de l'activité angiogénique de leurs tissus (Chorostowska-Wynimko *et al.* 2004).

Coleus forskohlii

Virgona *et al.* (2013) ont montré une hépatotoxicité dose-dépendante de *Coleus forskohlii* dans une étude menée chez des souris supplémentée à 0,005 %, 0,05 %, 0,5 % et 5 % d'extraits de *Coleus forskohlii* contenant 10 % de forskoline. En effet, le poids relatif du foie et les enzymes hépatiques (ASAT, ALAT et PAL) étaient significativement augmentés par rapport au groupe témoin chez les souris nourries à 0,5 % et 5 % d'extraits de *Coleus forskohlii* pendant une semaine. Les observations histologiques ont révélé une nécrose, une hypertrophie des hépatocytes et une stéatose hépatique. Ces différents effets n'ont en revanche pas été observés avec de la forskoline pure. Les données de toxicologie sur la forskoline sont rares. La dose létale médiane orale (DL50) est de 2 g/kg (Huerta *et al.* 2010).

Cissus quadrangularis

Une étude portant sur la toxicité subchronique d'un extrait de *Cissus quadrangularis*, administré par gavage chez le rat, a permis de déterminer une NOAEL de 2500 mg/kg p.c./j (Kothari *et al.* 2011).

PEA

Rauscher-Gabernig *et al.* (2010) ont estimé qu'une dose de PEA inférieure à 5 mg en administration unique ne provoquait pas d'effet indésirable chez une personne en bonne santé.

Cétone de framboise

Une NOAEL de 70 mg/kg p.c./j a été proposée sur la base d'anomalies hépatiques (augmentation significative du poids du foie et des enzymes hépatiques) observées chez le rat dans une étude subchronique (Bredsdorff *et al.* 2015).

■ Populations exposées

- Identification des consommateurs de compléments alimentaires visant le développement musculaire ou la diminution de la masse grasse

Les raisons pour lesquelles les compléments alimentaires sont utilisés par les sportifs sont variables : prévenir ou corriger un apport nutritionnel perçu comme insuffisant (sans nécessairement que cela soit étayé), réaliser un apport en macro- ou micronutriments sous une forme plus simple d'emploi que des aliments naturels, améliorer les performances physiques ou augmenter les effets de l'entraînement ou encore pour adopter le comportement de la majorité des athlètes de haut niveau vis-à-vis des compléments alimentaires (Maughan *et al.* 2007). De plus, les sportifs peuvent consommer des compléments alimentaires destinés à diminuer la masse grasse lorsqu'ils recherchent une perte de poids, associée ou non à une pratique alimentaire d'amaigrissement qui présente en elle-même un risque pour la santé (Anses 2010).

- Prévalence de consommation et discipline

Il est très difficile d'évaluer la prévalence de consommation de compléments alimentaires lors de l'entraînement physique ou de la pratique sportive. Cette difficulté tient à une grande hétérogénéité du niveau des pratiquants, des objectifs physiologiques qu'ils se fixent et de leur démarche individuelle pour les atteindre. Le niveau de consommation de compléments alimentaires est très probablement variable suivant les disciplines.

Il semble exister une culture de la consommation de compléments alimentaires en fonction des disciplines sportives, mais les données d'enquêtes sur de grandes cohortes de sportifs manquent. Toutefois, la consommation de compléments alimentaires dans les disciplines de force/puissance nécessitant le développement de la masse musculaire paraît être plus courante. Les contrôles effectués dans le cadre de la lutte contre le dopage sont plus souvent positifs aux stéroïdes anabolisants androgènes dans les disciplines suivantes : culturisme, force athlétique, haltérophilie, boxe et kickboxing (Pope *et al.* 2014).

Les disciplines d'athlétisme ont été bien étudiées et la prévalence de consommation de compléments alimentaires a été évaluée à 45 % dans les disciplines de force au cours des jeux olympiques d'Athènes en 2004 (Tsitsimpikou *et al.* 2009). Une enquête sur la prévalence de consommation de compléments alimentaires chez les athlètes de haut niveau entre 2005 et 2007 évaluait à 76 % cette consommation dans les épreuves de sprint et à 91 % dans les épreuves d'endurance (Maughan *et al.* 2007).

Une enquête menée auprès de militaires français déployés en Afghanistan entre avril et septembre 2012 a permis de récolter 1391 questionnaires exploitables. La prévalence de consommation de compléments alimentaires jugés nécessaires pour la préparation physique atteignait 20 % (Dubecq *et al.* 2014).

- Profil des consommateurs

Chez les athlètes de haut niveau, la prévalence de consommation de compléments alimentaires est plus faible chez les athlètes de moins de 18 ans – comprise entre 2 et 47 % – que chez les athlètes plus âgés – de 41 à 99 % (Erdman *et al.* 2007). Par ailleurs, l'utilisation de substances destinées à augmenter la masse musculaire s'est étendue ces dernières années aux non-sportifs ou sportifs de tous niveaux, notamment chez les adolescents (Darvishi *et al.* 2013; Eisenberg *et al.* 2012). Cette consommation concerne environ 25 % des adolescents inscrits en clubs de sport (Šterlinko Grm *et al.* 2012).

- Identification de populations sensibles
 - Enfants et adolescents

Stéroïdes anabolisants androgènes : les enfants et adolescents constituent une population à risque avec ce type de produits puisque les stéroïdes anabolisants androgènes peuvent entraîner un arrêt de la croissance ainsi qu'une infertilité (Dhar *et al.* 2005; Leder *et al.* 2000).

Caféine : les enfants et adolescents constituent une population faible consommatrice de café et donc moins exposée à la caféine que la population adulte, ce qui accroît leur sensibilité à ses effets lors d'une augmentation de consommation (boissons ou compléments alimentaires). Ils présentent un risque accru de survenue d'effets indésirables par rapport à l'adulte, pour une même quantité de caféine ingérée. La consommation de caféine chez les enfants et adolescents est de nature à entraîner des troubles du sommeil, entraînant une fatigue et une somnolence diurne, alors même que l'activité physique devrait avoir pour effet d'améliorer la qualité du sommeil (Anses 2016). Par ailleurs, un sommeil de mauvaise qualité affecte les capacités cognitives et les performances scolaires. Une dette chronique de sommeil a pu être associée à la survenue de pathologies somatiques (hypertension, maladies cardiovasculaires, diabète et obésité) et de troubles psychiatriques (anxiété, dépression). Une dette de sommeil, ainsi que la précocité de la consommation de substances psychoactives comme la caféine peut favoriser l'évolution vers une conduite addictive (Anses 2013a).

Dans son avis de 2015, l'EFSA a considéré qu'une consommation de 3 mg/kg p.c./j n'entraînait pas d'effets indésirables chez les enfants et adolescents (EFSA 2015). Néanmoins, l'Anses (2013a) estime que les compléments alimentaires contenant de la caféine sont à éviter chez les enfants et adolescents, considérant que cette substance provoque une augmentation de l'anxiété à partir de 2,5 mg/kg p.c./j et que le développement d'une tolérance et d'un syndrome de sevrage apparaît dès la dose de 1 mg/kg p.c./j dans cette population.

- Femmes enceintes ou allaitantes

Ephédrine : l'éphédrine passe à travers la barrière placentaire et dans le lait maternel (Andraws *et al.* 2005). Il est donc recommandé aux femmes enceintes ou allaitantes de ne pas consommer de compléments alimentaires contenant de l'éphédrine ou ses dérivés.

Caféine : la consommation de caféine doit être limitée chez les femmes enceintes ou allaitantes. Cette recommandation repose notamment sur la possibilité d'un risque de retard de croissance intra-utérin lié à la consommation de caféine pendant la grossesse (Anses 2013a).

Garcinia cambogia : le *PDR for nutritional supplements* déconseille l'emploi d'acide (-)-hydroxycitrique aux femmes enceintes (Hendler et Rorvik 2008).

Coleus forskohlii : l'usage traditionnel de *Coleus forskohlii* comme abortif et une étude chez le rat qui montre un effet anti-implantatoire amènent à déconseiller la consommation de cette plante chez les femmes enceintes ou désirant l'être (Almeida et Lemonica 2000). Par ailleurs, la

forskoline a retardé la progression méiotique normale des ovocytes humains dans un test de fertilité *in vitro* (Shu *et al.* 2008).

- Pathologies pré-existantes

Troubles neuropsychiatriques :

Caféine : certaines études mentionnent le fait que la caféine peut, à des doses supérieures à 400 mg/kg, abaisser le seuil épiléptogène chez le rat et également abaisser l'efficacité des traitements antiépileptiques même à des doses inférieures (Chrościńska-Krawczyk *et al.* 2011). L'activité pro-convulsivante des méthylxanthines comme la caféine pourrait s'expliquer par leur action antagoniste de l'adénosine qui exerce un effet anticonvulsivant au niveau cérébral. Les thérapies visant à augmenter les concentrations d'adénosine au niveau cérébral sont efficaces pour diminuer la survenue des crises d'épilepsie tandis que les antagonistes des récepteurs à l'adénosine comme les méthylxanthines augmentent généralement ce risque. Toutefois, le lien entre la consommation de caféine et l'apparition de crise d'épilepsie *de novo* n'est pas clairement établi, de sorte qu'à ce stade, il semble surtout qu'une consommation élevée de caféine augmente le risque de survenue de crise pour des sujets épileptiques diagnostiqués ou des individus prédisposés (Anses 2013a).

Sibutramine : des manifestations neuropsychiatriques (délires paranoïdes, crises de panique...) ont été décrites après la prise de sibutramine, résolutives à l'arrêt du produit ou sous traitement antipsychotique. La sibutramine a également été associée à des troubles de la mémoire. Ces effets indésirables sont rares et le plus souvent rapportés chez des patients déjà atteints de troubles psychiatriques (Florentin *et al.* 2008).

Garcinia cambogia : le *PDR for nutritional supplements* déconseille l'emploi d'acide (-)-hydroxycitrique aux personnes présentant des syndromes de démence dont la maladie d'Alzheimer et conseille la prudence chez les diabétiques (Hendler et Rorvik 2008).

PEA : d'après Sandler *et al.* (1974), l'administration de 3 mg de PEA à des personnes sujettes à des migraines après la consommation de chocolat, déclenche une migraine chez la moitié des personnes traitées.

Antécédents cardiovasculaires :

Caféine et p-synéphrine : le risque de survenue d'accidents vasculaires lié à l'association de p-synéphrine et de caféine est accru chez les patients traités pour une hypertension, une cardiopathie ou une dépression. Cette association induit également un risque potentiel d'hypertension artérielle chez des sujets en surcharge pondérale, avec facteurs de risques cardiovasculaires et pratiquant régulièrement un exercice physique dans le cadre de leur prise en charge thérapeutique (Anses 2014).

Sibutramine : la sibutramine augmente la pression artérielle et la fréquence cardiaque. Lorsqu'elle était autorisée comme médicament, il était recommandé aux patients hypertendus de contrôler régulièrement leur pression artérielle pendant le traitement. Même si elle est désormais interdite à la vente, que ce soit dans les médicaments ou dans les compléments alimentaires, il convient d'alerter les sujets ayant des antécédents cardiovasculaires des risques qu'ils encourent s'ils venaient à s'en procurer de façon illégale (Florentin *et al.* 2008).

L-arginine : la prise d'arginine comme complément alimentaire est contre-indiquée chez les personnes ayant des antécédents d'infarctus du myocarde. En effet, dans une étude prospective chez des patients ayant eu un infarctus, elle semble avoir augmenté le risque de décès (Schulman *et al.* 2006). La loi canadienne fait obligation aux fabricants de compléments alimentaires

d'indiquer cette précaution sur les emballages de L-arginine. Par ailleurs, les effets hypotenseurs et vasodilatateurs de l'arginine peuvent s'ajouter à ceux de médicaments antihypertenseurs et vasodilatateurs.

Pathologies rénales :

Protéines et créatine : la prise de protéines et de créatine paraît aggraver des atteintes de la fonction rénale (Combe et Aparicio 1993; Pritchard et Kalra 1998). En effet, il semble que la consommation excessive de protéines provoque une hypertrophie et une vasodilatation rénales, ainsi qu'une augmentation du taux de filtration glomérulaire conduisant à une baisse de la réabsorption des protéines et donc à une protéinurie. Ce processus est accéléré lorsque d'autres facteurs sont présents, à savoir une pathologie rénale, une néphrectomie ou un diabète (Brenner *et al.* 1982). Chez des sujets sans antécédent d'altération de la fonction rénale, les éventuelles conséquences néfastes pour le rein d'une consommation excessive de protéines alimentaires n'ont pas été démontrées (Antonio *et al.* 2016; Martin *et al.* 2005; Poortmans et Dellalieux 2000). En conséquence, la prise de compléments protéiques ou de créatine est à déconseiller pour des patients atteints de pathologies rénales, de diabète ou ayant subi une néphrectomie (Brenner *et al.* 1982; Martin *et al.* 2005). Chez ces sujets, des analyses urinaires doivent être réalisées régulièrement pour surveiller la protéinurie. Le débit d'excrétion urinaire de l'albumine doit être inférieure à 20 µg/min pour des urines collectées après 20 h d'inactivité physique (Poortmans et Francaux 2000).

Pathologies hépatiques :

Caféine : chez les personnes présentant des atteintes hépatiques, la métabolisation de la caféine est ralentie et ses effets indésirables s'en trouvent potentiellement majorés (hypertension, arythmies, troubles psychiatriques, incontinences urinaire et fécale, insuffisance rénale, œsophagite et reflux gastro-œsophagien) (Anses 2013a).

- Sujets adultes sensibles aux effets de la caféine

Il existe une variabilité interindividuelle des réponses à la caféine. Cette variabilité est notamment liée au génotype des individus, à leur état physiologique ou pathologique, aux habitudes de consommation de caféine et à des co-expositions telles que le tabagisme ou la prise de médicaments.

Le polymorphisme du gène de l'isozyme 1A2 du cytochrome P450 impliqué dans la métabolisation hépatique de la caféine est une source importante de variation de la pharmacocinétique de la caféine et permet de distinguer les « métaboliseurs rapides » des « métaboliseurs lents ». Ces derniers sont plus nombreux dans la population (55 %) et plus sensibles aux effets de la caféine. A ce polymorphisme s'ajoute celui des récepteurs à l'adénosine A_{2A} du système nerveux central qui peut également être à l'origine des différences de sensibilité aux effets de la caféine sur le sommeil et sur l'anxiété (Anses 2013a).

- Identification de situations à risque
 - Association de multiples ingrédients contenus dans les compléments alimentaires

La consommation de compléments alimentaires destinés à augmenter la masse musculaire ou à réduire la masse grasse expose à un risque d'interactions entre composants pour les raisons suivantes :

- ces compléments sont eux-mêmes composés de multiples ingrédients ;

- les utilisateurs de ces compléments alimentaires consomment généralement plusieurs produits de façon concomitante.

Ces interactions peuvent notamment conduire à potentialiser les effets indésirables d'une substance par la présence d'une autre substance (caféine et synéphrine, caféine et éphédrine, caféine et DMAA). Elles sont complexes et mal documentées. Dans l'état actuel des connaissances, les conséquences sur la production endogène d'hormones stéroïdiennes et l'équilibre endocrinien de la consommation de plusieurs prohormones ou de composés supposés tels, présents dans certains compléments alimentaires, sont inconnues.

- Association de compléments alimentaires avec d'autres produits

L'association de compléments alimentaires destinés aux sportifs visant le développement musculaire avec des analgésiques ou des stimulants risque de retarder la perception de fatigue. Les entraînements vont alors être plus longs ou plus intenses, ce qui augmente le risque d'apparition de troubles musculo-squelettiques (Pope *et al.* 2014) et de syndrome de surentraînement.

Certains compléments alimentaires consommés de façon concomitante à la prise de médicaments exposent à un risque d'interactions médicamenteuses. En effet les substances contenues dans ces compléments alimentaires sont susceptibles de majorer ou d'inhiber l'effet des médicaments concernés :

- L'association d'alcaloïdes d'éphédras et de médicaments ayant une action adrénérgique, tels que le bupropion ou les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) est à déconseiller. Des cas d'infarctus du myocarde ont été décrits avec cette association (Andraws *et al.* 2005).
- La DMAA est un inhibiteur puissant du cytochrome P450 2D6 (CYP2D6), responsable de la métabolisation de 25 % des médicaments dont de nombreux antagonistes des récepteurs β -adrénérgiques et antiarythmiques. Dans le cas où ces médicaments sont administrés, l'inhibition du CYP2D6 peut provoquer une absence d'efficacité médicamenteuse ou, à l'inverse, un surdosage voire une toxicité (Liu et Santillo 2015).
- Les alcaloïdes majeurs d'*Evodia*, l'évodiamine et la rutaecarpine, ont des effets modulateurs sur des enzymes de métabolisation, en particulier les cytochromes P450 CYP3A4, CYP1A2 et CYP1A1 (Ueng *et al.* 2002; Wen *et al.* 2014; Zhang *et al.* 2016) qui métabolisent de nombreux médicaments.
- Sur des hépatocytes humains *in vitro*, l'honokiol est un inhibiteur des cytochromes P450 CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 et CYP2C19 (Jeong *et al.* 2013) et le magnolol un inhibiteur des CYP1A et CYP2C (Kim *et al.* 2016), faisant suspecter des interactions pharmacocinétiques entre les extraits de *Magnolia officinalis* et les médicaments métabolisés par ces cytochromes. Homma *et al.* (1993) ont suggéré une interaction entre le magnolol et la prednisolone.
- Une inhibition de la recapture de la sérotonine a été observée *in vitro* dans des cellules corticales de rat exposées à de l'acide hydroxycitrique (Semwal *et al.* 2015). Une interaction peut donc être suspectée entre l'acide hydroxycitrique et un traitement médicamenteux comprenant un inhibiteur de la recapture de la sérotonine.

4. RECOMMANDATIONS DU CES ET DU GT

Le dispositif de nutrivigilance a recueilli quarante-neuf signalements d'effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires destinés aux sportifs, entre 2009 et février 2016. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient d'ordre cardiovasculaire. Parmi les dix-sept cas recevables, huit cas décrivaient des effets indésirables pour lesquels les compléments alimentaires montraient une imputabilité vraisemblable.

Les compositions des compléments alimentaires destinés aux sportifs font état d'une grande diversité d'ingrédients. Certains ingrédients sont présentés comme augmentant la masse musculaire : protéines de lait, acides aminés à chaîne ramifiée, glutamine, β -hydroxy- β -méthylbutyrate (HMB), α -cétioisocaproate, L-tyrosine, β -alanine, L-arginine, créatine, extraits de plantes (*Tribulus terrestris* et espèces du genre *Smilax*) et minéraux (vanadium et picolinate de chrome). D'autres sont présentés comme diminuant la masse grasse : L-carnitine, choline, 2-phényléthylamine, extraits de *Cissus quadrangularis*, *Coleus forskohlii*, *Garcinia cambogia*, *Magnolia officinalis* et substances extraites de plantes : caféine, théobromine, évodiamine, *p*-synéphrine et cétone de framboise.

Seules deux de ces substances (protéines et créatine) bénéficient d'allégations autorisées en Europe relatives à la masse musculaire ou la capacité physique.

Les stéroïdes anabolisants androgènes (androstènedione et androstènediol), le clenbutérol, l'éphédrine, la pseudoéphédrine, la phénylpropanolamine, la sibutramine, la 1,3-diméthylamylamine (DMAA) et le 2,4-dinitrophénol (2,4-DNP) sont interdits dans les compléments alimentaires et leur présence relève d'une fraude. Le développement du commerce par Internet augmente le risque d'exposer le consommateur à des substances interdites par la réglementation française.

La consommation de certains compléments alimentaires adultérés fait courir des risques pour la santé et le risque de résultats positifs lors des contrôles antidopage.

Certains ingrédients des compléments alimentaires destinés aux sportifs visant le développement musculaire ou la diminution de la masse grasse sont décrits dans la littérature scientifique comme causant des effets indésirables parfois graves, principalement cardiovasculaires, neuropsychiatriques, hépatiques et rénaux.

Le risque d'effets indésirables suite à la consommation de ce type de produit est d'autant plus élevé que certains consommateurs ont tendance à consommer le produit à des doses supérieures à celles recommandées par le fabricant (créant ainsi un risque de surdosage) ou à prendre plusieurs produits de façon concomitante. Certaines substances ont des effets potentialisateurs connus lorsqu'elles sont associées (synéphrine et caféine par exemple). Les extraits de plantes peuvent minorer ou majorer les effets de médicaments pris de façon concomitante.

Cette étude n'a pas considéré les doses des substances ni les niveaux de consommation des compléments alimentaires. Les effets de ces doses peuvent varier d'un individu à l'autre.

Sur la base de ces observations, le groupe de travail « Nutrivigilance » et le comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine » émettent les recommandations suivantes relatives à la consommation de compléments alimentaires dans le cadre de la pratique sportive :

- Les compléments alimentaires visant le développement musculaire ou la diminution de la masse grasse sont déconseillés chez les sujets présentant des facteurs de risque cardiovasculaire ou souffrant d'une cardiopathie ou d'une altération de la fonction rénale ou hépatique ou encore de troubles neuropsychiatriques.

- Les compléments alimentaires visant le développement musculaire ou la diminution de la masse grasse sont déconseillés chez les enfants, les adolescents et les femmes enceintes ou allaitantes.
- La consommation de compléments alimentaires contenant de la caféine est déconseillée avant et pendant une activité sportive.
- La consommation de compléments alimentaires contenant de la caféine est déconseillée aux sujets sensibles aux effets de cette substance.
- La consommation concomitante de plusieurs compléments alimentaires ou leur association avec des médicaments est déconseillée.
- Les cadres sportifs doivent être capables, par leur formation, d'informer les sportifs sur les risques associés à la consommation de certains compléments alimentaires.
- Les objectifs de la consommation de compléments alimentaires devraient être discutés avec un professionnel de santé.
- La consommation de compléments alimentaires doit être signalée à son médecin et son pharmacien.
- Les sportifs doivent être particulièrement attentifs à la composition des produits consommés et privilégier les produits conformes à la norme AFNOR NF V 94-001 (juillet 2012).
- Les consommateurs et les intermédiaires de vente doivent privilégier les circuits d'approvisionnement les mieux contrôlés par les pouvoirs publics (conformité à la réglementation française, traçabilité et identification du fabricant).

Par ailleurs, les extraits de plantes utilisés par les sportifs ont été peu étudiés et les données bibliographiques manquent sur le métabolisme de leurs constituants et leur éventuelle toxicité à long terme. Le groupe de travail « Nutrivigilance » et le comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine » estiment que des études complémentaires sur le devenir dans l'organisme et la toxicité à long terme des extraits de plantes et de certaines substances présents dans les compléments alimentaires destinés aux sportifs seraient utiles.

D'une manière générale, le CES rappelle que :

- les objectifs de la consommation de compléments alimentaires devraient être discutés avec un professionnel de santé ;
- la consommation de compléments alimentaires doit être signalée à son médecin et son pharmacien ;
- des études complémentaires sur les interactions entre les multiples ingrédients présents dans un même complément alimentaire seraient utiles.

Enfin, une amélioration de la coopération internationale sur la surveillance des effets indésirables associés à la consommation des compléments alimentaires destinés aux sportifs doit être mise en œuvre.

5. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail adopte les recommandations du groupe de travail « Nutrivigilance » et du comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine ».

Les signalements d'effets indésirables liés aux compléments alimentaires destinés aux sportifs désireux d'augmenter leur masse musculaire ou de diminuer leur masse grasse ont conduit l'Anses à évaluer les risques associés à la consommation de ces compléments. La gravité de certains de ces effets associée à la consommation répandue de ce type de produits et à la grande diversité des ingrédients qu'ils contiennent incite l'Anses à attirer l'attention des sportifs concernés sur les risques sanitaires induits par ces pratiques.

Afin de réduire ces risques, elle incite les consommateurs à être attentifs à l'adéquation de ces compléments alimentaires à leur statut nutritionnel, leur état de santé et aux objectifs visés. En effet, les variabilités inter- et intra-individuelles nécessitent un conseil personnalisé par un professionnel de santé, le cas échéant en lien avec l'entraîneur ou le préparateur physique, au regard de la situation physiologique, des périodes et des charges d'entraînement.

Dans cet objectif, l'Anses considère comme nécessaire que les professionnels de santé bénéficient d'une formation initiale et continue en matière de nutrition, incluant la nutrition du sportif. Elle insiste sur la nécessité d'une approche pluridisciplinaire dans le domaine de l'entraînement et la nutrition du sportif. Il apparaît en effet que les contraintes liées aux charges d'entraînement et à la recherche de performance conduisent à des comportements alimentaires susceptibles – au-delà des risques de contreperformances à long terme – d'exposer les pratiquants à des risques pour leur santé. De ce fait l'approche pluridisciplinaire devra impliquer tant les cadres sportifs (entraîneurs, éducateurs sportifs...), que les professionnels de santé (diététiciens, médecins, pharmaciens...) afin d'aider le pratiquant à identifier ses besoins propres et réduire toute prise de risque liée à des pratiques inadéquates.

Par ailleurs, et plus spécifiquement dans le cas de la recherche de modification de la composition corporelle et selon les méthodes employées, les pratiquants doivent être informés des risques liés d'une part à la consommation de produits présentant une activité pharmacologique, d'autre part aux risques sanitaires intrinsèquement liés aux manipulations nutritionnelles conduisant à un amaigrissement sans contrôle médical. L'Anses rappelle que les pratiques d'amaigrissement ne sont pas des actes anodins et que le risque d'apparition de conséquences néfastes plus ou moins graves sur la santé ne doit pas être négligé. Ceci reste vrai dans le cadre de la pratique sportive.

L'Anses met l'accent sur le fait que des effets revendiqués sur la performance, même s'ils sont scientifiquement fondés, n'excluent en rien le risque sanitaire et font l'objet d'évaluations disjointes. Ainsi, et pour exemple, les allégations relatives à la caféine pour l'augmentation de la performance en endurance et l'augmentation de la capacité d'endurance ont été validées par l'EFSA mais ne sont pas autorisées à l'heure actuelle par la Commission Européenne au regard des risques sanitaires identifiés.

L'Anses souligne que parmi les très nombreuses substances consommées, quelques unes seulement sont autorisées à alléguer des propriétés en rapport avec un des bénéfices recherchés (prise de muscle, fonte graisseuse). Les bénéfices escomptés de la prise de compléments alimentaires contenant des substances dont l'efficacité n'est pas scientifiquement démontrée, restent donc très fortement hypothétiques, *a fortiori* au regard des risques encourus.

Concernant le développement du commerce *via* Internet qui augmente le risque d'exposer le consommateur à des substances interdites par la réglementation française, l'Anses recommande aux consommateurs d'être particulièrement attentifs à la composition des produits et de privilégier d'une part les produits conformes à la norme AFNOR NF V 94-001 (juillet 2012) et d'autre part les circuits d'approvisionnement les mieux contrôlés par les pouvoirs publics (conformité à la

réglementation française, traçabilité, identification du fabricant). L'achat sur internet expose *de facto* davantage le sportif à la consommation de compléments alimentaires adultérés, susceptibles d'induire des effets sur la santé et de conduire à des contrôles anti-dopage positifs.

A travers les auditions qu'elle a menées, l'Anses a constaté que la consommation de ces compléments est une pratique largement répandue voire culturelle dans ces sports et les lieux où ils se pratiquent. Aussi l'Anses encourage-t-elle à une information efficace auprès des pratiquants, notamment les plus jeunes, soulignant les risques de la prise de tels compléments au regard des faibles bénéfices escomptés. Dans ce contexte, l'Anses recommande, de plus, aux pouvoirs publics de mener une réflexion sur la pertinence de la vente de ces produits sur les sites de pratique sportive au regard de la banalisation de leur consommation.

Par ailleurs, en raison du manque d'études disponibles constaté au cours de l'expertise, l'Anses estime utile que soient engagées :

- des enquêtes de consommation ;
- des études complémentaires sur les interactions entre les multiples ingrédients présents dans un même complément alimentaire ;
- des études complémentaires sur le devenir dans l'organisme et la toxicité à long terme des extraits de plantes et de certaines substances présents dans les compléments alimentaires destinés aux sportifs.

Enfin, l'Anses souligne l'intérêt de la mise en œuvre d'une coopération internationale sur la surveillance des effets indésirables associés à la consommation des compléments alimentaires.

Dans ce contexte, l'Anses déconseille la consommation de ces compléments alimentaires aux enfants, aux adolescents, aux femmes enceintes ou allaitantes, aux personnes présentant des facteurs de risque cardiovasculaire ou souffrant d'une cardiopathie ou d'une altération de la fonction rénale ou hépatique ou encore de troubles neuropsychiatriques. Elle invite par ailleurs les autres consommateurs à ne pas associer ces produits entre eux ou avec des médicaments sans l'avis d'un professionnel de santé.

En outre, l'Anses rappelle aux professionnels de santé la nécessité de déclarer auprès de son dispositif de nutrivigilance les effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires destinés aux sportifs dont ils auraient connaissance.

Roger GENET

MOTS-CLES

Effets indésirables, nutrivigilance, compléments alimentaires, développement musculaire, perte de masse grasse, brûleurs de graisse, sportifs

Adverse effects, nutrivigilance, dietary supplements, body building, weight loss, fat burners, sportsmen

Risques relatifs à la consommation de compléments alimentaires destinés aux sportifs visant le développement musculaire ou la diminution de la masse grasse

Saisine « 2014-SA-0008 »

RAPPORT d'expertise collective

Comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine »

Groupe de travail « Nutrivigilance »

Juillet 2016

Mots clés

Effets indésirables, nutrivigilance, compléments alimentaires, développement musculaire, perte de masse grasse, brûleurs de graisse, sportifs

Adverse side effects, nutrivigilance, dietary supplements, body building, weight loss, fat burners, sportsmen

Présentation des intervenants

PRÉAMBULE : Les experts externes, membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

GROUPE DE TRAVAIL

Président

M. Alexandre MACIUK – MCU (Université Paris-Sud) – Spécialité : pharmacognosie

Membres

Mme Catherine ATLAN – MCU-PH (Centre hospitalier de Luxembourg) – Spécialités : maladies métaboliques, nutrition et endocrinologie

M. Alain BOISSONNAS – Retraité, PU-PH (Hôpital Universitaire Paris Sud) – Spécialité : médecine générale

Mme Sabrina BOUTEFNOUCHET – MCU (Université Paris-Descartes) – Spécialité : pharmacognosie

M. Pierre CHAMPY – PU (Université Paris-Sud) – Spécialité : pharmacognosie

M. Pascal CRENN – PU-PH (Hôpital Raymond Poincaré) – Spécialité : hépato-gastro-entérologie

M. Thierry HENNEBELLE – PU (Université de Lille II) – Spécialité : pharmacognosie

Mme Raphaële LE GARREC – MCU (Université de Bretagne occidentale) – Spécialité : toxicologie

M. Jean-Marie RENAUDIN – PH (Centre hospitalier Emile Durkheim) – Spécialité : allergologie

Mme Dominique Angèle VUITTON – Retraîtée, PU-PH (Université de Franche Comté) – Spécialités : allergologie, hépato-gastro-entérologie

M. Bernard WENIGER – Retraité, MCU (Université de Strasbourg) – Spécialité : pharmacognosie

M. Jean-Fabien ZAZZO – PH (Hôpital Antoine Bécère) – Spécialités : médecine générale, nutrition

RAPPORTEURS

M. Xavier BIGARD – PR honoraire – (Service de santé des armées) – Spécialités : physiologie de l'exercice, biologie musculaire et nutrition

M. Gérard CROS – PU (Université Montpellier 1) – Spécialité : pharmacologie

M. Milou-Daniel DRICI – PU-PH (Université Nice Sophia Antipolis) – Spécialité : cardiologie

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

Les travaux, objets du présent rapport ont été suivis et adoptés par le CES suivant :

- CES « Nutrition humaine » – 2015-2018

Président

M. François MARIOTTI – MC (AgroParisTech) – Spécialités : métabolisme des protéines, acides aminés, besoins et recommandations nutritionnels, métabolisme postprandial, syndrome métabolique

Membres

Mme Catherine ATLAN – MCU-PH (Centre hospitalier de Luxembourg) – Spécialités : maladies métaboliques, nutrition et endocrinologie

Mme Catherine BENNETAU-PELISSERO – PR (Bordeaux Sciences Agro) – Spécialités : phytoestrogènes, isoflavones, perturbateurs endocriniens, santé osseuse

Mme Marie-Christine BOUTRON-RUAULT – DR (CESP Inserm) – Spécialités : épidémiologie nutritionnelle et des cancers, appareil digestif

M. Jean-Louis BRESSON – PU-PH (AP-HP Hôpital Necker - Enfants Malades, Centre d'Investigation Clinique 0901) – Spécialités : épidémiologie, immunologie, nutrition infantile, femmes enceintes et protéines

M. Olivier BRUYERE – PU (Université de Liège) – Spécialités : épidémiologie, santé publique, ostéoporose

Mme Blandine DE LAUZON-GUILLAIN – CR (Inserm, CRESS, Villejuif) – Spécialités : épidémiologie, nutrition infantile, nutrition des femmes enceintes et allaitantes, santé publique

Mme Anne GALINIER – MCU-PH (Université Paul Sabatier - CHU de Toulouse) – Spécialités : métabolisme du tissu adipeux/obésité, physiopathologie

M. Jean-François HUNEAU – PR (AgroParisTech) – Spécialité : nutrition humaine

Mme Emmanuelle KESSE-GUYOT – DR (Inra, UMR Inserm U1153 / Inra U1125 / Cnam / Université Paris 13) – Spécialités : épidémiologie, nutrition et pathologies, nutrition et santé publique

Mme Corinne MALPUECH-BRUGERE – PU (Université d'Auvergne) – Spécialités : nutrition des pathologies, métabolisme des macro- et micronutriments

Mme Catherine MICHEL – CR (Inra, UMR Inra / CHU Hôtel Dieu, Nantes) – Spécialités : nutrition infantile, métabolisme des macro- et micronutriments, probiotiques, fonctions biologiques

Mme Béatrice MORIO-LIONDORE – DR (Inra Lyon) – Spécialités : nutrition humaine, métabolisme énergétique

Mme Jara PEREZ-JIMENEZ – Chercheur contractuel (ICTAN – CSIC, Madrid) – Spécialités : microconstituants, nutrition et pathologies, biodisponibilité

M. Sergio POLAKOF – CR (Inra de Clermont-Ferrand/Theix) – Spécialités : nutrition et pathologies, nutrition et santé publique, métabolisme énergétique

M. Jean-Marie RENAUDIN – PH (Centre hospitalier Emile Durkheim) – Spécialité : allergologie

Mme Anne-Sophie ROUSSEAU – MCU (Université Nice Sophia Antipolis) – Spécialités : nutrition et activité physique, biodisponibilité, stress oxydant

M. Luc TAPPY – PU-PH (Université de Lausanne) – Spécialités : endocrinologie, métabolisme des glucides

M. Stéphane WALRAND – DR (Inra de Clermont-Ferrand/Theix) – Spécialités : physiopathologie, métabolisme protéique et acides aminés

PARTICIPATION ANSES

Coordination et contribution scientifiques

Mme Charlotte LEGER – Chargée de projets scientifiques en nutrivigilance – Direction de l'évaluation des risques

M. Aymeric DOPTER – Chef de mission Nutrivigilance – Direction de l'évaluation des risques

Mme Irène MARGARITIS – Chef de l'unité d'évaluation des risques liés à la nutrition – PU détachée (Université Nice Sophia Antipolis) – Direction de l'évaluation des risques

Secrétariat administratif

Mme Virginie SADE – DER

AUDITION DE PERSONNALITÉS EXTÉRIEURES

AFDN (Association Française des Diététiciens Nutritionnistes)

Mme Thérèse LIBERT – Diététicienne

Mme Corinne PEIRANO – Diététicienne

FFHMFAC (Fédération Française d'Haltérophilie, Musculation, Force Athlétique et Culturisme)

M. Philippe GEISS – Conseiller technique

SFMES (Société Française de Médecine de l'Exercice et du Sport)

M. Alain FREY – Médecin

M. Philippe LE VAN – Médecin

SOMMAIRE

Présentation des intervenants	3
Sigles et abréviations	9
Liste des tableaux	9
Liste des figures	10
1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine.....	11
1.1 Contexte.....	11
1.2 Objet de l'auto-saisine	11
1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation.....	12
1.4 Prévention des risques de conflits d'intérêts	12
2 Les compléments alimentaires destinés aux sportifs sur le marché français.....	13
2.1 Réglementation	13
2.2 Mode d'approvisionnement.....	13
2.3 Prise concomitante de plusieurs compléments alimentaires	14
3 Composition des compléments alimentaires destinés aux sportifs	16
3.1 Substances non interdites dans les compléments alimentaires : description et métabolisme	16
3.1.1 Substances visant l'augmentation de la masse musculaire	16
3.1.1.1 Protéines, acides aminés et dérivés.....	16
3.1.1.1.1 Protéines.....	16
3.1.1.1.2 Acides aminés à chaîne ramifiée (BCAA)	17
3.1.1.1.3 Glutamine.....	17
3.1.1.1.4 β -hydroxy- β -méthylbutyrate (HMB) et α -cétosocaproate.....	17
3.1.1.1.5 L-Tyrosine	18
3.1.1.1.6 Alanine	18
3.1.1.1.7 Arginine	19
3.1.1.2 Créatine.....	20
3.1.1.3 Extraits de plantes.....	20
3.1.1.3.1 Tribulus terrestris.....	20
3.1.1.3.2 Plantes du genre Smilax	21
3.1.1.4 Minéraux.....	21
3.1.1.4.1 Vanadium.....	21
3.1.1.4.2 Chrome	21
3.1.2 Substances visant la réduction de la masse grasse.....	22
3.1.2.1 L-carnitine.....	22
3.1.2.2 Choline	23
3.1.2.3 2-phényléthylamine (PEA).....	23
3.1.2.4 Plantes et substances extraites de plantes	23
3.1.2.4.1 <i>Cissus quadrangularis</i>	24
3.1.2.4.2 <i>Coleus forskohlii</i>	24
3.1.2.4.3 <i>Garcinia cambogia</i>	24
3.1.2.4.4 <i>Magnolia officinalis</i>	24
3.1.2.4.5 Evodiamine.....	25
3.1.2.4.6 Caféine.....	25
3.1.2.4.7 Théobromine	26
3.1.2.4.8 <i>p</i> -synéphrine.....	26
3.1.2.4.9 Cétone de framboise	27

3.2 Substances interdites dans les compléments alimentaires : description et métabolisme	27
3.2.1 Substances visant l'augmentation de la masse musculaire	28
3.2.2 Substance visant l'augmentation de la masse musculaire et la réduction de la masse grasse	29
3.2.3 Substances visant la réduction de la masse grasse	29
3.2.3.1 Ephédrine, pseudoéphédrine et phénylpropanolamine	29
3.2.3.2 Sibutramine	30
3.2.3.3 1,3-diméthylamylamine (DMAA)	30
3.2.3.4 2,4-dinitrophénol (2,4-DNP)	31
4 Effets indésirables des compléments alimentaires destinés aux sportifs	32
4.1 Cas de nutrivigilance	32
4.2 Cas de toxicovigilance	37
4.3 Données recueillies à l'étranger	37
4.3.1 En Europe	37
4.3.2 Aux Etats-Unis et au Canada	38
4.4 Données bibliographiques et éléments mécanistiques susceptibles d'expliquer les effets indésirables rapportés	38
4.4.1 Effets cardiovasculaires	38
4.4.2 Effets neuropsychiatriques	40
4.4.3 Effets hépatiques	42
4.4.4 Effets rénaux	43
4.4.5 Effets cutanés	44
4.4.6 Autres effets	45
4.4.7 Conclusions relatives à l'analyse des effets indésirables rapportés dans la littérature	46
4.4.8 Données de toxicologie	53
5 Populations exposées	55
5.1 Identification des consommateurs de compléments alimentaires visant le développement musculaire ou la diminution de la masse grasse	55
5.1.1 Prévalence de consommation et disciplines	55
5.1.2 Profil des consommateurs	55
5.2 Identification de populations sensibles	56
5.2.1 Enfants et adolescents	56
5.2.2 Femmes enceintes ou allaitantes	56
5.2.3 Personnes atteintes de pathologies	57
5.2.3.1 Troubles neuropsychiatriques	57
5.2.3.2 Antécédents cardiovasculaires	58
5.2.3.3 Pathologies rénales	58
5.2.3.4 Pathologies hépatiques	59
5.2.4 Sujets adultes sensibles aux effets de la caféine	59
5.3 Identification de situations à risque	59
6 Conclusions du groupe de travail	61
7 Bibliographie	63
7.1 Publications	63

7.2 Norme.....79

ANNEXE 80

Comptes rendus des auditions réalisées dans le cadre de l’auto-saisine 2014-SA-0008
« compléments alimentaires destinés aux sportifs »81



Sigles et abréviations

2,4-DNP : 2,4-dinitrophénol

ALAT : alanine aminotransférase

ANC : apport nutritionnel conseillé

ASAT : aspartate aminotransférase

ATP : adénosine triphosphate

CES : comité d'experts spécialisé

CRP : *C Reactive Protein*

DHEA : déhydroépiandrostérone

DMAA : diméthylamylamine

EFSA : *European Food Safety Authority*

FFHMFAC : fédération française d'haltérophilie, musculation, force athlétique et culturisme

gammaGT : gamma-glutamyl-transpeptidase

HMB : β -hydroxy- β -méthylbutyrate

INR : *International Normalized Ratio*

INSEP : Institut national du sport, de l'expertise et de la performance

LDL : *Low density lipoprotein*

LOAEL : *Lowest observed adverse effect level* (dose la plus faible avec un effet nocif observé)

NFS : Numération formule sanguine

NOAEL : *No observed adverse effect level* (dose maximale sans effet nocif observé)

PAL : Phosphatase alcaline

PDR : *Physicians Desk Reference*

PEA : Phényléthylamine

Liste des tableaux

Tableau 1 : Analyse de l'imputabilité d'effets indésirables déclarés à l'Anses impliquant des compléments alimentaires destinés aux sportifs visant le développement musculaire ou la diminution de la masse grasse _____ 33

Tableau 2 : Effets indésirables rapportés dans la littérature chez l'Homme et susceptibles d'être liés à des substances contenues dans des compléments alimentaires destinés aux sportifs visant le développement musculaire _____ 47

Tableau 3 : Effets indésirables rapportés dans la littérature chez l'Homme et susceptibles d'être liés à des substances contenues dans des compléments alimentaires destinés aux sportifs visant la diminution de la masse grasse _____ 50

Liste des figures

Figure 1 : Lieux d'achat des compléments alimentaires destinés aux sportifs impliqués dans les cas de nutrivigilance reçus _____	14
Figure 2 : Lieux d'achat des compléments alimentaires destinés aux sportifs impliqués dans les cas de nutrivigilance reçus en fonction de l'âge _____	14
Figure 3 : Cumul des compléments alimentaires destinés aux sportifs impliqués dans les cas de nutrivigilance reçus _____	15
Figure 4 : Cumul des compléments alimentaires destinés aux sportifs impliqués dans les cas de nutrivigilance reçus selon l'âge _____	15
Figure 5 : Acides aminés à chaîne ramifiée contenus dans certains compléments alimentaires destinés aux sportifs _____	17
Figure 6 : Glutamine _____	17
Figure 7 : β -hydroxy- β -méthylbutyrate et α -cétosocaproate _____	18
Figure 8 : L-tyrosine _____	18
Figure 9 : Alanine _____	19
Figure 10 : L-arginine _____	19
Figure 11 : Créatine _____	20
Figure 12 : Picolinate de chrome _____	21
Figure 13 : Carnitine _____	22
Figure 14 : Choline _____	23
Figure 15 : phényléthylamine _____	23
Figure 16 : Acide (-)-hydroxycitrique _____	24
Figure 17 : Lignanes principaux de <i>Magnolia officinalis</i> _____	25
Figure 18 : Evodiamine _____	25
Figure 19 : Caféine et autres bases xanthiques _____	26
Figure 20 : (-)- <i>R-p</i> -synéphrine _____	26
Figure 21 : Cétone de framboise _____	27
Figure 22 : Testostérone et dérivés _____	28
Figure 23 : Clenbutérol _____	29
Figure 24 : Structures de l'éphédrine, la pseudoéphédrine, la phénylpropanolamine et l'amphétamine _____	30
Figure 25 : Sibutramine _____	30
Figure 26 : Tuaminoheptane et 1,3-diméthylamylamine _____	30
Figure 27 : 2,4-dinitrophénol _____	31
Figure 28 : Types d'effets indésirables signalés en nutrivigilance susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires destinés aux sportifs _____	32
Figure 29 : Type d'effet indésirable et imputabilité des cas de nutrivigilance _____	36
Figure 30 : Type d'effet indésirable et niveau de sévérité des cas de nutrivigilance d'imputabilité vraisemblable _____	36

1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine

1.1 Contexte

Depuis la mise en place du dispositif national de nutrivigilance en 2009 et jusqu'au 16 février 2016, quarante-neuf signalements d'effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires destinés aux sportifs¹ ont été portés à la connaissance de l'Anses. Dix-sept de ces signalements sont suffisamment documentés pour pouvoir faire l'objet d'une analyse d'imputabilité. Les effets indésirables rapportés dans ces cas sont majoritairement d'ordre cardiovasculaire (tachycardie, arythmie, accident vasculaire cérébral) et psychiatriques (troubles anxieux, nervosité). Huit cas d'effets indésirables sont d'imputabilité vraisemblable.

Si ce type de compléments alimentaires est traditionnellement utilisé par les culturistes, la consommation tend à se développer dans les autres disciplines sportives. Par ailleurs, cette pratique étant de plus en plus encouragée sur les forums, les consommateurs ne bénéficient pas toujours d'un encadrement ou de conseils de professionnels du sport. Dans ce contexte, l'Anses s'est auto-saisie afin d'évaluer les risques relatifs à la consommation des compléments alimentaires destinés aux sportifs visant le développement musculaire ou la diminution de la masse grasse.

1.2 Objet de l'auto-saisine

L'auto-saisine porte sur les effets indésirables des **compléments alimentaires consommés par les sportifs recherchant une augmentation de la masse musculaire ou une diminution de la masse grasse**. Dans le présent rapport, le terme générique « compléments alimentaires destinés aux sportifs » regroupera exclusivement les compléments alimentaires visant **le développement musculaire ou la diminution de la masse grasse**. Par conséquent, les barres énergétiques, produits de récupération ou rations d'attente pouvant être consommés dans le cadre d'une activité physique ne seront pas traités.

Par ailleurs, les compléments alimentaires présentés comme ayant la capacité de diminuer la masse grasse peuvent aussi être utilisés par des consommateurs souhaitant perdre du poids dans un contexte autre que sportif. Concernant les compléments alimentaires visant la diminution de la masse grasse (souvent appelés des « brûleurs de graisse »), seuls ceux destinés spécifiquement aux sportifs sont concernés dans cette auto-saisine.

Enfin, l'objectif de ce rapport est d'évaluer les risques sanitaires et non l'éventuelle efficacité des compléments alimentaires destinés aux sportifs.

¹ compléments alimentaires visant le développement musculaire ou la diminution de la masse grasse.

1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation

L'Anses a confié à des rapporteurs externes et au groupe de travail « Nutrivigilance », rattaché au comité d'experts spécialisé (CES) « Nutrition humaine », l'instruction de cette saisine. Les travaux d'expertise des rapporteurs et du groupe de travail ont été soumis régulièrement au CES (tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques). Le rapport produit par le groupe de travail tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres du CES. Ces travaux sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires. L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – prescriptions générales de compétence pour une expertise (mai 2003) ».

Les quarante-neuf signalements d'effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires destinés aux sportifs ont été collectés dans le cadre de la nutrivigilance. Dix-sept signalements ont fait l'objet d'une analyse d'imputabilité, réalisée à partir de la méthode élaborée par l'Anses (2011), les autres n'ayant pas été analysés car non recevables par manque d'information (produit non clairement identifié, dates de consommation inconnues...). Les substances mentionnées dans ce rapport sont les ingrédients présentés comme ayant une action sur la masse musculaire ou la masse grasse et remplissant l'une des conditions suivantes :

- avoir fait l'objet de signalements recevables de nutrivigilance ;
- être considérés, par les spécialistes consultés dans le cadre de ce rapport, comme habituellement consommés par les sportifs.

Les produits concernés par le présent rapport ne se limitent ainsi pas aux seuls compléments alimentaires conformes à la réglementation française mais englobent également les produits présentés comme des compléments alimentaires et vendus illégalement sur internet ou dans les salles de sport. En revanche, le présent rapport n'aborde pas les risques liés au détournement de médicaments à des fins de développement musculaire ou de réduction de la masse grasse dans un contexte sportif.

Le comité de coordination de la toxicovigilance (CCTV) a été consulté afin de produire un bilan des cas déclarés auprès des centres antipoison. Ce bilan a donné lieu à un rapport (CCTV 2015).

Les agences sanitaires de pays européens, du Canada et des Etats-Unis ont été sollicitées par l'Anses pour apporter des éléments d'éclairage issus de leur surveillance et expertise éventuelles sur la sécurité des compléments alimentaires destinés aux sportifs. Les réponses transmises figurent dans la partie 4.3.

Enfin, plusieurs parties prenantes ont été consultées par l'Anses dans le cadre de cette auto-saisine :

- la fédération française d'haltérophilie, musculation, force athlétique et culturisme (FFHMFAC) ;
- la société française de médecine de l'exercice et du sport (SFMES) ;
- l'association française des diététiciens nutritionnistes (AFDN).

Ces organismes ont été invités à répondre aux questions posées par l'Agence et à porter à la connaissance de celle-ci tout élément jugé utile dans le cadre de l'évaluation des risques liés à la consommation de compléments alimentaires destinés aux sportifs. Les comptes rendus de ces auditions figurent en annexe.

1.4 Prévention des risques de conflits d'intérêts

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont rendues publiques sur le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

2 Les compléments alimentaires destinés aux sportifs sur le marché français

2.1 Réglementation

En France, les compléments alimentaires sont réglementés par le décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires. Outre le rappel de la définition des compléments alimentaires englobant les notions de complément du régime alimentaire normal et d'effet nutritionnel ou physiologique, ce texte réglementaire reprend en partie les dispositions de la Directive 2002/46/CE du Parlement européen et du Conseil de l'Union Européenne.

Les substances chimiques utilisées comme sources de vitamines et de minéraux sont listées par l'arrêté du 9 mai 2006. Les fibres, acides aminés, plantes et autres substances incorporés doivent être autorisés par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF). La réglementation prévoit une liste positive progressivement établie des ingrédients pouvant entrer dans leur composition. Ces dispositions réglementaires visent notamment à minimiser les risques sanitaires liés à la consommation de compléments alimentaires.

2.2 Mode d'approvisionnement

Parmi les 49 cas d'effets indésirables portés à la connaissance du dispositif de nutrivigilance, la provenance des produits consommés n'est pas toujours précisée par le déclarant. Sur 19 cas où l'information est connue (Figure 1) :

- 15 déclarations impliquent des compléments alimentaires achetés sur Internet ;
- 3 déclarations impliquent des compléments alimentaires achetés dans des lieux de vente spécialisés ;
- 1 déclaration implique deux produits (un complément alimentaire et une boisson dite énergisante) achetés dans une salle de musculation.

Pour les cas de nutrivigilance reçus, les consommateurs achetant sur Internet des compléments alimentaires destinés aux sportifs sont âgés en majorité de 20 à 29 ans (Figure 2). Toutefois, étant donné le faible nombre de signalements sur lequel portent ces observations, il n'est pas possible d'interpréter les données au moyen de tests statistiques.

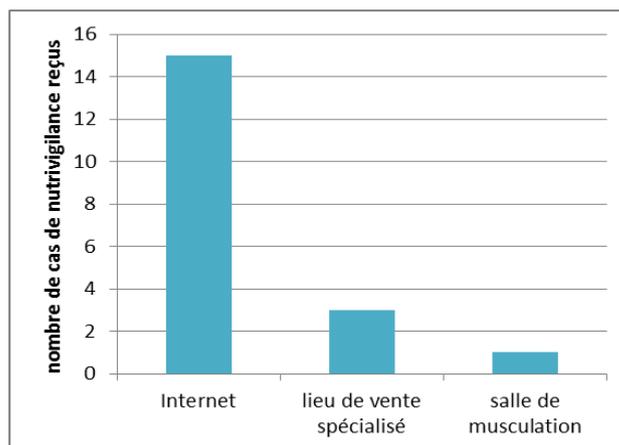


Figure 1 : Lieux d'achat des compléments alimentaires destinés aux sportifs impliqués dans les cas de nutrivigilance reçus

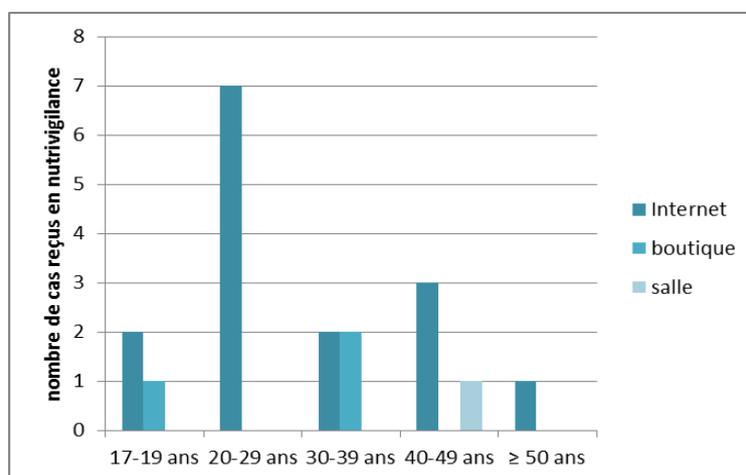


Figure 2 : Lieux d'achat des compléments alimentaires destinés aux sportifs impliqués dans les cas de nutrivigilance reçus en fonction de l'âge

2.3 Prise concomitante de plusieurs compléments alimentaires

Les protocoles utilisés par les sportifs adeptes de musculation reposent sur la prise concomitante de plusieurs compléments alimentaires, avec pour objectif de majorer les effets attendus de chacune des substances (Pearce *et al.* 2012). Dans les 49 cas de nutrivigilance reçus, 28 consommateurs n'ont pris qu'un seul complément alimentaire pour sportifs, 17 ont pris entre deux et onze compléments alimentaires destinés aux sportifs et 4 ont associé un complément alimentaire pour sportifs avec une boisson dite énergisante ou un produit minceur (Figure 3). Une étude conduite au cours des coupes du monde de football de 2002 et 2006 montrait que les joueurs consommaient en moyenne 0,7 complément alimentaire en 2002 et 1,3 en 2006 (Tscholl *et al.* 2008). Ce dernier chiffre est une illustration de la consommation concomitante de plusieurs compléments alimentaires.

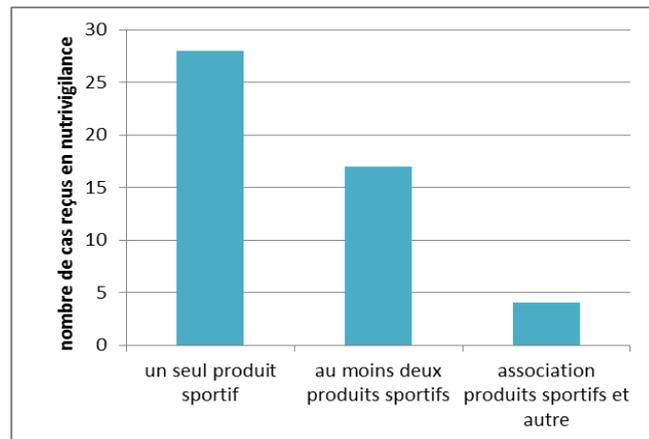


Figure 3 : Cumul des compléments alimentaires destinés aux sportifs impliqués dans les cas de nutrivigilance reçus

Par ailleurs, l'âge des consommateurs (lorsqu'il est connu) ne semble pas avoir une influence sur le cumul de compléments consommés. Pour la plupart des tranches d'âges, les sportifs consommant un seul produit sont quasiment aussi nombreux que les sportifs associant plusieurs produits (Figure 4).

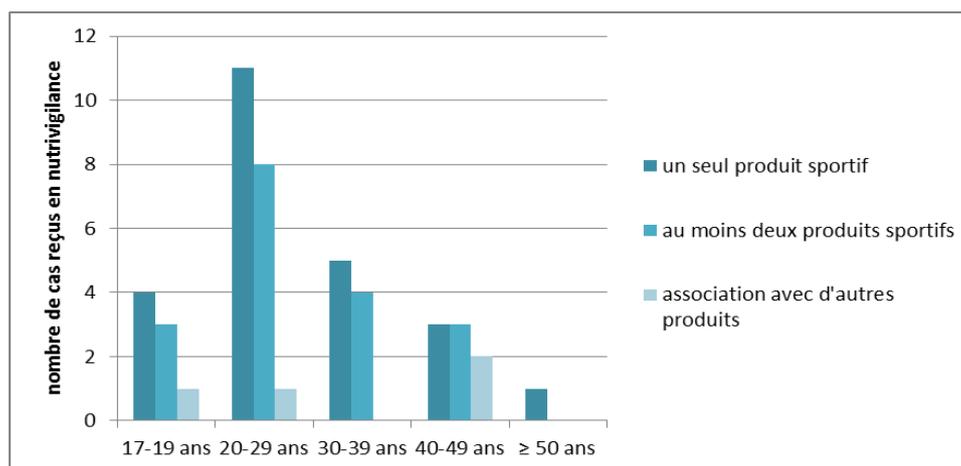


Figure 4 : Cumul des compléments alimentaires destinés aux sportifs impliqués dans les cas de nutrivigilance reçus selon l'âge

3 Composition des compléments alimentaires destinés aux sportifs

De nombreuses substances peuvent entrer dans la composition des compléments alimentaires destinés aux sportifs. Elles sont souvent présentées comme ayant la capacité d'augmenter la masse musculaire ou de réduire la masse grasse. Certaines de ces substances sont inscrites sur la liste des substances interdites éditée et révisée tous les ans par l'Agence mondiale antidopage (AMA)² et reprise en France sous forme de décret par le ministère des sports. Toutefois, bien que les compléments alimentaires contenant ces substances ne soient pas autorisés à la vente, il est possible de se les procurer sur Internet. Certains sportifs peuvent ainsi consommer des substances interdites parfois même sans le savoir, dans le cas où le complément alimentaire est adultéré, c'est-à-dire lorsqu'une substance est ajoutée volontairement par le fabricant sans en faire mention sur l'étiquetage. Ce risque a été mis en évidence notamment pour des compléments alimentaires revendiquant une action sur la masse musculaire ou la masse grasse (Geyer *et al.* 2008; Geyer *et al.* 2004).

3.1 Substances non interdites dans les compléments alimentaires : description et métabolisme

Les substances décrites dans cette partie sont les substances non interdites les plus fréquemment mentionnées sur l'étiquetage des compléments alimentaires destinés aux sportifs ou ayant fait l'objet de signalements recevables de nutrivi-gilance. Il ne s'agit pas d'une liste exhaustive. Les effets indésirables seront décrits au chapitre 4.

3.1.1 Substances visant l'augmentation de la masse musculaire

3.1.1.1 Protéines, acides aminés et dérivés

3.1.1.1.1 *Protéines*

Dans les compléments alimentaires destinés aux sportifs, les protéines se présentent sous forme de poudre. Deux types de protéines sont consommées : les **protéines de lactosérum** appelées également « *whey protein* » (part protéique de la fraction liquide du lait coagulé) et les **caséines**, qui représentent les deux fractions protéiques principales du lait.

Les protéines sont les composants majeurs fonctionnels et structuraux de toutes les cellules du corps humain. Environ la moitié est présente dans les muscles squelettiques. Une fois ingérées, les protéines sont clivées en acides aminés dont certains (comme la glutamine) sont des substrats énergétiques des cellules intestinales et des cellules de l'immunité. La plupart passe dans le foie, où une partie est retenue et utilisée, notamment dans le métabolisme énergétique et protéique. Le reste rejoint la circulation générale et est utilisé par les tissus périphériques, dont les muscles squelettiques. Les protéines sont excrétées majoritairement dans les fèces. Les autres voies d'élimination de l'azote sont les urines, la sueur, la peau et les cheveux (IOM 2005).

² <https://www.wada-ama.org/fr> (consulté le 15 mars 2016)

L'EFSA (*European food safety authority*) a validé les deux allégations suivantes : « les protéines contribuent à augmenter la masse musculaire » et « les protéines contribuent au maintien de la masse musculaire ». Ces allégations ne peuvent être utilisées que pour une denrée alimentaire qui est au moins une source de protéines au sens de l'allégation « source de protéines » définie dans l'annexe du règlement (CE) n°1924/2006 (EFSA 2010b, 2011d).

3.1.1.1.2 Acides aminés à chaîne ramifiée (BCAA)

Certains produits contiennent uniquement des acides aminés à chaîne ramifiée ou *Branched-Chain Amino Acids* (BCAA). Ceux-ci regroupent la leucine, l'isoleucine et la valine (Figure 5). Ces acides aminés sont des acides aminés indispensables : ils ne peuvent pas être synthétisés par l'organisme et doivent donc être apportés par l'alimentation.

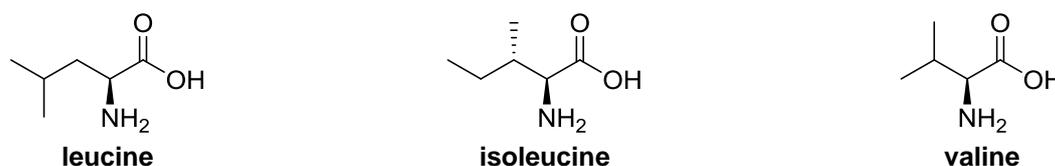


Figure 5 : Acides aminés à chaîne ramifiée contenus dans certains compléments alimentaires destinés aux sportifs

3.1.1.1.3 Glutamine

La glutamine (Figure 6) est un acide aminé non essentiel dont les muscles squelettiques sont les plus grands producteurs (Bowtell *et al.* 1999; Golden *et al.* 1982). Elle fait partie des acides aminés dits conditionnellement indispensables, dans la mesure où elle peut être produite en quantité insuffisante par l'organisme selon l'état de santé des individus (états d'agression aiguë dans le cas de la glutamine), nécessitant alors un apport alimentaire. La disponibilité en glutamine est importante pour les synthèses protéiques, comme tous les acides aminés. Un apport par voie orale ne permet pas d'augmenter significativement la quantité de glutamine dans les muscles squelettiques. En effet, 90 % de la glutamine absorbée sont interceptés par l'intestin, le foie et les reins (Bowtell *et al.* 1999).

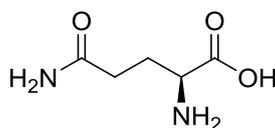
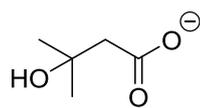
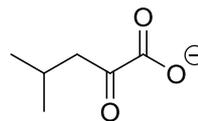


Figure 6 : Glutamine

3.1.1.1.4 β -hydroxy- β -méthylbutyrate (HMB) et α -cétoisocaproate

Le β -hydroxy- β -méthylbutyrate ou HMB (Figure 7a) est un métabolite issu de la dégradation de la leucine. Cette dernière est convertie en α -cétoisocaproate (Figure 7b), qui à son tour va être métabolisé en partie en HMB. La principale voie de métabolisme du β -hydroxy- β -méthylbutyrate mène à la synthèse de cholestérol *via* la formation de 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A ou HMG-CoA (Holecek *et al.* 2009). Le HMB est excrété dans les urines (Zanchi *et al.* 2011).

a. β -hydroxy- β -méthylbutyrate (HMB)b. α -cétoisocaproateFigure 7 : β -hydroxy- β -méthylbutyrate et α -cétoisocaproate

3.1.1.1.5 L-Tyrosine

La L-tyrosine (Figure 8) est un acide α -aminé non indispensable, synthétisé à partir de la phénylalanine. Elle participe à la synthèse des catécholamines : l'adrénaline, la noradrénaline, la dopamine et la L-DOPA. Elle est aussi un précurseur de la mélanine et des hormones thyroïdiennes (formation de thyronine à partir de deux tyrosines) (Berg *et al.* 2013; EFSA 2013b).

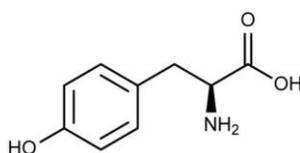


Figure 8 : L-tyrosine

Il est possible que le métabolisme de la L-tyrosine isolée, telle qu'apportée par les compléments alimentaires, diffère de celui de la L-tyrosine contenue dans les aliments courants. Il pourrait être davantage orienté vers les neuro-amines que vers la production de protéines (Young 2007).

La L-tyrosine est présente dans les produits laitiers, la viande, le poisson, les œufs, les noix, les légumineuses et, dans une moindre mesure, dans le blé et l'avoine (Anses 2013b).

3.1.1.1.6 Alanine

L' α -alanine (Figure 9a) est un acide aminé non indispensable. Elle est synthétisée dans les cellules musculaires à partir de l'acide pyruvique en présence d'acide glutamique par le processus de transamination et à partir des acides aminés branchés comme la valine, la leucine et l'isoleucine. Dans le foie, l'alanine se transforme en pyruvate. L'alanine aminotransférase (ALAT) catalyse la réaction dans laquelle le groupement aminé de l'acide glutamique est transféré sur l'acide pyruvique avec formation d'une molécule d'acide α -cétoglutarique (un acide α -cétonique) et d'alanine. L'alanine joue un rôle-clé dans le cycle « glucose-alanine » entre les tissus, en particulier le muscle, siège de la dépense énergétique, et le foie, siège du stockage du glucose (Berg *et al.* 2013).

L'alanine et ses précurseurs sont présents dans de très nombreuses sources alimentaires tant d'origine animale (viande principalement, poissons et fruits de mer, produits laitiers, œufs, gélatine) que végétale (légumineuses, noix, graines, riz complet, blé, son...) ou fongique (levure de bière) (Anses 2013b).

L' α -alanine n'est pas utilisée en tant que telle comme complément alimentaire. Distincte de l' α -alanine, la β -alanine (Figure 9b), utilisée comme complément alimentaire, est un composé de la famille des acides β -aminés, c'est-à-dire un acide aminé dans lequel le groupe amine est en position β par rapport au groupement carboxyle. Elle est formée *in vivo* par la dégradation du dihydro-uracile et de la carnosine et est métabolisée en acide acétique. C'est un constituant de peptides comme la carnosine et l'ansérine, ainsi que de l'acide pantothénique (vitamine B5), lui-

même constituant du coenzyme A. Les quantités de carnosine produites sont limitées par la quantité de β -alanine disponible (Trexler *et al.* 2015).

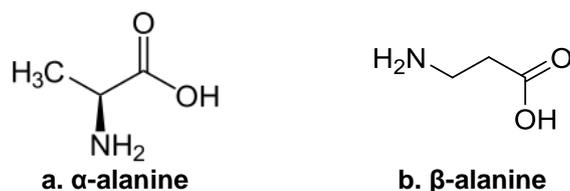


Figure 9 : Alanine

Aucune allégation de santé concernant la β -alanine n'a été validée par l'EFSA. L'allégation relative à l'augmentation de la performance physique n'a pas été validée par manque de preuve scientifique et l'allégation relative à l'augmentation des stocks musculaires de carnosine n'a pas été validée car cet effet n'est pas considéré comme un effet physiologique bénéfique (EFSA 2010a).

3.1.1.1.7 Arginine

L'arginine (Figure 10) est un acide α -aminé classé parmi les acides aminés conditionnellement indispensables. L'arginine est synthétisée, selon un processus très consommateur d'énergie, à partir de la citrulline, elle-même provenant de l'acide glutamique ou de la glutamine. La synthèse endogène d'arginine est principalement intestinale et rénale (tubes proximaux). A côté de son rôle de constituant des protéines, l'arginine permet la synthèse du monoxyde d'azote (NO) par la NO synthase (Lorin *et al.* 2014) ; elle est aussi un précurseur de la créatine (Berg *et al.* 2013; EFSA 2016b).

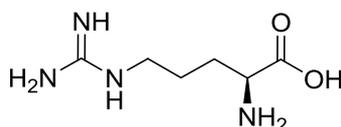


Figure 10 : L-arginine

L'arginine est présente dans de très nombreuses sources alimentaires tant d'origine animale (lait et produits laitiers, viande, poissons et fruits de mer, gélatine) que végétale (légumineuses, noix, graines, blé et céréales en général) (Anses 2013b). Il n'y a pas de recommandation d'apport quotidien minimum.

Aucune allégation de santé concernant la L-arginine n'a été validée par l'EFSA. L'allégation relative à l'augmentation ou le maintien de la masse musculaire n'a pas été validée car aucune preuve scientifique n'a été apportée mettant en évidence que l'arginine en plus d'une consommation normale de protéines aurait un rôle supplémentaire sur la masse musculaire. Il n'y a donc pas de relation de cause à effet établie entre la consommation de L-arginine et l'augmentation ou le maintien de la masse musculaire, en dehors du rôle bien documenté des protéines sur l'effet allégué (EFSA 2011f).

3.1.1.2 Créatine

La créatine (Figure 11) est une molécule endogène ubiquitaire. Elle est synthétisée par le rein, le foie et le pancréas à partir de trois acides aminés : l'arginine, la glycine et la méthionine (Juhn et Tarnopolsky 1998; Tarnopolsky et Beal 2001; Walker 1979).

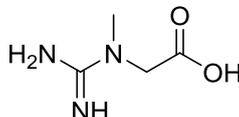


Figure 11 : Créatine

La créatine est distribuée dans toutes les cellules par l'intermédiaire d'un transporteur spécifique, le SLC6A8 (*solute carrier family*). Ce transporteur, présent au niveau de la barrière hémato-encéphalique, donne à la créatine l'accès au système nerveux central (Christie 2007; Smith *et al.* 2014). La créatine est présente à 95 % environ dans le muscle squelettique, les 5 % restants se trouvent dans le cerveau, le foie, les testicules et les reins. La créatine est excrétée par voie urinaire (Smith *et al.* 2014). Les besoins quotidiens en créatine (environ 2 g/j) sont couverts en partie par la synthèse endogène et en partie par l'apport alimentaire, en particulier par la viande et le poisson (Poortmans *et al.* 2010).

La créatine participe à la production d'énergie en maintenant les taux intracellulaires d'adénosine triphosphate (ATP) dans le muscle squelettique. En effet, lors d'une contraction musculaire, le stock d'ATP est fortement réduit. Il est régénéré par la phosphocréatine après transfert de son groupement phosphate à l'adénosine diphosphate (ADP) par l'intermédiaire de la créatine kinase (Smith *et al.* 2014). Il s'agit d'une voie métabolique importante pour le travail musculaire intense et de très courte durée.

L'EFSA a validé l'allégation : « la créatine améliore les capacités physiques en cas de séries successives d'exercices très intenses de courte durée ». Cette allégation ne peut être utilisée que pour une denrée alimentaire qui garantit une consommation journalière de 3 g de créatine et réservée aux adultes effectuant des exercices physiques très intenses (EFSA 2011e). L'EFSA a également validé l'allégation : « *daily creatine consumption can enhance the effect of resistance training on muscle strength in adults over the age of 55* »³. Cette allégation ne peut être également utilisée que pour une consommation journalière de 3 g de créatine. La population ciblée par cette allégation est constituée d'adultes de plus de 55 ans qui pratiquent régulièrement des exercices de résistance (EFSA 2016a).

3.1.1.3 Extraits de plantes

Des extraits de plantes (contenant pour la plupart des stéroïdes ou des saponines stéroïdiennes...) sont proposés comme des substituts de substances dopantes interdites. Malgré une certaine similitude structurale, il n'existe aucune preuve expérimentale que ces composés d'origine végétale se transforment dans l'organisme en stéroïdes anabolisants androgènes ou qu'ils aient une affinité pour les récepteurs aux androgènes.

3.1.1.3.1 *Tribulus terrestris*

Tribulus terrestris L. (tribule terrestre, croix de Malte) est une plante annuelle rampante, appartenant à la famille des Zygophyllaceae, originaire de la région méditerranéenne et s'étant

³ L'allégation n'a pas été traduite officiellement au moment de la rédaction de ce rapport.

propagée dans les régions subtropicales. Un grand nombre de composés ont été identifiés dans l'espèce, dont des saponines, des flavonoïdes et des alcaloïdes (Chhatre *et al.* 2014; Kang *et al.* 2014). Cette plante figure dans le « *Compendium of botanicals reported to contain naturally occurring substances of possible concern for human health when used in food and food supplements* » de l'EFSA (2012). Le manque de données bibliographiques sur le métabolisme de *T. terrestris* ne permet pas de caractériser les voies métaboliques empruntées.

3.1.1.3.2 Plantes du genre *Smilax*

Les plantes du genre *Smilax* (salsepareilles) appartiennent à la famille des Liliaceae et représentent environ 350 espèces. Elles poussent préférentiellement dans les régions tropicales de l'est de l'Asie et sur le continent américain (Bernardo *et al.* 1996). Les données bibliographiques sont insuffisantes pour préciser les voies par lesquelles les constituants de ces plantes sont métabolisés.

Les extraits entrant dans la composition de certains compléments alimentaires pour sportifs sont issus de *Smilax aristolochiifolia* Mill. (syn. *Smilax medica* Schltld. & Cham.), *Smilax officinalis* Kunth. et *Smilax ornata* Lem. (syn. *Smilax regelii* Killip & C.V.Morton) (King *et al.* 2012). Ces extraits sont particulièrement riches en stérols et saponines stéroïdiennes (Bucci 2000). *Smilax aristolochiifolia* et *S. officinalis* figurent dans la liste des plantes à risque publiée par l'EFSA (2009, 2012).

3.1.1.4 Minéraux

3.1.1.4.1 Vanadium

Le vanadium (V) est un minéral faiblement absorbé (moins de 1 %) au niveau du duodénum après transformation en vanadyle (V^{4+}) au niveau de l'estomac (Arnaud 2001). Il est transporté dans la circulation sanguine par la transferrine. Il s'accumule principalement dans le rein et en quantité moindre dans le foie, les os et la rate (Korbecki *et al.* 2012). Il est excrété essentiellement dans les urines (Gruzewska *et al.* 2014).

Les études effectuées chez l'animal suggèrent que des apports de 10 à 20 $\mu\text{g}/\text{j}$ de vanadium sont suffisants pour couvrir les besoins d'un organisme adulte. Les aliments riches en vanadium sont les coquillages, les champignons et certaines épices (Arnaud 2001).

3.1.1.4.2 Chrome

Le chrome est un minéral souvent formulé sous forme de picolinate de chrome (Figure 12) dans les compléments alimentaires destinés aux sportifs. Le picolinate de chrome a une meilleure biodisponibilité que le chrome (Hasten *et al.* 1992).

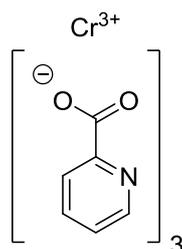


Figure 12 : Picolinate de chrome

Les aliments riches en chrome sont les levures, le foie, le jaune d'œuf et les épices (Roussel 2001). Le chrome est excrété principalement dans les urines. Bien que les pertes urinaires soient augmentées avec l'exercice, il a été établi que cela ne justifiait pas d'augmentation des apports (Clarkson et Thompson 1997).

L'EFSA (2014a) considère qu'il n'y a pas de preuve d'un effet bénéfique associé à la consommation de chrome et ne propose donc pas de valeur nutritionnelle de référence. L'apport nutritionnel conseillé (ANC) en chrome chez le sujet sain est compris entre 50 et 70 µg/j (Roussel 2001). Même si les pertes en chrome sont augmentées au cours de l'activité physique et si son absorption intestinale reste faible (0,5-2 %), les déficits sont très rares et la supplémentation s'avère inutile (Castell *et al.* 2010). Les besoins journaliers de chrome sont spontanément couverts chez le sportif et les ANC pour les sportifs ne diffèrent pas de ceux de la population générale (Margaritis 2001).

- Les compléments alimentaires destinés aux sportifs en recherche de développement musculaire contiennent fréquemment les substances suivantes : protéines, acides aminés à chaîne ramifiée, glutamine, β-hydroxy-β-méthylbutyrate (HMB), α-cétoisocaproate, L-tyrosine, β-alanine, L-arginine, créatine, extraits de plantes (*Tribulus terrestris* et espèces du genre *Smilax*) et minéraux (vanadium et picolinate de chrome).
- Deux de ces substances (protéines et créatine) bénéficient d'allégations relatives à la masse musculaire ou la capacité physique validées par l'EFSA.
- Les extraits de plantes (*Tribulus terrestris* et *Smilax* spp.) ont été peu étudiés et les données bibliographiques sur le métabolisme de leurs constituants manquent pour pouvoir mieux les caractériser.

3.1.2 Substances visant la réduction de la masse grasse

Dans le contexte de la musculation ou de l'entraînement en force, les personnes pratiquant régulièrement sont à la recherche de substances présentées comme permettant la fonte de la masse grasse. Ces substances sont présentées comme « brûleurs de graisse » ou « *fat burners* ».

3.1.2.1 L-carnitine

La carnitine est une amine quaternaire (Figure 13). Le seul isomère à présenter une activité biologique est la L-carnitine (Hathcock et Shao 2006).

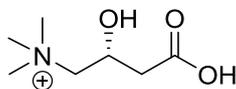


Figure 13 : Carnitine

La carnitine présente dans l'organisme est à la fois apportée par l'alimentation (la viande rouge notamment) et synthétisée dans le foie et les reins à partir de la lysine (Brass 2000). Elle est localisée en quasi-totalité dans les muscles squelettiques et est excrétée majoritairement dans les urines (Brass 1995; Bremer 1983).

Harper *et al.* (1988) ont montré que l'absorption de L-carnitine n'augmente pas avec la dose administrée chez l'adulte sain. En effet, l'absorption arrive à saturation après une administration orale de 2 g.

3.1.2.2 Choline

La choline (Figure 14) est apportée par les aliments ou synthétisée de façon endogène. Elle joue un rôle fonctionnel et structural dans les cellules et est notamment un précurseur de l'acétylcholine et des phospholipides. Elle est également impliquée dans le métabolisme des lipoprotéines et fait partie du groupe des donneurs de méthyle (Penry et Manore 2008; Zeisel 2015).

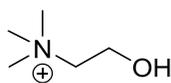


Figure 14 : Choline

Les sources alimentaires de choline sont principalement les œufs, le foie et les noix, mais aussi les fruits de mer, les produits laitiers et la lécithine ajoutée comme ingrédient dans la plupart des aliments préparés. La consommation de bétaine, métabolite de la choline, apportée par les épinards, les betteraves, le blé et les fruits de mer peut servir d'épargne à la consommation de choline pour la reméthylation de l'homocystéine (Ueland 2011; Zeisel et Corbin 2012).

3.1.2.3 2-phényléthylamine (PEA)

La 2-phényléthylamine (Figure 15), ou β -phényléthylamine (PEA), constitue la structure de base d'une famille de composés qui inclut des substances psychostimulantes ou hallucinogènes comme les amphétamines, la mescaline et certains neurotransmetteurs endogènes comme la dopamine, l'adrénaline et la noradrénaline (Passmore et Robson 1970).

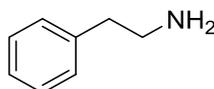


Figure 15 : phényléthylamine

Dans le cerveau des mammifères, la production endogène de PEA est très faible (quelques nanogrammes par gramme de tissu nerveux). La synthèse de la PEA résulte de la décarboxylation de la phénylalanine par les neurones dopaminergiques. Elle coexiste dans le cerveau avec la dopamine et joue un rôle dans la modulation de la neurotransmission des catécholamines, bien qu'elle soit rapidement métabolisée par les monoamines oxydases de type B (Paterson *et al.* 1990).

La présence de PEA a été mise en évidence dans certains aliments, notamment dans le poisson, le cacao, le vin rouge et surtout dans certains fromages, pour lesquels des teneurs supérieures à 100 mg/kg ont été trouvées (Chaytor *et al.* 1975).

3.1.2.4 Plantes et substances extraites de plantes

La liste de plantes, autres que les champignons, autorisées dans les compléments alimentaires est établie par l'arrêté du 24 juin 2014, qui indique les conditions de leur emploi. *Cissus quadrangularis* et *Garcinia cambogia* ne figurent pas sur cette liste, essentiellement du fait d'un manque de recul quant à leur consommation, mais ne sont pour autant pas interdites dans les compléments alimentaires.

3.1.2.4.1 *Cissus quadrangularis*

Cissus quadrangularis L. est une plante comestible appartenant à la famille des Vitaceae. Elle pousse dans les régions chaudes d'Inde, du Sri Lanka, de Malaisie, de Java et de l'Afrique de l'Ouest. Les extraits de cette plante contiennent notamment de la vitamine C et des substances assimilables à des stéroïdes anabolisants (Potu *et al.* 2009). Le métabolisme des substances présentes dans les extraits de *Cissus quadrangularis* est peu documenté.

3.1.2.4.2 *Coleus forskohlii*

Coleus forskohlii (Willd.) Briq., synonyme *Plectranthus forskohlii* Willd., appartient à la famille des Lamiaceae et est originaire d'Inde ou d'Afrique de l'Est. Le nom *Plectranthus barbatus* Andrews est parfois utilisé pour désigner *Coleus forskohlii*. Cette plante produit des diterpènes, dont la forskoline (Alasbahi et Melzig 2010). Les parties aériennes et les racines de *Plectranthus barbatus* sont incluses dans l'arrêté du 24 juin 2014, avec la forskoline mentionnée comme substance à surveiller. *Coleus forskohlii* est mentionnée dans le « *Compendium of botanicals reported to contain naturally occurring substances of possible concern for human health when used in food and food supplements* » de l'EFSA (2012) et dans le « *Compendium of botanicals that have been reported to contain toxic, addictive, psychotropic or other substances of concern* » (EFSA 2009), en raison de la présence de forskoline.

Le métabolisme des constituants de *Coleus forskohlii* reste inconnu à l'heure actuelle.

3.1.2.4.3 *Garcinia cambogia*

Le tamarinier de Malabar a pour nom valide actuel *Garcinia gummi-gutta* (L.) Roxb. (Clusiaceae). Il est le plus souvent désigné par le nom *G. cambogia* [Gaertn.] Desr. Des extraits issus du péricarpe du fruit de cette espèce contiennent de l'acide (-)-hydroxycitrique (Figure 16) ou HCA (acide 2S, 3S-hydroxycitrique) (Semwal *et al.* 2015). *Garcinia cambogia* figure sur la liste des plantes à risque publiée par l'EFSA (2009, 2012).

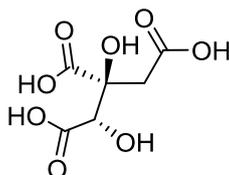


Figure 16 : Acide (-)-hydroxycitrique

Après administration orale, l'acide hydroxycitrique est distribué dans le plasma. Il est ensuite excrété dans les urines (Loe *et al.* 2001).

3.1.2.4.4 *Magnolia officinalis*

L'écorce de *Magnolia officinalis* Rehder & E.H.Wilson (Magnoliaceae) est décrite par des monographies dans les pharmacopées chinoise et européenne. Les principaux principes actifs identifiés sont des lignanes (magnolol, honokiol, Figure 17). Des alcaloïdes benzyl-tétrahydroisoquinoléiques sont également présents en faible quantité (magnocurarine majoritaire) (Yan *et al.* 2013). L'ensemble du genre *Magnolia* figure dans la liste des plantes à risque publiée par l'EFSA (2009, 2012), au titre de la présence d'alcaloïdes isoquinoléiques.

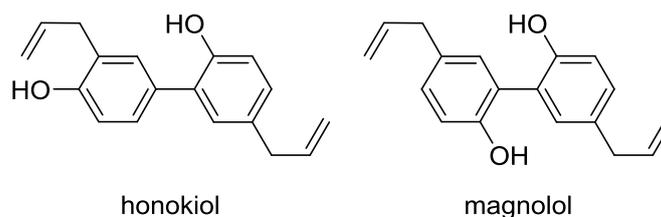


Figure 17 : Lignanes principaux de *Magnolia officinalis*

Les travaux portant sur la distribution, le métabolisme et l'excrétion du magnolol et de l'honokiol indiquent une biodisponibilité de 5 à 17 % pour ces molécules chez l'Homme. Elles sont métabolisées au niveau hépatique, notamment par des mono-oxygénases à cytochrome P450. Principalement glucuroconjuguées, elles sont excrétées par voie urinaire, majoritairement sous cette forme. D'autre part, elles traversent la barrière hématoencéphalique (Li *et al.* 2007; Lin *et al.* 2011; Nakazawa *et al.* 2003; Sheng *et al.* 2014; Tsai *et al.* 1996; Tsai *et al.* 1994).

3.1.2.4.5 Evodiamine

De structure indolopyridoquinazolinique, l'évodiamine (Figure 18) est l'un des alcaloïdes majeurs du fruit d'évodia (*Tetradium ruticarpum* (A.Juss) T.G.Hartley, syn. *Evodia ruticarpa* (A. Juss) Hook. f. & Thomson, Rutaceae). Ce fruit, utilisé en médecine traditionnelle chinoise, appartient à la liste des plantes à risque publiée par l'EFSA (2009, 2012). Le fruit d'*Evodia* est aussi inscrit sur la liste B des plantes médicinales de la Pharmacopée française (XI^{ème} édition) du fait d'un rapport bénéfice thérapeutique/risque toxique considéré comme défavorable.

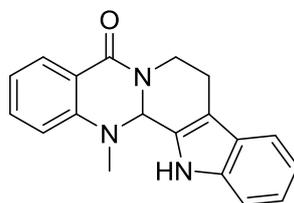


Figure 18 : Evodiamine

Les données disponibles concernant le métabolisme de l'évodiamine sont majoritairement issues d'études menées chez l'animal. La biodisponibilité orale de l'évodiamine est faible (proche de 0,1 % chez le rat) (Shyr *et al.* 2006). Sa métabolisation, majoritairement par les isoformes CYP1A2, CYP3A4 et CYP2C9, conduit à des métabolites hydroxylés et N-déméthylés (Sun *et al.* 2013). L'élimination se fait majoritairement par voie biliaire et, dans une moindre mesure, par les urines (Komatsu *et al.* 1993).

3.1.2.4.6 Caféine

La caféine ou 1,3,7-triméthylxanthine (Figure 19) appartient à la famille des méthylxanthines. Elle est naturellement présente dans plus de soixante plantes, comme le café, le thé, la noix de kola, le guarana et le maté ; le café et le thé en constituent les principaux vecteurs alimentaires. La caféine peut également être produite par synthèse chimique (Anses 2013a; Heckman *et al.* 2010).

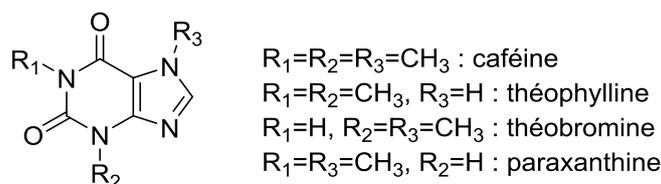


Figure 19 : Caféine et autres bases xanthiques

Une fois ingérée, la caféine est rapidement et intégralement absorbée par le tube digestif. Elle est métabolisée par le foie essentiellement par le cytochrome P450. L'isozyme 1A2 du cytochrome P450, codé par le gène *CYP1A2*, est directement responsable de la déméthylation de la caféine en paraxanthine (1,7-diméthylxanthine, 84 % du composé initial), théobromine (3,7-diméthylxanthine, 12 %) et théophylline (1,3-diméthylxanthine, 4 %). Chacun de ces trois métabolites (Figure 19) est à son tour métabolisé puis excrété dans les urines (Miners et Birkett 1996). La demi-vie de la caféine est de 5,7 h (Statland et Demas 1980).

Les allégations de santé relatives à la réduction de la masse grasse ou à la réduction du poids corporel par la caféine n'ont pas été validées par l'EFSA car aucune relation de cause à effet n'a pu être établie entre la consommation de caféine et une augmentation de l'oxydation des acides gras d'une part et entre la consommation de caféine et une augmentation de la dépense énergétique d'autre part (EFSA 2011c). En revanche, les allégations relatives à l'augmentation de la performance en endurance et à l'augmentation de la capacité d'endurance ont été validées par l'EFSA (EFSA 2011b). Néanmoins, ces deux dernières allégations ne sont pas autorisées à l'heure actuelle par la Commission européenne.

3.1.2.4.7 Théobromine

La théobromine (Figure 19) est une méthylxanthine présente dans le fruit du cacaoyer et, en plus faibles quantités, dans la feuille de thé (Hicks *et al.* 1996), la graine de guarana (Weckerle *et al.* 2003), la feuille de maté (Cardozo Jr *et al.* 2007) et la noix de kola (Burdock *et al.* 2009).

Deux à trois heures après ingestion, la théobromine est distribuée dans tous les fluides de l'organisme, y compris le plasma, la salive et le lait maternel (Resman *et al.* 1977). Elle est majoritairement métabolisée en 3-méthylxanthine et 7-méthylxanthine par les isoformes CYP1A2 et CYP2E1. La 7-méthylxanthine est ensuite métabolisée en acide 7-méthylurique par la xanthine oxydase (Gates et Miners 1999).

3.1.2.4.8 *p*-synéphrine

La *p*-synéphrine (Figure 20) est un alcaloïde naturellement présent dans plusieurs espèces du genre *Citrus*, notamment de *Citrus x aurantium* L. ou orange amère, utilisée dans les compléments alimentaires. Elle est faiblement absorbée au niveau digestif et métabolisée en acide *p*-hydroxymandélique puis en *p*-hydroxyphénylglycol sous formes libres, glucuruno- ou sulfo-conjuguées, détectables dans les urines (Anses 2014).

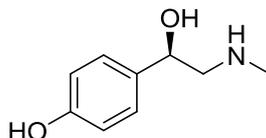


Figure 20 : (-)-*R*-*p*-synéphrine

3.1.2.4.9 Cétone de framboise

La « cétone de framboise » (4-(4-hydroxyphényl)butan-2-one, Figure 21) est un des composés aromatiques principaux du fruit du framboisier (*Rubus idaeus* L., Rosaceae ; généralement de 1 à 4 mg/kg) (Beekwilder *et al.* 2007). Les compléments alimentaires contiennent de la cétone de framboise obtenue par synthèse chimique en quantité très importante (généralement 100-300 mg/j, voire plus de 1 g/j). Ainsi, la *Food Standards Agency* du Royaume-Uni considère la cétone de framboise incorporée dans les compléments alimentaires comme un nouvel aliment non autorisé, devant faire l'objet d'investigations⁴.

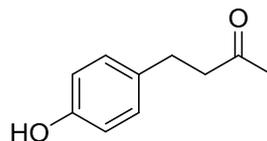


Figure 21 : Cétone de framboise

La cétone de framboise est rapidement absorbée par voie orale chez l'animal. Elle est largement excrétée dans les urines (90 % en 24 h), majoritairement sous forme sulfo- ou glucuroconjuguée (Bredsdorff *et al.* 2015).

- La L-carnitine, la choline, la 2-phényléthylamine, des extraits de plantes (*Cissus quadrangularis*, *Coleus forskohlii*, *Garcinia cambogia* et *Magnolia officinalis*) et des molécules d'origine végétale (la caféine, la théobromine, l'évodiamine, la *p*-synéphrine et la cétone de framboise) sont des substances pouvant être présentes dans les compléments alimentaires destinés aux sportifs visant la diminution de leur masse grasse.
- Les données bibliographiques sont insuffisantes pour caractériser le devenir des extraits de *Cissus quadrangularis*, *Magnolia officinalis* et *Coleus forskohlii* dans l'organisme.

3.2 Substances interdites dans les compléments alimentaires : description et métabolisme

Bien que certaines substances soient interdites à la vente en France, leur présence a été mise en évidence dans certains compléments alimentaires. Leur présence relève d'une fraude et les compléments alimentaires qui les contiennent sont dits adultérés. Le développement des commandes transnationales par Internet donne au consommateur la possibilité de commander et d'importer des denrées alimentaires non conformes à la réglementation française.

L'adultération de denrées alimentaires peut rendre un athlète positif au contrôle antidopage. L'une des actions en matière de prévention du dopage consiste à faire en sorte que les personnes pratiquant une activité physique et sportive n'ingèrent pas de substances dopantes notamment par le biais des compléments alimentaires et autres denrées alimentaires destinés aux sportifs. La norme française NF V 94-001 (AFNOR 2012) décrit les exigences relatives au développement et à la fabrication des compléments alimentaires et autres denrées alimentaires destinés aux sportifs

⁴<https://www.food.gov.uk/science/novel/unauthorised> (consultation le 13 avril 2016).

exempts de substances interdites par la Convention Internationale de l'UNESCO contre le dopage dans le sport (reprise en droit français par la loi n° 2007-129 du 31 janvier 2007 et ratifiée par le décret n° 007- 503 du 2 avril).

3.2.1 Substances visant l'augmentation de la masse musculaire

Les précurseurs des stéroïdes anabolisants (prohormones) sont des précurseurs androgéniques qui, après ingestion, sont transformés en dérivés de la testostérone (King *et al.* 2012). Bien que disponibles sur Internet, ces substances sont interdites à la vente dans de nombreux pays et sont *a fortiori* interdites chez les sportifs susceptibles d'être soumis à des contrôles antidopage.

Les stéroïdes anabolisants peuvent se définir comme toute substance (hormonale ou non) similaire sur le plan chimique ou pharmacologique à la testostérone (Figure 22), à l'exception des estrogènes, progestatifs et corticostéroïdes. Parmi ces substances, sont retrouvés notamment l'androstènedione et l'androstènediol (Brown *et al.* 2006)⁵.

La déhydroépiandrostérone (DHEA) est un cas particulier. Cette dernière est inscrite sur la liste des substances dopantes de l'Agence mondiale antidopage (AMA)⁶ mais n'est pas interdite dans les compléments alimentaires (Webb *et al.* 2006).

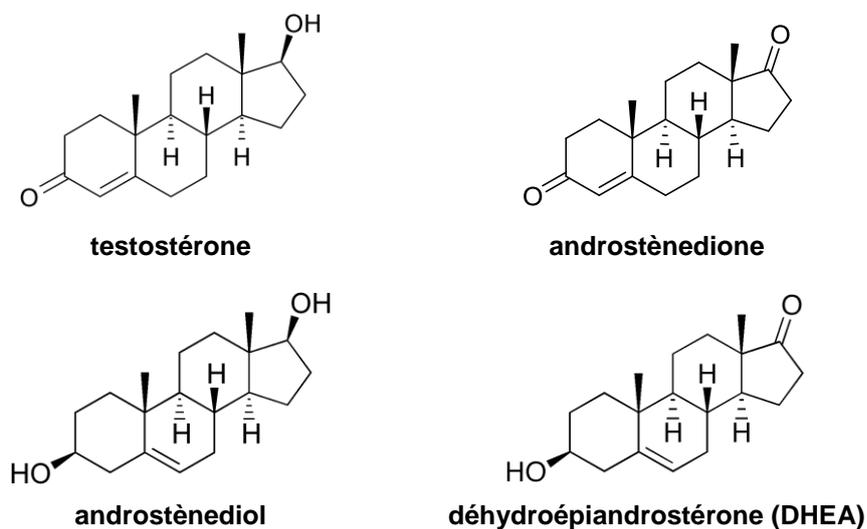


Figure 22 : Testostérone et dérivés

Les stéroïdes anabolisants androgènes existent sous différentes formes, utilisables par voie transcutanée, intramusculaire ou orale. Les constituants des préparations destinées à être

⁵ NB : Avant 2004, les stéroïdes anabolisants étaient définis comme toute substance (hormonale ou non) favorisant le développement musculaire par une action pharmacologique similaire à celle de la testostérone. Étant donné que l'efficacité de l'androstènedione et ses dérivés dans l'augmentation de la masse musculaire était inconnue, ces composés n'étaient pas classés comme des stéroïdes anabolisants et pouvaient donc être vendus légalement comme compléments alimentaires (Brown *et al.* 2006).

⁶ La liste des interdictions de l'Agence mondiale antidopage (AMA) vise à inclure le plus de substances et de méthodes connues possibles répondant à deux des trois critères suivants :

- a. La substance ou la méthode contribue ou est susceptible de contribuer à l'amélioration de la performance sportive
- b. La substance ou la méthode présente un risque potentiel ou réel pour la santé du sportif
- c. L'usage de la substance ou le recours à la méthode est contraire à l'esprit sportif (défini dans le Code mondial antidopage).

ingérées ont une demi-vie courte et celles-ci sont donc prises quotidiennement par les sportifs consommant ces substances (Pope *et al.* 2014).

Comme toutes les hormones stéroïdiennes, les hormones androgènes endogènes sont synthétisées à partir du cholestérol. La DHEA est sécrétée par les glandes surrénales et est convertie en plusieurs hormones, dont l'androstènedione et l'androstènediol, qui à leur tour sont convertis en testostérone, dihydrotestostérone (DHT) ou estrogènes. Leurs métabolites sont ensuite éliminés dans les urines (Nelson et Bulun 2001; Shelby *et al.* 2011; Webb *et al.* 2006).

3.2.2 Substance visant l'augmentation de la masse musculaire et la réduction de la masse grasse

Le clenbutérol (Figure 23) est un agoniste des récepteurs β -adrénergiques utilisé comme médicament bronchodilatateur à usage vétérinaire et détourné par certains sportifs pour ses effets supposés anabolisants et lipolytiques. Ce produit est inscrit sur la liste des substances dopantes de l'agence mondiale antidopage (Prather *et al.* 1995).

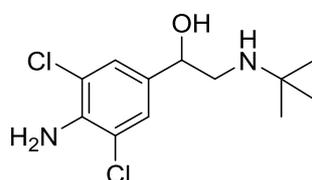


Figure 23 : Clenbutérol

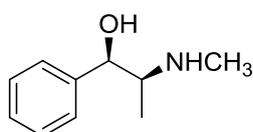
Le clenbutérol est excrété majoritairement sous forme inchangée, principalement dans les urines. Ses métabolites, identiques chez plusieurs espèces animales et chez l'homme, sont également excrétés par voie rénale (Bres *et al.* 1985). Sa demi-vie peut atteindre 39 h (Yen et Ewald 2012).

3.2.3 Substances visant la réduction de la masse grasse

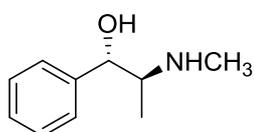
3.2.3.1 Ephédrine, pseudoéphédrine et phénylpropanolamine

L'éphédrine et ses dérivés, la pseudoéphédrine et la phénylpropanolamine, sont des alcaloïdes utilisés par certains sportifs et extraits de plantes du genre *Ephedra* (Ephedraceae) notamment d'*Ephedra sinica* Stapf. appelé également *Ma Huang* (Bergeron *et al.* 2010). Sur le plan structural (Figure 24), ils sont similaires aux amphétamines (Magkos et Kavouras 2004).

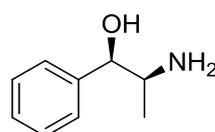
Malgré l'interdiction de commercialisation de l'éphédrine en France et dans de nombreux pays, cette substance reste encore utilisée et est trouvée dans des compléments alimentaires pour sportifs pratiquant la musculation. Ses analogues, la pseudoéphédrine et la phénylpropanolamine, sont des décongestionnants des voies aériennes supérieures ; la pseudoéphédrine est toujours présente dans les spécialités pharmaceutiques françaises tandis que la phénylpropanolamine en a été retirée.



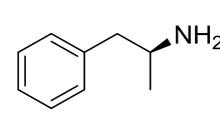
éphédrine



pseudoéphédrine



phénylpropanolamine
(ou noréphédrine)



benzédrine (*D*-
amphétamine)

Figure 24 : Structures de l'éphédrine, la pseudoéphédrine, la phénylpropanolamine et l'amphétamine

L'éphédrine est entièrement absorbée au niveau du tractus gastro-intestinal et atteint un pic de concentration sérique deux à quatre heures après ingestion. La molécule administrée pure est absorbée plus rapidement que celle présente dans un extrait de plantes. L'éphédrine et ses dérivés traversent la barrière hémato-encéphalique (Andraws *et al.* 2005).

L'éphédrine et ses dérivés sont excrétés en majorité sous forme inchangée dans les urines en 24 heures. Le reste est métabolisé en noréphédrine, en acide benzoïque et ses conjugués ainsi qu'en 1,2-dihydroxypropylbenzène (Sever *et al.* 1975). Une partie de l'éphédrine traverse le placenta et est excrétée dans le lait maternel (Andraws *et al.* 2005). La pseudoéphédrine passe aussi dans le lait maternel. La demi-vie de l'éphédrine et de la pseudoéphédrine est de 6 h en moyenne (Haller *et al.* 2002).

3.2.3.2 Sibutramine

La sibutramine (Figure 25) était un médicament indiqué dans la prise en charge de l'obésité et du surpoids, dont l'autorisation de mise sur le marché (AMM) a été suspendue en 2010 suite aux résultats d'une étude à long terme mettant en évidence une augmentation du risque de complications cardiovasculaires. Elle était déjà intégrée depuis 2006 dans la liste des substances dopantes de l'agence mondiale antidopage. Malgré ces interdictions, elle est trouvée dans des compléments alimentaires visant la perte de poids, parfois sans que sa présence ne soit mentionnée sur l'étiquetage (Müller *et al.* 2009).

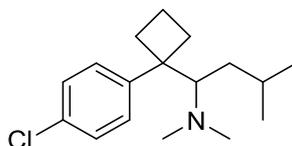


Figure 25 : Sibutramine

La sibutramine est rapidement absorbée après une administration orale. Elle est transformée dans le foie principalement en deux métabolites actifs par le cytochrome CYP3A4 et probablement le CYP2B6. Les métabolites sont ensuite excrétés dans les urines (Hind *et al.* 1999; Hwang *et al.* 2014; Sardela *et al.* 2009).

3.2.3.3 1,3-diméthylamylamine (DMAA)

La 1,3-diméthylamylamine (DMAA), également appelée méthylhexanamine, est un stimulant proche sur le plan moléculaire d'un sympathomimétique, le tuaminoheptane (Figure 26), tous deux inscrits depuis 2010 dans la liste des substances dopantes de l'agence mondiale antidopage. Elle était utilisée dans les sprays décongestionnants pour la muqueuse nasale. Bien qu'interdite à la vente, elle est encore présente dans des compléments alimentaires (principalement sur le marché américain), dans lesquels elle joue le rôle de stimulant anorexigène.



Figure 26 : Tuaminoheptane et 1,3-diméthylamylamine

Peu d'études sur le métabolisme de la DMAA sont disponibles. Elle est probablement excrétée sous forme inchangée dans les urines (Perrenoud *et al.* 2009).

Cette substance a été présentée comme étant un constituant naturel des extraits de géranium (nom véhiculaire du genre *Pelargonium*, Géraniaceae). C'est la raison pour laquelle n'apparaissent sur les emballages de certains compléments alimentaires que les mentions « *Geranium root extract* » ou « *Geranium oil* ». La présence de DMAA dans le genre *Pelargonium* a fait l'objet de publications contradictoires. Si Austin *et al.* (2014) ainsi que Lisi *et al.* (2011) ne retrouvent pas de DMAA dans l'huile de géranium et les extraits de racines de géranium, Gauthier (2013), en revanche, conclut dans une publication de synthèse que cette molécule est présente en faibles quantités dans la racine et l'huile essentielle de certaines espèces du genre *Pelargonium*. Ce dernier explique les résultats contradictoires rapportés dans la littérature, d'une part par la grande variabilité intra-espèce dans le genre *Pelargonium* et, d'autre part, par l'utilisation de modes opératoires et de techniques d'analyses différentes.

3.2.3.4 2,4-dinitrophénol (2,4-DNP)

Le 2,4-dinitrophénol (2,4-DNP, Figure 27) était utilisé historiquement comme teinture, conservateur, herbicide ou encore explosif depuis les années 1930. En 1938, une émergence de cas d'effets indésirables (principalement des cataractes mais également des décès) a conduit les autorités américaines à en interdire la prescription (Yen et Ewald 2012).

Le 2,4-DNP est rapidement métabolisé en 2-amino-4-nitrophénol et est excrété dans les urines (Robert et Hagardorn 1983).

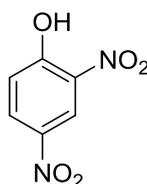


Figure 27 : 2,4-dinitrophénol

- Les stéroïdes anabolisants androgènes (androstènedione et androstènediol), le clenbutérol, l'éphédrine, la pseudoéphédrine, la phénylpropanolamine, la sibutramine, la 1,3-diméthylamylamine (DMAA) et le 2,4-dinitrophénol (2,4-DNP) sont tous interdits dans les compléments alimentaires. Leur présence relève d'une fraude et les compléments alimentaires qui les contiennent sont dits adultérés. Le développement des commandes transnationales *via* Internet donne au consommateur la possibilité de commander et d'importer des denrées alimentaires non conformes à la réglementation française. Les athlètes s'exposent ainsi à un risque de contrôle antidopage positif.
- La DHEA et la pseudoéphédrine sont encore autorisées dans les médicaments à usage humain, contrairement à la sibutramine et à la phénylpropanolamine.

4 Effets indésirables des compléments alimentaires destinés aux sportifs

4.1 Cas de nutrivigilance

Le dispositif de nutrivigilance a recueilli quarante-neuf signalements d'effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires destinés aux sportifs, entre sa mise en place en 2009 et le 16 février 2016. Un cas d'effet indésirable a été déclaré en 2010, six en 2011, dix en 2012, cinq en 2013, onze en 2014, quinze en 2015 et un entre le 1^{er} janvier et le 16 février 2016. Parmi ces signalements, dix-sept étaient suffisamment documentés pour en évaluer l'imputabilité. Les autres cas ont été jugés non recevables par manque d'informations.

Plusieurs types d'effets indésirables ont été signalés (Figure 28). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient d'ordre cardiovasculaire. Les quatre cas de manifestations psychiatriques (troubles anxieux, nervosité) étaient tous associés à des effets indésirables de nature cardiovasculaire.

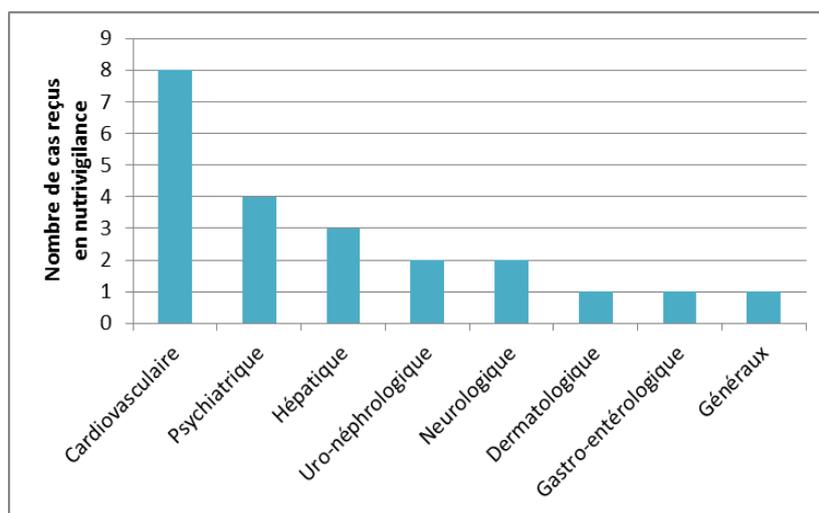


Figure 28 : Types d'effets indésirables signalés en nutrivigilance susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires destinés aux sportifs

Afin de permettre d'identifier le rôle des compléments alimentaires destinés aux sportifs dans les signalements reçus, l'Anses a analysé, avec le groupe de travail « Nutrivigilance », l'imputabilité des dix-sept cas recevables à partir de la méthode définie dans l'avis de l'Anses du 11 mai 2011 (Anses 2011). Les imputabilités établies pour chaque cas se répartissent comme suit :

- un cas d'imputabilité exclue (I0) ;
- deux cas d'imputabilité douteuse (I1) ;
- six cas d'imputabilité possible (I2) ;
- huit cas d'imputabilité vraisemblable (I3).

Les effets indésirables et les imputabilités établies sont détaillés dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Analyse de l'imputabilité d'effets indésirables déclarés à l'Anses impliquant des compléments alimentaires destinés aux sportifs visant le développement musculaire ou la diminution de la masse grasse

Référence ¹	Composition	Effet(s) indésirable(s)	Sévérité ²	Scores chronologique (C) et sémiologique (S)	Imputabilité intrinsèque
2011-073	caféine, kolatier, guarana, maté, <i>Coleus forskohlii</i> , évodiamine, thé vert, thé oolong, thé noir, grains de café, thé blanc, tyrosine, huile d'olive, sauge, pissenlit, busserole, hortensia, buchu, genévrier, céleri, diméthylaminoéthanol, <i>Bacopa monnieri</i> , bêta-phénylétylamine, vitamine B3, huperzine A, ashwagandha, rhodiola, phosphatidylsérine, magnolia, cha de bugre, pectine de pomme, jojoba, gingembre, cayenne, poivre noir, quercétine, naragine, <i>Citrus</i> , pamplemousse	tachycardie, polypnée, tremblements, troubles anxieux	niveau 2	C3 : délai compatible, évolution suggestive S2 : autre étiologie hypothétique	vraisemblable (I3)
2011-091	thé vert, <i>Citrus aurantium</i> , guarana, caféine, pipérine, tyrosine	cytolysse hépatique	niveau 2	C3 : délai compatible, évolution suggestive S1 : aucune étiologie recherchée	vraisemblable (I3)
2012-056	DMAA, caféine, <i>Schisandra chinensis</i> , rocouyer (<i>Bixa orellana</i>), créatine	tachycardie	niveau 1	C3 : délai compatible, évolution suggestive S1 : aucune étiologie recherchée	vraisemblable (I3)
2012-231	guarana, <i>Citrus aurantium</i> , chitosan, saule blanc, picolinate de chrome	tachycardie, hyperventilation, tremblements, troubles anxieux	niveau 2	C3 : délai compatible, évolution suggestive S1 : aucune étiologie recherchée	vraisemblable (I3)
2013-078	isolat protéique de lactosérum	néphropathie interstitielle	niveau 3	C2 : délai compatible, évolution non interprétable S3 : absence d'autre étiologie	vraisemblable (I3)
2014-011	tyrosine	érythème diffus	niveau 2	C3 : délai compatible, évolution suggestive S1 : aucune étiologie recherchée	vraisemblable (I3)
2014-303	caféine	palpitations, anxiété	niveau 2	C3 : délai compatible, évolution suggestive S1 : aucune étiologie recherchée	vraisemblable (I3)

Référence ¹	Composition	Effet(s) indésirable(s)	Sévérité ²	Scores chronologique (C) et sémiologique (S)	Imputabilité intrinsèque
2015-264	gingembre, poivre de Cayenne, poivre noir, cacao, framboise, caféine, guarana, <i>Citrus aurantium</i> , <i>Citrus sinensis</i> , <i>Citrus grandis</i> , vitamine B3, vitamine C	hypertension artérielle, tachycardie, troubles du sommeil, nervosité	niveau 1	C3 : délai compatible, évolution suggestive S2 : autre étiologie hypothétique	vraisemblable (I3)
2011-037	théobromine, guggul, thé vert, <i>Citrus aurantium</i> , glucuronolactone, carnitine, caféine, tyrosine, vinpocétine	infarctus du myocarde	niveau 3	C2 : délai inconnu, évolution suggestive S2 : autre étiologie hypothétique	possible (I2)
2012-059	arginine, alanine, taurine, tyrosine, créatine monohydrate, caféine, <i>Citrus sinensis</i> , saucissonnier, guarana, maté, noix de malabar, <i>Schisandra chinensis</i> , <i>Visnea mocanera</i> , vigne rouge, maltodextrine, vitamine C	tachycardie, nausées, pâleur des téguments et des conjonctives	niveau 2	C2 : délai compatible, évolution non interprétable S1 : aucune étiologie recherchée	possible (I2)
2013-139	arginine, thé vert, poudre de cacao, tyrosine, fructo-oligosaccharides, HMB, phosphate tricalcique, radis noir, phosphate dicalcique, zinc, caféine, piments, biopérine, vitamine B6, picolinate de chrome	hémianopsie, paresthésie, céphalée	niveau 3	C2 : délai compatible, évolution non interprétable S2 : autre étiologie hypothétique	possible (I2)
2014-260	<i>Garcinia cambogia</i> , thé vert, picolinate de chrome, resvératrol, quercétine, poivre noir	cytolyse hépatique	niveau 2	C2 : délai compatible, évolution non interprétable S1 : aucune étiologie recherchée	possible (I2)
2014-275	<i>Garcinia cambogia</i> , caféine, thé vert, guarana, thé blanc, thé Oolong	pancréatite	niveau 2	C2 : délai compatible, évolution non interprétable S2 : autre étiologie hypothétique	possible (I2)
2015-289	2,4-dinitrophénol	coloration des urines, hypersudation, bouffées de chaleur	niveau 1	C2 : délai compatible, évolution non interprétable S2 : autre étiologie hypothétique	possible (I2)
2012-155	leucine, isoleucine, valine, glucose, fructose, farine d'avoine, créatine	arythmie	niveau 1	C1 : délai peu compatible, évolution non suggestive S1 : aucune étiologie recherchée	douteuse (I1)
2014-183	carnitine, citrate de choline, inositol, extraits de <i>Capsicum</i> , vitamines (B1 et B6), créatine, leucine, isoleucine, valine	crises tonico-cloniques	niveau 3	C1 : délai inconnu, évolution non interprétable S2 : autre étiologie hypothétique	douteuse (I1)

Référence ¹	Composition	Effet(s) indésirable(s)	Sévérité ²	Scores chronologique (C) et sémiologique (S)	Imputabilité intrinsèque
2015-363	protéine de lactosérum, dextrose, maltodextrine	cytolysse hépatique	niveau 2	C0 : délai incompatible	exclue (I0)

¹Les références correspondent aux numéros d'enregistrement des signalements d'effets indésirables dans la base de données de nutrivigilance.

²L'échelle de sévérité de Nutrivigilance va du niveau 1 (sévérité faible) au niveau 4 (décès).

La distribution des cas par types d'effets indésirables et par imputabilité est illustrée dans la Figure 29. Parmi les cas d'effets indésirables vraisemblablement imputables aux produits consommés, deux types d'effets indésirables sont fortement majoritaires : cardiovasculaire et psychiatrique.

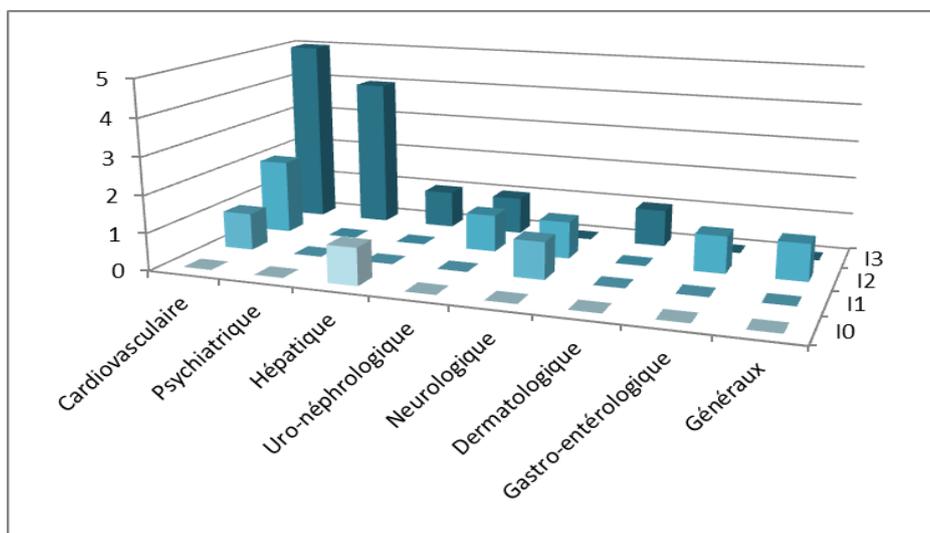


Figure 29 : Type d'effet indésirable et imputabilité des cas de nutrivigilance

La sévérité des cas de nutrivigilance a été établie selon l'échelle de sévérité de nutrivigilance, qui s'étend du niveau 1 (sévérité faible) au niveau 4 (décès). Parmi les cas recevables, quatre étaient de sévérité de niveau 1, neuf de sévérité de niveau 2 et quatre de sévérité de niveau 3.

Aucun décès – correspondant à une sévérité de niveau 4 – n'a été porté à la connaissance de l'Anses parmi les cas recevables. Toutefois, une tentative de suicide et un décès par suicide ont été déclarés. S'agissant d'une utilisation détournée des compléments alimentaires, ces deux cas n'ont pas été inclus dans la liste des cas analysés.

Parmi les huit cas d'imputabilité vraisemblable, deux cas présentent une sévérité de niveau 1, cinq cas sont de sévérité de niveau 2 et un cas est de sévérité de niveau 3 (Figure 30).

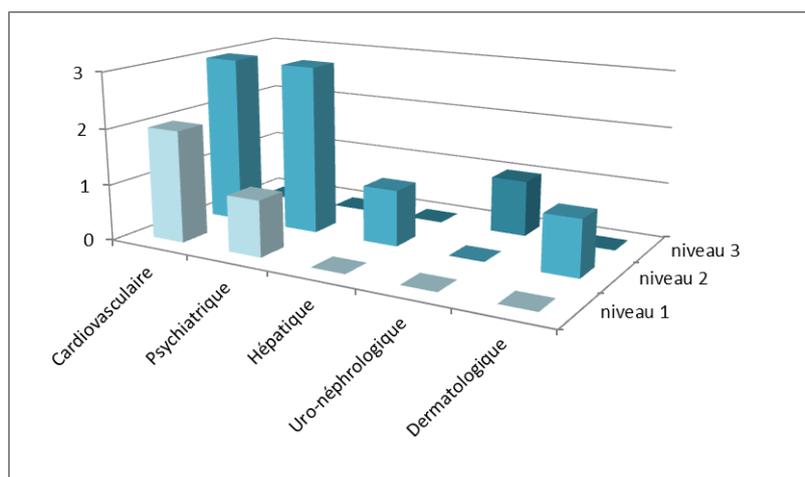


Figure 30 : Type d'effet indésirable et niveau de sévérité des cas de nutrivigilance d'imputabilité vraisemblable

Les effets indésirables déclarés en nutrivigilance de sévérité de niveau 2 et vraisemblablement liés aux produits consommés sont des effets cardiovasculaires, psychiatriques, hépatiques ou cutanés. L'effet indésirable d'imputabilité vraisemblable et de sévérité de niveau 3 est une néphropathie interstitielle.

4.2 Cas de toxicovigilance

Les centres antipoison et de toxicovigilance ont reçu, entre le 1^{er} janvier 1999 et le 31 décembre 2014, vingt-cinq cas d'effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires destinés aux sportifs visant le développement musculaire ou la diminution de la masse grasse. Les symptômes les plus fréquemment rapportés étaient d'ordre neurologique ou psychiatrique.

Seize cas d'intoxications accidentelles à ce type de produits chez des jeunes enfants (moins de 4 ans) ont également été portés à la connaissance des centres antipoison (CCTV 2015).

4.3 Données recueillies à l'étranger

4.3.1 En Europe

En octobre 2014, l'Anses a sollicité ses homologues européens afin d'obtenir davantage de données sur des effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires destinés aux sportifs. Plusieurs pays ont répondu ne pas avoir d'effets indésirables portés à leur connaissance avec ce type de produits (Belgique, Chypre, Hongrie, Islande, Luxembourg, Norvège, Pologne, Portugal, République Tchèque, Slovaquie et Slovénie). La plupart d'entre eux ne disposant pas d'un dispositif de nutrivigilance, les effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires ne sont pas recueillis de façon systématique.

Un cas grave d'hépatite survenu après la consommation d'un complément alimentaire destiné aux sportifs a conduit l'Agence espagnole des médicaments et produits de santé à analyser la composition du produit incriminé. Cette analyse a mis en évidence la présence d'une prohormone, le 2 α ,3 α -épithio-17 α -méthyl-5 α -androstane-17 β -ol. Le produit a été retiré du marché, comme deux autres compléments alimentaires qui contenaient également une prohormone.

Plusieurs effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires destinés aux sportifs ont été portés à la connaissance de l'Autorité finlandaise de sécurité des aliments depuis 2003. Les produits ayant fait l'objet de notifications contenaient principalement des protéines et acides aminés ou des vitamines et minéraux. Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés étaient des symptômes de fatigue, irritation, nausées, insomnies, arythmies, douleurs thoraciques, lombaires et gastriques, atteintes hépatiques et réactions allergiques.

En Italie, l'Institut national de la santé a reçu, entre 2010 et 2014, six signalements d'effets indésirables graves susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires destinés aux sportifs visant le développement musculaire ou la diminution de la masse grasse et deux signalements non graves. Les effets indésirables rapportés étaient d'ordre hépatique (hépatite aiguë), cardiovasculaire (tachycardie, hypertension), rénal (insuffisance rénale), cutané (éruption maculo-papuleuse) et psychiatrique (troubles du sommeil, irritabilité).

4.3.2 Aux Etats-Unis et au Canada

L'Anses a également sollicité la FDA (*Food and Drug Administration*) et Santé Canada qui lui ont transmis environ 2200 déclarations impliquant divers ingrédients pouvant se trouver dans la composition de compléments alimentaires destinés aux sportifs. Néanmoins, la plupart de ces ingrédients n'étant pas spécifiques de la composition de compléments alimentaires destinés aux sportifs, il n'est pas possible d'associer un effet indésirable en particulier aux produits faisant l'objet de ce rapport.

4.4 Données bibliographiques et éléments mécanistiques susceptibles d'expliquer les effets indésirables rapportés

Une revue de la bibliographie sur les effets indésirables des substances présentes dans les compléments alimentaires destinés aux sportifs visant le développement musculaire ou la diminution de la masse grasse a été menée. Seuls les effets indésirables les plus préoccupants sont indiqués.

4.4.1 Effets cardiovasculaires

- **Caféine seule**

La caféine possède des effets adrénérgiques et potentialise vraisemblablement les effets d'autres stimulants en augmentant les niveaux d'AMPc (adénosine monophosphate cyclique). Elle peut ainsi provoquer une agitation, des tremblements et une arythmie (Dhar *et al.* 2005). La tachycardie est un symptôme classique de l'intoxication caféinique. Ces effets semblent d'autant plus marqués que la consommation est élevée et que le consommateur est naïf, c'est-à-dire non habitué à la consommation de caféine, ce qui est souvent le cas de la population adolescente (Anses 2013a).

Chez les sportifs, la caféine altère les processus de thermorégulation lorsque l'exercice physique est pratiqué à la chaleur, induisant un stockage thermique par augmentation probable de la production endogène de chaleur et altération de la thermolyse. Cette dérive de la température corporelle constitue un facteur de risque d'hyperthermie (Anses 2013a). D'autres mécanismes d'action ont été proposés pour expliquer l'effet indésirable de la caféine sur le risque d'hyperthermie à l'effort (Zheng et Hasegawa 2015, 2016).

- **Caféine associée à d'autres substances sympathomimétiques**

La caféine peut aussi provoquer des effets indésirables lorsqu'elle est associée à d'autres substances ; un accident vasculaire cérébral a été rapporté avec l'association caféine-éphédrine (Vahedi *et al.* 2000). Un cas d'hémorragie cérébrale a également été rapporté chez un jeune homme de 21 ans ayant consommé 556 mg de DMAA et 150 mg de caféine (Gee *et al.* 2010).

Par ailleurs, les effets sanitaires de l'association caféine-synéphrine ont été discutés dans un avis émis par l'Anses (2014) sur les risques relatifs à la présence dans les compléments alimentaires de *p*-synéphrine ou d'ingrédients en contenant obtenus à partir de fruits de *Citrus*. Dans les conclusions de l'avis, il est recommandé de ne pas associer la *p*-synéphrine avec la caféine ou les préparations en contenant, l'association de ces substances induisant un risque de survenue d'accidents cardiovasculaires. Par ailleurs, les effets vasoconstricteurs faibles exercés par la synéphrine en agissant sur les récepteurs α 1-adrénérgiques (Hibino *et al.* 2009), sont exacerbés par l'association avec de la caféine (Hansen *et al.* 2012).

La consommation concomitante de caféine et d'autres substances à activité sympathomimétique (éphédrine, *p*-synéphrine, DMAA, clenbutérol, sibutramine) potentialise leurs effets spécifiques et peut majorer les effets tachycardisants de la caféine. Cette hypothèse a été largement confirmée

avec l'éphédrine (Greenway *et al.* 2004; Vukovich *et al.* 2005) et peut être étendue aux autres substances sympathomimétiques.

- **DMAA**

La DMAA, qui possède la même action stimulante que l'éphédrine, présente des effets indésirables d'ordre cardiovasculaire similaires à ceux observés avec les stimulants de type éphédrine et amphétamines. Les effets indésirables rapportés dans la littérature sont des infarctus du myocarde, des arythmies et des cardiomyopathies (BfR 2012; Cohen 2012; Karnatovskaia *et al.* 2015). L'étude de Bloomer *et al.* (2011) suggère que l'augmentation de la pression artérielle provoquée par la DMAA est dose-dépendante.

De façon générale, les stimulants sont arythmogènes. Etant donné qu'un exercice physique peut aussi entraîner des arythmies, le risque d'apparition de trouble du rythme est augmenté lors de la prise concomitante de stimulant(s). Par ailleurs, l'effet thermogénique des stimulants augmente la thermogénèse liée à l'exercice, ce qui accroît le risque de survenue d'hyperthermie d'effort (Hatton *et al.* 2014).

- **Alcaloïdes d'éphédras**

L'éphédrine et ses dérivés exercent une action sympathomimétique indirecte en stimulant la libération d'un neurotransmetteur, la noradrénaline (ou norépinéphrine) (Cannon et Nedergaard 2004). Les effets indésirables des alcaloïdes d'éphédras sont directement liés à cette action. En plus de leurs effets hypertenseurs, ils provoquent une vasoconstriction et des vasospasmes coronariens, qui sont plus prononcés chez des individus présentant une augmentation du tonus vagal, tels que les sportifs. De nombreux cas d'effets indésirables liés à ces substances ont été rapportés, notamment des infarctus du myocarde chez de jeunes individus par ailleurs en bonne santé, des arythmies chez des femmes enceintes, des tachycardies, des palpitations, des accidents vasculaires cérébraux, des accidents ischémiques transitoires et des morts subites dues à des hémorragies cérébrales. Les cas d'infarctus du myocarde peuvent s'expliquer par une vasoconstriction et une hypercoagulabilité induites par les alcaloïdes extraits d'éphédras, qui réduisent l'apport en oxygène dans le réseau coronarien (Andraws *et al.* 2005; EFSA 2013a).

- **Stéroïdes anabolisants androgènes**

Les stéroïdes anabolisants androgènes peuvent affecter le système cardiovasculaire (Basaria 2010). Gårevik *et al.* (2012) ont montré qu'après l'administration intramusculaire de testostérone, les concentrations sanguines de cholestérol total étaient augmentées. Cette élévation est due à l'augmentation de l'expression du gène codant l'enzyme responsable de la synthèse de cholestérol, la 3-hydroxy-3-méthyl-glutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) réductase, augmentant ainsi les concentrations de cholestérol LDL. Par conséquent, la prise de stéroïdes anabolisants androgènes pourrait favoriser le développement de coronaropathies (Hatton *et al.* 2014).

Les stéroïdes anabolisants androgènes provoquent également une hypertrophie du ventricule gauche, signant une cardiomyopathie. Ces effets contribuent à augmenter le risque de mort subite (Nascimento et Medei 2011). Les cardiomyopathies induites par les stéroïdes anabolisants androgènes dépendent du type et de la dose de stéroïde administré et peuvent être au moins partiellement réversibles à l'arrêt de la consommation et sous traitement médicamenteux (Momaya *et al.* 2015; Rothman *et al.* 2011).

La supplémentation en stéroïdes anabolisants conduit à une augmentation des concentrations d'homocystéine plasmatique. L'homocystéine est un dérivé du métabolisme de la méthionine et un marqueur de risque d'athérosclérose et d'athéromatose. La consommation d'anabolisants chez les pratiquants de culturisme augmente l'homocystéinémie et accroît le risque d'événements thromboemboliques (Ebenbichler *et al.* 2001; Graham *et al.* 2006).

- **2,4-DNP**

La toxicité du 2,4-DNP est directement liée à son mécanisme d'action : en découplant la phosphorylation oxydative mitochondriale, il annule le gradient électrochimique de protons, empêchant le fonctionnement de l'ATP synthétase. Il en résulte une incapacité des cellules à produire de l'ATP et une augmentation de la thermogénèse. La toxicité aiguë du 2,4-DNP peut se manifester par une hyperthermie, une tachycardie, une hypersudation et un arrêt cardiaque. De plus, le 2,4-DNP provoque une rétention potassique au niveau rénal, conduisant à une hyperkaliémie. Le nombre de décès provoqués par le 2,4-DNP est en hausse depuis ces quinze dernières années. La plus faible dose mortelle rapportée est de 300 mg/j pendant six semaines. En prise aiguë, la plus faible dose mortelle rapportée est de 2,3 g. Le délai entre la prise et le décès est en moyenne de 14 h (Grundlingh *et al.* 2011; Yen et Ewald 2012).

- **Evodiamine**

Les effets indésirables de l'évodiamine peuvent être liés à sa capacité à activer le récepteur de la capsaïcine qui sous-tend ses actions inotropes et chronotropes positives (Kobayashi *et al.* 2001; Shoji *et al.* 1986) et vasodilatatrices (risques d'hypotension) (Kobayashi *et al.* 2000).

- **Clenbutérol**

Le clenbutérol, qui est un agoniste β_2 -adrénergique (Li *et al.* 2012), présente des effets indésirables liés à son action sympathomimétique. Les cas d'effets indésirables rapportés sont essentiellement des tachycardies, hypokaliémies, ischémies myocardiques et palpitations parfois accompagnées d'agitation et d'anxiété (Spiller *et al.* 2013).

- **Sibutramine**

La sibutramine est un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (Bray et Greenway 2007). Ses effets indésirables résultent de son action sympathomimétique. Elle augmente la pression artérielle et la fréquence cardiaque, raison pour laquelle, lorsqu'elle était autorisée, elle était contre-indiquée chez les patients ayant des antécédents cardiovasculaires (Florentin *et al.* 2008).

4.4.2 Effets neuropsychiatriques

- **Stimulants de type amphétaminique**

Les stimulants de type amphétamines peuvent être neurotoxiques selon la dose et la durée de consommation. Ils peuvent entraîner agitation, nervosité, hallucinations et une paranoïa aiguë similaire à celle observée chez les patients schizophrènes. Par ailleurs, les fonctions cognitives des utilisateurs d'amphétamines sont altérées. L'administration aiguë d'amphétamines augmente le taux de dopamine extracellulaire et impacte d'autres neurotransmetteurs (sérotonine, noradrénaline et glutamate) en interagissant avec leurs transporteurs. Des administrations répétées chez des rongeurs (rat et cobaye) et des primates non humains ont mis en évidence la diminution des concentrations de dopamine et de ses métabolites au niveau du striatum (Nordahl *et al.* 2003).

Les amphétamines agissent au niveau de la mitochondrie en inhibant l'activité des enzymes impliquées dans le cycle de Krebs et en inhibant la chaîne respiratoire mitochondriale. La baisse du gradient protonique mitochondrial a pour conséquence de diminuer la concentration intracellulaire d'ATP et de générer un stress oxydatif. Cela conduit à la libération de protéines impliquées dans l'apoptose et, à terme, à la mort cellulaire (Barbosa *et al.* 2015).

De façon générale, les stimulants peuvent provoquer des convulsions et entraîner une dépendance (Momaya *et al.* 2015). Toutefois, le lien mécanistique entre ces substances et ces effets reste peu documenté.

- **Caféine**

La caféine a de nombreuses cibles biochimiques dans le système nerveux central, telles que les récepteurs GABA et les récepteurs à l'adénosine A₁ et A_{2a}. La prise de caféine peut ainsi induire des perturbations psycho-comportementales, dont la nervosité, l'irritabilité, l'anxiété, voire des crises de panique ou des phénomènes psychotiques, notamment des hallucinations. Des prises uniques de 300 ou 400 mg de caféine peuvent induire des phénomènes de tension psychique et d'anxiété, d'autant plus que le sujet est dans un contexte stressant. Il semble que les complications psychiques soient surtout observées chez des sujets souffrant antérieurement d'une pathologie psychiatrique, notamment de troubles anxieux chroniques généralisés et de manifestations de panique. Chez de tels sujets, après une prise aiguë de caféine, peuvent apparaître de la nervosité, des troubles anxieux voire des angoisses, des nausées, des palpitations et des tremblements. Un usage chronique de doses élevées de caféine (c'est-à-dire supérieures à 300 mg/j) peut augmenter le risque de présenter des hallucinations, notamment dans des situations de stress (Anses 2013a).

- **Stéroïdes anabolisants androgènes**

Kanayama *et al.* (2013) ont réalisé des tests cognitifs chez des haltérophiles divisés en deux groupes, l'un étant composé d'utilisateurs de stéroïdes anabolisants androgènes et l'autre de non utilisateurs. Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes concernant le temps de réaction, la vigilance, la capacité à maintenir l'attention et la mémoire orale. Néanmoins, la mémoire visuelle était significativement réduite chez les utilisateurs de stéroïdes anabolisants androgènes, comparée aux non utilisateurs. Par ailleurs, au sein du groupe d'utilisateurs, la mémoire visuelle était plus affectée chez les utilisateurs de longue durée (plus de deux ans) que chez les faibles utilisateurs (au moins huit semaines).

Cette déficience peut être la manifestation symptomatique de la neurotoxicité des stéroïdes anabolisants androgènes à fortes doses. En effet, des doses supérieures aux concentrations physiologiques diminuent la viabilité des cellules neuronales en déclenchant leur apoptose (Estrada *et al.* 2006). Par ailleurs, la prise de fortes doses de stéroïdes anabolisants est corrélée à des changements neuro-comportementaux tels que l'irritabilité, l'agressivité et des tendances suicidaires (Estrada *et al.* 2006; Su *et al.* 1993; Yates *et al.* 1992). Villalba *et al.* (1999) ont montré que l'administration régulière d'androstènedione chez le rat induisait une hypertrophie des aires cérébrales qui contrôlent l'agressivité.

- **PEA**

Dans un article de synthèse, Wolf et Mosnaim (1983) indiquent que la PEA endogène peut jouer un rôle dans l'étiologie de divers troubles neuropsychiatriques comme la schizophrénie, la maladie de Parkinson ou encore certains comportements agressifs. Par ailleurs, Beck *et al.* (1998) rapportent trois cas d'hospitalisation survenus en 1973, de toxicomanes ayant consommé non intentionnellement de la PEA en lieu et place d'amphétamines. Les effets indésirables rapportés sont les suivants : anxiété, tachycardie, nausées et vomissements.

- **β -alanine**

Le seul effet indésirable connu est l'apparition de paresthésies, observées pour des doses égales ou supérieures à 8 g/j (Harris *et al.* 2006). Les paresthésies sont directement corrélées aux taux plasmatiques de β -alanine et semblent dues à un effet direct de la β -alanine sur les récepteurs

sensoriels périphériques (Artioli *et al.* 2010; Décombaz *et al.* 2012). Généralement, une réduction des doses ou l'utilisation de formes retard permet de les supprimer et elles disparaissent dans les 60 à 90 minutes après la prise (Stellingwerff *et al.* 2012).

- **2,4-DNP**

Des troubles du comportement tels qu'une confusion ou une agitation, ainsi que des convulsions et des névrites périphériques ont été rapportés à la suite de la prise de 2,4-DNP (Grundlingh *et al.* 2011). Le mécanisme d'action mis en jeu dans la manifestation de ces effets indésirables reste inconnu.

4.4.3 Effets hépatiques

- **Garcinia cambogia**

Il a été rapporté en 2015 le cas d'une femme de 42 ans, obèse, aux antécédents d'hypertension, d'insuffisance rénale de niveau 5, d'hémochromatose et de diabète de type 2, ayant développé une hépatite aiguë (avec élévation des transaminases, de la phosphatase alcaline, de la bilirubine et de la ferritine) alors qu'elle consommait depuis 3 jours un médicament contenant de l'hydrocodone (7,5 mg) et du paracétamol (325 mg), à raison d'une prise toutes les 4 à 6 heures pour des douleurs lombaires et depuis une semaine un produit contenant du *Garcinia cambogia* (sans précision de posologie). Après hospitalisation, la consommation des deux produits a été arrêtée et il a été administré à la patiente de l'acétylcystéine. Ses transaminases et son INR (*International Normalized Ratio*) ont augmenté le deuxième jour avant de se normaliser sous traitement symptomatique. Elle a pu sortir le quatrième jour. Les auteurs ont conclu au rôle « très vraisemblable » du produit contenant *Garcinia cambogia*, dans un contexte d'inflammation hépatique pré-existante et de consommation de paracétamol (Melendez-Rosado *et al.* 2015).

Corey *et al.* (2016) ont décrit le cas d'une femme de 52 ans, sans antécédents hépatiques, orientée vers un service d'hépatologie à la suite d'un bilan hépatique anormal. En dépit de sérologies négatives (incluant l'hépatite E), sans auto-anticorps détectables et sans signe échographique de lithiase biliaire, elle présentait une élévation importante des transaminases, de la phosphatase alcaline, de la bilirubinémie, une thrombopénie et une augmentation de l'INR. Une biopsie a été pratiquée et a mis en évidence une hépatite aiguë sévère. Après aggravation et apparition d'une encéphalopathie hépatique, une transplantation hépatique a été réalisée. Le seul produit d'introduction récente (environ 25 jours) chez cette patiente était un complément alimentaire composé probablement exclusivement d'un extrait de *Garcinia cambogia*. Elle utilisait par ailleurs depuis plus d'un an une crème topique estroprogestative, de la mélatonine, de la dicyclomine et une huile antifongique pour une onychomycose.

D'un point de vue pharmacologique, les publications concernant *Garcinia cambogia* sont assez contradictoires, mentionnant aussi bien des effets hépatoprotecteurs et anti-inflammatoires (Semwal *et al.* 2015) que pro-inflammatoires et inducteurs de fibroses hépatique (Kim *et al.* 2013). Ces derniers résultats ont été contestés et, selon Clouatre et Preuss (2013), la discordance de ces résultats est liée à l'importance du sel utilisé et du degré de lactonisation de l'acide hydroxycitrique, qui est la molécule suspectée d'être la principale responsable de la toxicité de *Garcinia cambogia*.

- **Protéines, acides aminés et créatine**

Un cas d'hépatite a été rapporté chez un adolescent de 17 ans, trois mois après avoir débuté la consommation de trois produits destinés aux sportifs recherchant un développement musculaire (Avelar-Escobar *et al.* 2012). Ces produits contenaient de la créatine, des acides aminés et de la

L-carnitine avec des protéines de lactosérum. Les étiologies recherchées pendant son hospitalisation ont permis d'éliminer une cause virale, une hépatite auto-immune, une intoxication alcoolique ou contamination accidentelle par transfusion ou utilisation de drogues en injection intraveineuse. La cause toxique était la plus probable. Le patient a reçu un traitement et s'est totalement rétabli un mois après. Les auteurs ont conclu à une imputabilité vraisemblable des produits pour sportifs. Néanmoins, il est impossible d'identifier la substance à l'origine de l'hépatotoxicité.

Un cas similaire a été rapporté chez un homme de 27 ans ayant consommé de la créatine huit à neuf mois avant l'apparition d'un ictère, ainsi que des protéines de lactosérum quatre semaines avant le développement des symptômes (Whitt *et al.* 2008). Le mécanisme d'action mis en jeu dans la manifestation de ces effets indésirables reste inconnu.

- **DMAA**

Foley *et al.* (2014) rapportent sept cas d'atteintes hépatiques survenues chez des consommateurs de produits contenant de la DMAA, trois femmes âgées de 24, 28 et 45 ans et quatre hommes âgés de 19, 23 et 28 ans. Dans deux cas, les patients ont dû recevoir une transplantation hépatique. Les autres ont connu une évolution favorable à l'arrêt des produits. Pour ces sept cas, la cause toxique était la plus probable, les autres étiologies (virale, auto-immune...) ayant été écartées. Dans un des cas spontanément résolutifs, le patient consommait également des compléments alimentaires contenant des protéines et de la créatine. Le mécanisme d'action mis en jeu dans la manifestation de ces effets indésirables reste inconnu.

- **Stéroïdes anabolisants androgènes**

Les stéroïdes anabolisants androgènes peuvent provoquer une hépatotoxicité, notamment des adénomes hépatiques et des carcinomes hépatocellulaires (Dhar *et al.* 2005). Cependant, la fréquence des atteintes hépatiques induites par les stéroïdes anabolisants androgènes est probablement surestimée du fait que l'augmentation des transaminases peut aussi être due à une rhabdomyolyse résultant d'une activité physique intense (Pope *et al.* 2014).

- **Sibutramine**

Un seul cas d'hépatotoxicité avec de la sibutramine a été rapporté dans la littérature. Une femme de 47 ans a présenté une fibrose hépatique deux semaines après avoir commencé un traitement par sibutramine. La biopsie hépatique était compatible avec une cause toxique et les examens complémentaires excluaient les autres étiologies possibles. La patiente s'est rétablie après l'arrêt de la sibutramine (Florentin *et al.* 2008). Le mécanisme d'action mis en jeu dans la manifestation de cet effet indésirable reste inconnu.

4.4.4 Effets rénaux

- **Créatine**

Koshy *et al.* (1999) ont rapporté le cas d'un homme de 20 ans, sans antécédent particulier, ayant consommé de la créatine à raison de 20 g/j répartis en quatre prises. Quatre semaines plus tard, le patient a présenté une douleur des flancs, ainsi que des nausées et vomissements évoluant depuis quatre jours. Il n'a pas pris d'autres produits (médicaments ou autres compléments alimentaires). La créatine a été arrêtée. A l'examen, la pression artérielle a été mesurée à 140/90 mmHg et le patient présentait une déshydratation ainsi qu'une douleur abdominale diffuse. Sa concentration sérique de créatinine était de 1,4 mg/dL soit 124 µmol/L. L'antistreptolysine O, les anticorps antinucléaires, le complément et les fractions C3 et C4 ont été jugés normaux. Les

analyses urinaires révélaiient une protéinurie. Le patient a été hospitalisé et traité par des analgésiques. Pendant son hospitalisation, la pression artérielle et la concentration sérique de créatinine se sont élevées respectivement à 160/100 mmHg et 2,3 mg/dL (203 µmol/L). La biopsie rénale a mis en évidence une néphrite interstitielle. Le patient s'est rétabli dans un délai non précisé.

De nombreuses études ne montrent aucune atteinte rénale après la prise de créatine. Toutefois, ces études ont été menées sur de faibles effectifs ou sur de courtes durées, ce qui ne permet pas d'exclure la possibilité d'effets à long terme de la créatine.

L'ingestion de créatine provoque vraisemblablement une augmentation de créatinine sérique puisque la créatine est spontanément et irréversiblement convertie en créatinine. Par conséquent, le diagnostic faussement positif d'une insuffisance rénale peut être posé chez un individu consommant de la créatine lorsque seuls les dosages sanguins sont pris en considération (Lugaresi *et al.* 2013).

L'état actuel des connaissances ne permet pas d'affirmer que la créatine exerce un effet délétère sur le rein à long terme. Néanmoins, plusieurs cas d'aggravation de pathologies rénales ont été décrits dans la littérature et attribués à la prise de créatine (Pritchard et Kalra 1998).

- **Garcinia cambogia**

Li et Bordelon (2011) ont rapporté le cas d'une femme obèse de 38 ans s'étant présentée aux urgences avec des douleurs abdominales, nausées et vomissements apparus trois jours auparavant, consommant occasionnellement un antalgique à base d'hydrocodone et de paracétamol et ayant commencé quelques jours auparavant la prise de ranitidine. Sa tension et sa créatininémie étaient élevées et la fraction d'excrétion du sodium supérieure à 4. La recherche d'auto-anticorps était négative, l'électrophorèse des protéines sériques, le dosage des fractions du complément C3 et C4, ainsi qu'une échographie de l'artère rénale étaient normaux. Sur interrogatoire, la patiente a admis consommer un complément alimentaire à base d'acide hydroxycitrique (500 mg/jour, cinq jours par semaine depuis 1 an). Le complément alimentaire a été arrêté et, à cause d'une élévation supplémentaire de la créatininémie, une hémodialyse a été instaurée. La patiente est sortie 7 jours après de l'hôpital, sa fonction rénale s'étant normalisée. Les auteurs ont retenu le complément alimentaire comme responsable le plus probable de la néphropathie, le type d'évènement indésirable ne correspondant pas aux effets indésirables connus de l'antalgique et la prise de ranitidine ayant commencé après le début des symptômes. Le mécanisme d'action mis en jeu dans la manifestation de ces effets indésirables reste inconnu.

- **2,4-DNP**

Des nécroses tubulaires en lien avec la prise de 2,4-DNP ont été rapportées (Grundlingh *et al.* 2011). Le mécanisme d'action mis en jeu dans la manifestation de ces effets indésirables reste inconnu.

4.4.5 Effets cutanés

- **Sibutramine**

Des atteintes cutanées telles que des urticaires, pétéchies et éruptions cutanées modérées ont été décrites chez des sujets ayant consommé de la sibutramine. Une femme de 24 ans a présenté une vascularite nécrosante après trois mois de traitement par sibutramine à la dose de 10 mg/j. Elle s'est rétablie à l'arrêt du produit mais a présenté à nouveau cet effet indésirable après avoir repris de la sibutramine. La seconde vascularite a également régressé à l'arrêt du traitement (Ha *et al.* 2011).

Une femme de 19 ans a présenté une dermatose bulleuse au troisième jour de prise de sibutramine. La patiente ne prenait pas d'autres produits et s'est rétablie sous prednisolone (Goh *et al.* 2003).

Le mécanisme d'action mis en jeu dans la manifestation de ces effets indésirables reste inconnu.

- **Théobromine**

Tognetti *et al.* (2011) rapportent le cas d'une femme de 34 ans présentant une éruption à type d'érythème polymorphe, développée après 12 jours de consommation d'une teinture de piloselle et d'une préparation à visée amincissante et thermogène, composée de chlorazépate dipotassique, de théobromine, de chlorhydrate de pseudoéphédrine et d'acide déhydrocholique. Les auteurs estiment que le chlorazépate dipotassique et la théobromine sont les deux composés les plus susceptibles d'être responsables du déclenchement de la réaction éruptive. Le mécanisme d'action mis en jeu dans la manifestation de cet effet indésirable reste inconnu.

- **2,4-DNP**

Des cas d'urticaires, d'angio-œdèmes et de dermatites exfoliatives sévères ont été rapportés après la consommation de 2,4-DNP (Grundlingh *et al.* 2011). Le mécanisme d'action mis en jeu dans la manifestation de ces effets indésirables reste inconnu.

4.4.6 Autres effets

- **Créatine**

Dans la littérature, il est rapporté – de façon controversée – un lien entre la prise de créatine et l'apparition de crampes musculaires. Ces effets, qui peuvent survenir spontanément lors d'une activité physique, peuvent aussi être dus à l'augmentation de la charge osmotique intracellulaire induite par la créatine et être exacerbés par une déshydratation (Dhar *et al.* 2005; Williams et David Branch 1998).

Dans un rapport sur l'évaluation des risques présentés par la créatine pour le consommateur, l'hypothèse émise était que l'ingestion chronique de créatine associée à une diminution de l'excrétion rénale ayant lieu lors d'entraînements sportifs pouvait conduire à la conversion de la créatine en méthylamine, elle-même convertie en formaldéhyde, qui sont deux substances toxiques (Afssa 2001). Poortmans *et al.* (2005) ont confirmé cette hypothèse en récoltant les urines de sportifs sains avant et après la consommation de 21 g/j de créatine pendant 14 jours. Ils ont mis en évidence une augmentation significative des concentrations urinaires de méthylamine ($6,41 \pm 1,45$ mg/j) et de formaldéhyde ($290,4 \pm 66,3$ µg/j) après consommation de créatine. L'excrétion urinaire de méthylamine chez ces sujets est inférieure à la valeur moyenne de méthylamine urinaire (11 mg/j) mesurée par Mitchell et Zhang (2001) chez des adultes sains. Ces résultats sont toutefois difficiles à interpréter.

Un cas de crise d'asthme trente minutes après un entraînement intense et la prise de créatine a été rapporté chez un homme de 43 ans (Roukens *et al.* 2013). Le patient avait pour antécédent un asthme allergique, nécessitant occasionnellement un traitement par salbutamol. A son arrivée à l'hôpital, il était inconscient et en arrêt respiratoire. Il présentait une éruption cutanée sur l'ensemble du corps. Les analyses sanguines réalisées ont mis en évidence une acidose métabolique. Malgré le traitement mis en place, le patient a évolué vers un état de mort cérébrale. L'autopsie a révélé un œdème pulmonaire sévère, avec un infiltrat éosinophile et neutrophile dans le tissu alvéolaire, cohérent avec un asthme allergique mortel. Il s'agit du seul cas d'asthme survenu après la prise de créatine rapporté dans la littérature. L'effort est cependant susceptible

d'entraîner le décès par crise d'asthme grave chez les sportifs, indépendamment de la consommation de créatine.

- **Stéroïdes anabolisants androgènes**

Les stéroïdes anabolisants androgènes sont responsables de l'apparition d'une acné diffuse, notamment au niveau du dos et de la poitrine, chez les consommateurs de ce type de produits (Hatton *et al.* 2014). De plus, ils provoquent différents effets indésirables selon le sexe. Chez l'homme, ils peuvent être responsables de l'apparition d'une gynécomastie, d'une hypertrophie des gonades ou encore d'une infertilité. Ces substances exposent également au risque de pathologies de la prostate. En effet, l'augmentation de dihydrotestostérone par les prohormones induit une augmentation de la concentration circulante des estrogènes (par aromatisation de la testostérone en estrone et estradiol), ce qui se traduit par un risque élevé d'hypertrophie bénigne ou de cancer de la prostate (Castell *et al.* 2009). Chez la femme ils peuvent entraîner une masculinisation, un hirsutisme ou une aménorrhée (Basaria 2010; Dhar *et al.* 2005).

Les stéroïdes anabolisants ou précurseurs peuvent également fermer prématurément les cartilages de conjugaison par une augmentation de l'activité des ostéoblastes, avec arrêt de la croissance staturale (Leder *et al.* 2000).

4.4.7 Conclusions relatives à l'analyse des effets indésirables rapportés dans la littérature

Plusieurs effets indésirables sont rapportés dans la littérature chez l'Homme et sont associés à des substances susceptibles d'être présentes dans les compléments alimentaires destinés aux sportifs visant le développement musculaire ou la diminution de la masse grasse (Tableau 2 et Tableau 3). Les informations disponibles ne sont pas toujours suffisantes pour établir avec certitude un lien de causalité entre la prise d'une substance et l'apparition d'un symptôme. Par ailleurs, l'absence de données dans la littérature sur les éventuels effets indésirables d'une substance chez l'Homme ne garantit pas son innocuité.

Les principales substances présentées comme ayant des effets sur le développement de la masse musculaire ou la fonte de la masse grasse présentent des effets indésirables parfois graves, principalement cardiovasculaires, neuropsychiatriques, hépatiques et rénaux. Ces substances sont cependant très souvent associées dans un même complément alimentaire ou associées par les consommateurs eux-mêmes, ce qui rend difficile la détermination des imputabilités respectives. Certaines substances ont des effets potentialisateurs connus lorsqu'elles sont associées (synéphrine et caféine par exemple) mais il est fort probable que les interactions entre substances soient encore plus complexes, expliquant certains des effets indésirables observés.

Tableau 2 : Effets indésirables rapportés dans la littérature chez l'Homme et susceptibles d'être liés à des substances contenues dans des compléments alimentaires destinés aux sportifs visant le développement musculaire

Types d'effets Substances	Effets indésirables cardiovasculaires	Effets indésirables neuropsychiatriques	Effets indésirables hépatiques	Effets indésirables rénaux	Effets indésirables cutanés	Autres effets indésirables
protéines de lactosérum			hépatite (suite à la consommation d'un produit contenant des protéines de lactosérum et de la L-carnitine, d'un produit contenant de la créatine et d'un produit contenant des acides aminés), ictère (suite à la consommation de protéines de lactosérum et de créatine)			
caséine						
acides aminés branchés (BCAA)			hépatite (suite à la consommation d'un produit contenant des protéines de lactosérum et de la L-carnitine, d'un produit contenant de la créatine et d'un produit contenant des acides aminés)			
glutamine			hépatite (suite à la consommation d'un produit contenant des protéines de lactosérum et de la L-carnitine, d'un produit contenant de la créatine et d'un produit contenant des acides aminés)			
β -hydroxy- β -méthylbutyrate (HMB)						
α -cétoisocaproate						

Types d'effets Substances	Effets indésirables cardiovasculaires	Effets indésirables neuropsychiatriques	Effets indésirables hépatiques	Effets indésirables rénaux	Effets indésirables cutanés	Autres effets indésirables
L-tyrosine			hépatite (suite à la consommation d'un produit contenant des protéines de lactosérum et de la L-carnitine, d'un produit contenant de la créatine et d'un produit contenant des acides aminés)			
β-alanine		paresthésies	hépatite (suite à la consommation d'un produit contenant des protéines de lactosérum et de la L-carnitine, d'un produit contenant de la créatine et d'un produit contenant des acides aminés)			
L-arginine			hépatite (suite à la consommation d'un produit contenant des protéines de lactosérum et de la L-carnitine, d'un produit contenant de la créatine et d'un produit contenant des acides aminés)			

Types d'effets Substances	Effets indésirables cardiovasculaires	Effets indésirables neuropsychiatriques	Effets indésirables hépatiques	Effets indésirables rénaux	Effets indésirables cutanés	Autres effets indésirables
créatine			hépatite (suite à la consommation d'un produit contenant des protéines de lactosérum et de la L-carnitine, d'un produit contenant de la créatine et d'un produit contenant des acides aminés), ictère (suite à la consommation de protéines de lactosérum et de créatine)	néphrite interstitielle (suite à la consommation de 20 g/j pendant 4 semaines)		crampes musculaires, asthme allergique mortel
extraits de <i>Tribulus terrestris</i>						
extraits de plantes du genre <i>Smilax</i>						
vanadium						
chrome (picolinate)						
stéroïdes anabolisants et précurseurs	coronaropathies, cardiomyopathies, athérosclérose, athérombose	troubles cognitifs, irritabilité, agressivité, tendances suicidaires	augmentation des transaminases, adénomes hépatiques, carcinomes hépato-cellulaires			acné diffuse, gynécomastie, hypertrophie des gonades, infertilité, hypertrophie de la prostate, masculinisation, hirsutisme, aménorrhée, arrêt de la croissance
clenbutérol	tachycardies, hypokaliémies, ischémies myocardiques, palpitations	agitation, anxiété				

Tableau 3 : Effets indésirables rapportés dans la littérature chez l'Homme et susceptibles d'être liés à des substances contenues dans des compléments alimentaires destinés aux sportifs visant la diminution de la masse grasse

Types d'effets Substances	Effets indésirables cardiovasculaires	Effets indésirables neuropsychiatriques	Effets indésirables hépatiques	Effets indésirables rénaux	Effets indésirables cutanés	Autres effets indésirables
L-carnitine			hépatite (suite à la consommation d'un produit contenant des protéines de lactosérum et de la L-carnitine, d'un produit contenant de la créatine et d'un produit contenant des acides aminés)			
choline						
2-phényléthylamine (PEA)		schizophrénie, maladie de Parkinson, comportements agressifs, syndrome anxieux				
caféine	arythmies	convulsions, dépendance, nervosité, irritabilité, anxiété (à partir de 400 voire 300 mg), crises de panique, hallucinations (à partir de 300 mg/j)				
théobromine					éruption à type d'érythème polymorphe	
évodiamine	actions inotropes et chronotropes positives et vasodilatatrices (risques d'hypotension)					

Types d'effets Substances	Effets indésirables cardiovasculaires	Effets indésirables neuropsychiatriques	Effets indésirables hépatiques	Effets indésirables rénaux	Effets indésirables cutanés	Autres effets indésirables
cétone de framboise						
<i>Cissus quadrangularis</i>						
<i>Coleus forskohlii</i>						
<i>Garcinia cambogia</i>			hépatites aiguës	néphropathie (suite à la consommation de 500 mg/j d'acide hydroxycitrique, 5 jours par semaine pendant 1 an)		
<i>Magnolia officinalis</i>						
alcaloïdes d'éphédras et amphétamines	IDM ¹ , arythmies, AVC ² ischémiques ou hémorragiques	convulsions, dépendance				
sibutramine	augmentation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque		fibrose hépatique		urticaires, éruptions cutanées modérées, vascularite nécrosante (suite à la consommation de 10 mg/j), dermatose bulleuse	
1,3- diméthylamylamine (DMAA)	infarctus du myocarde, arythmies, cardiomyopathies		hépatites			

Types d'effets Substances	Effets indésirables cardiovasculaires	Effets indésirables neuropsychiatriques	Effets indésirables hépatiques	Effets indésirables rénaux	Effets indésirables cutanés	Autres effets indésirables
2,4-dinitrophénol (2,4-DNP)	hyperthermie, tachycardie, hypersudation, hyperkaliémie et décès (à partir de 300 mg/j pendant 6 semaines ou 2,3 g en une prise)	troubles du comportement (confusion, agitation), convulsions, névrites périphériques		nécroses tubulaires	urticaires, angio- œdèmes, dermatites exfoliatrices sévères	
association caféine- éphédrine	AVC ² (prise de 40 à 60 mg/j d'éphédrine et de 400 à 600 mg/j de caféine pendant 6 semaines)					
association caféine- DMAA	hémorragie cérébrale (prise de 150 mg de caféine et de 556 mg de DMAA)					
association caféine- synéphrine	AVC ²					

¹IDM : infarctus du myocarde²AVC : accident vasculaire cérébral

4.4.8 Données de toxicologie

Certaines substances n'ont pas fait l'objet d'études spécifiques chez l'Homme ou ne sont pas associées à des effets indésirables susceptibles d'être liés à leur consommation d'après les données disponibles dans la littérature. Néanmoins, il existe quelques données issues d'études chez l'animal. Ces données ont permis de fixer des doses en-dessous desquelles les substances ne sont pas censées provoquer d'effets indésirables.

- **Créatine**

L'EFSA (2004) estime qu'une dose inférieure à 3 g/j de créatine n'entraîne pas d'effet indésirable.

- **Chrome**

L'EFSA (2014a, 2014b) n'a pas fixé de limite supérieure de sécurité pour le chrome étant donné le peu d'études rapportant des effets indésirables chez l'animal ou l'homme, mais considère qu'il n'y a pas de risque pour la santé en dessous de la dose de 300 µg/kg p.c./j, dérivée de la plus petite NOAEL (*No observed adverse effect level*) issue d'une étude de toxicité chronique chez le rat.

- **Choline**

Il n'y a pas de limite de sécurité établie pour la choline en Europe. Cependant, l'Organisation de Coopération et de Développement Economiques (OCDE) a fixé une limite à 3500 mg/j pour les adultes (EFSA 2011a).

- **Vanadium**

Une limite de sécurité de 100 µg/j a été proposée pour le vanadium pour la population générale (Arnaud 2001). L'EFSA estime que l'exposition de forts consommateurs adultes de compléments alimentaires contenant du vanadium pourrait atteindre 3 µg/kg p.c./j, soit une dose supérieure à la limite de sécurité (EFSA 2008).

Par ailleurs, des atteintes rénales ont été observées chez le rat exposé au vanadium mais aucune NOAEL n'a pu être dérivée parmi les études disponibles (EFSA 2008). De La Torre *et al.* (1999) ont montré que la néphrotoxicité induite par le vanadium était plus marquée chez le rat adulte que chez le jeune rat, suggérant ainsi une toxicité dépendant de l'âge.

- **Caféine**

La caféine a une action diurétique. La consommation de caféine augmente l'excrétion urinaire de calcium, magnésium, potassium, sodium et chlore. L'effet diurétique est diminué chez les consommateurs réguliers de caféine. L'adénosine ayant un effet protecteur rénal, son antagonisme par la caféine a conduit à suspecter une toxicité rénale de cette dernière. Une étude réalisée *in vivo* chez des rats obèses et diabétiques a montré une augmentation de la protéinurie, des résistances intra-rénales et une accélération de la dégradation de la fonction rénale avec l'administration de caféine (Anses 2013a).

L'EFSA a estimé qu'en-dessous de 400 mg/j, la caféine ne présente pas d'effet indésirable dans la population générale (EFSA 2015). De même, l'Anses estime qu'en-dessous de 400 mg/j, chez les adultes, la caféine ne présente pas de toxicité générale ni d'effets indésirables cardiovasculaires, sur la santé osseuse ou le bilan calcique (pour un apport en calcium supérieur à 800 mg/j), de modifications du comportement, d'incidence de cancer et d'effets sur la fertilité masculine. Cependant, la caféine provoque une augmentation de l'anxiété à partir de 210 mg/j (Anses 2013a).

- **Théobromine**

Chez le rat, l'administration orale de 150 mg/j de théobromine pendant sept semaines induit une toxicité testiculaire, avec nécrose des cellules spermatogènes (Gans 1984). Administrée à la dose de 6 mg/j dans l'alimentation chez des souris durant la gestation et la période de lactation, elle induit une diminution significative du poids des embryons et une baisse de l'activité angiogénique de leurs tissus (Chorostowska-Wynimko *et al.* 2004).

- **Coleus forskohlii**

Virgona *et al.* (2013) ont montré une hépatotoxicité dose-dépendante de *Coleus forskohlii* dans une étude menée chez des souris supplémentée à 0,005 %, 0,05 %, 0,5 % et 5 % d'extraits de *Coleus forskohlii* contenant 10 % de forskoline. En effet, le poids relatif du foie et les enzymes hépatiques (ASAT, ALAT et PAL) étaient significativement augmentés par rapport au groupe témoin chez les souris nourries à 0,5 % et 5 % d'extraits de *Coleus forskohlii* pendant une semaine. Les observations histologiques ont révélé une nécrose, une hypertrophie des hépatocytes et une stéatose hépatique. Ces différents effets n'ont en revanche pas été observés avec de la forskoline pure. Les données de toxicologie sur la forskoline sont rares. La dose létale médiane orale (DL50) est de 2 g/kg (Huerta *et al.* 2010).

- **Cissus quadrangularis**

Une étude portant sur la toxicité subchronique d'un extrait de *Cissus quadrangularis*, administré par gavage chez le rat, a permis de déterminer une NOAEL de 2500 mg/kg p.c./j (Kothari *et al.* 2011).

- **Carnitine**

L'EFSA n'a pas établi de limite de sécurité pour la carnitine (EFSA 2003).

- **PEA**

Rauscher-Gabernig *et al.* (2010) ont estimé qu'une dose de PEA inférieure à 5 mg en administration unique ne provoquait pas d'effet indésirable chez une personne en bonne santé.

- **Cétone de framboise**

Une NOAEL de 70 mg/kg p.c./j a été proposée sur la base d'anomalies hépatiques (augmentation significative du poids du foie et des enzymes hépatiques) observées chez le rat dans une étude subchronique (Bredsdorff *et al.* 2015).

- Les systèmes de recueil de signalements en France et à l'étranger ont enregistré plusieurs cas d'effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires destinés aux sportifs visant le développement musculaire ou la diminution de la masse grasse. Ces effets indésirables sont d'ordre cardiovasculaire, neuropsychiatrique, hépatique, rénal ou cutané. Ces mêmes types d'effets indésirables sont rapportés dans la littérature.
- Dans les cas où les produits contiennent plusieurs substances, il est impossible d'établir un lien de causalité entre une substance donnée et l'apparition de l'effet indésirable rapporté en l'absence de données sur les interactions entre ces substances.

5 Populations exposées

5.1 Identification des consommateurs de compléments alimentaires visant le développement musculaire ou la diminution de la masse grasse

Les raisons pour lesquelles les compléments alimentaires sont utilisés par les sportifs sont variables : prévenir ou corriger un déficit nutritionnel « perçu » (sans nécessairement disposer de preuves biologiques), réaliser un apport en macro- ou micronutriments sous une forme plus simple d'emploi que des aliments naturels, améliorer les performances physiques ou optimiser les effets de l'entraînement ou encore pour adopter le comportement de la majorité des athlètes de haut niveau vis-à-vis des compléments alimentaires (Maughan *et al.* 2007). De plus, les sportifs peuvent consommer des compléments alimentaires destinés à diminuer la masse grasse lorsqu'ils recherchent une perte de poids, associée ou non à une pratique alimentaire d'amaigrissement qui présente en elle-même un risque pour la santé (Anses 2010).

5.1.1 Prévalence de consommation et disciplines

Il est très difficile d'évaluer la prévalence de consommation de compléments alimentaires lors de l'entraînement physique ou de la pratique sportive. Cette difficulté tient à une grande hétérogénéité du niveau des pratiquants, des objectifs physiologiques qu'ils se fixent et de leur démarche individuelle pour les atteindre. Le niveau de consommation de compléments alimentaires est très probablement variable selon les disciplines.

Il semble cependant exister une culture de la consommation de compléments alimentaires en fonction des disciplines sportives, mais les données d'enquêtes sur de grandes cohortes de sportifs manquent. Toutefois, la consommation d'aides nutritionnelles dans les disciplines de force/puissance nécessitant le développement de la masse musculaire paraît être plus courante. Les contrôles effectués dans le cadre de la lutte contre le dopage sont plus souvent positifs aux stéroïdes anabolisants androgènes dans les disciplines suivantes : culturisme, force athlétique, haltérophilie, boxe et kickboxing (Pope *et al.* 2014).

Les disciplines d'athlétisme ont été bien étudiées et la prévalence de consommation de compléments alimentaires a été évaluée à 45 % dans les disciplines de force au cours des jeux olympiques d'Athènes en 2004 (Tsitsimpikou *et al.* 2009). Une enquête sur la prévalence de consommation de compléments alimentaires chez les athlètes de haut niveau entre 2005 et 2007 évaluait à 76 % cette consommation dans les épreuves de sprint et à 91 % dans les épreuves d'endurance (Maughan *et al.* 2007).

Une enquête menée auprès de militaires français déployés en Afghanistan entre avril et septembre 2012 a permis de récolter 1391 questionnaires exploitables. La prévalence de consommation de compléments alimentaires jugés nécessaires pour la préparation physique atteignait 20 % (Dubecq *et al.* 2014).

5.1.2 Profil des consommateurs

Chez les athlètes de haut niveau, la prévalence de consommation de compléments alimentaires est plus faible chez les athlètes de moins de 18 ans – comprise entre 2 et 47 % – que chez les

athlètes plus âgés – de 41 à 99 % (Erdman *et al.* 2007). Par ailleurs, l'utilisation de substances destinées à augmenter la masse musculaire s'est étendue ces dernières années aux non-sportifs ou sportifs de tous niveaux, notamment chez les adolescents (Darvishi *et al.* 2013; Eisenberg *et al.* 2012). Cette consommation concerne environ 25 % des adolescents inscrits en clubs de sport (Šterlinko Grm *et al.* 2012).

5.2 Identification de populations sensibles

Certaines populations sont plus à risque de présenter un effet indésirable à la suite de la consommation de compléments alimentaires destinés aux sportifs visant le développement musculaire ou la diminution de la masse grasse, quelles que soient les substances qu'ils contiennent (interdites ou non).

5.2.1 Enfants et adolescents

- **Stéroïdes anabolisants androgènes**

Les enfants et adolescents constituent une population à risque avec ce type de produits puisque les stéroïdes anabolisants androgènes peuvent entraîner un arrêt de la croissance ainsi qu'une infertilité (Dhar *et al.* 2005; Leder *et al.* 2000).

- **Caféine**

Les enfants et adolescents constituent une population moins exposée à la caféine que la population adulte, ce qui accroît leur sensibilité à ses effets. Ils présentent un risque accru de survenue d'effets indésirables par rapport à l'adulte, pour une même quantité de caféine ingérée. La consommation de caféine chez les enfants et adolescents est de nature à entraîner des troubles du sommeil, entraînant une fatigue et une somnolence diurne, alors même que l'activité physique devrait avoir pour effet d'améliorer la qualité du sommeil (Anses 2016). Par ailleurs, un sommeil de mauvaise qualité affecte les capacités cognitives et les performances scolaires. Une dette chronique de sommeil a pu être associée à la survenue de pathologies somatiques (hypertension, maladies cardiovasculaires, diabète, obésité) et de troubles psychiatriques (anxiété, dépression). Une dette de sommeil, ainsi que la précocité de la consommation de substances psychoactives comme la caféine peut favoriser l'évolution vers une conduite addictive (Anses 2013a).

Dans son avis de 2015, l'EFSA a considéré qu'une consommation de 3 mg/kg p.c./j n'entraînait pas d'effets indésirables chez les enfants et adolescents (EFSA 2015). Néanmoins, l'Anses (2013a) estime que les compléments alimentaires contenant de la caféine sont à éviter chez les enfants et adolescents, considérant que cette substance provoque une augmentation de l'anxiété à partir de 2,5 mg/kg p.c./j et que le développement d'une tolérance et d'un syndrome de sevrage apparaît dès la dose de 1 mg/kg p.c./j dans cette population.

5.2.2 Femmes enceintes ou allaitantes

- **Ephédrine**

L'éphédrine passe à travers la barrière placentaire et dans le lait maternel (Andraws *et al.* 2005). Il est donc recommandé aux femmes enceintes ou allaitantes de ne pas consommer de compléments alimentaires contenant de l'éphédrine ou ses dérivés.

- **Caféine**

La consommation de caféine doit être limitée chez les femmes enceintes ou allaitantes. Cette recommandation repose notamment sur la possibilité d'un risque de retard de croissance intra-utérin lié à la consommation de caféine pendant la grossesse (Anses 2013a).

- **Garcinia cambogia**

Le *PDR for nutritional supplements* déconseille l'emploi d'acide (-)-hydroxycitrique aux femmes enceintes (Hendler et Rorvik 2008).

- **Coleus forskohlii**

L'usage traditionnel de *Coleus forskohlii* comme abortif et une étude chez le rat qui montre un effet anti-implantatoire amènent à déconseiller la consommation de cette plante chez les femmes enceintes ou désirant l'être (Almeida et Lemonica 2000). Par ailleurs, la forskoline a retardé la progression méiotique normale des ovocytes humains dans un test de fertilité *in vitro* (Shu *et al.* 2008).

5.2.3 Personnes atteintes de pathologies

5.2.3.1 Troubles neuropsychiatriques

- **Caféine**

Certaines études mentionnent le fait que la caféine peut, à des doses supérieures à 400 mg/kg, abaisser le seuil épiléptogène chez le rat et également abaisser l'efficacité des traitements antiépileptiques même à des doses inférieures (Chrościńska-Krawczyk *et al.* 2011). L'activité pro-convulsivante des méthylxanthines comme la caféine pourrait s'expliquer par leur action antagoniste de l'adénosine, laquelle exerce un effet anticonvulsivant au niveau cérébral. Les thérapies visant à augmenter les concentrations d'adénosine au niveau cérébral sont efficaces pour diminuer la survenue des crises d'épilepsie tandis que les antagonistes des récepteurs à l'adénosine comme les méthylxanthines augmentent généralement ce risque. Toutefois, le lien entre la consommation de caféine et l'apparition de crise d'épilepsie *de novo* n'est pas clairement établi, de sorte qu'à ce stade, il semble surtout qu'une consommation élevée de caféine augmente le risque de survenue de crise pour des épileptiques connus ou des individus prédisposés (Anses 2013a).

- **Sibutramine**

Des manifestations neuropsychiatriques (délires paranoïdes, crises de panique...) ont été décrites après la prise de sibutramine, résolutive à l'arrêt du produit ou sous traitement antipsychotique. La sibutramine a également été associée à des troubles de la mémoire. Ces effets indésirables sont rares et le plus souvent rapportés chez des patients déjà atteints de troubles psychiatriques (Florentin *et al.* 2008).

- **Garcinia cambogia**

Le *PDR for nutritional supplements* déconseille l'emploi d'acide (-)-hydroxycitrique aux personnes présentant des syndromes de démence dont la maladie d'Alzheimer (en raison d'un risque théorique d'effet sur la formation d'acétylcholine dans le cerveau) et conseille la prudence chez les diabétiques (Hendler et Rorvik 2008).

- **PEA**

D'après Sandler *et al.* (1974), l'administration de 3 mg de PEA à des personnes sujettes à des migraines après la consommation de chocolat, déclenche une migraine chez la moitié des personnes traitées.

5.2.3.2 Antécédents cardiovasculaires

- **Caféine et p-synéprine**

Le risque de survenue d'accidents vasculaires lié à l'association de *p*-synéprine et de caféine est accru chez les patients traités pour une hypertension, une cardiopathie ou une dépression. Cette association induit également un risque potentiel d'hypertension artérielle chez des sujets en surcharge pondérale, avec facteurs de risques cardiovasculaires et pratiquant régulièrement un exercice physique dans le cadre de leur prise en charge thérapeutique (Anses 2014).

- **Sibutramine**

La sibutramine augmente la pression artérielle et la fréquence cardiaque. Lorsqu'elle était autorisée comme médicament, il était recommandé aux patients hypertendus de contrôler régulièrement leur pression artérielle pendant le traitement. Même si elle est désormais interdite à la vente, que ce soit dans les médicaments ou dans les compléments alimentaires, il convient d'alerter les sujets ayant des antécédents cardiovasculaires des risques qu'ils encourent s'ils venaient à s'en procurer de façon illégale (Florentin *et al.* 2008).

- **L-arginine**

La prise d'arginine comme complément alimentaire est contre-indiquée chez les personnes ayant des antécédents d'infarctus du myocarde. En effet, dans une étude prospective, elle a paradoxalement augmenté le risque de décès (Schulman *et al.* 2006). La loi canadienne fait obligation aux fabricants de compléments alimentaires d'indiquer cette précaution sur les emballages de produits contenant de la L-arginine. Par ailleurs, les effets hypotenseurs et vasodilatateurs de l'arginine peuvent s'ajouter à ceux de médicaments antihypertenseurs et vasodilatateurs.

5.2.3.3 Pathologies rénales

- **Protéines et créatine**

La prise de protéines et de créatine paraît aggraver des atteintes de la fonction rénale (Combe et Aparicio 1993; Pritchard et Kalra 1998). En effet, il semble que la consommation excessive de protéines provoque une hypertrophie et une vasodilatation rénales, ainsi qu'une augmentation du taux de filtration glomérulaire conduisant à une baisse de la réabsorption des protéines et donc à une protéinurie. Ce processus est accéléré lorsque d'autres facteurs sont présents, à savoir une pathologie rénale, une néphrectomie ou un diabète (Brenner *et al.* 1982). Chez des sujets sans antécédent d'altération de la fonction rénale, les éventuelles conséquences néfastes pour le rein d'une consommation excessive de protéines alimentaires n'ont pas été démontrées (Antonio *et al.* 2016; Martin *et al.* 2005; Poortmans et Dellalieux 2000). En conséquence, la prise de compléments protéiques ou de créatine est à déconseiller pour des patients atteints de pathologies rénales, de diabète ou ayant subi une néphrectomie (Brenner *et al.* 1982; Martin *et al.* 2005). Chez ces sujets, des analyses urinaires doivent être réalisées régulièrement pour surveiller la protéinurie. Le débit d'excrétion urinaire de l'albumine doit être inférieur à 20 µg/min pour des urines collectées après 20 h d'inactivité physique (Poortmans et Francaux 2000).

5.2.3.4 Pathologies hépatiques

- **Caféine**

Chez les personnes présentant des atteintes hépatiques, la métabolisation de la caféine est ralentie et ses effets indésirables s'en trouvent potentiellement majorés (hypertension, arythmies, troubles psychiatriques, incontinences urinaire et fécale, insuffisance rénale, œsophagite, reflux gastro-œsophagien) (Anses 2013a).

5.2.4 Sujets adultes sensibles aux effets de la caféine

Il existe une variabilité interindividuelle des réponses à la caféine. Cette variabilité est notamment liée au génotype des individus, à leur état physiologique ou pathologique, aux habitudes de consommation de caféine et à des co-expositions telles que le tabagisme ou la prise de médicaments.

Le polymorphisme du gène de l'isozyme 1A2 du cytochrome P450 impliqué dans la métabolisation hépatique de la caféine est une source importante de variation de la pharmacocinétique de la caféine et permet de distinguer les « métaboliseurs rapides » des « métaboliseurs lents ». Ces derniers sont plus nombreux dans la population et plus sensibles aux effets de la caféine. A ce polymorphisme s'ajoute celui des récepteurs à l'adénosine A_{2A} du système nerveux central, qui peut également être à l'origine des différences de sensibilité aux effets de la caféine sur le sommeil et sur l'anxiété (Anses 2013a).

5.3 Identification de situations à risque

- **Association de multiples ingrédients contenus dans les compléments alimentaires**

La consommation de compléments alimentaires destinés à augmenter la masse musculaire ou à réduire la masse grasse expose à un risque d'interactions entre composants pour les raisons suivantes :

- ces compléments alimentaires sont eux-mêmes composés de multiples ingrédients ;
- les utilisateurs de ces compléments alimentaires consomment généralement plusieurs produits de façon concomitante.

Ces interactions peuvent notamment conduire à potentialiser les effets indésirables d'une substance par la présence d'une autre substance (caféine et synéphrine, caféine et éphédrine, caféine et DMAA). Elles sont complexes et mal documentées. Dans l'état actuel des connaissances, les conséquences sur la production endogène d'hormones stéroïdiennes et l'équilibre endocrinien de la consommation de plusieurs prohormones ou composés supposés tels, présents dans certains compléments alimentaires, sont inconnues.

- **Association de compléments alimentaires avec d'autres produits**

L'association de compléments alimentaires destinés aux sportifs visant le développement musculaire avec des analgésiques ou des stimulants risquent de retarder la perception de fatigue. Les entraînements vont alors être plus longs ou plus intenses, ce qui augmente le risque d'apparition de troubles musculo-squelettiques (Pope *et al.* 2014) et de syndrome de surentraînement.

Certains compléments alimentaires consommés de façon concomitante à la prise de médicaments exposent à un risque d'interactions médicamenteuses. En effet, les substances contenues dans ces compléments alimentaires sont susceptibles de majorer ou d'inhiber l'effet des médicaments concernés.

- L'association d'alcaloïdes d'éphédras et de médicaments ayant une action adrénergique, tels que le bupropion ou les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) est à déconseiller. Des cas d'infarctus du myocarde ont été décrits avec cette association (Andraws *et al.* 2005).
- La DMAA est un inhibiteur puissant du cytochrome P450 2D6 (CYP2D6), responsable de la métabolisation de 25 % des médicaments dont de nombreux antagonistes des récepteurs β -adrénergiques et antiarythmiques. Dans le cas où ces médicaments sont administrés, l'inhibition du CYP2D6 peut provoquer une absence d'efficacité médicamenteuse ou, à l'inverse, un surdosage voire une toxicité (Liu et Santillo 2015).
- L'évodiamine, le fruit d'*Evodia*, et un autre de ses alcaloïdes majeurs, la rutaecarpine, ont des effets modulateurs sur des enzymes de métabolisation, en particulier les cytochromes CYP3A4, CYP1A2 et CYP1A1 (Ueng *et al.* 2002; Wen *et al.* 2014; Zhang *et al.* 2016) qui métabolisent de nombreux médicaments.
- Sur des hépatocytes humains *in vitro*, l'honokiol est un inhibiteur des CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 et CYP2C19 (Jeong *et al.* 2013) et le magnolol un inhibiteur des CYP1A et CYP2C (Kim *et al.* 2016), faisant suspecter des interactions pharmacocinétiques entre les extraits de *Magnolia officinalis* et les médicaments métabolisés par ces cytochromes. Homma *et al.* (1993) ont suggéré une interaction entre le magnolol et la prednisolone.
- Une inhibition de la recapture de la sérotonine a été observée *in vitro* dans des cellules corticales de rat exposées à de l'acide hydroxycitrique (Semwal *et al.* 2015). Une interaction peut donc être suspectée entre l'acide hydroxycitrique et un traitement médicamenteux comprenant un inhibiteur de la recapture de la sérotonine.

- La consommation de compléments alimentaires destinés aux sportifs :
 - touche vraisemblablement toutes les disciplines sportives mais semble être plus courante dans les disciplines de force/puissance nécessitant le développement de la masse musculaire ;
 - est de plus en plus fréquente chez les adolescents et sportifs de tous niveaux ;
 - est strictement déconseillée chez les enfants, les adolescents, les femmes enceintes ou allaitantes, les sujets adultes sensibles aux effets de la caféine et les sujets présentant des antécédents cardiovasculaires, une atteinte hépatique ou rénale ;
 - expose à un risque d'interactions entre composants lorsque les compléments alimentaires sont composés de multiples ingrédients ou lorsque les utilisateurs consomment plusieurs compléments alimentaires de façon concomitante.
- Les extraits de plantes sont souvent métabolisés par les mêmes cytochromes P450 que ceux métabolisant les médicaments, exposant à un risque d'interaction pharmacocinétique.
- Certaines substances présentes dans les compléments alimentaires destinés aux sportifs ont les mêmes mécanismes d'action que des médicaments. Si ces deux types de produits sont consommés de façon concomitante, une interaction médicamenteuse est possible.
- Le risque d'apparition de troubles musculo-squelettiques est augmenté lorsque la consommation de compléments alimentaires visant le développement musculaire est associée à la prise d'analgésiques ou de stimulants.
- Des cas d'infarctus du myocarde ont été décrits suite à la consommation d'alcaloïdes d'éphédras associée à la prise de médicaments ayant une action adrénergique (bupropion ou inhibiteurs de la monoamine oxydase).

6 Conclusions du groupe de travail

Le dispositif de nutrivigilance a recueilli quarante-neuf signalements d'effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires destinés aux sportifs, entre 2009 et février 2016. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient d'ordre cardiovasculaire. Parmi les dix-sept cas recevables, huit cas décrivaient des effets indésirables pour lesquels les compléments alimentaires montraient une imputabilité vraisemblable.

Les ingrédients déclarés pour les produits faisant l'objet d'une déclaration sont d'une grande diversité. Certains sont présentés comme augmentant la masse musculaire : protéines de lait, acides aminés à chaîne ramifiée, glutamine, β -hydroxy- β -méthylbutyrate (HMB), α -cétoisocaproate, L-tyrosine, β -alanine, L-arginine, créatine, extraits de plantes (*Tribulus terrestris* et espèces du genre *Smilax*) et minéraux (vanadium et picolinate de chrome). D'autres sont présentés comme diminuant la masse grasse : L-carnitine, choline, 2-phényléthylamine, extraits de *Cissus quadrangularis*, *Coleus forskohlii*, *Garcinia cambogia*, *Magnolia officinalis* et substances extraites de plantes : caféine, théobromine, évodiamine, *p*-synéphrine et cétone de framboise. Seules deux de ces substances (protéines et créatine) bénéficient d'allégations relatives à la masse musculaire ou la capacité physique validées par l'EFSA et autorisées par la Commission Européenne.

Les stéroïdes anabolisants androgènes (androstènedione et androstènediol), le clenbutérol, l'éphédrine, la pseudoéphédrine, la phénylpropanolamine, la sibutramine, la 1,3-diméthylamylamine (DMAA) et le 2,4-dinitrophénol (2,4-DNP) sont interdits dans les compléments alimentaires et leur présence relève d'une fraude. Le développement du commerce *via* Internet augmente le risque d'exposer le consommateur à des substances interdites par la réglementation française.

Les sportifs encourent le risque d'être positifs à des contrôles antidopage à la suite de la consommation de certains compléments alimentaires adultérés.

Certains ingrédients des compléments alimentaires destinés aux sportifs sont décrits dans la littérature scientifique comme causant des effets indésirables parfois graves, principalement cardiovasculaires, neuropsychiatriques, hépatiques et rénaux.

Le risque de présenter un effet indésirable à la suite de la consommation de ce type de produit est d'autant plus élevé que certains consommateurs ont tendance à consommer le produit à des doses supérieures à celles recommandées par le fabricant (risque de surdosage) ou à prendre plusieurs produits de façon concomitante. Certaines substances ont des effets potentialisateurs connus lorsqu'elles sont associées (synéphrine et caféine par exemple). Les extraits de plantes peuvent minimiser ou majorer les effets de médicaments pris de façon concomitante.

Les extraits de plantes utilisés par les sportifs ont été peu étudiés et les données bibliographiques manquent sur le métabolisme de leurs constituants et leur éventuelle toxicité à long terme.

Sur la base de ces observations, le groupe de travail « Nutrivigilance » émet les recommandations suivantes :

- Les compléments alimentaires destinés aux sportifs sont déconseillés chez les sujets présentant des facteurs de risque cardiovasculaire ou souffrant d'une cardiopathie ou d'une altération de la fonction rénale ou hépatique.
- Ils sont déconseillés chez les enfants, les adolescents, les femmes enceintes ou allaitantes.
- Les compléments alimentaires destinés aux sportifs contenant de la caféine sont déconseillés chez les sujets adultes sensibles aux effets de cette substance.

- La consommation concomitante de plusieurs compléments alimentaires ou leur association avec des médicaments est déconseillée.
- La consommation de compléments alimentaires destinés aux sportifs doit être signalée à son médecin et son pharmacien.
- Les sportifs doivent être particulièrement attentifs à la composition des produits consommés et privilégier les produits conformes à la norme AFNOR NF V 94-001 (juillet 2012).
- Les consommateurs et les intermédiaires de vente doivent privilégier les circuits d'approvisionnement les mieux contrôlés par les pouvoirs publics (conformité à la réglementation française, traçabilité, identification du fabricant).
- Des études complémentaires sur le devenir dans l'organisme et la toxicité à long terme des extraits de plantes et de certaines substances présents dans les compléments alimentaires destinés aux sportifs sont nécessaires.
- Une amélioration de la coopération internationale sur la surveillance des effets indésirables associés à la consommation des compléments alimentaires destinés aux sportifs doit être mise en œuvre.

Date de validation du rapport d'expertise collective par le groupe de travail et par le comité d'experts spécialisé : 6 juillet 2016

7 Bibliographie

7.1 Publications

AFNOR (2012) Compléments alimentaires et autres denrées alimentaires destinés aux sportifs : bonnes pratiques de développement et de fabrication visant l'absence de substances dopantes.

Afssa (2001) L'évaluation des risques présentés par la créatine pour le consommateur - Véracité des allégations relatives à la performance sportive ou à l'augmentation de la masse musculaire. Agence française de sécurité sanitaire des aliments, Maisons-Alfort, Fr.

Alasbahi RH et Melzig MF (2010) *Plectranthus barbatus*: A review of phytochemistry, ethnobotanical uses and pharmacology part 1. *Planta Medica* **76**(7), 653-661.

Almeida FCG et Lemonica IP (2000) The toxic effects of *Coleus barbatus* B. on the different periods of pregnancy in rats. *Journal of Ethnopharmacology* **73**(1-2), 53-60.

Andraws R, Chawla P et Brown DL (2005) Cardiovascular effects of Ephedra alkaloids: A comprehensive review. *Progress in Cardiovascular Diseases* **47**(4), 217-225.

Anses (2010) Evaluation des risques liés aux pratiques alimentaires d'amaigrissement. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, Maisons-Alfort, Fr.

Anses (2011) Avis relatif à la construction d'une méthode d'imputabilité des signalements d'effets indésirables de nutriviigilance. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, Maisons-Alfort, Fr.

Anses (2013a) Avis relatif à l'évaluation des risques liés à la consommation de boissons dites "énergisantes". Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, Maisons-Alfort, Fr.

Anses (2013b) Table Ciquil, composition nutritionnelle des aliments. In. ' (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail: Maisons-Alfort, Fr)

Anses (2014) Avis relatif aux risques liés à la présence dans les compléments alimentaires de *p*-synéphrine ou d'ingrédients obtenus à partir de fruits de *Citrus* spp. en contenant. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, Maisons-Alfort, Fr.

Anses (2016) Actualisation des repères du PNNS - Révisions des repères relatifs à l'activité physique et à la sédentarité. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, Maisons-Alfort, Fr.

- Antonio J, Ellerbroek A, Silver T, Vargas L et Peacock C (2016) The effects of a high protein diet on indices of health and body composition - a crossover trial in resistance-trained men. *Journal of the International Society of Sports Nutrition* **13**(1).
- Arnaud J (2001) Minéraux et oligoéléments - autres oligoéléments. In 'Apports nutritionnels conseillés pour la population française (coord. A. Martin). Agence française de sécurité sanitaire des aliments.' Lavoisier, coll. TEC & DOC edn. pp. 170-176)
- Artioli GG, Gualano B, Smith A, Stout J et Lancha AH (2010) Role of β -alanine supplementation on muscle carnosine and exercise performance. *Medicine and Science in Sports and Exercise* **42**(6), 1162-1173.
- Austin KG, Travis J, Pace G et Lieberman HR (2014) Analysis of 1,3 dimethylamylamine concentrations in Geraniaceae, geranium oil and dietary supplements. *Drug Testing and Analysis* **6**(7-8), 797-804.
- Avelar-Escobar G, Méndez-Navarro J, Ortiz-Olvera NX, Castellanos G, Ramos R, Gallardo-Cabrera VE, Vargas-Alemán JJ, de León OD, Rodríguez EV et Dehesa-Violante M (2012) Hepatotoxicity associated with dietary energy supplements: Use and abuse by young athletes. *Annals of Hepatology* **11**(4), 564-569.
- Barbosa DJ, Capela JP, Feio-Azevedo R, Teixeira-Gomes A, Bastos ML et Carvalho F (2015) Mitochondria: key players in the neurotoxic effects of amphetamines. *Archives of Toxicology* **89**(10), 1695-1725.
- Basaria S (2010) Androgen abuse in athletes: Detection and consequences. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **95**(4), 1533-1543.
- Beck O, Helander A, Karlson-Stiber C et Stephansson N (1998) Presence of phenylethylamine in hallucinogenic *Psilocybe* mushroom: Possible role in adverse reactions. *Journal of Analytical Toxicology* **22**(1), 45-49.
- Beekwilder J, Van der Meer IM, Sibbesen O, Broekgaarden M, Qvist I, Mikkelsen JD et Hall RD (2007) Microbial production of natural raspberry ketone. *Biotechnology Journal* **2**(10), 1270-1279.
- Berg JM, Tymoczko JL et Stryer L (2013) 'Biochimie.' 7e edn. (Lavoisier)
- Bergeron MF, Senchina DS, Burke LM, Stear SJ et Castell LM (2010) A-Z of nutritional supplements: dietary supplements, sports nutrition foods and ergogenic aids for health and performance--Part 13. *British Journal of Sports Medicine* **44**(13), 985-986.
- Bernardo RR, Pinto AV et Parente J (1996) Steroidal saponins from *Smilax officinalis*. *Phytochemistry* **43**(2), 465-469.
- BfR (2012) Risk assessment of 1,3-Dimethylamylamine (DMAA) as an active ingredient of products marketed as food. Bundesinstitut für Risikobewertung, Berlin, De.

- Bloomer RJ, Harvey IC, Farney TM, Bell ZW et Canale RE (2011) Effects of 1,3-dimethylamylamine and caffeine alone or in combination on heart rate and blood pressure in healthy men and women. *Phys Sportsmed* **39**(3), 111-120.
- Bowtell JL, Gelly K, Jackman ML, Patel A, Simeoni M et Rennie MJ (1999) Effect of oral glutamine on whole body carbohydrate storage during recovery from exhaustive exercise. *Journal of Applied Physiology* **86**(6), 1770-1777.
- Brass EP (1995) Pharmacokinetic considerations for the therapeutic use of carnitine in hemodialysis patients. *Clinical Therapeutics* **17**(2), 176-185.
- Brass EP (2000) Supplemental carnitine and exercise. *Am J Clin Nutr* **72**(2 Suppl), 618S-623S.
- Bray GA et Greenway FL (2007) Pharmacological treatment of the overweight patient. *Pharmacological Reviews* **59**(2), 151-184.
- Bredsdorff L, Wedebye EB, Nikolov NG, Hallas-Møller T et Pilegaard K (2015) Raspberry ketone in food supplements - High intake, few toxicity data - A cause for safety concern? *Regulatory Toxicology and Pharmacology* **73**(1), 196-200.
- Bremer J (1983) Carnitine. Metabolism and functions. *Physiological Reviews* **63**(4), 1420-1480.
- Brenner BM, Meyer TW et Hostetter TH (1982) Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: The role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *New England Journal of Medicine* **307**(11), 652-659.
- Bres J, Clauzel AM et Pistre MC (1985) Metabolism of β -adrenoceptor stimulants. Therapeutic implications. *Clinical Respiratory Physiology* **21**(5), 19S-34S.
- Brown GA, Vukovich M et King DS (2006) Testosterone prohormone supplements. *Medicine and Science in Sports and Exercise* **38**(8), 1451-1460.
- Bucci LR (2000) Selected herbals human exercise performance. *American Journal of Clinical Nutrition* **72**(2 SUPPL.), 624S-636S.
- Burdock GA, Carabin IG et Crincoli CM (2009) Safety assessment of kola nut extract as a food ingredient. *Food and Chemical Toxicology* **47**(8), 1725-1732.
- Cannon B et Nedergaard J (2004) Brown Adipose Tissue: Function and Physiological Significance. *Physiological Reviews* **84**(1), 277-359.
- Cardozo Jr EL, Cardozo-Filho L, Ferrarese Filho O et Zanoelo EF (2007) Selective liquid CO₂ extraction of purine alkaloids in different *Ilex paraguariensis* progenies grown under environmental influences. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **55**(17), 6835-6841.

Castell LM, Burke LM et Stear SJ (2009) BJSM reviews: A-Z of supplements: Dietary supplements, sports nutrition foods and ergogenic aids for health and performance Part 2. *British Journal of Sports Medicine* **43**(11), 807-810.

Castell LM, Burke LM, Stear SJ, Pearce J, Borchers JR, Kaeding CC, Rawson ES et Shaw G (2010) A-Z of nutritional supplements: Dietary supplements, sports nutrition foods and ergogenic aids for health and performance part 9. *British Journal of Sports Medicine* **44**(8), 609-611.

CCTV (2015) Expositions à des compléments alimentaires destinés aux sportifs et visant le développement musculaire ou la diminution de la masse grasse - Cas enregistrés par les centres antipoison et de toxicovigilance français entre le 1er janvier 1999 et le 31 décembre 2014.

Chaytor JP, Crathorne B et Saxby MJ (1975) The identification and significance of 2-phenylethylamine in foods. *Journal of the Science of Food and Agriculture* **26**(5), 593-598.

Chhatre S, Nesari T, Somani G, Kanchan D et Sathaye S (2014) Phytopharmacological overview of *Tribulus terrestris*. *Pharmacognosy Reviews* **8**(15), 45-51.

Chorostowska-Wynimko J, Skopińska-Rózewska E, Sommer E, Rogala E, Skopiński P et Wojtasik E (2004) Multiple effects of theobromine on fetus development and postnatal status of the immune system. *International Journal of Tissue Reactions* **26**(1-2), 53-60.

Christie DL (2007) Functional insights into the creatine transporter. *Sub-cellular biochemistry* **46**, 99-118.

Chrościńska-Krawczyk M, Jargiełło-Baszak M, Wałek M, Tylus B et Czuczwar SJ (2011) Caffeine and the anticonvulsant potency of antiepileptic drugs: Experimental and clinical data. *Pharmacological Reports* **63**(1), 12-18.

Clarkson PM et Thompson HS (1997) Drugs and sport. Research findings and limitations. *Sports medicine* **24**(6), 366-384.

Clouatre DL et Preuss HG (2013) Hydroxycitric acid does not promote inflammation or liver toxicity. *World Journal of Gastroenterology* **19**(44), 8160-8162.

Cohen PA (2012) DMAA as a dietary supplement ingredient. *Archives of Internal Medicine* **172**(13), 1038-1039.

Combe C et Aparicio M (1993) Body building, high-protein diet, and progressive renal failure in chronic glomerulonephritis. *The Lancet* **341**(8841), 379-380.

Corey R, Werner KT, Singer A, Moss A, Smith M, Noelting J et Rakela J (2016) Acute liver failure associated with *Garcinia cambogia* use. *Annals of Hepatology* **15**(1), 123-126.

Darvishi L, Askari G, Hariri M, Bahreynian M, Ghiasvand R, Ehsani S, Mashhadi NS, Rezai P et Khorvash F (2013) The use of nutritional supplements among male collegiate athletes. *Int J Prev Med* **4**(Suppl 1), S68-72.

De La Torre A, Granero S, Mayayo E, Corbella J et Domingo JL (1999) Effect of age on vanadium nephrotoxicity in rats. *Toxicology Letters* **105**(1), 75-82.

Décombaz J, Beaumont M, Vuichoud J, Bouisset F et Stellingwerff T (2012) Effect of slow-release β -alanine tablets on absorption kinetics and paresthesia. *Amino Acids* **43**(1), 67-76.

Dhar R, Stout CW, Link MS, Homoud MK, Weinstock J et Estes Iii NAM (2005) Cardiovascular toxicities of performance-enhancing substances in sports. *Mayo Clinic Proceedings* **80**(10), 1307-1315.

Dubecq C, Daniel Y, Aigle L et Bigard X (2014) Use of ergogenic dietary supplements by French soldiers: Prevalence and consumption habits during a deployment. *Science and Sports* **29**(4), 188-195.

Ebenbichler CF, Kaser S, Bodner J, Gander R, Lechleitner M, Herold M et Patsch JR (2001) Hyperhomocysteinemia in bodybuilders taking anabolic steroids. *European Journal of Internal Medicine* **12**(1), 43-47.

EFSA (2003) Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC) on a request from the Commission related to L-Carnitine-L-tartrate for use in foods for particular nutritional uses European food safety authority, Parma, It.

EFSA (2004) Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food on a request from the Commission related to Creatine monohydrate for use in foods for particular nutritional uses. European food safety authority, Parma, It.

EFSA (2008) Vanadium citrate, bismaltolato oxo vanadium and bisglycinato oxo vanadium added for nutritional purposes to foods for particular nutritional uses and foods (including food supplements) intended for the general population and vanadyl sulphate, vanadium pentoxide and ammonium monovanadate added for nutritional purposes to food supplements. European food safety authority, Parma, It.

EFSA (2009) Compendium of botanicals that have been reported to contain toxic, addictive, psychotropic or other substances of concern. European food safety authority, Parma, It.

EFSA (2010a) Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to beta-alanine and increase in physical performance during short-term high-intensity exercise (ID 436, 1453, 1454, 1459), increase in time to exhaustion (ID 437, 438, 439, 683, 1452, 1455, 1456, 1459) and increase in muscle carnosine stores (ID 1457, 1458) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. European food safety authority, Parma, It.

EFSA (2010b) Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to protein and increase in satiety leading to a reduction in energy intake (ID 414, 616, 730), contribution to the maintenance or achievement of a normal body weight (ID 414, 616, 730), maintenance of normal bone (ID 416) and growth or maintenance of muscle mass (ID 415, 417, 593, 594, 595, 715) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. European food safety authority, Parma, It.

EFSA (2011a) Scientific opinion on safety and efficacy of choline chloride as a feed additive for all animal species. European food safety authority, Parma, It.

EFSA (2011b) Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to caffeine and increase in physical performance during short-term high-intensity exercise (ID 737, 1486, 1489), increase in endurance performance (ID 737, 1486), increase in endurance capacity (ID 1488) and reduction in the rated perceived exertion/effort during exercise (ID 1488, 1490) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. European food safety authority, Parma, It.

EFSA (2011c) Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to caffeine and increased fat oxidation leading to a reduction in body fat mass (ID 735, 1484), increased energy expenditure leading to a reduction in body weight (ID 1487), increased alertness (ID 736, 1101, 1187, 1485, 1491, 2063, 2103) and increased attention (ID 736, 1485, 1491, 2375) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. European food safety authority, Parma, It.

EFSA (2011d) Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to casein protein hydrolysates and growth or maintenance of muscle mass (ID 1498), increase in endurance performance (ID 660, 1497) and faster recovery from muscle fatigue after exercise (ID 660, 1497) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. European food safety authority, Parma, It.

EFSA (2011e) Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to creatine and increase in physical performance during short-term, high intensity, repeated exercise bouts (ID 739, 1520, 1521, 1522, 1523, 1525, 1526, 1531, 1532, 1533, 1534, 1922, 1923, 1924), increase in endurance capacity (ID 1527, 1535), and increase in endurance performance (ID 1521, 1963) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. Food european safety authority, Parma, It.

EFSA (2011f) Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to L-arginine and "immune system functions" (ID 455, 1713), growth or maintenance of muscle mass (ID 456, 1712, 4681), normal red blood cell formation (ID 456, 664, 1443, 1712), maintenance of normal blood pressure (ID 664, 1443), improvement of endothelium-dependent vasodilation (ID 664, 1443, 4680), "physical performance and condition" (ID 1820), "système nerveux" (ID 608), maintenance of normal erectile function (ID 649, 4682), contribution to normal spermatogenesis (ID 650, 4682), "function of the intestinal tract" (ID 740), and maintenance of normal ammonia clearance (ID 4683) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. European food safety authority, Parma, It.

EFSA (2012) Compendium of botanicals reported to contain naturally occurring substances of possible concern for human health when used in food and food supplements. European food safety authority, Parma, It.

EFSA (2013a) Scientific Opinion on safety evaluation of Ephedra species for use in food. European food safety authority, Parma, It.

EFSA (2013b) Scientific opinion on the safety and efficacy of L-tyrosine for all animal species. European food safety authority, Parma, It.

EFSA (2014a) Scientific opinion on dietary reference values for chromium. European food safety authority, Parma, It.

EFSA (2014b) Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of chromium in food and drinking water. European food safety authority, Parma, It.

- EFSA (2015) Scientific opinion on the safety of caffeine. European food safety authority, Parma, It.
- EFSA (2016a) Creatine in combination with resistance training and improvement in muscle strength: evaluation of a health claim pursuant to Article 13(5) of Regulation (EC) No 1924/2006. European food safety authority, Parma, It.
- EFSA (2016b) Safety and efficacy of L-arginine produced by *Corynebacterium glutamicum* KCTC 10423BP for all animal species. European food safety authority, Parma, It.
- Eisenberg ME, Wall M et Neumark-Sztainer D (2012) Muscle-enhancing behaviors among adolescent girls and boys. *Pediatrics* **130**(6), 1019-1026.
- Erdman KA, Fung TS, Doyle-Baker PK, Verhoef MJ et Reimer RA (2007) Dietary supplementation of high-performance Canadian athletes by age and gender. *Clinical Journal of Sport Medicine* **17**(6), 458-464.
- Estrada M, Varshney A et Ehrlich BE (2006) Elevated testosterone induces apoptosis in neuronal cells. *Journal of Biological Chemistry* **281**(35), 25492-25501.
- Florentin M, Liberopoulos EN et Elisaf MS (2008) Sibutramine-associated adverse effects: a practical guide for its safe use. *Obes Rev* **9**(4), 378-387.
- Foley S, Butlin E, Shields W et Lacey B (2014) Experience with OxyELITE Pro and Acute Liver Injury in Active Duty Service Members. *Digestive Diseases and Sciences* **59**(12), 3117-3121.
- Gans JH (1984) Comparative toxicities of dietary caffeine and theobromine in the rat. *Food and Chemical Toxicology* **22**(5), 365-369.
- Gårevik N, Skogastierna C, Rane A et Ekström L (2012) Single dose testosterone increases total cholesterol levels and induces the expression of HMG CoA Reductase. *Substance Abuse: Treatment, Prevention, and Policy* **7**.
- Gates S et Miners JO (1999) Cytochrome P450 isoform selectivity in human hepatic theobromine metabolism. *Br J Clin Pharmacol* **47**(3), 299-305.
- Gauthier TD (2013) Evidence for the presence of 1,3-dimethylamylamine (1,3-DMAA) in geranium plant materials. *Analytical Chemistry Insights* **8**(1), 29-40.
- Gee P, Jackson S et Easton J (2010) Another bitter pill: A case of toxicity from DMAA party pills. *New Zealand Medical Journal* **123**(1327), 124-127.
- Geyer H, Parr MK, Koehler K, Mareck U, Schänzer W et Thevis M (2008) Nutritional supplements cross-contaminated and faked with doping substances. *Journal of Mass Spectrometry* **43**(7), 892-902.

- Geyer H, Parr MK, Mareck U, Reinhart U, Schrader Y et Schänzer W (2004) Analysis of Non-Hormonal Nutritional Supplements for Anabolic-Androgenic Steroids - Results of an International Study. *International Journal of Sports Medicine* **25**(2), 124-129.
- Goh BK, Ng PP et Giam YC (2003) Severe bullous drug eruption due to sibutramine (Reductil). *Br J Dermatol* **149**(1), 215-216.
- Golden MHN, Jahoor P et Jackson AA (1982) Glutamine production rate and its contribution to urinary ammonia in normal man. *Clinical Science* **62**(3), 299-305.
- Graham MR, Grace FM, Boobier W, Hullin D, Kicman A, Cowan D, Davies B et Baker JS (2006) Homocysteine induced cardiovascular events: a consequence of long term anabolic-androgenic steroid (AAS) abuse. *British Journal of Sports Medicine* **40**(7), 644-648.
- Greenway FL, De Jonge L, Blanchard D, Frisard M et Smith SR (2004) Effect of a dietary herbal supplement containing caffeine and ephedra on weight, metabolic rate, and body composition. *Obesity Research* **12**(7), 1152-1157.
- Grundlingh J, Dargan PI, El-Zanfaly M et Wood DM (2011) 2,4-dinitrophenol (DNP): a weight loss agent with significant acute toxicity and risk of death. *J Med Toxicol* **7**(3), 205-212.
- Gruzewska K, Michno A, Pawelczyk T et Bielarczyk H (2014) Essentiality and toxicity of vanadium supplements in health and pathology. *Journal of Physiology and Pharmacology* **65**(5), 603-611.
- Ha YJ, Han YJ, Choi YW, Myung KB et Choi HY (2011) Sibutramine (reductil®)-induced cutaneous leukocytoclastic vasculitis: A case report. *Annals of Dermatology* **23**(4), 544-547.
- Haller CA, Jacob IP et Benowitz NL (2002) Pharmacology of ephedra alkaloids and caffeine after single-dose dietary supplement use. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* **71**(6), 421-432.
- Hansen DK, George NI, White GE, Pellicore LS, Abdel-Rahman A et Fabricant D (2012) Physiological effects following administration of Citrus aurantium for 28 days in rats. *Toxicology and Applied Pharmacology* **261**(3), 236-247.
- Harper P, Elwin CE et Cederblad G (1988) Pharmacokinetics of bolus intravenous and oral doses of L-carnitine healthy subjects. *European Journal of Clinical Pharmacology* **35**(1), 69-75.
- Harris RC, Tallon MJ, Dunnett M, Boobis L, Coakley J, Kim HJ, Fallowfield JL, Hill CA, Sale C et Wise JA (2006) The absorption of orally supplied β -alanine and its effect on muscle carnosine synthesis in human vastus lateralis. *Amino Acids* **30**(3 SPEC. ISS.), 279-289.
- Hasten DL, Rome EP, Franks BD et Hegsted M (1992) Effects of chromium picolinate on beginning weight training students. *International journal of sport nutrition* **2**(4), 343-350.
- Hathcock JN et Shao A (2006) Risk assessment for carnitine. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* **46**(1), 23-28.

- Hatton CK, Green GA et Ambrose PJ (2014) Performance-enhancing drugs. understanding the risks. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America* **25**(4), 897-913.
- Heckman MA, Weil J et de Mejia EG (2010) Caffeine (1, 3, 7-trimethylxanthine) in foods: A comprehensive review on consumption, functionality, safety, and regulatory matters. *Journal of Food Science* **75**(3), R77-R87.
- Hendler SSH et Rorvik DM (2008) 'PDR for nutritional supplements.' (Thomson Reuters)
- Hibino T, Yuzurihara M, Kase Y et Takeda A (2009) Synephrine, a component of *Evodiae fructus*, constricts isolated rat aorta via adrenergic and serotonergic receptors. *Journal of Pharmacological Sciences* **111**(1), 73-81.
- Hicks MB, Hsieh YHP et Bell LN (1996) Tea preparation and its influence on methylxanthine concentration. *Food Research International* **29**(3-4), 325-330.
- Hind ID, Mangham JE, Ghani SP, Haddock RE, Garratt CJ et Jones RW (1999) Sibutramine pharmacokinetics in young and elderly healthy subjects. *European Journal of Clinical Pharmacology* **54**(11), 847-849.
- Holecek M, Muthny T, Kovarik M et Sispera L (2009) Effect of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) on protein metabolism in whole body and in selected tissues. *Food and Chemical Toxicology* **47**(1), 255-259.
- Homma M, Oka K, Kobayashi H, Niitsuma T, Yamamoto S, Itoh H et Takahashi N (1993) Liquid chromatographic determination of magnolol in urine collected from volunteers after a single dose of Saiboku-To, an oriental herbal medicine for bronchial asthma. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* **45**(9), 839-841.
- Huerta M, Urzúa Z, Trujillo X, González-Sánchez R et Trujillo-Hernández B (2010) Forskolin compared with beclomethasone for prevention of asthma attacks: A single-blind clinical trial. *Journal of International Medical Research* **38**(2), 661-668.
- Hwang IC, Park JY, Ahn HY, Kim KK, Suh HS, Ko KD et Kim KA (2014) Effects of CYP3A5, CYP2C19, and CYP2B6 on the clinical efficacy and adverse outcomes of sibutramine therapy: a crucial role for the CYP2B6*6 allele. *Clin Chim Acta* **428**, 77-81.
- IOM (2005) Protein and amino acids. In 'Dietary Reference Intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids.' Ed. TheNationalAcademiesPress) pp. 589-768. (Institute of Medicine of the National Academies: Washington DC, USA)
- Jeong HU, Kong TY, Kwon SS, Hong SW, Yeon SH, Choi JH, Lee JY, Cho YY et Lee HS (2013) Effect of honokiol on cytochrome P450 and UDP-glucuronosyltransferase enzyme activities in human liver microsomes. *Molecules* **18**(9), 10681-10693.
- Juhn MS et Tarnopolsky M (1998) Oral creatine supplementation and athletic performance: a critical review. *Clin J Sport Med* **8**(4), 286-297.

- Kanayama G, Kean J, Hudson JI et Pope HG (2013) Cognitive deficits in long-term anabolic-androgenic steroid users. *Drug and Alcohol Dependence* **130**(1-3), 208-214.
- Kang L-P, Wu K-L, Yu H-S, Pang X, Liu J, Han L-F, Zhang J, Zhao Y, Xiong C-Q, Song X-B, Liu C, Cong Y-W et Ma B-P (2014) Steroidal saponins from *Tribulus terrestris*. *Phytochemistry* **107**(0), 182-189.
- Karnatovskaia LV, Leoni JC et Freeman ML (2015) Cardiac arrest in a 21-year-old man after ingestion of 1,3-DMAA-containing workout supplement. *Clinical Journal of Sport Medicine* **25**(1), e23-e25.
- Kim SB, Kang HE, Cho HJ, Kim YS, Chung SJ, Yoon IS et Kim DD (2016) Metabolic interactions of magnolol with cytochrome P450 enzymes: uncompetitive inhibition of CYP1A and competitive inhibition of CYP2C. *Drug Dev Ind Pharm* **42**(2), 263-269.
- Kim YJ, Choi MS, Park YB, Kim SR, Lee MK et Jung UJ (2013) *Garcinia cambogia* attenuates diet-induced adiposity but exacerbates hepatic collagen accumulation and inflammation. *World Journal of Gastroenterology* **19**(29), 4689-4701.
- King DS, Baskerville R, Hellsten Y, Senchina DS, Burke LM, Stear SJ et Castell LM (2012) A-Z of nutritional supplements: Dietary supplements, sports nutrition foods and ergogenic aids for health and performance - Part 34. *British Journal of Sports Medicine* **46**(9), 689-690.
- Kobayashi Y, Hoshikuma K, Nakano Y, Yokoo Y et Kamiya T (2001) The positive inotropic and chronotropic effects of evodiamine and rutaecarpine, indoloquinazoline alkaloids isolated from the fruits of *Evodia rutaecarpa*, on the guinea-pig isolated right atria: Possible involvement of vanilloid receptors. *Planta Medica* **67**(3), 244-248.
- Kobayashi Y, Nakano Y, Hoshikuma K, Yokoo Y et Kamiya T (2000) The bronchoconstrictive action of evodiamine, an indoloquinazoline alkaloid isolated from the fruits of *evodia rutaecarpa*, on guinea-pig isolated bronchus: Possible involvement on vanilloid receptors. *Planta Medica* **66**(6), 526-530.
- Komatsu KI, Wakame K et Kano Y (1993) Pharmacological properties of galenical preparation. XVI. Pharmacokinetics of evodiamine and the metabolite in rats. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* **16**(9), 935-938.
- Korbecki J, Baranowska-Bosiacka I, Gutowska I et Chlubek D (2012) Biochemical and medical importance of vanadium compounds. *Acta Biochimica Polonica* **59**(2), 195-200.
- Koshy KM, Griswold E, Schneeberger EE et Thompson RW (1999) Interstitial nephritis in a patient taking creatine [4] (multiple letters). *New England Journal of Medicine* **340**(10), 814-815.
- Kothari SC, Shivarudraiah P, Venkataramaiah SB, Koppolu KP, Gavara S, Jairam R, Krishna S, Chandrappa RK et Soni MG (2011) Safety assessment of *Cissus quadrangularis* extract (CQR-300): Subchronic toxicity and mutagenicity studies. *Food and Chemical Toxicology* **49**(12), 3343-3357.

- Leder BZ, Longcope C, Catlin DH, Ahrens B, Schoenfeld DA et Finkelstein JS (2000) Oral androstenedione administration and serum testosterone concentrations in young men. *Journal of the American Medical Association* **283**(6), 779-782.
- Li JW et Bordelon P (2011) Hydroxycitric acid dietary supplement-related herbal nephropathy. *American Journal of Medicine* **124**(11), e5-e6.
- Li N, Song Y, Zhang W, Wang W, Chen J, Wong AW et Roberts A (2007) Evaluation of the in vitro and in vivo genotoxicity of magnolia bark extract. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* **49**(3), 154-159.
- Li Y, He J, Sui S, Hu X, Zhao Y et Li N (2012) Clenbuterol upregulates histone demethylase JHDM2a via the β 2-adrenoceptor/cAMP/PKA/p-CREB signaling pathway. *Cellular Signalling* **24**(12), 2297-2306.
- Lin SP, Tsai SY, Lee Chao PD, Chen YC et Hou YC (2011) Pharmacokinetics, bioavailability, and tissue distribution of magnolol following single and repeated dosing of magnolol to rats. *Planta Medica* **77**(16), 1800-1805.
- Lisi A, Hasick N, Kazlauskas R et Goebel C (2011) Studies of methylhexaneamine in supplements and geranium oil. *Drug Testing and Analysis* **3**(11-12), 873-876.
- Liu Y et Santillo MF (2015) Cytochrome P450 2D6 and 3A4 enzyme inhibition by amine stimulants in dietary supplements. *Drug Testing and Analysis*.
- Loe YC, Bergeron N, Rodriguez N et Schwarz JM (2001) Gas chromatography/mass spectrometry method to quantify blood hydroxycitrate concentration. *Anal Biochem* **292**(1), 148-154.
- Lorin J, Zeller M, Guillard JC, Cottin Y, Vergely C et Rochette L (2014) Arginine and nitric oxide synthase: Regulatory mechanisms and cardiovascular aspects. *Molecular Nutrition and Food Research* **58**(1), 101-116.
- Lugaresi R, Leme M, de Salles Painelli V, Murai IH, Roschel H, Sapienza MT, Lancha Junior AH et Gualano B (2013) Does long-term creatine supplementation impair kidney function in resistance-trained individuals consuming a high-protein diet? *J Int Soc Sports Nutr* **10**(1), 26.
- Magkos F et Kavouras SA (2004) Caffeine and ephedrine: Physiological, metabolic and performance-enhancing effects. *Sports medicine* **34**(13), 871-889.
- Margaritis I (2001) Sportifs et sujets à activité physique intense - oligoéléments. In 'Apports nutritionnels conseillés pour la population française (coord. A. Martin). Agence française de sécurité sanitaire des aliments.' Lavoisier, coll. TEC & DOC edn. pp. 374-380
- Martin WF, Armstrong LE et Rodriguez NR (2005) Dietary protein intake and renal function. *Nutrition and Metabolism* **2**.
- Maughan RJ, Depiesse F et Geyer H (2007) The use of dietary supplements by athletes. *Journal of Sports Sciences* **25**(SUPPL. 1), 103-113.

- Melendez-Rosado J, Snipelisky D, Matcha G et Stancampiano F (2015) Acute hepatitis induced by pure garcinia cambogia. *Journal of Clinical Gastroenterology* **49**(5), 449-450.
- Miners JO et Birkett DJ (1996) The use of caffeine as a metabolic probe for human drug metabolizing enzymes. *General Pharmacology* **27**(2), 245-249.
- Mitchell SC et Zhang AQ (2001) Methylamine in human urine. *Clinica Chimica Acta* **312**(1-2), 107-114.
- Momaya A, Fawal M et Estes R (2015) Performance-Enhancing Substances in Sports: A Review of the Literature. *Sports medicine*.
- Müller D, Weinmann W et Hermanns-Clausen M (2009) Chinese slimming capsules containing sibutramine over the internet - A case series. *Deutsches Arzteblatt* **106**(13), 218-222.
- Nakazawa T, Yasuda T et Ohsawa K (2003) Metabolites of orally administered Magnolia officinalis extract in rats and man and its antidepressant-like effects in mice. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* **55**(11), 1583-1591.
- Nascimento JH et Medei E (2011) Cardiac effects of anabolic steroids: hypertrophy, ischemia and electrical remodelling as potential triggers of sudden death. *Mini Rev Med Chem* **11**(5), 425-429.
- Nelson LR et Bulun SE (2001) Estrogen production and action. *Journal of the American Academy of Dermatology* **45**(3 SUPPL.), S116-S124.
- Nordahl TE, Salo R et Leamon M (2003) Neuropsychological effects of chronic methamphetamine use on neurotransmitters and cognition: a review. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* **15**(3), 317-325.
- Passmore R et Robson JS (1970) 'A Companion to Medical Studies: In Three Volumes.' (Blackwell)
- Paterson IA, Juorio AV et Boulton AA (1990) 2-Phenylethylamine: A modulator of catecholamine transmission in the mammalian central nervous system? *Journal of Neurochemistry* **55**(6), 1827-1837.
- Pearce J, Norton LE, Senchina DS, Spriet LL, Burke LM, Stear SJ et Castell LM (2012) A-Z of nutritional supplements: Dietary supplements, sports nutrition foods and ergogenic aids for health and performance - Part 37. *British Journal of Sports Medicine* **46**(13), 954-956.
- Penry JT et Manore MM (2008) Choline: an important micronutrient for maximal endurance-exercise performance? *Int J Sport Nutr Exerc Metab* **18**(2), 191-203.
- Perrenoud L, Saugy M et Saudan C (2009) Detection in urine of 4-methyl-2-hexanamine, a doping agent. *Journal of Chromatography B* **877**(29), 3767-3770.
- Poortmans JR et Dellalieux O (2000) Do regular high protein diets have potential health risks on kidney function in athletes? *International journal of sport nutrition* **10**(1), 28-38.

- Poortmans JR et Francaux M (2000) Adverse effects of creatine supplementation: Fact or fiction? *Sports medicine* **30**(3), 155-170.
- Poortmans JR, Kumps A, Duez P, Fofonka A, Carpentier A et Francaux M (2005) Effect of oral creatine supplementation on urinary methylamine, formaldehyde, and formate. *Medicine and Science in Sports and Exercise* **37**(10), 1717-1720.
- Poortmans JR, Rawson ES, Burke LM, Stear SJ et Castell LM (2010) A-Z of nutritional supplements: Dietary supplements, sports nutrition foods and ergogenic aids for health and performance Part 11. *British Journal of Sports Medicine* **44**(10), 765-766.
- Pope HG, Jr., Wood RI, Rogol A, Nyberg F, Bowers L et Bhasin S (2014) Adverse health consequences of performance-enhancing drugs: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev* **35**(3), 341-375.
- Potu BK, Bhat KMR, Rao MS, Nampurath GK, Chamallamudi MR, Nayak SR et Muttigi MS (2009) Petroleum ether extract of *Cissus quadrangularis* (Linn.) enhances bone marrow mesenchymal stem cell proliferation and facilitates osteoblastogenesis. *Clinics* **64**(10), 993-998.
- Prather ID, Brown DE, North P et Wilson JR (1995) Clenbuterol: A substitute for anabolic steroids? *Medicine and Science in Sports and Exercise* **27**(8), 1118-1121.
- Pritchard NR et Kalra PA (1998) Renal dysfunction accompanying oral creatine supplements. *Lancet* **351**(9111), 1252-1253.
- Rauscher-Gabernig E, Grossgut R, Bauer F et Paulsen P (2010) Phenylethylamine in foods: Concentrations and development of maximum tolerable levels. *Wiener Tierärztliche Monatsschrift* **97**(9-10), 242-252.
- Resman BH, Blumenthal HP et Jusko WJ (1977) Breast milk distribution of theobromine from chocolate. *The Journal of Pediatrics* **91**(3), 477-480.
- Robert TA et Hagardorn AN (1983) Analysis and kinetics of 2,4-dinitrophenol tissues by capillary gas chromatography—mass spectrometry. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications* **276**, 77-84.
- Rothman RD, Weiner RB, Pope H, Kanayama G, Hutter Jr AM, Fifer MA, Dec Jr GW et Baggish AL (2011) Anabolic androgenic steroid induced myocardial toxicity: An evolving problem in an ageing population. *BMJ Case Reports*.
- Roukens MPM, Brugman ES, Niessen HW et Girbes ARJ (2013) A case of fatal asthma after use of a dietary supplement containing creatine. *Netherlands Journal of Critical Care* **17**(5), 32-33.
- Roussel AM (2001) Minéraux et oligoéléments - chrome. In 'Apports nutritionnels conseillés pour la population française (coord. A. Martin). Agence française de sécurité sanitaire des aliments.' Lavoisier, coll. TEC & DOC edn. pp. 168-170)

- Sandler M, Youdim MBH et Hanington E (1974) A phenylethylamine oxidising defect in migraine. *Nature* **250**(5464), 335-337.
- Sardela VF, Motta MTR, Padilha MC, Pereira HMG et Neto FRA (2009) Analysis of sibutramine metabolites as N-trifluoroacetamide and O-trimethylsilyl derivatives by gas chromatography–mass spectrometry in urine. *Journal of Chromatography B* **877**(27), 3003-3011.
- Schulman SP, Becker LC, Kass DA, Champion HC, Terrin ML, Forman S, Ernst KV, Kelemen MD, Townsend SN, Capriotti A, Hare JM et Gerstenblith G (2006) L-arginine therapy in acute myocardial infarction: the Vascular Interaction With Age in Myocardial Infarction (VINTAGE MI) randomized clinical trial. *Jama* **295**(1), 58-64.
- Semwal RB, Semwal DK, Vermaak I et Viljoen A (2015) A comprehensive scientific overview of *Garcinia cambogia*. *Fitoterapia* **102**, 134-148.
- Sever PS, Dring LG et Williams RT (1975) The metabolism of (-) ephedrine in man. *European Journal of Clinical Pharmacology* **9**(2-3), 193-198.
- Shelby MK, Crouch DJ, Black DL, Robert TA et Heltsley R (2011) Screening indicators of dehydroepiandrosterone, androstenedione, and dihydrotestosterone use: A literature review. *Journal of Analytical Toxicology* **35**(9), 638-655.
- Sheng YL, Xu JH, Shi CH, Li W, Xu HY, Li N, Zhao YQ et Zhang XR (2014) UPLC-MS/MS-ESI assay for simultaneous determination of magnolol and honokiol in rat plasma: Application to pharmacokinetic study after administration emulsion of the isomer. *Journal of Ethnopharmacology* **155**(3), 1568-1574.
- Shoji N, Umeyama A, Takemoto T, Kajiwara A et Ohizumi Y (1986) Isolation of evodiamine, a powerful cardiogenic principle, from *Evodia rutaecarpa* Benth (Rutaceae). *J Pharm Sci* **75**(6), 612-613.
- Shu YM, Zeng HT, Ren Z, Zhuang GL, Liang XY, Shen HW, Yao SZ, Ke PQ et Wang NN (2008) Effects of cilostamide and forskolin on the meiotic resumption and embryonic development of immature human oocytes. *Human Reproduction* **23**(3), 504-513.
- Shyr MH, Lin LC, Lin TY et Tsai TH (2006) Determination and pharmacokinetics of evodiamine in the plasma and feces of conscious rats. *Analytica Chimica Acta* **558**(1-2), 16-21.
- Smith RN, Agharkar AS et Gonzales EB (2014) A review of creatine supplementation in age-related diseases: more than a supplement for athletes. *F1000Res* **3**, 222.
- Spiller HA, James KJ, Scholzen S et Borys DJ (2013) A descriptive study of adverse events from clenbuterol misuse and abuse for weight loss and bodybuilding. *Substance Abuse* **34**(3), 306-312.
- Statland BE et Demas TJ (1980) Serum caffeine half-lives. Healthy subjects vs patients having alcoholic hepatic disease. *American Journal of Clinical Pathology* **73**(3), 390-393.
- Stellingwerff T, Decombaz J, Harris RC et Boesch C (2012) Optimizing human in vivo dosing and delivery of β -alanine supplements for muscle carnosine synthesis. *Amino Acids* **43**(1), 57-65.

- Šterlinko Grm H, Stubelj Ars M, Besednjak-Kocijančič L et Golja P (2012) Nutritional supplement use among Slovenian adolescents. *Public Health Nutrition* **15**(4), 587-593.
- Su TP, Pagliaro M, Schmidt PJ, Pickar D, Wolkowitz O et Rubinow DR (1993) Neuropsychiatric effects of anabolic steroids in male normal volunteers. *Jama* **269**(21), 2760-2764.
- Sun HZ, Fang ZZ, Cao YF, Sun XY et Hong M (2013) Investigation of the in vitro metabolism of evodiamine: Characterization of metabolites and involved cytochrome P450 isoforms. *Phytotherapy Research* **27**(5), 705-712.
- Tarnopolsky MA et Beal MF (2001) Potential for creatine and other therapies targeting cellular energy dysfunction in neurological disorders. *Annals of Neurology* **49**(5), 561-574.
- Tognetti L, Giorgini S et Lotti T (2011) Erythema multiforme-like eruption from a slimming drug preparation cutaneous adverse drug reaction. *Indian Dermatol Online J* **2**(2), 78-81.
- Trexler ET, Smith-Ryan AE et al. (2015) International society of sports nutrition position stand: Beta-Alanine. *Journal of the International Society of Sports Nutrition* **12**(1).
- Tsai TH, Chou CJ et Chen CF (1996) Pharmacokinetics and brain distribution of magnolol in the rat after intravenous bolus injection. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* **48**(1), 57-59.
- Tsai TH, Chou CJ, Cheng FC et Chen CF (1994) Pharmacokinetics of honokiol after intravenous administration in rats assessed using high performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications* **655**(1), 41-45.
- Tscholl P, Junge A et Dvorak J (2008) The use of medication and nutritional supplements during FIFA World Cups 2002 and 2006. *British Journal of Sports Medicine* **42**(9), 725-730.
- Tsitsimpikou C, Jamurtas A, Fitch K, Papalexis P et Tsarouhas K (2009) Medication use by athletes during the Athens 2004 Paralympic Games. *British Journal of Sports Medicine* **43**(13), 1062-1066.
- Ueland PM (2011) Choline and betaine in health and disease. *Journal of Inherited Metabolic Disease* **34**(1), 3-15.
- Ueng YF, Ko HC, Chen CF, Wang JJ et Chen KT (2002) Modulation of drug-metabolizing enzymes by extracts of a herbal medicine *Evodia rutaecarpa* in C57BL/6J mice. *Life Sci* **71**(11), 1267-1277.
- Vahedi K, Domingo V, Amarenco P et Bousser MG (2000) Ischaemic stroke in a sportsman who consumed MaHuang extract and creatine monohydrate for body building. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* **68**(1), 112-113.
- Villalba C, Auger CJ et De Vries GJ (1999) Androstenedione effects on the vasopressin innervation of the rat brain. *Endocrinology* **140**(7), 3383-3386.

- Virgona N, Taki Y, Yamada S et Umegaki K (2013) Dietary coleus forskohlii extract generates dose-related hepatotoxicity in mice. *Journal of Applied Toxicology* **33**(9), 924-932.
- Vukovich MD, Schoorman R, Heilman C, Jacob lli P et Benowitz NL (2005) Caffeine-herbal ephedra combination increases resting energy expenditure, heart rate and blood pressure. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* **32**(1-2), 47-53.
- Walker JB (1979) Creatine: biosynthesis, regulation, and function. *Advances in enzymology and related areas of molecular biology* **50**, 177-242.
- Webb SJ, Geoghegan TE, Prough RA et Miller KKM (2006) The biological actions of dehydroepiandrosterone involves multiple receptors. *Drug Metabolism Reviews* **38**(1-2), 89-116.
- Weckerle CS, Stutz MA et Baumann TW (2003) Purine alkaloids in Paullinia. *Phytochemistry* **64**(3), 735-742.
- Wen B, Roongta V, Liu L et Moore DJ (2014) Metabolic activation of the indoloquinazoline alkaloids evodiamine and rutaecarpine by human liver microsomes: Dehydrogenation and inactivation of cytochrome p450 3a4. *Drug Metabolism and Disposition* **42**(6), 1044-1054.
- Whitt KN, Ward SC, Deniz K, Liu L, Odin JA et Qin L (2008) Cholestatic liver injury associated with whey protein and creatine supplements. *Seminars in Liver Disease* **28**(2), 226-231.
- Williams MH et David Branch J (1998) Creatine supplementation and exercise performance: An update. *Journal of the American College of Nutrition* **17**(3), 216-234.
- Wolf ME et Mosnaim AD (1983) Phenylethylamine in neuropsychiatric disorders. *General Pharmacology* **14**(4), 385-390.
- Yan R, Wang W, Guo J, Liu H, Zhang J et Yang B (2013) Studies on the alkaloids of the bark of *Magnolia officinalis*: Isolation and on-line analysis by HPLC-ESI-MSn. *Molecules* **18**(7), 7739-7750.
- Yates WR, Perry P et Murray S (1992) Aggression and hostility in anabolic steroid users. *Biological Psychiatry* **31**(12), 1232-1234.
- Yen M et Ewald MB (2012) Toxicity of weight loss agents. *J Med Toxicol* **8**(2), 145-152.
- Young SN (2007) L-tyrosine to alleviate the effects of stress? *J Psychiatry Neurosci* **32**(3), 224.
- Zanchi NE, Gerlinger-Romero F, Guimarães-Ferreira L, De Siqueira Filho MA, Felitti V, Lira FS, Seelaender M et Lancha Jr AH (2011) HMB supplementation: Clinical and athletic performance-related effects and mechanisms of action. *Amino Acids* **40**(4), 1015-1025.
- Zeisel SH (2015) Linus Pauling Institute Micronutrient Information Center. Choline. <http://lpi.oregonstate.edu/mic/other-nutrients/choline> (dernière révision du document: février 2015 ; consulté le 8 avril 2016)

Zeisel SH et Corbin KD (2012) Choline. In 'Present Knowledge in Nutrition.' (Eds JW Erdman, IA Macdonald et SH Zeisel). (Tenth Edition: Wiley-Blackwell, Oxford, UK.)

Zhang YT, Zhang DF, Ge NY, Zhu GH, Hao C, Zhang Y et Chen RJ (2016) Effect of Evodiamine on CYP Enzymes in Rats by a Cocktail Method. *Pharmacology*, 218-223.

Zheng X et Hasegawa H (2015) Central dopaminergic neurotransmission plays an important role in thermoregulation and performance during endurance exercise. *European Journal of Sport Science*, 1-11.

Zheng X et Hasegawa H (2016) Administration of caffeine inhibited adenosine receptor agonist-induced decreases in motor performance, thermoregulation, and brain neurotransmitter release in exercising rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* **140**, 82-89.

7.2 Norme

NF X 50-110 (mai 2003) Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise. AFNOR (indice de classement X 50-110).

ANNEXE

Comptes rendus des auditions réalisées dans le cadre de l'auto-saisine 2014-SA-0008 « compléments alimentaires destinés aux sportifs »

Compte-rendu de l'audition de la fédération française d'haltérophilie, musculation, force athlétique et culturisme (FFHMFAC)

L'Anses remercie les participants de s'être rendus disponibles et rappelle le contexte de cette audition. L'Agence s'est autosaisie suite à un nombre élevé de signalements d'effets indésirables de différents types suspectés d'être liés à la consommation de compléments alimentaires destinés aux sportifs. L'expertise en cours consiste en une analyse des signalements parvenus à l'agence, ainsi qu'en une analyse de la bibliographie existante. Afin de recueillir les positions des différentes parties prenantes sur la question des compléments alimentaires destinés aux sportifs, l'Anses organise diverses auditions et a souhaité rencontrer la Fédération Française d'Haltérophilie, Musculation, Force Athlétique et Culturisme (ci-après désignée « la Fédération ») dans ce cadre.

En vue de la préparation des échanges, plusieurs questions portant notamment sur des aspects de consommation lui ont été adressées. La Fédération est invitée à ajouter tout autre élément qu'elle juge utile de porter à la connaissance de l'Agence.

L'Anses demande de préciser les termes « culturisme », « musculation », « force athlétique » et « haltérophilie ».

La Fédération rappelle que la musculation est un terme générique désignant un ensemble d'activités dont le but est l'amélioration des qualités musculaires (notamment le développement de la masse musculaire) pouvant être pratiquées par le grand public, que ce soit dans une optique de santé ou à visée esthétique. S'agissant d'une activité de loisir, il n'existe pas de compétitions de musculation. En revanche, le culturisme est une discipline qui vise au développement musculaire du corps, de façon harmonieuse à des fins esthétiques (importance des notions de proportions et de symétrie). La FFHMFAC est la seule Fédération reconnue par les autorités ministérielles en France pour le culturisme. Ce dernier fait l'objet de championnats de France qui se déroulent en trois étapes (tour régional, interzone puis finale). Il existe également des compétitions appelées « premiers pas », pour les jeunes culturistes n'ayant encore jamais fait de compétition. Le culturisme est un sport à catégorie de poids. Contrairement au culturisme, la force athlétique est une discipline de haut niveau. Cette dernière, plus statique que l'haltérophilie, n'est pas une discipline olympique mais est représentée dans les jeux mondiaux. L'haltérophilie, discipline assez ancienne de haut niveau dans laquelle la force n'est pas la seule composante, consiste à porter une barre au-dessus de la tête. Il s'agit d'une discipline olympique où règne une très forte concurrence internationale (Iran, Liban, Turquie, Chine...).

L'Anses demande si la Fédération détient des informations sur le niveau et le mode de consommation (pratique culturelle, encadrée ou anecdotique) des compléments alimentaires.

La Fédération indique que la consommation de compléments alimentaires dans le milieu sportif est une pratique culturelle. De nos jours cette pratique est répandue dans les trois disciplines (culturisme, force athlétique et haltérophilie). Le développement musculaire et la diminution de la masse grasse sont des objectifs poursuivis par des millions de personnes. La musculation à visée esthétique (dont le culturisme est un aboutissement) est un des objectifs majeurs des individus qui fréquentent les salles de remise en forme.

Les consommateurs de compléments alimentaires constituent un public assez hétérogène, plutôt masculin pour les produits visant le développement musculaire et mixte pour les produits destinés à « sécher » (perdre de la masse grasse).

Les personnes recherchant à tout prix une diminution de la masse grasse utilisent des brûleurs de graisse, voire des « boosters » de testostérone. En revanche, le grand public consomme essentiellement des protéines en poudre ainsi que des acides aminés. Cette pratique était plus spécifique dans le culturisme, avant de se répandre auprès d'un plus large public.

La Fédération souligne que la consommation de compléments alimentaires s'est banalisée, au point de devenir souvent le premier réflexe chez les jeunes pratiquants. Ces derniers sont influencés par les publicités de compléments alimentaires diffusées dans les magazines mettant en scène des culturistes dopés.

L'Anses souhaite connaître le ratio d'utilisation des compléments alimentaires visant le développement musculaire et des compléments ayant pour but la diminution de la masse grasse.

La Fédération indique que ce n'est pas forcément le même public qui consomme ces deux types de produits. Néanmoins, s'il s'agit du même public, ces produits ne sont pas consommés à la même période de l'année.

La Fédération a remarqué que les jeunes pratiquants consomment souvent des compléments alimentaires sans optimiser leur alimentation de base, à l'inverse des culturistes qui ont une forte connaissance de leurs besoins nutritionnels.

L'Anses s'interroge sur les lieux d'achats de ces produits.

La Fédération précise qu'autrefois, les sportifs professionnels allaient au salon de Body Fitness pour acheter leurs compléments alimentaires. De nos jours, ces produits se procurent sur Internet, dans certaines pharmacies et quelques boutiques spécialisées tenues par d'anciens culturistes. Ces boutiques sont cependant moins présentes en France que dans d'autres pays, où les supermarchés vendent également des compléments alimentaires. Cette pratique pourrait se répandre en France.

L'Anses s'interroge sur les moyens mis en œuvre par la Fédération pour informer, accompagner les sportifs.

La Fédération a lancé une action de communication auprès des sportifs lors de la sortie de la norme AFNOR, à l'élaboration de laquelle elle avait participé. Néanmoins, la Fédération n'est active qu'auprès d'environ 520 clubs affiliés, pour lesquels elle dispose d'un moyen de contrôle quant à la qualité de l'encadrement des sportifs. Par ailleurs, il existe une charte d'engagement contre le dopage (qui sera transmise à l'Anses), créée en collaboration avec le Ministère des sports. Celle-ci dresse la liste des bonnes pratiques pour les éducateurs et les pratiquants, informe que la consommation de compléments alimentaires n'est pas indispensable et incite les gérants de salles de sport à ne pas vendre eux-mêmes des compléments. Il est également demandé aux organisateurs de ne pas disposer de stands de compléments alimentaires (sauf des produits répondant à la norme AFNOR) pendant les compétitions et de ne pas remettre de compléments alimentaires aux gagnants, bien que les fabricants de ces produits souhaitent sponsoriser ces événements. La Fédération ne dispose de moyens d'action que dans les clubs affiliés mais elle travaille en collaboration avec le Ministère des sports pour développer la charte d'engagement dans les autres salles. Cette mesure est d'autant plus importante que la pratique de consommation de compléments alimentaires est généralisée.

La notion d'hygiène alimentaire reste prioritaire, surtout après avoir observé des pertes de poids trop importantes. Le sujet est abordé particulièrement avec les jeunes pratiquants.

Par ailleurs, la Fédération rappelle que tout individu peut ouvrir une salle, à condition de ne pas avoir de casier judiciaire. Si l'usage de produits dopants est défendu, il n'y a pas de règle concernant l'usage de compléments alimentaires. Aucun niveau technique n'est requis pour ouvrir une salle privée. La vente de compléments alimentaires est souvent considérée comme une

source de revenus complémentaires par les gérants de salles. C'est pourquoi la Fédération s'adresse en priorité aux éducateurs pour faire passer les messages de nutrition du sport. Elle refuse de collaborer avec les industriels de compléments alimentaires, sauf si ceux-ci répondent à la norme AFNOR.

L'Anses souhaite savoir si la Fédération met en œuvre des contrôles anti-dopage.

La Fédération indique qu'elle contribue à la lutte anti-dopage en transmettant le calendrier des compétitions à l'AFLD (Agence Française de Lutte contre le Dopage). Elle lui fait également part à l'agence de ses soupçons de dopage chez certains culturistes au physique surdéveloppé. La Fédération interdit par ailleurs ces derniers de se présenter aux championnats internationaux. De façon générale, 10 à 25 % des athlètes culturistes contrôlés sont positifs. La Fédération tient à préciser que cette proportion est d'autant plus importante que le nombre de contrôles est assez réduit et qu'ils sont largement ciblés. Cela peut représenter, par exemple, huit cas positifs sur soixante contrôles. La Fédération est donc volontairement active dans la lutte contre le dopage en cherchant à démasquer les tricheurs, quitte à faire « monter les statistiques ». Des contrôles sont également pratiqués pour l'Haltérophilie et la Force Athlétique.

L'Anses demande si la Fédération a eu connaissance d'effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires ou de substances dopantes.

La Fédération répond ne pas connaître de cas officiellement constatés, mais a déjà entendu parler de palpitations après l'utilisation de brûleurs de graisse. Elle ajoute que les jeunes athlètes sont parfois approchés directement dans les salles de sport par des démarcheurs qui leur proposent des substances dopantes. Elle suppose donc que les effets indésirables constatés pourraient être davantage imputables aux substances dopantes plutôt qu'aux compléments alimentaires.

L'Anses demande si tous les produits destinés aux sportifs sont perçus comme des compléments alimentaires.

Pour la Fédération, les « *gainers* » (produits enrichis en protéines et glucides et destinés à prendre du poids) sont des compléments alimentaires, tout comme le contenu des bidons de poudre de protéines.

Compte-rendu de l'audition de la société française de médecine de l'exercice et du sport (SFMES)

L'Anses remercie les participants de s'être rendus disponibles et rappelle le contexte de cette audition. L'Agence s'est autosaisie suite à un nombre élevé de signalements d'effets indésirables de différents types suspectés d'être liés à la consommation de compléments alimentaires destinés aux sportifs. L'expertise en cours consiste en une analyse des signalements parvenus à l'agence, ainsi qu'en une analyse de la bibliographie existante. Afin de recueillir les positions des différentes parties prenantes sur la question des compléments alimentaires destinés aux sportifs, l'Anses organise diverses auditions et a souhaité rencontrer la Société Française de Médecine de l'Exercice et du Sport (désignée ci-après « la société ») dans ce cadre.

L'Anses demande si la société détient des informations sur le niveau et le mode de consommation des compléments alimentaires.

La société est très peu sollicitée par les sportifs qui voudraient bénéficier de conseils sur les compléments alimentaires à consommer. Par exemple, au judo, les sportifs cherchent plutôt à perdre du poids afin d'atteindre la limite supérieure de la catégorie de poids inférieure. Le but étant de rester le plus lourd possible, dans une petite catégorie de poids. La prise de produits n'est pas inscrite dans la culture du judoka et ne lui est pas enseigné, contrairement à ce qui est observé dans d'autres sports. Il arrive que certains consomment des compléments alimentaires lorsqu'ils ont une mauvaise alimentation. D'autres peuvent chercher à avoir plus de muscles en consommant des protéines. Néanmoins, la grande majorité des judokas ne cherche pas à prendre du poids mais à en perdre. En revanche, dans d'autres sports, ce sont les entraîneurs qui sont sollicités, plutôt pour la prise de poids que pour la diminution de la masse grasse. En effet, les sportifs savent quels moyens mettre en œuvre pour perdre rapidement du poids (par la restriction d'apport alimentaire ou la déshydratation) mais ont besoin de conseils pour prendre de la masse.

L'Anses demande pour quelle(s) raison(s) la société peut être amenée à conseiller la prise de compléments alimentaires et quels sont ces produits.

Les compléments alimentaires prescrits par les médecins de la société sont destinés à lutter contre la fatigue ressentie par les sportifs. Des dosages sanguins sont réalisés pour mesurer la NFS et doser la CRP, la ferritine, la vitamine D, l'urée et la créatine circulantes. Si les sportifs décrivent un syndrome digestif, les transaminases, la PAL et les gammaGT seront également dosées. La société ajoute qu'elle s'inquiète de l'apparition d'une « mode de la maigreur » dans les sports d'endurance, qui entraîne très probablement des carences et une fonte de la masse maigre.

Les compléments alimentaires conseillés par la société sont des vitamines et contiennent souvent du fer car la ferritine est souvent très basse, chez les sportives notamment. Elle conseille toujours des compléments alimentaires vendus en pharmacie (Merck, Menarini, Isoxan, Bion). La société a noté une période pendant laquelle les sportifs consommant des compléments alimentaires prenaient tous des produits de la marque Eafit.

L'Anses souhaite savoir quels sont les moyens mis en œuvre pour informer les sportifs sur la prise de produits.

La société met en garde les sportifs contre les produits vendus sur internet, qui peuvent contenir des substances dopantes sans en faire mention. Pourtant, même s'ils sont prévenus des dangers, les sportifs ont le réflexe d'acheter sur internet (sans le dire). Aux Pays-Bas, 26 % des poudres de protéines consommées proviennent d'Internet, contre 7-8 % en France. Par ailleurs, les sportifs disposent d'un accès aux protéines avec des fiches expliquant notamment la dose à consommer en face des distributeurs. De façon générale, la société considère qu'il ne vaut mieux pas parler des compléments alimentaires, de peur d'éveiller la curiosité des sportifs et de les inciter à en

consommer. La société pense qu'accompagner le discours d'explications est efficace chez l'élite (un peu moins en athlétisme), mais n'a pas d'impact chez les jeunes (influence du marketing). La société pense qu'il ne faut pas interdire la prise de compléments alimentaires, mais seulement dire qu'ils sont inefficaces. D'une manière générale, elle préfère focaliser son message sur le dopage plutôt que sur les compléments alimentaires.

L'Anses s'interroge sur les moyens mis en œuvre contre le dopage.

La société rappelle qu'elle n'est pas spécialisée dans la lutte contre le dopage. Cependant, les sportifs de haut niveau ne peuvent ignorer son existence. Ils ont tous déjà fait l'objet de contrôles anti-dopage. La société met l'accent sur la prévention du dopage. Le message est surtout à faire passer chez les jeunes. Ces derniers ne savent pas comment se déroule un contrôle anti-dopage ; ils ne connaissent probablement pas le dopage non plus.

La société indique ne pas avoir le moyen de savoir ce que font les sportifs et ce qu'ils mangent lors des compétitions se déroulant dans des pays où il n'y a aucun contrôle.

L'Anses demande si la société a connaissance de la prise de psychostimulants par les sportifs.

La société explique qu'à l'époque, les sportifs qui consommaient des produits prenaient des anabolisants. Il s'agissait surtout de culturistes, qui utilisaient des β 2-mimétiques. Lorsqu'ils venaient en consultation, ils étaient plus préoccupés par les moyens d'éviter les effets indésirables des produits qu'ils consommaient plutôt que d'arrêter la prise de ces produits. La consommation de produits chez les culturistes est totalement inscrite dans leur culture. De nos jours, ces produits sont bien connus et facilement détectables. De plus, cette pratique a beaucoup diminué, même s'il y a encore quelques consommateurs (faciles à cibler). Cela peut toucher n'importe quel sport.

La société indique que les informations dont elle dispose proviennent de patients, particulièrement des culturistes. La prise de produits et l'alimentation sont quasiment obsessionnelles chez les culturistes. Ils consomment jusqu'à 30 g de blanc d'œuf/kg poids corporel par jour alors que la recommandation est de 2 g/kg p.c./j, ainsi que du blanc de poulet pour la sensation de satiété. Ils arrêtent tous les glucides. Chez les culturistes, la tradition orale est impressionnante. Il y a de vrais réseaux d'approvisionnement en médicaments réservés à l'usage hospitalier (s'arrangent avec des infirmières pour se procurer des hormones de croissance).

L'Anses s'interroge sur le niveau de consommation des compléments alimentaires par les sportifs.

La société ne peut pas quantifier la consommation de compléments alimentaires. Néanmoins, elle estime que la prise de produits anabolisants concerne une centaine de culturistes en France. Elle fait part d'une pratique chez des amateurs qui s'injectent du synthol (*il ne s'agit pas de l'antalgique et antiseptique à usage local du même nom*) directement dans le muscle pour le faire gonfler. Contrairement aux jeunes sportifs, les culturistes savent qu'il ne sert à rien de prendre des anabolisants si la consommation n'est pas suivie d'exercice physique.

L'Anses souhaite savoir si la société a pu observer des détournements d'usage de médicaments à des fins de développement musculaire ou de diminution de la masse grasse.

La société répond qu'à une époque avait été détourné un médicament vétérinaire, le clenbutérol, à des fins anabolisantes. Encore maintenant, il arrive qu'on en retrouve dans les urines des sportifs ayant mangé des steaks contaminés. Le clenbutérol a été interdit en France mais est encore utilisé en Chine, aux Etats-Unis et au Mexique.

L'Anses demande s'il a été rapporté à la société des cas cliniques pouvant relever d'effets indésirables dus à des compléments alimentaires.

La société n'a pas eu connaissance d'effets indésirables dus à des compléments alimentaires. Les seuls effets observés sont dus à une chute trop rapide du poids par déshydratation.

Compte-rendu de l'audition de l'association française des diététiciens nutritionnistes (AFDN)

L'Anses remercie les participants de s'être rendus disponibles et rappelle le contexte de cette audition. L'Agence s'est autosaisie suite à un nombre élevé de signalements d'effets indésirables de différents types suspectés d'être liés à la consommation de compléments alimentaires destinés aux sportifs. L'expertise en cours consiste en une analyse des signalements parvenus à l'agence, ainsi qu'en une analyse de la bibliographie existante. Afin de recueillir les positions des différentes parties prenantes sur la question des compléments alimentaires destinés aux sportifs, l'Anses organise diverses auditions et a souhaité rencontrer l'Association Française des Diététiciens Nutritionnistes (ci-après désignée « l'association ») dans ce cadre.

En vue de la préparation des échanges, plusieurs questions portant notamment sur des aspects de consommation lui ont été adressées. L'association est invitée à ajouter tout autre élément qu'elle juge utile de porter à la connaissance de l'Agence.

L'Anses souhaite connaître le profil des consommateurs de compléments alimentaires destinés aux sportifs et visant le développement musculaire ou la diminution de la masse grasse.

L'association explique que les consommateurs sont toujours des adultes, plus souvent des hommes que des femmes, âgés de 30 à 40 ans. La prise de compléments alimentaires commence parfois plus tôt, autour de 17-18 ans. Ce sont soit des habitués soit des néophytes qui se laissent influencer par des méthodes déjà pratiquées. Ils prennent des compléments alimentaires dans un but d'amélioration, de performance et de gain de masse musculaire. Ce sont souvent des culturistes mais ce type de consommation n'a pas lieu que dans cette discipline. Les consommateurs appartiennent à des catégories socio-professionnelles assez élevées.

L'Anses se demande si les consommateurs de tels compléments alimentaires suivent un régime alimentaire spécifique.

L'association a constaté que, parmi les consommateurs, beaucoup se nourrissent mal. A l'opposé, certains sont quasiment orthorexiques. D'autres ont conscience qu'il leur faut une alimentation adaptée et sont à la recherche de renseignements et de conseils sur Internet. Ils vont enchaîner des périodes de « sèche » et éviter certains aliments en suivant des régimes très appauvris en glucides mais riches en protéines. Ils vont se nourrir quasiment exclusivement de blanc de poulet et de blanc d'œufs. Derrière ce type de régimes se cachent des croyances. Les consommateurs pensent que les blancs d'œufs (au-delà de 2,5 g de protéines/kg poids corporel/j) auront des effets ergogéniques. En ayant une alimentation peu variée qui ne comporte pas plus de 10-15 aliments, ils risquent des carences nutritionnelles ; certains vont jusqu'à une déshydratation volontaire afin de s'alléger davantage et rechercher une définition musculaire plus ajustée ; cette déshydratation augmente le risque de blessures de type tendinite, claquage.... Leurs pratiques sont très anarchiques et les consommateurs n'ont pas conscience des effets d'une bonne hydratation.

L'Anses demande si les consommateurs bénéficient d'un suivi (médical ou diététique).

L'association indique que, si les sportifs de haut niveau bénéficient d'un suivi médical, ce n'est pas le cas des sportifs en clubs. Ces derniers peuvent s'adresser à un médecin généraliste ou au mieux un médecin du sport mais le dépistage des antécédents reste très limité pour cette catégorie de sportifs. Spontanément, ces sportifs « amateurs » ne bénéficient pas de suivi médical.

Concernant le suivi diététique, les consommateurs font plutôt des recherches personnelles. S'ils n'obtiennent pas le résultat attendu, ils vont faire la démarche de consulter un spécialiste de la nutrition.

Dans le cas particulier des lutteurs, ceux-ci bénéficient d'un encadrement à l'INSEP. Comme dans tous les sports à catégorie de poids, les sportifs essaient d'arriver au poids déterminé en jouant sur la masse musculaire et la masse grasse.

L'association a observé de plus en plus de suivis diététiques chez les marathoniens, mais pas chez les coureurs occasionnels. Le suivi diététique n'a lieu qu'à partir d'un certain niveau de pratique.

L'Anses souhaite savoir si l'association est souvent sollicitée par les consommateurs pour des renseignements sur les compléments alimentaires.

L'association est souvent sollicitée par des sportifs qui lui demandent ce qu'il se passera s'ils prennent tel ou tel complément alimentaire. Ils recherchent des effets favorables sur les performances. L'association ne répond pas à ces sollicitations car elle se situe au niveau national et non individuel. C'est pourquoi elle a créé un groupe de travail qui va pouvoir répondre au niveau national. L'association note qu'il existe de plus en plus de sites français et étrangers, ainsi que de plus en plus de littérature qui n'existait pas quinze ans auparavant, concernant les compléments alimentaires destinés aux sportifs. Une presse spécialisée est aussi de plus en plus présente dans chaque discipline. Souvent, les articles qui y figurent s'inspirent d'études, issues de PubMed par exemple, qui leurs permettent de mettre en avant les avantages du produit. L'association renvoie les demandeurs vers des sites qu'elle juge fiable, tel que le site de la SFNS (Société Française de Nutrition du Sport). Elle leur dit de contacter un diététicien voire un médecin du sport.

Il arrive que l'association soit également sollicitée par des laboratoires qui demandent un représentant pour venir faire une conférence.

L'Anses se demande si les cadres (entraîneurs, kinésithérapeutes...) interviennent dans l'incitation à la consommation et s'il existe une pression pour inciter à la consommation de ces produits.

L'association pense que les coachs et les préparateurs physiques qui sont le plus en contact avec les sportifs pourraient inciter à la consommation des compléments alimentaires. Concernant l'incitation, elle est indirecte. Du moment que le sportif est sponsorisé par une marque, la pression existe.

L'Anses s'interroge sur l'éventuelle mise en œuvre d'un régime alimentaire particulier en parallèle de la consommation de compléments alimentaires.

L'association note que certains sportifs sont monomaniaques sur leur alimentation. En recherchant la définition musculaire la plus parfaite possible, ils développent des troubles alimentaires (orthorexie fréquente). Ils enchaînent des périodes de sèche, ce qui a pour effet de sans cesse modifier leur poids corporel. La période de sèche, pendant laquelle la pratique sportive est intensifiée, correspond à un régime renouvelé plusieurs fois dans l'année. Quand les sportifs finissent la période de sèche, ils reprennent 5 à 10 kg en moyenne de masse grasse.

L'Anses demande si l'association a connaissance de réseaux non officiels d'approvisionnement en compléments alimentaires.

L'association sait que des réseaux existent. Néanmoins, les produits type anabolisants sont achetés sur Internet, voire par l'intermédiaire de réseaux sociaux. Ces produits sont souvent importés.

L'Anses souhaite savoir quels types de produits sont consommés par les sportifs et si certaines substances sont récurrentes.

L'association fait la distinction entre deux types de produits :

- les produits licites qui sont des boissons protéinées autorisées, des complexes polyvitaminés, des protéines en poudres, des acides aminés branchés (BCAA) ;
- les produits illicites comme le clenbutérol, par exemple.

Dans le milieu du rugby, certains sportifs consomment des produits répondant à la norme AFNOR. Par ailleurs, les substances récurrentes sont des substances pour lesquelles les sportifs ont constaté des résultats (même s'il existe en réalité un fort effet placebo). Les consommateurs de compléments alimentaires pensent que s'ils ne prennent rien, ils ne vont pas pouvoir développer leur masse musculaire ou diminuer leur masse grasse. Ils vont donc cumuler les compléments alimentaires dans ce but, en considérant que ce qu'ils consomment est naturel et fait partie intégrante de leur alimentation. Pour les phases de récupération, les sportifs consomment plutôt de la spiruline ou des acides aminés branchés. Ces derniers, retrouvés également dans les boissons de l'effort, sont consommés avant, pendant et après l'effort en ultra-marathon. Ces compléments alimentaires sont faciles d'accès (magasins de sport, Internet voire en pharmacie). Les acheteurs vont accorder une crédibilité totale à ces produits du fait de la mise en avant d'études scientifiques pour vendre le complément alimentaire. Néanmoins, qu'il s'agisse d'athlètes ou de personnes pratiquant une activité physique pour le loisir, les sportifs n'ont pas toujours conscience des ingrédients (ou de leur source) composant le produit.

L'Anses demande si l'association mène des actions vis-à-vis de ces compléments alimentaires.

L'association a créé un groupe de diététiciens experts dans le but d'orienter les sportifs vers une alimentation normale. Elle s'inquiète que la musculation prenne une part de plus en plus importante dans tous les sports, même le football. Elle mène des interventions à l'école de ballet car la pratique de la musculation chez les danseurs peut amener des déséquilibres et entraîner des blessures ou traumatismes osseux (impact sur cartilage). L'association essaye d'éduquer les jeunes de 15 à 18 ans, de les former pour leur sport et de leur donner des instructions sur leur préparation physique. Ils sont scolarisés du lundi au vendredi et vont dans leur club le weekend où ils voient leurs aînés. Ils reviennent avec des questions sur les produits à consommer. Les sportifs plus âgés ont déjà intégré la consommation de compléments alimentaires (notamment la spiruline ou créatine, pour la récupération) dans la pratique de leur sport. Ils sont conseillés par leurs entraîneurs.

L'Anses demande à l'association quel est le mode de consommation de ces produits.

L'association précise que ces produits se consomment par cures, le plus souvent. Le sportif peut vouloir rechercher un effet immédiat et va consommer plusieurs doses pendant 5 ou 6 jours puis prolonger la consommation sur 20 jours pour un effet à plus long terme. Il peut également consommer le produit en récupération.

L'Anses demande si l'association a connaissance de détournements d'usage d'autres produits afin de développer la masse musculaire ou réduire la masse grasse.

L'association indique que des produits de la filière vétérinaire peuvent être détournés pour les substances dopantes, particulièrement dans la musculation.

L'Anses demande si l'association a déjà participé à des études ou enquêtes sur la prévalence de consommation des compléments alimentaires destinés aux sportifs.

L'association n'a pas encore participé à des enquêtes. Elle a été contactée par la SFNS (Société Française de Nutrition du Sport) et attendait la constitution du groupe de travail pour répondre.

L'Anses souhaite savoir s'il a été porté à la connaissance de l'association des cas d'effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de ces produits.

L'association sait qu'une consommation excessive de protéines favorise la production de déchets azotés et engendre sur le long terme des problèmes rénaux et que la consommation de certains produits peut entraîner des problèmes d'irritabilité et de saute d'humeur. Par ailleurs, la consommation de créatine peut provoquer une déshydratation, même si cela ne constitue pas un risque majeur.

L'Anses demande si l'association a émis des recommandations sur la consommation de ces produits par les sportifs.

L'association va émettre des recommandations à l'issue des travaux du groupe de travail.

L'Anses demande si la formation initiale sur les compléments alimentaires pour sportifs est adaptée et suffisante dans les écoles de Diététique et Nutrition humaine.

L'association estime que la formation initiale est insuffisante pour assurer le suivi de sportifs. La France est le seul pays en Europe où les études sont trop courtes pour former des diététiciens. L'association rappelle que les diététiciens ne sont pas formés sur la nutrition du sport, encore moins sur les compléments alimentaires.

Notes





Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
14 rue Pierre et Marie Curie
94701 Maisons-Alfort Cedex
www.anses.fr / [@Anses_fr](https://twitter.com/Anses_fr)