

## DÉTECTION : le rapport isotopique C13/C12 pousse vers la sortie le rapport T/E



L'hormone mâle ou testostérone, anabolisant consommé dans le but d'augmenter l'agressivité, l'endurance, la charge d'entraînement, la force et la puissance musculaire, de 1982 date de son apparition en liste rouge à 1999, n'était pas directement identifiable dans les urines. En revanche, les statistiques avaient montré que le rapport urinaire entre la testostérone et l'épitéstostérone (substance présente normalement dans l'urine) était inférieur à 6 pour 99,9 pour cent des sujets.

A partir de 1982, un rapport supérieur à 6 définissait le dopage à la testostérone.

L'épitéstostérone est l'épimère de la testostérone (hormone mâle), c'est-à-dire que toutes les deux sont formées des mêmes atomes (formule chimique identique), mais avec une structure spatiale (dans l'espace) qui se différencie par l'arrangement d'un seul atome de carbone. L'épitéstostérone, qui est un androgène faible sans action hormonale connue, est sécrétée par le testicule et les surrénales.

Cette hormone, qui n'a pas d'action dopante propre, intervient dans la détection de la prise de testostérone exogène (administrée par voie médicamenteuse). A la suite d'études scientifiques, notamment celles du Pr Manfred Donike (Allemagne), il avait été établi un seuil critique urinaire fondé sur le rapport existant entre la testostérone exogène et l'épitéstostérone (T/E, en abrégé).

Un échantillon était considéré comme positif si le rapport de la concentration totale de la testostérone (T) à celle de l'épitéstostérone (E) dans l'urine dépassait 6.

Pourquoi ce taux ? Normalement, le rapport initial de T/E est voisin de 1. Pour deux raisons, la testostérone exogène (frauduleuse) va modifier à la hausse le ratio : elle n'est pas convertie dans le corps en épitéstostérone et elle fait chuter l'excrétion de cette même épitéstostérone. Ainsi, toute absorption médicamenteuse de l'hormone mâle augmentera le rapport. Dans le but de ne pas sanctionner les "innocents" ayant une sécrétion naturellement abondante, la barre à ne pas tutoyer avait été fixée à une hauteur permettant de limiter au maximum les faux positifs.

En effet, les études des experts de la Commission médicale du CIO avaient montré que 90% de la population avait un rapport T/E = 1 et pour 99,9% des individus, ce ratio était inférieur à six, le niveau maximal autorisé. Néanmoins, 1 pour 1 000 des sportifs non dopés dépasse naturellement le seuil de 6 et se trouve donc exposé à un contrôle positif.

### Rapport T/E : selon les travaux de Louis Dehennin, ce test donne 8 pour 1000 de faux positifs (innocents)

En réalité, selon l'étude d'un spécialiste du dosage hormonal, le Français Louis Dehennin, exerçant à la Fondation de recherche en hormonologie (FRH) ce chiffre de faux positifs serait beaucoup plus important car voisin de 8 pour 1 000 (\*).

A la suite de plusieurs « bavures » (innocents sanctionnés), la CM-CIO avait décidé en mars 1993 d'entériner la modification suivante : un contrôle positif à la testostérone doit être « interprété » et non entraîner *ipso facto* la sanction de l'athlète. Ainsi, un échantillon sera considéré comme positif si l'administration de testostérone ou toute autre manipulation a pour résultat l'obtention d'un taux T/E supérieur à 6, à moins que l'on ne puisse prouver que ce taux est dû à un état physiologique ou pathologique.

En conséquence, la Commission antidopage recommandait le recours à un examen médical, à des tests hormonaux complémentaires pour déterminer si de la testostérone exogène a été administrée.

A l'opposé, et pour déjouer le contrôle antitestostérone, les petits malins de la dope ont rapidement trouvé la parade en associant à leur consommation de testostérone la prise d'épitéstostérone. Par cette manipulation et malgré un apport frauduleux d'hormone mâle exogène, le rapport restait inférieur à 6. Depuis 1993, et afin de stopper cette possibilité de camoufler un dopage à la testostérone, l'administration d'épitéstostérone a été ajoutée au paragraphe B des Méthodes de dopage de la liste rouge du CIO : « *Si la concentration d'épitéstostérone est supérieure à 150 ng/ml (nanogramme par millilitre), les laboratoires sont priés d'en informer les autorités compétentes. La Commission médicale du CIO recommande dans ce cas que des contrôles complémentaires soient effectués.* »

(\*) Louis Dehennin et Robert Scholler. – Dépistage de la prise de testostérone comme anabolisant chez les adolescents pour détermination du rapport des excréments urinaires de testostérone et d'épitéstostérone. – *Pathologie Biologie*, 1990, 38, pp 920-922

## Epitéstostérone

### Chronologie de sa réglementation en tant que substance prohibée

Bien qu'appartenant à la famille des stéroïdes anabolisants – proche « parente » de la testostérone – elle n'a pas d'effet dopant démontré. En revanche, prise par voie exogène, elle permet de modifier le rapport testostérone sur épitéstostérone et donne un résultat analytique inférieur à 6 (1982-2004) puis à 4 (2005-2021) alors que le sportif a triché.

**1993-1994** : apparaît pour la première fois dans la liste des substances prohibées le 17 mars 1993 à la rubrique II *Méthodes de dopage dans la catégorie B – Manipulations pharmacologiques, chimique ou physique.*

« *La commission médicale du CIO interdit l'usage de substances et de méthodes qui modifient l'intégrité et la validité des échantillons d'urine utilisés dans les contrôles de dopage. Parmi les méthodes prohibées, citons l'administration d'épitéstostérone.*

***Si la concentration d'épitéstostérone est supérieure à 150 ng/ml, les laboratoires sont priés d'en informer les autorités compétentes. La commission médicale du CIO recommande dans ce cas que des contrôles complémentaires soient effectués.*** »

**1995-2003** : le seuil limite de 150 ng/ml **passé à 200 ng/ml**

**2004-2008** : intègre la section S8 Agents masquants. Le seuil de 200 ng/ml n'est plus mentionné

**2009-2021** : change de section. Elle figure désormais dans la catégorie des *agents anabolisants b. SAA endogènes par administration exogène*

- épitéstostérone

- ...

Ainsi, on s'aperçoit que le fameux rapport Donike : T/E n'était pas exempt de critiques, loin s'en faut. D'une part, par le passé, il avait souvent sanctionné des innocents (le volleyeur japonais Meiji Shimomura aux JO 1984, le cycliste français Cyril Sabatier aux championnats de France junior 1988, le joueur de squash français Julien Bonétat aux championnats de France 1989 et bien d'autres) et surtout, de 1982 - date de sa mise en

application olympique - et jusqu'en 1993, il a permis aux tricheurs fortunés de contourner l'obstacle du rapport en consommant parallèlement à la testostérone de l'épitéstostérone (en 1990, **1 g** coûtait 10 000 F soit aujourd'hui environ 2 400 euros). En 1999, grâce à une nouvelle méthode mise au point par une équipe du CNRS, on peut pincer à coup sûr ceux qui se dopent à la testostérone.

### **Testostérone : cent pour cent décelable...**

À l'occasion des réunions de l'exécutif du Comité international olympique (CIO) et des fédérations internationales (ASOIF) le 21 mai 1997 à Monaco, le prince Alexandre de Mérode, président de la Commission médicale du CIO de 1967 à 2002 a annoncé que la détection de la testostérone est désormais infaillible.

Selon le vice-président du CIO, la spectrométrie de masse, dont les méthodes de haute résolution sont de plus en plus fines, a permis d'obtenir des résultats incontestables. « *Nous tenons une méthode dont l'infaillibilité a été démontrée* », s'est-il réjoui, assurant qu' « *elle sera en fonction pour les JO d'hiver de Nagano en 1998* ». Auparavant, étaient considérés comme positifs les sportifs présentant dans leurs urines un rapport testostérone/épitéstostérone supérieur à 6 (en 2005, le rapport a été abaissé à 4). Mais chez certains sportifs non dopés, on a retrouvé aussi un rapport supérieur à 6. La nouvelle méthode, mise au point il y a trois ans par des chercheurs français du CNRS, consiste à déterminer le rapport entre carbone 13 et 12 de la testostérone du sportif. L'hormone mâle endogène produite par l'individu à partir de son cholestérol contient 99% de C12 et 1% de C 13 alors que la testostérone exogène, fabriquée artificiellement à partir de stéroïdes végétaux contient un peu moins de C13. S'il est incontestable que le rapport isotopique C13/C12 apparaît beaucoup plus fiable que le ratio testo/épitésto, il persiste un gros bémol, la technique d'analyse étant trop longue, il n'était pas possible d'envisager dans l'immédiat un contrôle systématique de chaque échantillon urinaire. En 2021, c'est toujours le cas. En pratique, il servira surtout à confirmer que les sportifs au rapport testo/épitésto (supérieur à 6 de 1982 à 2004 et supérieur à 4 depuis 2005) sont réellement dopés à la testostérone.

En revanche, en raison des difficultés d'applications systématiques du test isotopique, il est peu probable que les dopés à la testostérone ayant un rapport inférieur à 6 puis à 4 à partir de 2005, mais détectables par le nouveau test soient débusqués. Rappelons que jusqu'à aujourd'hui, la majorité des athlètes pouvait se doper à l'hormone mâle puisque naturellement quatre-vingt-dix pour cent d'entre ont un rapport testo/épitésto proche de 1. Pour ces derniers, il suffisait de consommer de la testostérone exogène sans dépasser le seuil fatidique de 6 (depuis 2005 réglementé à 4). De cette manière, bien que dopés, ils évitaient le couperet du contrôle positif. Voir traité plus loin l'exemple de Floyd Landis, lauréat éphémère du Tour de France 2006.

### **Le rapport isotopique C13/C12 est mis au point par une équipe du CNRS (France) en 1994**

Cette technique d'analyse "initée" par Michel Becchi et Hervé Casabianca (service central de Vernaison, Rhône) s'intéresse à la composition isotopique de l'hormone mâle dont le rapport carbone 12/carbone 13 est sensiblement différent selon qu'il s'agit de la testostérone naturelle ou de sa copie synthétique produite par l'industrie pharmaceutique.

Lorsque la testostérone est produite au sein de l'organisme à partir du cholestérol, elle contient environ 99% de carbone 12 et 1% de carbone 13 alors que, fabriquée artificiellement à partir de stéroïdes végétaux, la proportion de carbone 13 chute de quelques pour mille (o/oo). Grâce à un examen spectrographique de masse (IRMS (Isotope Ratio Mass Spectrometry), on peut comptabiliser la proportion précise de carbones 12 et 13, le rapport de l'un sur l'autre renseigne alors de façon infaillible sur

l'origine naturelle ou médicamenteuse de la testostérone.

Les chercheurs du CNRS ont ainsi analysé les urines de cinquante sujets mâles n'ayant pas reçu de testostérone ou l'ayant reçu soit par voie orale, soit par voie intramusculaire. Résultat : on a pu identifier sans aucune erreur les sujets traités.

En jouant l'avocat du diable, on peut imaginer comment les spécialistes de la dope vont tenter de contourner l'obstacle du rapport C13/C12 en fabriquant une molécule de synthèse dont la signature isotopique sera rigoureusement la même que celle de la testostérone naturelle.

Dans *Le Nouvel Observateur* du 27 juin 1996, Hervé Casabianca – l'un des deux pères de la méthode – n'écarte pas complètement cette possibilité : « *En théorie, rien ne permet d'exclure cette hypothèse. Mais cela suppose un effort de recherche tellement colossal, des contrôles de fabrication si coûteux que cette testostérone invisible risquerait d'atteindre un prix inabordable.* »

### **Test isotopique C13/C12 : afin de départager innocents et tricheurs**

Saluons à sa juste valeur cette avancée de la lutte antidopage, entérinée au plan technique par le Comité international olympique (CIO) et l'IAAF depuis le début de l'année 1999, qui fait le tri entre les innocents (1/800 a naturellement un rapport T sur épitesto supérieur à 6) et les tricheurs patentés. Malheureusement, la technique d'analyse étant très longue, et le faible nombre de laboratoires équipés pour pratiquer l'IRMS, il n'est pas encore possible aujourd'hui d'envisager son extension systématique. En pratique, le test isotopique sert surtout à confirmer ou à infirmer la suspicion de dopage chez des athlètes dont le rapport testo/épitesto livre des résultats légèrement supérieurs au seuil légal. Il permet aussi de blanchir des innocents mais pas immédiatement de coffrer tous les fraudeurs. Rappelons que le rapport naturel testo/épitesto étant égal à 1 pour 90 % des sujets, nombreux parmi ces derniers peuvent toujours se doper jusqu'à 4 (depuis 2005) avec le concours de laboratoires privés.

**Autre cas exemplaire** : le Colombien Santiago Botero lui, en revanche, hautement suspect de dopage à la testostérone. Selon le lauréat du Grand Prix de la montagne du Tour de France 2000 *"tout était naturel"*.

Témoignage de Botero et texte du journaliste Guy Roger : *"Jusqu'à ce qu'Eufemiano Fuentes, un jeune médecin qui venait d'arriver, me tienne un discours hippocratique, nuancé de psychologie, et j'ai suivi ses conseils à la lettre pour m'entraîner et perdre du poids."*

Limpide. Cela le mènera au pied du podium dans le Tour 2002 et sur la plus haute marche au Mondial de Zolder. »

Je n'attendais pas grand-chose comme révélation de son côté obscur : deux contrôles positifs à la **testostérone** en 1999 et 2002, pris ensuite dans les filets de l'Opération Puerto, diligentée par la Guardia Civil en 2006. Pas facile à expliquer. Je me suis trompé, Botero a été le premier à se lancer. À propos de la testostérone : *"Après un premier contrôle positif en 1998, au Tour de Romandie, j'ai passé des batteries d'examen à l'Institut Complutense de Madrid et au vu des résultats, l'UCI a admis que mon taux élevé de testostérone était naturel. Ils ont fixé un plafond à 9 de façon arbitraire, j'ignore encore pourquoi. Dans toutes les courses que j'ai disputées en 1999, Tour de Valence, Paris-Nice, Semaine Catalane, j'ai été positif. À Lausanne, de nouveaux examens ont encore démontré que tout était naturel. Mais l'UCI a quand même fait pression pour que je sois sanctionné et la Fédération colombienne m'a suspendu six mois. Je pense que le président de l'UCI de l'époque a voulu faire la preuve de son autorité avec un coureur débutant qui n'avait pas les moyens de se défendre."* La réflexion n'est pas dénuée de sens et renvoie à une époque où la conduite tortueuse du premier mandataire de l'UCI s'avérera par la suite déloyale et arbitraire à bien des égards. De l'Opération Puerto, moment critique et traumatisant, sa confession est la suivante : *"C'est toujours difficile pour moi d'évoquer une période où les titres de la presse nous ont mis sur un pied*

*d'égalité avec des terroristes. Je ne suis ni un criminel, ni un trafiquant. Je faisais ce qu'on me demandait. Le jour où j'ai décidé de me lancer dans le vélo, je l'ai pris comme une lutte personnelle. Je ne dis pas que j'ai tout bien fait, ni tout mal non plus. Je ne suis ni un démon, ni un saint. Puerto, c'est le syndrome d'une génération. Chacun aura un regard différent selon son prisme.* » [Guy Roger. – Bernal et les fils de la Cordillère. Paris, éd. Solar/L'Equipe, 2020. – 363 p (pp 256-257)]

**COMMENTAIRES JPDM** – C'est toujours la même histoire. Lorsqu'un coureur "passe à table" pour s'épancher sur ses affaires de dopage, il *gonfle copieusement le plumitif* qui n'a pas les connaissances voulues sur la question et se fait enfumer dans les grandes largeurs. Dans cette histoire de sécrétion naturelle de testostérone soit l'examen isotopique a démontré qu'elle était d'origine endogène (naturelle) et qu'il n'y avait pas lieu de la part de l'UCI de fixer un plafond à 9 et encore moins de le suspendre six mois...  
Quoi qu'il en soit, Botero fait aussi partie des épinglés de l'opération Puerto en 2006. Là on a identifié des poches de sang lui appartenant. Au final, difficile de nous convaincre sur sa prétendue sécrétion naturelle de testostérone alors qu'il avait comme conseiller scientifique le gynécologue Eufemiano Fuentes et ce pendant 8 ans au tarif de 50 000 euros pour l'ensemble de ses prescriptions illicites.

## **LEXIQUE**

**IRMS** - Isotope Ratio Mass Spectrometry – Depuis 1999, afin d'identifier à coup sûr la testostérone d'origine endogène ou d'apport exogène, le rapport isotopique C13/C12 est utilisé par les labos antidopage

**Docteur Jean-Pierre de Mondenard**