

Programme mondial antidopage

LIGNES DIRECTRICES

RAPPORT & GESTION des RÉSULTATS DE LA GONADOTROPHINE CHORIONIQUE HUMAINE (hCG) URINAIRE et DE L'HORMONE LUTÉINISANTE (LH) CHEZ LES SPORTIFS DE SEXE MASCULIN

Version 3.0
Octobre 2016

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|--|----|
| 1. Objectif | 3 |
| 2. Champ d'application | 3 |
| 3. Responsabilité | 4 |
| 4. Introduction | 4 |
| 5. Procédure pré-analytique..... | 4 |
| 6. Exigences de l'essai | 5 |
| 7. Stratégie d'analyse..... | 6 |
| 7.1 Analyse de l'hCG | 6 |
| 7.2 Analyse de la LH..... | 8 |
| 8. Interprétation et rapport des résultats | 8 |
| 8.1 Résultats d'hCG..... | 8 |
| 8.2 Résultats de LH | 9 |
| 9. Gestion des résultats | 10 |
| 9.1 Résultats d'hCG..... | 10 |
| 9.2 Résultats de LH | 11 |
| 10. Références | 11 |
| Annexe 1. Evaluation médicale d'un cas de résultat positif confirmé suite à l'analyse de dépistage de l'hCG..... | 13 |
| Définitions | 15 |
| Termes définis dans le Code | 15 |
| Termes définis dans le SIL | 16 |
| Termes définis dans le SICE | 17 |

1. Objectif

Les présentes lignes directrices ont été élaborées pour veiller à une approche harmonisée du rapport et de la gestion de concentrations urinaires élevées de gonadotrophine chorionique humaine (hCG) et d'hormone lutéinisante (LH).

La découverte de l'hétérodimère α/β de l'hCG¹ dans l'urine de *sportifs* de sexe masculin à des concentrations supérieures à la limite de décision (LD) établie peut être un indice d'*usage* de l'hCG à des fins de dopage. Cependant, en raison de l'association entre une hCG urinaire élevée et une pathologie telle que le cancer des testicules, il convient d'envisager les causes possibles, autres que le dopage, susceptibles de produire des concentrations élevées d'hCG hétérodimérique dans les *échantillons* d'urine fournis par des *sportifs* de sexe masculin.

Des concentrations élevées de LH totale² dans l'urine de *sportifs* de sexe masculin peuvent également révéler l'administration de cette substance interdite à des fins de dopage ou l'*usage* de substances qui provoquent la libération de LH endogène, telles que l'hormone de libération de la gonadotropine (GnRH) et ses analogues synthétiques ou bloquants de l'œstrogène (anti-œstrogènes, inhibiteurs de l'aromatase). D'un autre côté, des concentrations urinaires de LH plus basses que la normale chez des *sportifs* de sexe masculin peuvent également révéler ou corroborer l'*usage* d'androgènes.

Les présentes lignes directrices visent à aider les laboratoires à rapporter les résultats d'analyses pour l'hCG et la LH et les *organisations antidopage (OAD)* à déterminer si une violation des règles antidopage (VRAD) a été commise.

2. Champ d'application

Les présentes lignes directrices suivent les règles actuelles établies dans le *standard international* pour les laboratoires (SIL), dont les exigences restent entièrement applicables et doivent être respectées.

Les présentes lignes directrices esquissent les exigences en matière d'analyses pour les laboratoires et fournissent des recommandations aux *OAD* afin de faciliter la

¹ L'hétérodimère α/β de l'hCG inclut l'hétérodimère α/β intact ainsi que l'hétérodimère α/β 'tronqué', où la sous-unité β est (généralement) clivée entre les résidus 47 et 48. Bien que clivées, les sous-unités α et β de l'hCG tronquée sont maintenues ensemble par des liaisons covalentes. Les méthodes de dosage immunologiques mises au point spécifiquement pour l'hCG intacte mesurent généralement ces deux formes de l'hormone hétérodimérique hCG α/β .

² La LH totale inclut l'hétérodimère α/β de la LH ainsi que les sous-unités β dissociées et les produits de leur dégradation.

gestion des résultats de concentrations élevées d'hCG et de LH dans des *échantillons* d'urine de *sportifs* de sexe masculin.

3. Responsabilité

Les présentes lignes directrices sont destinées à être appliquées par les laboratoires accrédités par l'AMA et par les OAD chargées de la gestion des résultats.

4. Introduction

- L'hCG et la LH sont interdites uniquement chez les *sportifs* de sexe masculin ;
- L'hCG et la LH sont toutes les deux des protéines hétérodimériques comportant deux chaînes polypeptides, une sous-unité α commune et une sous-unité β unique (hCG β , LH β). Seul l'hétérodimère α/β a une activité biologique, qui est déterminée par la sous-unité β propre à chaque hormone ;
- tant l'hCG que la LH se retrouvent dans l'urine sous différentes formes moléculaires, y compris les hétérodimères α/β intacts et tronqués ainsi que les sous-unités α et β dissociées et leurs produits de dégradation (par ex. les fragments de noyau β , produits tronqués, etc.) ;
- chez les hommes, l'hCG et la LH stimulent la production de testostérone par les cellules de Leydig en se liant aux récepteurs de l'hCG/LH et en les activant ;
- l'hormone hétérodimérique hCG est soit indétectable, soit trouvée à des niveaux très faibles (généralement inférieurs à 2 IU/L) dans l'urine d'hommes en bonne santé. Cependant, des niveaux élevés d'hCG hétérodimérique, d'hCG β libre, de fragments de noyau β sont produits par certaines tumeurs malignes, en particulier le cancer des testicules. L'hormone hétérodimérique hCG peut également être produite par des tumeurs germinales extra-testiculaires. En outre, l'hCG β peut être produite par divers cancers non trophoblastiques ;
- la LH endogène est normalement détectable dans l'urine d'hommes en bonne santé. La LH a une demi-vie plus courte dans la circulation que l'hCG. La LH en circulation fait l'objet d'une rétroaction négative suite à la production de testostérone endogène ou l'administration d'androgènes.

5. Procédure pré-analytique

- Avant d'aliquoter en vue de l'analyse, l'*échantillon* d'urine devrait être homogénéisé dans le flacon de l'*échantillon* ;
- Les parties aliquotes prises pour analyse devraient être analysées immédiatement ou entreposées dans un réfrigérateur pendant un maximum de 7 jours jusqu'à l'analyse. Les parties aliquotes ne devraient pas être congelées ;

- Si elles sont entreposées dans un réfrigérateur, les parties aliquotes devraient être remises en suspension après avoir été retirées du réfrigérateur (par ex. par pipetage, mélangeage au vortex ou agitation). Les parties aliquotes devraient pouvoir rester à température ambiante pendant au moins 30 minutes avant d'être introduites dans l'instrument en vue de l'analyse ;
- En cas de résultat d'analyse anormal présumé, les *échantillons* « A » entreposés à -20°C devraient être soumis à la procédure de confirmation dès que possible ;
- Les *échantillons* « B » associés à un *résultat d'analyse anormal* pour l'*échantillon* « A » devraient être soumis à la procédure de confirmation ou transférés à un stockage à -70°C dès que possible ;
- Pour l'entreposage à long terme lorsqu'une analyse additionnelle est requise, il est recommandé que les *échantillons* « A » et « B » soient entreposés congelés à environ -70°C afin d'éviter la dissociation et la dégradation des hétérodimères α/β en sous-unités α et β libres et leurs fragments.

6. Exigences de l'essai

- Pour la mesure des concentrations de l'hormone hétérodimérique hCG et de LH totale dans les *échantillons* d'urine, les laboratoires doivent appliquer des méthodes de dosage qui ont été validées et démontrées comme étant adéquates à l'usage prévu ;
- Pour la mesure de l'hCG dans l'urine, les laboratoires devraient appliquer des méthodes de dosage qui sont spécifiques à l'hétérodimère α/β de la hCG^{1, 3} ;
- Les méthodes de dosage pour l'hCG totale, à savoir les méthodes de dosage qui mesurent d'autres formes moléculaires (par ex. des sous-unités β libres ou des fragments de dégradation) que l'hétérodimère α/β de l'hCG ne sont pas recommandées. En revanche, un laboratoire peut envisager d'utiliser une méthode de dosage pour l'hCG totale uniquement à titre de méthode initiale de pré-dépistage pour des raisons pratiques (par ex. l'absence de méthode d'analyse automatisée pour l'hCG hétérodimérique) ;
- En revanche, pour l'estimation de la LH dans l'urine, les laboratoires doivent appliquer des méthodes de dosage pour la LH totale (par ex. Siemens Immulite,

³ Les hommes présentant une « hCG familiale », une anomalie apparemment physiologique et non pathologique de la sécrétion d'hCG, ont des concentrations systématiquement élevées d'hCG β dans le sérum et l'urine. Cela risque d'aboutir à un résultat positif si l'on utilise une méthode pour l'hCG « totale ». C'est pourquoi il n'est pas recommandé d'utiliser ces méthodes aux fins de *contrôles du dopage*.

Delfia), capables de mesurer le contenu total de l'immunoréactivité de la LH, c'est-à-dire en ciblant l'hétérodimère α/β ainsi que la chaîne β libre et le fragment de noyau β ;

- Les paramètres de la performance de la méthode de dosage quantitative de l'hétérodimère hCG¹ devraient être validés dans le laboratoire, y compris par exemple la détermination de la limite de quantification de l'essai (*LDQ*), la répétabilité en laboratoire (s_r), la précision intermédiaire (s_w), le biais (b) et l'incertitude de la mesure type relative combinée (u_c %).

Les critères d'acceptation pour ces paramètres sont indiqués dans le tableau ci-après pour évaluer la performance de la méthode de dosage de l'hCG¹ hétérodimérique:

| Paramètre de validation | Critère d'acceptation |
|---|---------------------------|
| s_r (écart-type relatif intra-analyse, <i>ETR</i> %) | $\leq 10\%$ (à 5 IU/L) |
| s_w (<i>ETR</i> inter-analyses en %) | $\leq 15\%$ (à 5 IU/L) |
| <i>LDQ</i> ⁴ (IU/L) | ≤ 3.0 IU/L |
| u_{c_Max} (%) | 20% (à 5 IU/L) |

7. Stratégie d'analyse

7.1 Analyse de l'hCG

Procédure d'analyse initiale

- Les laboratoires devraient appliquer une méthode de dosage immunologique détectant spécifiquement l'hétérodimère α/β de l'hCG¹ (par ex. hCG-STAT de Roche, AutoDelfia de Perkin-Elmer, Xpress de Delfia ou tout autre méthode d'analyse validée pour être adéquate à l'usage prévu, par ex. LC-MS/MS ou LC-HRMS [1]) ;

⁴ La LDQ est définie comme étant la plus faible concentration d'hCG dans l'urine répondant aux critères spécifiés pour l' u_c ($\leq 20\%$).

- Si une méthode de dosage pour l'hCG totale est appliquée comme méthode de pré-dépistage et produit un résultat douteux (supérieur à 5 IU/L), l'échantillon doit être soumis à une procédure d'analyse initiale à l'aide d'une méthode de dosage spécifique pour l'hCG hétérodimérique ;
- Le laboratoire devrait utiliser au moins un *échantillon* d'urine positif pour le contrôle de qualité positif (CQP) (jusqu'à 15 IU/L). La cohérence des mesures de l'hCG du CQP devrait être vérifiée à l'aide de diagrammes CQ.

Procédure de confirmation

- Pour la procédure de confirmation, le laboratoire doit utiliser un *échantillon* d'urine de CQ négatif (moins de 5 IU/L) et un *échantillon* positif (jusqu'à 15 IU/L). La cohérence des mesures de l'hCG du CQP doit être vérifiée à l'aide de diagrammes CQ ;
- Pour la procédure de confirmation, conformément à la disposition 5.2.4.3.1.3 du SIL relatif à l'application d'essais de liaison par affinité, les laboratoires doivent appliquer une méthode différente de celle appliquée pour la procédure d'analyse initiale et détectant spécifiquement l'hétérodimère α/β de l'hCG^{1, 5}. La méthode LC-MS/MS peut être utilisée à la fois pour la procédure d'analyse initiale et pour la procédure de confirmation ;
- Pour les *échantillons* qui produisent un résultat d'analyse anormal présumé pour l'hétérodimère α/β de l'hCG, la procédure de confirmation de l'*échantillon* « A » devrait être réalisée dès que possible. À titre alternatif, le reste de l'*échantillon* « A » et l'*échantillon* « B » devraient être congelés immédiatement à -70°C jusqu'à décongélation pour analyse ;
- Pour les procédures de confirmation « A » et « B », trois (3) parties aliquotes de l'*échantillon* doivent être mesurées, sauf si le volume de l'*échantillon* est limité, auquel cas il est possible de diminuer le nombre de répétitions. Lorsque la concentration d'hCG, telle que déterminée durant la procédure de confirmation de l'*échantillon* « A », est supérieure à 15 IU/L (après correction en tenant compte de la gravité spécifique, le cas échéant), la procédure de confirmation de l'*échantillon* « B » peut être réalisée sur une seule partie aliquote.

⁵ Les laboratoires qui ne possèdent pas la capacité d'analyse permettant de réaliser la procédure de confirmation avec une deuxième méthode spécifique pour l'hétérodimère α/β de l'hCG doivent, en consultation avec l'autorité de contrôle compétente, faire expédier l'*échantillon* à un autre laboratoire possédant cette capacité pour le faire analyser.

7.2 Analyse de la LH

- Les laboratoires devraient estimer les concentrations de LH totale² dans l'urine au cours de la procédure d'analyse initiale en appliquant une méthode d'analyse capable de détecter l'hétérodimère α/β ainsi que la chaîne β libre et le fragment de noyau β (par ex. Immulite de Siemens, Delfia) ;
- Le laboratoire devrait utiliser au moins un *échantillon* CQ d'une concentration totale de LH située entre 5 et 50 IU/L. La cohérence des mesures de la LH totale du CQ devrait être contrôlée à l'aide de diagrammes CQ ;
- Si la procédure d'analyse initiale produit un *résultat d'analyse anormal présumé* pour la LH, le laboratoire, en consultation avec l'autorité de contrôle, devrait analyser la présence d'analogues de la GnRH dans l'*échantillon* (par ex. busérelina, gonadoréline, leuproréline). Les laboratoires qui ne possèdent pas la capacité d'analyse permettant de réaliser l'analyse des analogues de la GnRH devraient, en consultation avec l'autorité de contrôle responsable, faire expédier l'*échantillon* à un autre laboratoire possédant cette capacité pour le faire analyser. Les *contrôles* permettant de détecter des substances anti-œstrogènes et des inhibiteurs de l'aromatase devraient faire partie du menu de contrôles standard du laboratoire.

8. Interprétation et rapport des résultats

8.1 Résultats d'hCG

- Pour des *échantillons* d'urine présentant des valeurs de gravité spécifique (GS) **supérieures à 1,020**, les concentrations d'hCG doivent être ajustées avec une $GS = 1,020^6$;
- Le laboratoire doit rapporter un *résultat d'analyse anormal* pour l'hCG si la procédure de confirmation confirme la présence de l'hétérodimère hCG- α/β à des concentrations (après ajustement si la GS de l'urine est supérieure à 1,020) supérieures à la LD de 5 IU/L ;
- En rapportant un *résultat d'analyse anormal* pour l'hCG, le rapport d'analyse du laboratoire doit inclure la concentration moyenne de l'hétérodimère hCG- α/β (exprimée en unités internationales par litre (IU/L) à 1 chiffre après la virgule) des déterminations répétées effectuées durant la procédure de confirmation ainsi que les valeurs d' u_c à des valeurs proches de la DL telle que déterminée par le

⁶ Pour les *échantillons* d'urine présentant des valeurs de GS supérieures à 1,020, les concentrations d'hCG et de LH dans l'*échantillon* seront ajustées conformément à la formule :

$$\text{Conc. } 1,020 \text{ (IU/L)} = [(1,020-1) / (GS_{\text{échantillon}} - 1)] \cdot \text{Conc. mesurée (IU/L)}$$

laboratoire durant la validation de la méthode (exprimées en IU/L à 1 chiffre après la virgule) ;

- En cas de *résultat d'analyse anormal* pour l'hCG, un commentaire doit être ajouté au rapport d'analyse pour décrire le résultat d'hCG et recommander à l'OAD d'inviter le *sportif* à se soumettre à des examens cliniques en vue d'exclure toute cause pathologique à l'élévation de l'hCG urinaire (voir Annexe 1) ;
- Dans les cas où un essai de pré-dépistage de l'hCG totale donne un résultat douteux non corroboré par une concentration élevée (supérieure à 5 IU/L) de hCG hétérodimérique, le laboratoire doit rapporter le résultat comme étant « aucune *substance interdite* ou aucun *métabolite* ou *marqueur de méthode(s) interdite(s)* n'a été détecté(e) ». Cependant, le laboratoire inscrira dans le rapport d'analyse un commentaire pour recommander à l'OAD de conseiller au sportif de se soumettre à des examens cliniques en vue d'exclure toute cause pathologique à l'élévation de l'hCG urinaire totale (voir Annexe 1).

8.2 Résultats de LH

- Pour les *échantillons* d'urine présentant des valeurs de GS **supérieures à 1,020**, les concentrations de la LH seront ajustées avec une $GS = 1,020^6$.
- Lors de l'analyse de la LH, le laboratoire devrait rapporter la concentration mesurée de LH totale, telle que déterminée durant la procédure d'analyse initiale. Dans les cas où la LH n'est pas détectable, le laboratoire doit rapporter le résultat comme étant « la concentration de LH était inférieure à la limite de détection (LD) » et spécifier la LD applicable ;
- La procédure d'analyse initiale devrait donner un *résultat d'analyse anormal présumé* si la concentration de LH totale (après ajustement si la GS de l'urine est supérieure à 1,020) est supérieure à 60 IU/L si l'on utilise l'essai Imulite ou supérieure à 40 IU/L si l'on utilise l'essai Delfia ;
- Lorsqu'il existe un *résultat d'analyse anormal présumé* pour la LH et que des analyses sont effectuées en vue de détecter la présence d'analogues de la GnRH, les substances anti-œstrogènes et les inhibiteurs de l'aromatase, le laboratoire doit rapporter un *résultat d'analyse anormal* dès que l'une de ces *substances interdites* est confirmée dans l'*échantillon* (conformément au document technique TD IDCR [2]). En outre, le laboratoire doit rapporter les concentrations estimées de LH ;
- Lorsqu'il existe un *résultat d'analyse anormal présumé* pour la LH, et que les analyses effectuées pour détecter la présence d'analogues de la GnRH, de substances anti-œstrogènes et d'inhibiteurs de l'aromatase donnent des résultats négatifs, le laboratoire doit rapporter le résultat comme étant « aucune *substance interdite* ou aucun *métabolite* ou *marqueur de méthode(s) interdite(s)* »

n'a été détecté(e). » Le laboratoire doit rapporter les concentrations estimées de la LH (sans correction pour la GS) et préciser que l'*échantillon* a été analysé et a donné des résultats négatifs pour les analogues de la GnRH, les substances anti-œstrogènes et les inhibiteurs de l'aromatase ;

- Lorsqu'il existe un résultat d'analyse anormal présumé pour la LH, et que les analyses effectuées pour détecter la présence d'analogues de la GnRH ne sont pas effectuées, le laboratoire doit rapporter le résultat comme un *résultat atypique* pour la LH. Le laboratoire doit rapporter les concentrations estimées de la LH et indiquer que l'*échantillon* n'a pas été analysé pour les analogues de la GnRH.

9. Gestion des résultats

9.1 Résultats d'hCG

- Lorsqu'un *échantillon* est rapporté comme un *résultat d'analyse anormal* pour l'hCG, l'*OAD* devrait alerter le *sportif* et le conseiller de se soumettre à des examens cliniques dans des délais raisonnables afin d'exclure des causes pathologiques à l'élévation des concentrations urinaires de l'hCG (voir Annexe 1). **Aucune suspension provisoire ne sera imposée au sportif durant les examens cliniques.** L'*OAD* devrait signaler à l'*AMA* que des examens cliniques sont entrepris sur un *sportif*⁷ ;
- Il est recommandé à l'*OAD* de réaliser au moins un (1) contrôle de suivi inopiné dans un délai raisonnable (par ex. dans les 2 semaines) suivant le résultat initial. Si possible, l'*échantillon* de suivi devrait être analysé par le même laboratoire et à l'aide de la méthode que celle ayant produit le *résultat d'analyse anormal* initial. Si un laboratoire différent est utilisé, la même méthode de confirmation pour l'hCG devrait être utilisée ;
- Si aucune preuve clinique n'est fournie ou si les examens cliniques déterminent qu'il n'existe pas de pathologie associée aux concentrations élevées d'hCG, le processus de gestion des résultats est suivi comme dans le cas d'un *usage d'autres substances interdites* ou *méthodes interdites*. Les résultats de

⁷ Un *résultat d'analyse anormal* pour l'hormone hétérodimerique hCG n'exclut pas la possibilité d'une cause pathologique. La plupart des cas de cancer des testicules sont associés à des concentrations élevées d'hCG hétérodimerique dans le sérum et dans l'urine, ainsi qu'à la présence de fragments libres d'hCG β et de noyau β dans l'urine. Dans de tels cas, il incombe au *sportif* de fournir des renseignements médicaux ou des preuves cliniques attestant que le résultat d'hCG hétérodimerique est le résultat d'une pathologie.

l'échantillon de suivi devraient être pris en considération pour évaluer le *résultat d'analyse anormal* initial et les renseignements cliniques⁸ ;

- Si des renseignements médicaux sont fournis par le *sportif* pour étayer l'assertion que le résultat est dû à un état physiologique ou pathologique, ces renseignements seront pris en compte et devraient inciter l'*OAD* à mettre un terme au processus de gestion des résultats traitant l'affaire comme une VRAD.

9.2 Résultats de LH

- Si la présence d'analogues de la GnRH, de substances anti-œstrogènes ou d'inhibiteurs de l'aromatase est rapportée comme un *résultat d'analyse anormal*, le processus de gestion des résultats est suivi comme dans le cas d'un *usage* de toute autre *substance interdite* ou *méthode interdite* ;
- Si un *résultat atypique* pour la LH est rapporté (concentration élevée de LH totale sans analyse visant à déterminer la présence d'analogues de la GnRH), l'*OAD* devrait réaliser au moins un (1) contrôle de suivi inopiné sur le *sportif* dans un délai raisonnable (par ex. dans les 2 semaines) suivant le résultat initial, sauf si l'*OAD* possède pour le *sportif* des données longitudinales indiquant qu'un contrôle de suivi n'est pas justifié ;
- L'*échantillon* de suivi devrait être analysé de préférence par un laboratoire utilisant la même méthode pour la LH totale que celle utilisée sur le premier *échantillon* et ayant la capacité d'analyse pour détecter les analogues de la GnRH ;
- Si le résultat de l'*échantillon* de suivi est également douteux pour une LH totale élevée, l'autorité chargée des contrôles, après avoir consulté le laboratoire, devrait faire analyser l'*échantillon* en vue de détecter la présence d'analogues de la GnRH. Dans ce cas, la procédure à suivre devrait être la même que celle suivie pour le rapport et la gestion du premier *échantillon* ;
- L'*OAD* devrait examiner les résultats des analyses longitudinales pour la LH en parallèle à l'évaluation du « profil stéroïdien » longitudinal du *sportif*. Cette évaluation devrait se faire en consultation avec une unité de gestion du passeport de l'athlète (UGPA).

10. Références

1. Woldemariam GA et AW Butch. Immunoextraction-Tandem Mass Spectrometry Method for Measuring Intact Human Chorionic Gonadotropin, Free β -Subunit, and β -Subunit Core Fragment in Urine. *Clin Chem* **60**: 1089-1097, 2014.

⁸ Par exemple, un résultat négatif pour l'*échantillon* de suivi est plus cohérent avec l'*usage* antérieur de l'hCG et l'absence de pathologie.

2. Document technique de l'AMA TD IDCR (version actuelle). Minimum Criteria for Chromatographic-Mass Spectrometric Confirmation of the Identity of Analytes for Doping Control Purposes.

[https://www.wada-ama.org/en/resources/search?f\[0\]=field_resource_collections%3A30](https://www.wada-ama.org/en/resources/search?f[0]=field_resource_collections%3A30)

Annexe 1. Evaluation médicale d'un cas de résultat positif confirmé suite à l'analyse de dépistage de l'hCG

Un résultat confirmé positif suite à l'analyse de dépistage urinaire de l'hCG chez un *sportif* (de sexe masculin) devrait entraîner l'examen d'une cause non liée au dopage avant de confirmer qu'une violation des règles anti-dopage a été commise pour dopage à l'hCG. (Nota bene : l'hCG n'est pas interdite chez les *sportives* (de sexe féminin).

Analyses de détection de l'hCG

L'hCG est une glycoprotéine hétérodimérique composée de deux sous-unités, α (hCG α) et β (hCG β). L'hCG se rencontre dans l'urine sous différentes formes moléculaires, y compris les hétérodimères α/β intacts et tronqués ainsi que les sous-unités α et β dissociées et les produits de leur dégradation (par ex. fragments de noyau β , produits tronqués, etc.).

Les deux hCG, leurs sous-unités et leurs fragments peuvent être détectés dans l'urine par des méthodes de dosage immunologiques ayant une grande spécificité (dosages « de l'hCG totale »). Cependant, les contrôles anti-dopage ne cherchent qu'à détecter l'hétérodimère α/β de l'hCG (c'est-à-dire en utilisant des méthodes de dosage dites spécifiques pour « l'hCG intacte », qui peuvent détecter non seulement l'hétérodimère α/β intact, mais aussi l'hétérodimère α/β « tronqué »). Parmi les diverses méthodes de dosage immunologiques de l'hCG disponibles sur le marché, seules certaines ont été validées dans ce but.

L'hormone hétérodimérique hCG est soit indétectable, soit trouvée à des niveaux très faibles (généralement inférieurs à 2 IU/L) dans l'urine d'hommes en bonne santé. Néanmoins, elle peut être produite par des cancers des testicules ou par des tumeurs germinales extra-testiculaires. Lorsque la possibilité de telles tumeurs peut être exclue, la présence non-expliquée de niveaux élevés d' hCG hétérodimérique dans le sérum ou dans l'urine constitue la preuve d'une administration pharmacologique d'hCG.

Un résultat d'analyse positif suite à un test de dépistage urinaire pour « l'hCG intacte » (> 5 IU/L) chez un *sportif* peut être dû à une tumeur des testicules non diagnostiquée contenant des éléments trophoblastiques qui synthétisent l'hCG. Dans des cas rares, une sécrétion de l'hCG ectopique peut découler de tumeurs germinales extra-testiculaires, généralement situées dans la ligne médiane du médiastin, dans la zone rétropéritonéale ou dans la glande pinéale. Ces tumeurs extra-testiculaires présentent un pronostic nettement plus mauvais que les tumeurs germinales testiculaires.

Examen médical

A l'issue d'un RAA pour un test d'hCG, la première étape consiste à exclure rapidement une cause pathologique par un examen médical, dont l'importance devrait être communiquée au sportif, appelé ensuite à être examiné par un médecin, dans l'idéal un urologue ou un endocrinologue.

L'examen médical d'une potentielle cause pathologique liée à un test positif pour l'hCG doit comporter :

1. L'anamnèse (y compris cryptorchidie, antécédents familiaux) ;
2. Un examen physique (y compris palpation des testicules, volume testiculaire, gynécomastie) ;

3. Des examens en laboratoire : hCG (intacte) dans le sérum, alpha foetoprotéine (AFP), LDH en tant que marqueur de tumeur et LH dans le sérum, FSH, testostérone, SHGB (pour détecter la bioactivité de l'hCG) ;
4. Imagerie
 - a. Par ultrasons des testicules (lésions hypoéchoïques, microlithiase)
 - b. Si le dosage de l'hCG (intacte) dans le sérum reste positif ET que la palpation ne révèle pas d'hypertrophie des testicules ou que les ultrasons ne révèlent aucune tumeur présumée, l'imagerie destinée à exclure une tumeur germinale extra-testiculaire est indiquée par tomodensitométrie (alternativement IRM ou examen TEP) de la poitrine, de l'abdomen et du cerveau.

Une hypertrophie palpable des testicules nécessite l'orientation vers un urologue ou un oncologue pour de plus amples examens et pour le traitement d'une tumeur présumée des testicules.

Si la concentration d'hCG (intacte) dans le sérum reste élevée et qu'aucune tumeur testiculaire ou extra-testiculaire n'est identifiée dans l'examen initial, le *sportif* devrait subir un suivi clinique avec la même méthode de dosage immunologique de l'hCG (intacte) dans le sérum, y compris un nouvel examen des testicules par ultrasons (afin de déterminer d'éventuelles lésions testiculaires hypoéchoïques nouvelles ou modifiées) au bout de 3 mois. Certaines de ces tumeurs pouvant avoir une progression lente, le suivi visant à exclure une tumeur des testicules peut devoir être prolongé (jusqu'à 2 ans).

Bien que l'examen de détection de tumeurs/cancers des testicules doive être réalisé sans délai, d'autres *contrôles* anti-dopage pendant la période d'examen sont souvent requis afin de tirer la situation au clair.

Voir section 9 – Gestion des résultats des *Lignes directrices pour le rapport et la gestion des résultats de la hCG et de la LH* pour de plus amples informations sur les *contrôles* de suivi et le déclenchement de la gestion des résultats.

Définitions

Termes définis dans le *Code*

AMA: l'Agence mondiale antidopage.

Contrôle: partie du processus global de *contrôle du dopage* comprenant la planification de la répartition des *contrôles*, le prélèvement des *échantillons*, leur manipulation et leur transport au laboratoire.

Echantillon ou *prélèvement*: toute matrice biologique recueillie dans le cadre du *contrôle du dopage*.

Organisation antidopage (OAD): *signataire* responsable de l'adoption de règles relatives à la création, à la mise en œuvre ou à l'application de tout volet du processus de *contrôle du dopage*. Cela comprend par exemple le Comité International Olympique, le Comité International Paralympique, d'autres *organisations responsables de grandes manifestations* qui effectuent des *contrôles* lors de *manifestations* relevant de leur responsabilité, l'*AMA*, les fédérations internationales et les *organisations nationales antidopage*.

Résultat atypique (RA): rapport d'un laboratoire accrédité ou approuvé par l'*AMA* pour lequel une investigation supplémentaire est requise par le *Standard international* pour les laboratoires ou les Documents techniques connexes avant qu'un *résultat d'analyse anormal* ne puisse être établi.

Résultat d'analyse anormal (RAA): rapport d'un laboratoire accrédité par l'*AMA* ou d'un autre laboratoire approuvé par l'*AMA* qui, en conformité avec le *Standard international* pour les laboratoires et les Documents techniques connexes, révèle la présence dans un *échantillon* d'une *substance interdite* ou d'un de ses *métabolites* ou *marqueurs* (y compris des quantités élevées de substances endogènes) ou l'*usage* d'une *méthode interdite*.

Sportif: toute *personne* qui dispute une *compétition* sportive au niveau international (telle que définie par chacune des fédérations internationales) ou au niveau national (telle que définie par chacune des *organisations nationales antidopage*). Une *organisation antidopage* est libre d'appliquer des règles antidopage à un *sportif* qui n'est ni un *sportif de niveau international* ni un *sportif de niveau national*, et ainsi de le faire entrer dans la définition de « sportif ». En ce qui concerne les *sportifs* qui ne sont ni de *niveau international* ni de *niveau national*, une *organisation antidopage* peut choisir de réaliser des *contrôles* limités ou de ne réaliser aucun *contrôle*, de procéder à des analyses d'*échantillons* portant sur un menu plus restreint de *substances interdites*, de ne pas exiger d'informations sur la localisation ou de limiter l'étendue de ces informations, ou de ne pas exiger à l'avance des *AUT*. Cependant, si une violation des règles antidopage prévue à l'article 2.1, 2.3 ou 2.5 est commise par un *sportif* relevant d'une *organisation antidopage* et qui prend part à une *compétition* d'un niveau inférieur au niveau international ou national, les *conséquences* énoncées dans le *Code* (sauf l'article 14.3.2) doivent être appliquées. Aux fins des articles 2.8 et 2.9 ainsi qu'à des fins d'information et d'éducation antidopage, toute *personne* qui prend part à une *compétition* sportive et qui relève d'un *signataire*, d'un gouvernement ou d'une autre organisation sportive reconnaissant le *Code* est un *sportif*.

Standard international: standard adopté par l'*AMA* en appui du *Code*. La conformité à un *standard international* (par opposition à d'autres standards, pratiques ou procédures) suffira pour conclure que les procédures envisagées dans le *standard international* en question sont correctement exécutées. Les *standards internationaux* comprennent les documents techniques publiés conformément à leurs dispositions.

Usage: utilisation, application, ingestion, injection ou consommation par tout moyen *substance interdite* ou d'une *méthode interdite*.

Termes définis dans le SIL

Adéquation/adéquat(e) à l'usage prévu : adapté(e) à l'usage prévu et conforme à la norme ISO/CEI 17025 ou 15189, au SIL et aux documents techniques applicables.

Analyse: couvre les procédés de *contrôle du dopage* impliquant la manipulation de l'*échantillon*, l'analyse et le rendu des résultats suivant la réception au laboratoire.

Analyse additionnelle: toute analyse pour toute méthode ou substance, sauf dans les cas où le *sportif* a antérieurement été notifié d'une possible violation des règles antidopage basée sur un *résultat d'analyse anormal* pour cette substance ou méthode.

Incertitude de la mesure (IM): paramètre associé au résultat d'une mesure qui caractérise la dispersion des valeurs quantitative attribuées à un mesurande.

[Commentaire: la connaissance de l'IM augmente la confiance en la validité du résultat d'une mesure].

Laboratoire(s): laboratoire(s) accrédité(s) par l'AMA appliquant, dans le cadre d'activités antidopage, des méthodes et procédés d'analyse visant à l'obtention de données démontrant la présence, dans des *échantillons* d'urine ou dans d'autres matrices biologiques, de *substances*, *méthodes* ou *marqueurs interdits* par la *Liste des interdictions* ou, le cas échéant, permettant de quantifier une substance à seuil.

Limite de décision (LD): une concentration, qui prend en compte l'incertitude combinée maximale permise, et au-dessus de laquelle un *résultat d'analyse anormal* doit être rapporté.

Partie aliquote: portion de l'*échantillon* de fluide ou tissu biologique (par ex. urine, sang) obtenu du *sportif* et utilisé dans le processus d'analyse.

Précision intermédiaire : variabilité des résultats observée au sein d'un même laboratoire lorsque l'on fait varier un ou plusieurs facteurs (tels que l'heure, l'équipement ou l'opérateur).

Procédure d'analyse initiale: procédure d'analyse visant à identifier les *échantillons* qui pourraient contenir une *substance interdite*, un ou plusieurs *métabolite(s)* d'une *substance interdite*, ou un ou plusieurs *marqueur(s)* indiquant l'*usage* d'une *substance interdite* ou d'une *méthode interdite*, ou la quantité d'une *substance interdite*, de *métabolite(s)* d'une *substance interdite*, ou de *marqueur(s)* indiquant l'*usage* d'une *substance interdite* ou d'une *méthode interdite*.

Procédure de confirmation: procédure d'analyse visant à établir la présence ou à mesurer la concentration/le rapport, dans un *échantillon*, d'une ou de plusieurs *substances interdites* spécifiques, d'un ou de plusieurs *métabolite(s)* d'une *substance interdite*, ou d'un ou plusieurs *marqueur(s)* indiquant l'*usage* d'une *substance interdite* ou d'une *méthode interdite*.

[Commentaire: une procédure de confirmation pour une substance à seuil donnera également une indication de la concentration/du rapport de la substance interdite supérieur(e) à la limite de décision applicable (telle qu'indiquée dans le Document technique sur les limites de décision).]

Répétabilité, s_r : variabilité des résultats observée au sein d'un laboratoire, sur un court intervalle de temps, avec le même opérateur, le même matériel, etc.

Résultat d'analyse anormal présumé: statut du résultat d'analyse d'un *échantillon* qui a donné lieu à un résultat suspect lors de la procédure d'analyse initiale, mais n'a pas encore fait l'objet d'une analyse de confirmation.

Standard international pour les laboratoires (SIL): le *Standard international* applicable aux laboratoires inclus dans le présent document.

Unité de gestion du Passeport de l'athlète (UGPA) : unité, composée d'une ou de plusieurs *personne(s)* désignée(s) par l'*organisation antidopage*, responsable de la gestion administrative des Passeports, et qui conseille l'organisation antidopage en matière de *contrôles ciblés* et intelligents, en liaison avec le groupe d'experts compilant et autorisant la *documentation du Passeport biologique de l'athlète* et rapportant les *résultats de Passeports anormaux*.

Termes définis dans le SICE

Autorité de contrôle: organisation qui a autorisé un prélèvement d'*échantillon*, que ce soit (1) une *organisation antidopage* (par ex. le Comité International Olympique ou une autre *organisation responsable de grandes manifestations*, l'AMA, une fédération internationale ou une *organisation nationale antidopage*); ou (2) une autre organisation réalisant des *contrôles* en vertu de l'autorité, et conformément aux règles, de l'*organisation antidopage* (par ex. une fédération nationale qui est membre d'une fédération internationale).