

Le dépistage : une éternelle lutte entre la lance et le bouclier

De tout temps, des substances exogènes ont été utilisées pour accroître les performances corporelles et mentales avant d'affronter des combats. Dans la Grèce antique, les athlètes s'entraînaient pour les Jeux olympiques, considérés comme une célébration de l'excellence physique. Les vainqueurs des Jeux étaient très respectés dans la société grecque et souvent récompensés par des honneurs et des richesses [1]. Il est possible que certains athlètes aient utilisé des substances comme le vin, le miel, le figuier ou les feuilles de laurier – les compléments alimentaires de l'époque – pour améliorer leurs performances. Cependant, ces substances étaient considérées comme des remèdes naturels et non comme des drogues.

L'origine du mot *dopage* est soumise à controverse, mais celle la plus fréquemment citée, en particulier dans l'article en ligne que la Société Chimique de France a consacré au dopage [2], est également d'origine guerrière, « dop » tiré du néerlandais, serait le nom d'un breuvage alcoolisé obtenu par fermentation du raisin que des guerriers zoulous sud-africains buvaient avant les combats. Le « pinard » abondamment distribué aux poilus de la Grande Guerre avant de sortir des tranchées relevait des mêmes motivations. Plus tard, les molécules de synthèse remplacèrent les breuvages alcooliques, telles les méthamphétamines que prenaient les combattants allemands lors de la Seconde Guerre mondiale, et en face, le sulfate de benzédrine absorbé par les GI's [3], sans parler de la plus actuelle fénétylline (autrement appelée captagon).

Chez ces guerriers pacifiques des temps modernes que sont les athlètes sportifs, la tentation est grande d'accroître les performances en absorbant diverses substances, tant les récompenses peuvent être grandes, sous forme de rémunération ou d'honneurs. À l'encontre de cette démarche, les risques pour leur santé auxquels s'exposent ceux qui se dopent et l'érosion de l'égalité des chances entre athlètes lors des compétitions. Ainsi, depuis les origines du mouvement olympique, la lutte se poursuit continuellement entre la recherche de nouvelles substances dopantes d'un côté, et les moyens de les débusquer de l'autre, autre forme d'une alternative que l'on résume par la formule de l'opposition de la lance et du bouclier. Comme l'indique à juste titre le dossier du sénat publié en 2013 : « il convient d'avoir une longueur d'avance » [4].

L'Agence mondiale antidopage (AMA) a accrédité à ce jour trente laboratoires dans vingt-sept pays (seuls l'Allemagne, l'Espagne et les États-Unis en comptent deux) [5] pouvant analyser les prélèvements effectués lors des réunions sportives et y rechercher les molécules répertoriées au registre des substances prohibées [6], ainsi que des analyses de sang dans le cadre du Passeport biologique de l'athlète (PBA). Des auteurs travaillant dans deux d'entre eux (France, Allemagne) ont contribué au dossier de ce numéro de *L'Actualité Chimique*, et l'importance du PBA est présenté dans l'article de Michel Audran, le précédent directeur du seul laboratoire français accrédité par l'AMA, alors situé à Châtenay-Malabry, dénommé

laboratoire de l'Agence française de lutte contre le dopage (AFLD). Renommé Laboratoire antidopage français (LADF), il est désormais installé depuis mai 2023 sur le campus universitaire de Paris Saclay et dirigé par Magnus Ericsson (voir encadré).

Il n'est pas possible de couvrir en un seul dossier un sujet aussi vaste que le dépistage du dopage sportif, mais les articles proposés au lectorat de *L'Actualité Chimique* en montrent les récentes tendances. En raison du manque d'outils analytiques facilement disponibles et pouvant fournir des résultats quelques heures seulement après la fin des épreuves, les dépistages d'athlètes contrôlés positifs à des substances interdites ne fut véritablement mis en place qu'à partir des Jeux olympiques de 1984 à Los Angeles. La chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC/MS) fut déterminante lors du scandale médiatique du dépistage positif de Ben Johnson à un anabolisant prohibé, le stanozolol, aux J. O. de 1988 à Séoul [7]. Quelques années plus tard, la chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC/MS) permit de révéler les conduites fautives de nombreux athlètes de premier plan dont la carrière fut irrémédiablement entachée [8]. Ces deux méthodes, ainsi que les dosages immunologiques, sont aujourd'hui largement mises en œuvre dans les laboratoires accrédités, comme on le lira dans les articles de ce dossier.

Le dépistage des anabolisants naturels (par exemple la testostérone) et les molécules de synthèse analogues – les premières à être contrôlées – sont toujours recherchées, notamment lors du suivi régulier afin d'établir le PBA. Des molécules endogènes, tels l'érythropoïétine, des petits peptides ou des protéines de masses plus élevées, comme l'hormone de croissance (GH), sont de plus en plus fréquemment retrouvées dans le panel des substances dopantes et posent de nouveaux défis analytiques, d'une part en raison des limites des méthodes actuelles devant être à la fois fiables, d'un coût acceptable et pouvant être mises en œuvre rapidement. D'autre part, il faut aussi pouvoir différencier les molécules naturelles endogènes de celles pouvant être produites en laboratoire. Le cas de l'hormone de croissance traité par Alexandre Marchand et ses collaborateurs du LADF est instructif de ce point de vue.

Le cheval est cet athlète olympique parfois dopé à son insu, et les méthodes de dépistage sont souvent les mêmes que celles visant au contrôle des athlètes humains. Le Laboratoire des courses hippiques (LCH) de Verrières-le-Buisson est en pointe dans ce domaine. Ludovic Bailly-Chouriberry et son équipe traitent du dosage de ces grosses protéines dopantes que sont les macromolécules bio-thérapeutiques, tels les anticorps monoclonaux et les protéines de fusion.

Le prélèvement des échantillons joue un rôle primordial dans le dépistage du dopage. Il a été longtemps limité à la collecte des urines, méthode peu invasive facilement tolérable

par les athlètes, et au prélèvement sanguin, plus difficilement supporté, surtout s'il est fréquemment pratiqué. La méthode de la gouttelette de sang séché (dried blood spot ou DBS), issue des travaux en médecine néonatale et adaptée au dépistage du dopage sportif, s'affirme comme une méthode d'avenir en dépit de certaines limites, ainsi que le présentent Olivier Salamin et Martial Saugy. Le cheveu conserve longtemps, jusqu'à plusieurs mois, la mémoire des molécules absorbées, qui peuvent être ainsi retrouvées. Pascal Kintz est le grand spécialiste de cette méthode de prélèvement, encore maintenue à la porte des laboratoires accrédités par les instances olympiques, mais qui reste un sujet d'étude.

Les compléments alimentaires occupent cette zone grise entre un apport alimentaire bénéfique, et celle des produits prohibés véritablement dopants. Ils visent à améliorer le corps, mais aussi l'esprit – on parle de nootropes – afin de permettre de mieux supporter la charge mentale au cours de la préparation et du déroulement des compétitions. Ils sont souvent disponibles à la vente en ligne sur Internet comme l'indique Olivier Catlin, grand spécialiste de ce sujet.

En attendant de pouvoir dire cet été « que le meilleur gagne ! », je tiens à remercier ici tous les auteurs ayant contribué à la constitution de ce dossier, et souhaiter qu'il puisse instruire utilement le lectorat de *L'Actualité Chimique*.

- [1] https://fr.wikipedia.org/wiki/Jeux_olympiques_antiques
- [2] <https://new.societechimiquedefrance.fr/produits/le-dopage>
- [3] <https://museumofhealthcare.blog/benzedrine-sulfate-from-military-stimulant-to-weight-management>
- [4] www.senat.fr/rap/r12-782-1/r12-782-15.html (consulté le 11/01/24).
- [5] www.wada-ama.org/en/resources/lab-documents/list-wada-accredited-laboratories
- [6] www.wada-ama.org/en/prohibited-list
- [7] P. Arpino, Séoul 1988 : l'analyse qui renversa l'idole, *L'Act. Chim.* 422-423, 2017, p. 9.
- [8] P. Arpino, L'affaire Balco ou quand le couplage LC/MS s'impose dans le contrôle antidopage, *L'Act. Chim.* 452, 2020, p. 17.

Patrick ARPINO*, enseignant à ChimieParisTech, ancien directeur de recherche au CNRS, et ancien président de la division de chimie analytique de la Société Française de Chimie (2000-2005).

*patrick.arpino@chimieparistech.psl.eu

L'activité du Laboratoire antidopage français (LADF)

Le LADF fait partie de la trentaine de laboratoires antidopage accrédités dans le monde par l'Agence mondiale antidopage (AMA) pour procéder aux analyses des échantillons sanguins et urinaires et, depuis peu, à partir de matrices DBS prélevées sur des sportifs dans le cadre des contrôles antidopage. Il est également accrédité suivant la norme ISO17025 par le Comité français d'accréditation (COFRAC). Intégré à l'Agence française de lutte contre le dopage (AFLD) lors de sa création en 2006, le LADF est passé sous tutelle de l'université Paris-Saclay au premier janvier 2022.

La première mission du LADF est l'identification et, si nécessaire, la quantification des substances figurant sur la Liste des substances et méthodes interdites de l'AMA dans les échantillons de contrôle antidopage envoyés par ses clients (l'AFLD en charge de contrôler les sportifs français mais aussi des fédérations sportives internationales, des organisations antidopage étrangères, ainsi que les comités organisateurs de grands événements sportifs). Le nombre d'échantillons progresse régulièrement et la barre des **22 000 échantillons annuels** a été franchie en 2023.

Chaque échantillon, en plus du menu d'analyse standard qui conduit déjà à **rechercher plus de 650 molécules interdites**, est susceptible d'être aussi analysé avec des techniques « spécialisées » pour la recherche de certaines molécules pour mieux identifier certains types de dopage en lien avec les particularités des disciplines sportives (force, endurance...) ou dans le cadre de suspicion sur des athlètes en particulier (hormone de croissance, facteurs de libération de l'hormone de croissance dans l'urine, agents stimulant l'érythropoïèse) et l'origine exogène de composés stéroïdiens, comme la testostérone, par analyse GC-C IRMS (isotopic ratio mass spectrometry). Elles représentent une part non négligeable de l'activité d'analyse du laboratoire.

Chaque année, sur l'ensemble des échantillons reçus par le laboratoire par ses clients (AFLD et tiers), **un faible pourcentage d'échantillons positifs (autour de 1 %)** est identifié pour une (ou plusieurs) substance(s) interdite(s), en grande majorité dans l'urine. **Les substances les plus retrouvées sont les agents anabolisants, suivis de près par les diurétiques, les stimulants et les glucocorticoïdes.** Les sports conduisant proportionnellement au plus grand nombre de cas positifs sont les sports de force (par exemple boxe, kickboxing, mixed martial arts ou MMA, powerlifting) : ces disciplines conduisent à des abus principalement d'agents anabolisants et de diurétiques. Du côté des sports d'endurance (par exemple, cyclisme et athlétisme moyenne-longue distance), les agents stimulant l'érythropoïèse restent en vogue.

Dans une perspective d'amélioration continue, le laboratoire dispose d'une équipe d'analystes dédiés à l'activité de développement, indispensable à l'évolution et à l'efficacité des analyses antidopage. Le laboratoire conduit aussi des travaux de recherche plus exploratoires dans le domaine de la lutte antidopage. Ces projets font régulièrement l'objet de publications scientifiques et participent à diffuser le savoir, améliorer les méthodes de détection et évoluer vers la recherche de nouveaux produits dopants.

Après son déménagement en mai 2023 sur le campus universitaire d'Orsay, le bâtiment entièrement rénové a permis au laboratoire de gagner en surface, de se réorganiser et de s'équiper en vue du flux important d'échantillons et de la cadence d'analyse attendue pendant les Jeux olympiques et paralympiques (JOP) cet été. Cette opportunité et un important travail de développement et modernisation permettent ainsi au LADF de se positionner en tant que laboratoire de référence pour la lutte antidopage à l'orée des JOP de Paris 2024.

Alexandre MARCHAND*, responsable d'unité biologie R&D.

*a.marchand-ladf@universite-paris-saclay.fr

