

## Le Passeport biologique de l'athlète

**Résumé** Les considérations autour de la santé des athlètes et de l'intégrité du sport ont conduit à l'interdiction de l'usage de certaines substances et méthodes. Jusqu'aux années 2000, les programmes de contrôle antidopage étaient synonymes de recherche des substances interdites et/ou de leurs métabolites dans l'urine ou le sang. Ce système a ses limites en raison de la fenêtre de détection de ces substances, du calendrier de prélèvement des échantillons et de la sophistication de certains régimes antidopage. Pour rendre le programme antidopage plus efficace, l'Agence mondiale antidopage a lancé en 2009 le programme du Passeport biologique de l'athlète. Ce programme ne repose pas sur la détection d'une substance interdite particulière : il consiste en un suivi longitudinal de biomarqueurs du dopage qui sont à la fois scientifiquement et légalement robustes. Ce programme est constitué par trois modules d'investigation : hématologique, stéroïdien et endocrinologique.

**Mots-clés** Sport, dopage, Passeport biologique de l'athlète.

**Abstract** The Athlete Biological Passport

Concern for the health of athletes and integrity of sport resulted in the banning of specific substances and methods. Until 2000s doping control programs were synonymous with research of prohibited substances and/or their metabolites in urine or blood. This system has its limits due to the detection window of these substances, the timing of sample collections and the sophistication of some doping regimens. The Athlete Biological Passport (ABP) program was initiated in 2009 by the World Anti-Doping Agency (WADA) for making the anti-doping program more effective and stronger. ABP does not rely upon the detection of a particular prohibited substance but it reflects the changes in biological markers, both scientifically and legally robust. This passport consists in three modules: hematological, steroidal, endocrinal modules.

**Keywords** Sports, doping, Athlete Biological Passport.

### La lutte antidopage

Le souci de préserver la santé des athlètes et de renforcer l'intégrité du sport a conduit à la création en 1999 de l'Agence mondiale antidopage, dont la première mission fût de promulguer un Code mondial antidopage et d'éditer une liste de substances et méthodes interdites dans les compétitions sportives. Le premier moyen utilisé par les autorités sportives pour lutter contre le dopage a consisté en la détection de ces substances interdites et/ou de leurs métabolites dans les fluides biologiques, essentiellement l'urine, accessoirement le sang, grâce au couplage chromatographie-spectrométrie de masse. Cette approche s'est avérée efficace pour la détection d'un grand nombre de substances. Néanmoins, malgré les efforts des analystes antidopage et l'augmentation continue de la sensibilité des techniques de détection, il existe encore des substances et des méthodes dopantes qui ne sont pas détectables par les tests antidopage (ou difficilement) :

- substances et/ou agents masquants encore inconnus (par exemple : stéroïdes de synthèse, hormones peptidiques biosimilaires, modulateurs métaboliques et substances à usage vétérinaire, ou en essais précliniques, ou cliniques encore dénommées substances non approuvées) ;
- hormones peptidiques à demi-vie courte (desmopressine et analogues) et/ou leurs facteurs de libération ;
- protéines et peptides recombinants dont les structures moléculaires sont identiques aux endogènes (insuline, IGF-1) ;
- stéroïdes pseudo-endogènes de type testostérone (en particulier les préparations avec une signature isotopique  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$  semblable à l'hormone l'endogène) ;
- microdoses de tout ce qui précède ;
- transfusions sanguines autologues (également en association avec des microdoses d'agents stimulant l'érythropoïèse).

En outre, la détection est rendue plus compliquée à cause d'une supervision médiocre et sophistiquée des protocoles de dopage. Des stratégies alternatives ont donc dû être développées pour maintenir l'intégrité du sport. Pendant de nombreuses années, l'idée de la surveillance de marqueurs biologiques pour identifier l'usage de médicaments interdits a été explorée. Les marqueurs indirects du dopage offrent une alternative avantageuse aux tests directs, car ils ne cherchent pas à détecter la présence du produit dopant dans les matrices biologiques, mais les modifications sur des paramètres biologiques induites par son administration. Lorsque l'érythropoïétine humaine recombinante (rh-EPO) a commencé à être employée, le concept de suivi longitudinal s'est développé assez rapidement. Suite à l'usage abusif de la rh-EPO par les athlètes d'endurance au cours des années 90, plusieurs possibilités d'utilisation de marqueurs biologiques caractéristiques du dopage sanguin ont été proposées [1-4]. Toutes les connaissances concernant les biomarqueurs du dopage acquises au cours de cette décennie ont été formalisées au début des années 2000 dans le programme appelé « Passeport biologique de l'athlète ».

### Le Passeport biologique de l'athlète

Le Passeport biologique de l'athlète (PBA) et ses directives opérationnelles ont été mis en place par l'Agence mondiale antidopage (AMA) en 2009. À cette date, il se composait uniquement du module hématologique. Il fut adopté en France en 2012 sous l'appellation « Profilage biologique de l'athlète ». Ensuite, en 2014, le module stéroïdien a été incorporé pour surveiller les paramètres stéroïdiens. Le module endocrinologique, introduit en 2023, se concentre principalement sur la surveillance des facteurs de croissance, tels que

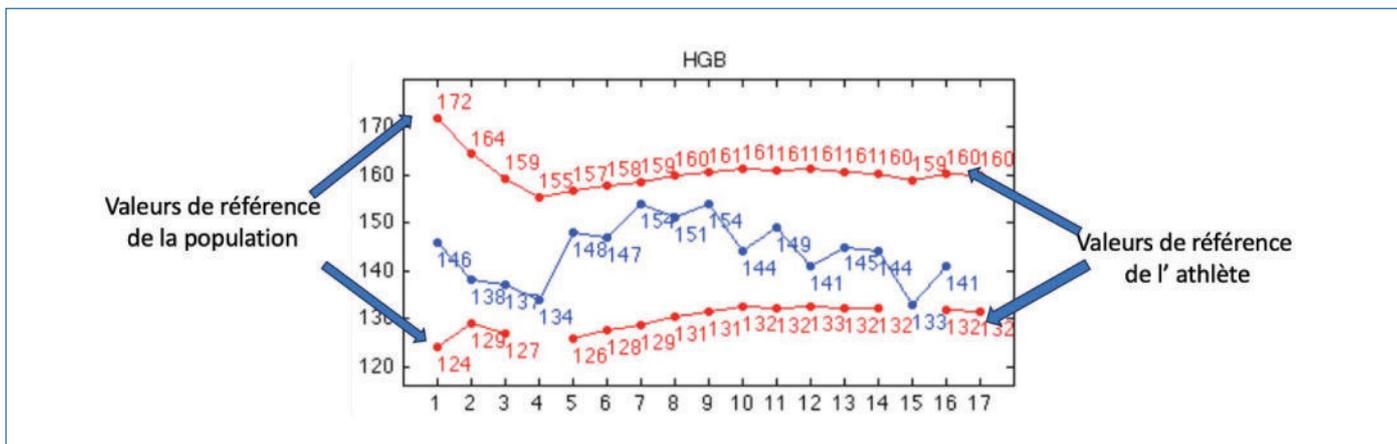


Figure 1 - Profil d'hémoglobine.

l'hormone de croissance (GH), le facteur de croissance 1 ressemblant à l'insuline (IGF-1) et les substances permettant la libération de la GH. Le principe du PBA est basé sur le suivi au fil du temps de variables biologiques sélectionnées, ou biomarqueurs, qui peuvent être des composés, un groupe de composés, des paramètres biologiques indiquant l'utilisation d'une substance ou encore d'une méthode interdite, et qui révèlent indirectement les effets du dopage, par opposition à la détection directe traditionnelle du dopage. De la même manière que les biomarqueurs d'une maladie visent à détecter son empreinte biologique, les biomarqueurs du dopage sont utilisés pour détecter l'empreinte biologique du dopage.

Chaque variable biologique possède une variabilité naturelle inhérente qui doit être distinguée des effets du dopage. Cette variabilité a une composante biologique et une composante analytique, la première étant éventuellement affectée par l'activité physique de l'athlète. L'enjeu clé de la détection indirecte du dopage est donc la distinction entre variabilité naturelle et variations provoquées par le dopage. Pour éliminer une grande partie de la variabilité biologique, les marqueurs indirects du dopage sont évalués de manière longitudinale et le sportif devient sa propre référence. En comparant les valeurs individuelles d'un athlète avec ses propres données antérieures, toute variabilité interindividuelle est supprimée, et seule la variabilité intra-individuelle reste à quantifier. À cette fin, des techniques mathématiques basées sur la statistique bayésienne ont été développées [5] car elles peuvent fournir des probabilités objectives de savoir si une mesure spécifique se situe, ou non, dans la variation biologique normale d'un athlète donné. Lorsqu'un premier échantillon est collecté, des seuils supérieurs et inférieurs sont déterminés avec des références moyennes basées sur la population. Ces limites individuelles sont ensuite adaptées ultérieurement et progressivement en fonction des valeurs de chaque athlète, au fur et à mesure que des échantillons supplémentaires sont prélevés (figure 1). Le calcul de tels seuils personnalisés, qui correspondent à une plage critique définie par une spécificité donnée (exemple : 99 %) dans l'hypothèse d'un état physiologique normal, nécessite une compréhension de la répartition de la population et des sources de variation pour chaque biomarqueur. Grâce à cette approche, chaque athlète dispose de ses propres plages de référence pour les marqueurs biologiques. Le choix d'une spécificité initiale relativement faible (c'est-à-dire 99 %) permet de signaler de manière plus sensible les passeports atypiques en vue d'un examen plus approfondi.

Le PBA peut être utilisé pour signaler les athlètes et les échantillons nécessitant une attention particulière : il fournit des informations précieuses qui peuvent être utilisées pour piloter des stratégies antidopage telles que la collecte d'échantillons supplémentaires, l'analyse plus approfondie d'échantillons existants, la réalisation d'enquêtes ou le placement d'échantillons dans un stockage à long terme pour une analyse ultérieure. Il peut permettre, conformément à l'article 2.2 du Code mondial antidopage, de poursuivre un athlète pour violation des règles antidopage. Le PBA exige que les athlètes soient contrôlés non seulement sur les sites de compétition, mais également hors compétition. Afin de minimiser la variabilité pré-analytique et analytique, l'AMA a édité des règles strictes sur la procédure de prélèvement des échantillons ainsi que sur les procédures de laboratoire [6].

## Les modules du PBA

### Le module hématologique

Ce module vise à détecter le dopage sanguin, à savoir le recours aux agents stimulant l'érythropoïèse (ASE) et à la transfusion sanguine, qui sont utilisés pour améliorer la capacité de transport de l'oxygène. En 2008, l'Union cycliste internationale a été la première fédération internationale à mettre en œuvre ce module afin de détecter le dopage sanguin dans le cyclisme. Les biomarqueurs du module hématologique sont l'hémoglobine (Hb), le pourcentage de réticulocytes (retic%), une combinaison de ces deux paramètres appelée index de stimulation ou « Off-score » ( $\text{Off-score} = [\text{Hb}] (\text{g/L}) - 60 \cdot \sqrt{\text{retic}\%}$ ), ainsi qu'une combinaison de dix marqueurs sanguins (hématocrite, hémoglobine, numération érythrocytaire, pourcentage de réticulocytes, numération des réticulocytes, volume corpusculaire moyen, hémoglobine corpusculaire moyenne, concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine, indice de distribution des globules rouges, fraction de réticulocytes immatures) regroupés sous le nom de « score de profil sanguin anormal » (figure 2) [6].

Les lignes directrices et les documents techniques de l'AMA définissent les modalités de prélèvement des échantillons :

- les échantillons ne peuvent être prélevés que deux heures après un effort physique ;
- l'athlète doit rester assis pendant au moins dix minutes avant de fournir un échantillon ;
- l'athlète doit être interrogé sur des sujets spécifiques, comme l'altitude (naturelle ou simulée), les pertes de sang, les dons et les transfusions.

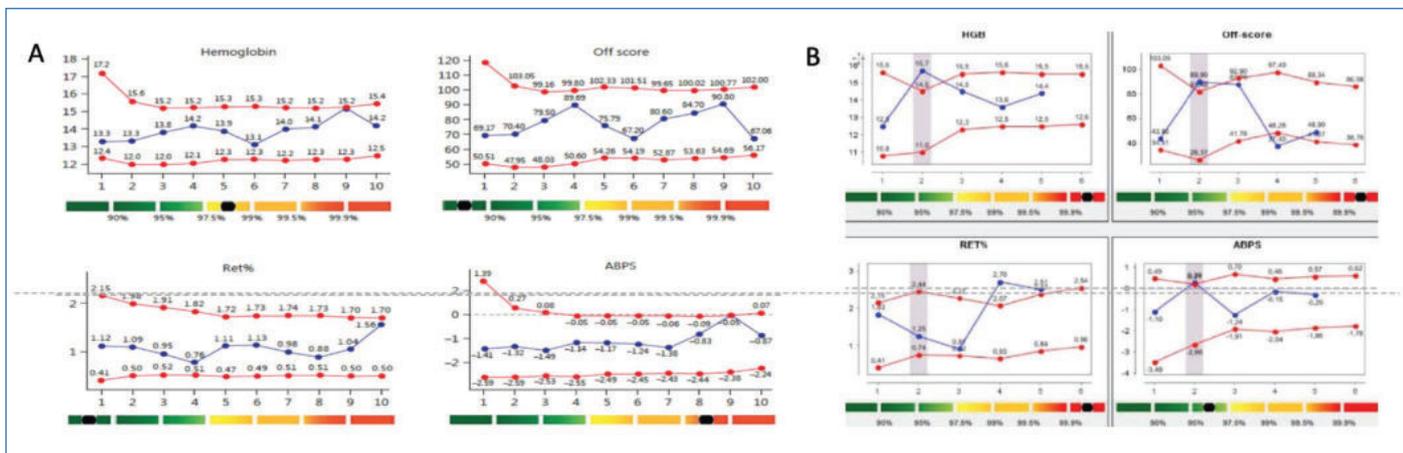


Figure 2 - A) Passeport normal ; B) Passeport atypique.

Pour mesurer les paramètres hématologiques du passeport biologique, un échantillon A (tube de 3 mL contenant de l'EDTA comme anticoagulant) suffit, car il n'est pas nécessaire de procéder à une analyse supplémentaire. Cependant le recueil d'un second échantillon B est recommandé pour une éventuelle recherche d'ASE ou d'usage de transfusion sanguine homologue. Une fois collectés, les échantillons doivent être conservés et transportés vers le laboratoire accrédité antidopage de l'AMA le plus proche dans des conditions réfrigérées (2 à 12 °C) afin d'être analysés.

Un paramètre important dans la phase pré-analytique est le « score de stabilité du sang » ou BSS calculé selon la formule  $BSS = 3T + CA$  (avec T = température de conservation de l'échantillon depuis le prélèvement jusqu'à l'analyse ; CA = le temps depuis le prélèvement jusqu'à l'analyse). Il a été scientifiquement démontré que la stabilité des marqueurs utilisés dans le module hématologique est garantie tant que BSS reste inférieur à 85 ; le non-respect de cette règle invalide les résultats de l'analyse.

L'analyse est effectuée dans des laboratoires accrédités par l'AMA qui :

- utilisent la même technologie, afin de diminuer la variabilité notamment liée à la mesure des réticulocytes ;
- font partie d'une évaluation externe commune de la qualité ;
- appliquent les mêmes procédures lors de l'étalonnage des machines (contrôles de qualité, analyse d'échantillons de sang frais etc.) avant l'analyse des échantillons [7].

Le PBA comprend de nombreuses variables hématologiques qui sont influencées par plusieurs facteurs externes et internes comme l'origine ethnique, l'âge, le sexe, l'analyseur utilisé pour la mesure, le type de sport, l'effet des changements saisonniers et l'exposition à l'altitude. Le taux d'hémoglobine (Hb) est modifié non seulement par le dopage, mais également par les variations du volume plasmatique. Ces fluctuations du volume plasmatique peuvent être dues à des activités physiques ou à d'autres conditions environnementales comme la température ou l'altitude auxquelles les athlètes sont généralement exposés [8-12]. L'inclusion de nouveaux marqueurs dans ce module constitue un défi majeur car seules quelques variables peuvent être suivies longitudinalement et la majorité d'entre elles jouent un rôle dans le métabolisme du fer.

### Le module stéroïdien

Ce module rassemble des données concernant les marqueurs de dopage aux stéroïdes. L'objectif principal est l'identification des stéroïdes anabolisants androgènes endogènes lorsqu'ils

sont administrés de façon exogène. De plus, plusieurs voies d'administration sont disponibles pour la testostérone (T), notamment l'application orale, intramusculaire et transdermique, et qui ont un impact différent sur son élimination urinaire : l'administration topique de T rend sa détection plus difficile. Le PBA, qui utilise le modèle adaptatif pour remplacer l'approche de référence basée sur la population (rapport T/E > 4, avec E pour épitestostérone) par une approche de référence basée sur l'individu, permet une évaluation plus précise. Il peut également aider à identifier la substitution de l'échantillon d'urine d'un athlète par l'urine d'un autre individu (échange d'urine).

Les biomarqueurs de ce module sont la testostérone (T) et ses métabolites : androstérone (A), étiocholanolone (Etio), 5 $\alpha$ -androstane-3 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol (5 $\alpha$ Adiol), 5 $\beta$ -androstane-3 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol (5 $\beta$ Adiol) ainsi que l'épitestostérone (E) et les rapports urinaires suivants : T/E, A/T, A/Etio, 5 $\alpha$ Adiol/5 $\beta$ Adiol, 5 $\alpha$ Adiol/E.

Tous ces marqueurs sont systématiquement analysés par couplage GC-MS/MS ou GC-HRMS dans l'ensemble des échantillons d'urine prélevés pour les contrôles anti-dopage. Ces biomarqueurs peuvent être influencés par des facteurs externes : le type de sport pratiqué par l'athlète, le fait que l'urine ait été collectée pendant ou hors compétition. Il existe également des différences significatives en fonction du polymorphisme génétique, de l'heure de la journée, du cycle menstruel chez la femme, de la période de l'année à laquelle l'échantillon d'urine a été collecté et de la prise de certaines substances (contraceptifs, hormones thyroïdiennes, consommation d'éthanol) et de certaines pathologies [13-17].

Ce passeport stéroïdien a des difficultés à détecter le dopage chez des individus ayant un faible rapport urinaire T/E et chez les sujets féminins où les concentrations de ces biomarqueurs sont plus faibles et qui présentent une grande variabilité du rapport T/E. Il s'avère que la détection peut être améliorée par l'inclusion de biomarqueurs supplémentaires, soit ceux dont les concentrations ne sont pas affectées par le métabolisme de phase II, essentiellement la glycuconjugaison, soit ceux dont les concentrations se trouvent à des niveaux suffisamment supérieurs à la limite de quantification de la méthode analytique : il s'agit des stéroïdes libres totaux, notamment T, 5 $\alpha$ -dihydrotestostérone (DHT), ainsi que le rapport testostérone/androstènedione (T/A4) mesurés dans le sérum [18-19]. La testostérone et le rapport T/A4 mesurés dans le sérum ont été récemment ajoutés par l'AMA à la liste des biomarqueurs du module stéroïdien (cf lignes directrices opérationnelles du PBA, version 9, juillet 2023).

## Le module endocrinien

L'objectif de ce module est la détection de l'hormone de croissance recombinante (rGH), ainsi que l'aide à la détection de l'usage de substances stimulant la sécrétion endogène de l'hormone de croissance (GH) (sécrétagogues) et de l'IGF-1. Il est basé sur la mesure de deux marqueurs de l'activité biologique de la GH, à savoir l'IGF-1 et le propeptide N-terminal du collagène de type III (P-III-NP) qui sont naturellement présents dans le sang et dont les concentrations sont augmentées suite à l'administration de rGH. Les résultats des mesures de l'IGF-1 effectués par top-down LC-MSn, du P-III-NP par immunodosage (ADVIA Centaur Siemens) et du résultat du score GH-2000 ( $\text{GH-2000 score} = -6,586 + 2,100\log(\text{IGF-I}) + 2,905\log(\text{P-III-NP}) - 101,737/\text{âge} - 0,02 \times (\text{âge} - 25,09)$  pour les hommes, et  $\text{GH-2000 score} = -8,459 + 2,195\log(\text{IGF-I}) + 2,454 \log(\text{P-III-NP}) - 73,666/\text{âge}$  pour les femmes) sont intégrés dans le module endocrinien en utilisant une approche bayésienne similaire à celle appliquée dans les modules stéroïdiens et hématologiques du PBA. Les analyses étant réalisées dans le sérum, ce module nécessite le prélèvement de deux tubes de sang (échantillons A et B) qui devront être transportés correctement réfrigérés jusqu'au laboratoire.

## Gestion du PBA

Différents partenaires sont impliqués dans le processus du PBA qui inclut la planification des tests, la collecte des échantillons, l'analyse des échantillons, l'évaluation du profil et la gestion des résultats : il s'agit des Organisations antidopage (OAD), des Unités de gestion du Passeport de l'athlète (UGPA) et d'experts indépendants. L'UGPA joue un rôle important dans le processus du passeport. Ce département lié aux

laboratoires effectuant l'analyse est responsable de la partie administrative de ce programme et permet d'assurer un examen juste et impartial des résultats. Il examine les passeports sans connaître l'identité du sportif et transmet les passeports atypiques à des experts externes pour qu'ils les examinent et formulent des recommandations de mesures de suivi, y compris des contrôles ciblés, aux organisations antidopage. Le PBA est un système à plusieurs étapes, où la toute première étape d'évaluation (une étape « quantitative » pour déterminer le niveau d'anomalie d'un profil) est effectuée par un système logiciel. L'étape suivante, l'évaluation « qualitative », est réalisée par des experts qui évaluent le profil, s'il a été considéré comme atypique lors de la première étape. L'expert devra dire si le passeport est normal, suspect, s'il s'agit d'une probabilité de dopage ou d'une condition médicale. En cas de probabilité de dopage, le passeport est envoyé à deux autres experts. Si la décision « probabilité de dopage » fait l'unanimité, alors l'athlète est informé du résultat anormal de son passeport et a la possibilité de fournir une explication à ou aux anomalies observées, explication qui sera ensuite évaluée par les experts (figure 3). L'évaluation de ces données biologiques par des experts est un facteur clé. Le rôle et l'approche de l'expert scientifique évaluant les données pour le passeport biologique sont comparables à ceux d'un médecin légiste qui évalue différents éléments de preuve et donne son avis sur d'éventuels scénarios criminels dans toute affaire pénale. Lors de son évaluation, l'expert doit respecter quatre principes définis par l'Association of Forensic Service Providers (AFSP) :

- Équilibre : toutes les explications possibles des preuves doivent être soigneusement évaluées.
- Logique : il est important de mettre en évidence l'orientation de l'évaluation des preuves.

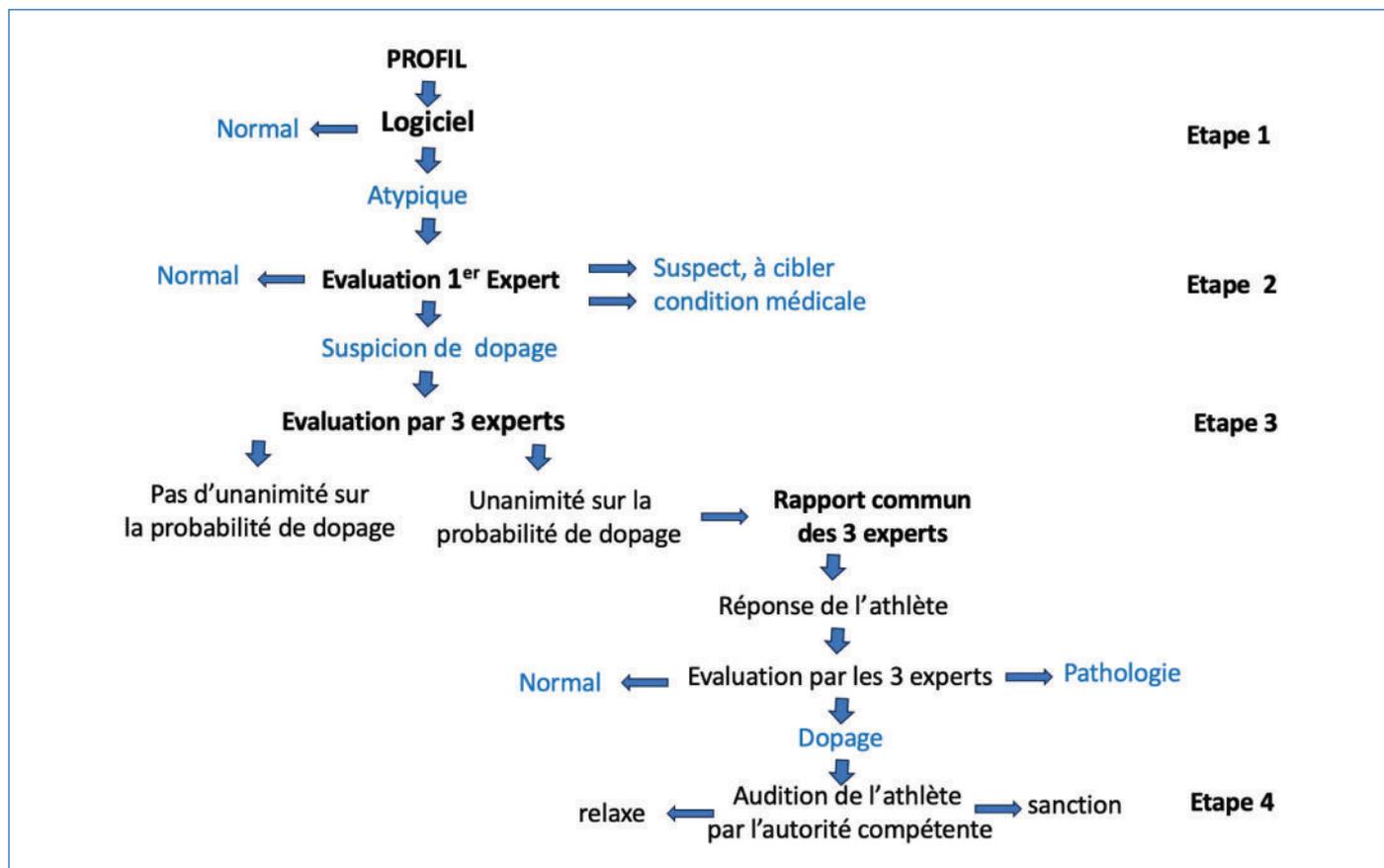


Figure 3 - Processus d'évaluation du PBA, exemple du module hématologique.

• Robustesse : l'opinion fournie par l'expert doit être basée sur des bases scientifiques et sur les conclusions de publications scientifiques évaluées par des pairs pour résister à l'examen minutieux d'autres experts ou d'avocats agressifs lors de contre-interrogatoires.

• Transparence : l'expert doit pouvoir reproduire à tout moment la manière dont il est parvenu à sa conclusion [20].

Ceci est particulièrement important pour le module hémato- logique pour lequel une anomalie peut, sans analyse supplé- mentaire, conduire à une accusation de violation des règles antidopage alors que, pour un profil stéroïdien atypique, une procédure de confirmation doit être effectuée soit à l'aide de la chromatographie en phase gazeuse spectrométrie de masse de rapport isotopique (GC-C-IRMS) qui permet grâce à la mesure du rapport  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$  des métabolites de la testosté- rone de différencier testosté- rone synthétique utilisée pour l'administration exogène, de la testosté- rone humaine, soit par un test ADN s'il s'agit d'une suspicion de substitution d'échantillon urinaire.

## Méthodes omiques et intelligence artificielle

Ces dix dernières années, les stratégies omiques ont été envisagées pour rechercher de nouveaux biomarqueurs. Conçue pour étudier les biomarqueurs au niveau cellulaire, cette approche a été suggérée dans le cadre d'une approche antidopage. Si les investigations transcriptomiques et proté- omiques ont montré un certain intérêt, les approches métabo- lomiques ont récemment démontré des perspectives plus intéressantes [21]. Cependant, malgré leurs résultats promet- teurs, les approches métabolomiques dans les analyses antidopage souffrent encore de plusieurs limites. Les princi- paux inconvénients sont principalement dus aux difficultés à atteindre un niveau de signification suffisant pour différencier les effets produits par le recours à des substances/méthodes dopantes sur le métabolome de ceux dus à d'autres causes. Il s'agit de l'une des difficultés les plus récurrentes rencontrées lorsque l'on demande à des outils de diagnostic de corres- pondre à des spécifications médico-légales.

D'autre part, dans un proche avenir, l'intelligence artificielle pourrait venir aider les experts pour l'interprétation des données.

## Un passeport en évolution

Le PBA a été introduit pour compléter l'approche antidopage directe en apportant une preuve indirecte de l'utilisation possible de substances ou de méthodes interdites dans le sport. Il a prouvé son efficacité, et pas seulement par son effet dissuasif, même si les matrices utilisées pour la surveillance longitudinale (urine et sang) sont soumises à de nombreux facteurs confondants intrinsèques (par exemple génétiques) et extrinsèques (conditions environnementales). Dans ce contexte, de nouveaux biomarqueurs plus spécifiques sont en cours de développement pour améliorer à la fois la sensibilité et la spécificité du PBA. De multiples stratégies sont actuelle- ment explorées pour améliorer ce suivi longitudinal, avec le développement des modules actuels ou encore le dépistage de nouveaux types de dopage. Néanmoins, en raison de la variabilité induite par les biomarqueurs indirects, la prise en

compte de facteurs confondants doit faire partie intégrante de cette recherche.

- [1] L. Malcovati, C. Pascutto, M. Cazzola, Hematologic passport for athletes competing in endurance sports: a feasibility study, *Haematologica*, **2003**, 88(05), p. 570-581.
- [2] C.J. Gore et al., Second-generation blood tests to detect erythropoietin abuse by athletes, *Haematologica*, **2003**, 88(03), p. 333-344.
- [3] N. Robinson, P.E. Sottas, P. Mangin, M. Saugy, Bayesian detection of abnormal hematological values to introduce a no-start rule for heterogeneous populations of athletes, *Haematologica*, **2007**, 92, p. 1143-44.
- [4] A. Bornø et al., Screening for recombinant human erythropoietin using [Hb], reticulocytes, the OFFhr score, OFFz score and Hbz score: status of the Blood Passport, *Eur. J. Appl.*, **2010**, 109(3), p. 537-543.
- [5] P.E. Sottas et al., Statistical classification of abnormal blood profiles in athletes, *Int. J. Biostat.*, **2006**, 2(1), p. 1011.
- [6] <https://www.wada-ama.org/en/resources/world-anti-doping-program/athlete-biological-passport-abp-operating-guidelines> (consulté le 11/01/24).
- [7] M. Zorzoli, Biological passport parameters, *J. Hum. Sport. Exerc.*, **2011**, 6(2), p. 205-217.
- [8] M.N. Sawka et al., Blood, volume: Importance and adaptations to exercise training, environmental stresses, and trauma/sickness, *Med. Sci. Sports Exerc.*, **2000**, 32(2), p. 332-348.
- [9] F. Sanchis-Gomar et al., Effect of intermittent hypoxia on hematological parameters after recombinant human erythropoietin administration, *Eur. J. Appl. Physiol.*, **2009**, 107(4), p. 429-436.
- [10] Y.O. Schumacher et al., Diurnal and exercise-related variability of haemoglobin and reticulocytes in athletes, *Int. J. Sports Med.*, **2010**, 31(4), p. 225-230.
- [11] J.J. Saugy, T. Schmolztz, F. Botré, Altitude and erythropoietin: comparative evaluation of their impact on key parameters of the Athlete Biological Passport: a review, *Front. Sports Act. Living*, **2022**, 4.
- [12] B. Krumm, R. Faiss, Factors confounding the Athlete Biological Passport: a systematic narrative review, *Sports Med. Open*, **2021**, 7(1), p. 6.
- [13] J. Mullen et al., Inter-individual variation of the urinary steroid profiles in Swedish and Norwegian athletes, *Drug Test. Anal.*, **2020**, 12(6), p. 720-730.
- [14] B. Moreillon et al., Variability of the urinary and blood steroid profiles in healthy and physically active women with and without oral contraception, *Drug Test. Anal.*, **2023**, 15, p. 324-333.
- [15] D. Martínez-Brito, X. de la Torre, F. Botré, Effect of thyroid hormones administration on urinary endogenous steroid profile of the athlete biological passport, *Drug Test. Anal.*, **2023**, p. 1-10.
- [16] T. Piper et al., Current insights into the Steroidal Module of the Athlete Biological Passport, *Int. J. Sports Med.*, **2021**, 42, p. 863-878.
- [17] O. Salamin et al., Longitudinal evaluation of multiple biomarkers for the detection of testosterone gel administration in women with normal menstrual cycle, *Drug Test. Anal.*, **2022**, 14, p. 833-850.
- [18] T. Equey et al., Longitudinal profiling of endogenous steroids in blood using the Athlete Biological Passport approach, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **2023**, 108, p. 1937-46.
- [19] T. Equey et al., Application of the Athlete Biological Passport approach to the detection of growth hormone doping, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **2022**, 107(3), p. 649-659.
- [20] Y.O. Schumacher, G. d'Onofrio, Scientific expertise and the Athlete Biological Passport: 3 years of experience, *Clin. Chem.*, **2012**, 58(6), p. 979-985.
- [21] F. Botré, C. Georgakopoulos, M.A. Elrayess, Metabolomics and doping analysis - promises and pitfalls, *Bioanalysis*, **2020**, 12, p. 719-722.

**Emmanuelle VARLET<sup>1</sup>**, docteure, et **Michel AUDRAN<sup>1\*</sup>**, professeur.

<sup>1</sup>Institut des biomolécules Max Mousseron (U 5247) CNRS-ENSCM, Laboratoire du département de biophysique et physico-chimie en sciences pharmaceutiques, UFR des Sciences pharmaceutiques et biologiques, Université de Montpellier.

\*michel.audran@umontpellier.fr