

Le dopage des sportifs

Techniques de dosages et préparation d'échantillons :
état de l'art actuel, développements futurs

Marie-Florence Grenier-Loustalot* directeur du Service Central d'Analyse du CNRS

Summary : *Doping in sport*

Doping control has become one of the strongest measures to reduce the impact of doping in sport. The rationale for doping control is based on the need to maintain both ethical and medical principles. Among the banned pharmacological substances, the most relevant to sports medicine are anabolic agents, stimulants, narcotics, peptide hormones, diuretics, masking agent and androgenic beta-blockers. Optimised use of state of the art analytical methodology and suitable quality control mechanisms. Warrant reliability in the laboratory - adequate interpretation of results requires knowledge of pharmacology, toxicology and drug metabolism.

Mots clés : *Contrôle anti-dopage, méthodes analytiques, substances interdites.*

Key words : *Doping control, analytical methodology - doping of banned substance.*

La définition du dopage par la commission médicale du Comité International Olympique (CIO) est fondée sur l'interdiction de classes pharmaceutiques de substances (IOC, 1995). Cette définition a l'avantage d'interdire également de nouvelles substances dont certaines, avec l'évolution des recherches au laboratoire, pourraient avoir été créées spécifiquement dans un but de dopage.

L'efficacité de la lutte antidopage ne repose pas sur une multiplication du nombre de contrôles effectués mais sur une amélioration de leur cible (notamment un meilleur suivi du sportif en période d'entraînement) et surtout sur la détection, la sensibilité et la marge de fiabilité des résultats obtenus à partir de l'échantillon recueilli.

La mission des laboratoires spécialisés (Lafarge, 1994) dans la détection des substances dopantes est complexe. Rechercher dans un échantillon (urinaire) ponctuel, de faible volume, la présence éventuelle de l'un des 300 principes actifs proscrits et/ou de leurs métabolites et à quelque niveau de concentration que ce soit, sans aucun diagnostic chimique permettant d'orienter les recherches vers l'une ou l'autre catégorie de substances, nécessite un procédé extrêmement précis, tant au point d'une préparation de l'échantillon que de la méthodologie mise en œuvre et de l'interprétation des résultats. D'année en année, le développement inflationniste des listes de substances proscrites nécessite, de la part des chercheurs, une activité permanente de R et D pour mettre au point et/ou améliorer les méthodes de détection.

Cette mission devient presque « irréaliste » lorsque, à ces impératifs analytiques, s'ajoute l'obligation de rendre les résultats, souvent en moins de 24 heures...

* Service Central d'Analyse, échangeur de Solaize, BP 22, 69390 Vernaison. Tél. : 04.78.02.22.00. Fax : 04.78.02.41.74. E-mail : mf.grenier-loustalot@sca.cnrs.fr

Contraintes imposées par la commission médicale du CIO

Diversité chimique et physico-chimique des substances proscrites

De façon très schématique, on peut actuellement classer les principes actifs proscrits en six grandes classes :

- **a** : les stimulants ou excitants.
- **b** : les anabolisants naturels ou synthétiques.
- **c** : les narcotiques et analgésiques.
- **d** : les bêta-bloquants.
- **e** : les diurétiques et produits masquants.
- **f** : les hormones peptidiques et analogues.

Tous les dopants naturels ou de synthèse (**a** à **e**) ont comme caractéristique physico-chimique commune des poids moléculaires, assez bas (inférieurs à 500), qui permettent leur détection par des méthodes analytiques usuelles type couplage chromatographie en phase gazeuse/spectrométrie de masse (GC-MS).

Les seules limites à la détection des xénobiotiques tiennent aux contraintes liées au prélèvement, qui ne fournissent aux analystes que des échantillons ponctuels de volume limité d'un liquide biologique, pas toujours le mieux adapté aux recherches à effectuer. De plus, en ce qui concerne les substances endogènes, le fait de les détecter et de les doser s'avère insuffisant pour permettre aux instances disciplinaires de conclure au dopage.

Plus récemment, sont apparues dans l'arsenal thérapeutique, grâce aux progrès de la synthèse organique et du génie génétique, des substances apparentées aux hormones peptidiques (f), c'est-à-dire à un assemblage d'acides aminés ayant la propriété de stimuler la sécrétion endogène de facteurs tels que les stéroïdes androgènes (HCG, LH...) ou les corticoïdes (ACTH).

Ces molécules se distinguent des précédentes par des poids moléculaires nettement plus élevés (tableau I), ce qui rend plus difficile leur caractérisation. De plus, elles sont présentes dans l'organisme à de très bas niveaux de concentrations, très variables d'un individu à l'autre, et sont considérablement modifiées par divers paramètres environnementaux comme l'effort, le stress ou/et la fatigue.

On remarque que les différences fondamentales de structure de ces classes de substances et, à l'intérieur de ces classes, des différents produits conduisent nécessairement à utiliser toute une série de techniques de détection particulières.

Tableau I - Exemples de poids moléculaires de quelques molécules à détecter (Bonnaire et Lafarge, 1995).

Classes des produits actifs	Exemples de substances	Masse moléculaire (Mw)
a Excitants stimulants	Amphétamine	135
	Cocaïne	303
b Anabolisants matériels ou synthétiques	Nandrolone	274
	Testostérone	288
c Narcotiques et analgésiques	Dextromoramide	392
	Propoxyphène	339
	Morphine	285
d Bêta-bloquants	Pindolol	248
	Acébutol	336
	Propranolol	259
e Diurétiques et produits masquant	Acide éthacrinique	303
	Furosémide	330
	Canrérone	340
f Hormones peptidiques	HGH	22 400
	LH	30 000
	EPO	30 400

Produits sujets à certaines restrictions

Une certaine quantité de produits sont sujets à certaines restrictions, en particulier :

- Alcool (a)
- Marijuana (b)
- Anesthésiques locaux (c)
- Corticostéroïdes (d)
- Certains bêta-bloquants (e).

Méthodes prohibées

- Transfusion sanguine (a)
- Manipulations chimiques, physiques et pharmacologiques (b).

Plusieurs méthodes de dopage sont prohibées, en particulier la transfusion de sang, de globules rouges et de dérivés du sang (a), ainsi que des manipulations chimiques, physico-chimiques et pharmacologiques (b) qui peuvent altérer l'intégrité et la validité des échantillons d'urine.

En conclusion, l'incidence réelle du dopage est maintenant bien connue. Si l'on se rapporte aux statistiques de la commission médicale CIO (IOC Lausanne 1995), on remarque que seulement 1,4 % des échantillons testés contiennent des substances interdites ; sur plus de 90 000 échantillons analysés, 71 substances prohibées ont été détectées (figure 1).

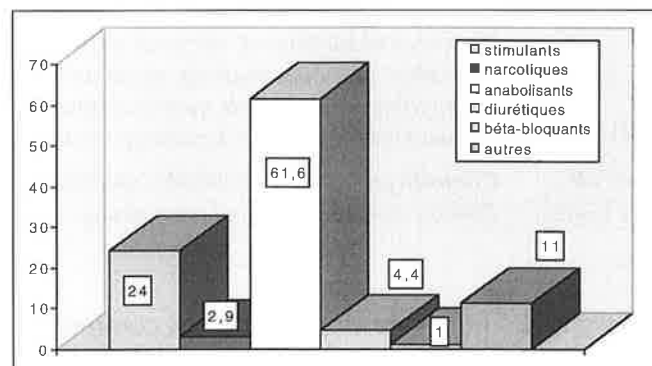


Figure 1 - Pourcentage des différentes classes de drogues détectées dans 1 278 échantillons contenant des substances interdites sur 93 680 échantillons analysés dans le monde par les laboratoires accrédités du Comité International Olympique en 1994.

De même, il faut noter que les stéroïdes anabolisants sont les plus utilisés (62 % de cas positifs), suivis par les stimulants (24 %) et les diurétiques (4 %). L'incidence des hormones peptidiques est faible.

Techniques analytiques mises en œuvre et techniques de dosage. État de l'art actuel

Les techniques analytiques employées sont pratiquement les mêmes dans tous les laboratoires actuellement accrédités au niveau international (Lafarge 1994 ; Bonnaire et Lafarge 1995 ; IOC Lausanne 1995 ; Segura, 1996 ; Donike *et al.*, 1988 ; Segura *et al.*, 1993 ; Delobelle *et al.*, 1994 ; Bailloux et Treguier, 1994).

Un premier stade analytique de dépistage « dit rapide » (Delobelle *et al.*, 1994) met en œuvre des méthodes immunologiques ou radio-immunologiques, des méthodes séparatives types (chromatographies en phase gazeuse et en phase liquide, GC et HPLC) et des techniques de couplage type chromatographie-spectrométrie de masse, (GC-MS, HPLC-MS) chromatographie-détection à émission atomique (GC-AED).

Il est évidemment primordial que soit recherchée, à ce niveau, la sensibilité de détection maximale pour éviter que des échantillons soient déclarés faussement négatifs.

Ce premier niveau analytique doit permettre de trier les échantillons afin de sélectionner rapidement ceux qui contiennent des substances prosrites ou plus généralement qui présentent des profils anormaux.

Le deuxième stade analytique (Bailloux et Treguier, 1994) consisterait à identifier formellement les constituants (proscrits ou non) détectés lors du premier stade analytique, à rechercher les différents métabolites éventuellement présents, à déterminer les concentrations et à tenter de définir aussi précisément que possible le produit initialement utilisé en recherchant dans ce dernier la présence d'autres principes actifs ou excipients caractéristiques.

A ce stade, différentes techniques de couplage chromatographiques liquide ou gazeuse avec la spectrométrie de masse sont utilisées.

Méthodes de dépistage rapide

Les techniques analytiques, mises en œuvre pour cette première approche, sont pratiquement imposées par les contraintes propres aux contrôles antidopage :

- matrice homologue complexe (volume de l'échantillon d'urine (60 mL minimum),
- recherche systématique sur tous les échantillons de l'ensemble des substances prohibées,
- détection des produits prosrits à quelque niveau de concentration que ce soit,
- et enfin, **nécessité d'obtention rapide des résultats.**

Tableau II - Classe de produits actifs, Procédures d'analyses.

Classes de produits actifs	Traitement de l'échantillon ¹	Méthodes ²
Stimulants volatils (Farre <i>et al.</i> , 1993 ; Solans <i>et al.</i> , 1994) (~ 100 produits actifs)	Aucun	GC-FID
Bêta-bloquants, narcotiques et analgésiques (150 produits actifs)	Dérivation D ₁	GC-MS
Diurétiques. Produits masquants (Ventura <i>et al.</i> , 1993)	Dérivation D ₂	GC-MS
Anabolisants bêta-agonistes (Donike <i>et al.</i> , 1994 ; Kicman <i>et al.</i> , 1990)	Dérivation D ₃	GC-MS
Opiacés	Aucun	Polarisation de fluorescence
Sédatifs	Aucun	Polarisation de fluorescence
Cocaïne - cannabis (Farre <i>et al.</i> , 1993)	Aucun	Immuno-enzymologie

¹Traitement de l'échantillon :

D₁ = hydrolyse enzymatique et dérivation par dérivés trifluoroacétiques.

D₂ = hydrolyse acide et extraction à divers pH et méthylation.

D₃ = préparation, hydrolyse enzymatique et dérivation par dérivés silylés.

²Méthodes :

GC-FID (chromatographie en phase gazeuse-détection ionisation de flamme.

GC-MS couplage chromatographie spectrométrie de masse - fragmentation sur 3 ions.

A ce niveau, toutes les méthodes immunologiques et chromatographiques ainsi que les techniques de couplages chromatographie gazeuse-spectromètre de masse sont mises en œuvre pour pouvoir analyser sans procédure de purification préalable des matrices biologiques complexes.

Les différentes procédures analytiques de tri et de dépistage concernent :

- soit des classes rapides de substance dont les composants présentent des structures chimiques voisines,
- soit des groupes de produits dont la détection et la caractérisation nécessitent la formation de dérivés d'un certain type (dérivations des composés).

Le *tableau II* indique les différentes procédures analytiques actuellement utilisées.

Procédures analytiques

Les produits stimulants

Cette classe de produits (dérivés de l'amphétamine (Solans *et al.*, 1994), cocaïne et dérivés métaboliques (Farre *et al.*, 1993), mésocarb, méthamphétamine, méthyl phénidate (Solans *et al.*, 1994), salbutanol par exemple, (isomère dextrogyre D) est très hétérogène et contient une centaine de principes actifs, pratiquement tous analysables par chromatographie en phase gazeuse avec une détection sélective.

Les substances sont caractérisées, par chromatographie en phase gazeuse, sans traitement de l'échantillon au préalable d'après leur temps de rétention relatif à un étalon interne. Dans certains cas, des traitements enzymatiques (hydrolyses) avec des sulfatases sont nécessaires pour fractionner les conjugaisons et pouvoir, détecter les métabolites plus aisément (cas de Mésocarb).

Les narcotiques, analgésiques et bêta-bloquants

Il est nécessaire de traiter les échantillons. Une même procédure permet après hydrolyse enzymatique et formation de dérivés trifluoroacétiques de détecter les substances appartenant à différentes classes : bêta-bloquants, narcotiques et analgésiques (cas de l'analyse de la buprénorfine, codéine et son dérivé métabolique au cours du temps (morphine), héroïne (détectée de la 6-monoacétylmorphine), dextrométhorphan (détectée sous son dérivé métabolique dextrorphan (isomère L).

Les identifications sont réalisées, le plus souvent, par analyse GC-MS et acquisitions en mode fragmentographique sur trois ions caractéristiques par substances réactives.

Les anabolisants et bêta-agonistes

Cette classe de substances est la plus complexe. Elle regroupe des hormones naturelles, des stéroïdes anabolisants de synthèse et des bêta-agonistes en particulier les composés types nandrolone, testostérone et épi-stétestostérone, dihydrotestostérone, méthyltestostérone, xymétholone, mestanolone... (Kicman *et al.*, 1995 ; Ventura *et al.*, 1993 ; Donike *et al.*, 1985).

Au niveau des analyses rapides, en plus de l'identification des xénobiotiques dont la détection n'est possible dans la

plupart des cas que par l'intermédiaire de métabolites caractéristiques, une estimation quantitative des hormones naturelles est effectuée pour déterminer le profil stéroïdien de l'échantillon et le comparer aux profils normaux.

Les analyses sont effectuées en couplage CG-MS en mode fragmentographique sur un ion pour la quantification de chaque hormone dosée, et trois ions caractéristiques pour la recherche des bêta-agonistes et des métabolites principaux des substances xénobiotiques.

Les diurétiques et produits masquants

Plus limités en nombre, les produits constituant cette classe de substances les plus courants (spironolactone et acétazolamide...) sont recherchés également en couplage GC-MS (trois ions caractéristiques par produit) après hydrolyse acide, extraction à divers pH et méthylation.

Produits recherchés par des méthodes immunologiques

Certaines substances (ou groupes de substances) font l'objet d'une recherche par des techniques immunologiques pour gagner en sensibilité ou parce que leur détection est difficile à inclure dans les différentes méthodes présentées ci-dessus. On recherche systématiquement, par ces méthodes, les opiacés, le cannabis, la cocaïne et des sédatifs. Hormis une centrifugation, il n'y a aucune préparation d'échantillon.

En conclusion, après cette détermination d'analyse de premier niveau qui nécessite un contrôle extrêmement strict, aussi bien des protocoles de préparation des échantillons que du bon fonctionnement des appareils utilisés, toute dérivation observée (hors des normes de tolérance admise tant pour l'analyse que pour la sensibilité de l'appareillage) nécessitera la reprise complète du protocole analytique.

Afin de cerner très rapidement les différents problèmes, un programme de contrôle supplémentaire effectué par ajout de témoins tests (de composition connue dans la série d'échantillons à traiter) permet de vérifier la fiabilité de chaque procédé analytique utilisé.

Cependant, à l'issue de ces caractérisations et quantifications, environ 10 % des échantillons nécessitent des analyses complémentaires.

Méthodes de dépistage spécifiques

A ce stade, sont analysés les échantillons urinaires qui présentent au niveau de l'analyse rapide des anomalies, tant au niveau substances prohibées que substances inconnues (environ 10 % des échantillons).

Cas des échantillons contenant des substances inconnues

Seul un petit nombre d'échantillons contiennent des substances non répertoriées, car l'accumulation des données analytiques, au cours du temps, permet de localiser dans chacune des procédures d'analyse une certaine quantité de substances non dopantes.

L'identification de ces produits inconnus est extrêmement intéressante, car outre l'élargissement de la banque de données constituée, on peut aussi détecter et découvrir de nouvelles substances dopantes en cours d'essai chez les athlètes.

Par comparaison des données obtenues avec des échantillons témoins (blancs), et déterminées le plus souvent à partir de méthodes analytiques usuelles, on arrive à identifier le ou les substances inconnues.

Cas des échantillons présentant une substance proscrite lors de dépistage rapide

Les échantillons sont réanalysés selon une procédure de confirmation qui comprend :

- la préparation en parallèle de trois échantillons témoins : un blanc urinaire, l'échantillon suspect, et un échantillon constitué de références biologiques ou synthétiques connues (modélisation de l'échantillon suspect),
- une première analyse en séquence rapide précédemment décrite (vide super),
- une deuxième série d'analyse sur un appareillage différent, permettant de compléter et de confirmer la première série d'analyse et de contrôler la précision,
- la comparaison des données et la quantification des espèces.

Cas des échantillons présentant des profils stéroïdiens anormaux

L'analyse des profils stéroïdiens est systématique car un certain nombre de substances dopantes peuvent modifier certains paramètres biologiques et par voie de conséquence les profils urinaires hormonaux.

Tableau III - Substances recherchées dans un profil stéroïdien d'un échantillon en GC-MS.

Substance	Ion*
Méthyltestostérone	301
Épi-étiocholanolone	434
Androstérone	434
Étiocholanolone	434
Déhydroépi-androstérone (DHEA)	434
Épi-androstérone	432
Épi-stestostérone	432
5a Androstenedione	275
Déhydrotestostérone	434
D4 Androstenedione	430
Testostérone	432
11.D.OH Androstérone	522
11.D.OH Étiocholanolone	522

*ion moléculaire spécifique caractéristique permettant lors de l'analyse moléculaire de l'échantillon de détecter et quantifier la substance chimique à doser.

Ces dosages hormonaux (par méthodes immunologiques et couplage GC-MS) s'effectuent actuellement dans le cadre de recherche menées au niveau européen sur douze constituants (*tableau III*) comprenant en particulier la testostérone et l'épi-testostérone, selon des procédures décrites et en référence avec une table de calibration comprenant trois niveaux de concentration par substance dosée.

Les dossiers réunissant tous les résultats relatifs aux échantillons analysés considérés anormaux sont transmis à la **Commission Nationale de Lutte contre le Dopage** pour que soient réalisés, sur les athlètes concernés, des examens supplémentaires afin de déterminer si les anomalies biologiques constatées sont ou ne sont pas d'origine pathologique.

Développements futurs

A l'heure actuelle, tous les laboratoires ayant des activités de recherche dans ce domaine, ont des programmes sur les effets des produits dopants et réalisent un suivi biologique des sportifs de haut niveau.

Les nouvelles orientations sont dues, le plus souvent, à l'utilisation de plus en plus fréquentes d'hormones naturelles présentes dans l'organisme.

Ces substances sont parfois difficiles à détecter dans des conditions où sont réalisés les contrôles antidopage. Il faudrait que les techniques utilisées déterminent ce qui provient des sécrétions endogènes et ce qui peut provenir d'un apport extérieur.

De presque exclusivement toxicologique, la recherche a donc pris à l'heure actuelle une dimension médicale et biologique.

Outre ces nouvelles orientations, les principaux axes de la recherche antidopage traditionnellement appliqués demeurent :

- la connaissance du métabolisme de nouvelles substances xénobiotiques susceptibles d'avoir des effets dopants,
- l'étude des seuils critiques d'éliminations de ces produits dans les conditions particulières d'effort physique intense,
- l'amélioration constante des techniques de détection en particulier au niveau des seuils de sensibilité.

Cependant, différentes possibilités de détection sont actuellement développées. Elles sont basées sur l'analyse indirecte de marqueurs indiquant l'utilisation des substances prohibées, ainsi que l'analyse de spécimens biologiques autres que les échantillons d'urine.

Si on développe succinctement ces différents points :

- la première alternative serait une approche relativement souple pour détecter l'utilisation de stéroïdes anabolisants, par l'étude des différents profils des stéroïdes endogènes dans les urines,
- la deuxième alternative serait l'analyse de produits suspects dans différents fluides biologiques. Le sang apparaît être le produit le plus représentatif ; cependant, il peut offrir des avantages certains mais aussi quelques inconvénients (Donike *et al.*, 1994).

L'analyse des hormones peptidiques dans le sang présente un champ d'investigation et de grand intérêt (Segura *et al.*, 1991). En effet, l'utilisation de ces derniers est devenue

une des préoccupations majeures des responsables de la lutte antidopage dans le monde. Parmi ces substances, on trouve en particulier l'hormone gonadotrophine chorionique (hCG), l'hormone de croissance (HGH) et l'érythropoïétine (EPO). Les hormones peptidiques de synthèse qui peuvent être utilisées actuellement sont, soit identiques, soit très voisines, au niveau de la structure chimique des hormones naturelles, et leur distinction par des caractéristiques physiques ou chimiques s'avère impossible. Elles sont actuellement dosées par des techniques immunologiques, mais il faudrait pouvoir se référer à des normes quantitatives pour être capable de caractériser un apport exogène de telles substances.

La troisième alternative serait la possibilité d'utiliser d'autres prélèvements tels que la salive ou les cheveux. Pour ces derniers, il convient, compte tenu des premiers résultats de la littérature, concernant des données recueillies sur des poils d'animaux (Poletini *et al.*, 1995 ; Gleixner *et al.*, 1997), de faire la part entre le théorique envisageable et ce qui peut être mis en œuvre avec de raisonnables chances de succès. Actuellement, il est possible de retrouver, sans difficultés majeures, les traces de consommations chroniques de stupéfiants qu'il s'agisse d'opiacées, de cocaïne ou/et d'amphétamines.

Par contre, en matière de dopage, aucune étude systématique sur des échantillons parfaitement maîtrisés et d'origine sportive différente n'a jamais été faite et, si en théorie l'analyse du cheveu est intéressante, de nombreuses questions demeurent actuellement sans réponses.

En effet, si l'on prend pour exemple la détection des substances comme les corticostéroïdes qui sont interdites lors des compétitions, mais autorisées en dehors de ces périodes, imposera de valider pleinement les techniques analytiques afin de fournir toutes les garanties scientifiques face aux critiques et contestations qui, compte tenu des intérêts en jeu, ne manqueront pas.

Il faudra ainsi, pour conclure, démontrer que ces consommations coïncidaient avec une période de compétition. Une démonstration qui peut s'avérer très délicate, étant donné que la texture et la croissance capillaire peuvent varier d'une personne à une autre, d'un continent à un autre.

En conclusion, le contrôle antidopage est actuellement une discipline en pleine expansion demandant une connaissance scientifique de pointe au point de vue technologique. Une très bonne collaboration multidisciplinaire s'avère nécessaire pour mener à bien ce projet.

Références

- Ayotte C., Goudreault D., Charlebois A., Testing for natural and synthetic anabolic agents in human urine, *J. Chromatogr. B Biomed Appl.*, **1996**, 687, p. 3-25.
- Bailloux D., Tréguier C., Les analyses de deuxième niveau, *Analysis Magazine*, **1994**, 22, M, p. 17-20.
- Bonnaire Y., Lafarge J.-P., Peptides et dopage : un nouveau challenge pour les laboratoires, *Science et Sport*, **1995**, p. 10-11.
- Delobelle J.-M., Penard I., Saligot J.-P., Witz X., Les méthodes de dépistage rapide, *Analysis Magazine*, **1994**, 22, M 14-M 16.
- Donike M., Adamietz B., Opfermann G., Die Normbereichs für Testosteron - und Epitestosteron - Urinspiegel sowie des Testosteron / Epitestosteron - Quotienten. in « *Training und Sportzur Prävention und Rehabilitation in der technisurten umwelt.* » Ed : Springer Verlag Berlin/Heidelberg, **1985**, p. 503-507.

- Donike M., Geyer H., Gotzman A., Blood analysis in doping control : advantages and disadvantages. Eds P. Hemmersbach, K.I. Birkeland in *Blood samples in doping Control Oslo*, **1994**, p. 75-92.
- Donike M., Geyer H., Gotzmann H., Dope analysis in Bellotti P. Benzi G. Ljungquist A (Eds.) : *Official proceedings of the International Athletic Foundation World Symposium on doping in sport, Florence IAAF*, **1988**, p. 53-87.
- Donike M., Rauth S., Mareck-Engelke V., Geyer H., Nitschke R., Evaluation of longitudinal studies, the determinations of subject based reference ranges of the testosterone, epitestosterone ratio. In Donike, Geyer, Gotzmann, Mareck-Engelke, Rauth (Eds) Recent advances in doping analysis : Proceeding of the 11th Cologne Workshop on dope analysis Köln. *Sport und Buch Strauss*, **1994**, p. 33-39.
- Farré M., de la Torre R., Llorente M., Alcohol and cocaine interactions in human, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1993**, 266, p. 1364-73.
- Gleixner A., Sauerwein H., Meyer H.D., Accumulation of xenobiotic anabolic steroids éthinylestradiol and méthyltestostérone in calf hair : *Food and Agricultural Immunology*, **1997**, p. 927-35.
- International Olympic Committee, Medical code and explanatory document. Lausanne, *IOC*, **1995**, p. 5.
- IOC Medical Commission, **1995**, Internal statistics report, Lausanne IOC 1995.
- Kicman A.T., Brooks R.V., Collyer S.C., Criteria to indicate testosterone administrations, *Br. J. Sports Med*, **1990**, 24, p. 253-264.
- Kicman A.T., Coutts S.B., Walker C.J., Corvan D.A., Proposed confirmation procedure for detecting 5-dehydrotestosterone doping in male athletes, *Clin.Chem*, **1995**, 41, p. 1617-1627.
- Lafarge J.P., Missions, organisations et fonctionnements des laboratoires antidopages, *Analysis Magazine*, **1994**, 22, M 10 – M 13.
- Polletini A., Segura J., Gonzalez G., de la Torre R., Montagna M., Clenbuterol and b adrenergic drugs detected in hair of treated animal by Elisa, *Clin. Chem.*, **1995**, 41, p. 945-946.
- Segura J., de la Torre R., BadiA R., *Potential use of peptide hormones in sport* (Ed) M.M. Reidenberg : the clinical pharmacology of biotechnology products, Amsterdam, Elsevier Science Publishers, **1991**, p. 257-274.
- Segura J., Pascual J.A., Ventura R., Ustaran J.I., Cuevas A., Gonzales R., International cooperation in analytical chemistry experience of antidoping control at the XI Pan american game., *Clin. Chem.*, **1993**, 39, p. 836-845.
- Segura J., Doping control in sport medicine, *Therapeutic Drug Monitoring*, **1996**, 18, p. 471.
- Solans A., de la Torre R., Segura J., Simultaneous detection of methylphenidate and its main metabolite ritalinic acid, in doping control, *J. Chromatogr.*, **1994**, 658, p. 380-4.
- Ventura R., Nadal T., Alcade P., Pascual J.A., Segura J., Fast screening methods for diuretics probenecid and other compounds of doping interest, *J. Chromatogr*, **1993**, 655, p. 233-242.

- **La sécurité dans les laboratoires**
- **Produits chimiques et danger**
- **Chimie et environnement**

A l'occasion des 15^e Jirec (Besançon, mai 1998), des articles parus dans *L'Actualité Chimique* de 1980 à 1998 ont été sélectionnés et regroupés (317 pages), et sont maintenant disponibles à la SFC au prix de 100 F (+ 30 F de frais de port).

Réalisation : Nicolas Cheymol, Bernard Montfort.

Société Française de Chimie, 250, rue Saint-Jacques, 75005 Paris. Tél. : 01.40.46.71.60. Fax : 01.40.46.71.61.
E-mail : sfc@sfc.fr