ARTICLE IN PRESS

Toxicologie Analytique & Clinique xxx (xxxx) xxx-xxx

ELSEVIER

Disponible en ligne sur

ScienceDirect

www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM consulte

www.em-consulte.com



ÉDITORIAL

- Violation des règles antidopage et
- contamination. Stratégie de défense des
- athlètes à partir d'une analyse de cheveux
- et considérations générales
- Anti-doping rule violation and contamination. Athletes' defence strategy
- based on hair test results and general statements

MOTS CLÉS

Dopage; Cheveux;

Ongles;

Contestation;

Contamination

KEYWORDS

Doping;

Hair; Nail;

12

13

15

17

Challenge;

Contamination

À quelques semaines des Jeux Olympiques de Paris, l'antidopage mondial est en effervescence. Du fait de l'augmentation massive des contrôles inopinés chez les participants potentiels aux Jeux, il s'en est suivi une multiplication des contestations.

Ainsi, les demandes d'assistance à la suite d'un échec à un contrôle antidopage sont essentiellement le fait d'athlètes de haut, voire très haut niveau international, avec des dossiers instruits par des juristes majoritairement issus de la culture anglo-saxonne, dont le système judiciaire est basé sur le contradictoire.

Le premier élément important dans le monde du dopage est la différence flagrante entre le nombre de résultats anormaux répertoriés par l'Agence mondiale antidopage (AMA) et les études épidémiologiques de prévalence. En effet, l'AMA rapporte, dans son bilan 2022 [1] une prévalence à 0,77 % alors que l'une des études épidémiologiques les plus récentes évoque un niveau à 22,5 % [2]. Dans ces conditions, il n'est pas surprenant que chaque dossier fasse l'objet d'investigations très soutenues de la part des autorités de l'antidopage, quitte à dénigrer les scientifiques agissant aux côtés des athlètes [3]. Certains défenseurs de sportifs n'hésitent pas alors à parler d'acharnement de la part de l'antidopage [4], ce qui peut être confirmés par les athlètes eux-mêmes [5].

La mise sur le marché d'outils analytiques particulièrement sensibles, comme la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem ou de type haute résolution a permis d'atteindre des niveaux de détection particulièrement faibles, de l'ordre du pg/mL mais on peut s'interroger sur la pertinence scientifique de la performance athlétique avec des concentrations aussi faibles. L'interprétation d'une concentration faible peut se faire de 2 façons : pour l'antidopage, c'est la fin d'excrétion d'une substance utilisée pour ses propriétés dopantes, pour l'athlète et son équipe, c'est la conséquence d'une contamination involontaire et non connue. L'Agence américaine antidopage (USADA) plaide depuis longtemps pour une meilleure maîtrise par l'AMA des conséquences du phé-

https://doi.org/10.1016/j.toxac.2024.04.001

2352-0078/© 2024 Société Française de Toxicologie Analytique. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Pour citer cet article : P. Kintz and L. Gheddar, Violation des règles antidopage et contamination. Stratégie de défense des athlètes à partir d'une analyse de cheveux et considérations générales, Toxicologie Analytique & Clinique, https://doi.org/10.1016/j.toxac.2024.04.001

34

35

36

38

39

40

42

43

47

48

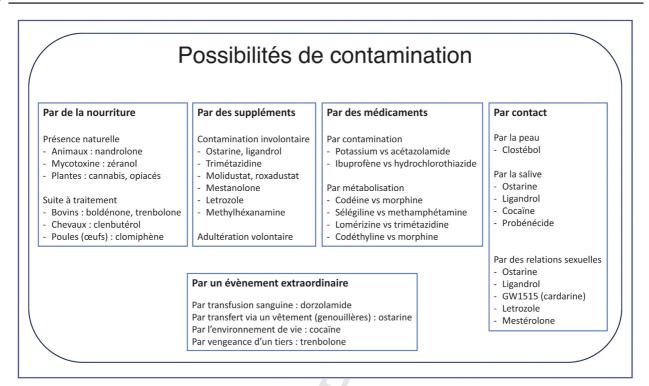


Figure 1. Ensemble des situations de contamination traité par les auteurs.

nomène de contamination et n'hésite pas à demander de profondes réformes pour protéger des athlètes innocents [6]. Thevis et al. [7], dans un article généraliste, ont posé le concept d'exposome du sportif, en discutant les possibilités de contamination d'un athlète et en listant rigoureusement les différentes situations (environnement, nourriture, compléments alimentaires, contacts intimes, utilisation de médicaments) auxquels un athlète peut être confronté. Plus les concentrations sont faibles, plus le risque de contamination augmente, d'autant qu'une nouvelle approche est de plus en plus utilisée par les laboratoires accrédités par la WADA. En effet, pour certaines substances, la doctrine n'est plus de se focaliser sur le métabolite le plus concentré, mais sur ceux qui ont la fenêtre de détection la plus longue après l'administration [8].

Cette situation a ouvert la porte à des contestations de toute nature, la plupart du temps de type « contamination accidentelle ». Mais pour arriver à démontrer l'absence de faute et de négligence de la part d'un athlète, seule possibilité pour éviter une suspension selon le Code mondial antidopage, la procédure est longue et complexe. À l'opposé, d'une cour criminelle où le procureur doit démontrer la culpabilité d'une personne, dans l'antidopage, il y a inversion de la preuve et c'est à l'athlète de démontrer qu'il est innocent.

L'année 2009 restera à jamais comme le déclencheur de la contestation auprès du Tribunal arbitral du sport avec l'affaire Richard Gasquet et le transfert, lors de baisers passionnés, de cocaïne [9]. Faible concentration urinaire de benzoylecgonine, présence de cocaïne non métabolisée, analyse de cheveux négative, partenaire reconnue comme consommatrice régulière, tout était réuni pour permettre

une levée de la sanction par la TAS. Validée par cette instance, alors que non reconnue par l'AMA qui au contraire indique que les résultats obtenus ne peuvent pas contredire les résultats dans l'urine, l'analyse des cheveux s'impose pour démontrer toute situation de contamination au point où elle est parfois réclamée par certaines agences antidopages nationales lorsque l'athlète n'y a pas eu recours dans ses dires initiaux.

La place des cheveux, des poils corporels ou des ongles dans l'évaluation de l'exposition à un agent dopant a été longuement discutée dans plusieurs articles de synthèse des auteurs, mettant en évidence l'intérêt de cette matrice mais aussi ses limites actuelles [10,11]. Pour essentiel, il s'agit d'apporter au sportif et à son équipe de juristes une approche superposable à celle qui est pratiquée en médecine légale, basée sur des faits vérifiables, une littérature scientifique validée et surtout des investigations sans ornière [4,12–14].

Le terme contamination regroupe en fait plusieurs situations très différentes même si toutes requièrent une analyse de cheveux pour quelle puisse être acceptable sur le plan scientifique. La Fig. 1 regroupe l'ensemble des situations traitées par le cabinet des auteurs. Les aliments consommés par les athlètes peuvent être la première source de contamination. Il existe des substances dopantes naturellement présentes, comme le zéaralénone, une mycotoxine qui se transforme en zéranol, un estrogène promoteur de croissance [15]. Dans certains pays comme la Chine ou la Colombie, l'administration de trenbolone, de boldénone ou de clenbutérol aux animaux de boucherie est autorisée, ce qui peut conduire à une consommation de viande contaminée tant pour les athlètes résidents que pour les participants

115

116

118

119

120

122

123

124

125

126

127

128

130

131

132

133

134

135

136

138

139

140

141

142

143

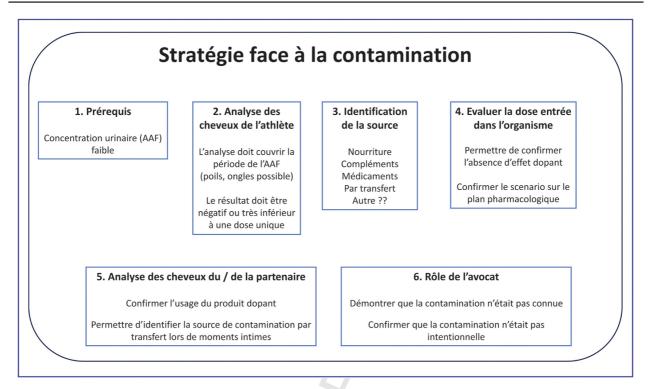


Figure 2. Stratégie pour la mise en évidence d'une contamination.

à des compétitions internationales [16]. Ce n'est plus la peine de discuter contamination de compléments alimentaires puisqu'au-delà des avertissements par les autorités de l'antidopage [17], on peut voir dans des séries jusqu'à 15 à 20 % de contamination liés à des procédures de fabrication non conformes et de mauvaises mesures d'hygiènes lors de la préparation [13,14]. À ce jour, le cabinet n'a pas été destinataire d'affaire où le fabricant rajoutait délibérément (adultération volontaire) un agent dopant dans un complément alimentaire pour le rendre artificiellement plus efficace que son concurrent. La contamination de médicaments peut s'observer lorsque le principe actif est fabriqué dans certains pays peu scrupuleux sur les bonnes pratiques de laboratoire. Cela concerne surtout des diurétiques [18]. Le transfert d'agents dopants lors de relations intimes a longtemps été ignoré par les autorités antidopage. Ce n'est que récemment que cette situation a été acceptée comme pouvant conduire à un résultat analytique anormal. La levée de suspension est souvent longue à obtenir et nécessite un protocole très particulier [19]. Suivre ces recommandations a permis à plusieurs sportifs de retourner à la compétition [13,19-21] mais les investigations touchant à la vie personnelle des athlètes et leur partenaire peuvent s'avérer compliquées à gérer sur le plan familial et en termes d'image de marque. Enfin, et parfois digne d'un roman policier, quelques cas de contamination peuvent s'avérer extraordinaires, démontrant qu'il ne peut pas y avoir de limite aux scénarios conduisant à un résultat analytique anormal [6,22,23]. Ici, il convient également de citer, même si ce n'est pas les auteurs qui ont traités ce dossier, l'histoire criminelle dans le but de nuire d'une contamination à la norandrostenedione, un dérivé

proche de la nandrolone par l'intermédiaire d'un dentifrice [24].

147

148

150

151

152

153

154

155

156

158

159

160

162

163

164

166

167

168

170

171

172

173

174

175

176

177

Au total, dans toutes ces affaires et à leur prise en charge par une équipe associant scientifiques et hommes de loi, l'analyse des cheveux est apparue comme discriminante et ont permis aux athlètes une diminution de la durée de leur suspension, voire pour la plupart une levée de cette suspension. Ainsi, telle que présentée sur la Fig. 2 la défense d'un athlète qui conteste une violation des règles antidopage passe par une analyse de cheveux dans l'optique de maximaliser les chances de reconnaissance d'une situation n'impliquant pas de faute et pas de négligence.

Cet éditorial se veut être un plaidoyer pour une meilleure reconnaissance du phénomène grandissant de la contamination accidentelle, non volontaire, des athlètes par divers exposomes dans des conditions classiques de vie. La réalité de la performance des instruments d'analyse en matière de sensibilité devrait faire réfléchir le monde de l'antidopage à la mise en place de seuil de positivité à l'image de ce qui est fait en biologie clinique ou médicojudiciaire ou encore dans le suivi des conduites addictives dans le monde du travail. L'Agence mondiale antidopage devrait introduire un peu plus de science dans ces attendus et ne pas se focaliser exclusivement sur les dogmes dépassés du Code mondial antidopage. En 2024, il n'est pas normal de suspendre une athlète pour quelques nanogrammes de létrozole dans ses urines [25]. Cette sportive a fait une analyse de cheveux (ne présentant aucun traitement capillaire) qui s'est avérée totalement négative avec une limite de quantification à 1 pg/mg alors qu'un seul quart de comprimé, soit 0,625 mg donne une réponse dans le segment de cheveux correspondant à la période d'ingestion de 30 pg/mg [26]. Ce schéma

P. Kintz and L. Gheddar

Q1

178

179

180

181

182

183

184

185

187

188

189

191

192

193

194

195

196

199

200

201

202

203

204

205

208

210

211

213

214

215

216

217

218

219

220

221

222

223

224

225

226

227

228

229

230

231

232

212**Q2**

très clair et discriminant n'a pas été pris en compte alors que tout indique que l'athlète était victime d'une contamination accidentelle.

Le mot de la fin revient à l'Agence américaine, l'USADA, qui dans un message [6] posté le 15 avril 2024 suite à une contamination par transfert d'ostarine par l'intermédiaire d'une genouillère portée par 2 athlètes dont l'un consommait ce SARM, indiquait dans une prise de conscience que quelque chose ne tourne pas rond dans l'antidopage: global anti-doping rules must be reformed to protect innocent athletes: through in-depth investigations and painstaking scientific studies, we continue to see the many ways athletes may be innocently exposed to prohibited substances, resulting in ultra trace levels reported positive in urine samples. The system needs to evolve to account for dramatic increases in the sensitivity of laboratory analyses that increasingly catch innocent athletes in this detection dragnet. While this increased capability of the laboratories is fantastic for clean sport, the rules need to catch up and be made more fair and just. As such, it is all of our responsibility to protect innocent athletes as avidly as we hold accountable intentional cheaters, and USADA calls for continued action by the anti-doping community to ensure cases like this do not continue to affect clean athletes (texte non traduit pour conserver le poids des mots).

Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur principal ayant été payé pour les analyses citées dans le manuscrit, il y a lieu de considérer un potentiel conflit d'intérêt.

Références

- [1] https://www.wada-ama.org/sites/default/files/2024-04/2022 _anti-doping_testing_figures_execsummary_en.pdf. Consulté le 16 avril 2024.
- [2] Sagoe D, Cruyff M, Chengeni R, Veltmaat A, Kiss A, Soos S, et al. Exploring doping prevalence in sport from indirect estimation models: a systematic review and meta-bibliometric analysis. Res Sq Sport Med Open 2024, http://dx.doi.org/10.21203/rs.3.rs-4104397/v1.
- [3] Donneux R. Contaminés pour de vrai ? Equipe 2024.
- [4] Alvarez JC, Etting I, Larabi IA. Contamination par roxadustat chez un sportif haut niveau : incompétence ou acharnement ? Toxicol Anal Clin 2024, http://dx.doi.org/10.1016/j.toxac.2024.03.039.
- [5] https://www.ouest-france.fr/sport/cyclisme/mon-reveolympique-est-brise-la-cycliste-belge-shari-bossuyt-suspendue -deux-ans-pour-dopage-79ba21fe-b218-11ee-889ef4c642b1c23a. Consulté le 16 avril 2024.
- [6] https://www.usada.org/sanction/global-anti-doping-rulesmust-be-reformed-to-protect-innocent-athletes/. Consulté le 16 avril 2024.
- [7] Thevis M, Kuuranne T, Fedoruk M, Geyer H. Sports drug testing and the athletes' exposome. Drug Test Anal 2021;13:1814–21.
- [8] Stojanovic BJ, Göschi L, Forsdahl G, Günter G. Metabolism of steroids and sport drug testing. Bioanalysis 2020;12:561—3.
- [9] https://www.wada-ama.org/en/resources/legal/cas-wadaitf-v-gasquet. Consulté le 16 avril 2024.

[10] Kintz P, Gheddar L, Ameline A, Arbouche N, Raul JS. Hair testing for doping agents. What is known and what remains to do. Drug Test Anal 2020;12:316—22. 234

235

236

237

238

239

240

241

242

243

245

246

247

248

249

250

251

252

253

254

256

257

258

259

260

261

262

263

264

265

266

267

268

269

270

271

272

273

274

275

276

277

278

279

280

281

282

283

284

285

286

287

288

289

291

292

293

294

295

296

Q3 ₂₅₅

- [11] Kintz P. Sport et dopage. Le pouvoir discriminant de l'analyse des cheveux. Actualite Chim 2024;492:12—5.
- [12] Kintz P. Dopage sportif: appliquer les principes de la toxicologie judiciaire. À propos de 3 cas dans le tennis, l'athlétisme et le football. Rev Med Leg 2016;7:81—3.
- [13] Kintz P. The forensic response after an adverse analytical finding (doping) involving a Selective Androgen Receptor Modulator (SARM) in human athlete. J Pharm Biomed Anal 2022;207:114433, http://dx.doi.org/10.1016/j.jpba. 2021.114433.
- [14] Alvarez JC, Etting I, Gheddar L, Kintz P, Larabi IA. Hair and dietary supplements testing to identify contamination with roxadustat in an adverse analytical finding. J Pharm Biomed Anal 2024;239:115915, http://dx.doi.org/10.1016/ j.jpba.2023.115915.
- [15] Kintz P, Ameline A, Raul JS. Discrimination between zeranol and zearalenone exposure using hair analysis. Application to an adverse analytical finding case. Drug Test Anal 2018;10:906—9.
- [16] Kintz P.
- [17] https://sportifs.afld.fr/complements-alimentaires/. Consulté le 16 avril 2024.
- [18] Kintz P, Gheddar L, Ameline A, Raul JS. Hair testing for acetazolamide as an evidence of the use of a contaminated dietary supplement. Drug Test Anal 2021;13:1584—8.
- [19] Kintz P. Drug transfer during intimate moments: a key issue in doping control that can be documented by hair tests of the athlete and the partner. Med Sci Law 2024;64:72–6.
- [20] Alvarez JC, Etting I, Larabi IA. Body fluid contamination in the context of an adverse analytical finding in doping: about a case involving ostarine. Clin Chim Acta 2024;557:117871, http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2024.117871.
- [21] Kintz P, Gheddar L. Interest of hair tests to discriminate a tail end of a doping regimen from a drug transfer between two individuals in case of challenging an anti-doping rule violation. IV. Case example with mesterolone. Drug Test Anal 2024, http://dx.doi.org/10.1002/dta.3676.
- [22] Kintz P, Ameline A, Gheddar L, Escudero P, Ferrari L, Raul JS. Cocaine external contamination can be documented by a hair test. J Anal Toxicol 2021;44:e4—5.
- [23] Kintz P, Gheddar L, Raul JS. Adverse analytical finding due to red blood cells transfusion. A rare case involving the diuretic dorzolamide. Drug Test anal 2022;14:1785—90.
- [24] Schänzer W, Geyer H, Thevis M. Tainted toothpaste analytical investigation into an unusual adverse finding. Drug Test Anal 2020;12:570—2.
- [25] https://www.afld.fr/wp-content/uploads/2024/02/15-janvier-2024---Decision-no 1.pdf. Consulté le 16 avril
- [26] Favretto D, Snenghi R, Pertile R, El Mazloum R, Tucci M, Visentin S, et al. Hair analysis to discriminate voluntary doping vs. inadvertent ingestion of the aromatase inhibitor letrozole. Drug Test Anal 2019;11:762—71.

Pascal Kintz^{a,*,b}, Laurie Gheddar^b Q1
^a X-Pertise Consulting, 42, rue Principale, 67206
Mittelhausbergen, France
^b Institut de médecine légale, 11, rue Humann,
67000 Strasbourg, France

* Auteur correspondant.

*Adresse e-mail: pascal.kintz@wanadoo.fr
(P. Kintz)

4