

## PROJECT REVIEW

### “Criteria setting for the misuse of glucocorticosteroids.”

**J. de Ceaurriz** (Laboratoire National de Depistage du Dopage (LNDD), CREPS, Chatenay-Malabry, France), **M. Saugy**, **L. Mateus-Avois** (Laboratoire Suisse D'analyse du Dopage, Lausanne, Switzerland), **M. Grenier-Loustallot** (CNRS, Vernaison, France) **M. Audran** (Faculte de Pharmacie, Montpellier, France)

The aim of this project is to set criteria for the misuse of glucocorticosteroids including synthetic glucocorticosteroids, natural glucocorticosteroids (cortisone/hydrocortisone) and Synacthen as stimulators of the adrenal cortex.

For synthetic glucocorticosteroids, a general methodology has to be established including oral and intra-muscular administration as systemic routes and nasal and/or inhalation administration as local routes, with a high probability of systemic effect. The other local routes are to be considered as having a low probability of systemic action. According to this scheme, a two step study was built.

First, for each test substance, time-related studies will be carried out under well controlled clinical conditions (ie clinical trials) for the systemic routes (oral and IM), as well as for the local routes with a high probability of systemic recovery (nasal and/or inhalation). These results will be used to set preliminary criteria for positivity (part I).

Secondly, for some substances, time-related studies will be performed under ambulatory treatments (uncontrolled conditions) for the other local routes (dermal, intra-articular). These results will be used to confirm the preliminary criteria or to modulate them if necessary (part II).

Moreover, urine indicators of native cortisol metabolism breakdown will be monitored by GC-MS in parallel to the measure of synthetic glucocorticosteroids urinary concentration by LC-MS/MS, whatever the mode of administration (part I and part II of this study). It is expected that these additional results will offer a way to confirm the general authorization for local routes or to modulate their initial status, especially if there is any evidence of a substance-related health risk due to cortico-adrenal gland suppression.

For natural glucocorticosteroids (cortisone/hydrocortisone) and Synacthen, the determination of endogenous glucocorticosteroid profiles by GC-MS analysis is also regarded as a key step in this study. Consequently, complementary analyses of the main cortisol metabolites

by GC-C-IRMS and of other native steroid compounds by CC-MS will be performed.

## **“Criteria for the detection of hydrocortisone and cortisone doping in sport and synthetic glucocorticosteroids”**

**J. de Ceaurriz** (Laboratoire National de Dépistage du Dopage, Switzerland)

### **Results and Conclusions**

AFLD Laboratory:

Via deux études de population distinctes nous avons établi des seuils de suspicion correspondant à la moyenne + 2 écarts types, puis des seuils de positivité correspondant à une déplétion isotopique de 3 ‰ sur la base de la moyenne +é- 3 écarts types. Ces seuils sont d'accord avec les études d'excrétion au cortisol et à la cortisone.

Ces études contrôles ont démontrée que l'interprétation des rapport Y+/THF et THS et F/THS lorsqu'ils sont pris ensemble sont globalement en concordance avec la technique.

Nos études étant limitées a des sous population d'origine caucasienne, l'universalité des résultats devrait être examinée a travers des études de sus population multiethnique.

Une variante de la méthode directe d'oxydation utilisée pour IRMS avec séparation des métabolites du cortisol et de la cortisone de la désoxycortocosterone avant l'oxydation améliorerait la spécificité de l'analyse isotopique.

Lausanne laboratory :

Les résultats de dosage obtenus après investigations des divers glucocorticostéroïdes montrent une grande variabilité en fonction des modes d'administration, des concentrations maximales éliminées par les individus, du rapport entre les fractions libres et conjuguées, de la durée d'élimination.

Néanmoins, au vu des résultats, il est déjà envisageable de distinguer les voies systémique (orale, intramusculaire) des autres voies locales d'administration (pulmonaire, nasale) en fonction des concentrations urinaires éliminées des divers glucocorticostéroïdes investigués et de leur rémanence dans l'urine. Néanmoins, les voie intra-articulaire et périurale devront être re-évaluées car ne peuvent être différenciées des voies systémiques.

Après synthèse des résultats obtenus par les laboratoires de Paris, Lausanne et Sydney, il sera probablement possible d'affiner le seuil de positivité, permettant de réglementer l'administration des glucocorticostéroïdes.

D'autre part, il serait intéressant de poursuivre et d'approfondir les investigations au niveau des injections intra-articulaires et péri-durales, et éventuellement des autres modes d'administration (péri-articulaire, péri-tendineux, mais aussi les pommades, collyres et autres solutions).

Au vu des résultats préliminaires, il serait possible en dosant le Cortisol de distinguer la voie systémique (orale et surtout intramusculaire) des autres voies locales d'administration, comme l'inhalation pulmonaire. Un affaissement du Cortisol urinaire avec des concentrations proches de zéro pourrait indiquer la nature de l'administration du glucocorticostéroïde.

Néanmoins, des analyses complémentaires devraient encore être réalisées dans le but de confirmer et de généraliser cette observation. En particulier, sur un plus grand nombre de volontaires et surtout sur les échantillons provenant des IA et des autres applications locales.