

Document n° :	TD2018CG/LH-FR	Version n° :	1.0
Rédaction :	Groupe d'experts Laboratoires de l'AMA	Approuvé par :	Comité exécutif de l'AMA
Date :	15 novembre 2017	Date d'entrée en vigueur :	1 ^{er} mars 2018

RAPPORT & GESTION DES RÉSULTATS DE LA GONADOTROPHINE CHORIONIQUE HUMAINE (hCG) URINAIRE ET DE L'HORMONE LUTÉINISANTE (LH) CHEZ LES SPORTIFS DE SEXE MASCULIN

L'objet de ce document technique est d'assurer une approche harmonisée du rapport et de la gestion de concentrations urinaires élevées de gonadotrophine chorionique humaine (hCG) et d'hormone lutéinisante (LH).

La découverte de l'hétérodimère α/β de l'hCG¹ dans l'urine de *sportifs* de sexe masculin à des concentrations supérieures à la limite de décision (LD) établie peut être un indice d'*usage* de l'hCG à des fins de dopage. Cependant, en raison de l'association entre une hCG urinaire élevée et une pathologie telle que le cancer des testicules, il convient d'envisager les causes possibles, autres que le dopage, susceptibles de produire des concentrations élevées d'hCG hétérodimérique dans les *échantillons* d'urine fournis par des *sportifs* de sexe masculin.

Des concentrations élevées de LH totale² dans l'urine de *sportifs* de sexe masculin peuvent également révéler l'administration de cette *substance interdite* à des fins de dopage ou l'*usage* d'autres *substances interdites* qui provoquent la libération de LH endogène, telles que les facteurs de libération de la gonadotrophine (par ex. : l'hormone de libération de la gonadotrophine (GnRH) et ses analogues synthétiques) ou bloquants de l'œstrogène (anti-œstrogènes, inhibiteurs de l'aromatase). D'un autre côté, des concentrations urinaires de LH plus basses que la normale chez des *sportifs* de sexe masculin peuvent également révéler ou corroborer l'*usage* d'androgènes.

L'objectif de ce document technique est d'aider les laboratoires à rapporter les résultats d'analyses pour l'hCG et la LH et les *organisations antidopage (OAD)* à déterminer si une violation des règles antidopage (VRAD) a été commise.

¹ L'hétérodimère α/β de l'hCG inclut l'hétérodimère α/β intact ainsi que l'hétérodimère α/β 'tronqué', où la sous-unité β est (généralement) clivée entre les résidus 47 et 48. Bien que clivées, les sous-unités α et β de l'hCG tronquée sont maintenues ensemble par des liaisons covalentes. Les méthodes de dosage immunologiques mises au point spécifiquement pour l'hCG intacte mesurent généralement ces deux formes de l'hormone hétérodimérique hCG α/β .

² La LH totale inclut l'hétérodimère α/β de la LH ainsi que les sous-unités β dissociées et les produits de leur dégradation.

Document n° :	TD2018CG/LH-FR	Version n° :	1.0
Rédaction :	Groupe d'experts Laboratoires de l'AMA	Approuvé par :	Comité exécutif de l'AMA
Date :	15 novembre 2017	Date d'entrée en vigueur :	1 ^{er} mars 2018

1.0 Introduction

- L'hCG et la LH sont interdites uniquement chez les *sportifs* de sexe masculin ;
- L'hCG et la LH sont toutes les deux des protéines hétérodimériques comportant deux chaînes polypeptides, une sous-unité α commune et une sous-unité β unique (hCG β , LH β). Seul l'hétérodimère α/β a une activité biologique, qui est déterminée par la sous-unité β propre à chaque hormone ;
- tant l'hCG que la LH se retrouvent dans l'urine sous différentes formes moléculaires, y compris les hétérodimères α/β intacts et tronqués ainsi que les sous-unités α et β dissociées et leurs produits de dégradation (par ex. les fragments de noyau β , produits tronqués, etc.) ;
- chez les hommes, l'hCG et la LH stimulent la production de testostérone par les cellules de Leydig en se liant aux récepteurs de l'hCG/LH et en les activant ;
- l'hormone hétérodimérique hCG est soit indétectable, soit trouvée à des niveaux très faibles (généralement inférieurs à 2 IU/L) dans l'urine d'hommes sains et non dopés. Cependant, des niveaux élevés d'hCG hétérodimérique, d'hCG β libre, de fragments de noyau β sont produits par certaines tumeurs malignes, en particulier le cancer des testicules. L'hormone hétérodimérique hCG peut également être produite par des tumeurs germinales extra-testiculaires. En outre, l'hCG β peut être produite par divers cancers non trophoblastiques ;
- la LH endogène est normalement détectable dans l'urine d'hommes en bonne santé. La LH a une demi-vie plus courte dans la circulation que l'hCG. La LH en circulation fait l'objet d'une rétroaction négative suite à la production de testostérone endogène ou l'administration d'androgènes.

2.0 Procédure pré-analytique

- Avant d'aliquoter en vue de l'analyse, l'*échantillon* d'urine devrait être homogénéisé dans le flacon de l'*échantillon* ;
- Les parties aliquotes prises pour analyse devraient être analysées immédiatement. Cependant, si nécessaire, les parties aliquotes peuvent être entreposées dans un réfrigérateur pendant un maximum de 7 jours jusqu'à l'analyse. Les parties aliquotes ne devraient pas être congelées ;
- Si elles sont entreposées dans un réfrigérateur, les parties aliquotes devraient être remises en suspension après avoir été retirées du réfrigérateur (par ex. par pipetage, mélangeage au vortex ou agitation). Les

Document technique de l'AMA – TD2018CG/LH-FR

Document n° :	TD2018CG/LH-FR	Version n° :	1.0
Rédaction :	Groupe d'experts Laboratoires de l'AMA	Approuvé par :	Comité exécutif de l'AMA
Date :	15 novembre 2017	Date d'entrée en vigueur :	1 ^{er} mars 2018

parties aliquotes devraient avoir atteint la température ambiante avant d'être introduites dans l'instrument en vue de l'analyse ;

- En cas de résultat d'analyse anormal présumé, les *échantillons* « A » entreposés à -20°C devraient être soumis à la procédure de confirmation dès que possible ;
- Les *échantillons* « B » associés à un *résultat d'analyse anormal* pour l'*échantillon* « A » devraient être soumis à la procédure de confirmation ou entreposés à très basse température (-70°C ou moins) dès que possible jusqu'à l'analyse.

3.0 Exigences de l'essai

3.1 Analyses de l'hCG

- Pour la mesure de l'hCG dans l'urine, les laboratoires devraient appliquer des méthodes de dosage qui sont spécifiques à l'**hétérodimère α/β de la hCG**^{1,3} ;
- L'utilisation de méthodes de dosage pour l'hCG totale, à savoir les méthodes de dosage qui mesurent d'autres formes moléculaires (par ex. des sous-unités β libres ou des fragments de dégradation) en plus de l'hétérodimère α/β de l'hCG ne sont pas recommandées. En revanche, un laboratoire peut envisager d'utiliser une méthode de dosage pour l'hCG totale uniquement à titre de méthode initiale de pré-dépistage pour des raisons pratiques (par ex. l'absence de méthode d'analyse automatisée pour l'hCG hétérodimérique) ;
- Les paramètres de la performance de la méthode de dosage quantitative de l'hétérodimère α/β hCG doivent être validés par le laboratoire.

Les critères d'acceptation pour ces paramètres sont indiqués dans le tableau ci-après pour évaluer la performance de la méthode de dosage de l'hCG¹ hétérodimérique α/β :

³ Les hommes présentant une « hCG familiale », une anomalie apparemment physiologique et non pathologique de la sécrétion d'hCG, ont des concentrations systématiquement élevées d'hCG β dans le sérum et l'urine. Cela risque d'aboutir à un résultat positif si l'on utilise une méthode pour l'hCG « totale ». C'est pourquoi il n'est pas recommandé d'utiliser ces méthodes aux fins de *contrôles du dopage*.

Document technique de l'AMA – TD2018CG/LH-FR

Document n° :	TD2018CG/LH-FR	Version n° :	1.0
Rédaction :	Groupe d'experts Laboratoires de l'AMA	Approuvé par :	Comité exécutif de l'AMA
Date :	15 novembre 2017	Date d'entrée en vigueur :	1 ^{er} mars 2018

Paramètre de validation	Critère d'acceptation	
	Dosages immunologiques	CL-SM/SM
S_r (écart-type relatif intra-analyse, <i>ETR</i> %)	≤ 10% (à 5,0 IU/L)	≤ 10% (à 2,0 IU/L)
S_w (<i>ETR</i> inter-analyses en %)	≤ 15% (à 5,0 IU/L)	≤ 15% (à 2,0 IU/L)
LDQ ⁴ (IU/L)	≤ 3,0 IU/L	≤ 0,5 IU/L
U_{c_Max} (%)	20% (à 5,0 IU/L)	20% (à 2,0 IU/L)

3.2 Analyses de la LH

- Pour l'estimation de la LH dans l'urine, les laboratoires doivent appliquer des méthodes de dosage pour la LH totale, capables de mesurer l'immunoréactivité totale de la LH.

4.0 Stratégie d'analyse

4.1 Analyse de l'hCG

4.1.1. Procédure d'analyse initiale

- Les laboratoires doivent appliquer une méthode d'analyse validée comme étant adéquate à l'usage prévu pour détecter spécifiquement l'hétérodimère α/β de l'hCG (dosage immunologique ou dosage par chromatographie-spectrométrie de masse [1]) ;
- Si une méthode de dosage immunologique pour l'hCG totale est appliquée comme méthode de pré-dépistage et produit un résultat douteux (supérieur à 5,0 IU/L), l'*échantillon* doit être soumis à une procédure d'analyse initiale à l'aide d'une méthode de dosage spécifique pour l'hCG hétérodimérique ;
- Le laboratoire doit utiliser au moins un échantillon de contrôle de qualité (CQ) à un niveau proche de 5 IU/L (dosages immunologiques) ou de 2 IU/L

⁴ La LDQ est définie comme étant la plus faible concentration d'hCG dans l'urine répondant aux critères spécifiés pour l'*u_c* (≤ 20%).

Document technique de l'AMA – TD2018CG/LH-FR

Document n° :	TD2018CG/LH-FR	Version n° :	1.0
Rédaction :	Groupe d'experts Laboratoires de l'AMA	Approuvé par :	Comité exécutif de l'AMA
Date :	15 novembre 2017	Date d'entrée en vigueur :	1 ^{er} mars 2018

(dosages par chromatographie-spectrométrie de masse)⁵. La cohérence des mesures de l'hCG du CQ doit être vérifiée à l'aide de diagrammes CQ.

4.1.2. Procédure de confirmation

- Les laboratoires doivent appliquer une méthode d'analyse validée comme étant adéquate à l'usage prévu pour détecter spécifiquement l'hétérodimère α/β de l'hCG (dosage immunologique ou dosage par chromatographie-spectrométrie de masse [1]) ;
- Si les laboratoires emploient des dosages immunologiques pour la procédure d'analyse initiale ainsi que pour la procédure de confirmation, la méthode de confirmation doit être différente de celle utilisée pour la procédure d'analyse initiale⁶. Si une méthode de chromatographie-spectrométrie de masse est employée, elle peut alors être utilisée avec un dosage immunologique ou utilisée à la fois pour la procédure d'analyse initiale et pour la procédure de confirmation ;
- Le laboratoire doit utiliser un échantillon d'urine de CQ négatif (concentration plus faible que la LD correspondante) et un échantillon positif (6 - 15 IU/L)⁵. La cohérence des mesures de l'hCG du CQP doit être vérifiée à l'aide de diagrammes CQ ;
- Pour les échantillons qui produisent un résultat d'analyse anormal présumé pour l'hétérodimère α/β de l'hCG, la procédure de confirmation de l'échantillon « A » devrait être réalisée dès que possible. À titre alternatif, le reste de l'échantillon « A » et l'échantillon « B » devraient être congelés à très basse température (à -70 °C ou moins) immédiatement jusqu'à l'analyse ;
- Pour les procédures de confirmation « A » et « B », trois (3) parties aliquotes de l'échantillon doivent être mesurées, sauf si le volume de l'échantillon est limité, auquel cas il est possible de diminuer le nombre de répétitions.

⁵ Il est recommandé de préparer les échantillons CQ dans la matrice de l'analyse (urine), de les aliquoter et de les garder entreposés à très basse température (-70 °C ou moins) jusqu'à utilisation.

⁶ Les laboratoires qui ne possèdent pas la capacité d'analyse permettant de réaliser la procédure de confirmation avec une deuxième méthode spécifique pour l'hétérodimère α/β de l'hCG doivent, en consultation avec l'autorité de contrôle compétente, faire expédier l'échantillon à un autre laboratoire possédant cette capacité pour le faire analyser. Pour plus de détails, veuillez-vous référer aux Lignes Directrices de l'AMA sur la conduite et le rapport des analyses sous-traitées et analyses supplémentaires pour le contrôle du dopage.

Document n° :	TD2018CG/LH-FR	Version n° :	1.0
Rédaction :	Groupe d'experts Laboratoires de l'AMA	Approuvé par :	Comité exécutif de l'AMA
Date :	15 novembre 2017	Date d'entrée en vigueur :	1 ^{er} mars 2018

4.2 Analyse de la LH

- Les laboratoires devraient estimer les concentrations de LH totale² dans l'urine au cours de la procédure d'analyse initiale en appliquant une méthode d'analyse capable de détecter l'hétérodimère α/β ainsi que la chaîne β libre et le fragment de noyau β (par ex. Immulite de Siemens, Delfia) ;
- Le laboratoire doit utiliser au moins un échantillon CQ d'une concentration totale de LH située entre 5 et 50 IU/L⁵. La cohérence des mesures de la LH totale du CQ devrait être contrôlée à l'aide de diagrammes CQ ;
- Si la procédure d'analyse initiale produit un résultat d'analyse anormal présumé pour la LH, le laboratoire doit analyser la présence de facteurs de libération de la gonadotrophine (par ex. buséréline, gonadoréline, leuproréline), de substances anti-oestrogènes et des inhibiteurs de l'aromatase⁷ dans l'échantillon.

5.0 Interprétation et rapport des résultats

5.1 Résultats d'hCG

- Le laboratoire doit rapporter un *résultat d'analyse anormal* pour l'hCG si la procédure de confirmation confirme la présence de l'hétérodimère hCG- α/β à des concentrations supérieures à la LD de 5,0 IU/L (dosages immunologiques) ou de 2,0 IU/L (méthodes par chromatographie-spectrométrie de masse). Pour des échantillons d'urine présentant des valeurs de gravité spécifique (GS) **supérieures à 1,020**, la LD doit être ajustée suivant le TD DL [2]⁸ ;
- En rapportant un *résultat d'analyse anormal* pour l'hCG, le rapport d'analyse du laboratoire doit inclure la concentration moyenne de l'hétérodimère hCG- α/β (exprimée en unités internationales par litre (IU/L) à 1 chiffre après la virgule) des déterminations répétées effectuées durant la procédure de

⁷ L'analyse des substances anti-oestrogènes et des inhibiteurs de l'aromatase doit faire partie du menu d'analyse de routine du laboratoire. L'analyse des facteurs de libération de la gonadotrophine peut ne pas faire partie du menu d'analyse de routine du laboratoire ; cependant, les laboratoires doivent avoir la capacité analytique pour utiliser cette méthode pour la procédure de confirmation dans le cas de résultats élevés pour la LH.

⁸ Pour les échantillons d'urine présentant des valeurs de GS supérieures à 1,020, la LD pour l'hCG doit être ajustée conformément à la formule :

$$LD_{adj} = \frac{(GS_{\text{échantillon}} - 1)}{(1.020 - 1)} \cdot LD \quad \text{avec } LD = 5,0 \text{ IU/L pour les dosages immunologiques et } 2,0 \text{ IU/L pour CL-SM/SM}$$

La LD_{adj} doit être tronquée au même nombre de décimales que la LD sans arrondir vers le haut (par ex. une LD_{adj} de 5,326 doit être rapportée comme 5,3).

Document technique de l'AMA – TD2018CG/LH-FR

Document n° :	TD2018CG/LH-FR	Version n° :	1.0
Rédaction :	Groupe d'experts Laboratoires de l'AMA	Approuvé par :	Comité exécutif de l'AMA
Date :	15 novembre 2017	Date d'entrée en vigueur :	1 ^{er} mars 2018

confirmation ainsi que les valeurs d' u_c relative (%) à des valeurs proches de la LD telle que déterminée par le laboratoire durant la validation de la méthode ;

- En cas de *résultat d'analyse anormal* pour l'hCG, un commentaire doit être ajouté au rapport d'analyse pour recommander à l'OAD d'inviter le *sportif* à se soumettre à des examens cliniques en vue d'exclure toute cause pathologique à l'élévation de l'hCG urinaire (voir Annexe 1) ;
- Dans les cas où un essai de pré-dépistage de l'hCG totale donne un résultat douteux non corroboré par une concentration élevée (supérieure à la LD applicable) de hCG hétérodimérique, le laboratoire doit rapporter le résultat comme étant « aucune *substance interdite* ou aucun *métabolite* ou *marqueur de méthode(s) interdite(s)* n'a été détecté(e) ». Cependant, le laboratoire inscrira dans le rapport d'analyse un commentaire pour recommander à l'OAD de conseiller au sportif de se soumettre à des examens cliniques en vue d'exclure toute cause pathologique à l'élévation de l'hCG urinaire totale (voir Annexe 1).

5.2 Résultats de LH

- Pour les *échantillons* d'urine présentant des valeurs de GS **supérieures à 1,020**, les concentrations de la LH doivent être ajustées avec une $GS = 1,020^9$.
- Le laboratoire doit rapporter la concentration mesurée de LH totale, lorsque la procédure d'analyse initiale donne un *résultat d'analyse anormal présumé*, par ex. si la concentration de LH totale (après ajustement si la GS de l'urine est supérieure à 1,020) est supérieure à 60 IU/L si l'on utilise l'essai Immulite ou supérieure à 40 IU/L si l'on utilise l'essai Delfia ;
- Dans les cas où la LH n'est pas détectable dans l'*échantillon*, le laboratoire doit rapporter le résultat comme étant « la concentration de LH était inférieure à la limite de détection (LOD) » et spécifier la LOD applicable ;
- Lorsqu'il existe un *résultat d'analyse anormal présumé* pour la LH et que des tests sont effectués en vue de détecter la présence de facteurs de libération de la gonadotrophine, de substances anti-œstrogènes et d'inhibiteurs de l'aromatase, le laboratoire doit rapporter un *résultat d'analyse anormal* dès que l'une de ces *substances interdites* est confirmée dans l'*échantillon* (conformément au document technique TD IDCR [3]). En outre, le laboratoire doit rapporter les concentrations estimées de LH ;

⁹ Pour les *échantillons* d'urine présentant des valeurs de GS supérieures à 1,020, la concentration de LH dans l'*échantillon* doit être ajustée conformément à la formule :

$$\text{Conc}_{1,020} = \frac{(1,020 - 1)}{(GS_{\text{échantillon}} - 1)} \cdot \text{Conc}_{\text{mesurée}}$$

Document n° :	TD2018CG/LH-FR	Version n° :	1.0
Rédaction :	Groupe d'experts Laboratoires de l'AMA	Approuvé par :	Comité exécutif de l'AMA
Date :	15 novembre 2017	Date d'entrée en vigueur :	1 ^{er} mars 2018

- Lorsqu'il existe un résultat d'analyse anormal présumé pour la LH, et que les tests effectués pour détecter la présence de facteurs de libération de la gonadotrophine, de substances anti-œstrogènes et d'inhibiteurs de l'aromatase donnent des résultats négatifs, le laboratoire doit rapporter le résultat comme étant un *résultat atypique* pour la LH.

6.0. Gestion des résultats

6.1 Résultats d'hCG

- Lorsqu'un *échantillon* est rapporté comme un *résultat d'analyse anormal* pour l'hCG, l'*OAD* devrait alerter le *sportif* et le conseiller de se soumettre à des examens cliniques dans des délais raisonnables afin d'exclure des causes pathologiques à l'élévation des concentrations urinaires de l'hCG (voir Annexe 1). **Aucune suspension provisoire ne sera imposée au sportif durant les examens cliniques.** L'*OAD* devrait signaler à l'*AMA* que des examens cliniques sont entrepris sur un *sportif*¹⁰ ;
- Il est recommandé à l'*OAD* de réaliser au moins un (1) contrôle de suivi inopiné dans un délai raisonnable (par ex. dans les 2 semaines) suivant le résultat initial. Si possible, l'*échantillon* de suivi devrait être analysé par le même laboratoire et à l'aide de la même méthode que celle ayant produit le *résultat d'analyse anormal* initial. Si un laboratoire différent est utilisé, la même méthode de confirmation pour l'hCG doit être utilisée ;
- Si aucune preuve clinique n'est fournie ou si les examens cliniques déterminent qu'il n'existe pas de pathologie associée aux concentrations élevées d'hCG, le processus de gestion des résultats est suivi comme dans le cas d'un *usage d'autre(s) substance(s) interdite(s) ou méthode(s) interdite(s)*. Les résultats de l'*échantillon* de suivi devraient être pris en considération pour évaluer le *résultat d'analyse anormal* initial et les renseignements cliniques¹¹ ;
- Si des renseignements médicaux sont fournis par le *sportif* pour étayer l'assertion que le résultat est dû à un état physiologique ou pathologique, ces renseignements seront pris en compte et devraient inciter l'*OAD* à mettre un

¹⁰ Un *résultat d'analyse anormal* pour l'hormone hétérodimérique hCG n'exclut pas la possibilité d'une cause pathologique. La plupart des cas de cancer des testicules sont associés à des concentrations élevées d'hCG hétérodimérique dans le sérum et dans l'urine, ainsi qu'à la présence de fragments libres d'hCGβ et de noyau β dans l'urine. Dans de tels cas, il incombe au *sportif* de fournir des renseignements médicaux ou des preuves cliniques attestant que le résultat d'hCG hétérodimérique est le résultat d'une pathologie.

¹¹ Par exemple, un résultat négatif pour l'*échantillon* de suivi est plus cohérent avec l'*usage* antérieur de l'hCG et l'absence de pathologie.

Document technique de l'AMA – TD2018CG/LH-FR

Document n° :	TD2018CG/LH-FR	Version n° :	1.0
Rédaction :	Groupe d'experts Laboratoires de l'AMA	Approuvé par :	Comité exécutif de l'AMA
Date :	15 novembre 2017	Date d'entrée en vigueur :	1 ^{er} mars 2018

terme au processus de gestion des résultats traitant l'affaire comme une VRAD.

6.2 Résultats de LH

- Si la présence de facteurs de libération de la gonadotrophine, de substances anti-œstrogènes ou d'inhibiteurs de l'aromatase est rapportée comme un *résultat d'analyse anormal*, le processus de gestion des résultats est suivi comme dans le cas d'un *usage* de toute autre *substance(s) interdite(s)* ou *méthode(s) interdite(s)* ;
- Si un *résultat atypique* pour la LH est rapporté (concentration élevée de LH totale avec des résultats négatifs pour les facteurs de libération de la gonadotrophine, pour les substances anti-œstrogènes et les inhibiteurs de l'aromatase), l'OAD devrait réaliser au moins un (1) contrôle de suivi inopiné sur le *sportif* dans un délai raisonnable (par ex. dans les 2 semaines) suivant le résultat initial, sauf si l'OAD possède pour le *sportif* des données longitudinales indiquant qu'un contrôle de suivi n'est pas justifié ;
- L'*échantillon* de suivi devrait être analysé de préférence par un laboratoire utilisant la même méthode pour la LH totale que celle utilisée sur le premier *échantillon*;
- L'OAD devrait examiner les résultats des analyses longitudinales pour la LH en parallèle à l'évaluation du « profil stéroïdien » longitudinal du *sportif*. Cette évaluation devrait se faire en consultation avec une unité de gestion du passeport de l'athlète (UGPA).

7.0. Références

1. Woldemariam GA et AW Butch. Immunoextraction-Tandem Mass Spectrometry Method for Measuring Intact Human Chorionic Gonadotropin, Free β -Subunit, and β -Subunit Core Fragment in Urine. *Clin Chem* **60**: 1089-1097, 2014.
2. Document technique de l'AMA TD DL (version actuelle). Limites de décision pour la quantification confirmatoire de substances à seuil.
<https://www.wada-ama.org/fr/nos-activites/science-et-medecine/laboratoires>
3. Document technique de l'AMA TD IDCR (version actuelle). Critères minimum applicables à la confirmation par chromatographie et spectrométrie de masse de l'identité des analytes à des fins de contrôle du dopage.
<https://www.wada-ama.org/fr/nos-activites/science-et-medecine/laboratoires>

Document n° :	TD2018CG/LH-FR	Version n° :	1.0
Rédaction :	Groupe d'experts Laboratoires de l'AMA	Approuvé par :	Comité exécutif de l'AMA
Date :	15 novembre 2017	Date d'entrée en vigueur :	1 ^{er} mars 2018

Annexe 1. Evaluation médicale d'un cas de résultat positif confirmé suite à l'analyse de dépistage de l'hCG

Un *résultat d'analyse anormal* pour l'hCG chez un *sportif* de sexe masculin devrait entraîner l'examen d'une cause non liée au dopage avant de confirmer qu'une violation des règles anti-dopage a été commise pour dopage à l'hCG. (Nota bene : l'hCG n'est pas interdite chez les *sportives* (de sexe féminin)).

Analyses de l'hCG

L'hCG est une glycoprotéine hétérodimérique composée de deux sous-unités, α (hCG α) et β (hCG β). L'hCG se rencontre dans l'urine sous différentes formes moléculaires, y compris les hétérodimères α/β intacts et tronqués ainsi que les sous-unités α et β dissociées et les produits de leur dégradation (par ex. fragments de noyau β , produits tronqués, etc.).

Les deux hCG, leurs sous-unités et leurs fragments peuvent être détectés dans l'urine par des méthodes de dosage immunologiques ayant une grande spécificité (dosages « de l'hCG totale »). Cependant, les contrôles anti-dopage ne cherchent qu'à détecter l'hétérodimère α/β de l'hCG (c'est-à-dire en utilisant des méthodes de dosage dites spécifiques pour « l'hCG intacte », qui peuvent détecter non seulement l'hétérodimère α/β intact, mais aussi l'hétérodimère α/β « tronqué »). Parmi les diverses méthodes de dosage immunologiques de l'hCG disponibles sur le marché, seules certaines ont été validées dans ce but.

L'hormone hétérodimérique hCG est soit indétectable, soit trouvée à des niveaux très faibles (généralement inférieurs à 2 IU/L) dans l'urine d'hommes en bonne santé. Néanmoins, elle peut être produite par des cancers des testicules ou par des tumeurs germinales extra-testiculaires. Lorsque la possibilité de telles tumeurs peut être exclue, la présence non-expliquée de niveaux élevés d'hCG hétérodimérique dans le sérum ou dans l'urine constitue la preuve d'une administration pharmacologique d'hCG.

Un résultat d'analyse positif suite à un test de dépistage urinaire pour « l'hCG intacte » (> 5 IU/L) chez un *sportif* peut être dû à une tumeur des testicules non diagnostiquée contenant des éléments trophoblastiques qui synthétisent l'hCG. Dans des cas rares, une sécrétion de l'hCG ectopique peut découler de tumeurs germinales extra-testiculaires, généralement situées dans la ligne médiane du médiastin, dans la zone rétropéritonéale ou dans la glande pinéale. Ces tumeurs extra-testiculaires présentent un pronostic nettement plus mauvais que les tumeurs germinales testiculaires.

Examen médical

A l'issue d'un *RAA* pour un test d'hCG, la première étape consiste à exclure rapidement une cause pathologique par un examen médical. L'importance de cette évaluation devrait être communiquée au *sportif*, appelé ensuite à être examiné par un médecin, dans l'idéal un urologue ou un endocrinologue.

Document technique de l'AMA – TD2018CG/LH-FR

Document n° :	TD2018CG/LH-FR	Version n° :	1.0
Rédaction :	Groupe d'experts Laboratoires de l'AMA	Approuvé par :	Comité exécutif de l'AMA
Date :	15 novembre 2017	Date d'entrée en vigueur :	1 ^{er} mars 2018

L'examen médical d'une potentielle cause pathologique liée à un test positif pour l'hCG doit comporter :

1. L'anamnèse (y compris cryptorchidie, antécédents familiaux) ;
2. Un examen physique (y compris palpation des testicules, volume testiculaire, gynécomastie) ;
3. Des examens en laboratoire : hCG (intacte) dans le sérum, alpha foetoprotéine (AFP), LDH en tant que marqueur de tumeur et LH dans le sérum, FSH, testostérone, SHGB (pour détecter la bioactivité de l'hCG) ;
4. Imagerie
 - a. Par ultrasons des testicules (lésions hypoéchoïques, microlithiase)
 - b. Si le dosage de l'hCG (intacte) dans le sérum reste positif ET que la palpation ne révèle pas d'hypertrophie des testicules ou que les ultrasons ne révèlent aucune tumeur présumée, l'imagerie destinée à exclure une tumeur germinale extra-testiculaire est indiquée par tomodensitométrie (alternativement IRM ou examen TEP) de la poitrine, de l'abdomen et du cerveau.

Une hypertrophie palpable des testicules nécessite l'orientation vers un urologue ou un oncologue pour de plus amples examens et pour le traitement d'une tumeur présumée des testicules.

Si la concentration d'hCG (intacte) dans le sérum reste élevée et qu'aucune tumeur testiculaire ou extra-testiculaire n'est identifiée dans l'examen initial, le *sportif* devrait subir un suivi clinique avec la même méthode de dosage immunologique de l'hCG (intacte) dans le sérum, y compris un nouvel examen des testicules par ultrasons (afin de déterminer d'éventuelles lésions testiculaires hypoéchoïques nouvelles ou modifiées) au bout de 3 mois. Certaines de ces tumeurs pouvant avoir une progression lente, le suivi visant à exclure une tumeur des testicules peut devoir être prolongé (jusqu'à 2 ans).

Bien que l'examen de détection de tumeurs/cancers des testicules doive être réalisé sans délai, d'autres *contrôles* anti-dopage pendant la période d'examen sont souvent requis afin de tirer la situation au clair.