

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DE SANTE DEPARTEMENT DES
SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2023

THESE 2023/TOU3/2122

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

Thomas DARCHE

HYPERANDROGENIE CHEZ LES FEMMES ATHLETES
DE HAUT NIVEAU,
UNE CONDITION QUI DIVISE

8 décembre 2023

Directeur de thèse : Dr SERONIE-VIVIEN Sophie

JURY

Président :	Pr CUSSAC Daniel
1 ^{er} assesseur :	Pr SERONIE-VIVIEN Sophie
2 ^{ème} assesseur :	Dr MONTBROUSSOUS Jean-Marc

PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé
au 08 mars 2023

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B. (Directrice-adjc	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COSTE A.	Parasitologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
Mme DERAËVE C.	Chimie Thérapeutique
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
Mme WHITE-KONING M.	Mathématiques

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie Analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C. (*)	Immunologie
Mme ECHINARD-DOUIN V. (*)	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S	Biochimie
M. PILLOUX L.	Microbiologie
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

M. AL SAATI A	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
Mme DINTILHAC A.	Droit Pharmaceutique
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
Mme RIGOLOT L.	Biologie Cellulaire, Immunologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie Clinique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Mme HAMZA Eya	Biochimie
Mme MALLI Sophia	Pharmacie Galénique
M. TABTI Redouane	Chimie Thérapeutique

Remerciements

Au Dr Sophie SERONIE-VIVIEN, professeur à la faculté de pharmacie à Toulouse. Merci d'avoir accepté de diriger ma thèse. Merci pour votre implication et votre aide qui m'ont été précieuses dans l'élaboration de ce travail.

Au Doyen et Pr Daniel CUSSAC. Merci d'avoir accepté de présider mon jury de thèse.

A l'équipe de la pharmacie de l'Ardiden, merci à Mr MONTBROUSSOUS d'avoir accepté d'être dans le jury de ma thèse, pour sa passion du métier de pharmacien d'officine que vous transmettez et partagez avec tout le monde. Merci à Agnes, Chantal, Pascale, Manon, Blandine, Marie, Malaury, Eric et Théodore pour leur accueil dans le pays toy. Ainsi que pour leur bonne humeur chaque jour qui rend le travail très plaisant dans un cadre magnifique.

A l'équipe de la pharmacie des Pyrénées à Pardies, merci à Mr MOUREU d'avoir accepté de me prendre pour les différents stages de pharmacie, ainsi qu'à Agnès, Anne, Sylvie, Maryline, Nancy, Emilie, Laure, Fabien pour leur sympathie, pour m'avoir mis le pied à l'étrier dans ce métier et pour m'avoir appris plein de choses malgré la période pas évidente du COVID.

A mes copains de la banda, merci à vous tous pour tous ces moments mémorables passés ensemble, tous ces contrats et ces fêtes qui nous ont apportés des moments de rires et des souvenirs incroyables. Le groupe vit bien comme on dit, j'espère qu'il y en aura plein d'autres à venir. Je vous aime tous fort et surtout restez « joyeux » comme une certaine banda pourrait le dire.

Un merci tout particulier à un membre de la banda, anciennement chef, beaucoup l'appelle Guitoun mais les intimes l'appellent parfois Guiton ou Guillaume exceptionnellement. Merci pour ton amitié depuis tant d'années maintenant, tu es un homme formidable, avec

toujours un mot pour rire. Je ne compte plus tous les fous rires que nous avons et qu'on aura encore, tous ces moments de fêtes et de joies qu'on a partagés, de ces retours de soirées chez mes grands-parents où on refait le monde et durant lesquels avec un ou deux verres on se permet à quelques confidences. Je te souhaite le meilleur dans ta nouvelle vie professionnelle et avec Elisa et Pippa, je t'aime fort.

A mes copains de faculté, Clément, Paulo et Axel, merci pour toutes ces années d'études avec vous. Vous êtes mes plus belles rencontres, je suis fier et heureux de vous compter parmi mes amis les plus proches. On a des souvenirs ensemble formidables que ce soit en TP, TD et surtout en soirées. Que de moments formidables durant les soirées d'intégration, des matchs partagés au PORC malgré deux défaites douloureuses en finale. J'espère de tout cœur que même si la distance nous sépare maintenant on restera comme ça, toujours amis et en contact. Je vous souhaite le meilleur dans vos vies personnelles et professionnelles, je vous aime fort.

A Mélanie, merci pour tous ces repas passés sobrement ensemble en se racontant nos vies, ces journées/soirées passées ensemble à Bayonne notamment avec le bracelet magique. Ces longues soirées à réviser ensemble jusqu'à pas d'heure, tu es une de mes plus belles rencontres. Je suis heureux de voir que tu t'épanouies dans ton travail, je te souhaite le meilleur et j'espère qu'on restera en contact encore longtemps comme on le fait malgré la distance.

Un grand merci également à Clara pour m'avoir fait découvrir le pays toy et permis de m'intégrer plus facilement lors de mon arrivée.

A Anaïs, merci pour tes encouragements et pour ces bons moments passés ensemble, j'espère qu'il y en aura pleins d'autres qui suivront.

A mon frère, Hugo, je suis très fier de l'homme que tu es devenu, ça n'a pas été évident tout le temps mais tu as réussi personnellement et professionnellement. Tu es un couvreur et un bosseur formidable je ne peux avoir que de l'admiration pour toi. Tu me fais toujours beaucoup rire avec ta répartie sans limite, toutes tes histoires et toutes tes expressions que tu as pu apprendre durant ton tour de France chez les compagnons. Continue comme tu le fais dans ta nouvelle demeure bientôt avec Sandra je te souhaite que du bonheur, je t'aime fort.

A papi Gerard et mamie Gisele, merci pour m'avoir soutenu et aimé durant toutes ces années, surtout durant mes années étudiantes et PACES notamment. Sans vous, la réussite de mes études aurait été beaucoup plus difficile. Venir chez vous est un véritable bol d'air frais à chaque fois avec des repas merveilleux qui réchauffent le cœur. Je garderai un très bon souvenir de cette période grâce à vous. Je me rappellerai pendant longtemps encore d'une folle course poursuite avec un marcassin à fond à Fabarol avec tatie Joelle. Je suis chanceux et heureux de pouvoir profiter encore de vous, je vous aime fort.

A papi Yves et mamie Claude, merci de m'avoir donné le goût du voyage, j'ai passé des moments merveilleux grâce à vous à travers toute l'Europe en camping-car. Merci de nous accueillir d'être présent à chaque fois qu'on a besoin de vous. Merci de m'avoir fait partager la passion du basket surtout quand j'étais petit en allant voir l'élan béarnais jouer au stade c'était super. Je suis heureux et chanceux de pouvoir profiter encore de vous, je vous aime fort.

A papa et maman, merci pour tout ce que vous avez fait pour moi. Vous m'avez toujours dit « qu'un jour tu nous remercieras » alors je crois que bien que ce jour est arrivé. Je vous remercie de m'avoir fait faire de la musique et du sport depuis tout petit qui sont vite devenus des passions depuis. Merci à toi, maman pour l'aide que tu m'as apportée pour la réalisation de cette thèse. Merci de m'avoir soutenue durant tout ce temps, je n'ai jamais manqué de rien et grâce à vous je suis heureux dans ma vie de tous les jours. Je vous aime infiniment.

Liste des abréviations

CIO : Comité international olympique
JO : Jeux olympiques
RDA : république démocratique allemande
TDS : troubles du développement sexuel
T : testostérone
FSH : follicule stimulating hormon
LH : Lutensising hormon
DHT : dihydrotestostérone
SHBG : sex hormon binding globulin
SOPK : syndrome des ovaires polykystiques
17 β -HSD :
DHEA : dehydroepiandrosterone
SRY : sex-determinating region on Y
AMH : anti-mullerian hormon
IAAF : international association of athletics federation
TAS : tribunal d'arbitrage du sport
AMA : agence mondial anti-dopage
EPO : érythropoïétine
AR : androgen receptor
SIPA : syndrome d'insensibilité partiel aux androgènes
HCS : hyperplasie congénitale des surrénales
ACTH : adrenocorticotropic hormon
fT : free testosterone
Hb : hémoglobine
AUT : Autorisation d'utilisation à des fins thérapeutiques
AMM : autorisation de mise sur le marché
ACP : acétate de cyprotérone

Sommaire

Remerciements	5
Liste des abréviations	8
Liste des figures	11
Introduction	13
Chapitre 1 : L’hyperandrogénie chez la femme	17
1. Définition et manifestations cliniques	17
2. Le rôle de la testostérone	19
2.1 Nature et métabolisme de la testostérone (T)	19
2.2 Actions physiologiques de la T	22
2.2.1 Sur la différenciation sexuelle de l’embryon	22
2.2.2 Sur le système cardiovasculaire	23
2.2.3 Sur le système cognitif et l’humeur	24
2.2.4 Sur la peau et les poils	25
2.2.5 Sur le système musculosquelettique	26
3. Causes de l’hyperandrogénie chez la femme	27
3.1 Le syndrome des Ovaires Polykystiques (SOPK)	27
3.2 Les troubles du développement sexuel (TDS)	30
3.2.1 Déficit en 5alpha réductase de type 2	30
3.2.2 Syndrome d’insensibilité partiel aux androgènes (SIPA)	32
3.2.3 Déficit en 17β-hydroxystéroïde déshydrogénase de type 3 (17β- HSD3).....	33
3.2.4 Hyperplasie congénitale des surrénales (HCS)	34
3.2.5 ADS (anomalie du développement) ovotesticulaire.....	37
Chapitre 2 : Hyperandrogénie chez les athlètes féminines de demi-fond : historique d’une polémique scientifique et éthique	39
1. Diagnostic d’un haut potentiel androgénique chez une athlète féminine en 2023	39
2. Depuis le cas Caster Semenya : une réglementation en constante évolution	42
2.1 L’apparition de Caster Semenya en 2009	42
2.2 Les premières régulations à la suite de ses performances en 2011.....	44
2.3 Le retrait en 2015 de ces régulations	45
2.4 La réapparition de la régulation pour les femmes hyperandrogènes en 2018 et les recours en justice	47
Chapitre 3 : Bases de la réglementation de l’IAAF	50

1. Présentation de l'étude princeps.....	50
2. Principaux résultats obtenus	52
3. Discussion sur les résultats obtenus	56
4. Critiques émises sur l'étude princeps Bermon et Garnier (2017)	59
Chapitre 4 : Discussion.....	62
1. Des désaccords scientifiques (T, d'autres facteurs).....	62
2. Un dilemme éthique : entre équité sportive et droit à la différence	64
2.1 Des athlètes discriminés sur leur apparence physique	64
2.2 L'utilisation de traitements chez des personnes saines.....	65
2.3 Une décision pour une compétition plus juste	67
2.4 L'égalité des chances	68
2.5 Une vision éthique de l'affaire Semenya.....	72
2.6 Existe-t-il d'autres solutions ?.....	74
Chapitre 5 : Médicaments aux propriétés anti-androgéniques	76
1. Les glucocorticoïdes.....	76
2. Inhibiteur de la 5alpha réductase	79
3. Anti androgènes.....	80
3.1 Spironolactone.....	80
3.2 Cyprotérone	82
3.3 Flutamide	86
4. Contraceptifs oraux.....	87
5. Agoniste GnRH	89
6. Traitements augmentant la sensibilité à l'insuline (Metformine).....	90
Conclusion – Ouverture pour la compétition chez les personnes transgenres	91
Références bibliographiques	93
Serment de Galien	99

Liste des figures

Figure 1 : Frise chronologique sur l'histoire de la vérification de genre et des grandes étapes concernant les réglementations liées à l'hyperandrogénie	16
Figure 2 : Score de Ferriman et Gallwey.....	18
Figure 3 : Structure moléculaire de la T.....	19
Figure 4 : Schéma de la production des différents stéroïdes à partir du cholestérol.....	21
Figure 5 : Les critères concernant le diagnostic du SOPK.....	28
Figure 6 : Les différents éléments du mécanisme physiopathologique du SOPK.....	29
Figure 7 : Traitements médicaux du SOPK.....	30
Figure 8 : Schéma du fonctionnement des récepteurs aux androgènes	32
Figure 9 : Schéma du fonctionnement du test gènes-rapporteurs.....	33
Figure 10 : Age et paramètres androgéniques chez les femmes en fonction des disciplines	52
Figure 11 : Age et paramètres androgéniques chez les hommes en fonction des disciplines	53
Figure 12 : Comparaison des tertiles en fT le plus haut et le plus bas et leurs associations aux performances athlétiques dans les épreuves de courses.....	54
Figure 13 : Comparaison des tertiles en fT le plus haut et le plus bas et leurs associations aux performances athlétiques dans les épreuves hors courses.....	55
Figure 14 : Comparaison des concentration en Hb avec le tertile le plus bas et le haut en fT et la corrélation entre la concentration en Hb et la fT ou les performances athlétiques chez les femmes dans les épreuves du 400m, 400m haies et le 800m	58
Figure 15 : Structure moléculaire de la prednisone	76
Figure 16 : Structure moléculaire de la dexaméthasone.....	77
Figure 17 : Concentrations en T après et avant prise de glucocorticoïdes.....	78
Figure 18 : Structure moléculaire de la finastéride	79
Figure 19 : Structure moléculaire de la spironolactone	80
Figure 20 : Structure moléculaire de la cyprotérone.....	82
Figure 21 : Mécanisme d'action de la cyprotérone	83
Figure 22 : Concentration de la T en fonction de la prise d'estradiol, de spironolactone ou de cyprotérone	84
Figure 23 : Structure moléculaire du flutamide	86
Figure 24 : Structure moléculaire de l'éthinil œstradiol	87
Figure 25 : Changement de la concentration en T avec quatre contraceptifs différents	88
Figure 26 : Structure moléculaire de la metformine	90

Introduction

Les jeux olympiques modernes naissent en 1896 sous l'impulsion de Pierre de Coubertin. Ces nouveaux jeux sont réservés aux hommes de par les mentalités de l'époque. Seuls des hommes dirigeaient le Comité international olympique (CIO) et décidaient dans une misogynie ambiante et assumée la non-participation des femmes. Cependant, dès 1900, soit quatre ans après la première édition, et ce malgré la réticence de Pierre de Coubertin, les femmes sont néanmoins présentes aux compétitions de golf et de tennis dans le cadre de l'exposition universelle de Paris mais pas de manière régulière.

Comme le CIO ouvre trop timidement les jeux à la participation des femmes, elles organisent leurs propres rencontres sportives internationales. Le mouvement sportif féminin se fédère grâce à Alice Milliat, championne d'aviron après la Première Guerre mondiale. En décembre 1917 est créée la Fédération des sociétés féminines sportives de France et Alice Milliat en devient la présidente. Devant le refus du Baron de Coubertin d'inclure des épreuves féminines d'athlétisme au JO d'Anvers en 1920, elle organise en 1921 les premiers jeux mondiaux féminins d'athlétisme à Monte-Carlo. Rapidement, cette même année, est créée la Fédération sportive féminine internationale (FSFI), dont Alice Milliat assure la présidence. La même année, elle organise les "Championnats olympiques féminins" à Paris au stade Pershing situé dans le bois de Vincennes. En 1926, les "Jeux mondiaux féminins" présidés par le prince Gustave-Adolphe de Suède ont un grand succès. Le CIO s'incline et introduit cinq épreuves féminines d'athlétisme aux JO d'Amsterdam en 1928. La participation féminine devenant pérenne aux JO de Los Angeles en 1932, puis Berlin en 1936, Alice Milliat prononce la dissolution de la FSFI. (1)

Depuis l'apparition des femmes dans l'olympisme, les mentalités sont en constante évolution, de plus en plus de disciplines sont pratiquées par les deux sexes, sont parfois mixtes (ex : badminton) et sont mêmes pratiquées sur un pied d'égalité entre hommes et femmes (équitation). Le taux de femmes athlètes aux JO de Tokyo en 2020 était de 48,8% et il est attendu une parité totale aux JO de Paris en 2024. De plus, les pays sont encouragés à désigner un porte-drapeau femme et homme lors de la cérémonie d'ouverture.

Initialement, la vérification de genre a été mise au point pour empêcher les hommes de se faire passer pour des femmes. Les méthodes utilisées n'ont cessé de changer au fur et à mesure de la preuve de leur inefficacité. Les premiers tests en 1936 étaient de simples examens morphologiques et gynécologiques, obligatoires pour toutes les athlètes féminines. Cette procédure humiliante a été remplacée, en 1968, par des analyses génétiques, jugées plus scientifiques.

Notons dès à présent que la "vérification du genre" est une expression erronée qui confond la distinction entre le sexe et le genre. Le sexe est une définition biologique qui distingue l'homme et la femme ; le genre est le sentiment d'être un homme ou une femme. En tant que tel, le genre représente une combinaison de facteurs biologiques et culturels. En fin de compte, chacun d'entre nous définit son propre genre. Par conséquent, la distinction entre le sexe masculin et le sexe féminin s'applique à tous les animaux, mais seuls les humains peuvent être considérés comme ayant un genre. Néanmoins, nous continuerons à nous référer à la vérification du genre, puisque c'est le terme le plus couramment utilisé dans la littérature scientifique.(2)

Bien que quasiment aucun homme n'ait jamais été découvert dans une compétition féminine, la suspicion sur le genre de certaines athlètes concourant dans des épreuves féminines a sans nul doute été ravivée à partir des années 1960, avec la progression du dopage aux androgènes anabolisants des athlètes d'Europe de l'Est, en particulier de la République Démocratique Allemande (RDA). En effet, ces athlètes présentaient des musculatures impressionnantes et survolaient toutes les compétitions d'athlétisme et de natation en particulier. Plusieurs documents classifiés sauvés après l'effondrement de la RDA en 1990 décrivent la promotion par le gouvernement de l'utilisation de médicaments, notamment les stéroïdes androgènes, chez les sportifs de haut niveau (dopage). Thèses de doctorat top-secrets, rapports scientifiques, rapports d'étape de subventions, actes des symposiums d'experts et des rapports de médecins et scientifiques ayant servi de collaborateurs officiels pour le ministère de la Sécurité d'État (« Stasi ») révèlent qu'à partir de 1966, des centaines de médecins et de scientifiques, y compris des professeurs de haut rang, ont effectué des recherches sur le dopage et administré des médicaments ainsi que des préparations expérimentales non approuvées. (3)

Plusieurs milliers d'athlètes ont ainsi été traités avec des androgènes chaque année, y compris des mineurs de chaque sexe. L'accent a été mis en particulier sur l'administration d'androgènes aux femmes et aux adolescentes, cette pratique s'avérant particulièrement efficace pour la performance sportive. Des effets indésirables ont été enregistrés, dont certains ont nécessité une intervention chirurgicale ou une intervention médicale. En outre, plusieurs scientifiques et médecins du sport de la RDA ont contribué au développement de méthodes d'administration de médicaments qui échapperaient à la détection par le contrôle anti-dopage international.

Les analyses génétiques utilisées pour la vérification de genre (et on voit là à quel point le terme de "genre" est erroné) partaient du principe que les femmes ont deux chromosomes X et que les hommes ont un X et un Y. Il s'agissait donc de vérifier que les athlètes féminines avaient bien deux X. Mais c'est justement en menant ces examens que les experts se sont rendu compte que de nombreuses femmes dites intersexuées ne tombaient dans aucune de ces catégories, ou que certains hommes étaient XX, XXY et certaines femmes XY, ou XX. Ces examens caryotypiques se sont donc avérés inadaptés, comme dans le cas de Maria Jose Martinez-Patino, initialement déclarée inéligible pour les Jeux de Séoul de 1988. La coureuse espagnole avait un chromosome Y, ce qui aurait dû faire d'elle un homme, mais comme elle présentait aussi une insensibilité aux androgènes, elle s'est développée comme femme. Après que 8 athlètes ont été ainsi disqualifiées puis réhabilitées aux JO d'Atlanta en 1996, la méthode génétique a été abandonnée.

Il est important de définir ce qu'est une personne intersexe, c'est une personne née avec des caractères sexuels (génitaux, gonadiques ou chromosomiques) qui ne correspondent pas aux définitions binaires types des corps masculins ou féminins. Le terme intersexe s'emploie pour décrire une large gamme de variations naturelles anatomiques. Celles-ci peuvent être apparentes à la naissance ou seulement à la puberté. Certaines variations intersexes chromosomiques peuvent ne présenter aucun signe extérieur. D'après les experts, entre 0,05 % et 1,7 % de la population mondiale naît avec des caractères intersexués. Être intersexe concerne les caractères du sexe biologique et ne désigne ni l'orientation sexuelle ni l'identité de genre. Les personnes intersexes peuvent être hétérosexuelles, gays, lesbiennes, bisexuelles ou asexuées, et s'identifier comme femme, homme, les deux ou ni l'un ni l'autre.(4)

Cependant, l'apparition d'athlètes féminines au morphotype masculin et aux performances au-delà des normes interroge toujours. Ainsi, la vérification de genre, les questions d'identité, les questions éthiques sur les nouvelles réglementations sont aux centres de l'actualité en athlétisme ainsi que dans les valeurs prônées par le CIO. Ce sont ces questions que nous allons aborder dans cet exposé.



Figure 1 : Frise chronologique sur l'histoire de la vérification de genre et des grandes étapes concernant les réglementations liées à l'hyperandrogénie (figure personnelle)

1. Définition et manifestations cliniques

L'hyperandrogénie est définie comme une sécrétion excessive d'androgènes. Elle se manifeste, sur le plan clinique, par plusieurs symptômes : l'hirsutisme, souvent au premier plan, l'acné ou la séborrhée, un trouble du cycle. D'autres symptômes de virilisation, plus rares, peuvent exister tels qu'une alopécie androgénique, une raucité de la voix, une sudation importante, une hypertrophie du clitoris ou des grandes lèvres. Le type de manifestation clinique dépend bien sûr de la cause de l'hyperandrogénie mais également de son moment d'apparition (vie intra-utérine, enfance, adolescence, âge adulte, ménopause). C'est un motif fréquent de consultation en gynécologie, dermatologie, médecine générale ou endocrinologie.

L'hirsutisme, chez la femme, est défini par le développement d'une pilosité dure et pigmentée dans des territoires masculins (lèvre supérieure, visage, menton, dos, thorax, creux inguinaux, faces internes et postérieures des cuisses). Le score de Ferriman et Gallwey modifié évalue cette pilosité, cotée de 0 à 4, sur neuf zones du corps. Fréquemment, une valeur de ce score supérieur à 6, signe l'hirsutisme mais la pilosité ayant une expression variable selon les ethnies, le seuil de définition doit être établi en fonction de la population à laquelle il est appliqué. Ainsi, ce seuil varie de 4 en Asie à 8 en Espagne, Iran ou États-Unis. L'hirsutisme ne doit pas être confondu avec l'hypertrichose qui correspond au développement d'une pilosité excessive dans des territoires où elle est normalement présente chez la femme et dont les causes, et donc la prise en charge, sont différentes. La prévalence de l'hirsutisme est d'environ 10%.⁽⁵⁾

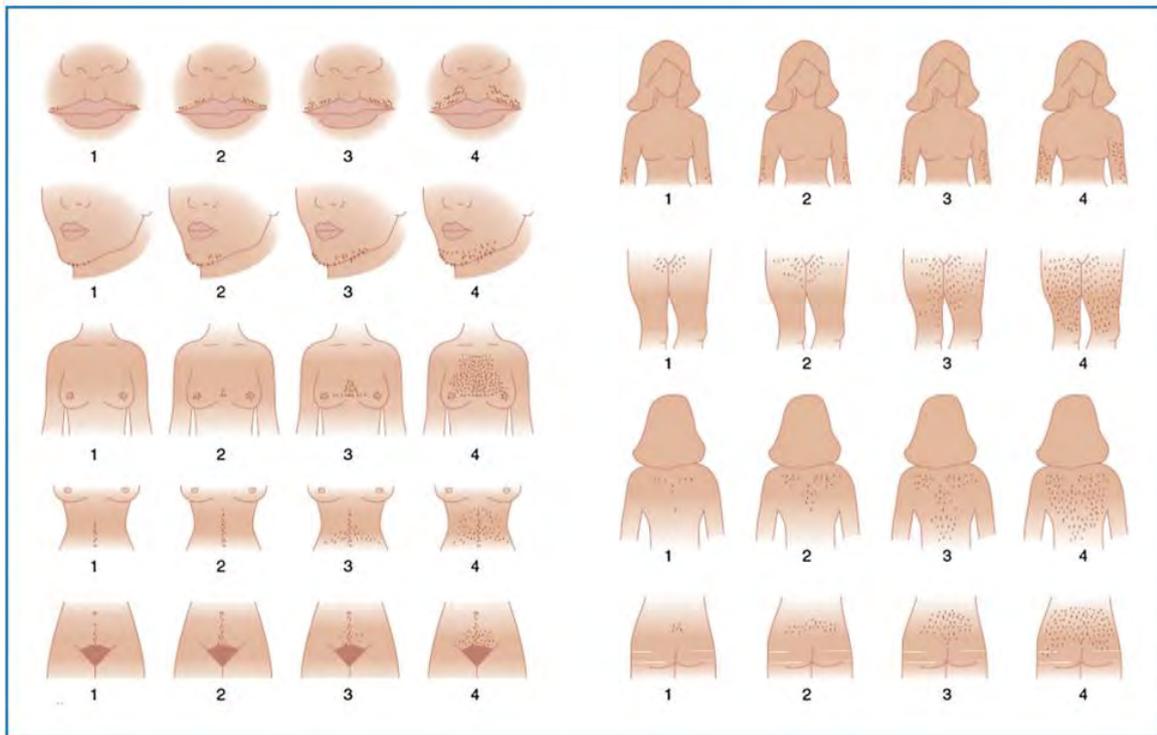


Figure 2 : Score de Ferriman et Gallwey (5)

L'hirsutisme, secondaire à une hyperandrogénie, se manifeste cliniquement à partir d'un certain seuil biologique d'androgènes, variable selon les individus. L'expression clinique de l'hyperandrogénie est ainsi modulée par trois éléments. Le premier est la concentration en T biodisponible. Celui-ci dépend de la testostéronémie totale et de la concentration de Sex hormon binding globulin (SHBG) qui capte avec une forte affinité la testostérone libre dans le sang, la rendant ainsi inactive. En effet, la testostérone biodisponible, et donc bioactive, correspond à la testostérone non liée à la SHBG. Le deuxième élément modulateur est la biosynthèse de dihydrotestostérone (DHT) à partir de la testostérone grâce à la 5α -réductase. La DHT agit sur les mêmes récepteurs que la testostérone et engendre donc les mêmes effets mais elle est environ dix fois plus puissante. Enfin, le dernier élément est l'affinité des récepteurs cutanés aux androgènes (en particulier à la testostérone et à la DHT). Tous ces paramètres sont influencés par des facteurs ethniques, génétiques, personnels et éventuellement iatrogènes.(5)

Concernant les étiologies, nous les verrons plus en détail en aval notamment pour les pathologies qui seront concernées par la réglementation. Cependant, on peut tout de même dire que le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est de loin la plus fréquente, observée

dans 71 % des cas, viennent ensuite l'hyperplasie congénitale des surrénales (3 à 10%), les causes tumorales (0,3 %), et l'hirsutisme idiopathique dans 10 % des cas.

2. Le rôle de la testostérone

2.1 Nature et métabolisme de la testostérone (T)

➤ Nature

La testostérone est une hormone stéroïde à 19 carbones avec un groupe cétone en position 3, un groupe hydroxyle en position 17 et une double liaison en position 4. Sa structure de base est composée de 3 cycles cyclohexane et 1 cycle cyclopentane avec un groupe méthyle aux positions 10 et 13.(6)

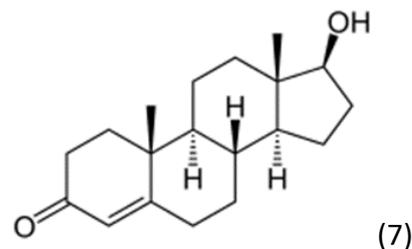


Figure 3 : Structure moléculaire de la T

➤ Production

La testostérone est une hormone androgène qui est produite de façon naturelle chez l'homme et la femme.

Chez l'homme, la production de testostérone se fait majoritairement dans les testicules par les cellules de Leydig sous le contrôle de l'hormone lutéinisante (LH) (95%). Une faible partie est produite dans les glandes surrénales. La testostérone permet le développement des caractères sexuels primaires et secondaires chez l'homme. Les hommes produisent environ 4,0 à 9,0 mg de testostérone par jour avec des concentrations sanguines allant de 300 à 1 000 ng/dL (10,4 à 34,7 nmol/L).

Chez la femme, elle est présente en bien plus faible quantité mais joue un rôle tout aussi important. Elle est produite dans les ovaires, dans les glandes surrénales et les tissus périphériques en minorité. Les concentrations sanguines vont de 15 à 65 ng/dL (0,5-2,3 nmol/L).

La biosynthèse de la testostérone commence dans le cortex surrénalien et les gonades où le cholestérol est converti après plusieurs étapes en prégnénolone. Après ces étapes, la prégnénolone est convertie en progestérone sous l'influence de 3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase (3 β -HSD) avec l'apparition d'un groupement cétone en position 3.

La progestérone est ensuite convertie en 17 α -hydroxyprogesterone par la 17 α -hydroxylase puis en androstènedione par la C17:C21-lyase (suppression de la chaîne carbonée en position 17), et enfin en testostérone par réduction du groupe 17-céto par la 17 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 3 (17 β -HSD) pour la voie delta 4.

La voie DHEA conduit de la prégnénolone à la 17 α -hydroxyprégnénolone puis à la DHEA qui est ensuite convertie en 5 δ -androstènediol par C17:C21-lyase puis en testostérone grâce la 3 β -HSD. C'est cette dernière voie appelée aussi voie delta 4 qui est la voie majoritaire de production de T dans les cellules de Leydig et les corticosurrénales avec une différence de quantité produite beaucoup plus importante dans les testicules.

À la périphérie, la testostérone subit une réduction de la double liaison 4-5 par la 5 α -reductase, donnant ainsi la dihydrotestostérone (DHT), environ dix fois plus active. A noter que la testostérone est également un précurseur direct de l'œstradiol, hormone féminine, grâce à l'enzyme aromatase, qui aromatise le cycle A tout en supprimant le groupement méthyle en position 10.(6)

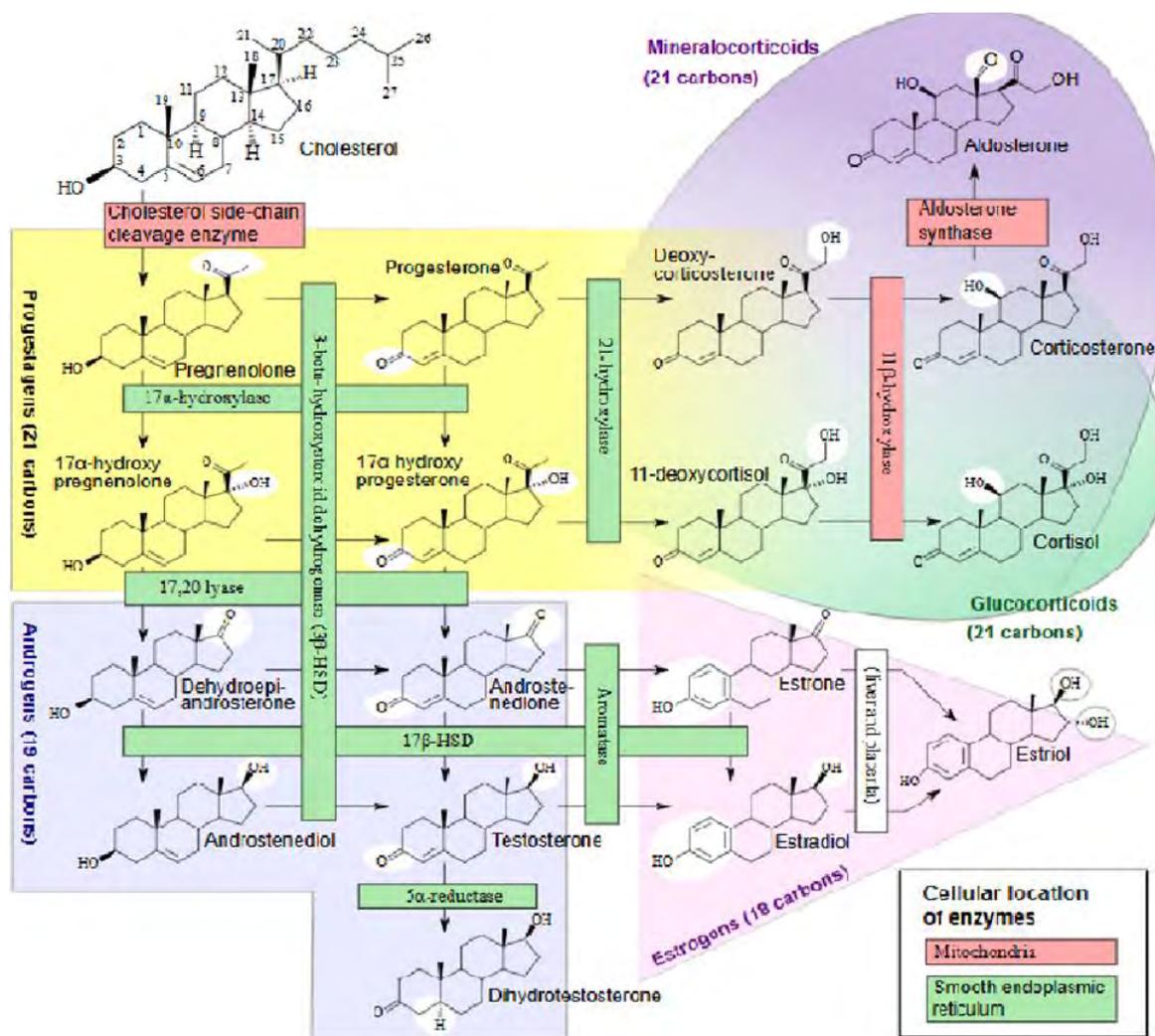


Figure 4 : Schéma de la production des différents stéroïdes à partir du cholestérol (8)

➤ Régulation

La régulation de la synthèse de la testostérone et sa sécrétion commencent dans l'hypothalamus qui lie le système nerveux et le système hormonal. L'hypothalamus sécrète la GnRH qui va entraîner la sécrétion de LH, la LH se lie sur les cellules de Leydig et stimule la sécrétion de testostérone, l'élévation du taux de testostérone entraîne un rétrocontrôle négatif avec une action inhibitrice directe sur l'hypothalamus.

➤ Transport et catabolisme

Une fois sécrétée, la testostérone circule soit libre soit liée à une protéine porteuse. Environ 35 à 38% de la testostérone est liée à l'albumine, le reste étant associée à la globuline liant les hormones sexuelles (SHBG) et une infime fraction restant libre entre 0,5 et 2,5%. C'est cette fraction libre qui est la fraction active de la testostérone.

Comme tous les stéroïdes, la testostérone est inactivée par le foie et excrétée dans les urines via deux phases de métabolisation. Durant la première phase de métabolisation, le foie convertit la majorité de la testostérone circulante en différents métabolites inactifs via oxydation enzymatique, réduction et hydroxylation. La majorité des métabolites urinaires de la testostérone est formée par une isoenzyme de la 17 β -HSD et excrétée en tant que 17-cetostéroïdes.(6)

Les réactions de la phase 2 ont lieu dans le foie ou les reins et correspondent à la conjugaison des métabolites de phase 1 avec soit de l'acide glucuronique soit de l'acide sulfurique.

2.2 Actions physiologiques de la T

2.2.1 Sur la différenciation sexuelle de l'embryon

L'expression du gène SRY situé normalement sur le bras court du chromosome Y en Yp11.31 est nécessaire et suffisante à la différenciation en testicules des gonades indifférenciées de l'embryon. Quel que soit le caryotype d'un individu, il ne peut se développer en tant que mâle que s'il possède le gène SRY. Il peut y avoir des translocations lors de la méiose entre les extrémités autologues des chromosomes X et Y. L'une d'entre elle, PAR1 est très proche de SRY. Donc ce gène peut être transporté sur une chromatide X et donc manquer sur un chromatide Y. D'où la possibilité d'avoir des hommes XX et des hommes XY.

Les crêtes génitales apparaissent à la quatrième semaine de la vie embryonnaire et se développent de la même manière jusqu'à la septième semaine. Le gène SRY induit l'expression du gène SF1 codant pour la protéine SF1 (stéroïdogenic factor 1). Celle-ci entraîne l'évolution du canal de Wolff en tractus génital masculin et, dans les cellules de Leydig, la synthèse de la testostérone. (9)

La testostérone, sécrétée par les cellules de Leydig, stimule le développement et la différenciation des canaux de Wolff et masculinise les organes génitaux externes. Elle joue donc un rôle dans la différenciation des voies génitales (vésicules séminales, prostate, épидидyme...) et des organes génitaux externes mâles entre la 8ème et la 16ème semaine du développement embryonnaire. (10)

Des expériences de castration chimique d'embryons mâles mettent en évidence le rôle de la testostérone dans le développement des canaux de Wolff. Néanmoins, la testostérone directement injectée sur un fœtus femelle maintient les canaux de Wolff mais n'empêche pas la régression des canaux de Müller. La testostérone est donc nécessaire mais pas suffisante pour la mise en place de l'appareil reproducteur mâle.

Dans les cellules de Sertoli la protéine SF1 active le gène de l'hormone antimullérienne AMH, (locus en 19p), provoquant la régression des canaux de Müller, ébauches des organes féminins internes.

2.2.2 Sur le système cardiovasculaire

Les effets des androgènes sur le système cardiovasculaire ne sont pas encore entièrement compris. En effet, ils sont similaires aux effets des œstrogènes durant les années préménopause, c'est-à-dire qu'ils limitent la progression de la plaque d'athérosclérose, induisent la vasodilatation et réduisent l'inflammation. Les femmes sont mieux protégées des maladies cardiovasculaires durant la période d'activité ovarienne par les œstrogènes. Lors de la ménopause cette hormone est moins produite et l'apparition de pathologies cardiovasculaires devient alors plus importante.(11)

Une étude a montré que sur 2800 femmes en postménopause, un ratio élevé entre testostérone et œstrogène est associé à un risque augmenté de maladie coronarienne et de défaillance cardiaque contrairement à un ratio faible. (11)

La testostérone agit de manière concentration dépendante sur le système vasculaire. A des niveaux physiologiques, la testostérone entraîne l'augmentation d'oxyde nitrique et influence les canaux ioniques de potassium et de calcium, ce qui entraîne une vasodilatation. Une concentration en testostérone élevée est plutôt en faveur d'une vasoconstriction. (11)

2.2.3 Sur le système cognitif et l'humeur

Le cerveau comme tous les organes, est affecté par les hormones. Des études ont montré que la testostérone ainsi que les œstrogènes avaient des effets anti-inflammatoires et neuroprotecteurs sur le cerveau.

En effet, les androgènes sont des promoteurs établis de la viabilité neuronale durant le développement neural ainsi que chez les adultes lors d'une blessure mécanique ou d'une toxicité au cerveau. Ces effets sont également vrais pour les métabolites de la testostérone telle que la DHT. De plus, la testostérone améliore le développement de la croissance axonale ainsi que le rétablissement fonctionnel neuronal.

Il a également été démontré que les androgènes avaient une action positive sur les régions du cerveau vulnérables aux maladies neurodégénératives en promouvant la survie neuronale.(12)

Il existe de nombreux récepteurs aux androgènes au niveau du système nerveux central qui ont des actions affectant le désir sexuel, la thermorégulation, la cognition, le sommeil, la visualisation spatio-temporelle et le langage.(11)

D'après des études sur les animaux, il semble que la T influence la forme et la fonction du système moteur chez les mâles. En effet, il y a une augmentation de l'excitabilité cellulaire, une amélioration des capacités de régénération des neurones moteurs qui sont spécialisées dans la commande des mouvements, ce qui peut avoir un lien avec l'augmentation de la croissance musculaire et de la force chez les personnes ayant une testostéronémie élevée.

Concernant la visualisation spatiale, une différence également a été montrée entre les hommes et les femmes en utilisant le test MRT (mental rotation task) avec une meilleure visualisation chez les hommes, mais aussi entre athlètes et non athlètes avec un avantage pour les gymnastes notamment. En utilisant les images IRM, on a pu déterminer que la visualisation spatiale est liée à l'imprégnation androgénique et non au sexe. En effet, chez des hommes insensibles aux androgènes, on a retrouvé une capacité de faire pivoter des représentations mentales d'objets bidimensionnels et tridimensionnels similaire à celui des femmes. De plus, une exposition aux androgènes durant l'enfance et la vie adulte est en faveur d'une meilleure visualisation spatiale.(13)

La T est connue pour avoir un effet sur l'agressivité et la prise de risque ce qui est une composante essentielle de la performance sportive. Une étude a analysé la covariance structurelle (un outil permettant de conceptualiser comment les propriétés morphologiques du cerveau sont reliées entre elles) et examiné la corrélation anatomique entre l'amygdale (une zone ayant un rôle dans l'augmentation de l'agressivité quand elle est stimulée) et le cortex préfrontal (une zone régulatrice) qui sont toutes les deux des zones très riches en récepteur aux androgènes. (14)

Les résultats ont permis de voir qu'un faible taux de T est faveur d'une covariance positive entre ces deux zones tandis qu'un taux élevé de T est associé avec une corrélation négative entre ces deux régions ce qui résulte en un comportement plus agressif.

2.2.4 Sur la peau et les poils

C'est la DHT, issu de la testostérone via la 5 α - réductase qui est l'hormone ayant le plus d'effets sur la pousse des cheveux.

Les femmes présentant une alopécie ont tendance à avoir un rapport androgène/oestrogène plus élevé. L'activation des récepteurs des androgènes au niveau des

follicules pileux du menton, des joues et des lèvres supérieures entraîne une croissance pileuse exacerbée.

De plus, les androgènes stimulent la croissance et la sécrétion des glandes sébacées entraînant une augmentation de la production de sébum, un développement de *Cutibacterium acnes* et une possible apparition d'acné chez les femmes ayant un taux de testostérone élevé.(11)

2.2.5 Sur le système musculosquelettique

La T entraîne une augmentation de la masse musculaire squelettique en induisant une hypertrophie des fibres musculaires de type 1 et de type 2.

La T promeut la différenciation de cellules multipotentes en cellules de la lignée myogénique et inhibe leur différenciation en cellules de la lignée adipogénique. En effet, les androgènes régulent la différenciation des cellules multipotentes par liaison aux récepteurs androgènes (AR) et permet l'association de celui-ci avec les Beta-caténine. Ce complexe est transloqué dans le noyau où il active le T-Cell factor 4. Cette activation module un nombre de *Wnt-regulated* gènes qui promeut la différenciation en cellule de la lignée myogénique et inhibe la différenciation en cellule de la lignée adipocytaire. La testostérone augmente aussi la synthèse de protéines musculaires et améliore la réutilisation d'acide aminé par le muscle.

La T a en plus de ses effets ergogéniques un effet erythropoïétique qu'on a souvent tendance à négliger. En effet, les androgènes étaient utilisés dans le traitement de l'insuffisance médullaire avant l'arrivée de l'EPO recombinante. Le mécanisme des effets erythropoïétiques de la T n'est pas totalement compris mais plusieurs explications sont possibles comme la stimulation rénale de production d'EPO par exemple. En tout cas, l'augmentation de l'EPO entraîne une augmentation de la capacité à transporter de l'oxygène en augmentant le taux d'hémoglobine ce qui a un effet majeur dans la performance sportive notamment si celui-ci utilise le métabolisme énergétique oxydatif. (15)

Le taux d'EPO est le même dans les deux sexes tandis que le taux d'Hb est différent entre hommes et femmes donc un taux de T élevé entraîne une augmentation de l'EPO et ainsi de l'hémoglobine qu'on peut potentiellement retrouver chez les athlètes féminines hyperandrogènes. Dans les deux sexes, les androgènes augmentent la production de 2,3-diphosphoglycerate dans les érythrocytes ce qui diminue l'affinité de l'hémoglobine à l'oxygène et permet une distribution plus rapide d'oxygène aux différents tissus.

3. Causes de l'hyperandrogénie chez la femme

La principale cause d'hyperandrogénie féminine (75%) est le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). La virilisation des patientes reste souvent modeste et n'entraîne pas de troubles de développement des organes génitaux internes et externes.

Cette pathologie ne pose pas de problème pour les athlètes. Par contre, d'autres pathologies ont pour conséquence soit une virilisation *in utero* du fœtus féminin, soit un défaut de virilisation du fœtus masculin.

Nous allons présenter ici uniquement les pathologies qui sont concernées par le règlement de l'IAAF ainsi que le SOPK qui n'est pas concerné par cette réglementation mais qui reste un syndrome très présent chez les athlètes.

3.1 Le syndrome des Ovaires Polykystiques (SOPK)

C'est la plus fréquente des maladies endocriniennes de la femme jeune (plus de 5 % des femmes en âge de procréer). Elle explique plus de 70 % des infertilités par anovulation. Sa physiopathologie est complexe associant des désordres endocriniens et métaboliques.

Une définition concise et consensuelle a longtemps manqué et reste encore très discutée aujourd'hui. Depuis 1990 et la conférence de la National Institut of Health (NIH),

une majorité de praticiens s'accordaient pour définir le SOPK comme une maladie primitive conjuguant irrégularité menstruelle et hyperandrogénie.(16)

Un groupe de travail international (consensus de Rotterdam) a proposé ce syndrome comme l'association d'au moins deux des critères suivants :

- une oligoanovulation ou anovulation (en pratique, oligoménorrhée ou aménorrhée) ;
- des taux élevés d'androgènes circulants (hyperandrogenémie) et/ou des manifestations cliniques d'excès d'androgènes (hyperandrogénisme)
- ovaire polykystique à l'échographie (plus de 12 follicules de 2 à 9 mm sur au moins un des ovaires).

Les autres maladies pouvant causer une symptomatologie identique doivent être exclues (acromégalie, Cushing, bloc en 21-hydroxylase, hyperprolactinémie, tumeur endocrinienne sécrétante, prise occulte d'androgènes...).

Figure 5 : Les critères concernant le diagnostic du SOPK (16)

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)



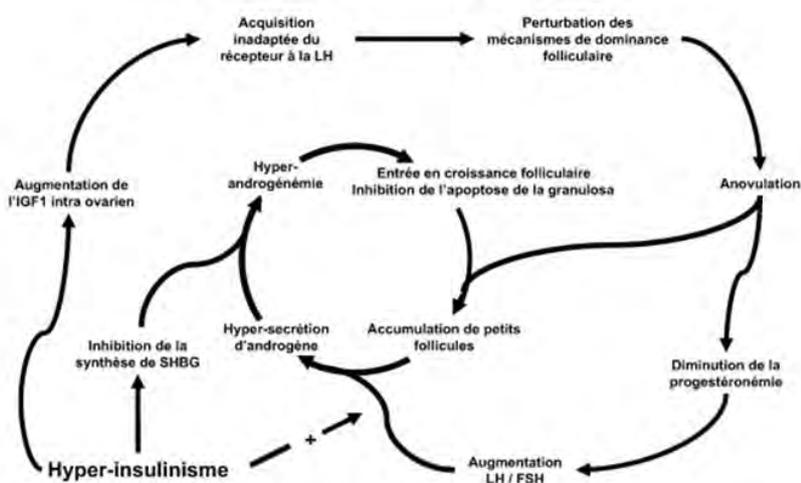
Le diagnostic du SOPK est souvent difficile. En effet, la symptomatologie est hétérogène et variable avec le temps. Les signes cliniques de cette maladie chronique extrêmement fréquente peuvent être ressentis comme normaux par la patiente. Comparées aux femmes sans dystrophie ovarienne, les femmes atteintes du SOPK ont presque toujours une

perturbation de la sécrétion des gonadotrophines avec une augmentation de la LH. Cependant, la concentration sanguine des gonadotrophines étant variable au cours du cycle menstruel, une simple mesure d'hormone lutéinisante (LH) et d'hormone folliculostimulante (FSH) est peu sensible. Ainsi, dans la pratique clinique courante, un niveau élevé de LH ou un rapport élevé de LH/FSH n'est plus nécessaire au diagnostic de SOPK.(16)

L'anovulation chronique se manifeste le plus souvent par une oligoménorrhée (moins de huit règles par an) ou par une aménorrhée. Les cycles anovulatoires peuvent entraîner des saignements utérins dysfonctionnels et une diminution de la fertilité. Parmi les manifestations cutanées d'hyperandrogénie, on trouve l'hirsutisme, l'acné et l'alopecie androgénique.

50 à 70 % des femmes atteintes du SOPK ont un excès pondéral. Beaucoup sont obèses, bien que l'obésité n'ait pas de rôle causal dans le développement du syndrome, mais soit plutôt la conséquence de l'insulinorésistance. L'excès d'adiposité pourrait d'ailleurs aggraver les troubles reproductifs et métaboliques associés.

L'éventail des anomalies rencontrées dans un SOPK ne peut être expliqué par une cause unique. Si les anomalies de sécrétions des gonadotrophines contribuent au mécanisme pathologique, il semble que la maladie soit d'origine primitivement ovarienne. Plusieurs étapes, contribuant à ce qui semble être un cercle vicieux, sont maintenant établies.



Éléments du mécanisme physiopathologique du syndrome des ovaires polykystiques.

Figure 6 : Les différents éléments du mécanisme physiopathologique du SOPK (16)

Il semble que les femmes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques aient une fréquence accrue de libération de LH (et donc de GnRH), ce qui contribuerait aussi à l'hyperandrogénie. En effet, quand la sécrétion de LH augmente par rapport à la FSH, les ovaires synthétisent préférentiellement des androgènes. (16)

En ce qui concerne la prise en charge, il existe de nombreux traitements en fonction des symptômes. Tout d'abord, la perte de poids et le respect des règles hygiéno-diététiques sont les éléments prioritaires en cas de surcharge pondérale. S'il y a une insulino-résistance, la metformine peut être utilisée. Pour traiter l'hyperandrogénie il peut y avoir la mise en place d'une contraception et l'utilisation d'anti androgène.

Tableau 1 Traitements médicaux du SOPK Table 1 Medical treatments of PCOS			
Classe pharmaceutique	Nom commercial	Avantages	Inconvénients
Contraceptifs oraux de dernière génération Antiandrogènes	Cilest [®] , Cycléane [®] , Mercilon [®] , Varnoline [®] , Jasmine [®]	Régule l'hyperandrogénie et l'hyperestrogénie relative	Risque vasculaire Intolérance au glucose
	Androcure [®] , Diane [®] , Aldactone [®] , Practon [®]	Régule l'hyperandrogénie	Téatogène
	Chibro-Proscar [®]	Régule l'hyperandrogénie à forte dose Améliore l'hirsutisme	Téatogène, Spotting
Inhibiteur de la croissance pileuse	Vaniqa [®]	Traitement local de l'hirsutisme facial	Téatogène, effet limité à l'hirsutisme Pas d'effet systémique
Biguanides	Glucophage [®] , Stagid [®] , Glucinan [®]	Traitement de l'hyperandrogénie, de l'hyperestrogénie relative, de l'insulino-résistance, régulateur menstruel	Douleurs abdominales
Thiazolidinediones	Actos [®] , Avandia [®]		Téatogène, prise de poids

Figure 7 : Traitements médicaux du SOPK (16)

3.2 Les troubles du développement sexuel (TDS)

3.2.1 Déficit en 5alpha réductase de type 2

C'est la cause de TDS entraînant une hyperandrogénie la plus courante. Le caryotype des personnes atteintes est XY. C'est une anomalie rare du développement sexuel due à un défaut de métabolisation de la testostérone en dihydrotestostérone, caractérisée par une masculinisation intra-utérine.

Dans les deux tiers des cas, le sexe assigné à la naissance est féminin. Le spectre clinique est hétérogène, allant d'une femme avec une poche vaginale aveugle à un

phénotype entièrement masculin avec hypospadias et micropénis. Les signes cliniques peuvent apparaître plus tard pendant l'enfance se traduisant par des anomalies des organes génitaux internes et externes donc, ou pendant la puberté, par une pilosité faciale et corporelle clairsemée (la production de sébum étant normale) et une virilisation sans gynécomastie.

La maladie est causée par des mutations du gène SRD5A2 (en 2p23.1) entraînant la réduction, et parfois l'absence de la fonctionnalité de l'enzyme stéroïde 5 α -réductase de type 2 qui a pour rôle la conversion de la testostérone en dihydrotestostérone (DHT), hormone au pouvoir androgénique dix fois plus puissant que celui de la testostérone. Ceci entraîne une non-différenciation masculine pendant le développement du fœtus malgré la présence du gène SRY et un taux de testostérone élevé.(17)

La transmission est autosomique récessive, les parents sont souvent porteurs asymptomatiques. Après apparition des signes cliniques, le diagnostic se fait avec un caryotype et un séquençage génétique.

La prise en charge des patientes élevées comme étant de sexe féminin, peut inclure une correction chirurgicale des organes génitaux externes (ouverture vaginale dans le périnée avec séparation précoce du vagin et de l'urètre), une ablation précoce du tissu gonadique pour empêcher la masculinisation avant la puberté, une réduction clitoridienne (en cas de masculinisation sévère) et une thérapie hormonale cyclique à la puberté pour le développement des caractéristiques sexuelles secondaires.(17)

3.2.2 Syndrome d'insensibilité partiel aux androgènes (SIPA)

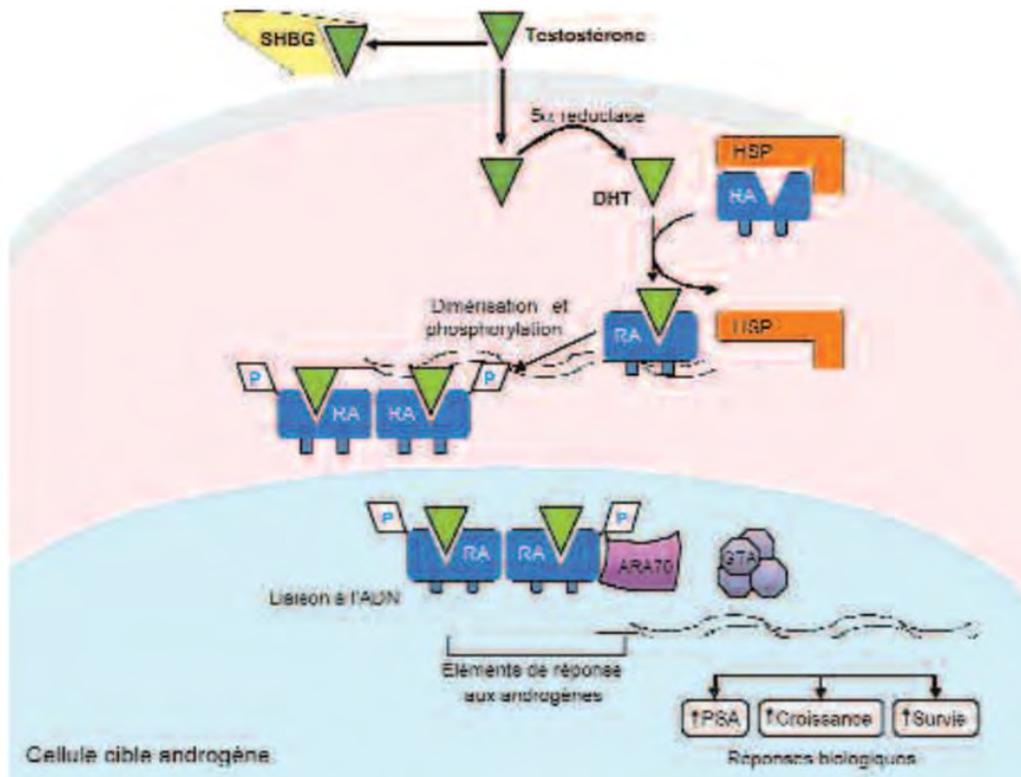


Figure 8 : Schéma du fonctionnement des récepteurs aux androgènes (18)

Ci-dessus un schéma montrant le fonctionnement des récepteurs aux androgènes (AR) avec tout d'abord l'arrivée de la T qui est métabolisée en DHT et qui va venir se lier aux AR. C'est cette liaison qui permet l'activation du récepteur et qui va lui permettre d'aller se fixer au niveau de l'ADN dans le noyau pour permettre la transcription de certains gènes.(18)

Le SIPA est une pathologie génétique rare due à des mutations faux-sens au niveau du gène du récepteur aux androgènes (Xq11-12), ce qui entraîne, à des degrés variables, une incapacité de ce récepteur à répondre à la stimulation de ses ligands androgéniques. Le caryotype des personnes atteintes est XY. L'incidence est de 1/20000 à 1/100000 naissances. La maladie se transmet selon un mode récessif lié au chromosome X, ce qui implique que la moitié des embryons XY de mères hétérozygotes sont atteints.(19)

Cliniquement, l'apparence des organes génitaux est variable, le tableau typique comprenant un hypospadias sévère, un micropénis et un scrotum bifide contenant ou pas les testicules. Dans les cas les plus sévères de SIPA, les patients ont des organes génitaux externes

féminins virilisés avec une hypertrophie clitoridienne, une fusion partielle des lèvres et un œdème labial et testiculaire ainsi que des signes de virilisation apparaissant à la puberté (hirsutisme et développement musculaire important par exemple)(19)

Le diagnostic, mis en œuvre en cas de sous-masculinisation chez des personnes XY, se base sur des données cliniques et biochimiques. Le profil hormonal met en évidence une augmentation de la LH et de la testostérone. Le diagnostic est confirmé par l'analyse de la mutation du gène AR et la mise en évidence de la pathogénicité de cette mutation par le test de type gène rapporteur. Le but principal du test du gène rapporteur est d'étudier le promoteur d'un gène d'intérêt, la régulation de son expression. Cela peut être fait en liant le promoteur d'intérêt à un gène facilement détectable, tel que le gène de la luciférase de luciole, qui catalyse une réaction qui produit de la lumière.(20)

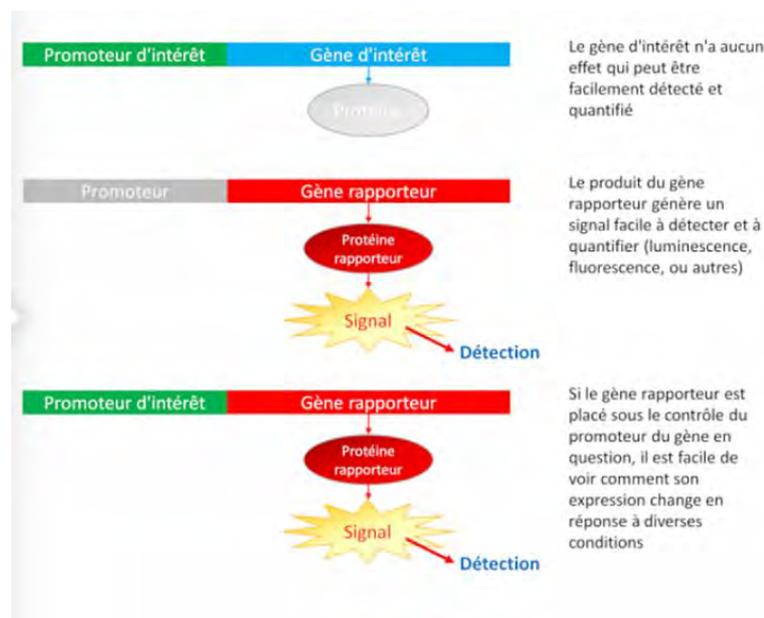


Figure 9 : Schéma du fonctionnement du test gènes-rapporteurs (20)

Concernant la prise en charge, les enfants ayant un SIPA et étant élevés comme de sexe féminin nécessitent de subir une gonadectomie avant la puberté et une induction de la puberté féminine via des œstrogènes.

3.2.3 Déficit en 17β-hydroxystéroïde déshydrogénase de type 3 (17β- HSD3)

Le déficit en 17β -HSD3 est une pathologie génétique à transmission autosomique récessive. Plusieurs mutations ont été trouvées au niveau du gène HSD17B3 localisé en 9q22. Dans la plupart des cas il s'agit de mutations ponctuelles faux-sens ou non-sens. Les patients atteints sont XY, c'est une pathologie rare.

La 17β -HSD3 est une enzyme exprimée exclusivement dans les testicules qui permet la conversion d'androsténone en testostérone. L'absence de production de testostérone dans le testicule fœtal conduit à l'absence de masculinisation des organes génitaux chez le garçon. Les patients présentent à la naissance des organes génitaux externes de type féminin, ou une ambiguïté sexuelle caractérisée par une hypertrophie clitoridienne, des bourrelets génitaux fusionnés en arrière et la présence d'une cavité postérieure. Les testicules sont palpés dans les bourrelets génitaux ou en position inguinale. Le tractus génital interne (épididymes, canaux déférents, vésicules séminales) est bien développé, les structures müllériennes ont régressé, la prostate est absente ou hypoplasique.(21)

Même si certains patients présentant un phénotype moins sévère sont élevés en tant que sexe masculin, le choix s'oriente le plus souvent vers le sexe féminin. A la puberté, des signes de virilisation apparaissent, liés à l'augmentation de la testostérone par conversion périphérique d'androsténone par d'autres isoenzymes de la 17β -HSD. Les patients sont infertiles.

Pour la prise en charge et le traitement, la décision se fait au cas par cas si le diagnostic est fait tôt devant une ambiguïté sexuelle en fonction des résultats escomptés de la génitoplastie masculinisante.

3.2.4 Hyperplasie congénitale des surrénales (HCS)

Le terme « Hyperplasie Congénitale des Surrénales » (HCS) désigne un groupe de maladies autosomiques récessives, caractérisées par des défauts enzymatiques de la biosynthèse des hormones glucocorticoïdes (cortisol) et minéralocorticoïdes (aldostérone).

L'HCS est donc caractérisée par une insuffisance surrénalienne dans les deux sexes mais aussi par divers degrés d'hyperandrogénie chez la fillette, selon le type et la sévérité de la maladie.

C'est la diminution de la production de cortisol, qui, par levée du rétrocontrôle négatif, entraîne une augmentation de la sécrétion d'ACTH hypophysaire et par là-même l'hyperplasie bilatérale des surrénales. En effet, outre son action stimulatrice de l'hormonosynthèse, l'ACTH est également un facteur trophique du tissu surrénalien.

La plus fréquente des HCS, par déficit en 21-hydroxylase (95% des HCS), est caractérisée par un déficit en cortisol et un excès d'androgènes, accompagnés ou non d'un déficit en aldostérone. La sévérité de l'hyperplasie congénitale des surrénales dépend du degré du déficit en 21- hydroxylase. (22)

En fonction de ce degré de sévérité, il n'y a pas ou très peu de production de cortisol et d'aldostérone et du fait d'un rétrocontrôle inactif sur l'ACTH, la voie de métabolisation restante est la production d'androgène qui est donc massivement produite malgré une diminution de cortisol et d'aldostérone.

On appelle « formes classiques » les formes sévères, et « non classiques », les formes plus modérées, de diagnostic plus tardif. En France, les formes classiques concernent 50 naissances (des 2 sexes) par an.

Le diagnostic se fait rapidement pour les formes sévères chez la nouveau-née fille avec une anomalie des organes génitaux externes (hypertrophie clitoridienne sans gonade palpée). La prise en charge par thérapeutique hormonale peut alors être immédiatement mise en œuvre, évitant les complications dues en particulier à une insuffisance minéralocorticoïde, la plus grave. Chez le petit garçon, le diagnostic ne peut pas être fait cliniquement à la naissance et fait donc courir le risque, en cas de déficit complet en enzyme, d'une insuffisance surrénalienne avec perte de sels intervenant vers 8-15 jours (vomissements, hypoglycémie, absence de prise de poids, déshydratation, hyponatrémie, hyperkaliémie et acidose).(22)

En France, ces situations sont exceptionnelles avec une prise en charge très rapide grâce au dépistage néonatal systématique au 3^{ème} jour de vie (test de Guthrie) par dosage de la 17-hydroxyprogestérone.

Chez le jeune enfant, on va observer chez les filles une hypertrophie clitoridienne et dans les deux sexes une pilosité pubienne précoce et une accélération de la vitesse de croissance et de la maturation osseuse.

Les formes tardives, dites non classiques, s'expriment à l'adolescence devant des signes d'hyperandrogénie voire à l'âge adulte devant une hypofertilité féminine. Les jeunes filles ou les jeunes femmes présentent un hirsutisme, une acné, des troubles des règles et/ou une hypofertilité. Le diagnostic est confirmé par le dosage de la 17- hydroxyprogestérone (de base ou après test de stimulation à l'ACTH).

Pour les formes classiques, le traitement consiste en un traitement médical substitutif par hydrocortisone et éventuellement par fludrocortisone (en cas de déficit en minéralocorticoïdes). Il doit être correctement dosé (en fonction de la croissance, du poids, de signe d'hyperandrogénie et de la tension artérielle) pour éviter des complications à court terme (insuffisance surrénalienne aiguë) et à long terme (excès pondéral, hyperandrogénie et trouble de la fertilité).

Un traitement chirurgical peut être effectué pour les filles atteintes de forme classique avec virilisation des organes génitaux externes (gynécoplastie). Également, une part importante est l'éducation thérapeutique de l'enfant et des parents vis-à-vis de la pathologie et des traitements associés notamment de l'hydrocortisone qui peut également s'utiliser par voie IM si la voie orale n'est pas possible.

Le traitement des formes non classiques comporte rarement un traitement par hydrocortisone et l'éducation des patients et des parents à la maladie chronique. Le risque d'insuffisance surrénalienne aiguë est exceptionnel dans ces formes.(22)

3.2.5 ADS (anomalie du développement) ovotesticulaire

Ce trouble se caractérise par la présence de tissu ovarien et testiculaire dans la même gonade (confirmée au niveau histologique) chez un individu de caryotype 46, XX. La prévalence est d'environ 1/20000 naissances. La cause exacte de l'ADS ovotesticulaire n'est pas totalement élucidée mais pourrait être liée à une mosaïque génétique ou à des mutations. La plupart des cas (65%) sont négatifs pour le gène SRY (Yp11.2, région déterminant le sexe au niveau du chromosome Y). Occasionnellement, les patients possèdent une copie du gène SRY, une duplication du gène SOX9 (17q24.3) ou des mutations des gènes RSPO1 (1p34.3) ou WNT4 (1p36.12).(23)

La plupart des individus affectés possède des organes génitaux internes féminins (utérus, héli-utérus ou utérus rudimentaire). Le développement des organes génitaux externes varie entre des organes féminins apparents et des organes masculins avec un hypospadias. L'infertilité est fréquente chez les hommes, tandis que les femmes présentent un certain degré de fertilité.

Environ 20% des individus affectés sont diagnostiqués avant l'âge de cinq ans devant une ambiguïté génitale évidente après une analyse chromosomique et une échographie pour examiner les organes reproducteurs internes. Le diagnostic s'effectue généralement au cours de la période néonatale, du fait de la présence d'organes génitaux atypiques. Certains patients présentent plus tard un développement pubertaire anormal. Les manifestations incluent : une douleur dans le bas-ventre, une gynécomastie, une hernie inguinale, une masse inguinoscrotale, une cryptorchidie ou des aménorrhées/une hématurie périodique en fonction du sexe attribué.

Concernant les traitements, il faut d'abord apporter un soutien psychologique aux familles et aux personnes touchées. En complément d'un traitement hormonal substitutif, un traitement chirurgical peut être apporté mais ils sont complexes et dépendent du sexe attribué

et de la configuration gonadique. Il est nécessaire de bien prendre en compte les bénéfices et les risques de la gonadectomie et de la chirurgie reconstructrice. (23)

Chapitre 2 : Hyperandrogénie chez les athlètes féminines de demi-fond : historique d'une polémique scientifique et éthique

1. Diagnostic d'un haut potentiel androgénique chez une athlète féminine en 2023

Une sportive est considérée comme hyperandrogène si elle possède les trois critères suivants :

- elle est atteinte de l'un des troubles spécifiques du développement suivants : déficit en 5 α -réductase de type 2, syndrome d'insensibilité partielle aux androgènes (SIPA), déficit en 17 β -HSD3, un TDS ovotesticulaire, ou tout autre trouble génétique impliquant une stéroïdogénèse gonadique perturbée.

ET

- elle présente une concentration de testostérone de 2,5 nmol/L ou plus dans le sérum.

ET

- elle a une sensibilité androgénique suffisante pour que cette testostérone ait un effet androgénisant.

Pour être éligible pour concourir dans la catégorie féminine lors d'une compétition de classement mondial quel que soit la discipline d'athlétisme ou pour qu'un record du monde soit reconnu dans une compétition qui n'est pas une compétition de classement mondial, les athlètes hyperandrogènes telle que définie ci-dessus doit remplir chacune des conditions suivantes (les "conditions d'éligibilité TDS") :

- elles doivent être reconnues par la loi (par exemple, dans un acte de naissance ou un passeport) soit comme femme ou comme intersexe.

ET

- elles doivent avoir maintenu en permanence leur testostéronémie en dessous de 2,5 nmol/L pendant une période d'au moins 24 mois.

ET

- elles doivent continuer à la maintenir à un niveau inférieur à 2,5 nmol/L en permanence (c'est-à-dire qu'elles soient en compétition ou non) tant qu'elles souhaitent conserver le droit de concourir dans le classement féminin lors des compétitions de classement mondial et bénéficier de la reconnaissance d'une performance mondiale dans le classement féminin d'une compétition qui n'est pas de rang mondial.

Une athlète qui est ou pense être une athlète à haut potentiel androgénique et qui souhaite concourir dans la catégorie féminine aux compétitions de classement mondial doit en référer au responsable médical de World Athletics et demander l'évaluation de son cas conformément au présent règlement des TDS. Le responsable médical de World Athletics communiquera avec l'athlète et ses médecins pour remédier à toute lacune évidente dans le dossier avant de poursuivre l'affaire. (78)

Une fédération membre doit informer rapidement le responsable médical de World Athletics de toute information pertinente provenant d'une source fiable et indiquant qu'une athlète relevant de sa juridiction est peut-être une athlète hyperandrogène si par exemple, les résultats de l'analyse des échantillons de la sportive effectués à d'autres fins et qui indiquent que la concentration de testostérone endogène circulante est au-dessus de la norme féminine de 2,5 nmol/L. Le responsable médical enquêtera sur ce cas et le fera progresser s'il le souhaite.

En outre, à condition d'agir de bonne foi et sur la base de motifs raisonnables fondés sur des informations provenant de sources fiables (telles que l'athlète, le médecin de l'équipe de la Fédération membre à laquelle l'athlète est affilié, les résultats d'un examen de santé de routine avant une compétition et/ou des informations/données [y compris, mais sans s'y limiter, le taux de testostérone dans le sérum et/ou l'urine] obtenues lors du prélèvement et de l'analyse d'échantillons à des fins anti-dopages), le responsable médical peut examiner si un athlète qui concourt, est engagé ou peut être engagé pour concourir dans la catégorie féminine lors d'une compétition comptant pour le classement mondial, peut être un athlète concerné dont le cas nécessite une évaluation en vertu du présent règlement TDS.

Lorsque le responsable médical ouvre un dossier la sportive en question doit coopérer pleinement à toute évaluation par le groupe d'experts, notamment en fournissant des antécédents médicaux complets, des échantillons de sérum et d'urine sur demande pour analyse, et/ou en se soumettant à un examen médical.

Si cette coopération n'est pas avérée, ou si cela est nécessaire pour sauvegarder l'équité et l'intégrité de la compétition, World Athletics peut suspendre provisoirement l'athlète des compétitions jusqu'à ce que la question soit résolue. Lorsqu'une telle suspension provisoire est imposée, tous les efforts raisonnables doivent être déployés pour mener à bien l'enquête et l'évaluation aussi rapidement que possible. Toute suspension provisoire peut faire l'objet d'un appel conformément au règlement des TDS.

Dans les cas où il n'est pas clair à l'issue de l'évaluation par world athletics si le sportif est une athlète concernée, l'affaire sera évaluée selon 3 niveaux d'évaluation :

Premier niveau : examen clinique initial associé à la compilation des données et l'évaluation endocrinienne préliminaire par un laboratoire agréé par l'IAAF.

Deuxième niveau : évaluation de ces données par un panel d'expert avec la possibilité de refaire des examens ;

Troisième niveau : si cela est nécessaire, dans un centre spécialisé, le degré de sensibilité aux androgènes de l'athlète sera évalué avec plus de précision et des analyses génétiques seront effectuées pour détecter des mutations dans les gènes impliqués. Éventuellement un traitement sera recommandé pour abaisser la testostéronémie. Chaque cas est unique et selon les circonstances du cas, les évaluations de niveau 1 et de niveau 2 peuvent être effectuées ensemble, ou l'athlète peut être orienté directement vers l'évaluation de niveau 3.

2. Depuis le cas Caster Semenya : une réglementation en constante évolution

2.1 L'apparition de Caster Semenya en 2009

Depuis 2009 et l'apparition d'athlètes hyperandrogènes, de nombreux débats ont vu le jour notamment concernant l'équité sportive entre les athlètes femmes hyperandrogènes et les autres athlètes féminines du fait de la grande différence de performance sur certaines disciplines notamment le 800 m en athlétisme.

En effet, en 2009 une athlète en particulier est au centre des débats et détonne par ses performances et son physique atypique. Caster Semenya (née le 7 janvier 1991 à Pietersburg) est une athlète sud-africaine, spécialiste notamment du 800 mètres. Elle est double championne olympique et triple championne du monde sur cette distance. Elle est née à Ga-Masehlong, un village près de Polokwane. Enfant, Semenya est allée vivre avec sa grand-mère, Maputhi Sekgala, dans un village voisin. Semenya jouait au football à l'école et s'entraînait tous les jours après l'école, courant souvent d'un village à l'autre. Semenya a fréquenté l'école secondaire Nthema et a ensuite étudié les sciences du sport à l'université de North West.(24)

Lors des Championnats d'Afrique juniors en 2009, Semenya remporte les courses du 800 mètres et du 1500 mètres avec des temps respectifs de 1:56.72 et 4:08.01, battant simultanément les records sud-africains senior et junior du 800 mètres détenus par Zelda Pretorius (1:58.85) et Zola Budd (2:00.90), respectivement.

En août de la même année, à l'âge de 18 ans, Semenya remporte la médaille d'or aux Championnats du monde de 800m avec un temps de 1:55.45 en finale, établissant ainsi le temps le plus rapide de l'année. Semenya commence à être largement acclamée et est élue meilleure coureuse de 800 m de Track and Field News. Avant le championnat de 2009 de Berlin, une gynécologue est envoyée par l'ASA (Athletics South Africa) pour conduire des tests sur Semenya, notamment un examen clinique de ses parties génitales ainsi que la collecte d'échantillons sanguins sans que l'athlète ait été prévenue à l'avance de la réalisation de ces

tests qui sont clairement des tests de vérification de genre pourtant stoppés depuis quelques années. Avant la course, un journal déclare que Semenya n'est pas une femme et possède des organes génitaux masculins. Ainsi à seulement 18 ans, des millions de personnes découvrant Semenya et regardant ces championnats se mettent à juger son apparence, quelque chose quelle décrira comme étant : « la plus profonde et plus humiliante expérience de sa vie ».(25)

Après avoir gagné les championnats en 2009, des tests de vérification de genre plus poussés sont pratiqués sans qu'on ait demandé à l'athlète si elle était d'accord ou pas pour les effectuer donc sans lui laisser le choix. Après ces tests, un officiel de l'IAAF reportera à la presse que Mme Semenya « est une femme mais peut-être pas à 100% ». Après ces performances, l'IAAF se penche sur la question de l'hyperandrogénie et émet une réglementation pour les athlètes hyperandrogènes visant à réduire les écarts de niveaux sur certaines disciplines.

Semenya était très choquée et très perturbée de voir l'opinion publique débattre de son corps et de ses informations médicales personnelles, ce qui l'a rendu très confuse sur le fait que l'on conteste son genre qu'elle décrit comme atroce et humiliant : « ce sujet continue de la hanter ».

En 2010, Semenya se voit refuser la possibilité de participer à des compétitions professionnelles car l'IAAF n'avait pas encore publié ses conclusions sur la possible reprise de Semenya. Le 6 juillet, l'IAAF l'autorise finalement à reprendre la compétition internationale, qu'elle reprend neuf jours plus tard en remportant deux courses mineures en Finlande. Le 22 août 2010, sur la même piste que celle de sa victoire aux Championnats du monde, Semenya commence lentement mais termine en force, passant sous la barre des 2:00 pour la première fois depuis la controverse.

Semenya ne s'est pas inscrite aux Championnats du monde juniors ni aux Championnats d'Afrique, qui se sont déroulés en juillet 2010, et a choisi de se concentrer sur les Jeux du Commonwealth, qui se sont déroulés en octobre 2010. Elle a amélioré son record de la saison en 1:58.16 lors du meeting de la Notturna di Milano début septembre, mais a dû renoncer aux Common Wealth Games en raison d'une blessure.

2.2 Les premières régulations à la suite de ses performances en 2011

En 2011, l'IAAF a officiellement mis en œuvre une nouvelle règle qui n'autorise les femmes à concourir que si leur taux de testostérone se situe "en dessous de la fourchette masculine" à moins de 10 nmol/L. Semenya et d'autres sportives dont le taux de testostérone se situe en dehors des plages autorisées validées pour les femmes sont contraintes de suivre un traitement abaissant la testotéronémie pour pouvoir participer à des compétitions.

Ces premières régulations qui voient le jour en 2011 apparaissent comme visant Caster Semenya en particulier du fait de ses performances, de l'engouement médiatique suscité autour d'elle. Entre 2011 et 2015, elle se soumet à un traitement antiandrogène pour réduire son taux de testostérone à 10nmol/L. Elle décrit avoir eu de nombreux effets indésirables à la suite de ce traitement ce qui a eu un impact sur sa vie de tous les jours et sur ses performances athlétiques. En effet, elle dit avoir des bouffées de chaleurs ainsi que des sueurs nocturnes, une prise de poids, se sentir malade en permanence, des fièvres régulières ainsi que des maux de ventres constants. Ces effets entraînent également des répercussions sur son mental en diminuant sa confiance en soi ainsi que sa vivacité d'esprit. Lorsqu'elle commence à prendre le contraceptif oral, il n'y a aucune information sur la manière dont le médicament réduit ses niveaux de testostérone et elle a le sentiment que l'IAAF l'utilise comme un "rat de laboratoire" ou un "cobaye" en "expérimentant" la manière dont le médicament affecte ses niveaux de testostérone et ses performances.

L'attention portée à Semenya met également en lumière les questions de racisme, car les concurrents des championnats du monde féminins précédents, d'origine caucasienne et présentant des caractéristiques "masculines" similaires, n'ont pas fait l'objet d'un examen aussi approfondi et n'ont pas conduit directement à un changement de politique.

Lors des championnats du monde de 2011, elle remporte facilement sa demi-finale. En finale, elle reste en tête de la course jusqu'à ce qu'elle se sépare du reste du peloton, suivie par la Russe Mariya Savinova, qui sprinte devant Semenya avant la ligne d'arrivée, laissant Semenya terminer troisième.

En 2012, Semenya est choisie pour porter le drapeau sud-africain lors de la cérémonie d'ouverture des Jeux olympiques d'été de 2012. Elle remporte ensuite une médaille d'argent dans le 800 mètres féminin de ces jeux, avec un temps de 1:57.23 secondes, son meilleur temps de la saison. Elle arrive deuxième derrière Savinova, qui remporte l'or dans cette course, en terminant 1,04 seconde avant Semenya. En novembre 2015, l'Agence mondiale antidopage recommande que Savinova et quatre autres athlètes russes soient bannis à vie pour des violations des règles antidopage aux Jeux Olympiques. Le 10 février 2017, le Tribunal arbitral du sport (TAS) a officiellement disqualifié les résultats de Savinova pour la période allant de juillet 2010 à août 2013, et elle est déchue de tous ses titres pour cette période. Cinq ans plus tard, Semenya est donc déclarée médaille d'or aux championnats du monde de 2012, où elle s'est classée deuxième, et par la médaille d'argent des Championnats du monde de 2011, où elle a terminé troisième.

Entre 2013 et 2014, Semenya ne fait pas de grande performance à la suite d'une prise de poids ainsi que d'une blessure au genou.

2.3 Le retrait en 2015 de ces régulations

En 2015, une athlète indienne du nom de Dutee Chand fait appel concernant ces régulations sur les TDS. En effet, elle estime qu'il est important que le jury comprenne le préjudice irréparable qu'elle a personnellement subi du fait de la réglementation relative à l'hyperandrogénie. Mme Chand poursuit en décrivant comment sa vie a changé à jamais à la suite de cette réglementation. Mme Chand est confrontée à des spéculations publiques constantes sur son sexe, à des brimades lors des camps d'entraînement nationaux et à l'hostilité d'autres compétiteurs. L'ampleur des brimades et de la malveillance est telle qu'elle

ne participe plus aux camps d'entraînement de l'équipe nationale et s'entraîne de manière indépendante (dans une académie de badminton où elle se sent plus à l'aise).

Elle décrit comment la remise en question publique de son sexe l'a blessée émotionnellement plus qu'elle ne put le décrire. Elle eut l'impression de ne pas être un être humain et ne sut pas comment elle pourrait vivre avec une telle humiliation. Elle décrit comment son ancien partenaire a mis fin à leur relation à la suite des spéculations des médias sur son sexe. A la suite de la publicité et des spéculations sur son corps causées par les règlements relatifs à l'hyperandrogénie, elle craint maintenant de ne pas pouvoir trouver un partenaire de vie.

Elle termine sa déclaration en s'interrogeant sur la nécessité d'une réglementation qui limiter sa capacité à concourir dans son état naturel. Elle explique qu'elle ne s'est jamais dopée, qu'elle n'a jamais triché et qu'elle n'a jamais connu de problèmes liés à son taux élevé de testostérone. Elle ne comprend donc pas pourquoi elle devrait être obligée de suivre un traitement ou de modifier son corps simplement pour pouvoir concourir en tant que femme, alors que nombre d'entre elles sont plus grandes qu'elle ou viennent de milieux plus privilégiés, facteurs qui leurs donnent certainement un avantage sur elle. De son point de vue, toutes les athlètes féminines "devraient être autorisées à courir comme elles sont nées, comme le sont les hommes".

En juillet 2015 le TAS tranche en faveur de Chand, estimant qu'il n'y a pas de preuve scientifique convaincante que les femmes ayant des niveaux élevés de testostérone aient un avantage "injuste" sur les autres en matière de performance. La politique de l'IAAF concernant les niveaux naturels élevés de testostérone chez les femmes est suspendue et Semenya et les autres athlètes ne sont plus censés suivre un traitement.

Le 16 avril 2016, Semenya devient la première personne à remporter les trois titres du 400 m, du 800 m et du 1 500 m aux championnats nationaux sud-africains, établissant les meilleures performances mondiales de 50,74 et 1:58,45 dans les deux premières épreuves, et 4:10,93 dans le 1 500 m, le tout dans un intervalle de moins de 4 heures.

Le 16 juillet, elle établit un nouveau record national sur 800 mètres en 1:55:33. Le 20 août, elle remporte la médaille d'or du 800 mètres féminin aux Jeux Olympiques de Rio avec un temps de 1:55.28. Immédiatement après la course, Lynsey Sharp, arrivée sixième, fond en larmes sur le changement de règle en déclarant : " Tout le monde peut voir qu'il s'agit de deux courses séparées, donc je ne peux rien faire ", tandis que Joanna Józwik, arrivée cinquième, aurait affirmé qu'elle est la " première européenne " et la " deuxième blanche " à terminer la course.

Pourtant, Semenya concourt dans de nombreuses courses dans lesquelles elle gagne avec des écarts de temps devenant très faibles et a même perdu des courses. On a pu comparer les statistiques de Semenya avec celles d'athlètes masculins et il est évident que les temps des hommes sont significativement plus rapides que les siens ce qui prouve qu'en aucun cas elle a sa chance si elle doit concourir dans la catégorie masculine.

2.4 La réapparition de la régulation pour les femmes hyperandrogènes en 2018 et les recours en justice

En 2017, l'IAAF s'apprête à contester la décision du TAS prise en 2015, après mené des études qui afin de que les femmes hyperandrogènes ont un avantage compétitif sur les autres femmes (si elle obtient gain de cause, Semenya pourrait être contrainte de suivre à nouveau un traitement hormonal substitutif ou pourrait être exclue sous d'autres formes).

En 2018, cette étude (référence) ayant été considérée comme valable, l'IAAF, avec l'aval du TAS, réintroduit la réglementation sur les TDS avec une obligation d'abaisser son taux de T en dessous de 5 nmol/L pour les athlètes concernés voulant participer aux épreuves d'athlétisme allant du 800m au mile.

Semenya recourt au TAS pour contester de nouveau ces réglementations. Mais le TAS tranche en 2019 en faveur de de l'IAAF au vu des nouvelles études proposées et de l'avis d'un

panel d'expert et donc accepte l'imposition de ces nouvelles réglementations aux athlètes hyperandrogènes.

D'après toutes les études effectuées ainsi que l'avis des experts, la majorité d'entre eux trouvent que oui, les régulations sur les TDS sont discriminatoires mais que sur la base des éléments de preuve dont dispose actuellement l'instance, une telle discrimination constitue un moyen nécessaire, raisonnable et proportionné d'atteindre ce qui est décrit comme l'intégrité de l'athlétisme féminin et le maintien de la "catégorie protégée" des athlètes féminines dans certaines épreuves.

Semenya conteste la validité du règlement devant le TAS, qui rejette sa requête d'arbitrage par une sentence du 30 avril 2019. Elle saisit ensuite le Tribunal fédéral suisse d'un recours en matière civile, faisant valoir, entre autres, une discrimination fondée sur le sexe (et des caractéristiques liées au sexe à l'encontre des athlètes féminines avec TDS par rapport aux athlètes féminines et masculins sans TDS), ainsi que des violations de sa dignité humaine et des droits de sa personnalité. Ce recours fut rejeté le 25 août 2020.

Semenya saisit la cour européenne des droits de l'homme le 18 février 2021 et se plaint d'une atteinte à ses droits garantis par les articles 3 (interdiction des traitements inhumains ou dégradants) et 8 (droit au respect de la vie privée), séparément et combinés avec l'article 14 (interdiction de la discrimination), ainsi que des articles 6 (droit à un procès équitable) et 13 (droit à un recours effectif) de la Convention européenne des droits de l'homme.

Alors que cette réglementation concerne uniquement les courses du 400 m au mile (1610m), elles concernent depuis 2023 toutes les disciplines d'athlétisme en rapport avec l'IAAF (lancer de poids, 100m etc). Pour arriver à ces testostéronémies, les athlètes peuvent utiliser des traitements hormonaux que nous verrons plus tard. En aucun cas il ne leur ait demandé d'avoir recours à de la chirurgie (gonadectomie).

En juillet 2023, la cour européenne dans son arrêt de chambre, dit, à la majorité (4 voix contre 3), qu'il y a : violation de l'article de l'article 14 (interdiction de la discrimination), combiné avec l'article 8 (droit au respect de la vie privée) de la Convention européenne des droits de l'homme, et violation de l'article 13 (droit à un recours effectif) au regard de l'article 14, combiné avec l'article 8 de la Convention. Caster Semenya obtient donc gain de cause, reste à voir comment va réagir l'IAAF à cette décision sachant que le TAS dans sa décision de 2019 a déjà mis en évidence que cette réglementation est discriminatoire mais qu'elle est nécessaire pour l'intégrité de la catégorie féminine. (79)

Semenya a appris à se concentrer sur son esprit sportif sans se laisser entraîner dans le spectacle qu'est devenue sa vie. Semenya se considère toujours comme une personnalité publique importante en Afrique du Sud. Elle est une source d'inspiration pour les enfants et les athlètes issus de milieux défavorisés, et apparaît occasionnellement dans des publications pour des interviews. Elle s'associe à Shamila Ramjawan, fondatrice de FamRam Solutions, pour défendre la santé menstruelle des filles et remédier au grave problème de l'absentéisme scolaire des filles, en particulier dans les zones rurales, parce qu'elles n'ont pas les moyens d'acheter des produits hygiéniques pendant leur cycle menstruel.

1. Présentation de l'étude princeps

Après la décision rendue par le TAS en 2015 suite au recours déposé par Mme Chand, l'IAAF demande une étude pour essayer de trouver des preuves concernant le possible avantage que peuvent avoir certaines athlètes à haut potentiel androgénique.

Une étude voit donc le jour, dirigée par Stéphane Bermon et Pierre Yves Garnier, qui met en évidence la relation entre la testostéronémie et la performance en athlétisme à la fois chez les hommes et les femmes athlètes de haut niveau sur 2197 échantillons (26). Les échantillons ont été analysés par spectrométrie de masse, ils ont été prélevés lors des championnats du monde d'athlétisme de 2011 à Daegu et 2013 à Moscou. A noter que pour les hommes, seuls les échantillons ayant été prélevés à Moscou ont été analysés car ceux de Daegu ont été analysés par méthode immunologique et non par spectrométrie de masse.

Les sujets étaient donc des athlètes de haut niveau concourant en athlétisme dans 21 disciplines pour les femmes et 22 disciplines pour les hommes. Les athlètes avec des données manquantes sur les échantillons ont été exclus de l'étude ainsi que les athlètes n'ayant pas participé, qui ont été disqualifiés ou qui n'ont pas terminé les épreuves. Dans le groupe des femmes, 17,3% des athlètes ont participé aux 2 championnats et tous leurs résultats ont été inclus. Finalement, l'étude présente 1332 observations sur les athlètes féminines et 795 sur les athlètes masculins soit 2127 observations au total. Un échantillon de sang a été prélevé chez chacun de ces athlètes.

Concernant les mesures, les athlètes étaient obligés de faire un contrôle anti-dopage pouvant arriver à n'importe quel moment durant leur séjour au moins 24h après leur arrivée et après avoir effectué au moins 2h d'exercices intenses. Les échantillons ont été collectés quel que soit le statut menstruel chez les femmes, après une période de repos de 10 min et ont été conservés à -20 degrés C jusqu'à leur utilisation. L'hémoglobine a également été mesurée. Toutes les analyses ont été conduites à Lausanne dans un laboratoire accrédité par l'IAAF et

l'agence mondiale anti-dopage. La SHBG, la LH, la DHEAS ont été mesurées par immunoanalyse (Immulite 2000 Xpi®). Tandis que la T et l'androstènedione ont été analysées par spectrométrie de masse LC-MS de haute résolution (Q-Exactive®). La testostéronémie libre (fT) a été calculée par la formule de Sartorius. Pour chaque athlète, la meilleure performance obtenue, que ce soit lors des qualifications ou des finales, a été retenue pour les analyses statistiques.

Pour les analyses statistiques, afin de tester les effets possibles du type d'épreuve sportive sur les paramètres hormonaux, tous les athlètes ont été affectés à l'un des sept groupes suivants : épreuves de lancers, de saut, de sprint, épreuves combinées, course de moyenne distance, course de longue distance et marche athlétique. Les effets du type d'épreuve sportive ont été testés à l'aide d'une analyse de variance à sens unique (ANOVA) sur l'âge log-transformé et les paramètres endocriniens dans les groupes considérés et d'un test post hoc de Tukey HSD (Spjotvoll/Stoline). Afin de tester l'influence des niveaux d'androgènes sériques sur la performance sportive, dans chacune des 21 épreuves sportives féminines et des 22 épreuves sportives masculines, les athlètes ont été classés en tertiles en fonction de leur concentration de fT. Ensuite, les performances athlétiques et les concentrations d'Hb des athlètes situés dans les tertiles de fT les plus élevés et les plus bas ont été comparés à l'aide d'un test t-Student non apparié. Ces différents événements sportifs ont été considérés comme des analyses indépendantes distinctes et l'ajustement pour les comparaisons multiples n'a pas été nécessaire. Les corrélations ont été testées par le test de corrélation de Pearson. Une valeur de p inférieure à 0,05 a été considérée comme statistiquement significative. Toutes les analyses de données ont été effectuées à l'aide de Statistica® version 7.1.

2. Principaux résultats obtenus

Table 1 Age and androgenic parameters in the female population

	n	Age (years)	fT (pmol/L)	T (nmol/L)	A4 (nmol/L)	DHEAS (μmol/L)	LH (IU/L)	SHBG (nmol/L)
Sprinting	390	25 (22–27)	9.5 (6.0–13.0)	0.73 (0.52–0.99)	3.38 (2.50–4.34)*	6.18 (4.13–9.40)*	3.35 (1.75–5.86)	56.5 (40.7–79.4)
Middle distance	186	25 (23–28)	8.1 (5.0–12.0)	0.64 (0.46–0.92)	3.26 (2.39–4.50)*	5.99 (3.72–8.86)	3.72 (1.78–6.74)	56.5 (42.8–75.3)
Long distance	165	28 (24–31)	7.2 (4.8–9.6)	0.55 (0.43–0.78)	2.80 (2.10–3.80)	4.61 (2.77–7.15)	2.86 (1.60–5.09)	55.8 (41.2–73.7)
Walking	97	25 (23–29)	7.5 (5.0–11.0)	0.58 (0.44–0.82)	3.20 (2.27–4.21)	7.06 (4.10–10.80)**	3.05 (1.36–4.38)	52.5 (35.1–70.9)
Jumping	220	27 (23.5–29)	7.9 (5.0–11.0)	0.68 (0.48–0.92)	2.32 (2.47–4.60)	5.69 (3.79–8.46)	3.78 (2.11–6.52)	60.0 (44.10–78.9)
Throwing	211	27 (23–29)	10.5 (7.1–15.1)	0.72 (0.56–0.98)	3.24 (2.32–5.40)	6.61 (4.34–9.37)**	3.38 (2.07–5.24)	44.2 (29.0–66.8)
Combined events	53	26 (23–28)	6.5 (4.8–9.5)	0.62 (0.42–0.79)	3.00 (2.01–3.42)	5.51 (3.75–8.86)	3.67 (1.84–5.81)	61.6 (46.7–87.7)
All	1332	26 (23–29)	8.5 (5.7–12.3)	0.67 (0.48–0.90)	3.22 (2.34–4.33)	5.92 (3.82–9.05)	3.41 (1.80–5.77)	55.3 (38.9–74.0)

Data are presented as median (25th percentile–75th percentile).

Different from Long distance: *p<0.05, **p<0.01.

A4, androstenedione; DHEAS, dehydroepiandrosterone sulfate; fT, free testosterone; LH, luteinising hormone; SHBG, sex hormone binding globulin; T, testosterone.

Figure 10 : Age et paramètres androgéniques chez les femmes en fonction des disciplines (26)

Parmi les 1332 observations chez les femmes, 44 ont montré une concentration en fT supérieure à 0,0294 nmol/L correspondant à des valeurs élevées chez les femmes. 24 athlètes ont une concentration en T supérieure à 3,08 nmol/L correspondant au 99^{ème} percentile. Ce percentile est proche de 2,78 nmol/L proposé comme critère de diagnostic (27) du SOPK et du seuil de 3,0 nmol/L proposé par d'autres pour détecter l'hyperandrogénie (28). Parmi ces 24 athlètes, 9 ont été diagnostiquées avec un TDS, 9 ont été testées positives pour dopage et 6 ont été impossibles à classifier. Ceci permet d'expliquer le grand écart de T et fT qu'il peut y avoir entre les athlètes dans certaines disciplines (Figure 10).

	n	Age (years)	fT (nmol/L)	T (nmol/L)	A4 (nmol/L)	DHEAS (μmol/L)	LH (IU/L)	SHBG (nmol/L)
Sprinting	229	25 (22–27)	0.39 (0.31–0.48)	17.6 (13.8–22.0) ††	2.02 (1.64–2.60)	8.28 (5.99–10.88)	2.94 (2.06–4.04)	31.2 (24.9–38.0) ††
Middle distance	117	24 (22–28)	0.36 (0.28–0.42) *	15.91 (13.0–21.0) ††	2.15 (1.74–2.90)	8.48 (6.26–10.91) ††	2.64 (2.06–3.62)	32.6 (26.4–41.7) ††
Long distance	102	27 (23–30)	0.31 (0.25–0.38) **	15.4 (11.6–19.0) †	1.91 (1.55–2.40)	6.20 (4.55–10.03)	2.74 (2.04–3.54)	34.5 (26.8–42.4) ††
Walking	94	26.5 (25–30)	0.34 (0.26–0.40) **	15.0 (11.8–18.2) †	2.14 (1.59–2.69)	7.57 (4.92–10.25)	2.77 (2.16–4.06)	28.6 (24.5–37.0) ††
Jumping	113	26 (23–29)	0.34 (0.26–0.42) **	15.7 (12.0–19.2) ††	2.13 (1.69–2.67)	8.86 (6.17–11.83) †	2.74 (1.96–3.91)	32.2 (26.6–37.5) ††
Throwing	115	28 (24–31)	0.30 (0.26–0.36) **	12.4 (9.8–15.4)	2.07 (1.59–2.88)	8.72 (6.05–13.66) ††	3.45 (2.41–5.01)	21.6 (17.0–27.0)
Combined events	25	25 (23–27)	0.37 (0.31–0.42)	16.1 (13.7–21.5)	2.28 (1.87–2.67)	9.58 (6.76–11.12)	3.06 (2.26–4.41)	31.5 (24.7–41.9) ††
All	795	25 (23–29)	0.34 (0.27–0.43)	15.6 (12.1–19.8)	2.06 (1.65–2.65)	8.20 (5.72–11.99)	2.94 (2.11–4.10)	30.6 (23.5–37.9)

Data are presented as median (25th percentile–75th percentile).

Different from Sprinting: *p<0.05, **p<0.01. Different from Throwing: †p<0.05, ††p<0.01. Different from Long distance: ‡p<0.05, ‡‡p<0.01.

A4, androstenedione; DHEAS, dehydroepiandrosterone sulfate; fT, free testosterone; LH, luteinising hormone; SHBG, sex hormone binding globulin; T, testosterone.

Figure 11 : Age et paramètres androgéniques chez les hommes en fonction des disciplines (26)

Pour les hommes, parmi les 795 athlètes, 101 ont montré une fT inférieure à 0,23 nmol/L. Les sprinters ont montré une concentration en fT plus élevée que les autres athlètes, de plus on peut remarquer qu'étonnamment, les lanceurs ont une concentration T et SHBG significativement inférieure aux autres athlètes. (Figure 11)

Table 3 Comparison of the lowest and highest fT tertiles and their associated athletic performances in female running events

Event	n	All athletes	Lowest fT tertile	Highest fT tertile
100 m				
Time s	112	11.88 (0.88)	11.78 (0.83)	12.09 (0.97)
fT pmol/L		(1.4–32.8)	(1.4–8.2)	(12.1–32.8)
T nmol/L		0.90 (0.52)	0.53 (0.18)	1.32 (0.63)
100m H				
Time s	73	13.15 (0.48)	13.02 (0.46)	13.24 (0.54)
fT pmol/L		(1.0–29.6)	(1.0–6.6)	(9.9–29.6)
T nmol/L		0.75 (0.33)	0.52 (0.20)	0.92 (0.34)
200 m				
Time s	71	23.43 (0.90)	23.28 (0.74)	23.65 (1.11)
fT pmol/L		(1.0–28.2)	(1.0–6.3)	(11.1–28.2)
T nmol/L		0.78 (0.48)	0.47 (0.15)	1.11 (0.62)
400 m				
Time s	67	52.23 (2.56)	52.60 (3.30)	51.16 (1.06)*
fT pmol/L		(1.2–124.4)	(1.2–6.5)	(13.0–124.4)
T nmol/L		2.82 (7.41)	0.45 (0.21)	7.08 (11.64)
400m H				
Time s	67	56.34 (2.65)	57.38 (3.53)	55.78 (1.60)*
fT pmol/L		(1.4–174.5)	(1.4–7.9)	(12.4–174.5)
T nmol/L		1.03 (1.13)	0.54 (0.26)	1.68 (1.63)
800 m				
Time s	64	121.80 (5.42)	122.68 (3.71)	120.50 (2.90)*
fT pmol/L		(1.1–469.3)	(1.1–7.0)	(12.2–469.3)
T nmol/L		1.47 (4.03)	0.40 (0.14)	3.26 (6.60)
1500 m				
Time s	66	250.16 (6.42)	250.00 (3.23)	250.65 (7.10)
fT pmol/L		(0.6–48.7)	(0.6–7.0)	(10.8–48.7)
T nmol/L		0.79 (0.49)	0.50 (0.27)	1.12 (0.62)
3000 m SC				
Time s	56	581.61 (17.39)	579.81 (17.74)	581.03 (18.70)
fT pmol/L		(2.0–43.2)	(2.0–4.9)	(8.0–43.2)
T nmol/L		0.73 (0.54)	0.39 (0.15)	1.20 (0.66)
5000 m				
Time s	40	932.67 (39.73)	932.80 (32.4)	935.80 (48.30)
fT pmol/L		(2.8–51.8)	(2.8–6.1)	(8.0–51.8)
T nmol/L		0.73 (0.59)	0.41 (0.14)	1.07 (0.84)
10 000 m				
Time s	33	1912.6 (55.6)	1903.6 (61.8)	1913.8 (50.6)
fT pmol/L		(2.7–26.4)	(2.7–4.5)	(9.0–26.4)
T nmol/L		0.59 (0.27)	0.33 (0.13)	0.85 (0.21)
Marathon				
Time s	92	9726.6 (790.9)	9921.3 (1018.9)	9620.1 (736.5)
fT pmol/L		(2.1–363.6)	(2.1–5.6)	(9.0–363.6)
T nmol/L		0.97 (2.55)	0.41 (0.14)	1.85 (4.23)

Data are presented as mean (SD) or (min–max).

Different from the lowest fT tertile: *p<0.05.

fT, free testosterone; H, hurdles; SC, Steeple Chase; T, testosterone.

Figure 12 : Comparaison des tertiles en fT le plus haut et le plus bas et leurs associations aux performances athlétiques dans les épreuves de courses (26)

La figure 12 présente, pour les athlètes féminines, la comparaison entre le plus haut et le plus bas tertiles de fT et leur association aux performances athlétiques dans les disciplines de courses. Par rapport au tertile de fT le plus bas, le tertile de fT le plus élevé a démontré des

performances significativement meilleures de manière significative sur 400m, 400m haies et 800m avec des différences calculées de 2,73%, 2,78% et 1,78% respectivement.

Table 4 Comparison of the lowest and highest fT tertiles and their associated athletic performances in female non-running events

Event	n	All athletes	Lowest fT tertile	Highest fT tertile
Discus				
Distance m	48	60.18 (4.24)	59.58 (4.97)	60.69 (4.34)
fT pmol/L		(2.1–33.4)	(2.1–7.5)	(12.7–33.4)
T nmol/L		0.82 (0.44)	0.60 (0.24)	1.16 (0.53)
Hammer throw				
Distance m	54	69.31 (4.34)	67.76 (2.75)	70.83 (5.16)*
fT pmol/L		(1.0–50.4)	(1.0–8.5)	(13.1–50.4)
T nmol/L		0.82 (0.40)	0.62 (0.31)	1.13 (0.36)
Shot put				
Distance m	54	18.21 (1.33)	17.94 (1.58)	18.54 (1.23)
fT pmol/L		(1.8–319.9)	(1.8–10.0)	(16.8–319.9)
T nmol/L		1.03 (1.57)	0.57 (0.22)	1.72 (2.45)
Javelin				
Distance m	55	60.40 (4.35)	61.9 (4.64)	60.37 (4.40)
fT pmol/L		(2.2–26.8)	(2.2–7.3)	(9.9–26.8)
T nmol/L		0.73 (0.27)	0.59 (0.21)	0.90 (0.16)
Long jump				
Distance m	62	6.46 (0.28)	6.39 (0.34)	6.47 (0.30)
fT pmol/L		(2.1–24.2)	(2.1–6.9)	(10.4–24.2)
T nmol/L		0.80 (0.43)	0.53 (0.23)	1.00 (0.26)
Triple jump				
Distance m	54	14.00 (0.49)	14.05 (0.52)	13.95 (0.43)
fT pmol/L		(1.4–242.8)	(1.4–6.4)	(9.2–242.8)
T nmol/L		0.92 (1.59)	0.42 (0.16)	1.66 (2.54)
High jump				
Distance m	56	1.91 (0.07)	1.89 (0.06)	1.90 (0.06)
fT pmol/L		(3.6–23.4)	(3.6–6.0)	(8.9–23.4)
T nmol/L		0.74 (0.42)	0.48 (0.21)	1.07 (0.51)
Pole vault				
Distance m	48	4.51 (0.18)	4.41 (0.18)	4.54 (0.17)*
fT pmol/L		(2.0–22.9)	(2.0–6.3)	(8.7–22.9)
T nmol/L		0.78 (0.31)	0.63 (0.28)	0.98 (0.31)
20 km RW				
Time s	97	5600 (617)	5680 (235)	5647 (232)
fT pmol/L		(1.8–31.9)	(1.8–5.9)	(9.7–31.9)
T nmol/L		0.62 (0.29)	0.43 (0.16)	0.87 (0.30)
Heptathlon				
Point	53	6121 (309)	6095 (353)	6096 (263)
fT pmol/L		(1.8–30.4)	(1.8–5.7)	(8.9–30.4)
T nmol/L		0.69 (0.36)	0.47 (0.12)	1.02 (0.43)

Data are presented as mean (SD) or (min–max).
Different from the lowest fT tertile: *p<0.05.
fT, free testosterone; RW, race walking; T, testosterone.

Figure 13 : Comparaison des tertiles en fT le plus haut et le plus bas et leurs associations aux performances athlétiques dans les épreuves hors courses (26)

Sur la figure 13, concernant les disciplines hors courses, il y a une différence significative lors des épreuves de lancer de marteau et de saut à la perche avec une concentration en fT plus élevée.

Pour les hommes, aucune différence significative de performance n'a été notée en comparant les tertiles de fT les plus bas et les plus élevés.

3. Discussion sur les résultats obtenus

Cette étude est la première à rapporter autant d'échantillons chez les athlètes de haut niveau masculins et féminins. Cependant, cette étude ne peut pas déterminer un lien de causalité entre les niveaux d'androgènes et les performances athlétiques mais peut indiquer une association entre les concentrations en androgènes et la performance athlétique.

C'est pour cette raison que de manière délibérée aucune performance effectuée que ce soit par des femmes avec une hyperandrogénies biologique ou des hommes avec une hypoandrogénie biologique n'a été exclue de l'étude, quel qu'en soit la raison (contraception orale, SOPK, TDS, dopage, surentrainement). Par conséquent, la fT médiane calculée est de 8,06 pmol/L chez les femmes, qui est une valeur médiane plus élevée que dans des études précédentes.(29) Le taux d'athlètes prenant des contraceptifs oraux n'a pas été enregistré durant l'étude et est estimé à 15% chez les athlètes.

Les contraceptifs oraux augmentent la concentration en SHBG et la T biodisponible, de ce fait les analyses statistiques ont été réalisées sur la fT calculée en utilisant la formule de Sartorius. Il a été confirmé que le type d'événement athlétique n'a pas d'influence sur les concentrations en T et fT chez les athlètes femmes. De plus, ils ont trouvé que les taux de concentrations de A4 et de DHEAS sont diminués chez les coureuses de fond comparés aux autres concurrentes d'autres disciplines ce qui peut être expliqué par l'effet suppresseur de l'entraînement d'endurance sur la production surrénalienne de T.

La faible concentration de T retrouvée chez les lanceurs hommes est inattendue et se retrouve dans toutes les disciplines de lancers (disque, marteau, poids et javelot), concentration encore plus faible que celle retrouvée chez les marathoniens où l'hypoandrogénie est une condition fréquente. Une explication à ces résultats pourrait être la

prévalence plus importante d'athlètes dopés avec des androgènes exogènes dans ces disciplines. En effet, l'administration orale d'androgènes diminue les concentrations en T et SHBG, un phénomène connu quand les athlètes utilisant ces produits approchent des compétitions et des tests antidopage urinaires. Cependant, les taux de LH chez les lanceurs lors de cette étude étaient normaux ce qui n'est pas le cas lors de l'utilisation d'androgènes exogènes en raison du retro contrôle négatif exercé sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. Donc, une autre explication pourrait être la présence de masse grasse qui est bien plus importante chez les athlètes pratiquant ces disciplines. En effet, la présence de matière grasse pourrait avoir un impact négatif sur les concentrations en SHBG et T biodisponible en les diminuant.(30)

Chez les athlètes femmes, une forte concentration en FT confère un avantage de 1,8-2,8% sur les épreuves de long sprint et le 800 m. En tenant compte d'une relation dose-réponse linéaire entre les niveaux d'androgènes sériques et la capacité athlétique, il est fort probable que cet avantage soit d'autant plus important chez une athlète féminine sensible aux androgènes avec des concentrations de T et FT se situant dans les normes masculines. Une possible explication pour ces résultats est la contribution importante du métabolisme oxydatif dans l'énergie dépensée lors d'un 400 m ou 800 m. Duffield *et al.* ont calculé que la distribution des systèmes d'énergie aérobie/anaérobie dépensés est de respectivement 45%/55% pour un 400m et 70%/30% pour un 800 m.(31)

Table 5 Comparison of the haemoglobin concentrations in the lowest and highest fT tertiles and correlation between haemoglobin concentration and free testosterone or athletic performance in female 400 m, 400 m hurdles and 800 m

400 m	Hb
Lowest fT tertile	13.41 (0.90)
Highest fT tertile	14.03 (1.03) *
Correlation fT vs Hb	r=0.26 †
Correlation performance vs Hb	r=-0.12
400 m H	Hb
Lowest fT tertile	13.25 (0.88)
Highest fT tertile	13.88 (0.99) *
Correlation fT vs Hb	r=0.29 †
Correlation performance vs Hb	r=0.04
800 m	Hb
Lowest fT tertile	13.47 (0.78)
Highest fT tertile	14.16 (1.09) *
Correlation fT vs Hb	r=0.26 †
Correlation performance vs Hb	r=0.03

Data are presented as mean (SD).
Different from the lowest tertile *p<0.05. Significant correlation †p<0.05.
fT, free testosterone; H, hurdles; Hb, haemoglobin concentration in g/100 mL.

Figure 14 : Comparaison des concentration en Hb avec le tertile le plus bas et le haut en fT et la corrélation entre la concentration en Hb et la fT ou les performances athlétiques chez les femmes dans les épreuves du 400m, 400m haies et le 800m (26)

Concernant l'effet érythropoïétique des androgènes, il est tentant de supposer que les athlètes femmes avec des fortes concentrations en T et fT montrent une haute concentration en Hb permettant ainsi d'améliorer la capacité d'oxygène transporté, qui est un facteur crucial lors des courses de 400m, 400m haies et 800m. Pour chacune de ces courses les concentrations en fT sont significativement corrélées avec les concentrations en Hb, les hauts niveaux de fT montrant des concentrations en Hb plus élevées que ceux ayant des faibles taux de fT (figure 14). Cette différence est d'environ 0,6g/100 mL. Cependant, dans ces trois courses il n'y a pas de corrélation significative entre la concentration en Hb et les performances.

En prenant en compte tous ces résultats, il est à noter que malgré le fait que la concentration en fT influence positivement les concentrations en Hb, la concentration en fT est un facteur plus déterminant de la performance lors des épreuves de 400m, 400m haies et 800m que la concentration en Hb.

De plus, on sait que la T et fT augmentent la masse musculaire, l'agressivité et la prise de risque ce qui peut être une autre explication à ces résultats mais ces paramètres n'ont pas été mesurés lors de cette étude.

Si nous nous intéressons à la concentration en fT dans les épreuves hors courses, la relation entre concentration en fT et meilleure performance en lancer de marteau et saut à la perche (+4,5% et 2,9% respectivement) est un résultat qui est pour la première fois rapporté. Pour performer aux meilleurs niveaux dans ces deux épreuves, les athlètes doivent atteindre un niveau de puissance et de force en augmentant leur masse musculaire. Même s'il y a fort à parier qu'un haut niveau en androgènes ait un effet sur ces fonctions, il n'y a pas dans cette étude une amélioration des performances en fonction de la concentration en fT dans les autres épreuves de force et puissance (javelot, saut en longueur, lancer des poids etc). Or, le saut à la perche et le lancer de marteau sont des disciplines qui nécessitent une très bonne visualisation spatiale encore plus que dans les autres épreuves. Comme vu dans le chapitre 1, on sait qu'il existe une différence entre les sexes concernant la visualisation spatiale mesurée grâce à la rotation mentale avec un avantage pour les hommes. On a en effet pu mesurer une activation de rotation mentale équivalente aux femmes chez des hommes totalement insensibles aux androgènes, prouvant que l'activation neuronale de la visualisation spatiale n'est pas liée aux chromosomes mais bien aux niveaux d'androgènes. Avec un test de rotation mental bien meilleur chez des athlètes que des non-athlètes et encore plus chez des gymnastes par exemple, il est donc logique de penser qu'une plus grande concentration en fT donne un avantage dans les sports où la visualisation spatiale est importante comme c'est le cas dans cette étude.

4. Critiques émises sur l'étude princeps de Bermon et Garnier (2017)

L'étude de Bermon et Garnier vient à la suite de la suspension du règlement sur les athlètes à haut potentiel hyperandrogénique par le CAS en 2015. Au bout de 2 ans, deux études sortent pour essayer de prouver le bienfondé de ce règlement dont celle de Bermon et Garnier qui est la plus importante des deux.

Cette 2ème étude, publié par Eklund *et al.* (32) a examiné le profil d'androgènes sériques en relation avec la composition du corps (masse grasseuse, masse maigre etc) et la

performance physique d'athlètes olympiques femmes en le comparant à des contrôles. Les résultats ont montré un niveau plus élevé des précurseurs aux androgènes chez les athlètes de haut niveau (DHEA, 5-DIOL) ainsi qu'une densité minérale et une masse maigre plus élevées. Ils en ont conclu qu'il y a possiblement une association entre androgène d'origine endogène et de meilleure performance ainsi qu'un meilleur profil musculaire.

Ces deux études ont eu pour but d'examiner la relation entre concentration en testostérone dans le sang et les performances athlétiques dans des études transversales. Même si ces études montrent une certaine association, en aucun cas elles ne prouvent une causalité et ne mentionnent pas non plus s'il y a une insensibilité ou pas aux androgènes. (33)

L'étude de Eklund *et al.* ne montrent aucune différence de T entre les 2 groupes et plus important, aucune corrélation entre concentration en T et indice de performance chez les athlètes femmes.

Concernant l'étude Bermon et Garnier (26), financée par l'IAAF, elle examine les résultats des échantillons de sang de 1332 athlètes qui ont pris part aux championnats du monde d'athlétisme de 2011 et 2013. La réglementation sur l'hyperandrogénie concerne la concentration totale en T dans le sang, or dans cette étude, Bermon et Garnier concentre leurs résultats sur la testostérone libre fT. Ils ont trouvé qu'il y avait 5 épreuves sur 21 pour lesquelles le plus haut tertile en fT avaient des performances meilleures statistiquement et significativement par rapport au tertile en fT le plus bas. D'un autre côté, même si ce n'est pas statistiquement significatif, les athlètes se situant dans le tertile le plus bas en fT performant apparemment mieux que celles se situant dans le tertile le plus en fT dans 9 épreuves (100 m par exemple(figure12)).

De plus, la comparaison de moyennes des groupes tertile en utilisant le « unpaired t-test » peut être statistiquement inappropriée. Une meilleure approche aurait été de rechercher directement une corrélation statistiquement significative entre la testostérone

endogène et les résultats (temps) des athlètes. L'analyse de la corrélation est un outil plus approprié, particulièrement dans les études transversales comme c'est le cas ici. (33)

En l'absence de corrélation statistiquement significative entre la testotéronémie et la performance, la preuve que la testostérone totale ou la testostérone libre prédisent les performances chez les femmes est donc difficilement acceptable. Une autre critique pourrait concerner la validité des calculs de la fT plutôt que de la doser.

Les deux études donnent des informations utiles sur l'association entre androgènes et performance athlétique. De plus, ces résultats ne peuvent pas s'extrapoler avec une concentration en testostérone extraordinairement élevée mais pour autant non fonctionnelle comme c'est le cas chez les femmes étant totalement insensibles aux androgènes.

L'IAAF devait prouver devant le TAS que le fait d'avoir une testotéronémie trop élevée permettant d'avoir un avantage compétitif considérable comparable aux différences entre performances hommes et femmes (entre 10 et 12% environ). Or, ces deux études n'en apportent pas la preuve : l'avantage compétitif de 1 à 3% est relativement marginal sachant qu'il y a d'autres variables qui peuvent affecter la performance athlétique (présence d'un chromosome Y par exemple). Une des difficultés pour quantifier la performance qu'un athlète pourrait avoir avec un taux de T élevé est le fait de prendre en compte les autres variables. L'IAAF était conscient de ce fait mais n'a pas pu dans ces études exclure ces variables qui pourraient aussi apporter un avantage aux athlètes femmes.

1. Des désaccords scientifiques (T, d'autres facteurs)

Bien que les taux sanguins de T ne permettent pas de prédire avec précision les performances d'une population d'athlètes féminines dont les taux se situent dans la fourchette normale, il y a des raisons pour que des taux très élevés de T dans le sang augmentent les performances athlétiques chez les femmes sensibles aux androgènes. A l'exception des expériences menées par des scientifiques du sport dans l'ancienne République Démocratique Allemande, et pour des raisons éthiques évidentes, aucune étude de supplémentation n'a été officiellement menée jusqu'à présent chez des femmes en bonne santé.

Cependant, dans une étude récente menée auprès d'un grand groupe d'athlètes féminines d'élite, la prévalence des femmes présentant un trouble du développement sexuel (TDS) 46 XY est d'au moins 7 pour 1000, ce qui est considérablement plus élevé que ce que l'on attend dans la population générale.(29) Ces athlètes présentant un TDS 46 XY, sont virilisées et présentent des concentrations médianes de T et de T libre significativement plus élevées que leurs pairs ne présentant pas de TDS.

Cependant, certains auteurs ont voulu démontrer que les niveaux de T seuls dans les performances athlétiques féminines ne sont pas significatifs. Ils affirment plutôt que les gènes du chromosome Y codant pour la taille sont responsables de la fréquence accrue de performances de haut niveau chez les athlètes féminines porteuse du caryotype 46 XY. De plus, les hommes XY ont une masse maigre corporelle plus importantes que les femmes XX et il est probable qu'il en soit de même pour les athlètes féminines présentant des TDS XY, dû à la présence de certains gènes sur le chromosome Y également.(34) Bien qu'une stature élevée puisse être associée à des performances élevées dans certains sports, mais pas dans tous, il convient de garder à l'esprit que la puissance musculaire dépend essentiellement de la masse musculaire et non de la taille.

Un autre argument en faveur de l'amélioration des performances de la T chez les athlètes féminines est fourni par une étude comparant des athlètes féminines atteintes du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) et des groupes d'athlètes appariés en fonction de l'indice de masse corporelle. Les athlètes d'endurance atteintes de SOPK présentent la composition corporelle la plus musclée, la VO₂max la plus élevée et les indices de performance les plus élevés.(35)

De même, une étude a rapporté chez dans les deux sexes une relation positive entre les niveaux de T et la puissance explosive, ce qui soutient l'idée que la T joue un rôle crucial dans la fonction neuromusculaire. Il a également été montré que le SOPK est surreprésenté chez les sportives olympiques.(36) Ces études suggèrent que même des formes légères d'hyperandrogénie comme le SOPK peuvent être bénéfiques pour la performance physique et pourraient jouer un rôle dans le recrutement des femmes dans les activités sportives de compétition.

Une telle surreprésentation des individus hyperandrogènes 46 XY TDS et SOPK dans la population athlétique d'élite féminine représente une preuve indirecte mais forte des effets d'amélioration de la performance par les concentrations élevées de T qui y sont associées.

Bien qu'aucune étude randomisée et contrôlée par un laboratoire n'ait jamais été menée pour prouver les effets des androgènes sur les performances physiques des femmes, il est peu probable qu'autant d'athlètes féminines dopées continuent à utiliser des substances interdites mais détectables si elles n'ont pas d'effets sur l'amélioration des performances. La T et ses dérivés anabolisant améliorent en soi les performances chez les hommes, indépendamment de la présence d'un chromosome Y.

2. Un dilemme éthique : entre équité sportive et droit à la différence

2.1 Des athlètes discriminés sur leur apparence physique

Peut-on dire cependant qu'une hypertestotéronémie seule confère un avantage dans l'hyperandrogénie tellement c'est un système complexe. Ce règlement bannit les femmes hyperandrogènes sur le fait qu'elles ont un avantage injuste, mais contrairement aux dopages, dans l'hyperandrogénie, les hormones ne viennent pas de l'extérieur du corps de l'athlète et ne sont pas ajoutées intentionnellement. Elles ne se sont engagées dans aucune pratique pouvant entraîner un avantage injuste.(37)

L'hyperandrogénie devrait être vue comme un avantage biologique dérivé d'une variation biologique exceptionnelle. Beaucoup d'avantages biologiques sont acceptés et retrouvés fréquemment dans différents sports. Par exemple certains cyclistes ont une variation rare aux niveaux des mitochondries leur conférant une capacité aérobie exceptionnelle et une résistance extraordinaire à la fatigue. Certains joueurs de basket ont une acromégalie leur conférant une très grande taille ainsi que des grandes mains, ce n'est pas pour autant qu'ils ont été bannis de la compétition. (37)

Un autre problème concerne la façon dont les investigations ont été menées. En effet, l'IAAF dit que les femmes suspectées d'être hyperandrogènes sont ciblées sur des motifs raisonnables. Cependant, c'est assez troublant de voir que plus de la moitié des indicateurs de l'hyperandrogénie identifiés par l'IAAF sont basés sur des stéréotypes européens et caucasiens de la définition du manque de féminité : voix grave, faible poitrine, peu ou pas de menstruation, masse musculaire importante, poil sur le corps. (37)

De plus, l'IAAF note bien que « les individus concernés apparaissent souvent avec des traits masculins et ont des capacités athlétiques peu communes par rapport aux autres compétitrices féminines ». Cibler les athlètes femmes qui se présentent comme plus masculines est paradoxal car les caractéristiques associées au genre masculin comme le

développement musculaire et squelettique font partie intégrante d'un sportif de haut niveau, homme ou femme, étant donné que c'est une donnée essentielle pour la performance.

De nos jours, un des principes fondamentaux dans le sport est la non-discrimination, avec l'opportunité de participer et de concourir, ouvert à tous quel que soit le statut économique, social, religieux, racial, l'orientation sexuelle comme le précise le principe 6 de la Charte Olympique.(38)

L'une des remarques que l'on peut faire à ce discours sur l'hyperandrogénie est l'asymétrie de conceptualisation et la réponse générée par un profil mâle peu commun comme un athlète tel qu'Usain Bolt chez les hommes et d'un autre côté Caster Semenya athlète femme atteinte d'hyperandrogénie. On considère Usain Bolt comme un athlète exceptionnel avec un physique extraordinaire tandis que Caster Semenya est considérée comme dérangeante avec un physique suspicieux voir même monstrueuse comme certains ont pu le dire. (39,40)

Ce phénomène n'est pas nouveau dans le sport féminin où la différence physique, notamment penchant vers le côté masculin, évoque beaucoup plus de réactions que l'inverse : cela a été le cas notamment pour la joueuse de tennis Martina Navratilova par exemple qui était beaucoup plus forte et puissante que les autres femmes de son époque. Cette asymétrie fait écho au fait qu'il existe une mise en place limite de testostéronémie à ne pas dépasser chez les femmes tandis qu'il n'y a aucun équivalent pour les hommes où il n'y a pas de limite de testostérone produite naturellement autorisée donc pas de trop plein de testostérone chez les hommes.(40)

2.2 L'utilisation de traitements chez des personnes saines

L'IAAF et le CIO sont concernés par la santé de leurs athlètes. Le but de leur réglementation est la prévention des problèmes associés avec l'hyperandrogénie et de protéger la santé de l'athlète. Il est donc de leurs responsabilités que les nouveaux cas d'hyperandrogénie soient suivis médicalement et correctement. Les androgènes ont un effet sur plusieurs tissus comme le cerveau, le système cardiovasculaire, les os etc. Certaines

conditions qui causent de l'hyperandrogénie peuvent entraîner des problèmes de santé et il est possible que cette réglementation amène à des diagnostics que certaines athlètes n'auraient pas pu avoir autrement.

Un des problèmes majeurs chez certaines TDS XY, est le tissu testiculaire qui peut devenir tumoral. Le traitement prophylactique est la gonadectomie. Cependant, il n'est pas toujours clair s'il est vraiment nécessaire de retirer ce tissu au vu de la balance bénéfice-risque car cette procédure stérilise l'individu, et peut avoir des conséquences sur la qualité de vie. A part les conséquences d'une hypertestostéronémie (hirsutisme par exemple), il n'y a pas d'autres risques majeurs pour la santé.

Entre 2011 et 2015, plusieurs cas ont été identifiés avec les réglementations de l'IAAF. Quatre athlètes ayant une testostéronémie supérieurs à 10 nmol/L, ce qui était la norme en vigueur avant 2018, ont été référées aux centres d'endocrinologie de Nice et Montpellier, centres collaborant avec les instances sportives(41)

Les quatre athlètes ont été sujettes à des procédures médicales non nécessaires d'abaisser leur taux de testostéronémie. En effet elles ont subi une clitoridectomie partielle ainsi qu'une gonadectomie bilatérale suivie par une vaginoplastie et une thérapie de remplacement d'œstrogènes. L'article rapportant ces faits indique que les autorités ont par la suite réhabilité ces athlètes à concourir dans la catégorie femme un an après la gonadectomie. Ces procédures féminisantes sont particulièrement alarmantes étant donné qu'elles sont très invasives et que la notion de souci de la santé de l'athlète par les instances sportives peut être contestée.

De plus les pratiques cliniques pour le choix de traitement pour ces quatre athlètes peuvent être fermement contestées car en aucun il est bon de recourir à une clitoridectomie par exemple qui peut amener à des conséquences graves à court et long terme. Les procédures chirurgicales ne sont pas nécessaires et même si l'IAAF n'oblige en aucun à ces recours, si le fait de subir cette opération permet de revenir à la compétition en plus du fait d'imposer un

traitement anti-androgène, il est difficile de justifier l'imposition d'un traitement qui ne prend pas en compte la déontologie prônée par l'éthique médicale.(41)

L'IAAF veut la bonne santé de ces athlètes mais la réglementation demande aux athlètes de diminuer leur taux de T qui n'est pas dangereux en soi pour la santé de l'athlète. De plus, l'utilisation d'anti-androgènes chez des sujets sains peut avoir des effets indésirables parfois graves.

En outre, les examens effectués sont nombreux, parfois invasifs et peuvent révéler des informations médicales très personnelles comme l'infertilité par exemple ce qui peut entraîner des conséquences psychologiques non négligeables sur la vie de l'athlète et qui n'ont que peu de rapport sur l'éligibilité de l'athlète ou non à concourir.

2.3 Une décision pour une compétition plus juste

Le règlement de l'IAAF vise à avoir une compétition plus équitable lors des compétitions d'athlétisme féminines. Nous allons donc essayer de voir quels peuvent être les leviers éthiques, après avoir vu les arguments scientifiques en faveur de cette réglementation.

Presque tous les sports ont des catégories d'âge pour les enfants, les jeunes, les adultes et les athlètes seniors. De même, la plupart des sports fonctionnent selon une classification par sexe, avec des catégories de filles et de garçons, de femmes et d'hommes. La ségrégation sexuelle dans le sport semble être généralement acceptée, en particulier dans les sports où il semble y avoir de nettes différences de potentiel de performance entre hommes et femmes.

Par exemple, dans les épreuves de courses à pied, il y a une différence de 10 à 12%(42). On peut également parler de différence en natation, haltérophilie ou rugby. La classification selon le sexe est moins pertinente pour certaines épreuves complexes où les capacités motrices plus fines et la disposition tactique sont décisives pour le résultat comme l'équitation (seul sport totalement mixte au JO) ou le tir par exemple.

Une troisième catégorie de classification est celle du poids corporel. Elle s'impose dans certains sports sous peine de dommages physiques importants notamment dans les sports de combat. Enfin, une dernière catégorie est la classification entre les athlètes valides et les athlètes porteurs de handicap au sein d'un même sport.

2.4 L'égalité des chances

Le jugement du TAS rappelle un objectif fondamental de la classification : garantir une compétition juste et l'égalité des chances. L'égalité des chances est un moyen de permettre l'évaluation d'un type particulier d'inégalité humaine ou, plus précisément, de mesurer, comparer et classer les concurrents en fonction de leurs performances athlétiques telles que définies dans les règles de chaque sport. (43)

Les performances sportives dépendant des prédispositions génétiques pour le développement des capacités biomotrices de base que sont la force, la vitesse et l'endurance, ainsi que pour les compétences techniques et tactiques, y compris les qualités mentales. Ces phénotypes de performances sont le résultat d'un grand nombre de facteurs en interaction, depuis le hasard de la conception et de la formation d'un patrimoine génétique unique dans ce qu'on appelle la « loterie naturelle », en passant par de nombreuses interactions gène-environnement dans les contextes physiques, psychologiques, sociaux et culturels dans lesquels se trouvent les athlètes et jusqu'à des facteurs situationnels. Chaque performance sportive est unique et « authentique » dans le sens où elle est l'expression de l'histoire du développement d'un individu particulier tout au long de sa vie.

Les principales catégories de classification telles que le sexe biologique et la taille du corps font référence à des inégalités étroitement liées aux prédispositions génétiques. D'autres aspects du talent génétique ne semblent pas poser les mêmes problèmes de classification. Certains athlètes sont doués pour la force et la vitesse, d'autres pour les sports d'endurance. Certains s'adaptent facilement à un entraînement intensif et sont résistants aux blessures,

d'autres sont plus facilement surentraînés et blessés. Autant d'inégalités qui comptent dans l'évaluation des performances.

Peu d'organismes sportifs propose une justification explicite de leurs systèmes de classification. Le seul faisant exception à la règle est le comité international paralympique qui fournit des indices intéressants : la classification dans le sport réduit la probabilité d'une compétition unilatérale et favorise ainsi la participation. Les sports paralympiques nécessitent des systèmes de classification sélectifs afin que les athlètes qui améliorent leurs performances en compétition grâce à un entraînement efficace ne soient pas déplacés dans une classe avec des athlètes ayant une limitation d'activité moindre, comme ce serait le cas dans un système de classification des performances. (44)

Le comité international pour le *fair play* insiste sur des aspects similaires en soulignant la responsabilité des organisations sportives d'organiser des compétitions entre compétiteurs de taille, de puissance et de capacités similaires. Le président de l'IAAF a fourni un argument clair : le règlement sur les TDS est destiné à répondre aux besoins de créer des catégories de compétition au sein de l'athlétisme, qui garantissent que le succès est déterminé par le talent, le dévouement et le travail acharné, plutôt que par d'autres facteurs qui ne sont pas considérés comme justes, tels que les énormes avantages physiques qu'un adulte a sur un enfant ou qu'un athlète masculin a sur une athlète féminine.

Cela correspond bien à un idéal éthique plus général de l'égalité des chances. L'égalité des chances, dans sa version formelle et générale, prescrit que les positions et les postes qui confèrent des avantages supérieurs sont ouverts à tous les candidats. (45) Par exemple, si une équipe professionnelle d'athlétisme peut avoir pour principal objectif de recruter les coureurs les plus rapides, les postes sont annoncés ouvertement et les athlètes sont engagés sur la base de leurs performances réelles et potentielles. Etant donné la différence de performance entre les hommes et les femmes, dans un système sportif non ségrégatif, l'équipe n'engagerait que des hommes. La plupart des gens trouveraient ces procédures problématiques et de ce fait, cette version de l'égalité des chances ne fournit pas de solutions concrètes en cas de dilemme.

D'autres normes et valeurs sont en jeu, l'égalité des chances doit être justifiée. Rawls évoque l'idéal d'une juste égalité des chances qui prescrit que les individus ayant des talents similaires devraient se voir offrir des opportunités similaires et des perspectives à peu près équivalentes de réussite dans la compétition.(46) Les inégalités liées à des facteurs tels que l'âge, le sexe biologique, l'origine ethnique et religieuse, la couleur de peau ou l'orientation sexuelle sont considérées comme arbitraires et non pertinentes. Il s'agit là d'inégalités dans ce que l'on peut appeler des variables de base « stables » que les individus ne peuvent pas contrôler ou influencer de manière significative. Ce sont des questions de chance qu'elle soit bonne ou mauvaise.

Dans le contexte d'une compétition sportive, l'objectif est clair : mesurer, comparer et classer les concurrents en fonction de performances athlétiques définies par les règles. Les inégalités en matière de force, de vitesse et d'endurance, ainsi qu'en matière de compétences techniques et tactiques sont « dynamiques » dans le sens où elles peuvent être développées et cultivées par le travail et l'effort de l'athlète. Les inégalités « dynamiques » sont considérées comme pertinentes. Les inégalités « stables » liées à l'âge chronologique, au sexe, à la taille et aux handicaps sont quant à elles, considérées comme non pertinentes. Les inégalités « stables » n'ont que peu ou pas d'impact (en théorie) dans la société et la vie de tous les jours. Dans de nombreux sports, pourtant, des inégalités « stables » entre les athlètes, par exemple en ce qui concerne le sexe biologique et la taille, ont un impact parfois considérable. Il est impossible de les éliminer en les ignorant, et l'option opérationnelle est la classification. Ici aussi, la *juste* égalité des chances est la norme de référence.(43)

La juste égalité des chances ne concerne pas seulement les systèmes de classification mais elle est aussi suivie dans la mise en place du sport de nombreuses manières et constitue un élément central de la structure normative du sport. Un exemple évident est l'exigence de conditions extérieures égales. Dans les courses à pied, tout le monde court la même distance sur la même surface et est chronométré avec la même technologie. Dans les sports d'équipes, les équipes changent de cotés entre les périodes de jeu afin d'égaliser les inégalités potentielles en termes de surface, de lumière, d'influence des spectateurs et des conditions climatiques. Un deuxième domaine concerne l'équipement et la technologie du sport. Sans

une normalisation raisonnablement stricte, un concours de lancer de javelot sans masses normalisé n'aurait guère de sens. Un troisième domaine d'application et qui est le sujet de cette thèse concerne les inégalités individuelles entre les athlètes, telles que les inégalités entre les sexes biologiques.

On peut se poser la question de savoir pourquoi on suit la norme de la juste égalité des chances et qu'elles peuvent être la logique ou les valeurs fondamentales qui constituent cette norme ? La recherche de compétitions équilibrées et de résultats ouverts constitue une incitation à la classification. (47)

Une raison se trouve dans les valeurs idéales du sport. Le sport est axé sur la performance de manière méritocratique. Les inégalités dans les capacités biomotrices et les compétences techniques et tactiques sont le résultat de l'entraînement intensif, des efforts, de l'ambition et de la résistance des athlètes. En effet, selon Pierre de Coubertin et les valeurs de l'olympisme, le sport offre « un mode de vie fondé sur la joie de l'effort ». (48) Les jeux sportifs sont un reflet de la société dans lesquelles ils ont pris forme à savoir l'individualisme, la valeur du travail et la croyance en des progrès et des performances quantifiables.

Les explications historiques et socioculturelles ne constituent toutefois pas une justification morale. Des systèmes de classification sains constituent un terrain de jeu équitable dans lequel les performances peuvent être considérées comme des expressions uniques des talents des athlètes et des efforts déployés pour les développer. Cela ne signifie pas que les régimes de classification existants sont adéquats. La classification en fonction de l'âge, de la taille et des capacités ou incapacités de chacun n'est pas une science exacte, mais une question d'égalité imparfaite. Comme l'illustre l'affaire Semenya, la distinction binaire des classes d'hommes et de femmes ne reflète en rien la complexité des caractéristiques sexuelles biologiques. Cependant, il est parfois possible de rendre moins imparfaites ces inégalités par des moyens simples. En effet, en suivant la juste égalité des chances, certains sports pourraient envisager de reconsidérer leur pratique. On peut supposer qu'il ne devrait pas y avoir de classification par sexe pour les épreuves de tir par exemple où le sexe biologique n'a pas

d'incidence significative et systématique. Tout au pire, on ne perdrait rien à essayer une, ou plusieurs compétitions mixtes et voir les résultats que l'on obtient.

Ce n'est bien évidemment pas facile de discuter de tels changements. Les systèmes sportifs ont tendance à être conservateurs, en particulier lorsqu'il s'agit de modifier les règles fondamentales. D'autant plus sur certains sports où toute une économie s'est créée autour et où parfois des enjeux politiques viennent se mêler. Cependant, il arrive parfois que l'équité et la justice soient remises en question de manière fondamentale et que de nouvelles règles soient inévitables comme c'est le cas de Caster Semenya et des réglementations de l'IAAF.

2.5 Une vision éthique de l'affaire Semenya

Une bonne application de la juste égalité des chances dépend de preuves factuelles. Est-ce que l'état des athlètes à haut potentiel hyperandrogénique donc présentant des TDS est un fait sur lequel elles exercent peu ou pas de contrôle et d'influence ? Comme il s'agit de conditions « naturelles », innées, la réponse est dans l'affirmative. La question factuelle supplémentaire est de savoir si un tel hyperandrogenisme exerce un impact significatif sur les performances. Les niveaux de testostérone spécifiés, comparés à la moyenne statistique des femmes, sont-ils tels que les athlètes du groupe défini bénéficient d'un avantage injuste ?

Les avis diffèrent, mais les preuves soumises par l'IAAF (26) ont été jugées suffisantes par le TAS pour réintroduire la réglementation. En effet, les juges ont décrit la T endogène comme le principal moteur de la différence de performance sportive entre les hommes et les femmes. Le seuil de T de 5 nmol/L à l'époque proposé par l'IAAF a lui aussi été accepté de la part des experts.(15) Par conséquent, conformément à la juste égalité des chances et à l'objectif de l'IAAF de protéger l'intégrité de la catégorie féminine, le TAS a statué en faveur de la réglementation sur les TDS.

Même si les preuves fournies par l'IAAF sont recevables, cette décision a fait l'objet de critiques. L'une d'elles fait référence aux niveaux de T qui ne sont qu'un élément au sein d'un

système neuroendocrinien complexe et l'autre que cette réglementation constitue une violation de la vie privée et des droits de l'Homme.

Il y a deux façons de faire face à la première critique. Premièrement, on en revient à la distinction entre les caractéristiques génétiques *stables* et les résultats *dynamiques* causés par le développement de prédispositions génétiques grâce à l'entraînement et à des efforts soutenus. Les niveaux élevés de T chez l'athlète relevant du règlement sur les TDS sont des caractéristiques *stables*. S'ils ont un impact significatif et systématique sur les performances, des taux élevés peuvent justifier une classification et donc une suspension. Le sport n'est ni une pratique purement égalitaire fondée sur la chance, ni une pratique purement méritocratique, mais plutôt un test de la capacité des individus à faire face aux prédispositions génétiques *dynamiques* qui leur sont données dans la vie et à les développer.

La deuxième façon d'y répondre est liée au fait que la classification n'est plus basée seulement sur des variables endocrinologiques. Les catégories telles que « femmes » et « hommes » sont larges et englobent une série de caractéristiques physiologiques ainsi que des inégalités en matière de socialisation et d'identité de genre. Le problème des athlètes à haut potentiel hyperandrogénique présentant un TDS est que ces athlètes sont nées et ont grandi avec des prédispositions liées à des niveaux élevés de T, qui ont fait partie intégrante de leur développement.

Par rapport aux compétitrices qui se situent dans la fourchette moyenne de T, elles ont eu au cours de leur adolescence et de leur carrière la possibilité d'être plus rapides, plus fortes et plus endurantes. Par exemple, la distribution des fibres musculaires à contraction rapide et lente, l'adaptabilité du système cardiovasculaire, les niveaux élevés de T agissent de manière systémique et définissent leur identité en tant que personnes.⁽⁴³⁾ L'argument en faveur de la non-qualification dans la catégorie des athlètes féminines présentant un TDS est cohérent avec l'argument d'une catégorie d'athlètes masculins et d'une catégorie d'athlètes féminines.

La deuxième ligne de critique considère les règlements sur les TDS comme une discrimination injustifiable en termes d'atteinte à la dignité et à la vie privée des athlètes

concernés, et comme une violation des droits. S'ils veulent concourir, les athlètes doivent abaisser leur taux de T en dessous de 2,5 nmol/L à l'aide d'un traitement. Selon cet argument, il s'agit d'une dégradation des personnes qui s'identifient et vivent comme des femmes et qui ont le droit de voir leur sexe légal et leur identité respectés. De plus, il y a également une réaction de la part de la communauté médicale sur cette réglementation car avec le temps, les thérapies de réduction de la testotéronémie peuvent nuire aux athlètes, tant sur le plan physique que psychologique.(49) D'ailleurs, l'association médicale mondiale (WMA) recommande vivement aux médecins de ne participer à aucun traitement visant à réduire les niveaux de T endogène si la condition de la personne n'est pas considérée comme pathologique.(50)

La réponse de l'IAAF, acceptée par le TAS, est qu'il ne faut pas seulement prendre en compte les droits des athlètes souffrant de TDS, mais aussi ceux des femmes dont la testotéronémie sont statistiquement normaux. Ces derniers ont droit à concourir dans des conditions équitables. L'IAAF fait référence à son obligation de protéger l'intégrité du sport féminin. Comme le souligne TAS, l'affaire Semenya est un dilemme typique de droits. Le droit de Semenya de concourir en tant que coureuse l'emporte-t-il sur le droit des femmes non hyperandrogéniques de pouvoir concourir dans le cadre de la juste égalité des chances ?

Un dilemme est par définition un choix difficile. Il n'existe pas de solution idéale en soit. Semenya remet en question les normes fondamentales d'équité dans le sport. Après avoir examiné les arguments du TAS, et la raison d'être des systèmes de classification dans le sport, le règlement de l'IAAF semble être l'approche la moins mauvaise possible.

2.6 Existe-t-il d'autres solutions ?

Il y a-t-il un ou des moyens de résoudre ce dilemme de la classification sans recourir à des mesures aussi draconiennes que l'obligation de subir la prise de traitement et donc une sorte de « dopage inversé » ?

Les athlètes concernés peuvent participer à des épreuves qui ne sont pas définies comme internationales, à la catégorie hommes, ou à des classifications intersexes ou similaires qui pourraient être proposés. Cependant, toutes ces options violent la vie privée des individus car elles impliquent l'identification des athlètes participants comme ayant une variation intersexuelle. Dans de nombreux contextes sociaux et culturels, la stigmatisation et la discrimination peuvent s'en suivre.

D'autres options ont été proposées. Une meilleure compréhension des mécanismes de la performance athlétique pourrait permettre de développer des algorithmes qui évaluent plus précisément l'impact d'une hyperandrogénie sur les performances que ne peut le faire une testostéronémie isolée et qui ouvre la voie à une classification plus fine. Cela ne résout cependant pas le problème de la protection de la vie privée. Une alternative pourrait être une sorte de système de handicap externe basé sur un algorithme, par exemple avec des ajouts dans le temps ou par des modifications de la piste. L'option du handicap semble toutefois encore plus vulnérable aux problèmes de protection de la vie privée. Les athlètes ne seraient pas seulement classés dans une certaine fourchette de T, mais identifiés par leurs niveaux individuels de T.(43)

Une troisième option, et peut être la plus viable, consisterait à revoir la classification binaire des sexes dans son ensemble. Mais ceci serait difficile voir quasi impossible à réaliser dans les sports où la différence physique se fait ressentir comme c'est le cas pour l'athlétisme. Les modèles sportifs futurs pourraient davantage mettre l'accent sur les compétences techniques et tactiques, ainsi que sur les valeurs expressives et esthétiques pour lesquelles la classification par sexe n'a pas de justification solide. Parmi les exemples actuels, on peut citer les sports en interaction créative avec la nature telle que l'escalade et les sports de tir.

Chapitre 5 : Médicaments aux propriétés anti-androgéniques

Les traitements utilisés dans les cas où l'athlète accepte de se soumettre au règlement ne sont pas divulgués et sont soumis au secret médical. L'IAAF se base sur une étude de 2001 des recommandations médicales de l'association américaine des endocrinologues cliniques pour la pratique clinique pour le diagnostic et le traitement de l'hyperandrogénie.(51)

Nous allons donc voir quels sont les traitements proposés, s'ils sont adaptés pour une pratique sportive de haut niveau et leurs effets sur la T car elle doit être abaissée à 2,5nmol/l pendant une durée de au moins 6 mois avant et durant toute la période compétition pour pouvoir participer et également quels peuvent les effets indésirables possibles.

1. Les glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes à des doses physiologiques font partie de la possible prise en charge dans le cadre de l'hyperandrogénie. Les molécules utilisées sont la PREDNISONNE et la DEXAMETHASONE.

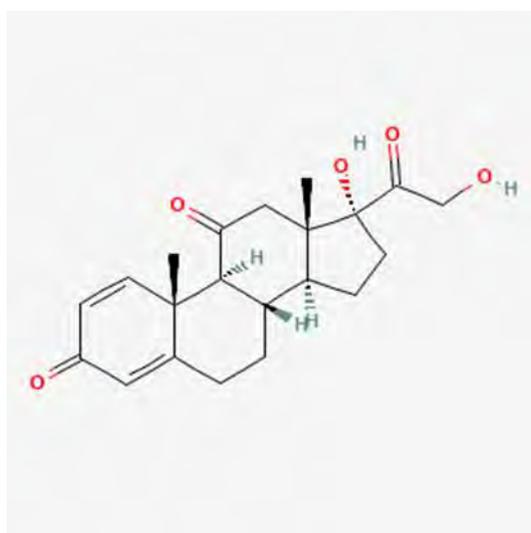


Figure 15 : Structure moléculaire de la prednisonne (52)

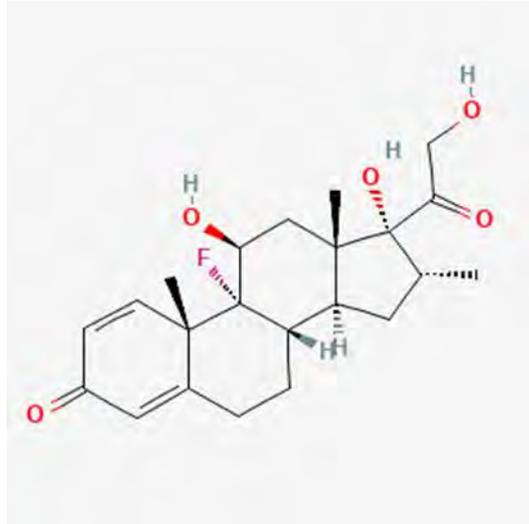


Figure 16 : Structure moléculaire de la dexaméthasone (53)

Les glucocorticoïdes ont une action sur plusieurs métabolismes. L'effet sur ces métabolismes est d'autant plus important que la prise de glucocorticoïdes sera longue.

On va retrouver des effets sur le métabolisme glucidique avec une augmentation de la glycémie dûe à une activation de la néoglucogenèse et de la glycolyse, sur le métabolisme lipidique avec une augmentation de sensibilité aux agents lipolytiques de la part du tissu adipeux, entraînant une redistribution des graisses au niveau du faciès et du tronc. De plus, une augmentation du catabolisme protéique entraîne une diminution de la masse musculaire. (54)

Sur le métabolisme phospho-calcique, la prise de glucocorticoïdes induit une diminution d'absorption de calcium et une augmentation de de la résorption osseuse ce qui peut entraîner à terme de l'ostéoporose et une diminution de croissance lors de prise chez l'enfant.

Certains glucocorticoïdes ont une affinité au récepteur minéralocorticoïde ce qui peut entraîner des conséquences sur l'équilibre hydroélectrolytique avec une tendance à une rétention hydrosodée et une augmentation de la pression artérielle. La prednisone a une affinité plus importante que la dexaméthasone pour ce type de récepteur. Les effets anti-

inflammatoires entraînent une diminution des macrophages lors de prise de glucocorticoïdes ainsi qu'une lymphopénie.

Les glucocorticoïdes vont venir se fixer sur un récepteur nucléaire qu'on retrouve dans toutes les cellules qui appartiennent à la famille des récepteurs stéroïdiens. En se liant aux récepteurs, ils vont venir modifier l'expression génique de différentes protéines.

Pour notre contexte, une étude de 2007 a montré que la prise de glucocorticoïdes à des doses faibles entraînait une baisse de la testostérone significative.(55)

		Before (8.00 AM)	Under (8.00 AM)	Before (7.00 PM)	Under (7.00 PM)
Total testosterone (ng/ml)	B	0.63 ± 0.20	0.14 ± 0.07**	0.62 ± 0.19	0.15 ± 0.04**
	MP	0.54 ± 0.17	0.34 ± 0.14*+	0.58 ± 0.09	0.38 ± 0.14*+
Free testosterone (ng/dl)	B	0.90 ± 0.40	0.17 ± 0.07**	0.83 ± 0.36	0.18 ± 0.05**
	MP	0.95 ± 0.44	0.41 ± 0.15*+	0.89 ± 0.36	0.55 ± 0.22*+
Bioavailable testosterone (ng/dl)	B	21.11 ± 9.43	3.95 ± 1.60**	19.46 ± 8.39	4.20 ± 1.31**
	MP	22.29 ± 10.20	9.73 ± 3.28*+	20.92 ± 8.49	12.92 ± 5.06*+
SHBG (nM)	B	34.79 ± 15.57	38.34 ± 12.87	36.71 ± 13.54	38.29 ± 9.74
	MP	27.42 ± 12.58	35.78 ± 11.01	30.25 ± 14.93	30.88 ± 11.58
Cortisol (µg/dl)	B	20.01 ± 6.58	0.69 ± 1.17**	14.29 ± 9.35	0.85 ± 1.89**
	MP	22.00 ± 4.71	1.02 ± 0.54**	11.43 ± 6.56	6.72 ± 4.62+

* $p < 0.05$ and ** $p < 0.01$ between before-under treatment; + $p < 0.05$ between B - MP groups. One-way-ANOVA, Newman-Keuls post hoc comparison.

Figure 17 : Concentrations en T après et avant prise de glucocorticoïdes (55)

Les glucocorticoïdes sont des molécules utilisables pour traiter les symptômes de l'hyperandrogénie à de faible dose même avec tout de même l'apparition possible de désordres métaboliques à long terme ce qui est le cas pour ces pathologies.

Les glucocorticoïdes sont interdits en compétition car ils sont utilisés essentiellement pour augmenter artificiellement les performances en retardant l'apparition de fatigue et en améliorant l'état physique ou psychique du sportif. Par ailleurs, les glucocorticoïdes peuvent être utilisés pour augmenter la volonté de gagner et retarder l'apparition du stress.

De ce fait, les athlètes de haut niveau ne peuvent pas utiliser ces molécules car elles sont interdites par l'agence mondiale anti-dopage (AMA) par voie orale et voie injectable.(56) Cependant il est possible d'obtenir une AUT (autorisation d'usage à des fins thérapeutiques)

pour l'utilisation en compétition de ces molécules en complétant un dossier et en justifiant cette procédure. Sinon, l'usage en dehors de compétitions est possible et il faut une période de sevrage de 3 jours par voie orale avant une compétition.

Il est peu probable que les athlètes hyperandrogènes utilisent ce genre de traitement tant les conditions d'utilisation de celui-ci en compétition sont strictes et les effets indésirables importants ; et ce d'autant qu'il existe des traitements plus adaptés.

2. Inhibiteur de la 5 α réductase

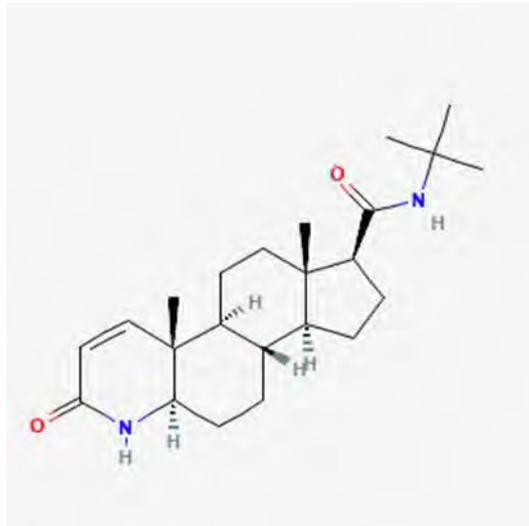


Figure 18 : Structure moléculaire de la finastéride (57)

Le finastéride est un inhibiteur de la 5 α -réductase ; il va bloquer la conversion périphérique de la T en DHT androgénique. Il est utilisé généralement pour l'hypertrophie bénigne de la prostate et pour la perte de cheveux chez l'homme. Il est parfois responsable de baisse de libido et de troubles sexuels chez les patients l'utilisant. Il peut être utilisé dans le traitement de l'hyperandrogénie notamment en réduisant l'hirsutisme que cette pathologie peut induire.

Concernant nos athlètes, il est peu probable que cette molécule soit utilisée car elle a pour effet d'augmenter le taux de testostérone étant donné qu'elle inhibe sa conversion d'après une étude.(58)

De plus, le finastéride a un effet limité, il est uniquement utilisé pour réduire l'hirsutisme ce qui peut être intéressant chez certaines athlètes ayant juste ce symptôme mais sinon il présente peu d'intérêt.

Cependant, le finastéride ne fait pas partie des molécules listées par l'AMA et peut tout à fait être utilisé par des athlètes de haut niveau.

3. Anti androgènes

3.1 Spironolactone

La spironolactone est un des traitements les plus utilisés pour traiter l'hyperandrogénie.

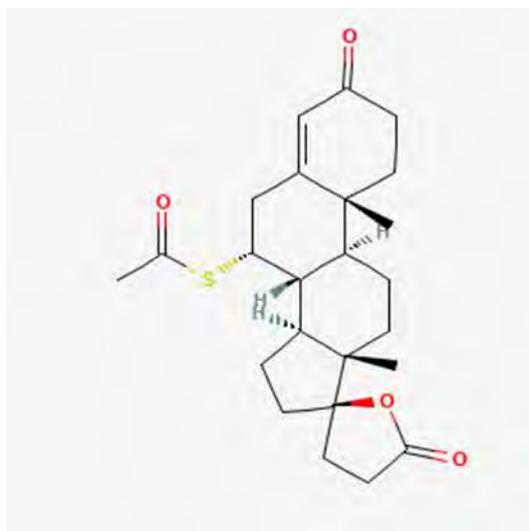


Figure 19 : Structure moléculaire de la spironolactone (59)

La spironolactone est un diurétique anti-aldostérone qui agit au niveau du tube collecteur et à la fin du tube contourné distal. C'est un antagoniste du récepteur de l'aldostérone qui inhibe la transcription du transporteur ENaC (transporteur luminal sensible à

l'amiloride). Cette inhibition permet de diminuer la réabsorption de sodium et d'augmenter la réabsorption de K⁺.(60)

La spironolactone est un antagoniste non spécifique du récepteur minéralocorticoïde et interagit avec d'autres récepteurs aux stéroïdes notamment le récepteur aux androgènes. C'est la raison pour laquelle l'éplérénone n'est pas utilisé car il est spécifique des récepteurs minéralocorticoïdes et il possède des effets anti-androgéniques (indésirables chez l'homme)

L'indication majoritaire de la spironolactone est son utilisation dans le traitement de l'insuffisance cardiaque. Cependant, des effets indésirables comme une gynécomastie, une perte de libido, de l'impuissance chez l'homme et des irrégularités du cycle menstruel de la femme.

En effet, la spironolactone entre en compétition avec la testostérone et la DHT aux niveaux des récepteurs androgènes et agit en tant qu'antagoniste pur lorsque les taux de T et de DHT sont élevés, de plus il dégrade un cofacteur du cytochrome P450 qui est nécessaire dans la synthèse de la T et il augmente les niveaux de SHBG ce qui permet de réduire la fraction de T libre. La spironolactone aurait également un effet sur l'activité de la 5 α -réductase en réduisant son action même si cet effet n'est pas totalement établi.

La biodisponibilité orale de la spironolactone est d'environ 90%, il est lié à 98% aux protéines de liaison. La canrenone, qui est son métabolite primaire a également des propriétés anti-androgéniques et il est lié à 90% aux protéines de liaisons. La spironolactone est principalement métabolisée dans le foie avec une demi-vie de 12,5h. Ses métabolites sont éliminés via les urines et la bile.

Les effets de la spironolactone sont doses dépendants, les schémas classiques pour l'hyperandrogénie sont une dose initiale de 25 ou 50 mg puis une augmentation de posologie pouvant aller jusqu'à 200 mg en une prise par jour. Elle s'utilise en association à des contraceptifs oraux notamment même si d'après le CRAT (centre de référence sur les agents

tératogènes) aucune conséquence particulière n'a été observée sur une cinquantaine de naissances exposées à cette molécule. La prescription de spironolactone est hors AMM pour l'hyperandrogénie.(61)

On va retrouver des effets indésirables surtout à des dosages élevés qui sont une polydipsie, une polyurie, des nausées, de l'asthénie, une intolérance digestive, des troubles du cycle menstruel et des crampes au niveau des membres inférieurs. Cependant, étant donné que les sujets concernés sont souvent jeunes avec pas ou peu d'autres pathologies associées, les cas d'hyperkaliémie sont rares. Elle est efficace sur l'hirsutisme et sur l'acné d'après plusieurs études. (62)

La spironolactone est donc une molécule avec des propriétés anti-androgéniques pouvant être utilisée dans le traitement de l'hyperandrogénie. Cependant, c'est une molécule interdite par l'AMA en dehors et pendant les périodes de compétitions par ses propriétés diurétiques ce qui fait de cette molécule un agent masquant.(56) Cependant, il est possible d'utiliser cette molécule via une AUT si elle est approuvée en l'absence d'autres traitements possibles.

3.2 Cyprotérone

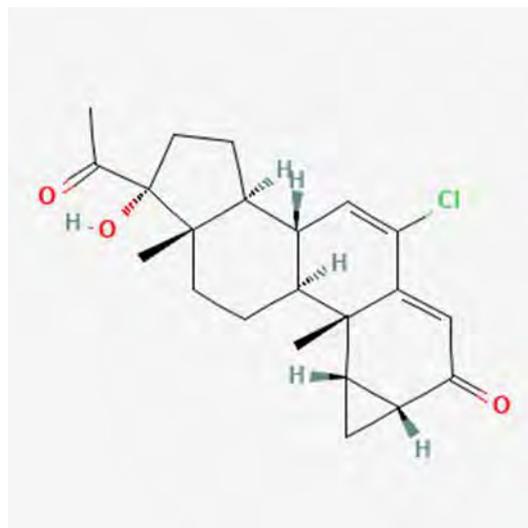


Figure 20 : Structure moléculaire de la cyprotérone (63)

L'acétate de cyprotérone est un progestatif de synthèse anti-androgène et antigonadotrope. C'est un dérivé de la 17- α -hydroxyprogestérone, il possède avant tout une action anti-androgène. Cet effet spécifique anti-androgénique s'exerce par inhibition compétitive de la liaison de la 5- α -dihydrotestostérone à son récepteur cytosolique dans les cellules cibles.(64)

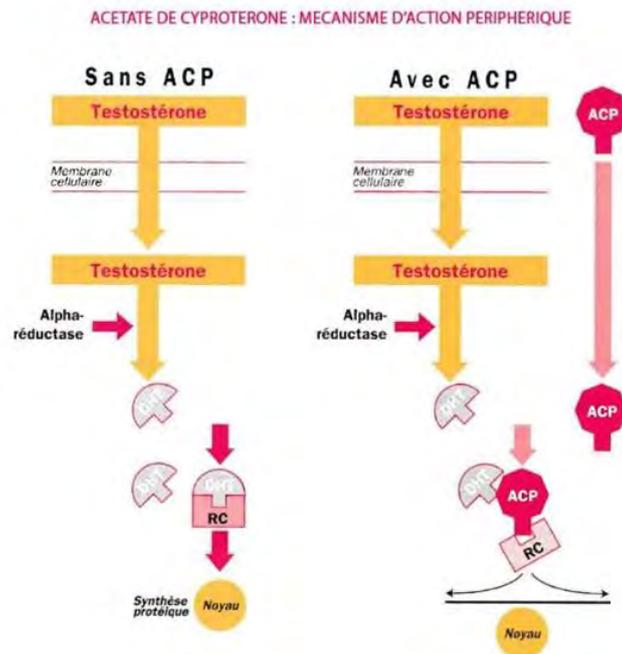


Figure 21 : Mécanisme d'action de la cyprotérone (65)

Chez la femme, l'action progestative s'exerce au niveau des récepteurs mammaires et endométriaux, en particulier par une importante transformation sécrétoire de l'endomètre. Il possède également une action anti-gonadotrope relativement puissante (une dose de 1 mg par jour pendant 21 jours par cycle inhibe l'ovulation). L'acétate de cyprotérone ne possède pas d'action œstrogénique mais un effet antiœstrogène. Il n'a pas d'action nocive sur la fonction du cortex surrénalien.

L'acétate de cyprotérone est utilisé dans la prise en charge de cancers de la prostate, hirsutismes féminins majeurs non tumoraux, réductions des pulsions sexuelles dans les paraphilies. En association à l'éthinylestradiol, l'acétate de cyprotérone est utilisé dans la prise en charge de l'acné chez la femme.

La cyprotérone a l'AMM en Europe pour l'hirsutisme féminin et est utilisé chez la femme. Elle peut être utilisée pour abaisser le taux de T chez les athlètes de haut niveau étant donné que c'est une molécule qui peut faire baisser le taux de T en dessous de 2,5nmol/L.

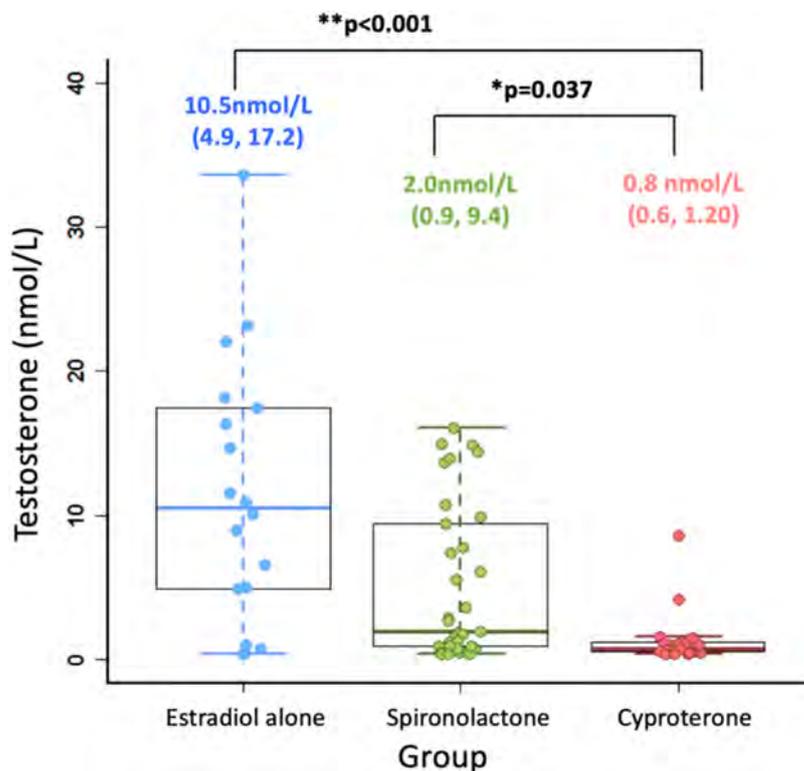


Figure 22 : Concentration de la T en fonction de la prise d'œstradiol, de spironolactone ou de cyprotérone (66)

Ci-dessus, un graphique qui montre l'utilisation de molécules pour l'utilisation chez la transition homme à femme. On veut obtenir une concentration en T dans les normes féminines pour ce genre de transition ce qu'on arrive à avoir avec la cyprotérone et la spironolactone.(66) En effet, l'acétate de cyprotérone est un anti-androgène stéroïdien et fonctionne de deux manières.

Premièrement, il s'agit d'un puissant antagoniste compétitif des récepteurs périphériques des androgènes agissant sur les sites périphériques (c'est-à-dire la peau, les cheveux, la graisse corporelle, les muscles) pour diminuer l'effet de la testostérone d'où son utilisation dans l'hirsutisme chez la femme. Deuxièmement, il active le récepteur de la progestérone qui, semblable au traitement à l'œstradiol, provoque un rétrocontrôle négatif supplémentaire pour supprimer la GnRH et les gonadotrophines à l'hypothalamus et à l'hypophyse respectivement pour réduire la production de testostérone.

La cyprotérone est également responsable de nombreux effets indésirables à savoir de l'aménorrhée secondaire, des spotting, une atrophie de l'endomètre, une prise de poids, une dyspareunie, une baisse de la libido. Depuis 2007, de nombreuses études ont rapporté l'augmentation du risque de développer des méningiomes lors d'un usage prolongé (5 à 30 ans) de hautes doses d'acétate de cyprotérone (25 mg–100 mg journaliers).

En particulier, une étude épidémiologique de large ampleur a permis de mettre en évidence une augmentation très significative du risque de survenue d'un méningiome chez les femmes traitées par ACP (ANDROCUR) pendant de longues périodes à forte dose. Le risque est multiplié par 7 pour l'ensemble des patientes au-delà de 6 mois d'utilisation à une dose de 25 mg/jour ou plus, et par 20 au-delà d'une exposition cumulée de 60 g d'ACP). Toutes les études concordent pour montrer que le risque de méningiome est proportionnel à la dose cumulée (dépendant de la durée de traitement et du dosage quotidien).(67)

Il faut donc une période de réflexion pour les athlètes afin d'utiliser ce traitement. La cyprotérone ne fait pas partie des molécules interdites par l'AMA et peut donc être utilisée en compétition.

3.3 Flutamide

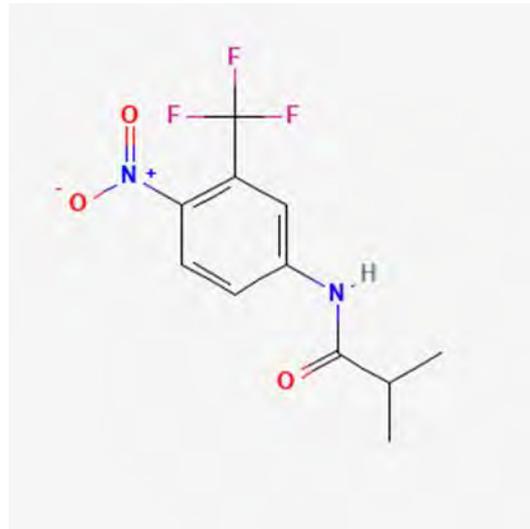


Figure 23 : Structure moléculaire du flutamide (68)

Le flutamide est un anti-androgène non stéroïdien utilisé classiquement dans le traitement du cancer de la prostate. Cependant, ces effets ont également été utilisés pour traiter l'hyperandrogénie. Dans les études animales, le flutamide démontre de puissants effets anti-androgènes. Il exerce son action anti-androgène en inhibant la liaison des androgènes à leurs récepteurs nucléaires dans les tissus cibles.(69)

Plusieurs études regroupant des jeunes femmes atteintes de SOPK ont été réalisées pour étudier l'effet du flutamide sur les symptômes de cette pathologie (hirsutisme, trouble du cycle menstruel, acné). Ces études montrent une amélioration significative sur certains symptômes et montrent notamment une réduction du taux de T. (70)

Le flutamide peut provoquer des nausées, diarrhées, vomissements. Il peut être également responsable de défaillance hépatique souvent très grave. Il entraîne une élévation des transaminases qui est peut-être due à un de ces métabolites par suite d'une métabolisation par le CYP3A4.(71) C'est une molécule qui n'est concernée par aucune interdiction de la part de l'AMA mais qui n'est clairement pas une molécule à utiliser en première intention pour les athlètes hyperandrogènes.

4. Contraceptifs oraux

Les contraceptifs oraux utilisés par les athlètes hyperandrogènes pour abaisser leur testotéronémie sont les pilules oestroprogestatives. Les pilules oestroprogestatives, dites également pilules combinées, contiennent à la fois un estrogène et un progestatif. Elles sont nombreuses et se différencient par :

- Le type et la dose d'estrogène : l'éthinylestradiol est l'estrogène le plus souvent utilisé. Les pilules contiennent 40 microgrammes ou moins d'éthinylestradiol. Elles sont dites minidosées (les pilules plus fortement dosées, dites normodosées, ne sont plus disponibles en France). Quelques pilules, plus récemment commercialisées, contiennent de l'estradiol (un estrogène naturellement présent chez la femme) en remplacement de l'éthinylestradiol.
- Le type de progestatif : ils se répartissent en progestatifs de première génération (il n'y a plus de pilule de ce type encore commercialisé en France), deuxième génération (lévonorgestrel), de troisième génération (désogestrel, gestodène, norgestimate) ou d'autres générations (drospirénone, acétate de chlormadinone, diénogest) parfois dits « de quatrième génération. (72)

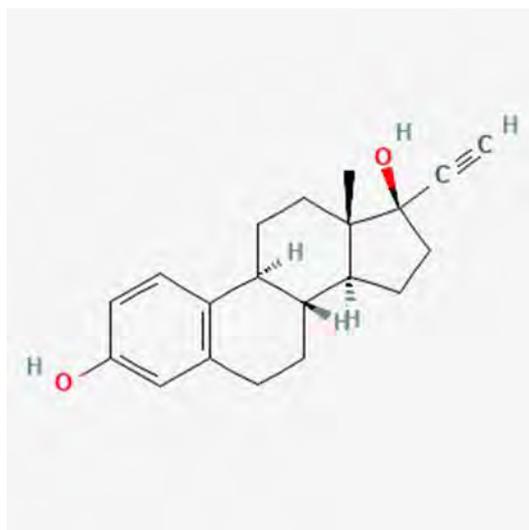


Figure 24 : Structure moléculaire de l'éthinyl œstradiol (73)

Concernant les effets des contraceptifs oraux sur le taux de T, ils diminuent le taux d'androgène parfois jusqu'à 50% dans certaines études sur des femmes aux profils androgéniques normaux c'est-à-dire entre 0,4nmol/L et 2,9nmol/L.(74)

Table 6. Serum concentrations of testosterone (T), free testosterone (FT), free androgen index (FAI), 5 α -dihydrotestosterone (DHT), androstenedione (A), dehydroepiandrosterone-sulphate (DHEA-S), 17 α -hydroxyprogesterone (17OHP); values are given as mean \pm sd

Serum Variable		Control Cycle (n = 100)	Pill Cycle 4 (n = 90)	Pill Cycle 6 (n = 88)
T (nmol/L)	Ci	2.26 (0.85)	1.81 (0.61)	1.70 (0.49)
	Fe	2.43 (0.53)	1.94 (0.44)	1.88 (0.41)
	Ma	2.48 (0.85)	2.05 (0.66)	1.98 (0.63)
	Me	2.50 (1.01)	1.91 (0.58)	1.96 (0.64)

Figure 25 : Changement de la concentration en T avec quatre contraceptifs différents (74)

Il y a trois mécanismes possibles responsables de cette baisse du taux d'androgène, le premier étant la suppression de la synthèse ovarienne d'androgènes.(75) En effet, pour exercer leurs effets contraceptifs, les contraceptifs oraux inhibent les gonadotrophines. Les faibles niveaux en LH entraînent donc une inhibition de la synthèse ovarienne LH dépendante de testostérone par les cellules thécales. La suppression de testostérone a déjà lieu avant la baisse de LH ce qui suggère que les contraceptifs oraux ont peut-être une activité inhibitrice directe sur la synthèse androgénique ovarienne.

Le deuxième mécanisme est l'augmentation de la concentration plasmatique de SHBG. La SHBG est une protéine transporteuse synthétisée dans le foie. Sa formation est stimulée par les œstrogènes et inhibée par les androgènes. L'éthynil estradiol induit une production hépatique de SHBG de manière dose dépendante ce qui entraîne une élévation du taux de SHBG circulant dans le sang. En conséquence, plus de testostérone est liée à ces protéines, résultant une diminution du taux de T libre active. Certains progestatifs comme le levonorgestrel par vont induire une élévation en SHBG moindre, d'autres progestatifs comme l'acétate de cyprotérone ont une activité anti-androgénique et entraîne une augmentation encore plus importante des niveaux de SHBG.

Le troisième mécanisme est la suppression de synthèse surrénale d'androgène. En effet, plusieurs études ont montré que les contraceptifs oraux diminuaient les concentrations

en DHEA et DHEA-S. Le mécanisme n'est pas encore totalement établi mais il y aurait une diminution de libération de l'ACTH et une élévation des niveaux de cortisol durant l'utilisation de contraceptifs oraux. Ceci entraîne une diminution des concentrations en androgènes d'origine surrénale étant donné que l'ACTH est connu pour stimuler la sécrétion surrénale d'androgène.

Les contraceptifs oraux apparaissent comme le traitement de première intention concernant l'hyperandrogénie en utilisation seule si les symptômes sont légers ou en association avec la cyprotérone ou la spironolactone lors de symptômes plus lourds.

Concernant l'utilisation chez les athlètes, les contraceptifs oraux sont bien évidemment autorisés pour toutes les femmes athlètes d'ailleurs et également hyperandrogènes. Cependant, leurs effets pour diminuer la testostéronémie en dessous de 2,5 nmol/L chez des femmes étant dans les normes masculines en dessous 2,5 nmol/L sont très peu probables et il faudrait l'association de ces contraceptifs à l'acétate de cyprotérone ou la spironolactone pour obtenir une baisse de testostérone suffisante.

5. Agoniste GnRH

Les analogues de la GnRH peuvent être utilisés mais sont clairement pas de la première intention. Les agonistes de la GnRH induisent une baisse des gonadotrophines. Ils diminuent la production d'androgènes ovariens et surrénaliens, menant à la baisse de l'hirsutisme. Ils entraînent également une baisse des taux d'œstrogènes. Ceci explique le fait que les agonistes de la GnRH sont habituellement utilisés avec des doses faibles d'œstroprogestatifs pour éliminer les effets de carence en œstrogènes. L'utilisation prolongée des agonistes de la GnRH reste donc limitée du fait du coût, de la voie d'administration, et des effets secondaires liés à l'hypo-œstrogénie qu'ils entraînent qui correspondent à une castration chimique

6. Traitements augmentant la sensibilité à l'insuline (Metformine)

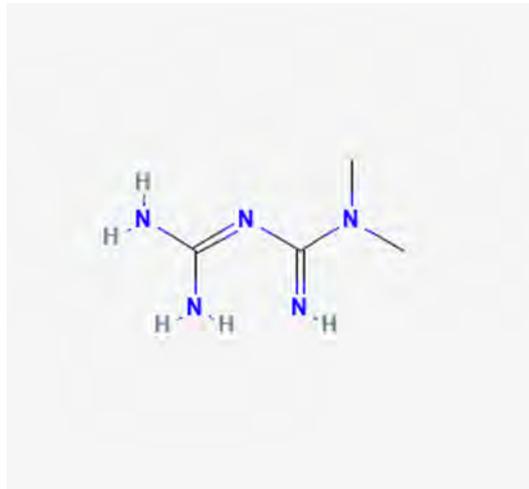


Figure 26 : Structure moléculaire de la metformine (76)

La metformine est un biguanide ayant des propriétés permettant de potentialiser les effets de l'insuline. Dans certaines pathologies entraînant une hyperandrogénie on peut également observer une insulino-résistance. L'hyperinsulinémie aggrave les dysfonctions hormonales et ovariennes en induisant une production excessive d'androgène et en diminuant la production de la SHBG. L'insulino-résistance touche majoritairement les femmes en surpoids mais peut également toucher les femmes à corpulence normale.(77)

C'est une molécule qui peut être utilisée en compétition. Elle peut être utilisée par les athlètes hyperandrogènes surtout si une insulino-résistance est détectée. Cependant, il est peu probable que son utilisation seule ait une action assez importante sur la diminution du taux de T mais elle peut être utilisée en association.

Conclusion – Ouverture pour la compétition chez les personnes transgenres

En conclusion, la réglementation des athlètes féminines présentant une hyperandrogénie secondaire à un TDS est un sujet sensible qui met en lumière le fait qu'il existe une barrière un peu floue entre homme et femme avec l'existence de personnes intersexes. Le fait de soumettre ces personnes à une réglementation peut apparaître discriminatoire et met en avant des problèmes éthiques. Ces réglementations sont en constante évolution et des modifications sont apportées presque chaque année pour essayer de contenter toutes les parties.

De plus, le fait de soumettre ces athlètes en bonne santé à des traitements pendant une longue période ainsi qu'à des possibles effets négatifs sur leur santé mentale et physique reste éthiquement discutable.

Depuis quelques années, des débats sur les athlètes intersexes éclatent, mais également sur les athlètes transgenres qui sont de plus en plus nombreux à pratiquer du sport à haut niveau. Ceci a entraîné de nombreux nouveaux débats éthiques et d'intégration sociale. En effet, le président de l'IAAF Sebastien Coe et le conseil (de World Athletics) ont décidé d'exclure des compétitions féminines internationales les athlètes transgenres qui ont connu une puberté masculine. En effet, pour beaucoup, les preuves que les femmes transgenres ne conservent pas un avantage sur les femmes cisgenres sont insuffisantes. Il faut plus de preuves avant de prendre en considération l'option d'une inclusion dans la catégorie féminine. Aujourd'hui peu d'athlètes transgenre de très haut niveau en athlétisme, d'un niveau international concoure, ce qui laisse le temps de pouvoir étudier la question.

En revanche, aux Etats-Unis, une nageuse transgenre de haut niveau a provoqué des débats importants par ses performances élevées. Dès lors, la fédération a imposé deux critères qui seront examinés par un panel de médecins. Premièrement, il faudra apporter la preuve que le développement physique antérieur de l'athlète, en tant qu'homme, bien qu'atténué par

toute intervention médicale ayant eu lieu lors de la transition, ne donne pas à l'athlète un avantage compétitif par rapport à ses concurrentes féminines cisgenres (personnes s'identifiant à leur sexe biologique de naissance). Les hommes transgenres ont l'autorisation de concourir dans la catégorie masculine s'il le souhaite mais pas féminine. Deuxièmement, la preuve que la concentration de testostérone dans le sérum de l'athlète a été inférieure à 5 nmol/L de façon continue pendant une période d'au moins trente-six mois. Au niveau international, cette limite de niveau de testostérone est exigée sur une période plus courte (un an).

L'arrivée des athlètes transgenres va poser beaucoup de questions auxquelles il faudra répondre avec sûrement une adaptation en fonction des disciplines et de l'impact d'un tel changement du corps pour leurs pratiques en compétition.

Références bibliographiques

1. Histoire de la femme et du mouvement olympique – La médecine du sport [Internet]. [cité 3 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.lamedecinedusport.com/sports/histoire-de-la-femme-du-mouvement-olympique/>
2. Wood RI, Stanton SJ. Testosterone and sport: current perspectives. *Horm Behav.* janv 2012;61(1):147-55.
3. Franke WW, Berendonk B. Hormonal doping and androgenization of athletes: a secret program of the German Democratic Republic government. *Clin Chem.* juill 1997;43(7):1262-79.
4. unfe-67-UNFE_Intersex_Final_FRENCH.pdf [Internet]. [cité 3 sept 2023]. Disponible sur: https://unfe.org/system/unfe-67-UNFE_Intersex_Final_FRENCH.pdf
5. Peigné M, Villers-Capelle A, Robin G, Dewailly D. Hyperandrogénie féminine. *La Presse Médicale.* 1 nov 2013;42(11):1487-99.
6. Hoffman J, Kraemer W, Bhasin S, Storer T, Ratamess N, Haff G, et al. Position Stand on Androgen and Human Growth Hormone Use. *Journal of strength and conditioning research / National Strength & Conditioning Association.* 1 sept 2009;23:S1-59.
7. Shea J, Wong PY, Chen Y. Free Testosterone: Clinical Utility and Important Analytical Aspects of Measurement. *Advances in clinical chemistry.* 1 mai 2014;63:59-84.
8. Les anti-androgènes [Internet]. [cité 5 nov 2023]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/les-anti-androgenes>
9. Le contrôle hormonal de la différenciation du sexe [Internet]. [cité 3 sept 2023]. Disponible sur: <http://acces.ens-lyon.fr/biotic/procreat/determin/html/conthorm.htm>
10. IV - La différenciation hormonale de l'appareil génital [Partie 2 : Corps humain et Santé] [Internet]. [cité 3 sept 2023]. Disponible sur: https://ressources.unisciel.fr/DAEU/biologie/P2/co/P2_chap3_c4.html
11. Smith T, Batur P. Prescribing testosterone and DHEA: The role of androgens in women. *Cleve Clin J Med.* 1 janv 2021;88(1):35-43.
12. Pike CJ, Carroll JC, Rosario ER, Barron A. Protective actions of sex steroid hormones in Alzheimer's disease. *Front Neuroendocrinol.* juill 2009;30(2):239-58.
13. van Hemmen J, Veltman DJ, Hoekzema E, Cohen-Kettenis PT, Dessens AB, Bakker J. Neural Activation During Mental Rotation in Complete Androgen Insensitivity Syndrome: The Influence of Sex Hormones and Sex Chromosomes. *Cereb Cortex.* mars 2016;26(3):1036-45.
14. Nguyen TV, McCracken JT, Albaugh MD, Botteron KN, Hudziak JJ, Ducharme S. A Testosterone-Related Structural Brain Phenotype Predicts Aggressive Behavior From Childhood to Adulthood. *Psychoneuroendocrinology.* janv 2016;63:109-18.
15. Handelsman DJ, Hirschberg AL, Bermon S. Circulating Testosterone as the Hormonal Basis of Sex Differences in Athletic Performance. *Endocrine Reviews.* 1 oct 2018;39(5):803-29.

16. Torre A, Fernandez H. Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. sept 2007;36(5):423-46.
17. RESERVES IUTD. Orphanet: Différence du développement sexuel 46,XY par déficit en 5 alpha réductase de type 2 [Internet]. [cité 3 sept 2023]. Disponible sur: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=324&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=deficit-en-5-alpha-reductase-de-type-2&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Difference-du-developpement-sexuel-46-XY-par-deficit-en-5-alpha-reductase-de-type-2&title=Diff%20E9rence%20du%20d%20E9veloppement%20sexuel%2046,XY%20par%20d%20E9ficit%20en%205-alpha-r%20E9ductase%20de%20type%202&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=324&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=deficit-en-5-alpha-reductase-de-type-2&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Difference-du-developpement-sexuel-46-XY-par-deficit-en-5-alpha-reductase-de-type-2&title=Diff%20E9rence%20du%20d%20E9veloppement%20sexuel%2046,XY%20par%20d%20E9ficit%20en%205-alpha-r%20E9ductase%20de%20type%202&search=Disease_Search_Simple)
18. Tostain J, Rossi D, Martin PM. [Physiology of androgens in adult men]. *Prog Urol*. nov 2004;14(5):639-60.
19. RESERVES IUTD. Orphanet: Syndrome d'insensibilité partielle aux androgènes [Internet]. [cité 3 sept 2023]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=90797
20. Co.KG BTG&. Berthold Technologies GmbH & Co.KG. [cité 3 sept 2023]. TESTS DE GÈNES RAPPORTEURS. Disponible sur: <https://www.berthold.com/fr-fr/bio-analyses/base-de-connaissances/glossaire/tests-de-genes-rapporteurs/>
21. RESERVES IUTD. Orphanet: Différence du développement sexuel 46,XY par déficit en 17 bêta hydroxystéroïde déshydrogénase 3 [Internet]. [cité 3 sept 2023]. Disponible sur: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=203&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Deficit-en-17-beta-hydroxysteroide-deshydrogenase-type-3&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Difference-du-developpement-sexuel-46-XY-par-deficit-en-17-beta-hydroxysteroide-deshydrogenase-3&title=Diff%20E9rence%20du%20d%20E9veloppement%20sexuel%2046,XY%20par%20d%20E9ficit%20en%2017-b%20E9ta-hydroxyst%20E9ro%20E9shydrog%20E9nase%203&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=203&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Deficit-en-17-beta-hydroxysteroide-deshydrogenase-type-3&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Difference-du-developpement-sexuel-46-XY-par-deficit-en-17-beta-hydroxysteroide-deshydrogenase-3&title=Diff%20E9rence%20du%20d%20E9veloppement%20sexuel%2046,XY%20par%20d%20E9ficit%20en%2017-b%20E9ta-hydroxyst%20E9ro%20E9shydrog%20E9nase%203&search=Disease_Search_Simple)
22. Hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) | Fiche santé HCL [Internet]. [cité 3 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.chu-lyon.fr/hyperplasie-congenitale-des-surrenales>
23. RESERVES IUTD. Orphanet: Différence ovotesticulaire du développement sexuel 46,XX [Internet]. [cité 3 sept 2023]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=2138
24. Mokgadi Caster Semenya | South African History Online [Internet]. [cité 15 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.sahistory.org.za/people/mokgadi-caster-semenya>
25. CAS_Award_-_redacted_-_Semenya_ASA_IAAF.pdf [Internet]. [cité 15 sept 2023]. Disponible sur: https://www.tas-cas.org/fileadmin/user_upload/CAS_Award_-_redacted_-_Semenya_ASA_IAAF.pdf
26. Bermon S, Garnier PY. Serum androgen levels and their relation to performance in track and field: mass spectrometry results from 2127 observations in male and female elite athletes. *Br J Sports Med*. sept 2017;51(17):1309-14.

27. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* janv 2004;19(1):41-7.
28. Al Kindi MK, Al Essry FS, Al Essry FS, Mula-Abed WAS. Validity of serum testosterone, free androgen index, and calculated free testosterone in women with suspected hyperandrogenism. *Oman Med J.* nov 2012;27(6):471-4.
29. Berman S, Garnier PY, Hirschberg AL, Robinson N, Giraud S, Nicoli R, et al. Serum androgen levels in elite female athletes. *J Clin Endocrinol Metab.* nov 2014;99(11):4328-35.
30. Oller Moreno S, Cominetti O, Núñez Galindo A, Irincheeva I, Corthésy J, Astrup A, et al. The differential plasma proteome of obese and overweight individuals undergoing a nutritional weight loss and maintenance intervention. *Proteomics Clin Appl.* janv 2018;12(1).
31. Duffield R, Dawson B, Goodman C. Energy system contribution to 400-metre and 800-metre track running. *J Sports Sci.* mars 2005;23(3):299-307.
32. Eklund E, Berglund B, Labrie F, Carlström K, Ekström L, Hirschberg AL. Serum androgen profile and physical performance in women Olympic athletes. *Br J Sports Med.* 1 sept 2017;51(17):1301-8.
33. Sönksen PH, Bavington LD, Boehning T, Cowan D, Guha N, Holt R, et al. Hyperandrogenism controversy in elite women's sport: an examination and critique of recent evidence. *Br J Sports Med.* déc 2018;52(23):1481-2.
34. Ferguson-Smith MA, Bavington LD. Natural selection for genetic variants in sport: the role of Y chromosome genes in elite female athletes with 46,XY DSD. *Sports Med.* déc 2014;44(12):1629-34.
35. Rickenlund A, Carlström K, Ekblom B, Brismar TB, von Schoultz B, Hirschberg AL. Hyperandrogenicity is an alternative mechanism underlying oligomenorrhea or amenorrhea in female athletes and may improve physical performance. *Fertil Steril.* avr 2003;79(4):947-55.
36. Hagmar M, Berglund B, Brismar K, Hirschberg AL. Hyperandrogenism may explain reproductive dysfunction in olympic athletes. *Med Sci Sports Exerc.* juin 2009;41(6):1241-8.
37. Karkazis K, Jordan-Young R, Davis G, Camporesi S. Out of Bounds? A Critique of the New Policies on Hyperandrogenism in Elite Female Athletes. *Am J Bioeth.* 2012;12(7):3-16.
38. Sonksen P, Ferguson-Smith MA, Bavington LD, Holt RIG, Cowan DA, Catlin DH, et al. Medical and Ethical Concerns Regarding Women With Hyperandrogenism and Elite Sport. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* mars 2015;100(3):825-7.
39. Genel M, Simpson JL, De La Chapelle A. The Olympic Games and Athletic Sex Assignment. *JAMA.* 4 oct 2016;316(13):1359.
40. Davis P, Edwards L. The new IOC and IAAF policies on female eligibility: old Emperor, new clothes? *Sport, Ethics and Philosophy.* 2 janv 2014;8(1):44-56.
41. Camporesi S. Ethics of Regulating Competition for Women with Hyperandrogenism. *Clinics in Sports Medicine.* avr 2016;35(2):293-301.

42. Ospina Betancurt J, Zakyntinaki MS, Martinez-Patiño MJ, Cordente Martinez C. Hyperandrogenic athletes: performance differences in elite-standard 200m and 800m finals. *J Sports Sci.* nov 2018;36(21):2464-71.
43. Loland S. Caster Semenya, athlete classification, and fair equality of opportunity in sport. *Journal of Medical Ethics.* 1 sept 2020;46(9):584-90.
44. Tweedy SM, Vanlandewijck YC. International Paralympic Committee position stand--background and scientific principles of classification in Paralympic sport. *Br J Sports Med.* avr 2011;45(4):259-69.
45. Arneson R. Equality of Opportunity. In: Zalta EN, Nodelman U, éditeurs. *The Stanford Encyclopedia of Philosophy* [Internet]. Summer 2015. Metaphysics Research Lab, Stanford University; 2015 [cité 8 sept 2023]. Disponible sur: <https://plato.stanford.edu/archives/sum2015/entries/equal-opportunity/>
46. Rawls J. *A theory of justice*. Rev. ed. Cambridge, Mass: Belknap Press of Harvard University Press; 1999. 538 p.
47. Frey JH. Social Risk and the Meaning of Sport. *Sociology of Sport Journal.* juin 1991;8(2):136-45.
48. 2015-Olympic-Charter.pdf [Internet]. [cité 14 sept 2023]. Disponible sur: https://stillmed.olympic.org/media/Document%20Library/OlympicOrg/Olympic-Studies-Centre/List-of-Resources/Official-Publications/Olympic-Charters/2015-Olympic-Charter.pdf#_ga=2.217343446.1902901254.1570551687-285292836.1570551687
49. Jordan-Young RM, Sönksen PH, Karkazis K. Sex, health, and athletes. *BMJ.* 28 avr 2014;348:g2926.
50. WMA - The World Medical Association-WMA urges physicians not to implement IAAF rules on classifying women athletes [Internet]. [cité 15 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.wma.net/news-post/wma-urges-physicians-not-to-implement-iaaf-rules-on-classifying-women-athletes/>
51. Goodman NF, Bledsoe MB, Cobin RH, Futterweit W, Goldzieher JW, Petak SM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for the clinical practice for the diagnosis and treatment of hyperandrogenic disorders. *Endocr Pract.* 2001;7(2):120-34.
52. PubChem. Prednisone [Internet]. [cité 5 nov 2023]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5865>
53. PubChem. Dexamethasone [Internet]. [cité 5 nov 2023]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5743>
54. *Corticoides : Les points essentiels [Internet]. [cité 24 sept 2023]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/corticoides-les-points-essentiels>
55. Rizzo L, Dobrovsky V, Danilowicz K, Kral M, Cross G, Serra HA, et al. Low-dose glucocorticoids in hyperandrogenism. *Medicina (B Aires).* 2007;67(3):247-52.

56. Agence mondiale antidopage [Internet]. 2023 [cité 24 sept 2023]. L'AMA publie la Liste des interdictions 2023. Disponible sur: <https://www.wada-ama.org/fr/nouvelles/lama-publie-la-liste-des-interdictions-2023>
57. PubChem. Finasteride [Internet]. [cité 5 nov 2023]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/57363>
58. Ciotta L, Cianci A, Calogero AE, Palumbo MA, Marletta E, Sciuto A, et al. Clinical and endocrine effects of finasteride, a 5 alpha-reductase inhibitor, in women with idiopathic hirsutism. *Fertil Steril*. août 1995;64(2):299-306.
59. PubChem. Spironolactone [Internet]. [cité 5 nov 2023]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5833>
60. Anti-aldostérone et apparentés [Internet]. [cité 24 sept 2023]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-aldosterone-et-apparentes>
61. Broux E, Dewailly D, Catteau-Jonard S. La spironolactone en relais de l'acétate de cyprotérone dans l'hyperandrogénie féminine. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*. 1 févr 2020;48(2):181-6.
62. Vargas-Mora P, Morgado-Carrasco D. Spironolactone in Dermatology: Uses in Acne, Hidradenitis Suppurativa, Female Pattern Baldness, and Hirsutism. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. oct 2020;111(8):639-49.
63. PubChem. Cyproterone [Internet]. [cité 5 nov 2023]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5284537>
64. VIDAL [Internet]. [cité 24 sept 2023]. Cyprotérone : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/cyproterone-6753.html>
65. Hirsutisme : Traitement - Dr KARA-ZAITRI M.A [Internet]. 2021 [cité 5 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.dr-karazaitri-ma.net/gynecologie/pathologies-gynecologiques/hirsutisme-traitement/>
66. Angus L, Leemaqz S, Ooi O, Cundill P, Silberstein N, Locke P, et al. Cyproterone acetate or spironolactone in lowering testosterone concentrations for transgender individuals receiving oestradiol therapy. *Endocr Connect*. juill 2019;8(7):935-40.
67. Boetto J, Birzu C, Kalamarides M, Peyre M, Sanson M. Les méningiomes : mise au point sur les connaissances actuelles. *La Revue de Médecine Interne*. 1 févr 2022;43(2):98-105.
68. PubChem. Flutamide [Internet]. [cité 5 nov 2023]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3397>
69. Ibáñez L, Potau N, Marcos MV, de Zegher F. Treatment of Hirsutism, Hyperandrogenism, Oligomenorrhea, Dyslipidemia, and Hyperinsulinism in Nonobese, Adolescent Girls: Effect of Flutamide*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 sept 2000;85(9):3251-5.
70. De Leo V, Lanzetta D, D'Antona D, la Marca A, Morgante G. Hormonal effects of flutamide in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. janv 1998;83(1):99-102.

71. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012 [cité 24 sept 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>
72. VIDAL [Internet]. [cité 24 sept 2023]. La contraception orale ou « pilule ». Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/sexualite-contraception/contraception-feminine/contraception-comprimes-pilule.html>
73. PubChem. Ethinyl estradiol [Internet]. [cité 5 nov 2023]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5991>
74. Coenen CM, Thomas CM, Borm GF, Hollanders JM, Rolland R. Changes in androgens during treatment with four low-dose contraceptives. *Contraception*. mars 1996;53(3):171-6.
75. Zimmerman Y, Eijkemans MJC, Coelingh Bennink HJT, Blankenstein MA, Fauser BCJM. The effect of combined oral contraception on testosterone levels in healthy women: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2014;20(1):76-105.
76. PubChem. Metformin [Internet]. [cité 5 nov 2023]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4091>
77. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev*. déc 2012;33(6):981-1030.
78. Règlement régissant l'admissibilité à concourir dans la catégorie féminine (athlètes présentant des différences du développement sexuel) World athletics 31 mars 2023
79. Discrimination subie par une athlète de niveau international n'ayant pas bénéficié de garanties procédurales suffisantes pour contester un règlement du World Athletics. Cour européenne des droits de l'Homme. 11 juillet 2023

Serment de Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères, si j'y manque.

TITLE : HYPERANDROGENISM IN FEMALE ELITE ATHLETES : A DIVISIVE CONDITION

ABSTRACT :

Disorders of sexual development are frequently found in top-level athletes, leading to hyperandrogenism which can alter their appearance, giving them a more masculine morphotype. As a result, hyperandrogenism, with its higher testosterone concentration, gives them a significant advantage over other female athletes in terms of performance. Since 2011, regulations have been in place to oblige hyperandrogenic athletes to reduce their testosterone concentration via hormone treatments if they want to compete. These regulations have been widely criticized. More in-depth studies are needed to show significant differences. Indeed, these regulations appear to discriminate against these athletes and raise numerous ethical issues. In particular, the obligation to undergo treatment on a healthy person can lead to undesirable side effects. However, these regulations are necessary for fairer competition. They are constantly evolving, and changes are made almost every year to make them more legitimate. The emergence of transgender female athletes has also led to much debate, and new regulations are sure to emerge.

RESUME en français

Les troubles du développement sexuel sont fréquemment retrouvés chez les athlètes de haut niveau et entraînent une hyperandrogénie qui peut modifier leur apparence, leur donnant un morphotype plus masculin. De ce fait, l'hyperandrogénie entraîne, de part une concentration en testostérone plus importante, un avantage significatif et de meilleures performances par rapport aux autres athlètes féminines. Depuis 2011, une réglementation est donc mise en place pour obliger ces athlètes hyperandrogènes à diminuer leur concentration en testostérone via des traitements hormonaux si elles veulent concourir. Cette réglementation fait l'objet de nombreuses critiques. C'est alors que des études plus approfondies doivent être effectuées pour montrer des différences significatives. En effet, cette réglementation apparaît comme discriminatoire pour ces athlètes et pose de nombreux problèmes éthiques. Particulièrement l'obligation de suivre un traitement chez une personne saine qui peut entraîner des effets indésirables. Cependant, cette réglementation s'avère nécessaire pour une compétition plus juste. Elle est en constante évolution et des modifications sont apportées presque chaque année pour la rendre plus légitime. L'apparition d'athlètes féminines transgenres entraîne aussi de nombreux débats et de nouvelles réglementations vont sûrement voir le jour.

Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de thèse

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

MOTS-CLES : hyperandrogènes, testostérone, réglementations, traitements, éthique

INTITULE ET ADRESSE D EL'UFR OU DU LABORATOIRE :

Service de pharmacologie clinique et médicale
Faculté de Médecine
37 allées Jules Guesde
31000 Toulouse

Directeur de thèse : Dr Sophie SERONIE-VIVIEN