

Université du Québec
Institut National de la Recherche Scientifique
Institut Armand-Frappier

**ÉTUDE DE L'INFLUENCE DE PRÉCURSEURS DE LA TESTOSTÉRONE
SUR L'EXCRÉTION ET LA SIGNATURE ISOTOPIQUE DE SES
MÉTABOLITES DE PHASE II**

Par
Marc-André Trudel
B. Sc. en chimie

Mémoire présenté pour l'obtention du grade de
Maître ès sciences (M.Sc.)
en sciences expérimentales de la santé

Jury d'évaluation

Examineur externe

Pr Sébastien Sauvé, Ph. D.
Département de chimie
Université de Montréal

Examineur interne

Pr Alain Fournier, Ph. D.
INRS – Institut Armand-Frappier

Directrice de recherche

Pr Christiane Ayotte, Ph. D.
INRS – Institut Armand-Frappier

REMERCIEMENTS

La réalisation de ce mémoire de maîtrise a été possible grâce au soutien de plusieurs personnes. C'est pourquoi je tiens à remercier toute l'équipe du Laboratoire de contrôle du dopage de l'INRS pour leur dynamisme et leurs conseils pendant toutes ces années. Plus particulièrement, je remercie :

Ma directrice de recherche, Pr Christiane Ayotte, pour m'avoir offert ce projet de recherche stimulant, ainsi que pour son encadrement, son aide précieuse et sa confiance.

Alexandre Ouellet, Karine Lalonde, Nicolas LeBerre et Frédéric Séguin, pour leur aide continue et leurs connaissances des appareils CG-C-SMRI.

Alain Charlebois, pour son support informatique et ses connaissances des logiciels et des appareils CG-SM/SM.

Je remercie les professeurs Sébastien Sauvé et Alain Fournier pour le temps qu'ils ont consacré à l'évaluation de ce mémoire.

Je tiens à remercier mes parents et mes amis, qui ont égayé mes journées par leur présence.

Je remercie le Centre canadien pour l'éthique dans le sport (CCES) et l'INRS pour leur contribution financière.

Un remerciement particulier à Marlène, pour ta joie de vivre quotidienne, tes encouragements, ta compréhension et ton support.

RÉSUMÉ

La prise de stéroïdes androgènes anabolisants endogènes à des fins de dopage est une problématique qui est toujours d'actualité malgré les nombreux effets secondaires connus. Pendant plusieurs années, ces stéroïdes, tels que l'androstènedione, la déhydroépiandrostérone (DHEA), la testostérone et la prégnénolone, se retrouvaient facilement dans les suppléments alimentaires en vente libre. Pour détecter la prise de ces substances, les analyses antidopage mettent l'emphase sur la variation du profil stéroïdien des métabolites de phase II glucuroconjugés. Cependant, plusieurs métabolites sont excrétés comme sulfates, en particulier les stéroïdes possédant une fonction hydroxyle en position C-3 β . Nous avons décidé d'analyser par CG-SM/SM ces métabolites de phase II excrétés suite à une prise ponctuelle de ces substances au cours d'étude d'excrétion avec plusieurs volontaires sains. Une différence dans la méthode d'extraction consiste à l'hydrolyse enzymatique des glucuronides comparativement à une hydrolyse chimique des sulfates, afin d'éviter des réactions secondaires indésirables.

Les sondes de détection traditionnelles consistent en une variation anormale du profil stéroïdien d'un individu dans le temps, nommé le Passeport biologique de l'athlète, ainsi qu'un rapport de concentrations de la testostérone sur l'épitéstostérone (T/E). Les analyses ont permis de découvrir un autre rapport intéressant, celui de la 3 α ,17 β -dihydroxy-5 β -androstane sur l'épitéstostérone (5 β -adiol/E) de la fraction glucuronide. Celui-ci n'est pas spécifique à la prise d'un stéroïde particulier, mais permet la détection d'un profil anormal. L'utilisation d'androstènedione a mené à l'excrétion de métabolites spécifiques, soit la 2 α -hydroxyandrost-4-ène-3,17-dione, la 6 α -hydroxyandrost-4-ène-3,17-dione, la 3 α ,6 β -dihydroxy-5 α -androstan-17-one et la 3 β ,6 β -dihydroxy-5 α -androstan-17-one. Dans le cas d'une prise de DHEA, un rapport de concentrations de métabolites sulfoconjugés semble spécifique et permettrait la confirmation d'une utilisation, comme suggéré par le rapport de la 3 β ,7 β -dihydroxyandrost-5-èn-17-one sur la 3 α ,16 α -dihydroxy-5 α -androstan-17-one (7 β OH-DHEA/16 α OH-A). Dans le cas d'une prise de prégnénolone, seules les concentrations excrétées de prégnandiol sont augmentées.

Afin de confirmer l'origine exogène ou endogène des stéroïdes suivant la détection d'un profil stéroïdien anormal, il est nécessaire d'évaluer leur signature isotopique du carbone, qui consiste en un rapport des isotopes ^{13}C et ^{12}C ($\delta^{13}\text{C}$) du métabolite comparé à celui d'un stéroïde de référence endogène, tel le prégnandiol. La méthode d'analyse par CG-C-SMRI est sensible et nécessite la purification des extraits urinaires pour éviter un fractionnement isotopique. Cette purification est effectuée au moyen d'une séparation par chromatographie liquide et est utilisée couramment pour les métabolites de la fraction glucuronide. Par contre, la présence de nouveaux métabolites dans la fraction sulfate en concentrations variables a empêché l'utilisation de la méthode de purification traditionnelle. Il a donc été nécessaire de développer une méthode de séparation par chromatographie liquide à deux dimensions afin de recueillir les différents métabolites en des fractions distinctes.

Les valeurs $\delta^{13}\text{C}$ mesurées suivant la prise de stéroïdes montrent un appauvrissement, confirmant une origine exogène, pour la majorité des métabolites, en particulier pour ceux apparaissant à la suite dans la chaîne biosynthétique, tels que la 3 α ,17 β -dihydroxy-5 α -androstane, la 3 α ,17 β -dihydroxy-5 β -androstane, l'androstérone et l'étiocolanone. Ceux-ci montrent des valeurs synthétiques pendant plusieurs dizaines d'heures, variant selon l'individu, en particulier pour les métabolites réduits en 5 β , qui offrent un potentiel diagnostique plus intéressant que leurs isomères réduits en 5 α . Dans le cas d'une prise de prégnénolone, le seul métabolite appauvri est la référence, le prégnandiol, confirmant l'aspect masquant de la

prégnénone. Il est alors nécessaire d'évaluer une deuxième référence, la 3 α -hydroxy-5 α -androst-16-ène, qui reste stable peu importe les stéroïdes androgènes anabolisants utilisés.

Les résultats montrent peu de différence entre les métabolites des fractions glucuronide et sulfate. Ces derniers pourraient être utiles dans certains cas à des fins de confirmation seulement, car leur analyse est laborieuse contrairement à leurs homologues glucuronides. En particulier au niveau des analyses CG-C-SMRI, les signatures isotopiques du carbone obtenues sont très similaires et ces résultats supplémentaires deviennent alors redondants.

ABSTRACT

The intake of endogenous anabolic androgenic steroids for doping purposes is an issue that is still relevant despite the many known side effects. For many years, these steroids, such as androstenedione, dehydroepiandrosterone (DHEA), testosterone and pregnenolone, easily found themselves in over-the-counter food supplements. To detect these substances, anti-doping analysis put the emphasis on the variation of phase II glucuronide metabolites from the steroid profile. However, several metabolites are excreted as sulfate, in particular steroids having a hydroxyl function at C-3 β . We decided to analyze by GC-MS/MS these phase II metabolites excreted after an intake of these substances during an excretion study with several healthy volunteers. A difference in the method of extraction consists in the enzymatic hydrolysis of glucuronides compared to chemical hydrolysis of sulfates, in order to avoid undesirable side reactions.

Traditional detection sensors consist of an abnormal variation of the steroid profile of an individual over time, named the athlete biological passport, and a concentration ratio of testosterone to epitestosterone (T/E). Our results show another interesting ratio, the 5 β -androstane-3 α ,17 β -diol on epitestosterone (5 β -adiol/E) of the glucuronide fraction. That is not specific to the outlet of a particular steroid but allows the detection of an abnormal profile. The use of androstenedione led to the excretion of specific metabolites, the androst-4-ene-2 α -ol-3,17-dione, androst-4-ene-6 α -ol-3,17-dione, 5 α -androstan-3 α ,6 β -diol-17-one and 5 α -androstan-3 β ,6 β -diol-17-one. In the case of an intake of DHEA, a ratio of concentrations of sulfate metabolites appears to be specific and allows the confirmation of use, as suggested by the ratio of the androst-5-ene-3 β ,7 β -diol-17-one on the 5 α -androstan-3 α ,16 α -diol-17-one (7 β OH-DHEA/16 α OH-A). In the case of an intake of pregnenolone, only concentrations of pregnanediol are increased.

To confirm the exogenous or endogenous origin of steroids following the detection of an abnormal steroid profile, it is necessary to assess their carbon isotope signature, which is a ratio of ^{13}C and ^{12}C isotopes ($\delta^{13}\text{C}$) compared to that of an endogenous reference steroid, such as pregnanediol. The method of analysis by GC-C-IRMS is sensitive and requires purification of urinary extracts to avoid isotopic fractionation. This purification is carried out with a separation by liquid chromatography and is commonly used for metabolites of the glucuronide fraction. However, the presence of new metabolites in the sulfate fraction in highly variable concentrations prevented the use of the traditional purification method. Therefore, it was necessary to develop a separation method using two-dimensional liquid chromatography, in order to collect the different metabolites in separate fractions.

The $\delta^{13}\text{C}$ values measured after the intake of steroids show depletion, confirming an exogenous origin for the majority of metabolites, particularly those appearing afterwards in the biosynthetic chain, such as 5 α -androstane-3 α ,17 β -diol, 5 β -androstane-3 α ,17 β -diol, androsterone and etiocholanolone. These show synthetic values for several hours, which vary according to the individual, especially for metabolites reduced in 5 β , a condition that offers an interesting diagnosis potential over their 5 α reduced isomers. In the case of the intake of pregnenolone, the

only depleted metabolite is the reference pregnanediol, confirming the masking potential of pregnenolone. Therefore, it is necessary to assess a second reference, the 5 α -androst-16-ene-3 α -ol, which remains stable regardless of any anabolic androgenic steroid used.

The results show little difference between metabolites from the glucuronide and sulfate fractions. The latter could be useful in certain cases for confirmatory purpose only, because their analysis is laborious unlike the glucuronides. Especially with the GC-C-IRMS analysis, the isotopic signatures obtained are very similar and these additional results then become redundant.

TABLE DES MATIERES

Remerciements	iii
Résumé.....	v
Abstract.....	viii
Liste des figures	xiii
Liste des tableaux	xviii
Liste des abréviations.....	xxvii
Chapitre 1 : Introduction	1
Chapitre 2 : Revue de la littérature	5
2.1 Historique du dopage et des méthodes d'analyse	5
2.2 Structure, nomenclature et effets des stéroïdes	9
2.2.1 Stéroïdes androgènes anabolisants	9
2.2.2 Effets androgènes	10
2.2.3 Effets anabolisants.....	10
2.2.4 Récepteur aux androgènes	11
2.3 Biosynthèse et biotransformation des stéroïdes	12
2.3.1 Métabolisme de phase I	12
2.3.2 Métabolisme de phase II	16
2.3.3 Analyse des stéroïdes androgènes anabolisants urinaires	18
2.4 Suppléments nutritionnels et produits en vente libre	20

2.5	Effets secondaires des stéroïdes androgènes anabolisants	22
2.5.1	Effets cardiovasculaires	23
2.5.2	Hépatotoxicité	23
2.5.3	Troubles musculosquelettiques	23
2.5.4	Effets psychologiques	24
2.5.5	Effets sur le système reproducteur et les caractères sexuels	25
2.5.6	Infections et blessures.....	26
2.6	Substances étudiées dans ce projet.....	26
2.6.1	Testostérone	26
2.6.2	Androstènedione	28
2.6.3	Déhydroépiandrostérone.....	29
2.6.4	Androstènediol	30
2.6.5	Prégnénolone.....	30
2.6.6	Hormone chorionique gonadotrope humaine.....	31
2.7	Modes d'administration des stéroïdes à des fins de dopage.....	32
2.8	Sondes de détection.....	33
2.8.1	Profils stéroïdiens, populations de référence et ratio T/E.....	33
2.8.2	Stabilité des profils stéroïdiens individuels	34
2.8.3	Signature isotopique du carbone	35
2.9	Appareils analytiques	37
2.9.1	Appareil de CG-SM/SM.....	37

2.9.2	Appareil de CG-C-SMRI	39
2.9.3	Appareil de CLHP	40
2.10	Objectifs de l'étude effectuée	41
Chapitre 3 : Matériel et méthodes.....		43
3.1	Matériel utilisé	43
3.2	Description des échantillons analysés	44
3.2.1	Description des études d'excrétion.....	44
3.2.2	Description des échantillons urinaires d'athlètes	44
3.2.3	Description de la population de référence	45
3.3	Préparation des échantillons pour analyse CG-SM/SM	45
3.4	Préparation des échantillons pour analyse CG-C-SMRI	47
3.4.1	Purification des métabolites de la phase glucuroconjuguée	49
3.4.2	Purification des métabolites de la phase sulfoconjuguée.....	50
3.5	Analyse par CG-C-SMRI	56
3.5.1	Étalonnage de l'appareil.....	56
3.5.2	Méthode d'analyse CG-C-SMRI	59
3.5.3	Stabilité des mesures CG-C-SMRI	60
Chapitre 4 : Résultats et discussions.....		61
4.1	Androstènedione	65
4.1.1	Discussion – L'androstènedione.....	115
4.2	Déhydroépiandrostérone	117

4.2.1	Discussion – La déhydroépiandrosterone.....	143
4.3	Prégnénolone.....	145
4.3.1	Discussion – La prégnénolone	167
4.4	Testostérone	167
4.4.1	Discussion – La testostérone	185
4.5	Hormone chorionique gonadotrope	186
4.5.1	Discussion – L'hormone chorionique gonadotrope	193
Chapitre 5 : Conclusion		195
Liste des références		199
Annexe I : Noms et structures des stéroïdes		209
Annexe II : Valeurs $\delta^{13}\text{C}$ des métabolites de la population de référence.....		215
Annexe III : Concentrations de tous les métabolites de chaque étude		217

LISTE DES FIGURES

Figure 2.1 : Structure de l'androstane et numérotation des atomes de carbone	9
Figure 2.2 : Biosynthèse stéroïdienne des voies Δ^5 -3 β -ol et Δ^4 -3-one, des stéroïdes de référence pgdiol et 16-enol, et de l'épitestostérone	14
Figure 2.3 : Biosynthèse stéroïdienne des métabolites inactifs finaux	15
Figure 2.4 : Biosynthèse de l'épiandrostérone	16
Figure 2.5 : Schéma de la glucuroconjugaison de la testostérone	17
Figure 2.6 : Schéma de la sulfoconjugaison de la déhydroépiandrostérone	18
Figure 2.7 : Mécanisme proposé de la solvolysé chimique du sulfate de déhydroépiandrostérone lorsque le solvant est le tétrahydrofurane	20
Figure 2.8 : Schéma de l'appareil d'analyse CG-SM/SM	38
Figure 2.9 : Schéma de l'appareil d'analyse CG-C-SMRI	39
Figure 2.10 : Schéma de l'appareil d'analyse CLHP	41
Figure 3.1 : Chromatogramme UV à 192 nm de la purification CLHP d'un mélange de stéroïdes standards	50
Figure 3.2 : Montage du CLHP-2D pour la purification des stéroïdes avec différentes positions des valves à six ports	53
Figure 3.3 : Chromatogramme UV à 192 nm de la purification CLHP-2D d'un mélange de stéroïdes standards	54
Figure 3.4 : Chromatogramme UV à 192 nm de la purification CLHP des stéroïdes standards contenus dans la fraction F7 collectée lors de la purification CLHP-2D	55
Figure 3.5 : Chromatogramme de l'analyse par CG-C-SMRI de 7 stéroïdes standards contenus dans les solutions A et B	58
Figure 3.6 : Courbe d'étalonnage typique utilisée lors des analyses par CG-C-SMRI à partir des solutions standards A et B	59
Figure 4.1 : Chromatogrammes de l'analyse en mode balayage par CG-SM des suppléments utilisés lors des études d'excrétion	64
Figure 4.2 : Variation de la concentration et de la signature isotopique de la testostérone suite à l'administration d'androstènedione chez six sujets (fraction des glucuronides)	67
Figure 4.3 : Variation des rapports T/E suite à l'administration d'androstènedione chez six sujets (fraction des glucuronides)	68

Figure 4.4 : Variation des concentrations du 5 α -adiol glucuroconjugué et sulfoconjugué suite à l'administration d'androstènedione chez six sujets	69
Figure 4.5 : Variation des concentrations du 5 β -adiol glucuroconjugué et sulfoconjugué suite à l'administration d'androstènedione chez six sujets	70
Figure 4.6 : Variation des concentrations d'androstérone glucuroconjugué et sulfoconjugué suite à l'administration d'androstènedione chez six sujets	71
Figure 4.7 : Variation des concentrations d'étiocolanolone glucuroconjugué et sulfoconjugué suite à l'administration d'androstènedione chez six sujets.....	72
Figure 4.8 : Variation des concentrations et de la signature isotopique de l'épiandrostérone sulfoconjuguée suite à l'administration d'androstènedione chez six sujets	73
Figure 4.9 : Excrétion de la 2 α OH-androstènedione glucuroconjuguée et sulfoconjuguée suite à l'administration d'androstènedione chez six sujets	75
Figure 4.10 : Excrétion de la 6 α OH-androstènedione glucuroconjuguée et sulfoconjuguée suite à l'administration d'androstènedione chez six sujets	76
Figure 4.11 : Excrétion de la 6 β OH-androstérone glucuroconjuguée et sulfoconjuguée suite à l'administration d'androstènedione chez six sujets	77
Figure 4.12 : Excrétion de la 6 β OH-épiandrostérone sulfoconjuguée suite à l'administration d'androstènedione chez six sujets.....	78
Figure 4.13 : Variation des concentrations et des signatures isotopiques de la testostérone glucuroconjuguée, et variation du rapport T/E des métabolites de la fraction glucuronide suite à la prise de 200 mg de DHEA chez les trois sujets étudiés	120
Figure 4.14 : Variation des rapports A/Et et 5 α -adiol/5 β -adiol, de la concentration des métabolites androstérone et étiocolanolone et de la concentration des métabolites 5 α -adiol et 5 β -adiol, tous extraits de la fraction glucuroconjuguée.....	121
Figure 4.15 : Variation de la concentration de DHEA et de 7 β OH-DHEA glucuroconjugués et sulfoconjugués suite à la prise de 200 mg de DHEA chez trois volontaires.....	122
Figure 4.16 : Variation de la concentration et de la signature isotopique de l'androstènedione et de l'épiandrostérone sulfoconjugués suite à la prise de 200 mg de DHEA chez trois volontaires	123
Figure 4.17 : Variation du rapport des métabolites sulfoconjugués 7 β OH-DHEA/16 α OH-A et du rapport des métabolites glucuroconjugués 5 β -adiol/E suite à la prise de 200 mg de DHEA chez trois volontaires.....	124
Figure 4.18 : Variation des signatures isotopiques du prégnandiol glucuroconjugué et sulfoconjugué suite à la prise de 50 mg de prégnénone chez trois volontaires.....	146
Figure 4.19 : Variation des concentrations et des signatures isotopiques de la testostérone et de l'épitéstostérone de la fraction glucuronide, ainsi que de leur rapport suite à la prise de testostérone par le sujet SA51	170

Figure 4.20 : Variation des concentrations et des signatures isotopiques des métabolites androstérone, étiocolanolone, 5 α -adiol, 5 β -adiol, 5 α -DHT, 5 β -DHT, androstènediol et DHEA de la fraction des glucuronides suite à l'administration de testostérone chez le sujet SA51	171
Figure 4.21 : Variation des rapports A/Et, 5 α -adiol/5 β -adiol et 5 β -adiol/E des métabolites extraits de la fraction des glucuronides suite à l'administration de testostérone chez le sujet SA51	172
Figure 4.22 : Valeurs $\delta^{13}\text{C}$ mesurées pour les principaux métabolites urinaires de la testostérone de la fraction des glucuronides chez des échantillons d'athlètes déterminés comme étant positifs	181
Figure 4.23 : Valeurs $\Delta\delta^{13}\text{C}$ (‰) de la testostérone, de la 5 α -adiol et de la 5 β -adiol d'échantillons positifs à la testostérone comparées à la population de référence	182
Figure 4.24 : Valeurs $\Delta\delta^{13}\text{C}$ (‰) de l'androstérone, de l'étiocolanolone et de l'épiandrostérone d'échantillons positifs à la testostérone comparées à la population de référence	183
Figure 4.25 : Valeurs $\Delta\delta^{13}\text{C}$ (‰) des principaux métabolites d'échantillons positifs à l'hCG comparées à la population de référence	192

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 3.1 : Description des études d'excrétion	45
Tableau 3.2 : Description des intervalles de temps et des masses analysées pour chaque stéroïde.....	48
Tableau 3.3 : Description de la composition des solutions d'étalonnage A et B, et de vérification des performances (USADA Cu-1).....	57
Tableau 3.4 : Stabilité des valeurs $\delta^{13}\text{C}$ (‰) des métabolites hydrolysés (fraction des glucuroconjugués) de l'urine contrôle négative	60
Tableau 3.5 : Stabilité des valeurs $\delta^{13}\text{C}$ (‰) des métabolites hydrolysés (fraction des sulfoconjugués) de l'urine contrôle négative.....	60
Tableau 3.6 : Stabilité des valeurs $\delta^{13}\text{C}$ (‰) des métabolites hydrolysés (fraction des glucuroconjugués) de l'urine contrôle positive.....	60
Tableau 4.1 : Composition moyenne de la fraction libre et glucuroconjuguée des métabolites excrétés des treize études d'excrétion analysées	62
Tableau 4.2 : Signatures isotopiques $\delta^{13}\text{C}$ (‰) des stéroïdes provenant des suppléments étudiés	63
Tableau 4.3 : Concentrations moyennes, écart-types et coefficients de variation avant et après la prise d'androstènedione, et écarts des moyennes des métabolites libres et glucuroconjugués du sujet SA44.....	79
Tableau 4.4 : Concentrations moyennes, écart-types et coefficients de variation avant et après la prise d'androstènedione, et écarts des moyennes des métabolites sulfoconjugués du sujet SA44	79
Tableau 4.5 : Concentrations moyennes, écart-types et coefficients de variation avant et après la prise d'androstènedione, et écarts des moyennes des métabolites libres et glucuroconjugués chez le sujet SA45.....	80
Tableau 4.6 : Concentrations moyennes, écart-types et coefficients de variation avant et après la prise d'androstènedione, et écarts des moyennes des métabolites sulfoconjugués chez le sujet SA45	80
Tableau 4.7 : Concentrations moyennes, écart-types et coefficients de variation avant et après la prise d'androstènedione, et écarts des moyennes des métabolites libres et glucuroconjugués du sujet SA48.....	81
Tableau 4.8 : Concentrations moyennes, écart-types et coefficients de variation avant et après la prise d'androstènedione, et écarts des moyennes des métabolites sulfoconjugués du sujet SA48	81

Tableau 4.9 : Concentrations moyennes, écart-types et coefficients de variation avant et après la prise d'androstènedione, et écarts des moyennes des métabolites libres et glucuroconjugués du sujet SA49.....	82
Tableau 4.10 : Concentrations moyennes, écart-types et coefficients de variation avant et après la prise d'androstènedione, et écarts des moyennes des métabolites sulfoconjugués du sujet SA49	82
Tableau 4.11 : Concentrations moyennes, écart-types et coefficients de variation avant et après la prise d'androstènedione, et écarts des moyennes des métabolites libres et glucuroconjugués du sujet SA52.....	83
Tableau 4.12 : Concentrations moyennes, écart-types et coefficients de variation avant et après la prise d'androstènedione, et écarts des moyennes des métabolites sulfoconjugués du sujet SA52	83
Tableau 4.13 : Concentrations moyennes, écart-types et coefficients de variation avant et après la prise d'androstènedione, et écarts des moyennes des métabolites libres et glucuroconjugués du sujet SA53.....	84
Tableau 4.14 : Concentrations moyennes, écart-types et coefficients de variation avant et après la prise d'androstènedione, et écarts des moyennes des métabolites sulfoconjugués du sujet SA53	84
Tableau 4.15 : Concentrations et écarts des moyennes avant la prise d'androstènedione des métabolites libres et glucuroconjugués du sujet SA44.....	85
Tableau 4.16 : Concentrations et écarts des moyennes avant la prise d'androstènedione des métabolites sulfoconjugués du sujet SA44	86
Tableau 4.17 : Ratios de concentrations des métabolites du sujet SA44.....	87
Tableau 4.18 : Concentrations et écarts des moyennes avant la prise d'androstènedione des métabolites libres et glucuroconjugués du sujet SA45.....	88
Tableau 4.19 : Concentrations et écarts des moyennes avant la prise d'androstènedione des métabolites sulfoconjugués du sujet SA45.....	90
Tableau 4.20 : Ratios de concentrations des métabolites du sujet SA45.....	92
Tableau 4.21 : Concentrations et écarts des moyennes avant la prise d'androstènedione des métabolites libres et glucuroconjugués du sujet SA48.....	93
Tableau 4.22 : Concentrations et écarts des moyennes avant la prise d'androstènedione des métabolites sulfoconjugués du sujet SA48.....	95
Tableau 4.23 : Ratios de concentrations des métabolites du sujet SA48.....	97
Tableau 4.24 : Concentrations et écarts des moyennes avant la prise d'androstènedione des métabolites libres et glucuroconjugués du sujet SA49.....	98

Tableau 4.25 : Concentrations et écarts des moyennes avant la prise d'androstènedione des métabolites sulfoconjugués du sujet SA49	100
Tableau 4.26 : Ratios de concentrations des métabolites du sujet SA49	102
Tableau 4.27 : Concentrations et écarts des moyennes avant la prise d'androstènedione des métabolites libres et glucuroconjugués du sujet SA52.....	103
Tableau 4.28 : Concentrations et écarts des moyennes avant la prise d'androstènedione des métabolites sulfoconjugués du sujet SA52	105
Tableau 4.29 : Ratios de concentrations des métabolites du sujet SA52.....	107
Tableau 4.30 : Concentrations et écarts des moyennes avant la prise d'androstènedione des métabolites libres et glucuroconjugués du sujet SA53.....	108
Tableau 4.31 : Concentrations et écarts des moyennes avant la prise d'androstènedione des métabolites sulfoconjugués du sujet SA53	119
Tableau 4.32 : Ratios de concentrations des métabolites du sujet SA53.....	110
Tableau 4.33 : Valeurs moyennes et écart-types de $\delta^{13}\text{C}$ (‰) des métabolites de référence des études d'androstènedione	111
Tableau 4.34 : Valeurs $\Delta\delta^{13}\text{C}$ (‰) des métabolites libres et glucuroconjugués du sujet SA44 avec référence pgdiol-G.....	111
Tableau 4.35 : Valeurs $\Delta\delta^{13}\text{C}$ (‰) des métabolites sulfoconjugués du sujet SA44 avec référence pgdiol-S.....	111
Tableau 4.36 : Valeurs $\Delta\delta^{13}\text{C}$ (‰) des métabolites libres et glucuroconjugués du sujet SA45 avec référence pgdiol-G.....	112
Tableau 4.37 : Valeurs $\Delta\delta^{13}\text{C}$ (‰) des métabolites sulfoconjugués du sujet SA45 avec référence pgdiol-S.....	112
Tableau 4.38 : Valeurs $\Delta\delta^{13}\text{C}$ (‰) des métabolites libres et glucuroconjugués du sujet SA48 avec référence pgdiol-G.....	112
Tableau 4.39 : Valeurs $\Delta\delta^{13}\text{C}$ (‰) des métabolites sulfoconjugués du sujet SA48 avec référence pgdiol-S.....	113
Tableau 4.40 : Valeurs $\Delta\delta^{13}\text{C}$ (‰) des métabolites libres et glucuroconjugués du sujet SA49 avec référence pgdiol-G.....	113
Tableau 4.41 : Valeurs $\Delta\delta^{13}\text{C}$ (‰) des métabolites sulfoconjugués du sujet SA49 avec référence pgdiol-S.....	113
Tableau 4.42 : Valeurs $\Delta\delta^{13}\text{C}$ (‰) des métabolites libres et glucuroconjugués du sujet SA52 avec référence pgdiol-G.....	114

Tableau 4.43 : Valeurs $\Delta\delta^{13}\text{C}$ (‰) des métabolites sulfoconjugués du sujet SA52 avec référence pgdiol-S.....	114
Tableau 4.44 : Valeurs $\Delta\delta^{13}\text{C}$ (‰) des métabolites libres et glucuroconjugués du sujet SA53 avec référence pgdiol-G.....	114
Tableau 4.45 : Valeurs $\Delta\delta^{13}\text{C}$ (‰) des métabolites sulfoconjugués du sujet SA53 avec référence pgdiol-G.....	115
Tableau 4.46 : Concentrations moyennes, écart-types et coefficients de variation avant et après la prise de DHEA, et écarts des moyennes des métabolites libres et glucuroconjugués du sujet SA46	125
Tableau 4.47 : Concentrations moyennes, écart-types et coefficients de variation avant et après la prise de DHEA, et écarts des moyennes des métabolites sulfoconjugués du sujet SA46.....	125
Tableau 4.48 : Concentrations moyennes, écart-types et coefficients de variation avant et après la prise de DHEA, et écarts des moyennes des métabolites libres et glucuroconjugués du sujet SA47	126
Tableau 4.49 : Concentrations moyennes, écart-types et coefficients de variation avant et après la prise de DHEA, et écarts des moyennes des métabolites sulfoconjugués du sujet SA47	126
Tableau 4.50 : Concentrations moyennes, écart-types et coefficients de variation avant et après la prise de DHEA, et écarts des moyennes des métabolites libres et glucuroconjugués du sujet SA50	127
Tableau 4.51 : Concentrations moyennes, écart-types et coefficients de variation avant et après la prise de DHEA, et écarts des moyennes des métabolites sulfoconjugués du sujet SA50.....	127
Tableau 4.52 : Concentrations et écarts des moyennes avant la prise de DHEA des métabolites libres et glucuroconjugués du sujet SA46.....	128
Tableau 4.53 : Concentrations et écarts des moyennes avant la prise de DHEA des métabolites sulfoconjugués du sujet SA46.....	130
Tableau 4.54 : Ratios de concentrations des métabolites du sujet SA46.....	132
Tableau 4.55 : Concentrations et écarts des moyennes avant la prise de DHEA des métabolites libres et glucuroconjugués du sujet SA47.....	133
Tableau 4.56 : Concentrations et écarts des moyennes avant la prise de DHEA des métabolites sulfoconjugués du sujet SA47	134
Tableau 4.57 : Ratios de concentrations des métabolites du sujet SA47	135
Tableau 4.58 : Concentrations et écarts des moyennes avant la prise de DHEA des métabolites libres et glucuroconjugués du sujet SA50.....	136

Tableau 4.59 : Concentrations et écarts des moyennes avant la prise de DHEA des métabolites sulfoconjugués du sujet SA50	138
Tableau 4.60 : Ratios de concentrations des métabolites du sujet SA50	140
Tableau 4.61 : Valeurs moyennes et écart-types de $\delta^{13}\text{C}$ (‰) des métabolites de référence des études de DHEA	141
Tableau 4.62 : Valeurs $\Delta\delta^{13}\text{C}$ (‰) des métabolites libres et glucuroconjugués du sujet SA46 avec référence pgdiol-G	141
Tableau 4.63 : Valeurs $\Delta\delta^{13}\text{C}$ (‰) des métabolites sulfoconjugués du sujet SA46 avec référence pgdiol-S.....	141
Tableau 4.64 : Valeurs $\Delta\delta^{13}\text{C}$ (‰) des métabolites libres et glucuroconjugués du sujet SA47 avec référence pgdiol-G.....	142
Tableau 4.65 : Valeurs $\Delta\delta^{13}\text{C}$ (‰) des métabolites sulfoconjugués du sujet SA47 avec référence pgdiol-S.....	142
Tableau 4.66 : Valeurs $\Delta\delta^{13}\text{C}$ (‰) des métabolites libres et glucuroconjugués du sujet SA50 avec référence pgdiol-G.....	142
Tableau 4.67 : Valeurs $\Delta\delta^{13}\text{C}$ (‰) des métabolites sulfoconjugués du sujet SA50 avec référence pgdiol-S.....	143
Tableau 4.68 : Concentrations moyennes, écart-types et coefficients de variation avant et après la prise de prégnérolone, et écarts des moyennes des métabolites libres et glucuroconjugués du sujet SA57	147
Tableau 4.69 : Concentrations moyennes, écart-types et coefficients de variation avant et après la prise de prégnérolone, et écarts des moyennes des métabolites sulfoconjugués du sujet SA57	147
Tableau 4.70 : Concentrations moyennes, écart-types et coefficients de variation avant et après la prise de prégnérolone, et écarts des moyennes des métabolites libres et glucuroconjugués du sujet SA58	148
Tableau 4.71 : Concentrations moyennes, écart-types et coefficients de variation avant et après la prise de prégnérolone, et écarts des moyennes des métabolites sulfoconjugués du sujet SA58	148
Tableau 4.72 : Concentrations moyennes, écart-types et coefficients de variation avant et après la prise de prégnérolone, et écarts des moyennes des métabolites libres et glucuroconjugués du sujet SA560.....	149
Tableau 4.73 : Concentrations moyennes, écart-types et coefficients de variation avant et après la prise de prégnérolone, et écarts des moyennes des métabolites sulfoconjugués du sujet SA560	149
Tableau 4.74 : Concentrations et écarts des moyennes avant la prise de prégnérolone des métabolites libres et glucuroconjugués du sujet SA57.....	150

Tableau 4.75 : Concentrations et écarts des moyennes avant la prise de prégnénone des métabolites sulfoconjugués du sujet SA57	152
Tableau 4.76 : Ratios de concentrations des métabolites du sujet SA57	154
Tableau 4.77 : Concentrations et écarts des moyennes avant la prise de prégnénone des métabolites libres et glucuroconjugués du sujet SA58.....	155
Tableau 4.78 : Concentrations et écarts des moyennes avant la prise de prégnénone des métabolites sulfoconjugués du sujet SA58	157
Tableau 4.79 : Ratios de concentrations des métabolites du sujet SA58.....	159
Tableau 4.80 : Concentrations et écarts des moyennes avant la prise de prégnénone des métabolites libres et glucuroconjugués du sujet SA60.....	160
Tableau 4.81 : Concentrations et écarts des moyennes avant la prise de prégnénone des métabolites sulfoconjugués du sujet SA60	162
Tableau 4.82 : Ratios de concentrations des métabolites du sujet SA60	164
Tableau 4.83 : Valeurs $\delta^{13}\text{C}$ (‰) moyennes, les écart-types et les coefficients de variation des métabolites glucuroconjugués des études de prégnénone	165
Tableau 4.84 : Valeurs $\delta^{13}\text{C}$ (‰) moyennes, les écart-types et les coefficients de variation des métabolites sulfoconjugués des études de prégnénone	165
Tableau 4.85 : Comparaison des valeurs $\Delta\delta^{13}\text{C}$ (‰) des métabolites libres et glucuroconjugués des études de prégnénone selon le stéroïde de référence	166
Tableau 4.86 : Concentrations moyennes, écart-types et coefficients de variation avant et après la prise de testostérone, et écarts des moyennes des métabolites libres et glucuroconjugués du sujet SA51	173
Tableau 4.87 : Concentrations moyennes, écart-types et coefficients de variation avant et après la prise de testostérone, et écarts des moyennes des métabolites sulfoconjugués du sujet SA51	173
Tableau 4.88 : Concentrations et écarts de la moyenne avant la prise de testostérone des métabolites libres et glucuroconjugués du sujet SA51.....	174
Tableau 4.89 : Concentrations et écarts de la moyenne avant la prise de testostérone des métabolites sulfoconjugués du sujet SA51	176
Tableau 4.90 : Ratios de concentrations des métabolites du sujet SA51	178
Tableau 4.91 : Valeurs $\delta^{13}\text{C}$ (‰) des métabolites de référence du sujet SA51	179
Tableau 4.92 : Valeurs $\Delta\delta^{13}\text{C}$ (‰) des métabolites libres et glucuroconjugués du sujet SA51 avec référence pgdol-G.....	179

Tableau 4.93 : Valeurs $\Delta\delta^{13}\text{C}$ (‰) des métabolites sulfoconjugués du sujet SA51 avec référence pgdiol-S.....	179
Tableau 4.94 : Valeurs de ratio isotopique de carbone des métabolites sulfoconjugués d'échantillons positifs à la testostérone avec référence pgdiol-G	184
Tableau 4.95 : Concentrations non corrigées pour la gravité spécifique de hCG, de testostérone et rapports T/E d'échantillons d'un même individu autorisé à prendre du hCG.....	187
Tableau 4.96 : Concentrations et écarts des moyennes des valeurs de base des études d'excrétion des métabolites libres et glucuroconjugués des échantillons positifs à l'hCG	188
Tableau 4.97 : Concentrations et écarts des moyennes des valeurs de base des études d'excrétion des métabolites sulfoconjugués des échantillons positifs à l'hCG	189
Tableau 4.98 : Ratios de concentrations des métabolites des échantillons positifs à l'hCG....	190
Tableau 4.99 : Valeurs de ratio isotopique de carbone des métabolites glucuroconjugués d'échantillons positifs à l'hCG avec référence pgdiol-G	191
Tableau 4.100 : Valeurs de ratio isotopique de carbone des métabolites sulfoconjugués d'échantillons positifs à l'hCG avec référence pgdiol-G	191
Tableau A.1 : Valeurs $\delta^{13}\text{C}$ (‰) des métabolites hydrolysés (fraction des glucuroconjugués) des échantillons de la population de référence	215
Tableau A.2 : Valeurs $\delta^{13}\text{C}$ (‰) des métabolites hydrolysés (fraction des sulfoconjugués) des échantillons de la population de référence	215
Tableau A.3 : Concentrations (ng/mL) des métabolites hydrolysés (fraction des glucuroconjugués) du sujet SA44.....	218
Tableau A.4 : Concentrations (ng/mL) des métabolites hydrolysés (fraction des sulfoconjugués) du sujet SA44.....	219
Tableau A.5 : Concentrations (ng/mL) des métabolites hydrolysés (fraction des glucuroconjugués) du sujet SA45.....	220
Tableau A.6 : Concentrations (ng/mL) des métabolites hydrolysés (fraction des sulfoconjugués) du sujet SA45.....	222
Tableau A.7 : Concentrations (ng/mL) des métabolites hydrolysés (fraction des glucuroconjugués) du sujet SA46.....	224
Tableau A.8 : Concentrations (ng/mL) des métabolites hydrolysés (fraction des sulfoconjugués) du sujet SA46.....	226
Tableau A.9 : Concentrations (ng/mL) des métabolites hydrolysés (fraction des glucuroconjugués) du sujet SA47.....	228

Tableau A.10 : Concentrations (ng/mL) des métabolites hydrolysés (fraction des sulfoconjugués) du sujet SA47.....	229
Tableau A.11 : Concentrations (ng/mL) des métabolites hydrolysés (fraction des glucuroconjugués) du sujet SA48.....	230
Tableau A.12 : Concentrations (ng/mL) des métabolites hydrolysés (fraction des sulfoconjugués) du sujet SA48	232
Tableau A.13 : Concentrations (ng/mL) des métabolites hydrolysés (fraction des glucuroconjugués) du sujet SA49.....	234
Tableau A.14 : Concentrations (ng/mL) des métabolites hydrolysés (fraction des sulfoconjugués) du sujet SA49	236
Tableau A.15 : Concentrations (ng/mL) des métabolites hydrolysés (fraction des glucuroconjugués) du sujet SA50.....	238
Tableau A.16 : Concentrations (ng/mL) des métabolites hydrolysés (fraction des sulfoconjugués) du sujet SA50	240
Tableau A.17 : Concentrations (ng/mL) des métabolites hydrolysés (fraction des glucuroconjugués) du sujet SA51.....	242
Tableau A.18 : Concentrations (ng/mL) des métabolites hydrolysés (fraction des sulfoconjugués) du sujet SA51	244
Tableau A.19 : Concentrations (ng/mL) des métabolites hydrolysés (fraction des glucuroconjugués) du sujet SA52.....	246
Tableau A.20 : Concentrations (ng/mL) des métabolites hydrolysés (fraction des sulfoconjugués) du sujet SA52	248
Tableau A.21 : Concentrations (ng/mL) des métabolites hydrolysés (fraction des glucuroconjugués) du sujet SA53.....	250
Tableau A.22 : Concentrations (ng/mL) des métabolites hydrolysés (fraction des sulfoconjugués) du sujet SA53	251
Tableau A.23 : Concentrations (ng/mL) des métabolites hydrolysés (fraction des glucuroconjugués) du sujet SA57.....	252
Tableau A.24 : Concentrations (ng/mL) des métabolites hydrolysés (fraction des sulfoconjugués) du sujet SA57	254
Tableau A.25 : Concentrations (ng/mL) des métabolites hydrolysés (fraction des glucuroconjugués) du sujet SA58.....	256
Tableau A.26 : Concentrations (ng/mL) des métabolites hydrolysés (fraction des sulfoconjugués) du sujet SA58	258

Tableau A.27 : Concentrations (ng/mL) des métabolites hydrolysés (fraction des glucuroconjugés) du sujet SA60.....	260
Tableau A.28 : Concentrations (ng/mL) des métabolites hydrolysés (fraction des sulfoconjugés) du sujet SA60.....	262
Tableau A.29 : Concentrations (ng/mL) des métabolites hydrolysés (fraction des glucuroconjugés) des échantillons positifs à l'hCG.....	264
Tableau A.30 : Concentrations (ng/mL) des métabolites hydrolysés (fraction des sulfoconjugés) des échantillons positifs à l'hCG	264

LISTE DES ABRÉVIATIONS

3($\alpha \rightarrow \beta$)-HSE : enzyme 3($\alpha \rightarrow \beta$)-hydroxystéroïde épimérase

3 α -HSD : enzyme 3 α -hydroxystéroïde déshydrogénase

3 β -HSD : enzyme 3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase

17 α -HSD : enzyme 17 α -hydroxystéroïde déshydrogénase

17 β -HSD : enzyme 17 β -hydroxystéroïde déshydrogénase

ACTH : hormone corticotrophine

ADN : acide désoxyribonucléique

AMA : agence mondiale antidopage

APS : adénosine-5'-phosphosulfate

APT : Association des professionnels du tennis

ATP : adénosine triphosphate

ARNm : acide ribonucléique messenger

AUT : autorisation d'usage à des fins thérapeutiques

C_v : coefficient de variation

CG-C-SMRI : chromatographie en phase gazeuse – combustion – spectrométrie de masse de rapports isotopiques

CG-SM : chromatographie en phase gazeuse couplée à de la spectrométrie de masse

CG-SM/SM : chromatographie en phase gazeuse couplée à de la spectrométrie de masse en tandem

CIO : Comité international olympique

CLHP : chromatographie en phase liquide à haute performance

CLHP-2D : chromatographie en phase liquide à haute performance à deux dimensions

DBD : domaine de liaison à l'ADN

Δ^4 : 4-ène

Δ^5 : 5-ène

DSHEA : *Dietary Supplement Health and Education Act*

EPO : érythropoïétine

ERC : stéroïde endogène de référence

FDA : *Food and Drug Administration* (Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux)

FSH : hormone folliculo-stimulante

GnRH : hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires

hCG : hormone chorionique gonadotrope humaine

HDL : lipoprotéine de haute densité

HSP : protéines de choc thermique

ITMS : iodotriméthylsilane

LBD : domaine de liaison du ligand

LDL : lipoprotéine de basse densité

LH : hormone lutéinisante

m/z : rapport masse sur charge

MRM : Mesure de réactions multiples

MSTFA : N-méthyl-N-(triméthylsilyl)trifluoroacétamide

PAPS : 3'-phosphoadénosine-5'-phosphosulfate

PBA : passeport biologique de l'athlète

psi : livre-force par pouce carré

RubisCo : ribulose-1,5-bisphosphate carboxylase/oxygénase

σ : écart-type

SAA : stéroïde androgène anabolisant

SRE : élément de réponse stéroïdienne

THF : tétrahydrofurane

UCI : Union cycliste internationale

UGT : UDP-glucuronyltransférase

UDP : uridine diphosphate

UV : ultraviolet

v/v %: pourcentage en volume par volume

VPDB : *Vienna Pee Dee Belemnite*

\bar{x} : moyenne

CHAPITRE 1 :

INTRODUCTION

Durant les années 1980, plusieurs athlètes voulant se doper devinrent craintifs face à l'utilisation de stéroïdes synthétiques plus facilement détectables qu'auparavant et possédant plusieurs effets secondaires indésirables. On observa alors un retour des stéroïdes correspondant aux formes endogènes des molécules, c'est-à-dire potentiellement présents chez les humains comme la testostérone, afin d'obtenir l'effet anabolisant recherché (de Mondenard, 2000). Cette administration de stéroïdes est plus complexe à détecter, rien ne les distinguant de ceux normalement présents dans l'urine. Les grandes variations individuelles dans l'excrétion de la testostérone et de ses métabolites ne permettent pas l'établissement d'un seuil fiable et efficace. Au fil des années, le laxisme de certaines législations ainsi qu'un contrôle de qualité déficient de certaines industries ont facilité l'entrée sur le marché de suppléments nutritionnels contenant des stéroïdes androgènes anabolisants (SAA) endogènes, comme la testostérone et ses précurseurs, l'androstènedione, l'androstènediol et la DHEA (Ayotte *et al.*, 2001, Van Thuyne *et al.*, 2006). Bien que toujours difficile à confirmer, la présence de SAA synthétiques, établis par l'analyse CG-C-SMRI, compte pour 72 des 1192 cas positifs aux anabolisants, alors que la présence de testostérone compte pour 10 cas (Agence mondiale antidopage, 2015a). Cependant, il faut noter un total de 56 cas de rapports T/E élevés, soit supérieurs à 4, qui n'ont pu être confirmés et certainement un grand nombre de cas non détectés par les sondes plus ou moins efficaces utilisées. En 2009, l'Agence mondiale antidopage (AMA) rapportait que 64.9 % des tests antidopage atypiques et positifs étaient dus à ces SAA endogènes (Shelby *et al.*, 2011), ce qui démontrait bien la nécessité d'en améliorer les analyses.

L'utilisation de ces stéroïdes entraîne des modifications du profil stéroïdien de l'individu, causant une augmentation de l'excrétion des métabolites produits par la chaîne de biotransformation du stéroïde, ainsi qu'une modification de la signature isotopique du carbone de ces métabolites (Agence mondiale antidopage, 2014b). Il est possible de détecter des variations anormales de certains ratios de concentration, comme le T/E dont la valeur la plus fréquente est approximativement autour de 1, mais qui peut varier considérablement selon les individus. Dans les années 1990, sur la base des distributions statistiques des valeurs chez les populations de référence, un rapport T/E supérieur à 6, puis 4, semblait suffisamment anormal pour nécessiter un suivi, consistant en la détermination des valeurs naturelles de l'athlète. L'application de la

GC-C-SMRI permettant de distinguer les signatures isotopiques synthétiques ou naturelles des métabolites s'est ajoutée à la fin de cette décennie. De nos jours, la confirmation de l'origine exogène du stéroïde par l'analyse CG-C-SMRI est la méthode principalement utilisée pour confirmer les cas positifs (Ayotte, 2008, Van Renterghem *et al.*, 2010a). Une valeur $\Delta\delta^{13}\text{C}$ de plus de -3 ‰, obtenue par comparaison avec un stéroïde endogène de référence, est utilisée comme critère de confirmation pour déterminer hors de tout doute l'origine exogène du stéroïde (Ouellet *et al.*, 2013, Piper *et al.*, 2008). La sélection des échantillons suspects basée uniquement sur les distributions de populations entraîne un nombre important de faux négatifs. C'est pourquoi, depuis 2014, l'Agence mondiale antidopage a introduit les suivis longitudinaux des profils stéroïdiens des athlètes. Les analyses CG-C-SMRI sont maintenant effectuées suite à l'obtention de valeurs individuelles anormales.

Les analyses décrites ci-haut sont effectuées par CG-SM et utilisent seulement la fraction glucuronide des métabolites de phase II, puisque les méthodes d'extraction et d'hydrolyse enzymatique ont été démontrées spécifiques et quantitatives par l'utilisation de préparations de β -glucuronidase de *E. coli* (Ayotte *et al.*, 1996, Hauser *et al.*, 2008). Par contre, les stéroïdes hydroxylés en position C-3 β , comme la DHEA, l'androstènediol et l'épiandrostérone, sont majoritairement excrétés comme sulfates (Chalbot *et al.*, 2005, Schanzer, 1996). Malheureusement, cette fraction n'est pas analysée, puisque l'hydrolyse enzymatique de ces métabolites n'est pas spécifique et entraîne des réactions secondaires qui altèrent le profil stéroïdien. En effet, des extraits d'*Helix pomatia* contiennent de la β -glucuronidase ainsi que de l'arylsulfatase nécessaires à l'hydrolyse simultanée des métabolites glucuronides et sulfates. Cependant, plusieurs stéroïdes sulfoconjugués, dont notamment la testostérone et l'épitéstostérone, résistent à l'hydrolyse par cette arylsulfatase. De plus, la présence dans ces extraits, qui sont principalement des sucs bruts, d'autres enzymes, comme la 3 β -hydroxystéroïde oxydoréductase et la 3-oxostéroïde-4,5-ène isomérase, induit des réactions indésirables. Parmi celles-ci, la transformation de la DHEA en androstènedione, ainsi que la transformation de l'androstènediol en testostérone, ce qui rend cette méthode d'hydrolyse incompatible avec les analyses antidopage (Ayotte, 2010, Ferchaud *et al.*, 2000, Gomes *et al.*, 2009, Mareck *et al.*, 2008).

L'hydrolyse chimique, ou solvolysé, est alors nécessaire pour l'analyse des sulfates. Depuis la fin des années 1950, l'acétate d'éthyle en milieu acide était généralement utilisé (Ayotte *et al.*, 1996). Toutefois, Lévesque (1998) a perfectionné les conditions de réaction afin d'obtenir une spécificité et un rendement maximal, en minimisant les réactions secondaires indésirables, telle

l'acétylation de certains stéroïdes en présence d'acétate d'éthyle. La méthode ainsi développée utilise plutôt du tétrahydrofurane (THF) comme solvant et de l'acide sulfurique (H_2SO_4 4 M) comme catalyseur (50 °C, 60 min). La mise au point de cette méthode très efficace et fort simple d'hydrolyse des métabolites sulfoconjugués a permis leur analyse et grandement facilité l'étude de leurs variations et leur pertinence comme sondes diagnostiques suite à l'administration de SAA.

En effet, l'analyse des sulfates permet la détection d'autres métabolites hydroxylés en C-3 β , comme l'épiandrostérone, qui pourraient présenter un potentiel diagnostique encore inutilisé. Ainsi, il est intéressant d'évaluer les avantages et les inconvénients de l'analyse des métabolites sulfates par CG-SM/SM et CG-C-SMRI, afin d'obtenir les profils stéroïdiens et les signatures isotopiques des stéroïdes de cette fraction. Ces analyses permettront d'évaluer la pertinence d'analyser les sulfates lors des tests antidopage. Pour ce faire, des échantillons provenant de plusieurs sujets ont été analysés : six études suite à l'administration de doses uniques d'androstènedione, trois de DHEA, une d'androstènediol et trois de prégnénolone. En plus, des échantillons rendus positifs, possiblement plus représentatifs, ont été analysés et comparés : dix pour l'utilisation de testostérone, quatre pour l'utilisation de l'hormone chorionique gonadotrope (hCG) et un pour l'utilisation de DHEA. Finalement, l'analyse par CG-C-SMRI a requis le développement d'une méthode de séparation et de purification par CLHP-2D pour les métabolites de la fraction sulfate.

CHAPITRE 2 :

REVUE DE LA LITTÉRATURE

2.1 Historique du dopage et des méthodes d'analyse

Durant les Jeux olympiques de l'Antiquité, l'alimentation des athlètes, primordiale pour l'amélioration des capacités physiques, était contrôlée étroitement par leur mentor pendant l'entraînement. On rapporte que ceux-ci consommaient différents extraits de plantes, comme l'opium et la strychnine, avant les compétitions pour améliorer leurs performances. Les pratiques et conduites dopantes seraient donc aussi vieilles que le sport lui-même (Botrè *et al.*, 2008, de Mondenard, 2000, Sjöqvist *et al.*, 2008).

À la fin du 19^e siècle, un physiologiste français du nom de Charles Édouard Brown-Séquard s'étant administré des extraits testiculaires de porc et de cochon d'Inde, témoigna devant la Société de Biologie de Paris d'une augmentation de sa force physique et de ses capacités intellectuelles suite à ces expériences. En 1929, Butenandt isole la première hormone sexuelle, l'œstrone, à partir d'urine de femme enceinte. Puis, David *et al.* (1935) parviennent à isoler la testostérone. C'est en 1934 que sa structure est confirmée par Butenandt et Ruzicka suite à sa synthèse; tous deux recevront le prix Nobel de chimie en 1939. Dans les années 1940, on confirme le potentiel des androgènes à faciliter la croissance musculaire, ce qui en fait des substances d'intérêt pour les culturistes et les haltérophiles (Basaria *et al.*, 2001, Freeman *et al.*, 2001, Guay, 2003, Pope *et al.*, 2014).

En 1896, on assiste au retour des Jeux olympiques grâce au baron Pierre de Coubertin et à la création du Comité international olympique (CIO). À cette époque, différentes substances ergogéniques sont utilisées et celles-ci deviennent de plus en plus sophistiquées avec les progrès scientifiques et biotechnologiques. Les amphétamines, des stimulants du système nerveux central, sont à la mode au milieu des années 1950 et 1960. Ce sont les ergogéniques les plus répandus dans le milieu sportif, ce qui pousse certaines fédérations sportives à implanter de tests de détection de ces substances (de Mondenard, 2000, Verroken *et al.*, 1996).

En 1960 survient le décès du cycliste danois Knud Enemark Jensen aux Jeux Olympiques de Rome, causé par une surdose d'amphétamines et d'acide nicotinique. C'est ainsi que le dopage deviendra un problème pour le CIO, le Conseil de l'Europe et certaines organisations sportives

internationales. Ainsi, on définit pour la première fois la notion de dopage en 1964 et bannit cette pratique des Jeux olympiques. Cependant, un autre décès survient, une fois encore causé par les amphétamines, celui du cycliste Tommy Simpson pendant le Tour de France en 1967. Le CIO adopte alors une politique de tests antidopage lors d'événements sportifs et donne le mandat à sa commission médicale de mettre au point un code médical, incluant une liste de méthodes et de substances interdites, soit à cette époque, les narcotiques et les stimulants. Ce code décrit aussi les sanctions auxquelles les athlètes sont soumis s'ils sont trouvés coupables de dopage ou s'ils refusent de se soumettre aux tests. Ce contrôle médical entre en fonction pour les Jeux olympiques de Grenoble et de Mexico en 1968 (Botrè *et al.*, 2008, Lévesque, 1998, Verroken *et al.*, 1996).

Même si l'utilisation de SAA à des fins de dopage est reconnue dès les années 1950, ceux-ci ne font pas partie de la liste des substances interdites du CIO par manque de méthode d'analyse (Shackleton, 2009). La première utilisation de testostérone remonterait en 1940, mais le premier cas avoué est lors des championnats mondiaux d'haltérophilie en 1954, lorsque le médecin de l'équipe russe vante les bienfaits de la testostérone sur la performance de ses athlètes (Guay, 2003). Outre la testostérone, le Dianabol, ou méthandiène, était utilisé dans les disciplines athlétiques en 1956 (de Mondenard, 2000). La compagnie Ciba qui en assurait la production, la retirera du marché dans les années 1980. Plusieurs recherches débutent alors pour développer une méthode de détection efficace des SAA. En 1960, Sweeley et Horning publient la première méthode d'analyse de stéroïdes par chromatographie gazeuse, puis en 1968, Horning analyse le premier profil stéroïdien urinaire par chromatographie en phase gazeuse couplée à de la spectrométrie de masse (CG-SM). Différentes méthodes de dérivation sont mises au point afin de permettre l'analyse de tous types de stéroïdes, androgènes ou corticostéroïdes, dans un seul chromatogramme. La première analyse par chromatographie gazeuse sur colonne capillaire est effectuée en 1972 (Shackleton, 2009).

Une autre méthode de détection des stéroïdes voit le jour en 1970, celle de dosage radio-immunologique. Brooks développa cette méthode pour permettre l'analyse, en 1974, des douze SAA les plus communs. Elle est mise en application pour la première fois aux Jeux du Commonwealth en 1974 comme méthode de dépistage, complétée d'analyses par CG-SM pour la confirmation des résultats (de Mondenard, 2000, Shackleton, 2009). Avec ces nouvelles méthodes d'analyse en main, le CIO met à jour la liste des substances interdites pour y inclure les SAA en 1975. Les préparatifs sont donc en place pour les premières analyses d'envergure de SAA aux Jeux olympiques de Montréal en 1976. Au total, onze athlètes ont été disqualifiés

durant ces jeux, dont huit pour l'utilisation de SAA (Mottram *et al.*, 2000, Shelby *et al.*, 2011, Verroken *et al.*, 1996). Le manque de sensibilité et de sélectivité des dosages radio-immunologiques, couplé au développement d'instruments CG-SM plus performants et faciles d'utilisation, amènera l'abandon définitif des premiers. Cette méthode sera complètement remplacée par l'analyse CG-SM, dès 1983 pour les Jeux panaméricains (Ayotte *et al.*, 1996, Bowers, 1997, Shackleton, 2009).

Durant les années subséquentes, les athlètes qui désirent se doper deviennent de plus en plus craintifs face aux effets secondaires des stéroïdes synthétiques, particulièrement importants chez ceux possédant un groupement 17-alkyle, qui n'ont plus l'avantage d'être indétectables. On se tourne alors vers des stéroïdes dont les structures correspondent à celles des molécules endogènes comme la testostérone, difficilement détectable. En effet, la méthode par CG-SM ne permet pas la différenciation entre la testostérone endogène de celle de source exogène. Le ratio T/LH est proposé par Brooks pour permettre la détection de testostérone exogène. Un excès de testostérone entraîne un effet de rétroaction négative sur la sécrétion de gonadotrophines, dont la LH, ce qui fait varier la valeur du ratio dans le temps pour un même athlète. Dans les années 1980, Donike *et al.* (1983) proposent plutôt l'utilisation du rapport de la testostérone sur son isomère en C-17, l'épitestostérone. Selon les distributions de populations effectuées à l'époque, les rapports T/E présentent des valeurs normales autour de 1, et on propose qu'au-delà d'un seuil fixé à 6 les résultats prouvent l'administration de testostérone. Cette valeur est instaurée pour prendre en compte les variations populationnelles et regrouper plus de 99.9% des individus, diminuant ainsi le risque de faux positifs. La testostérone est alors ajoutée à la liste des substances interdites du CIO en 1982, puis le ratio est utilisé comme sonde de détection lors des Jeux Olympiques de Los Angeles en 1984. Cependant, un faux positif est dès lors apparu, soit un individu excréant systématiquement des échantillons dont le rapport T/E était autour de 10 (de Mondenard, 2000, Mottram *et al.*, 2000, Shackleton, 2009).

Les tests semblent toutefois insuffisamment dissuasifs car les SAA sont populaires et leur usage se répand dans plusieurs sports professionnels et amateurs nécessitant de la force musculaire, comme le football, le soccer et le hockey. Le plus célèbre cas de dopage aux SAA est certainement celui de Ben Johnson aux Jeux olympiques de Séoul en 1988. Cet athlète s'est vu retirer sa médaille d'or en athlétisme à la suite d'un test positif au stanozolol, ce qui a permis de sensibiliser la population au problème que représentait l'abus des SAA (Basaria *et al.*, 2001, Pope *et al.*, 2014).

En 1989, le CIO met à jour la liste des substances et méthodes interdites pour y ajouter la catégorie des hormones peptidiques. Celle-ci inclut notamment l'hormone chorionique gonadotrope humaine (hCG), l'érythropoïétine (EPO) et l'hormone de croissance (Agence mondiale antidopage, 2009), même si les tests de détection ne sont toujours pas disponibles à ce moment (Verroken *et al.*, 1996). La commission médicale du CIO continuera son travail de surveillance jusqu'à la création de l'Agence mondiale antidopage (AMA) en 1999. Ce nouvel organisme prend définitivement en 2004 la responsabilité du contrôle du dopage et des mises à jour de la liste des interdictions, autant pour les substances et méthodes bannies pendant les compétitions que les périodes hors-compétition (Botrè *et al.*, 2008, Lévesque, 1998).

La détermination de l'origine endogène ou exogène des SAA chez l'humain demeure problématique. Une nouvelle méthode est alors proposée, soit l'analyse du ratio isotopique de carbone par chromatographie en phase gazeuse – combustion – spectrométrie de masse de rapports isotopiques (CG-C-SMRI) (Cawley *et al.*, 2008). Elle est implantée lors des Jeux olympiques de Nagano en 1998, où près de 450 échantillons sont alors analysés. En 2004, suite au succès de cette technique, l'AMA décide d'imposer des critères de positivité à ces analyses, soit un $\delta^{13}\text{C}$ plus petit que -28 ‰, ainsi qu'une différence entre les valeurs $\delta^{13}\text{C}$ appauvries par rapport à un stéroïde de référence non affecté d'au moins -3‰ (Cawley *et al.*, 2008, de Mondenard, 2000). Quoiqu'il en soit, malgré la quantité et la qualité des méthodes d'analyse disponibles pour la détection des SAA, ces substances demeurent très populaires auprès des athlètes.

Les événements récents nous rappellent que le problème du dopage est toujours d'actualité. En 2012, Lance Armstrong s'est vu retiré ses sept victoires du Tour de France en plus d'être banni à vie par l'Union cycliste internationale (UCI). Il a avoué et a été reconnu coupable de dopage lors de ces compétitions pour utilisation principalement d'EPO, de transfusions sanguines et de testostérone (Pertuiset, 2012). Il est important de sensibiliser la population face au dopage et ses effets néfastes, afin de conserver l'éthique dans le sport, la santé des athlètes et la santé de la population en général.

La plus récente définition du dopage est énoncée dans le Code mondial antidopage, et se résume comme étant la présence d'une substance interdite ou de ses métabolites dans un échantillon d'un athlète, l'utilisation d'une substance ou méthode interdite, le refus de se soumettre à un test antidopage, la falsification de résultats antidopage ainsi que toute complicité visant à violer les règles antidopage (Agence mondiale antidopage, 2009, Lippi *et al.*, 2008).

2.2 Structure, nomenclature et effets des stéroïdes

Les stéroïdes sont des composés que l'on retrouve autant chez les plantes que les animaux. Ces molécules sont variées, mais leur structure de base est un groupement de quatre cycles de carbone et d'hydrogène, le cyclopentanoperhydrophénanthrène, sur lequel il est possible de retrouver des insaturations ainsi que différents groupements fonctionnels (Arnaud, 1990, Schanzer, 1996). La Figure 2.1 présente la structure générale des stéroïdes de la famille des androstanes.

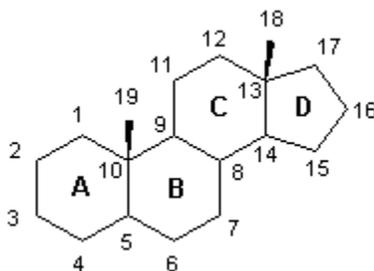


Figure 2.1 : Structure de l'androstane et numérotation des atomes de carbone.

L'androstane se compose de 19 atomes de carbone. Il possède deux groupements méthyle correspondant aux positions C-18 et C-19 et qui sont rattachés respectivement aux carbones C-13 et C-10 du squelette cyclopentanoperhydrophénanthrène. Des groupements fonctionnels se retrouvent sur le squelette de l'androstane et ils sont identifiés selon le carbone auquel ils se rattachent, ainsi que par leur orientation axiale ou équatoriale. Aussi, par convention, lorsqu'un groupement se retrouve en-dessous du plan géométrique du stéroïde, il sera identifié comme étant de configuration α , alors que s'il se retrouve au-dessus du plan, il sera de configuration β (CND Analytical, 1989, Lévesque, 1998). L'Annexe I présente les noms systématiques et les structures des stéroïdes discutés dans ce mémoire.

2.2.1 Stéroïdes androgènes anabolisants

Les hormones sexuelles stéroïdiennes mâles et femelles sont produites principalement par les testicules et les ovaires et de façon moindre par les glandes surrénales. Ces hormones sont nécessaires à la croissance, lors de laquelle les androgènes et les œstrogènes sont responsables du développement et du fonctionnement des systèmes reproducteurs, ainsi que de l'apparition des caractères sexuels secondaires lors de la puberté chez les hommes et les femmes (Campbell *et al.*, 2007, Saudan *et al.*, 2006).

Les androgènes possèdent également des propriétés anabolisantes qui sont recherchées afin d'augmenter les performances physiques. Ces effets se produisent lorsque les stéroïdes se lient aux récepteurs androgènes des cellules (Fragkaki *et al.*, 2009, Saudan *et al.*, 2006). Cette classe de stéroïdes comprend entre autres la testostérone via son métabolite actif, la dihydrotestostérone (DHT), ainsi que tous stéroïdes synthétiques ou naturels dérivés (Bahrke *et al.*, 2004, Kam *et al.*, 2005). Les effets androgènes et anabolisants semblent indissociables (Basaria *et al.*, 2001, George, 1996, Mottram *et al.*, 2000). Cependant, l'intensité de ceux-ci varie selon les molécules. Il est alors possible de les catégoriser selon un indice anabolisant, soit un ratio de l'activité anabolisante sur l'activité androgène, où une valeur supérieure à 1 représente une activité anabolisante prédominante, alors qu'un ratio inférieur représente une activité androgène prédominante (Fragkaki *et al.*, 2009).

2.2.2 Effets androgènes

Les effets androgènes sont ceux associés au développement des organes sexuels mâles, dont les testicules et la prostate, et des caractères sexuels secondaires masculins lors de la puberté et de l'âge adulte, comme l'apparition de pilosité et le changement du timbre de la voix (CND Analytical, 1989, George, 1996, Lévesque, 1998). L'ampleur des effets androgéniques d'un stéroïde, jugés indésirables dans le sport, dépend de ses groupements fonctionnels. Par exemple, la présence d'un hydroxyle en position 17β offre un effet androgène plus important qu'une cétone à cette position, alors qu'un stéroïde avec une cétone en position C-3 est plus androgène que l'analogue possédant une fonction hydroxyle. De plus, la réduction d'un double lien en C-4 par une 5α -réductase augmente l'action androgène de ce stéroïde, par exemple le 5α -DHT comparativement à la testostérone. Finalement, le retrait du groupement méthyle en position C-19 semble diminuer l'effet androgène (Fragkaki *et al.*, 2009).

2.2.3 Effets anabolisants

Les effets anabolisants sont ceux associés à l'augmentation de la synthèse protéique et de la diminution du catabolisme des protéines, ainsi que de la rétention de produits azotés, menant à une croissance des tissus, en particulier les muscles (CND Analytical, 1989, George, 1996, Lévesque, 1998). L'ampleur des effets anabolisants d'un stéroïde dépend de ses groupements fonctionnels. Par exemple, une alkylation en position 7α ou 17α augmente l'effet anabolisant, ainsi que le retrait du groupement méthyle en position C-19. De plus, les modifications du cycle

A entraînent généralement une augmentation de l'action anabolisante, comme l'alkylation en position C-1 ou C-2, le remplacement du carbone en C-2 par un oxygène ou l'ajout d'un groupement pyrazole au cycle (Fragkaki *et al.*, 2009).

2.2.4 Récepteur aux androgènes

Le récepteur aux androgènes est une protéine de la famille des récepteurs nucléaires. Il se retrouve dans le cytosol des cellules, est composé d'environ 900 acides aminés et comporte différents domaines fonctionnels, soit le domaine de liaison du ligand (LBD) et le domaine de liaison à l'ADN (DBD). En plus, des protéines chaperonnes, les protéines de choc thermique (HSP), se retrouvent à la surface du récepteur androgène pour diriger son repliement. Le récepteur aux androgènes est inactif lorsqu'il n'est pas lié à un ligand, dans ce cas un SAA (Brown, 2003, Fragkaki *et al.*, 2009, McPhaul *et al.*, 2001).

Lorsque le SAA, transporté par le sang dans la circulation systémique, entre dans une cellule de l'organe cible, il peut se lier au LBD du récepteur androgène pour former un dimère. Les protéines chaperonnes sont alors dissociées du récepteur, et celui-ci change de conformation pour devenir actif. Le dimère se déplace du cytosol de la cellule vers le noyau et le DBD peut se lier aux éléments de réponse stéroïdienne (SRE) de l'ADN, ce qui active la transcription du gène et produit l'acide ribonucléique messager (ARNm). Celui-ci est nécessaire à la production de protéines au sein de la cellule à l'aide des ribosomes (Brown, 2003, Fragkaki *et al.*, 2009, McPhaul *et al.*, 2001).

Le stéroïde se lie au LBD du récepteur androgène grâce à des interactions hydrophobes ainsi que des liaisons hydrogène, ce qui permet de stabiliser le ligand dans le domaine de liaison. Ces interactions sont possibles grâce aux groupements fonctionnels présents sur le stéroïde et sur les acides aminés du récepteur. Il est donc possible de déterminer les groupements fonctionnels et leurs positions favorables pour la liaison au récepteur androgène. Ainsi, la liaison est favorisée lorsqu'une cétone est présente en C-3, un hydroxyle en C-17 β et que l'hydrogène en C-5 est en conformation α . Il est possible de constater les différences de stabilité entre les stéroïdes se liant au récepteur androgène. Ainsi, la réduction de la testostérone en position 3 α réduit de 39 fois son affinité pour le récepteur, alors qu'un hydroxyle en position 17 α réduit de 190 fois son affinité pour le récepteur. Finalement, on observe une diminution de 173 fois de l'affinité pour le récepteur lors d'un changement de conformation en C-5 dans le cas du 5 β -DHT, comparativement à son épimère 5 α -DHT (Fragkaki *et al.*, 2009).

2.3 Biosynthèse et biotransformation des stéroïdes

Le cholestérol est le précurseur de base de la biosynthèse des stéroïdes chez l'humain. Celui-ci peut être obtenu par l'alimentation ou synthétisé dans le foie à partir d'acide acétique suite à la dégradation des lipides (CND Analytical, 1989, Arnaud, 1990, Rosol *et al.*, 2001). La production des stéroïdes s'effectue majoritairement dans les glandes sexuelles, les testicules et les ovaires, et les glandes surrénales. Cette production est gérée par le complexe hypothalamo-hypophysaire. L'hypothalamus produit l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires (GnRH) qui agit sur l'hypophyse, qui à son tour libère dans la circulation les hormones folliculo-stimulante (FSH) et lutéinisante (LH) et activent la production des stéroïdes dans les gonades. L'hypophyse produit aussi l'hormone corticotrophine (ACTH) qui active la production des stéroïdes dans les glandes surrénales (Campbell *et al.*, 2007, Labrie *et al.*, 2005). De plus, plusieurs tissus possèdent les enzymes nécessaires à la transformation des stéroïdes présents dans la circulation selon leurs besoins (Baulieu *et al.*, 1970, Labrie *et al.*, 1998).

Les réactions de biotransformation des stéroïdes se divisent en deux catégories, soit celles de phases I et II. Le métabolisme de type phase I comprend les réactions enzymatiques d'oxydation, de réduction, d'hydrolyse, d'hydroxylation, de désalkylation et autres, qui transforment les stéroïdes afin d'augmenter ou de réduire leur activité au sein des différents tissus. Les transformations de phase II comprennent les réactions de conjugaison à des groupements plus polaires afin de faciliter leur élimination (Guay, 2003, Lévesque, 1998, Schanzer, 1996).

2.3.1 Métabolisme de phase I

La première réaction impliquée dans la biosynthèse stéroïdienne des voies Δ^5 -3 β -ol et Δ^4 -3-one (voir Figure 2.2 ci-après) est l'oxydation de la molécule de cholestérol par l'enzyme 20,22-desmolase afin de cliver le lien C-20 et C-22 de la chaîne latérale pour produire la prégnénolone, ce qui constitue l'étape déterminante de la stéroïdogénèse (Payne *et al.*, 2004, Rosol *et al.*, 2001, Venturelli *et al.*, 1995). La synthèse de la progestérone s'effectue suite à l'action de l'enzyme 3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase $\Delta^{4,5}$ isomérise (3 β -HSD $\Delta^{4,5}$ isomérise) sur la prégnénolone (Luu-The *et al.*, 2008, Payne *et al.*, 2004). Trois réductions effectuées sur la progestérone, soit celles des groupements cétone en C-3 et C-20 ainsi que celle du double lien en C-4,5 par une enzyme de type 5 β -réductase, permettent la synthèse du

prégnandiol (pgdiol), principal stéroïde de référence pour les analyse de ratios isotopiques du carbone (Piper *et al.*, 2011a, Saudan *et al.*, 2004, Saudan *et al.*, 2009). Le second stéroïde de référence utilisé dans le cadre de ce projet est le 3 α -hydroxy-5 α -androst-16-ène (16-enol), produit suite à l'action de l'enzyme 16-ène synthase d'un cytochrome P450c17 sur la prégnénolone, *via* le 3 β -hydroxyandrost-5,16-diène (Piper *et al.*, 2011a, Saudan *et al.*, 2004, Saudan *et al.*, 2009).

À partir de la prégnénolone et de la progestérone, deux voies de biotransformation distinctes sont identifiées, respectivement les voies Δ^5 -3 β -ol et Δ^4 -3-one, dans lesquelles les stéroïdes conservent ces fonctions (Hauser *et al.*, 2008, Lévesque, 1998, Payne *et al.*, 2004). Par la voie Δ^5 -3 β -ol, la prégnénolone produit la 17 α OH-prégnénolone, suivie de la DHEA et de l'androstènediol, par l'action successive des enzymes 17 α -hydroxylase, 17,20-desmolase et 17 β -hydroxystéroïde déshydrogénase (17 β -HSD). De façon similaire, dans la voie Δ^4 -3-one, la progestérone produit la 17 α OH-progestérone, puis l'androstènedione et la testostérone, par l'action successive des mêmes enzymes. Il a été démontré que l'activité de l'enzyme 17 β -HSD est réversible. De plus, l'action de la 3 β -HSD $\Delta^{4,5}$ isomérase sur un stéroïde de la voie Δ^5 -3 β -ol permet de former le stéroïde correspondant dans la voie Δ^4 -3-one (Hauser *et al.*, 2008, Labrie *et al.*, 2005, Luu-The, 2013, Payne *et al.*, 2004, Schanzer, 1996, Venturelli *et al.*, 1995).

Le mécanisme de biosynthèse de l'épitestostérone n'est pas parfaitement élucidé, mais celle-ci serait produite en partie par l'action du cytochrome CYP17 sur la prégnénolone, pour former le précurseur 3 β ,17 α -dihydroxyandrost-5-ène, puis de l'enzyme 3 β -HSD $\Delta^{4,5}$ isomérase sur ce dernier pour produire l'épitestostérone (Catlin *et al.*, 2002, Dehennin, 1994, Schulze *et al.*, 2008). Par ailleurs, l'incubation de l'androstènedione avec des hépatocytes humains mène à la production d'une faible quantité d'épitestostérone (Lévesque *et al.*, 2002), ce qui impliquerait l'activité d'une enzyme de type 17 α -hydroxystéroïde déshydrogénase (17 α -HSD). Cette enzyme serait aussi responsable de la tranformation de la DHEA en 3 β ,17 α -dihydroxyandrost-5-ène, un précurseur proposé de l'épitestostérone (Bellemare *et al.*, 2005).

La 5 α -réductase se retrouve dans les cellules de la peau, de la prostate ainsi que dans le réticulum endoplasmique des cellules du foie, alors que la 5 β -réductase se retrouve dans le cytoplasme de cellules du foie (Jin *et al.*, 2001, Luu-The *et al.*, 2008, Schanzer, 1996). Ces deux enzymes catalysent les réactions de réduction de la double liaison des stéroïdes de structure Δ^4 -3-one, particulièrement l'androstènedione et la testostérone. Ainsi, la 5 α -réductase et la 5 β -réductase produisent respectivement les 5 α -androstanedione et 5 β -androstanedione à partir de

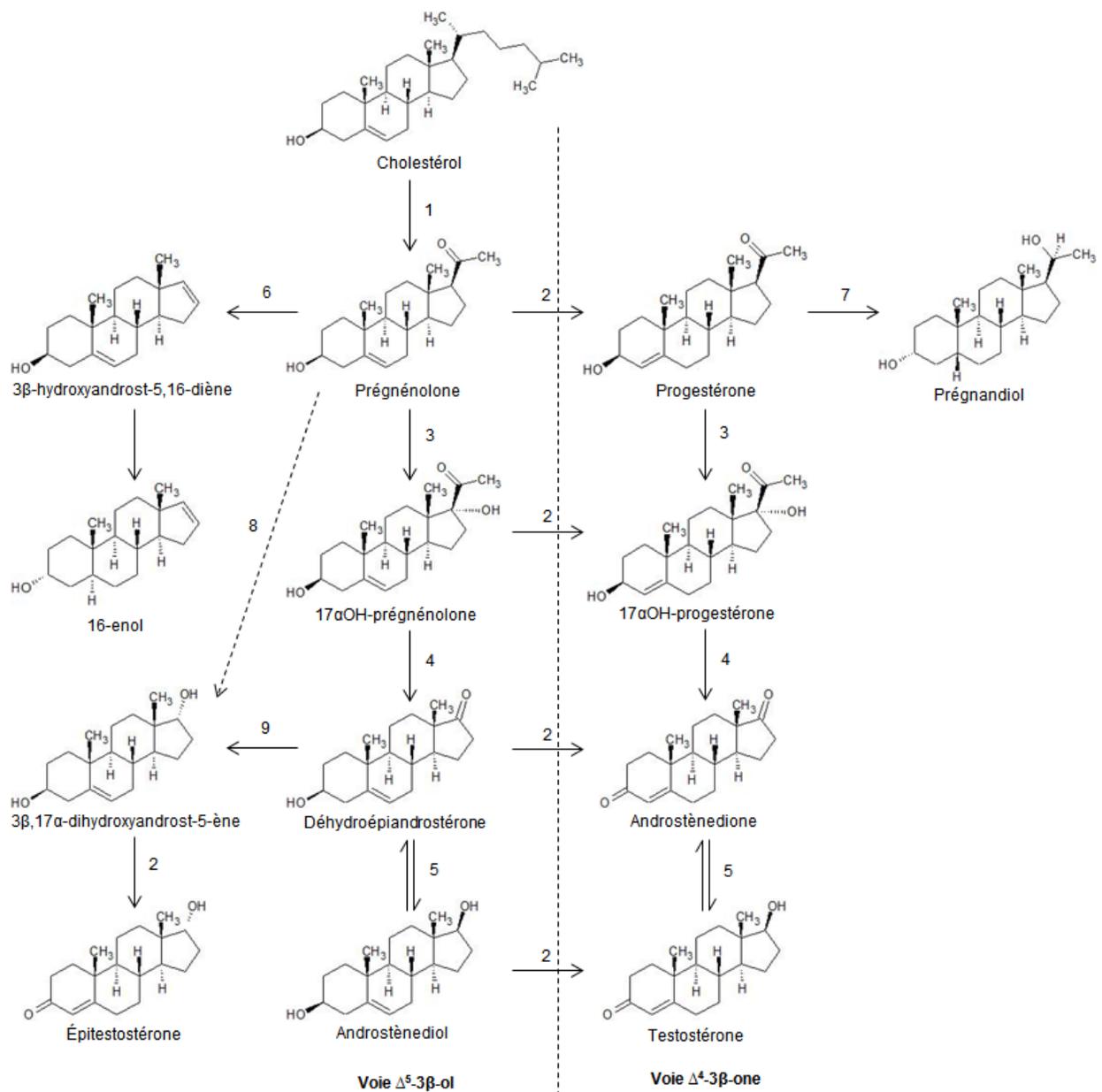


Figure 2.2 : Biosynthèse stéroïdienne des voies Δ^5 -3 β -ol et Δ^4 -3-one, des stéroïdes de référence pgdiol et 16-enol, et de l'épitestostérone. Les enzymes catalysant les réactions et les réactions en jeu sont 1 : 20,22-desmolase; 2 : 3 β -HSD $\Delta^{4,5}$ isomérise; 3 : 17 α -hydroxylase; 4 : 17,20-desmolase; 5 : 17 β -HSD; 6 : 16-ène synthase; 7 : réactions successives de réductions en C-3, C-20 et 5 β ; 8 : l'enzyme CYP17; et 9 : 17 α -HSD.

l'androstènedione, ainsi que la 5 α -DHT et la 5 β -DHT (Lévesque, 1998, Luu-The, 2013, Schanzer, 1996). Ensuite, la 3 α -hydroxystéroïde déshydrogénase (3 α -HSD) vient catalyser la réaction d'inactivation de ces stéroïdes en produisant respectivement les métabolites finaux suivants : l'androstérone, l'étiocolanolone, le 5 α -adiol et le 5 β -adiol (Jin *et al.*, 2001, Lévesque, 1998, Luu-The *et al.*, 2008, Schanzer, 1996, Venturelli *et al.*, 1995). La Figure 2.3 présente un schéma des voies de biotransformation menant aux métabolites inactifs finaux.

L'activité de la 3 β -HSD sur les fonctions cétone en C-3 des stéroïdes réduits en 5 α serait présente, mais limitée, et absente pour ceux réduits en 5 β (Lévesque, 1998, Schanzer, 1996). Cette réaction serait responsable de la formation de l'épiandrostérone à partir de la 5 α -androstanedione et de la 5 α -DHT, par l'intermédiaire 3 β ,17 β -dihydroxy-5 α -androstane (Labrie *et al.*, 2005, Lévesque, 1998, Luu-The, 2013). Par contre, d'autres voies de synthèse semblent possibles pour l'épiandrostérone impliquant entre autres la 3(α \rightarrow β)-hydroxystéroïde épimérase (3(α \rightarrow β)-HSE) qui transforme l'androstérone en épiandrostérone en deux étapes, par l'intermédiaire de la 5 α -androstanedione (Huang *et al.*, 2000, Huang *et al.*, 2001). La Figure 2.4 présente un schéma de la biosynthèse de l'épiandrostérone.

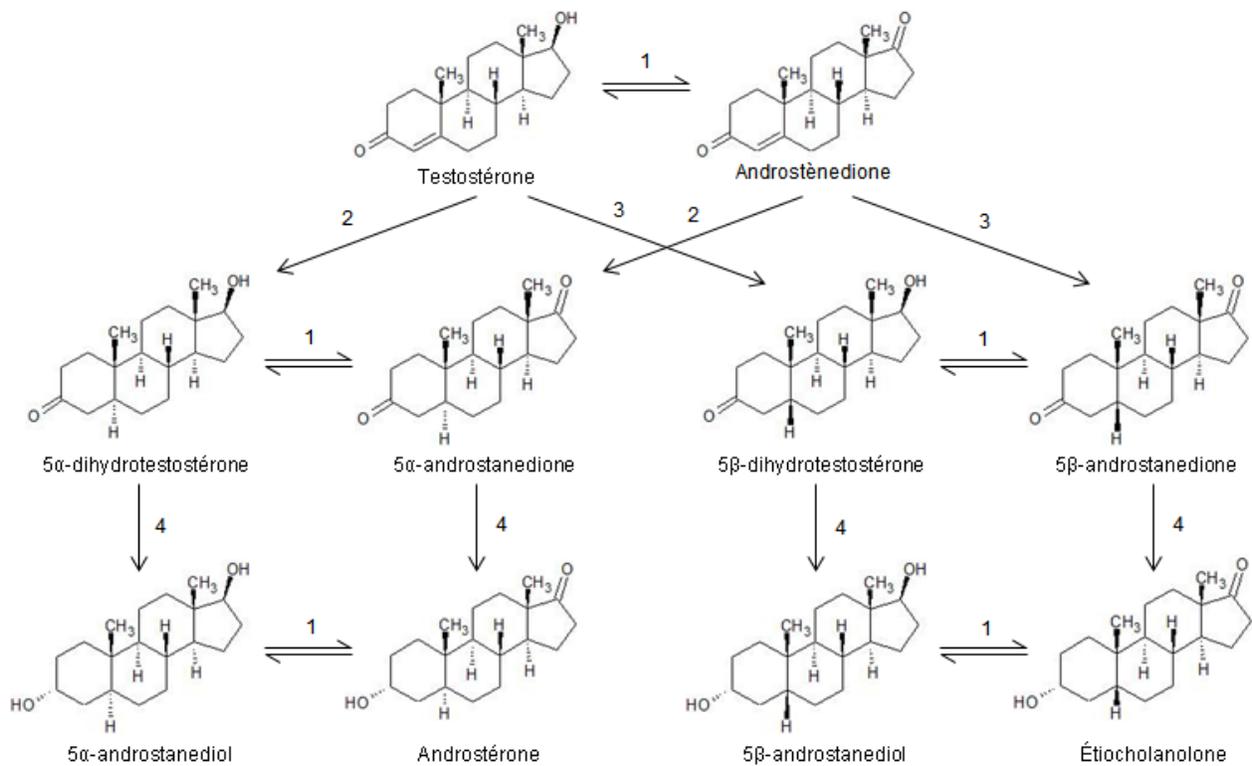


Figure 2.3 : Biosynthèse stéroïdienne des métabolites inactifs finaux. Les enzymes catalysant les réactions sont 1 : 17 β -HSD; 2 : 5 α -réductase; 3 : 5 β -réductase; et 4 : 3 α -HSD.

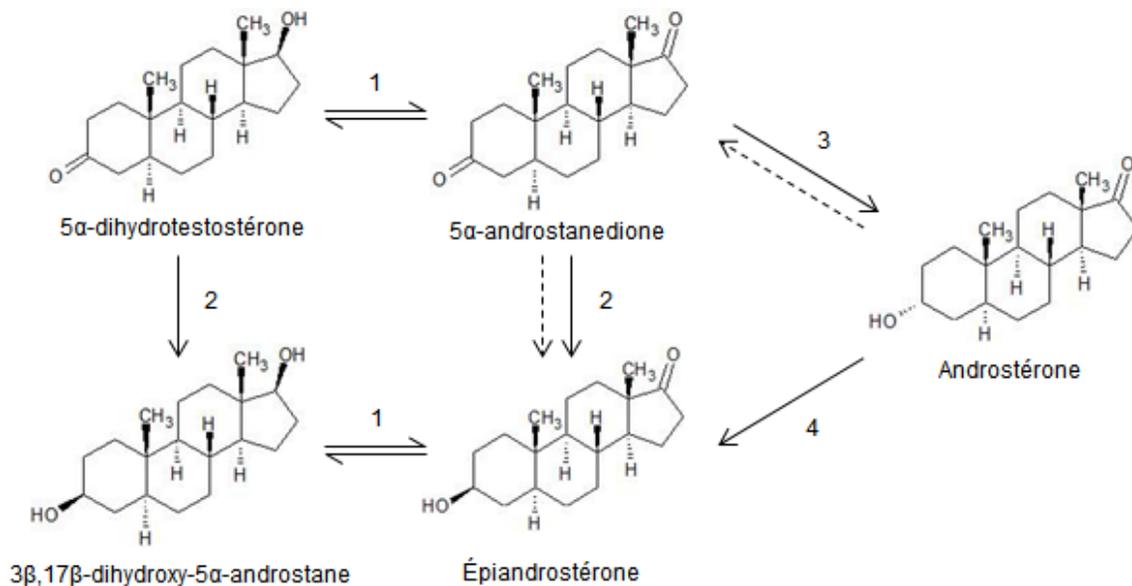


Figure 2.4 : Biosynthèse de l'épiandrostérone. Les enzymes catalysant les réactions sont 1 : 17β-HSD; 2 : 3β-HSD; 3 : 3α-HSD; et 4 : 3(α→β)-HSE. Le mécanisme de l'enzyme 3(α→β)-HSE s'effectue en deux étapes représentées par les flèches pointillées.

2.3.2 Métabolisme de phase II

Les réactions de type phase II sont requises pour l'élimination des stéroïdes en les conjuguant avec un groupement polaire qui augmente leur caractère hydrophile, et du même coup les rend généralement moins actifs. Les deux réactions principales discutées ici sont la glucuroconjugaison et la sulfoconjugaison, qui consistent à ajouter respectivement un groupement acide glucuronide et sulfate. La majorité des SAA excrétés sont conjugués, avec moins de 3% sous forme libre (Gomes *et al.*, 2009, Schanzer, 1996). La proportion des réactions de glucuroconjugaison ou de sulfoconjugaison dépend de la structure du stéroïde, soit de la position de leurs groupements fonctionnels et de l'encombrement stérique. Par exemple, les stéroïdes possédant une fonction hydroxyle en position C-3β se retrouvent presque totalement, sous la forme sulfoconjuguée, comme dans le cas de la DHEA et de l'ÉpiA (Chalbot *et al.*, 2005, Mackenzie *et al.*, 1992, Schanzer, 1996). Les stéroïdes avec une fonction hydroxyle en C-3α ou en C-17β sont majoritairement glucuroconjugués, mais sont aussi en partie sulfoconjugués (Guay, 2003, Kuuranne *et al.*, 2003, Schanzer, 1996). Les fonctions hydroxyles sont les groupements favorisés pour les réactions de conjugaison (Lévesque, 1998).

La Figure 2.5 présente le mécanisme de la glucuroconjugaison avec l'exemple de la testostérone. Elle constitue la voie principale de conjugaison des SAA et s'effectue en deux

étapes. Premièrement, l'enzyme UDP-glucose déshydrogénase, à l'aide du cofacteur NAD⁺, oxyde le groupement UDP-glucose pour former l'UDP-acide glucuronique (Guay, 2003). Ensuite, sa liaison à l'enzyme UDP-glucuronyltransférane (UGT) déstabilise le lien entre le groupement UDP et l'acide glucuronique, ce qui permet à ce dernier de se lier au groupement nucléophile du stéroïde (Cawley *et al.*, 2005a, Gomes *et al.*, 2009, Guay, 2003, Mackenzie *et al.*, 1992, Sten *et al.*, 2009). L'enzyme UGT est une protéine qui se retrouve majoritairement dans la membrane du réticulum endoplasmique des cellules du foie, l'organe principal de conjugaison des stéroïdes (Bélangier *et al.*, 1998, Mackenzie *et al.*, 1992).

La Figure 2.6 présente le mécanisme de la sulfoconjugaison de la DHEA, qui s'effectue en trois étapes. Les deux premières consistent à préparer le groupement 3'-phosphoadénosine-5'-phosphosulfate (PAPS). Premièrement, une molécule d'adénosine triphosphate (ATP) réagit avec un ion sulfate par l'action de l'enzyme ATP-surylase pour former le groupement adénosine-5'-phosphosulfate (APS). Puis, ce dernier réagit avec une autre molécule d'ATP par l'action de la APS-phosphokinase pour produire le groupement PAPS. Finalement, le PAPS transfère son groupement sulfate à la fonction hydroxyle nucléophile du stéroïde, une réaction catalysée par la sulfotransférane. (Cawley *et al.*, 2005a, Gomes *et al.*, 2009, Guay, 2003, Hobkirk, 1985, Lévesque, 1998). Les sulfotransférases sont retrouvées dans les microsomes des cellules de différents tissus, par exemple dans les glandes surrénales (Hobkirk, 1985).

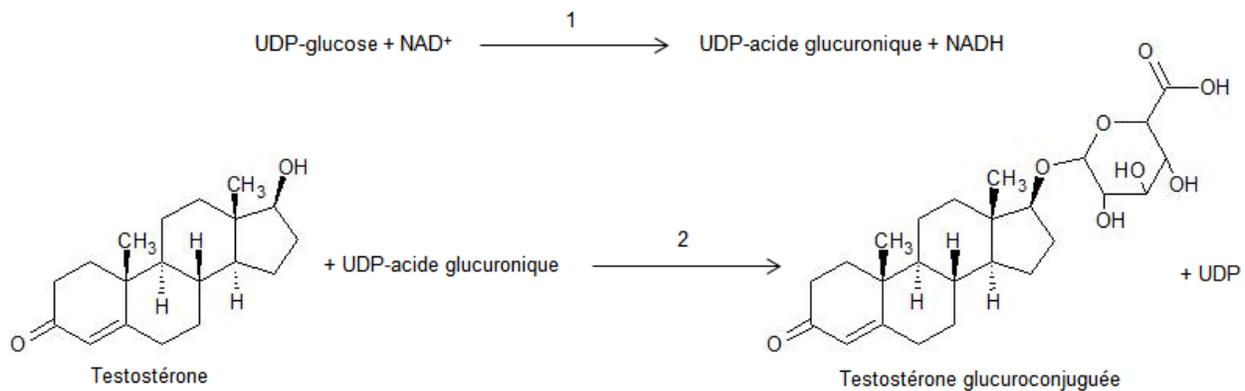


Figure 2.5 : Schéma de la glucuroconjugaison de la testostérone. Les enzymes impliquées dans les réactions sont 1 : l'UDP-glucose déshydrogénase, et 2 : l'UDP-glucuronyltransférane.

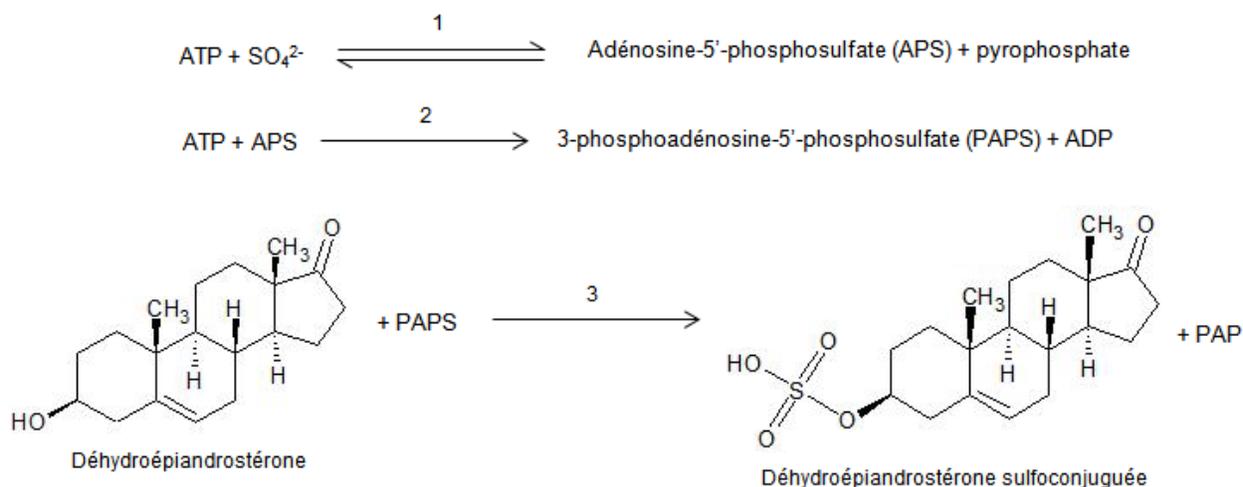


Figure 2.6 : Schéma de la sulfoconjugaison de la déhydroépiandrostérone. Les enzymes impliquées dans les réactions sont 1 : l'ATP-sulfurylase, 2 : l'APS-phosphokinase, et 3 : la sulfotransférase.

2.3.3 Analyse des stéroïdes androgènes anabolisants urinaires

La détection de l'administration de testostérone, de son métabolite la DHT et de ses précurseurs la DHEA et l'androstènedione est assurée par les modifications observées du profil des métabolites urinaires. Ainsi, les analyses de routine effectuées sur les urines d'athlètes doivent mesurer par CG-SM le profil stéroïdien qui est composé de la testostérone et de l'épitestostérone, la DHEA, le 5 α -adiol et le 5 β -adiol, l'androstérone et l'étiocolanone glucuronides et leur rapport relatif. Ces analyses ainsi que celles mesurant le rapport isotopique de carbone s'effectuent avec les formes libres des stéroïdes excrétés qui ne peuvent être analysés directement par chromatographie gazeuse (Christakoudi *et al.*, 2008). L'hydrolyse se fait de façon enzymatique dans le cas des glucuronides et par solvolys chimique pour les sulfates, plusieurs de ces derniers étant résistants aux arylsulfatases présentes dans les préparations disponibles dont les sucs bruts d'*Helix pomatia*.

L'hydrolyse enzymatique doit être efficace, spécifique et exempte de réactions secondaires. Ainsi, pour les métabolites glucuroconjugués, l'hydrolyse est effectuée avec des préparations purifiées de β -glucuronidase de *E. coli* (Ayotte, 2010, Ayotte *et al.*, 1996, Ferchaud *et al.*, 2000, Hauser *et al.*, 2008). Le pH de la réaction doit se situer à l'intérieur de la plage d'efficacité maximale de l'enzyme; ainsi, l'hydrolyse est effectuée dans le tampon phosphate à pH 6.9, en présence d'une quantité suffisante d'enzyme, généralement 2000 unités, ainsi qu'une température constante de 50 °C pendant 1 h (Ayotte *et al.*, 1996, Lévesque *et al.*, 2002).

L'hydrolyse du groupement sulfate des stéroïdes est complexe, possiblement incomplète et peut produire des réactions secondaires indésirables (Ayotte *et al.*, 1996, Balcells *et al.*, 2015, Gomes *et al.*, 2009). Par exemple, un extrait d'enzymes populaire est celui de l'escargot *Helix pomatia*, qui contient de la β -glucuronidase et de l'arylsulfatase. L'utilisation de cet extrait est répandue puisqu'il permettrait l'hydrolyse simultanée des groupements glucuronides et sulfates des stéroïdes (Ferchaud *et al.*, 2000, Hauser *et al.*, 2008). Cependant, en plus d'être inefficace pour l'hydrolyse des stéroïdes réduits en 5α et hydroxylés en 3α , et des stéroïdes conjugués en 17β , des réactions secondaires sont causées par la présence de 3β -hydroxystéroïde oxydoréductase et de 3-oxostéroïde-4,5-ène isomérase dans ces extraits (Ayotte, 2010, Vanluchene *et al.*, 1982). Ces enzymes catalysent, entre autres, les réactions de transformation de la DHEA en androstènedione, puis en testostérone, ainsi que la transformation de l'androstènediol en testostérone. Ces réactions secondaires altèrent de façon importante le profil stéroïdien, ce qui rend l'utilisation de ces préparations incompatibles avec les analyses antidopage (Christakoudi *et al.*, 2008, Ferchaud *et al.*, 2000, Gomes *et al.*, 2009, Hauser *et al.*, 2008, Mareck *et al.*, 2008).

Les métabolites sulfoconjugués sont plutôt hydrolysés par solvolysé chimique. La méthode la plus répandue s'effectue dans l'acétate d'éthyle en milieu acide et maintenue à une température variant entre 40 °C et 55 °C pendant 1 h (Ayotte *et al.*, 1996, Gomes *et al.*, 2009). Différentes conditions de solvolysé ont été analysées de façon exhaustive par Lévesque (1998). Ses résultats ont permis de démontrer une efficacité accrue de la solvolysé en milieu polaire et aprotique, tel le tétrahydrofurane (THF), qui d'ailleurs s'avère un solvant nettement supérieur à l'acétate d'éthyle, utilisé auparavant mais qui provoque notamment la formation d'acétates. En effet, les résultats démontrent une grande sélectivité de ce solvant pour les métabolites sulfoconjugués, avec moins de 1% d'hydrolyse des métabolites glucuroconjugués de testostérone, d'androstérone et d'étiocolanolone, un très bon rendement, avec plus de 90% de testostérone sulfoconjuguée libérée en 20 min, ainsi qu'aucun signe de dégradation des stéroïdes par des réactions secondaires. Cependant, il est important que le milieu réactionnel soit anhydre, puisque l'eau diminue considérablement les rendements de déconjugaison. Le mécanisme proposé de la solvolysé est présenté à la Figure 2.7, et les conditions de réaction (Lévesque *et al.*, 2002) sont décrites dans le Chapitre 3 : Matériel et méthodes.

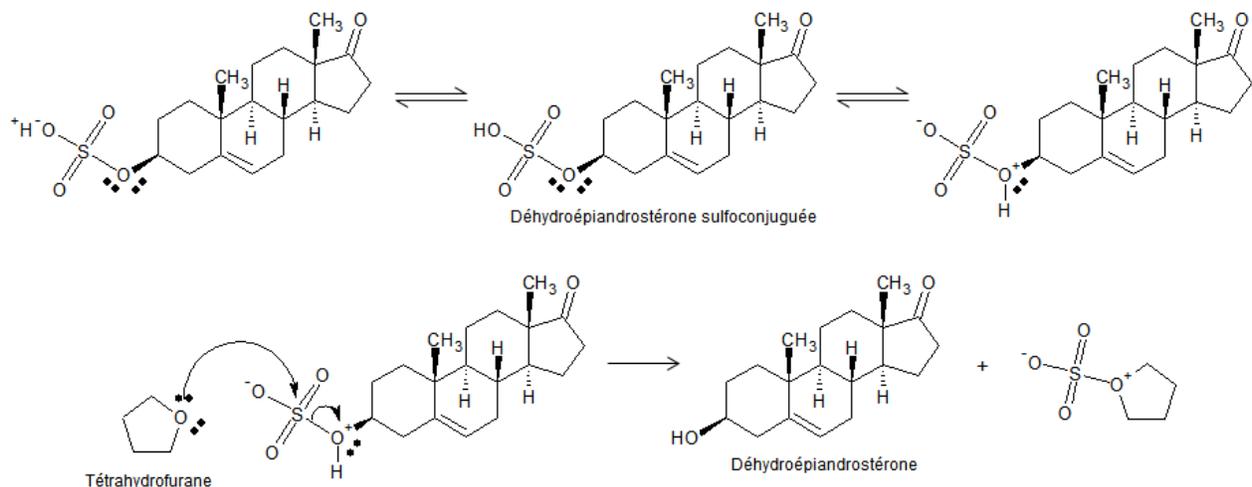


Figure 2.7 : Mécanisme proposé de la solvolysé chimique du sulfate de déhydroépiandrostérone lorsque le solvant est le tétrahydrofurane. Selon Lévesque (1998).

2.4 Suppléments nutritionnels et produits en vente libre

La définition traditionnelle d'un supplément nutritionnel est un produit qui fournit un ou plusieurs nutriments sous une forme concentrée, tels que des vitamines, des minéraux et autres substances que l'on retrouve dans l'alimentation (Van Thuyne *et al.*, 2006). Cependant, l'adoption en 1994 par le congrès américain du « Dietary Supplement Health and Education Act » (DSHEA) élargit cette définition, ce qui a permis l'entrée sur le marché de substances diverses, certaines commercialisées comme augmentant les performances physiques ou permettant le contrôle du poids corporel. De plus, conformément au DSHEA, l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA) classe les suppléments nutritionnels comme des aliments, impliquant que les producteurs n'ont pas l'obligation de prouver la sécurité ou l'efficacité de leurs produits avant la mise en marché. La FDA ne peut prendre des mesures coercitives que lorsqu'un supplément est démontré dangereux pour la santé. La régulation de cette industrie devint déficiente et plusieurs problèmes au niveau de l'assurance qualité, de l'étiquetage de ces produits et de leur innocuité ont été relevés dans les années qui suivirent (Ayotte *et al.*, 2001, Molinero *et al.*, 2009, Pipe *et al.*, 2002, Van Thuyne *et al.*, 2006).

Il devint facile de se procurer en ligne et d'importer des hormones, notamment des précurseurs de la testostérone vendus comme suppléments hormonaux jusqu'en 2004. (Ayotte *et al.*, 2001, Kamber *et al.*, 2001, Van Thuyne *et al.*, 2006). En 1999, cette industrie générait des revenus de

12 milliards de dollars aux États-Unis (Baume *et al.*, 2006, Pipe *et al.*, 2002) avec plus de 30 000 suppléments différents disponibles (Molinero *et al.*, 2009), alors qu'en 2006, le marché mondial était évalué à plus de 60 milliards de dollars américains (Geyer *et al.*, 2008). Les suppléments sont très populaires, près de trois millions de personnes aux États-Unis indiquent les utiliser régulièrement. Cette consommation est observée chez 40 % à 90 % des athlètes, qui sont directement visés par les publicités et qui profitent des commandites de ces compagnies. L'utilisation dépend du sport, de l'âge, du sexe et du niveau de compétition des individus (Ayotte *et al.*, 2001, Geyer *et al.*, 2008, Molinero *et al.*, 2009, Pipe *et al.*, 2002). Aux Jeux olympiques de Sydney en 2000, un rapport indique que plusieurs athlètes consomment de 18 à 20 suppléments nutritionnels différents par jour, et ce document fait même état du cas d'un athlète en utilisant 25 par jour (Pipe *et al.*, 2002).

Les suppléments sont commercialisés comme offrant tous les bienfaits possibles, soit l'augmentation de la masse musculaire et de la force, l'amélioration des performances physiques et psychologiques, la perte de masse adipeuse ou le maintien du poids, la réduction des maladies et des infections, ainsi qu'une compensation pour une mauvaise alimentation. Même si ces vertus n'ont jamais été démontrées scientifiquement, plusieurs athlètes veulent tous les moyens légaux à leur disposition pour rester compétitifs face à leurs adversaires qu'ils imaginent se doper (Ayotte *et al.*, 2001, Baume *et al.*, 2006, Molinero *et al.*, 2009, Pipe *et al.*, 2002, Van der Merwe *et al.*, 2005, Van Thuyne *et al.*, 2006).

Un des problèmes majeurs lors de l'entrée en vigueur du DSHEA est l'arrivée sur le marché de précurseurs de testostérone, comme la DHEA, l'androstènedione et l'androstènediol, les plus utilisés dans l'industrie. Ceux-ci sont interdits dans le sport, mais définis comme étant des suppléments nutritionnels, ils évitent toute régulation jusqu'en 2005 alors que leur vente devient illégale, à l'exception de la DHEA toujours en vente libre aux États-Unis (Ayotte *et al.*, 2001, Baume *et al.*, 2006, Pipe *et al.*, 2002).

En 2005, le congrès américain adopte le « Anabolic Steroid Control Act » afin de pallier aux lacunes du controversé DSHEA. Cette nouvelle directive contient une liste d'interdictions de plusieurs SAA autrefois en vente libre. Cependant, cette liste comporte plusieurs omissions, dont la DHEA, interdite au Canada, et d'autres stéroïdes synthétiques (de Hon *et al.*, 2007, Van Thuyne *et al.*, 2006). Finalement, en 2010, la FDA établit de nouvelles règles similaires à celles de l'Union européenne, soit l'application des bonnes pratiques de fabrication au sein de l'industrie des suppléments nutritionnels (Molinero *et al.*, 2009). Malgré toutes ces nouvelles réglementations, il est toujours possible de se procurer de tels produits, surtout via l'internet.

2.5 Effets secondaires des stéroïdes androgènes anabolisants

La prise d'agents dopants n'est pas seulement un problème dans le milieu des athlètes professionnels, car la plupart des utilisateurs ne sont que des sportifs amateurs. Aux États-Unis, on estime qu'il y a entre un et trois millions d'utilisateurs, particulièrement de stéroïdes androgènes anabolisants, ce qui représente près de 1% de la population de ce pays. De façon similaire, en Suède, il y en aurait entre 50 000 et 100 000, soit approximativement 1% du nombre de ses habitants. Ceci constitue un problème de santé publique préoccupant, car la majorité des utilisateurs croient à tort que les effets secondaires de ces substances peuvent être contrôlés, ou même qu'elles sont tout à fait sécuritaires (Lippi *et al.*, 2008, Pope *et al.*, 2014, Sjöqvist *et al.*, 2008).

Plusieurs facteurs contribuent à la méconnaissance populaire des effets secondaires des agents dopants, comme démontré par Pope *et al.* (2014). Premièrement, lorsque le public entend parler de produits dopants, cela se limite au petit groupe d'athlètes professionnels et aux avantages obtenus de leur utilisation. Deuxièmement, peu d'informations sont disponibles sur les effets néfastes de la prise de substances dopantes à long terme chez les humains, puisque des études contrôlées utilisant des doses supra-physiologiques ne sont pas éthiques. L'information provient donc d'études animales et d'études non contrôlées. De plus, la majorité des utilisateurs ont moins de 50 ans et n'ont pas atteint l'âge auquel certaines maladies risquent de survenir, comme les maladies cardiovasculaires. Ensuite, l'utilisation de produits dopants se fait dans le secret. Selon Pope *et al.* (2014), 56% des utilisateurs de SAA ne le divulguent pas à leurs médecins, qui ne peuvent pas prendre conscience de la prévalence d'abus de ces substances dans la population. De plus, les résultats de sondages sur l'utilisation d'agents dopants la sous-estimeraient, puisque les utilisateurs devraient admettre que leurs performances sportives sont issues du dopage. Finalement, les substances dopantes, comme les SAA, ne sont généralement pas sujettes à causer des problèmes de santé immédiats nécessitant des soins médicaux d'urgence, comparativement à d'autres drogues en surdose comme l'alcool ou l'héroïne. Néanmoins, les agents dopants présentent une multitude d'effets secondaires de gravité variable sur différents systèmes physiologiques. Plus particulièrement dans le cas des SAA, plusieurs effets délétères ont été observés au niveau des systèmes cardiovasculaire, musculosquelettique, reproducteur et hépatique, en plus d'effets psychologiques néfastes évidents. Ils modifient aussi les caractères sexuels des hommes et des femmes, et ils sont à l'origine de blessures et d'infections à cause des injections répétées. Finalement, il est clairement démontré qu'ils provoquent des problèmes de dépendance.

2.5.1 Effets cardiovasculaires

Les problèmes cardiovasculaires liés à la prise de doses supra-pharmacologiques de SAA, décelés auprès d'utilisateurs, sont nombreux et variés. Les effets secondaires les plus communs sont une diminution des HDL et une augmentation des LDL, ce qui constitue un facteur de risque important de maladies cardiovasculaires, ainsi que de l'hypertension, possiblement causée par une plus grande rétention d'eau et de chlorure de sodium. Un effet secondaire majeur rapporté est l'hypertrophie cardiaque, généralement du ventricule gauche, qui serait la cause d'au moins un décès répertorié. Pope *et al.* (2014) montre une comparaison entre 87 hommes décédés utilisant des SAA et une population contrôle de 173 hommes. Il y aurait une augmentation substantielle de la masse cardiaque chez les utilisateurs de SAA. D'autres effets secondaires observés sont la polyglobulie, le dysfonctionnement diastolique, la thrombose vasculaire, une coagulation anormale, des infarctus du myocarde ainsi que des accidents cérébrovasculaires (Bahrke *et al.*, 2004, Dawson, 2001, George, 1996, Kam *et al.*, 2005, Mottram *et al.*, 2000, Pope *et al.*, 2014, Sjöqvist *et al.*, 2008).

2.5.2 Hépatotoxicité

George (1996) rapporte des changements biochimiques au niveau du foie chez 80% des utilisateurs de SAA. Les effets toxiques observés surviennent majoritairement lorsque ceux-ci sont alkylés en position 17 α . Ces effets seraient une augmentation de transaminases, de l'hyperplasie, des cholestases pouvant provoquer des jaunisses, et des pélioses hépatiques. De plus, le lien entre la prise de SAA et la présence de tumeurs hépatiques semble maintenant fermement établi (Botrè *et al.*, 2008, Dawson, 2001, Mottram *et al.*, 2000, Pope *et al.*, 2014).

2.5.3 Troubles musculosquelettiques

Le principal effet néfaste lié à la prise de SAA sur le système musculosquelettique se situe au niveau des tendons, qui sont la source la plus fréquente de blessures chez les utilisateurs de SAA. Trois effets distincts expliquent cette situation. Premièrement, les SAA pris en doses supra-pharmacologiques causent une hypertrophie musculaire accompagnée d'un gain de force physique. Cependant, la force des tendons n'est pas augmentée avec les SAA et ils deviennent les maillons faibles du système. Deuxièmement, les SAA inhiberaient la formation de collagène, qui est un constituant primaire des tendons. Troisièmement, il surviendrait un changement de la

contractilité des fibres de collagène dans les tendons, modifiant leurs propriétés physiques et les rendant moins plastiques. Ainsi, cette synergie de modifications rendrait les tendons beaucoup plus fragiles aux déchirures ainsi qu'aux ruptures (George, 1996, Kam *et al.*, 2005, Mottram *et al.*, 2000, Pope *et al.*, 2014).

2.5.4 Effets psychologiques

Il y a peu d'effets secondaires associés à la prise de stéroïdes à des fins médicales avec des doses minimales. Par contre, des effets apparaissent et augmentent en gravité selon la dose utilisée. Certains individus développent des symptômes maniaques ou hypomaniaques durant les périodes de consommation, entre autres de l'irritabilité, de l'agressivité, une confiance en soi exagérée, de l'hyperactivité, des comportements imprudents et parfois même des symptômes psychotiques. Quelques études confirment ces observations. Chez 109 hommes en santé, 5% de ceux ayant reçu 500 mg de testostérone par semaine ont développé des symptômes maniaques ou hypomaniaques, alors qu'il n'y en avait aucun dans le groupe contrôle. De plus, sur un groupe de 156 athlètes étudiés en double aveugle, 23% des 88 individus ayant reçu des SAA ont rapporté des changements d'humeur majeurs. Ces individus recevaient des doses entre 40 et 240 mg par jour, avec la dose la plus élevée présentant le plus d'effets psychologiques, soit ceux énoncés précédemment, en plus de pertes de mémoire, d'une plus grande distractibilité et de la confusion (Bahrke *et al.*, 2004, Mottram *et al.*, 2000, Pope *et al.*, 2014, Sjöqvist *et al.*, 2008).

Plusieurs études font état de l'apparition de symptômes de sevrage chez 30% des individus suite à l'arrêt de la prise de SAA. George (1996) cite une étude dans laquelle 12.2 % des individus ont été diagnostiqués dépressifs suite à l'abstinence de SAA pendant trois mois. Ces symptômes de sevrage indiquent une dépendance à ces substances, qui serait causée principalement par une dysmorphophobie, ainsi qu'un effet sur le système neuroendocrinien. La dysmorphophobie est une crainte d'être laid ou malformé. Cette peur se manifeste suite à l'arrêt de la prise de SAA, puisque cela induit une perte de la masse musculaire, donc un changement de l'image corporelle et une diminution de l'estime personnelle. Cette dysmorphophobie peut encourager les individus à reprendre des SAA pour retrouver leur apparence. Au niveau neuroendocrinien, les SAA répriment le fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire. Pendant le sevrage, il se développe un hypogonadisme chez les individus pouvant durer plusieurs semaines ou plusieurs mois. Ceux-ci ressentent alors plusieurs symptômes, soit de la fatigue, une perte de libido et de la dépression, ce qui incite ces personnes à continuer la

prise de SAA. Finalement, quelques études sur des animaux montrent un mécanisme opioïdérique lié à la prise de SAA, qui activerait le système de récompense du cerveau lors de la prise de ces substances et procurerait une sensation de plaisir, comme ce qui se produit lors de la prise d'opiacés. Cet effet serait une cause probable du développement de dépendance liée à la prise de SAA (George, 1996, Kam *et al.*, 2005, Pope *et al.*, 2014).

Lors du sevrage, les troubles d'humeur varient considérablement chez les individus, mais l'augmentation des comportements agressifs semble être commune entre eux. Effectivement, quelques observations montrent que ces comportements apparaîtraient suite à la prise de SAA chez des hommes sans antécédents, une minorité d'entre eux ayant même été accusés de tentative de meurtre. Cette augmentation des comportements violents peut être expliquée par des études précliniques sur différents animaux, soit des rats, des souris et des singes, dans lesquelles les SAA administrés à des doses similaires que chez les hommes ont eu un effet positif sur les voies d'expression, les molécules et les récepteurs responsables des comportements agressifs (Bahrke *et al.*, 2004, Mottram *et al.*, 2000, Pope *et al.*, 2014, Sjöqvist *et al.*, 2008).

2.5.5 Effets sur le système reproducteur et les caractères sexuels

Les effets secondaires les plus fréquemment observés sont au niveau des caractères sexuels des hommes et des femmes ainsi que sur le système reproducteur. Les SAA sont reconnus pour inhiber les fonctions de l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique, ce qui dérègle l'homéostasie endocrinienne par une diminution de l'excrétion de LH et de FSH. Cela affecte autant les systèmes reproducteurs masculins et féminins. Chez les hommes, on observe un impact négatif sur la spermatogénèse, soit une morphologie et une motilité anormale des spermatozoïdes, en plus d'une diminution marquée de leur production allant jusqu'à l'azoospermie, ce qui entraîne de l'infertilité. Aussi, on constate une atrophie testiculaire et une hypertrophie de la prostate. Dawson (2001) suggère un risque théorique de cancer de la prostate, mais cela n'a été observé que chez un seul individu. En plus, les SAA induisent de la gynécomastie chez les hommes. Cela se produit sous l'action des aromatasés du foie qui convertissent les stéroïdes administrés en oestradiol, ce qui induit le développement des glandes mammaires (Bahrke *et al.*, 2004, Botrè *et al.*, 2008, Dawson, 2001, Handelsman *et al.*, 2009, Kam *et al.*, 2005, Mottram *et al.*, 2000, Pope *et al.*, 2014).

Chez les femmes, la prise de SAA dérègle le cycle menstruel, ce qui entraîne de l'infertilité. De plus, on observe une atrophie de l'utérus et des seins, une hypertrophie du clitoris ainsi que

l'apparition du syndrome des ovaires polykystiques. L'augmentation du niveau de testostérone en circulation, l'effet recherché de la prise de SAA, induit une masculinisation, soit de l'hirsutisme et le timbre de la voix qui devient plus grave, ce dernier étant irréversible.

Finalement, l'hypogonadisme ainsi que tous les effets secondaires induits par la prise de SAA peuvent durer plusieurs semaines et même plusieurs mois après l'abandon de ces substances (Bahrke *et al.*, 2004, Botrè *et al.*, 2008, Dawson, 2001, Handelsman *et al.*, 2009, Kam *et al.*, 2005, Mottram *et al.*, 2000, Pope *et al.*, 2014).

2.5.6 Infections et blessures

De plus en plus, les SAA provenant principalement du marché noir, sont pris par injection intramusculaire au lieu de la voie orale, réservée aux molécules possédant une fonction 17-alkylée, ce qui augmente la stabilité de la molécule mais également son hépatotoxicité. Certains produits et matériels d'injection provenant d'origine douteuse, comme ceux retrouvés sur le marché noir, peuvent être contaminés, entraînant des infections graves à l'utilisateur. Aussi, l'échange de seringues avec d'autres athlètes comporte des risques élevés de transmission d'infections comme le VIH et l'hépatite. En plus, des blessures aux tissus et aux nerfs peuvent survenir, causant des dommages neuromusculaires permanents. Ces blessures diminuent considérablement la qualité de vie en rendant certains mouvements simples, comme la marche, difficiles, voire impossibles à accomplir (George, 1996, Mottram *et al.*, 2000, Pope *et al.*, 2014).

2.6 Substances étudiées dans ce projet

2.6.1 Testostérone

La testostérone est le stéroïde androgène anabolisant le plus connu. Chez les hommes, elle est produite principalement par les cellules de Leydig des testicules dans une quantité variant entre 2.5 et 11 mg par jour. Chez les femmes, elle est produite par les glandes surrénales et les ovaires, mais en quantité moindre, de l'ordre de 0.25 mg par jour (Basaria *et al.*, 2001, Schanzer, 1996). Pendant le développement embryonnaire, la testostérone est nécessaire au développement du phénotype masculin, ainsi que des caractères sexuels secondaires lors de la puberté. Chez l'homme adulte, ce stéroïde est essentiel au métabolisme des protéines musculaires, au métabolisme osseux, au maintien des fonctions sexuelles et cognitives, et à bien d'autres fonctions (Campbell *et al.*, 2007, Saudan *et al.*, 2006). Au niveau de son excrétion,

la testostérone se retrouve majoritairement dans l'urine comme métabolite glucuroconjugué; les métabolites libres et sulfoconjugués ne représentant qu'une faible proportion. C'est l'enzyme UGT2B17, la plus importante, qui effectue la réaction de glucuroconjugaison de la testostérone (Sten *et al.*, 2009).

Il est généralement reconnu qu'une utilisation de testostérone permet d'augmenter la masse musculaire et la force physique. Entre autres, cela a été démontré lors de thérapies de remplacement de testostérone chez des hommes souffrant d'hypogonadisme. Ceux-ci ont vu une augmentation de leur masse musculaire d'environ 20%, et conséquemment de leur force physique, avec des injections de 100 mg d'énanthate de testostérone par semaine. Cela est causé par une augmentation de la synthèse protéique au niveau des muscles. Certains athlètes recherchent cet effet d'hypertrophie musculaire, et peuvent utiliser des doses allant jusqu'à 1000 mg par semaine. Pour ces raisons, l'utilisation de testostérone est interdite dans le milieu sportif (Basaria *et al.*, 2001, Bhasin *et al.*, 2001, Campbell *et al.*, 2007). Cela étant, il semblerait que certains l'utilisent à des doses plus faibles procurées par des capsules de faibles dosages comparables à des pastilles, et par les gels et timbres transdermaux, à des fins de « rééquilibrage » hormonal pour accélérer la récupération post-compétition (Ayotte, 2010).

La testostérone est inefficace lorsqu'elle est ingérée par voie orale, puisqu'elle est absorbée très rapidement dans la circulation sanguine et métabolisée par le foie en des espèces inactives. Pour en augmenter la biodisponibilité, la testostérone est majoritairement estérifiée en position 17 β pour former par exemple de l'énanthate ou du cypionate (Ayotte, 2010, Bhasin *et al.*, 2001, Saudan *et al.*, 2006, Schanzer, 1996).

L'utilisation de testostérone devrait modifier significativement le profil stéroïdien urinaire. Premièrement, la production de testostérone est stimulée par un mécanisme de rétroaction négative impliquant la LH et la FSH. Ainsi, une administration de testostérone en dose importante vient supprimer l'excrétion de ces hormones, ainsi que celle de l'épitéstostérone. Par contre, la LH n'étant pas systématiquement affaissée, notamment lorsque la testostérone est prise par voie orale, le rapport T/LH proposé a été délaissé pour le rapport T/E, une sonde efficace permettant la détection de la prise de testostérone (Ayotte, 2010, Brooks *et al.*, 1988, Freeman *et al.*, 2001). Le suivi des profils individuels effectué sur une base étendue depuis 2014 permet de dépister l'augmentation anormale des rapports T/E d'un sujet donné. Une valeur anormale du rapport requiert une analyse de confirmation de la testostérone et de ses métabolites urinaires principaux par CG-C-SMRI afin d'en déterminer l'origine endogène ou exogène (Agence mondiale antidopage, 2015c).

En effet, le profil stéroïdien est altéré suite à l'utilisation de testostérone. Principalement, les métabolites les plus affectés sont la testostérone elle-même, ainsi que le 5 α -adiol et le 5 β -adiol, comme indiqué à la Figure 2.3. Ceux-ci voient leurs valeurs $\delta^{13}\text{C}$ appauvries sur une longue période suite à l'utilisation de testostérone exogène, ce qui facilite sa détection (Ouellet *et al.*, 2013, Schanzer, 1996, Shackleton *et al.*, 1997a).

2.6.2 Androstènedione

L'androstènedione est un stéroïde excrété par les glandes surrénales et les gonades. Il est un précurseur direct de la testostérone, en plus d'être converti en œstrone et en œstradiol sous l'effet de l'enzyme aromatasase. L'androstènedione s'est retrouvée en vente libre dans des suppléments alimentaires durant plusieurs années, jusqu'en 2005. Ce stéroïde, bien qu'illégal, est tout de même encore retrouvé dans le Web et le marché noir. L'augmentation de la concentration de testostérone a été démontrée chez des femmes suite à l'administration de 100 à 300 mg d'androstènedione (Bahrke *et al.*, 2004, Catlin *et al.*, 2002, Leder *et al.*, 2001, Lévesque, 1998, Shelby *et al.*, 2011, Wang *et al.*, 2011).

L'effet anabolisant de ce stéroïde est d'un cinquième à un dixième celui de la testostérone. De plus, sa production est d'environ 33% plus importante chez les femmes que chez les hommes. L'androstènedione ingérée à des doses entre 100 et 300 mg augmente l'excrétion urinaire de testostérone, d'étiocolanolone et d'androstérone sous leur forme glucuroconjuguée, en plus de faire varier le ratio T/E. Certains métabolites ont été décrits comme étant des marqueurs de l'utilisation d'androstènedione, soit le 6 α OH-4Aen, le 6 β OH-Andro, le 6 β OH-Étio ainsi que le 6 β OH-EpiA. Il a été démontré que le 6 β OH-4Aen n'a été détecté chez aucun individu utilisant l'androstènedione, ni chez la population de référence (Bahrke *et al.*, 2004, Catlin *et al.*, 2002, Lévesque *et al.*, 1999a, Mareck *et al.*, 2008, Shelby *et al.*, 2011).

Au niveau des valeurs $\delta^{13}\text{C}$, les stéroïdes suivants l'androstènedione dans la chaîne biosynthétique voient leurs valeurs appauvries suite à son ingestion. Par contre, selon Wang *et al.* (2011), les valeurs de l'étiocolanolone sont altérées sur une plus longue période que celles de l'androstérone, ce qui en ferait un marqueur d'utilisation plus utile lors d'analyse par CG-C-SMRI.

2.6.3 Déhydroépiandrostérone

La DHEA est un stéroïde avec une action androgène faible, excrété à plus de 90 % par les glandes surrénales. Chez l'humain, il s'agit du stéroïde le plus abondant en circulation, principalement sous la forme sulfoconjuguée, avec une production quotidienne entre 15 et 30 mg. Il est le précurseur de stéroïdes androgènes et d'œstrogènes. Il a été rapporté que sa concentration dans l'organisme atteindrait un sommet entre 20 et 30 ans, pour ensuite diminuer avec l'âge jusqu'à atteindre une valeur de 10 à 20 % de cette valeur maximale. Commercialisée comme supplément alimentaire en vente libre aux États-Unis, la DHEA est proposée pour des effets anti-vieillessement, même si cela n'a jamais été démontré efficace, en plus d'avoir la prétention d'effets anti-obésité, d'augmentation de la libido et d'augmentation de l'immunité. Bahrke *et al.* (2004) rapporte un effet protecteur vis-à-vis l'accumulation de masses adipeuses chez le rat, ce qui n'a pas été démontré chez l'humain. Liao *et al.* (2013) propose un effet protecteur de la DHEA face aux muscles squelettiques suite à différents exercices. Les athlètes l'utiliseraient surtout pour tenter d'augmenter la concentration d'androgènes en circulation, accélérer la récupération, augmenter possiblement la force et la masse musculaire. Cependant, il semble que la conversion vers la testostérone n'est que d'environ 0.6 % chez les hommes, et un peu plus prononcée chez les femmes. Son utilisation était bannie bien avant son introduction sur le marché libre en 1997 (Bahrke *et al.*, 2004, Callies *et al.*, 2000, Cawley *et al.*, 2005b, Dehennin *et al.*, 1998, Shelby *et al.*, 2011).

Ce stéroïde est parfois suggéré à des fins médicales en thérapies de remplacement hormonal. Dans ces cas, la dose recommandée est de 25 à 50 mg par jour. Cependant, sur les sites internet offrant des suppléments de DHEA, la dose recommandée pour les culturistes se situe autour de 1000 mg par jour, soit de 20 à 40 fois plus importante que celle utilisée au niveau médical (Bowers, 1999). Plusieurs études ont analysé l'effet de la prise de DHEA sur la production de testostérone. Avec des doses de 50 mg de DHEA par jour sur une période de 30 jours, les changements observés sur l'excrétion urinaire de testostérone ainsi que sur la variation du ratio T/E semblent négligeables (Collomp *et al.*, 2015); cependant, il semblerait que l'augmentation de la testostérone excrétée soit fonction du rapport T/E initial du volontaire (Lévesque *et al.*, 1999b). Par ailleurs, une dose ponctuelle de 1600 mg de DHEA n'augmenterait pas la concentration de testostérone chez les hommes, alors qu'une dose similaire semble produire un effet positif chez les femmes (Bahrke *et al.*, 2004). Cependant, la revue de littérature effectuée par Baker *et al.* (2011) n'arrive pas à démontrer un impact sur la force musculaire de l'utilisation de DHEA.

Au niveau des signatures isotopiques des métabolites urinaires, des doses de 100 et 200 mg de DHEA viennent appauvrir les valeurs de l'androstérone, de l'étiocholanolone, du 5 α -adiol, du 5 β -adiol et de l'androstènediol. L'étiocholanolone et le 5 β -adiol voient leurs valeurs appauvries sur une plus longue période, jusqu'à 50 h après une dose de 200 mg de DHEA, contrairement à celles de l'androstérone et du 5 α -adiol qui reviennent à la normale entre 20 et 36 h. L'ingestion de DHEA mène à une conversion significative en androstènediol et de façon moindre en 5 Δ 3 β 17 α , soit environ 10 % de son épimère. De plus, la valeur $\delta^{13}\text{C}$ de ce dernier ne serait pas altérée (Cawley *et al.*, 2005b, Collomp *et al.*, 2015, Shelby *et al.*, 2011).

Différentes sondes ont été proposées pour en détecter l'utilisation. On observe une augmentation de l'excrétion du métabolite hydroxylé en position 7 β , soit la 7 β OH-DHEA, qui pourrait être utilisé avec la diminution de l'excrétion du 16 α OH-A pour former le ratio 7 β OH-DHEA/16 α OH-A. Ces deux stéroïdes sont reconnus comme métabolites dans les documents officiels de l'AMA (Ayotte *et al.*, 2001, Cawley *et al.*, 2004, Cawley *et al.*, 2005b, Lévesque *et al.*, 1999b, Shelby *et al.*, 2011). Un autre métabolite, le 3 α ,5-cyclo-6 β -hydroxy-5 α -androstan-17-one, serait un marqueur utile avec une valeur seuil de 140 ng/mL dans l'urine (Cawley *et al.*, 2005b, Mareck *et al.*, 2008). Finalement, une concentration du glucuronide de DHEA supérieure à 100 ng/mL dans l'urine devrait être confirmée par CG-C-SMRI selon les recommandations de l'AMA (Agence mondiale antidopage, 2004).

2.6.4 Androstènediol

L'androstènediol est un stéroïde à la fois précurseur et métabolite de la DHEA, suite à une oxydation et une réduction en C17, respectivement. Il se retrouve sur la liste des interdictions de l'AMA, puisqu'il est un précurseur potentiel de la testostérone. L'androstènediol est excrété principalement comme métabolite sulfoconjugué, composé d'un seul groupement sulfate (Dehennin *et al.*, 1998, Lévesque, 1998, Shackleton *et al.*, 1997b). Peu d'études ont été effectuées quant aux effets sur le profil stéroïdien suite à l'ingestion d'androstènediol ainsi que ses effets au niveau des performances physiques.

2.6.5 Prégnénone

La prégnénone est un stéroïde endogène que l'on retrouve comme intermédiaire dans la biosynthèse stéroïdienne. Il ne possède aucune action anabolisante, cependant, il est disponible en complément comme bio-précurseur de la testostérone. Cependant, la prégnénone peut

être utilisée comme masquant lors de l'analyse CG-C-SMRI. En effet, lorsqu'administrée par voie orale, elle est convertie majoritairement en prégnandiol, principal stéroïde de référence pour cette analyse. La signature isotopique du prégnandiol sera modifiée pour dépendre celle de la prégnénone synthétique administrée, ce qui peut engendrer des résultats faussement négatifs (Piper *et al.*, 2011a, Piper *et al.*, 2011b).

Outre le prégnandiol, un seul autre stéroïde est affecté par la prise de prégnénone, le 5 β -pregnane-3 α -ol-20-one. Lors de la prise orale de 100 mg de prégnénone, les concentrations excrétées dans l'urine de ces deux stéroïdes sont significativement augmentées, autant sous leurs formes glucuroconjuguées que sulfoconjuguées. Habituellement, ces métabolites sont excrétés en majorité sous leurs formes glucuroconjuguées. Cette différence s'explique par la voie principale de métabolisme qui passe par le foie suite à l'ingestion de prégnénone. Au niveau de leurs valeurs $\delta^{13}\text{C}$, celles-ci sont appauvries de façon importante pendant 60 h, suivies d'un retour à des valeurs normales après plus de 120 h (Piper *et al.*, 2011a, Piper *et al.*, 2011b).

Quelques stéroïdes ont été proposés comme référence alternative au prégnandiol pour les analyses CG-C-SMRI suite à l'utilisation de prégnénone. Pour les métabolites glucuroconjugués, trois stéroïdes seraient potentiellement efficaces, soit la 11 β OH-androstérone, la 11 β OH-étiocholanolone ainsi que le prégnantriol. Pour les métabolites sulfuconjugués, le 3 β ,17 α ,20 α -trihydroxypregn-5-ène serait une référence pertinente (Piper *et al.*, 2011a, Piper *et al.*, 2011b).

Finalement, aucune hydroxylation en position 17 α n'a été observée pour la prégnénone ingérée, puisque l'enzyme nécessaire à cette réaction, la CYP17A1, n'est pas présente dans le foie (Piper *et al.*, 2011b).

2.6.6 Hormone chorionique gonadotrope humaine

L'hormone chorionique gonadotrope humaine (hCG) est une glycoprotéine nécessaire au maintien de la grossesse. Elle serait utilisée par les athlètes masculins pour stimuler les cellules de Leydig des testicules et augmenter la sécrétion de testostérone, et pour contrer les effets secondaires sur leur système reproducteur tels que l'atrophie testiculaire, la spermatogenèse réduite et l'infertilité, liés à la prise prolongée de SAA et causés par une suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire. L'utilisation de cette hormone dans le milieu sportif est bannie depuis 1987 (Handelsman *et al.*, 2009, Mareck *et al.*, 2008, Stenman *et al.*, 1997).

La hCG se compose de deux sous-unités liées entre elles de façon non-covalente, *i.e.* hCG α et hCG β . Cette dernière est en fait commune à toutes les glycoprotéines, comme la LH et la FSH. Il a été observé que la stimulation s'effectue seulement au niveau des testicules et non des glandes surrénales, ce qui explique l'absence d'augmentation de testostérone en circulation chez les femmes qui utilisent cette hormone. Il semble que la hCG stimulerait la sécrétion de l'épitéstostérone de façon similaire à celle de la testostérone, ce qui garde les valeurs de T/E plutôt stables. L'analyse directe de la quantité de hCG intacte dans l'urine est la méthode recommandée par l'AMA (Agence mondiale antidopage, 2015b).

Une étude de Piper *et al.* (2012) montre l'effet de l'injection de trois doses consécutives de hCG sur les valeurs $\delta^{13}\text{C}$ de certains SAA endogènes, chez dix hommes âgés entre 21 et 29 ans. Les chercheurs rapportent des signatures isotopiques appauvries pour l'étiocolanolone et l'androstérone de 0.6 à 1.0 ‰, alors que celles de la testostérone, du 5 α -adiol et du 5 β -adiol le sont de 1.0 à 1.8 ‰. Ces variations seraient statistiquement significatives chez les sujets individuels, mais seraient toutefois trop faibles pour dépasser les critères de positivité. L'hypothèse émise décrit une différence de valeurs $\delta^{13}\text{C}$ obtenues selon l'organe d'excrétion des stéroïdes. Ainsi, les cellules de Leydig produiraient des stéroïdes avec des valeurs appauvries comparativement aux glandes surrénales.

2.7 Modes d'administration des stéroïdes à des fins de dopage

Les athlètes utilisant des SAA à des fins de dopage le font selon différents régimes d'administration, ou une combinaison de ceux-ci. Dans les milieux culturistes, un des régimes rapportés serait une utilisation cyclique de la substance sur une période de 4 à 12 semaines, suivi d'un arrêt de la prise pendant une durée similaire. Cette méthode est jugée comme étant la moins risquée, puisque la période d'abstinence permettrait aux différents systèmes de l'organisme, comme l'axe hypothalamo-hypophysio-testiculaire, de récupérer et d'assurer une reprise de la production endogène des stéroïdes. Ce type de régime est réputé diminuer les effets secondaires liés à la prise de SAA (Dawson, 2001, George, 1996, Sjöqvist *et al.*, 2008).

Un autre régime est une administration du SAA en doses croissantes et décroissantes, soit une utilisation dite pyramidale. La dose du stéroïde atteint un sommet au milieu de la période du régime, jusqu'à un arrêt complet quelques semaines plus tard. Ce type de régime peut être combiné à une utilisation cyclique, soit quelques cycles d'utilisation pyramidale pendant une année. Il serait utilisé afin de réduire les effets secondaires psychologiques, soit ceux reliés aux

symptômes de sevrage lors de l'arrêt d'utilisation brusque du SAA (George, 1996, Mottram *et al.*, 2000). Cependant, on rapporte également l'utilisation combinée de plus d'un SAA, à des doses pouvant être de 40 à 100 fois plus importantes que les doses thérapeutiques (Bhasin *et al.*, 2001, Saudan *et al.*, 2006, Sjöqvist *et al.*, 2008). L'effet recherché est d'amoinir la tolérance à un SAA et, conséquemment, d'éviter un plafonnement des effets anabolisants. De plus, ces larges doses sont réputées augmenter l'effet anabolisant total par une plus grande stimulation des récepteurs androgènes. Ces prétentions sont plutôt douteuses, puisque ces récepteurs sont préalablement saturés en présence de quantités physiologiquement normales de ces stéroïdes (George, 1996, Mottram *et al.*, 2000). L'assortiment de produits utilisés en combinaison n'est pas nécessairement constitué uniquement de SAA, mais inclurait toutes sortes de substances non stéroïdiennes utilisées dans différents buts. Par exemple, un diurétique peut être employé de concert avec un SAA afin de réduire la rétention d'eau causée par ce stéroïde ou pour réduire les risques de détection lors de tests antidopage, une utilisation conjointe de hCG viserait à rétablir la production de stéroïdes endogènes à la fin des régimes d'administration, alors qu'une utilisation de tamoxifène permettrait de contrer la gynécomastie. Peu d'études se sont penchées sur les interactions possibles entre les SAA et ces substances. Il y a donc des risques accrus d'apparition d'effets secondaires (Mottram *et al.*, 2000, Pope *et al.*, 2014).

2.8 Sondes de détection

2.8.1 Profils stéroïdiens, populations de référence et ratio T/E

Le profil stéroïdien d'un athlète se compose des concentrations mesurées de stéroïdes glucuroconjugés retrouvés dans l'urine, ainsi que de divers rapports de ces métabolites (Agence mondiale antidopage, 2014b). Plusieurs études ont été effectuées pour déterminer les limites des populations de référence à utiliser lors des analyses antidopage (Ayotte, 2008, Van Renterghem *et al.*, 2010a). Depuis 2014, une approche individuelle a été mise en place pour tous les athlètes testés, ce qui devrait améliorer significativement la détection de la testostérone et autres substances pouvant altérer le profil des métabolites urinaires (Agence mondiale antidopage, 2015c).

Le profil stéroïdien est défini comme étant composé des stéroïdes suivants et leur rapport : testostérone, épitestostérone, DHEA, 5 α -adiol, 5 β -adiol, androstérone et étiocholanolone (Agence mondiale antidopage, 2014b). Les concentrations normales de ces métabolites et de

leurs rapports, ont été définies dans des populations de référence. Par exemple, selon les valeurs de la population nord-américaine, la concentration des métabolites glucuroconjugués de testostérone et d'épitestostérone, corrigée pour une valeur de gravité spécifique de 1.020, ne dépasse pas 130 ng/mL chez les hommes, et se situe généralement en deçà de 30 à 40 ng/mL chez les femmes (Ayotte, 2010). Le ratio T/E est mesuré depuis les années 1980, puisqu'il a été postulé que l'épitestostérone n'est pas un métabolite de la testostérone, et que l'utilisation de celle-ci diminuait l'excrétion d'épitestostérone par un effet de rétroaction négative (Ayotte, 2008). Historiquement, une valeur de 6 déterminée par l'étude de populations de référence avait été proposée afin de confirmer un test positif à la testostérone, mais cette valeur dut être augmentée à 10 par le CIO en 1994 à cause de résultats normalement élevés, soit entre 6 et 9 chez certains individus (Ayotte *et al.*, 1996, Verroken *et al.*, 1996). Une étude populationnelle nord-américaine récente démontre qu'avec un intervalle de confiance à 99%, les valeurs limites de T/E sont de 4.6 pour les hommes et de 4.3 pour les femmes avec une moyenne autour de 1 (Ayotte, 2010).

Rapidement, l'efficacité de seuils déterminés pour des populations de référence s'est avérée plutôt inadéquate, ne relevant que les niveaux extrêmes. Premièrement, comme le métabolisme diffère grandement entre les individus, la prise d'un SAA comme la testostérone peut ne faire varier le profil stéroïdien de la personne que légèrement, donc insuffisamment pour dépasser les valeurs seuils établies par la population, surtout lors d'utilisation de timbres ou de gels qui libèrent de faibles doses (Ayotte, 2008). Ensuite, des disparités ethniques quant à l'excrétion de la testostérone ont été observées. Par exemple, on retrouve chez les Asiatiques une proportion plus grande d'individus ayant un polymorphisme génétique de l'enzyme UGT2B17, nécessaire dans le métabolisme de phase II de glucuroconjugaison de la testostérone. Ceci entraîne des valeurs très faibles de ratio T/E, causées par une diminution de l'excrétion de la testostérone glucuroconjugée. De plus, les valeurs ne sont que peu affectées par la prise de testostérone (Ayotte, 2010, Jakobsson *et al.*, 2006, Schulze *et al.*, 2008, Shackleton *et al.*, 1997a).

2.8.2 Stabilité des profils stéroïdiens individuels

L'étude des profils individuels démontre une grande stabilité dans le temps des valeurs de ratio T/E. Ainsi, les valeurs de ratio T/E varient normalement de moins de 30 % chez les hommes et de 60 % chez les femmes. Pendant le cycle menstruel, des variations aléatoires du profil de 10 à 64 % sont observées (Ayotte, 2008, Mareck *et al.*, 2008). Les altérations du profil individuel permettraient de déceler plus efficacement les cas de dopage même si les valeurs mesurées

sont en deçà des limites identifiées à l'aide des moyennes populationnelles. Ce suivi de profils individuels est à la base du programme Passeport biologique de l'athlète (PBA), qui enregistre les résultats obtenus d'analyses sanguines et urinaires afin d'évaluer les variations anormales chez un individu. Cette méthode a été proposée comme plus efficace dans la détection du dopage que les méthodes basées sur les études populationnelles (Mareck *et al.*, 2008, Van Renterghem *et al.*, 2010b).

2.8.3 Signature isotopique du carbone

L'administration à des fins de dopage de stéroïdes endogènes synthétiques peut être détectée par une modification du profil stéroïdien de l'athlète. Cependant, puisque la structure chimique de ces stéroïdes synthétiques est identique à celle des stéroïdes produits naturellement par l'organisme, la confirmation ne peut pas reposer uniquement sur des variations quantitatives. L'analyse du ratio isotopique de carbone a été suggérée dès la fin des années 1990 pour différencier la nature exogène ou endogène de ces stéroïdes (Aguilera *et al.*, 1996, Ayotte, 2010, Cawley *et al.*, 2009, Polet *et al.*, 2013, Shackleton *et al.*, 1997a, Shackleton *et al.*, 1997b, Southan *et al.*, 1990).

Un appareil CG-C-SMRI mesure le ratio de deux isotopes du carbone, soit le rapport $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$, exprimé en valeurs $\delta^{13}\text{C}$ (‰). Ces valeurs correspondent à la différence entre la composition isotopique des analytes et celle de la référence « Vienna Pee Dee Belemnite (VPDB) », une source marine de minerai de carbonate enrichi en ^{13}C , calculées à l'aide de l'équation suivante :

$$\delta^{13}\text{C} (\text{‰}) = \left(\frac{R_{\text{échantillon}}}{R_{\text{référence}}} - 1 \right) \times 1000, \quad R = \left(\frac{^{13}\text{C}}{^{12}\text{C}} \right)$$

Les valeurs obtenues à l'aide de cette équation sont généralement négatives, indiquant des valeurs appauvries en ^{13}C comparativement à la référence VPDB (Ayotte, 2010, Cawley *et al.*, 2009, Saudan *et al.*, 2009). L'abondance en ^{13}C permet de déterminer l'origine d'une substance, car le passage du carbone à travers différents systèmes chimiques et biologiques induit un fractionnement isotopique lié à la masse et la vitesse de diffusion. Ce fractionnement survient majoritairement lors de la fixation du CO_2 par les chloroplastes des plantes lors de la photosynthèse (Aguilera *et al.*, 1996, Cawley *et al.*, 2008, Cawley *et al.*, 2009). Il existe trois catégories de plantes qui produisent des ratios isotopiques du carbone différents, soit les plantes de type C3, les plantes de type C4 et les plantes de métabolisme acide crassulacéen (CAM) (Ayotte, 2010, Cawley *et al.*, 2008, Osborne *et al.*, 2006).

La photosynthèse dans les plantes de type C3 s'effectue selon le cycle de Calvin, où l'enzyme ribulose-1,5-bisphosphate carboxylase/oxygénase (RubisCO) fixe le CO₂ pour produire l'intermédiaire acide 3-phosphoglycérique, une molécule contenant trois atomes de carbone, d'où le nom de cette catégorie. Le blé, le riz et le soja font partie de cette vaste catégorie qui regroupe près de 90 % de plantes, et le fractionnement isotopique produit des valeurs appauvries en ¹³C avec des valeurs δ¹³C se situant entre -24 et -34 ‰ (Cawley *et al.*, 2008, Cawley *et al.*, 2009).

Pour ce qui est des plantes de type C4, la photosynthèse s'effectue selon le cycle de Hatch-Slack et l'enzyme phosphoénolpyruvate carboxylase fixe le CO₂ pour produire l'intermédiaire acide oxaloacétique, une molécule contenant quatre atomes de carbone (Osborne *et al.*, 2006). Le maïs et la canne à sucre sont des exemples de plantes de type C4, montrant des valeurs enrichies en ¹³C avec des valeurs δ¹³C entre -6 et -19 ‰ (Cawley *et al.*, 2008, Cawley *et al.*, 2009).

Quant aux plantes de type CAM, elles utilisent à la fois l'enzyme RubisCO et phosphoénolpyruvate carboxylase, selon la période de la journée, les différentes espèces ainsi que leur environnement. Cette catégorie inclut différentes espèces de cactus et d'ananas, par exemple (Cawley *et al.*, 2008, Cawley *et al.*, 2009, Matiz *et al.*, 2013).

Dans l'organisme, les stéroïdes sont métabolisés du pool de cholestérol à partir des nutriments provenant de l'alimentation, composée d'un mélange de ces trois catégories de plantes. Ainsi, la signature isotopique des stéroïdes endogènes reflète celle du carbone provenant de l'alimentation (Ayotte, 2008). Des valeurs endogènes normales se situent entre -16 et -25 ‰, représentant la médiane entre les δ¹³C des plantes de type C3 et C4 (Aguilera *et al.*, 1996, Cawley *et al.*, 2008, Cawley *et al.*, 2012, Flenker *et al.*, 2008, Piper *et al.*, 2012). Les stéroïdes exogènes sont quant à eux synthétisés chimiquement à partir de phytostérols, provenant généralement du soja, une plante de type C3 (Flenker *et al.*, 2008, Ueki *et al.*, 1999). Ainsi, la signature isotopique synthétique reflète l'origine végétale, donc plus appauvrie que les valeurs endogènes, avec des valeurs δ¹³C entre -25.9 et -35.6 ‰ (Cawley *et al.*, 2009, Shackleton *et al.*, 1997b).

Dernièrement, des testostérone synthétiques retrouvées sur le marché noir démontraient des valeurs δ¹³C plus enrichies, dont certaines avaient des valeurs proches des valeurs endogènes de -23.9 à -25.0 ‰ (Cawley *et al.*, 2010, Forsdahl *et al.*, 2011, Ouellet *et al.*, 2013). Toutefois, en combinaison avec un profil urinaire modifié, la détection de valeurs isotopiques appauvries serait un outil efficace permettant la détection de la prise de stéroïdes synthétiques. De plus, les

valeurs normales mesurées en Amérique du Nord étant plus enrichies par rapport à l'Europe, -19‰ comparativement à -23‰, l'utilité de la SMRI ne se questionne pas.

Différents facteurs pouvant influencer les signatures isotopiques des métabolites urinaires ont été étudiés, dont entre autres l'origine ethnique et le sexe. Des études ont démontré que ces paramètres n'ont pas d'effets notables, alors que l'alimentation aurait un impact mesurable (Cawley *et al.*, 2009, Piper *et al.*, 2011a). L'alimentation étant différente à travers le monde, les ratios isotopiques mesurés dans différents pays varient également. En effet, les valeurs $\delta^{13}\text{C}$ en Amérique du Sud sont de -17.2 ‰, en Asie du Sud-Est de -20.4 ‰, en Europe centrale de -22.0 ‰ et en Finlande de -23.2 ‰ (Piper *et al.*, 2009). De plus, il a été démontré qu'un athlète voyageant hors de son pays d'origine verra ses valeurs $\delta^{13}\text{C}$ modifiées et refléteront éventuellement celles du pays hôte (Flenker *et al.*, 2008, Piper *et al.*, 2011a).

Il est nécessaire que les valeurs mesurées soient indépendantes de l'alimentation. À cette fin, les valeurs $\delta^{13}\text{C}$ des métabolites sont comparées à celles de stéroïdes endogènes de référence qui ne sont pas affectés par la prise de SAA (Shackleton *et al.*, 1997a). Le principal est le prégnandiol alors que le 3 α -hydroxy-5 α -androst-16-ène est souvent utilisé comme référence complémentaire (Agence mondiale antidopage, 2014a). Ces stéroïdes se retrouvent en début de biosynthèse stéroïdienne et ne subissent pas d'altération suite à la prise de stéroïdes comme la testostérone, située en fin de biosynthèse (Saudan *et al.*, 2004). Leurs valeurs sont mesurées simultanément et comparées pour démontrer la variation du ratio isotopique de carbone en fonction de la référence, le $\Delta\delta^{13}\text{C}$ (‰). Une variation de plus de -3 ‰ de la valeur du stéroïde de référence est un signe de l'utilisation d'un stéroïde exogène (Buisson *et al.*, 2009, Ouellet *et al.*, 2013, Piper *et al.*, 2008). Ce critère de positivité est utilisé dans les documents techniques de l'AMA pour désigner une offense (Agence mondiale antidopage, 2014a).

2.9 Mesures analytiques

2.9.1 Appareil de CG-SM/SM

Dans ce projet, l'analyse quantitative des échantillons a été effectuée à l'aide d'un appareil de type CG-SM/SM de modèle Agilent 7000C. Cet appareil se compose d'un injecteur, d'un four contenant une colonne chromatographique capillaire, d'une source pour l'ionisation des substances puis d'un spectromètre de masse en tandem contenant deux filtres quadripolaires permettant la sélection des fragments ioniques d'intérêt selon leur rapport masse sur charge

(m/z) avant leur analyse par le détecteur. La chromatographie gazeuse permet la séparation des stéroïdes injectés selon leur temps de rétention, lequel est régi par l'affinité des stéroïdes pour la phase stationnaire de la colonne chromatographique sous une pression d'hélium, un gaz inerte (Chavanne *et al.*, 1991, Verroken *et al.*, 1996). À la sortie de la colonne capillaire, les stéroïdes sont ionisés et ils subissent une fragmentation. Ces ions sont ensuite dirigés vers le détecteur où ils sont analysés. Cette technique, la spectrométrie de masse, permet l'identification ainsi que la quantification des stéroïdes injectés (McLafferty *et al.*, 1993, Skoog *et al.*, 2007).

La spectrométrie de masse en tandem, permet une quantification beaucoup plus précise qu'un spectromètre de masse traditionnel, car les fragments précurseurs sélectionnés par le premier filtre quadripolaire peuvent être fragmentés de nouveau dans la chambre de collision, située entre les deux filtres. Cette chambre de collision contient un gaz, tel l'azote, qui entre en collision avec les molécules ionisées et permet une seconde fragmentation, pour former des fragments additionnels. Ceux-ci sont envoyés dans le deuxième filtre quadripolaire, où ils sont sélectionnés selon leur rapport m/z d'intérêt, puis acheminés au détecteur. Cette méthode est très utile pour la détection et la quantification, puisqu'elle réduit considérablement le rapport signal sur bruit (S/N) (Agilent Technologies, 2014). La Figure 2.8 présente un schéma d'un spectromètre de masse en tandem. Un spectromètre de masse traditionnel possède le même matériel, hormis la chambre de collision (G) et le deuxième filtre quadripolaire (H).

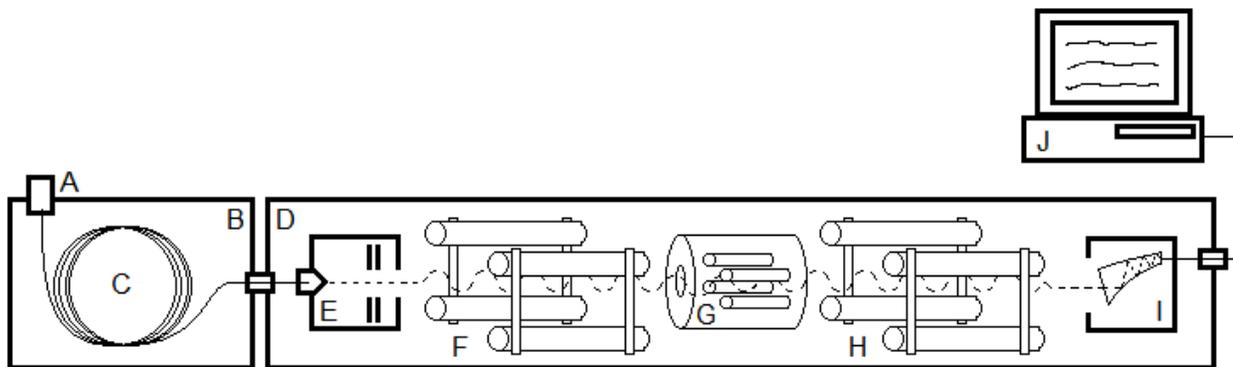


Figure 2.8 : Schéma de l'appareil d'analyse CG-SM/SM. L'appareil se compose de A : injecteur; B : four du chromatographe à gaz; C : colonne chromatographique capillaire; D : spectromètre de masse; E : source du spectromètre de masse; F : premier filtre quadripolaire; G : chambre de collision; H : deuxième filtre quadripolaire; I : détecteur; et J : analyseur de données.

2.9.2 Appareil de CG-C-SMRI

L'appareil analytique utilisé pour mesurer le ratio isotopique de carbone est de type CG-C-SMRI (Ouellet *et al.*, 2013). Comme dans le cas d'un appareil de chromatographie en phase gazeuse traditionnel, cet appareil se compose d'un injecteur et d'un four dans lequel se retrouve une colonne chromatographique capillaire, en plus d'une fournaise à combustion et d'un détecteur. Les stéroïdes injectés sur cette colonne sont séparés selon leur affinité avec la surface de la colonne capillaire, puis sont dirigés vers la colonne de combustion dans la fournaise maintenue à 850 °C. Cette colonne de combustion contient un catalyseur d'oxyde de cuivre (CuO), permettant la combustion des stéroïdes en CO₂ et en eau. L'eau est retirée par le passage au travers d'une membrane de type Nafion, et le CO₂ ionisé par la source est analysé par le détecteur de l'appareil selon trois masses, soit m/z 44, m/z 45 et m/z 46, lesquelles représentent respectivement ¹²C¹⁶O₂, ¹³C¹⁶O₂, et ¹²C¹⁸O¹⁶O. Ces trois masses permettent de déterminer le ratio isotopique de carbone des stéroïdes injectés (Ayotte, 2010, Cawley *et al.*, 2008, Kioussi *et al.*, 2011). Un schéma de l'appareil CG-C-SMRI est présenté à la Figure 2.9.

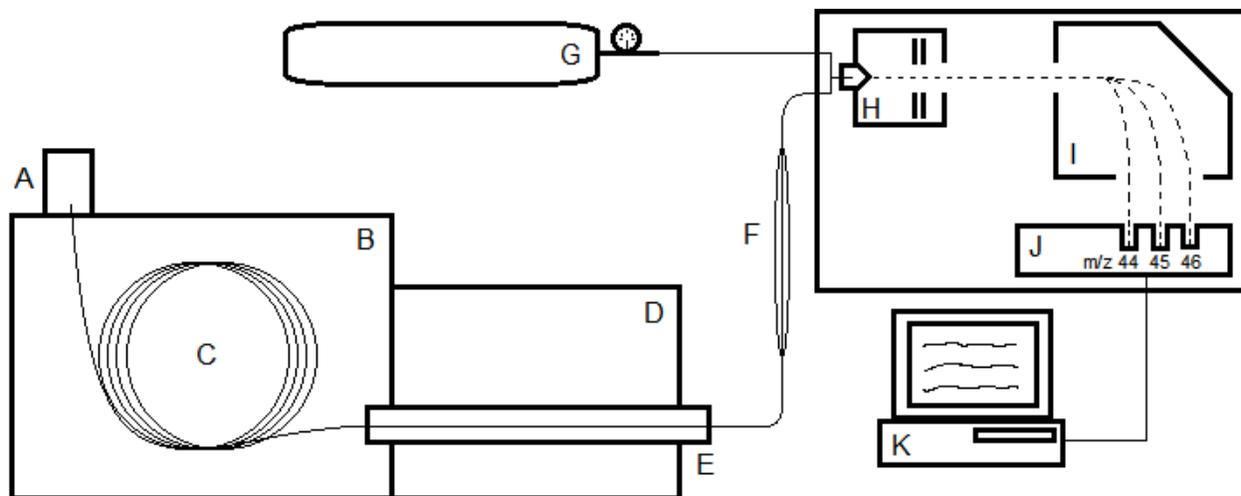


Figure 2.9 : Schéma de l'appareil d'analyse CG-C-SMRI. L'appareil se compose de A : injecteur; B : four du chromatographe à gaz; C : colonne chromatographique capillaire; D : fournaise; E : colonne de combustion; F : membrane de Nafion; G : bonbonne de CO₂ de référence; H : source du SMRI; I : champ magnétique; J : détecteur; et K : analyseur de données.

Cet appareil ne permet pas l'identification des composés, puisque ceux-ci sont préalablement brûlés en CO₂ (Cawley *et al.*, 2005b). Par contre, les temps de rétention des différents pics, ajustés par rapport à un standard de référence de temps de rétention connu, sont les repères permettant la reconnaissance des stéroïdes. De plus, pour que les mesures soient justes, donc exemptes de fractionnement isotopique, il est nécessaire que la séparation chromatographique de chaque pic soit complète, c'est-à-dire que chaque substance soit séparée au niveau de la ligne de base du chromatogramme. Sinon, la valeur du ratio isotopique mesurée sera un mélange des valeurs isotopiques des deux substances. Il est donc important de purifier et de réduire au maximum le nombre de composés contenus dans l'urine puisque ceux-ci peuvent interférer avec les pics chromatographiques des stéroïdes (Shackleton *et al.*, 1997b).

2.9.3 Appareil de CLHP

Cet appareil, utilisé pour la purification des métabolites urinaires en vue de l'analyse CG-C-SMRI, se compose d'une pompe quaternaire, d'un dégazeur, d'un injecteur, d'un four dans lequel se trouvent une ou plusieurs colonnes chromatographiques, d'un détecteur UV et d'un collecteur de fractions. La pompe quaternaire permet un mélange de différents solvants qui sont envoyés dans les colonnes chromatographiques selon une programmation de débit et de composition de solvants. Les stéroïdes sont injectés sur la colonne chromatographique contenant une phase stationnaire possédant des propriétés de rétention prédéterminées, et ils sont entraînés par un mélange de solvants, lequel constitue la phase mobile. La séparation est effectuée selon l'affinité des différents stéroïdes à la phase stationnaire par rapport à la phase mobile. Pour nos expérimentations, différentes colonnes de phases stationnaires hydrophobes sont utilisées, pour une chromatographie en phase inverse. Ces phases stationnaires se composent de particules de silice auxquelles sont greffés des chaînes C₁₈, C₈ ou des groupements phényles. Les composés sont séparés selon leur affinité avec la phase stationnaire hydrophobe; ainsi les stéroïdes les moins polaires sont élués en dernier, lorsque le gradient de solvant est le plus fort, alors que les composés les plus polaires éluent plus rapidement. À leur sortie de la colonne, les composés sont acheminés vers le détecteur UV où ils sont analysés, puis recueillis par un collecteur de fractions. Les stéroïdes sont ainsi séparés et purifiés des contaminants présents dans la matrice urinaire de l'échantillon (Chavanne *et al.*, 1991, Skoog *et al.*, 2007, Snyder *et al.*, 1997). Un schéma de l'appareil CLHP est présenté à la Figure 2.10.

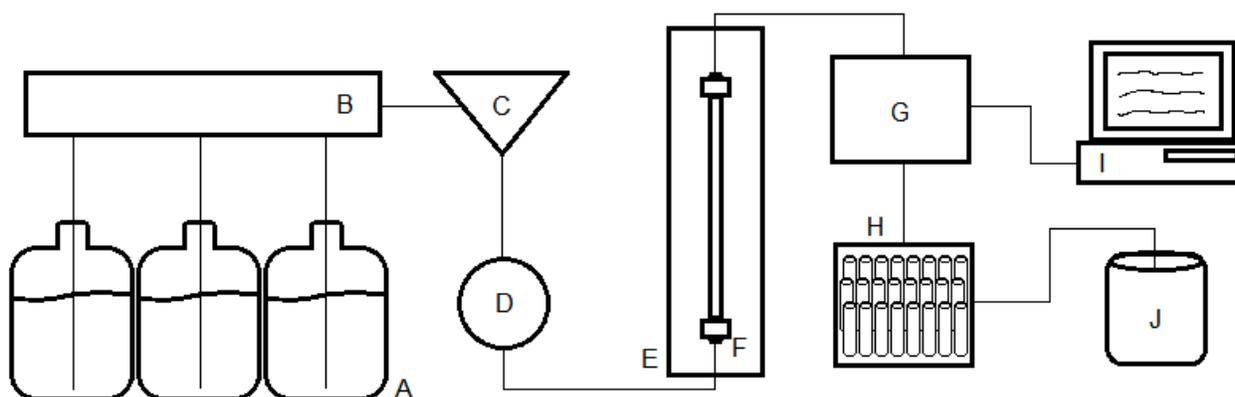


Figure 2.10 : Schéma de l'appareil d'analyse CLHP. L'appareil se compose de A : réservoirs de solvant; B : dégazeur; C : pompe quaternaire; D : injecteur; E : four ; F : colonne(s) chromatographique(s); G : détecteur UV; H : collecteur de fractions; I : analyseur de données; et J : récupération de solvants.

2.10 Objectifs de l'étude effectuée

La détection de l'utilisation par les sportifs de stéroïdes endogènes représente un défi analytique important. Celle-ci repose sur une combinaison de deux techniques, soit la mesure exacte des métabolites urinaires en vue de l'établissement du profil stéroïdien de l'athlète et la détermination de la signature isotopique du carbone. Les difficultés d'obtenir une hydrolyse complète des métabolites sulfoconjugués, sans altérer les profils stéroïdiens par des réactions secondaires, en plus de l'augmentation des temps d'extraction et d'analyse, ont réduit ces analyses aux métabolites glucuroconjugués, pour lesquels les méthodes d'hydrolyse sont complètes et quantitatives. Cependant, certains des métabolites sulfoconjugués sont présents en grande quantité et pourraient offrir des sondes de détection supplémentaires lors des analyses antidopage, comme l'épiandrostérone et la DHEA. Ces travaux ont été effectués avec les objectifs suivants:

1. Développer une méthode de séparation et purification des stéroïdes sulfoconjugués par CLHP-2D;
2. Déterminer les métabolites stéroïdiens affectés par la prise des substances décrites précédemment par des analyses CG-SM/SM et CG-C-SMRI;
3. Comparer les profils stéroïdiens et les signatures isotopiques des métabolites glucuroconjugués et sulfoconjugués;

4. Évaluer la pertinence d'analyser les métabolites sulfoconjugués pour une meilleure détection de ces substances dans le contexte d'analyse antidopage;
5. Identifier des métabolites potentiellement marqueurs spécifiques d'utilisation de ces substances.

Pour ce faire, nous avons étudié à nouveau des urines recueillies lors de projets précédents suite à l'administration chez plusieurs volontaires masculins et féminins de doses uniques de DHEA, d'androstènedione, d'androstènediol et de prégnénolone. Nous avons également analysé des échantillons anonymisés déterminés comme « positifs » à la testostérone ainsi qu'au hCG, ainsi que dix échantillons négatifs qui seront utilisés comme population de référence.

CHAPITRE 3 :

MATÉRIEL ET MÉTHODES

3.1 Matériel utilisé

Les différents solvants utilisés, soit le méthanol, l'acétonitrile, l'hexane, l'éther diéthylique, l'acétate d'éthyle et le dichlorométhane, ainsi que l'acide sulfurique et l'acide chlorhydrique concentrés, proviennent de Caledon (Georgetown, ON, CAN). Le tétrahydrofurane et l'acide acétique glacial utilisé pour le tampon acétate, ont été achetés chez Sigma-Aldrich (Oakville, ON, CAN). Tous les sels utilisés dans les multiples solutions tampons proviennent d'EMD (Mississauga, ON, CAN). Pour la préparation du réactif de dérivation, la solution de N-méthyl-N-(triméthylsilyl)trifluoroacétamide (MSTFA) et celle d'iodotriméthylsilane (ITMS) proviennent de Chemfabrik (Waldstetten, GER), l'éthanthiol de Acros (Geel, BEL) et la triéthylamine de Sigma-Aldrich (Oakville, ON, CAN). L'enzyme β -glucuronidase de *E. coli* type IX-A a été achetée chez Sigma-Aldrich (Oakville, ON, CAN).

Les stéroïdes utilisés comme standards en GC-C-SMRI proviennent de différents fournisseurs. Les $3\beta,17\beta$ -dihydroxy- 5α -androstane ($5\alpha A3\beta17\beta$), 5α -androstane-3,17-dione (5α -adione), 5β -androstane-3,17-dione (5β -adione), 17β -hydroxy- 5β -androstane-3-one (5β -DHT), $3\beta,17\beta$ -dihydroxyandrost-5-ène (androstènediol), androst-4-ène-3,17-dione (androstènedione), $3\beta,11\beta,17\beta$ -trihydroxyandrost-5-ène ($5\Delta3\beta11\beta17\beta$), 17α -hydroxyandrost-4-èn-3-one (épitestostérone), 3β -hydroxy- 5α -androstane-17-one (épiandrostérone), 3α -hydroxy- 5β -androstane-17-one (étiocholanolone) et 17β -hydroxyandrost-4-èn-3-one (testostérone) viennent de Sigma-Aldrich (Oakville, ON, CAN). Les 2α -hydroxyandrost-4-ène-3,17-dione ($2\alpha OH-4Aen$), 5α -androstane-17-one (StdExt), $3\alpha,17\alpha$ -dihydroxy- 5α -androstane ($5\alpha A3\alpha17\alpha$), $3\alpha,17\alpha$ -dihydroxy- 5β -androstane ($5\beta A3\alpha17\alpha$), 6α -hydroxyandrost-4-ène-3,17-dione ($6\alpha OH-4Aen$), $3\alpha,16\alpha$ -dihydroxy- 5α -androstane-17-one ($16\alpha OH-A$), androst-4,9(11)-diène-3,17-dione (StdInt), $3\beta,17\alpha$ -dihydroxyandrost-5-ène ($5\Delta3\beta17\alpha$), 3α -hydroxyandrost-5-èn-17-one (DHA), 3β -hydroxy- 5β -androstane-17-one (épiétiocholanolone), 3α -hydroxy- 5α -androst-16-ène (16-enol), 3β -hydroxy- 5α -androstane (androstanol), $3\alpha,17\beta$ -dihydroxy- 5α -androstane (5α -adiol), $3\alpha,17\beta$ -dihydroxy- 5β -androstane (5β -adiol), $3\alpha,20\alpha$ -dihydroxy- 5β -pregnane (prégnandiol) et $3\alpha,17\alpha,20\alpha$ -trihydroxy- 5β -pregnane (prégnantriol) proviennent de Steraloids (Newport, RI, USA). La 3β -hydroxyandrost-5-èn-17-one (DHEA) provient de Schering Canada (Pointe-Claire, QC, CAN), la

3 α -hydroxy-5 α -androstan-17-one (androstérone) de Upjohn (New York, USA), la 17 β -hydroxy-5 α -androstan-3-one (5 α -DHT) de Diosynth (Oss, NED), la 3 β ,7 β -dihydroxyandrost-5-èn-17-one (7 β OH-DHEA) a été fournie par le laboratoire de Donald Poirier (Québec, QC, CAN), alors que les 3 α ,6 β -dihydroxy-5 α -androstan-17-one (6 β OH-A), 3 β ,6 β -dihydroxy-5 α -androstan-17-one (6 β OH-EpiA), 3 β ,6 β -dihydroxy-5 β -androstan-17-one (6 β OH-EpiEt) et 3 α ,6 β -dihydroxy-5 β -androstan-17-one (6 β OH-Et) ont été synthétisés lors de travaux précédents (Bhérier, 2002).

3.2 Description des échantillons analysés

3.2.1 Description des études d'excrétion

Des échantillons provenant d'études d'excrétion effectuées il y a quelques années ont été analysées afin d'observer les changements sur le profile stéroïdien, autant au niveau des métabolites glucuroconjugués que ceux sulfoconjugués. À l'époque, tous les volontaires ont donné leur consentement pour participer à ces études ayant été approuvées par le comité d'éthique institutionnel (CER no. 2002).

Au Tableau 3.1 sont résumées les informations suivantes : supplément administré, la voie d'administration, la dose, l'âge et le sexe des volontaires. Les urines ont été recueillies plusieurs heures avant et après la prise du stéroïde et elles ont été conservées à -20 °C jusqu'à leur analyse. Toutes ont été analysées en CG-SM/SM afin de quantifier les métabolites ciblés. Entre quatre et six urines représentatives par étude ont été également analysées en CG-C-SMRI.

3.2.2 Description des échantillons urinaires d'athlètes

Des urines d'athlètes dans lesquelles des substances recherchées ont été identifiées lors des analyses de routine et pour lesquelles une autorisation d'utilisation à des fins thérapeutiques avait été accordée ont été également ré-analysées dans le cadre de cette étude. Ainsi, 11 urines d'athlètes possédant une AUT pour la testostérone ainsi que quatre provenant d'un athlète autorisé à utiliser de la hCG ont été ré-analysées. Toutes ces urines ont été conservées à -20 °C jusqu'à leur analyse.

Tableau 3.1 : Description des études d'excrétion.

Numéro d'étude	Supplément administré	Voie d'administration	Dose	Âge du volontaire	Sexe du volontaire
SA44	Androstenedione Complex – Price's Power	Orale	50 mg	33	M
SA45	Androstenedione Complex – Price's Power	Orale	50 mg	24	M
SA46	DHEA – Ultimate Nutrition	Orale	200 mg	24	M
SA47	DHEA – Ultimate Nutrition	Orale	200 mg	23	M
SA48	Androstenedione Complex – Price's Power	Orale	100 mg	30	M
SA49	Androstenedione Complex – Price's Power	Orale	100 mg	33	M
SA50	DHEA – Ultimate Nutrition	Orale	200 mg	32	F
SA51	Androstenediol Complex – Price's Power	Orale	100 mg	24	M
SA52	Androstenedione Complex – Price's Power	Orale	100 mg	23	M
SA53	Androstenedione Complex – Price's Power	Orale	100 mg	42	F
SA57	Pregnenolone – Ultimate Nutrition	Orale	50 mg	35	F
SA58	Pregnenolone – Ultimate Nutrition	Orale	50 mg	27	M
SA60	Pregnenolone – Ultimate Nutrition	Orale	50 mg	31	M

3.2.3 Description de la population de référence

Dix urines de volontaires masculins âgés de 20 à 55 ans ayant donné leur consentement et affirmé ne pas prendre de stéroïdes anabolisants ont été recueillies afin d'établir une population de référence. Toutes ont été conservées à -20 °C jusqu'à leur analyse.

3.3 Préparation des échantillons pour analyse CG-SM/SM

Selon la gravité spécifique de l'urine, et en fonction du volume disponible, entre 1 et 10 mL d'urine sont prélevés dans un tube de 15 mL auquel sont ajoutés 25 µL d'une solution méthanolique de 4 ng/µL d'androst-4,9(11)-diène-3,17-dione comme étalon interne, puis 2.5 mL de tampon acétate 0.1 M à pH 5.2, pour les volumes de moins de 3 mL. L'échantillon est passé sur cartouche tC18 Sep Pak de Waters (Brossard, QC, CAN) préalablement conditionnée avec 5 mL d'hexane, 5 mL de méthanol et 5 mL d'eau distillée déionisée. La cartouche est rincée avec 5 mL d'eau et 5 mL d'hexane, puis éluée avec 5 mL de méthanol dans un tube de 15 mL,

qui est ensuite évaporé à sec sous un jet d'azote à environ 50 °C. Un volume de 1 mL de solution de tampon phosphate 0.1 M à pH 6.9 ainsi qu'une quantité d'environ 1200 unités de l'enzyme β -glucuronidase de *E. coli* sont ajoutés au résidu, suivi d'une incubation à 50 °C pendant 60 min afin d'effectuer l'hydrolyse enzymatique des stéroïdes glucuroconjugués. Ensuite, 400 μ L d'une solution de tampon carbonate 1.0 M à pH 9.0 sont additionnés avant de compléter par une double extraction avec 2 \times 5 mL d'éther diéthylique. Le tube est bouché hermétiquement et est agité pendant 5 min à l'aide d'un agitateur mécanique. Puis, les phases aqueuse et organique sont séparées par centrifugation à 2500 tr/min. Les phases organiques sont combinées et évaporées à sec sous jet d'azote à 50 °C et le culot de la phase aqueuse est conservé pour l'extraction des stéroïdes sulfoconjugués (décrite ci-dessous). Le résidu est solubilisé dans 200 μ L de méthanol et transféré dans un vial conique de 250 μ L, auquel sont ajoutés 25 μ L d'une solution méthanolique de 10 ng/ μ L de 5 α -androstane-17-one comme étalon externe, utilisé afin d'évaluer le pourcentage de récupération. Le vial est évaporé à sec sous jet d'azote à 50 °C puis bouché sous atmosphère d'azote.

Les stéroïdes sulfoconjugués sont hydrolysés par l'ajout de 100 μ L d'une solution de 5 N de HCl à la phase aqueuse résiduelle pour obtenir un pH entre 5 et 7, avant d'ajouter la solution d'étalon interne et le tampon acétate, suivi de l'extraction sur phase solide. Après l'évaporation à sec de l'éluat méthanolique de l'extraction sur phase solide, 1 mL de THF et 2 μ L de H₂SO₄ 4 M sont ajoutés, puis l'hydrolyse chimique est complétée par incubation à 50 °C pendant 60 min. Par la suite, 1 mL d'une solution de NaHCO₃ 5% p/v est ajouté, suivi de la double extraction à l'éther diéthylique, comme décrit précédemment.

Les stéroïdes libres sont analysés sous la forme de dérivés TMS-éther, TMS-énol. Pour ce faire, une solution d'ITMS 1 M est préparée sous atmosphère d'azote par l'ajout de 80 μ L d'ITMS et de 2.4 μ L de triéthylamine dans 500 μ L de dichlorométhane. Cette solution est préparée quotidiennement dans un vial ambré et entreposée dans un dessiccateur à -20 °C. Le mélange de dérivation est préparé par l'ajout dans un vial ambré de 3 mL de MSTFA, 60 μ L d'éthanol et 60 μ L de la solution d'ITMS 1 M. La dérivation des extraits urinaires est effectuée par l'ajout de 50 μ L de ce mélange suivi d'un chauffage à 70 °C pendant 30 min.

Les analyses quantitatives sont effectuées à l'aide de courbes étalons et d'échantillons contrôles ajoutés à chaque séquence. Les analyses sont effectuées sur un chromatographe en phase gazeuse (GC Systems 7890A, Agilent Technologies) couplé à un spectromètre de masse en tandem (GC-MS/MS Triple Quad 7000C, Agilent Technologies). La température de l'injecteur est de 270 °C et le volume d'injection est de 1 μ L en mode de débit partagé dans un ratio de

2.5 pour 1. La colonne utilisée est une DB-5MS de Agilent Technologies (Mississauga, ON, CAN) (25 m × 200 µm × 0.33 µm) avec un débit constant d'hélium à 0.8 mL/min. La programmation de température du four débute à 100 °C pendant 0.5 min. Ensuite la température augmente de 20 °C/min jusqu'à 240 °C, puis de 6 °C/min jusqu'à 278 °C et finalement de 10 °C/min jusqu'à 320 °C où elle reste constante pendant 5 min. La température de l'interface est de 320 °C et celle de la source, de 230 °C; les analyses sont effectuées en mode d'impact électronique avec une énergie d'ionisation de 70 eV. L'analyse des stéroïdes est effectuée en mode MRM selon les intervalles de temps, les transitions ioniques et énergies de collision présentées au Tableau 3.2. Le logiciel d'acquisition de données du CG-SM/SM utilisé est Masshunter GC/MS Acquisition Version B.07.02.1938, alors que le logiciel de traitement de données utilisé est Quantitative Analysis Version B.07.00 Build 1.0.457.0.

3.4 Préparation des échantillons pour analyse CG-C-SMRI

La préparation des échantillons pour l'analyse en CG-C-SMRI est très similaire à celle pour l'analyse en CG-SM/SM des stéroïdes glucuroconjugués et sulfoconjugués à quelques différences près. Ainsi, deux fois 10 mL de chaque échantillon sont prélevés dans des tubes de 15 mL. Ces fractions sont traitées comme décrit précédemment, cependant, aucun étalon interne ou externe n'est ajouté et l'hexane, au lieu de l'éther diéthylique, est utilisé pour la double extraction liquide-liquide des stéroïdes glucuroconjugués, puis une troisième extraction est effectuée avec de l'éther diéthylique, cette dernière phase organique étant jetée afin d'éliminer le plus de contaminants matriciels possibles avant l'hydrolyse chimique. Dans le cas de la double extraction liquide-liquide des stéroïdes de la fraction sulfoconjuguée, le solvant utilisé est l'éther diéthylique. Finalement, le transfert des stéroïdes après l'évaporation du solvant est effectué avec un volume de 220 µL (160 µL + 60 µL) de méthanol dans un vial contenant un intérieur conique de 250 µL. Le méthanol est évaporé à sec sous un jet d'azote à 50 °C. L'échantillon est solubilisé dans un volume de 20 µL de méthanol puis le vial est bouché avec un capuchon muni d'un septum et analysé comme tel. À chaque lot d'échantillons sont ajoutés un contrôle négatif (pool d'urines provenant d'un volontaire n'utilisant pas de stéroïdes), et un contrôle positif (pool d'urines provenant d'un volontaire recevant de l'énanthate de testostérone à des fins médicales).

Tableau 3.2 : Description des intervalles de temps et des masses analysées pour chaque stéroïde.

Intervalles de temps	Stéroïdes	Ion précurseur (m/z)	Ion produit (m/z)	Énergie de collision (eV)
9.50 min – 11.50 min	StdExt + 16-enol	346.3	331.3	10
	StdExt + 16-enol	331.3	241.2	10
11.50 min – 12.70 min	5β-DHT	434.3	344.2	5
	5β-DHT	434.3	195.1	5
	5β-adione	432.3	290.1	10
	5βA3α17α	346.3	256.2	5
	5αA3α17α	331.4	241.2	5
12.70 min – 13.34 min	EpiEt + A	434.3	419.3	5
	A + Et	434.3	329.3	5
	EpiEt	419.3	329.3	5
	DHA	417.3	327.3	0
	DHA	417.3	237.2	0
	5α-adiol + 5β-adiol	346.3	256.2	5
	5α-adiol + 5β-adiol	346.3	241.2	5
13.34 min – 13.60 min	6βOH-EpiEt	522.4	417.2	5
	6βOH-EpiEt	327.3	237.2	10
	5Δ3β17α	434.3	344.2	5
	5Δ3β17α	344.3	254.2	5
13.30 min – 14.20 min	EpiA	434.3	419.3	10
	EpiA	419.3	329.3	10
	5α-DHT	434.3	405.2	5
	5α-DHT	434.3	195.1	5
	5Aen	434.3	213.1	5
	DHEA	432.3	417.3	5
	DHEA	432.3	327.2	5
	E	432.3	301.2	15
	E	432.3	209.1	15
	5α-adione	432.3	290.1	5
	StdInt	428.3	260.2	5
	6βOH-Et	377.3	287.1	5
	6βOH-A	327.3	195.3	10
6βOH-Et + 6βOH-A	522.4	417.2	5	
14.20 min – 14.60 min	6βOH-EpiA	522.4	417.2	5
	6βOH-EpiA	327.3	195.3	10
	T	432.3	301.2	15
	T	432.3	209.1	15
	4Aen	430.3	234.2	20
	4Aen	430.3	169.1	20
14.60 min – 14.90 min	7βOH-DHEA	415.2	325.3	0
	7βOH-DHEA	325.3	235.3	0
14.90 min – 15.15 min	16αOH-A	507.3	417.3	10
	16αOH-A	507.3	217.2	10
15.15 min – 15.50 min	6αOH-4Aen	518.3	413.3	15
	6αOH-4Aen	518.3	319.3	15
	5Δ3β11β17β	432.2	342.3	5
	5Δ3β11β17β	432.2	237.2	5
	pgdiol	347.3	257.2	5
15.50 min - fin	2αOH-4Aen	518.3	356.4	5

3.4.1 Purification des métabolites de la phase glucuroconjuguée

Les métabolites obtenus doivent être purifiés par CLHP avant l'analyse en CG-C-SMRI. Cette procédure permet d'enlever des contaminants matriciels qui peuvent altérer la signature isotopique mesurée en CG-C-SMRI, en plus de séparer en différentes fractions les métabolites qui coéluent. La méthode de purification par CLHP est différente pour les stéroïdes des deux phases, car la présence d'épiandrostérone et de DHEA, toutes deux présentes en grande concentration dans la fraction sulfoconjuguée, demande une procédure différente afin de les séparer des autres métabolites.

Selon la méthode décrite par Ouellet *et al.* (2013), la totalité du volume des stéroïdes glucuroconjugués hydrolysés, soit 20 μL , est injecté sur l'appareil CLHP (1100 HPLC-UV; Agilent Technologies) et séparés par deux colonnes Agilent Zorbax SB-C18 (4.6 mm \times 250 mm avec des particules de 5 μm) dans un four de température constante à 40 °C. La composition initiale de la phase mobile est 49 % d'eau, 45 % d'acétonitrile et 6 % de méthanol, avec un débit de 0.60 mL/min. La composition en méthanol étant constante tout au long de l'analyse, la composition en acétonitrile augmente graduellement à 55 % après 20.0 min, puis à 67 % après 36.0 min avec une augmentation du débit à 0.76 mL/min. À 39.0 min, le solvant et le débit ont une composition de 94 % en acétonitrile et une valeur de 1.00 mL/min respectivement, et ces paramètres sont gardés constants jusqu'à 49.0 min. À 49.2 min, la composition du solvant en acétonitrile est revenue à 45% et le débit est réduit à 0.80 mL/min. Ces conditions sont maintenues jusqu'à 69.8 min, puis le débit revient à 0.60 mL/min en 2.0 min, de sorte que le temps total requis pour la séparation est de 70.0 min. Les stéroïdes sont analysés à l'aide d'un détecteur UV à 192 nm. Une solution contenant les standards de testostérone, DHEA, 5 β -adiol, épitestostérone, 5 α -adiol, étiocholanolone, androstérone, prégnaadiol et 16-enol est injectée avant chaque lot d'échantillons afin de vérifier la séparation ainsi que les temps de collecte des différentes fractions. Au besoin, les conditions sont réajustées. La valeur du ratio $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ de ces standards est connue (Geotop, UQAM) et utilisée pour vérifier l'absence de fractionnement lors de la collecte. Les valeurs obtenues sont comparées et une variation de $\pm 0.7 \delta^{13}\text{C} \text{ ‰}$ des valeurs certifiées entraîne un rejet du lot d'échantillons préparés. Un chromatogramme représentant la séparation des standards est présenté à la Figure 3.1. Le collecteur de fraction utilisé est un Gilson FC 203B et cinq fractions sont collectées par échantillon. Le logiciel d'acquisition de données du CLHP utilisé est Chemstation for LC systems Rev. B.01.03 [204].

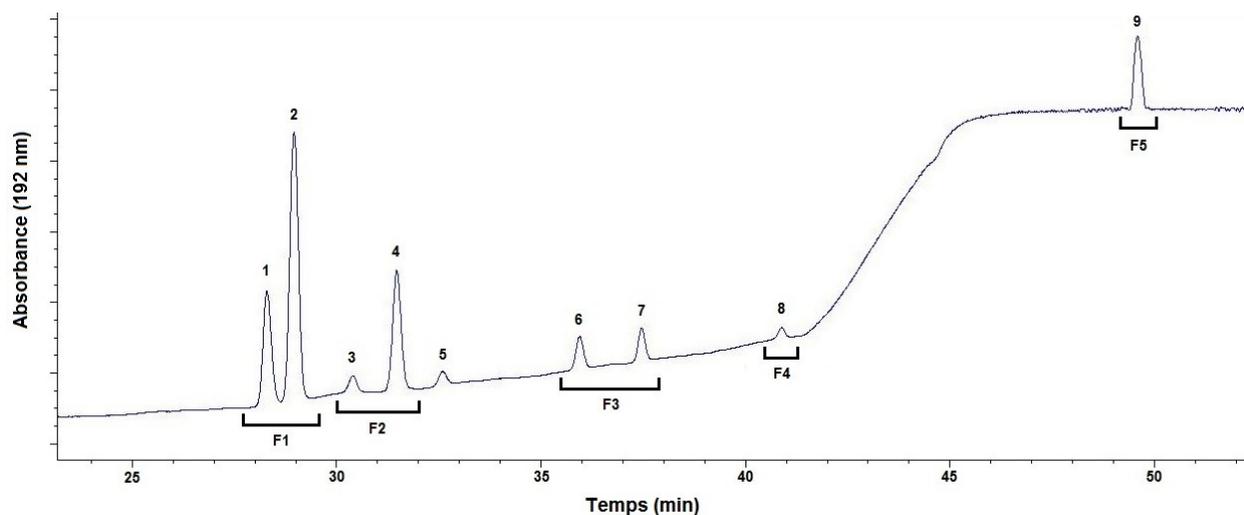


Figure 3.1 : Chromatogramme UV à 192 nm de la purification CLHP d'un mélange de stéroïdes standards. Pics 1 : T, 2 : DHEA, 3 : 5 β -adiol, 4 : E et 5 α -adiol, 5 : pgtriol, 6 : Et, 7 : A, 8 : pgdiol, 9 : 16-enol. F1 à F5 représentent les cinq fractions collectées.

Il est important de recueillir la totalité du pic chromatographique afin d'obtenir une valeur exacte du ratio $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ lors de l'analyse CG-C-SMRI. Si le pic est fractionné lors de la collecte, la valeur du ratio isotopique sera erronée, le début et la fin du pic étant enrichis en ^{12}C et ^{13}C respectivement. Ainsi, le collecteur de fractions est programmé pour recueillir au moins 0.2 min avant et après le pic.

3.4.2 Purification des métabolites de la phase sulfoconjuguée

Comme mentionné précédemment, une méthode de purification par CLHP-2D a dû être développée pour deux raisons précises. Premièrement, la concentration de DHEA sulfoconjuguée est beaucoup plus élevée que celle de la testostérone et il n'est pas possible d'avoir un temps suffisant entre les deux pics avec la méthode décrite précédemment pour les collecter sans fractionner un ou l'autre des stéroïdes. Deuxièmement, l'épiandrostérone majoritairement excrétée sous forme sulfoconjuguée se retrouve en grande concentration et élue dans la même fraction que l'épitéstostérone, le 5 α -adiol et le 5 β -adiol, présents en faibles concentrations. De plus, lors de l'analyse CG-C-SMRI, l'épiandrostérone coélue avec les 5 α -adiol et 5 β -adiol, ce qui rend la mesure inexacte.

La totalité du volume de l'échantillon, soit 20 μL , est injecté sur l'appareil CLHP (1100 HPLC-UV, Agilent Technologies) muni de deux pompes quaternaires reliées à deux valves

indépendantes à six ports. La première séparation est effectuée avec une colonne Agilent Eclipse XDB-Phenyl (4.6 mm × 250 mm avec des particules de 5 µm) dans un four à température constante à 40 °C. Les conditions initiales sont un débit de 0.80 mL/min et une composition de la phase mobile à 70 % d'eau et 30 % d'acétonitrile. La composition de la phase mobile en acétonitrile augmente graduellement jusqu'à 35 % après 15.0 min, à 50 % après 20.0 min, puis à 55 % après 25.0 min et elle est maintenue à ce palier jusqu'à 30.0 min. À partir de 30.5 min, la phase mobile est changée à 50 % d'acétonitrile et 50 % de méthanol et ce mélange circule jusqu'à 55.0 min. À 56.0 min, la composition de la phase mobile est revenue aux conditions initiales et elle est maintenue ainsi jusqu'à 65.0 minutes. Le débit reste constant tout au long de la chromatographie. La deuxième séparation est effectuée sur deux colonnes Waters SunFire C18 (4.6 mm × 250 mm avec des particules de 5 µm) dans un four de température constante à 40 °C. Les conditions initiales sont un débit de 0.80 mL/min et une composition de la phase mobile à 60 % d'eau, 35 % d'acétonitrile et 5 % de méthanol. Ces conditions restent constantes pendant 26.0 min puis la phase mobile est modifiée graduellement pour atteindre 40 % d'eau, 55 % d'acétonitrile et 5 % de méthanol, et le débit augmente à 1.00 mL/min, à 50.0 min. Ces conditions restent constantes jusqu'à 57.0 min. À 57.1 min, la composition de la phase mobile devient 50 % d'acétonitrile et 50 % de méthanol et elle est maintenue jusqu'à 60.0 min. Ensuite, tout en gardant la même composition de la phase mobile le débit est augmenté graduellement jusqu'à atteindre 1.30 mL/min. À 60.5 min, le débit est constant à 1.30 mL/min mais la composition de la phase mobile est maintenant de 65 % d'eau, 30 % d'acétonitrile et 5 % de méthanol. Finalement, à 62.0 min, le débit revient à sa valeur initiale de 0.80 mL/min. Ces conditions sont conservées jusqu'à la fin de la séparation chromatographique à 65.0 min.

Comme décrit par Ouellet *et al.* (2013), afin d'effectuer la séparation par la deuxième dimension chromatographique, il est nécessaire de changer la position des valves à six ports pendant les bons intervalles de temps, lesquels sont ajustés selon les temps de rétention des stéroïdes d'intérêt. Un schéma représentant le montage de la chromatographie à deux dimensions ainsi que les positions des valves à six ports est montré à la Figure 3.2. Les valves 1 et 2 prennent simultanément la position 2 de 19.8 min à 21.1 min pour ensuite revenir en position 1, puis changent de nouveau en position 2 de 22.8 min à 26.0 min pour ensuite revenir en position 1. Ces deux changements permettent l'envoi des métabolites sélectionnés sur les deux colonnes pour la seconde séparation. Par la suite, de 38.0 min à 65.0 min, seule la valve 1 prend la position 2, alors que la valve 2 reste en position 1. Ce positionnement permet aux stéroïdes purifiés d'être envoyés au collecteur de fractions plutôt qu'à la récupération des solvants. Une solution contenant les stéroïdes standards de testostérone, DHEA, 5β-adiol, 5α-adiol,

épitestostérone, prégnandiol, épiandrostérone, étiocholanolone, androstérone, 16-enol et androstènediol est injectée avant chaque lot d'échantillons afin de s'assurer du bon fonctionnement de la chromatographie et pour ajuster les temps de changements de position des valves. Les stéroïdes sont recueillis en sept fractions distinctes. Même dans ces conditions, la séparation complète de l'épiandrostérone des 5 α -adiol et 5 β -adiol n'a pas été obtenue. Ces stéroïdes sont donc collectés dans une même fraction, la septième (F7), avant d'être séparés à nouveau par une autre méthode de purification en CLHP-2D.

Après évaporation à sec sous jet d'azote à 50 °C, le contenu de cette fraction est transféré dans un vial contenant un insert de 250 μ L comme décrit précédemment. La fraction est injectée sur l'appareil CLHP (UFLC Prominence XR, Shimadzu) muni de deux pompes quaternaires, d'une colonne Agilent Eclipse XDB-C8 (4.6 mm \times 150 mm avec des particules de 5 μ m) pour la première dimension et de deux colonnes Agilent Zorbax SB-C18 (4.6 mm \times 250 mm avec des particules de 5 μ m) pour la deuxième dimension, placées dans un four avec une température constante à 40 °C. Les conditions initiales de la chromatographie pour la première séparation sont un débit de 0.60 mL/min et une composition de la phase mobile à 64 % d'eau, 30 % d'acétonitrile et 6 % de méthanol. Ces conditions sont maintenues pendant 20.0 min puis le débit et la composition en acétonitrile augmentent graduellement pour atteindre à 30.0 min 0.70 mL/min et 45 % respectivement. À 35.0 min, la composition en acétonitrile atteint 55 % et le débit est de 0.80 mL/min. Puis, les conditions reviennent à leur valeur initiale à 35.5 min jusqu'à la fin de la séparation à 70.0 min. La composition de la phase mobile en méthanol reste constante tout au long de la chromatographie. Pour la deuxième séparation, les conditions initiales sont un débit de 0.60 mL/min ainsi qu'une composition de la phase mobile de 49 % d'eau et 51 % d'acétonitrile. Ces conditions restent constantes pendant 33.0 min, puis la composition en acétonitrile augmente graduellement à 61 % à 53.0 min, puis à 71.5 % à 67.0 min, avant de revenir aux conditions initiales à 68.0 min jusqu'à la fin de la chromatographie à 70.0 min. Le transfert des stéroïdes pour la deuxième séparation est effectué entre 30.4 et 32.0 min, l'intervalle pendant lequel les deux valves sont placées en position 2. À 39.0 min, la valve 1 est placée en position 2 et la valve 2 en position 1, afin de collecter les stéroïdes éluant de la deuxième séparation. Les stéroïdes sont recueillis en trois fractions distinctes. Le logiciel d'acquisition de données du CLHP-2D utilisé est Analyst 1.6 Software Build 3773. Cette méthode a permis la séparation des métabolites sulfoconjugués pour les études SA44 à SA53.

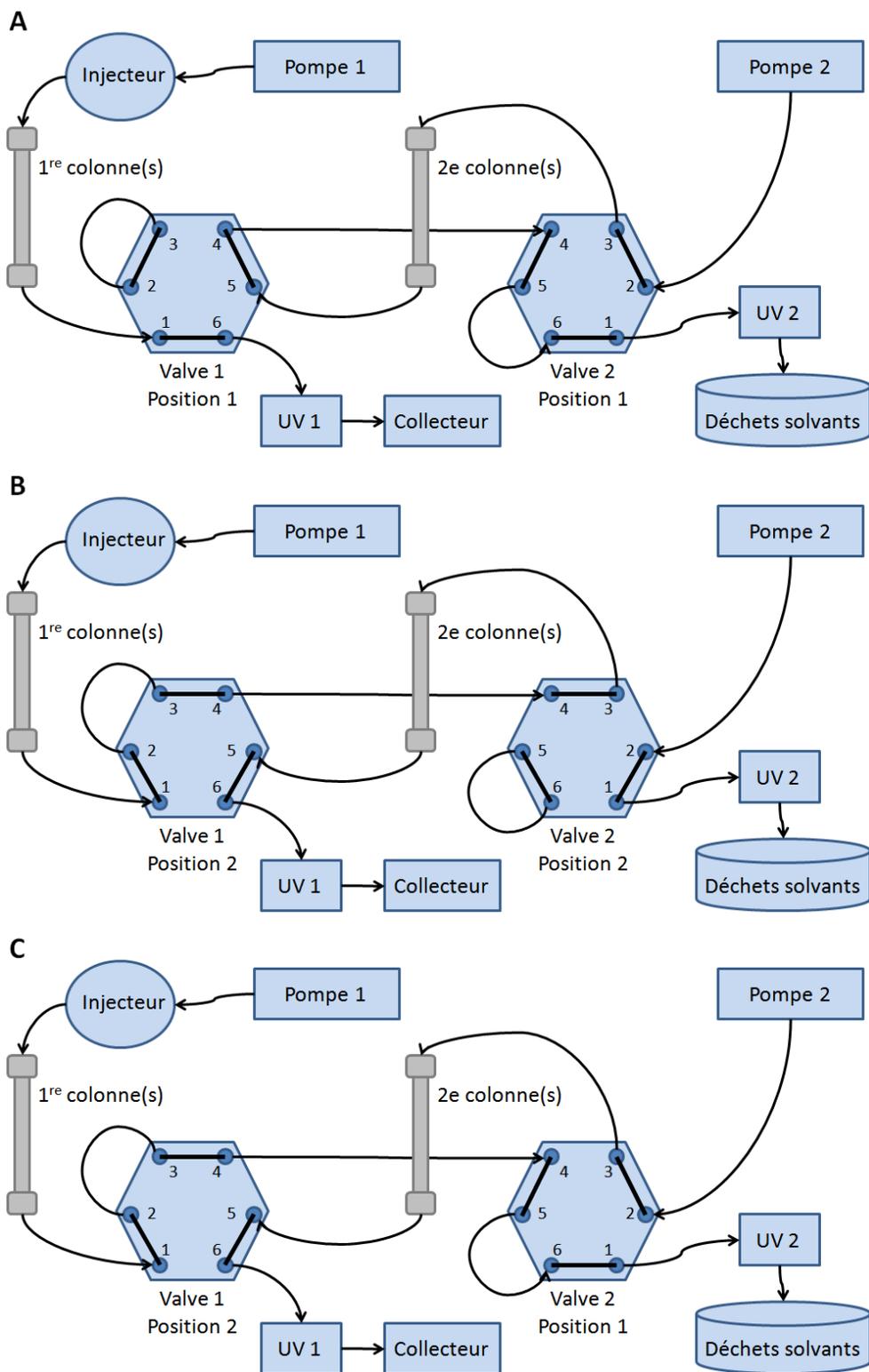


Figure 3.2 : Montage du CLHP-2D pour la purification des stéroïdes avec différentes positions des valves à six ports où A) les deux valves sont en position 1 pour éluer les stéroïdes sur la première dimension, B) les deux valves sont en position 2 pour transférer les stéroïdes d'intérêt sur la deuxième dimension et C) la valve 1 est en position 2 et la valve 2 est en position 1 pour éluer les stéroïdes sur la deuxième dimension (montage élaboré par A. Ouellet).

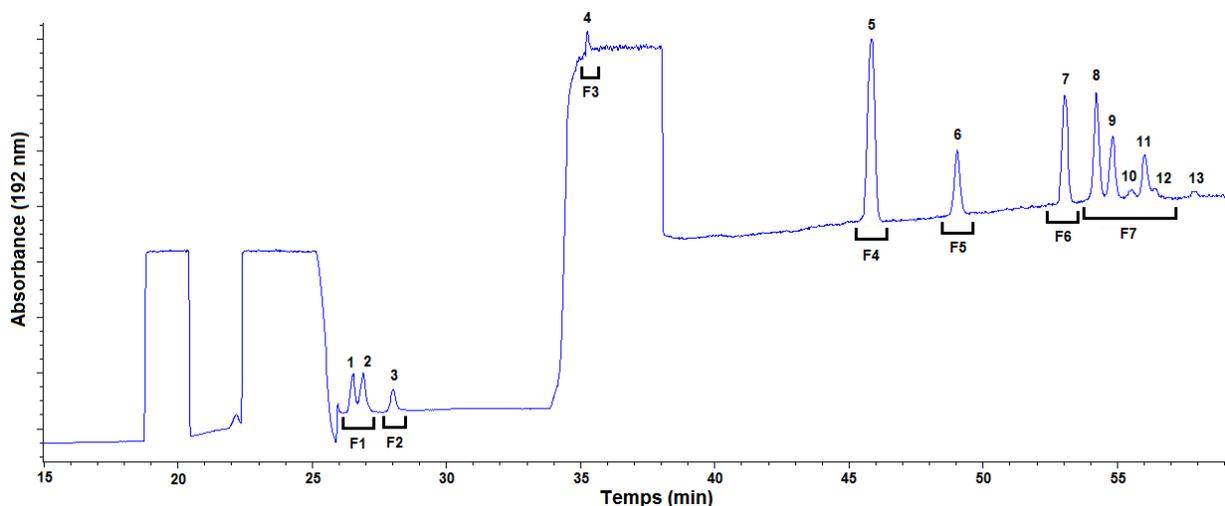


Figure 3.3 : Chromatogramme UV à 192 nm de la purification CLHP-2D d'un mélange de stéroïdes standards. Pics 1 : Et, 2 : A, 3 : pgdiol, 4 : 16-enol, 5 : 5Aen, 6 : T, 7 : DHEA, 8 : 4Aen, 9 : E, 10 : 5 β -adiol, 11 : EpiA, 12 : 5 α -adiol, 13 : pgtriol. F1 à F7 représentent les sept fractions collectées.

Pour la deuxième séparation, les conditions initiales sont un débit de 0.60 mL/min ainsi qu'une composition de la phase mobile de 49 % d'eau et 51 % d'acétonitrile. Ces conditions restent constantes pendant 33.0 min, puis la composition en acétonitrile augmente graduellement à 61 % à 53.0 min, puis à 71.5 % à 67.0 min, avant de revenir aux conditions initiales à 68.0 min jusqu'à la fin de la chromatographie à 70.0 min. Le transfert des stéroïdes pour la deuxième séparation est effectué entre 30.4 et 32.0 min, l'intervalle pendant lequel les deux valves sont placées en position 2. À 39.0 min, la valve 1 est placée en position 2 et la valve 2 en position 1, afin de collecter les stéroïdes éluant de la deuxième séparation. Les stéroïdes sont recueillis en trois fractions distinctes. Le logiciel d'acquisition de données du CLHP-2D utilisé est Analyst 1.6 Software Build 3773. Cette méthode a permis la séparation des métabolites sulfoconjugués pour les études SA44 à SA53.

Une autre méthode a dû être développée sur l'appareil CLHP en utilisant une nouvelle colonne Agilent Eclipse XDB-C8, possédant vraisemblablement des propriétés différentes de la colonne précédente. Des hypothèses concernant ces différences sont présentées au Chapitre 4. Cette nouvelle méthode a été utilisée afin de séparer les métabolites sulfoconjugués des études SA57, SA58 et SA60 en plus des échantillons urinaires d'athlètes pour l'analyse de la hCG et de la testostérone. Les conditions initiales de la méthode sont un débit de 0.70 mL/min et une composition de la phase mobile de 64 % d'eau, 30 % d'acétonitrile et 6 % de méthanol. Les conditions initiales sont constantes pendant 10.0 min, puis la composition en acétonitrile augmente graduellement pour atteindre 45 % à 40.0 min, pour ensuite revenir à 30 % à 40.5

min et ce, jusqu'à la fin de la séparation à 46.0 min. La température du four est maintenue à 40 °C, tandis que le débit et la composition en méthanol sont constants tout au long de la chromatographie. Les stéroïdes sont recueillis en trois fractions. Ainsi tous les stéroïdes ont été séparés à l'exception de l'épitestostérone et de l'épiandrostérone. Ces deux stéroïdes ne coéluent pas lors de l'analyse CG-C-SMRI. Cependant, comme leur concentration respective est très différente, la signature isotopique de l'épitestostérone n'a pu être établie dans tous les échantillons puisque l'intensité de son pic chromatographique était souvent sous la limite de linéarité lorsque celle de l'épiandrostérone était dans un intervalle acceptable. Un chromatogramme de la séparation des stéroïdes standards est présenté à la Figure 3.4.

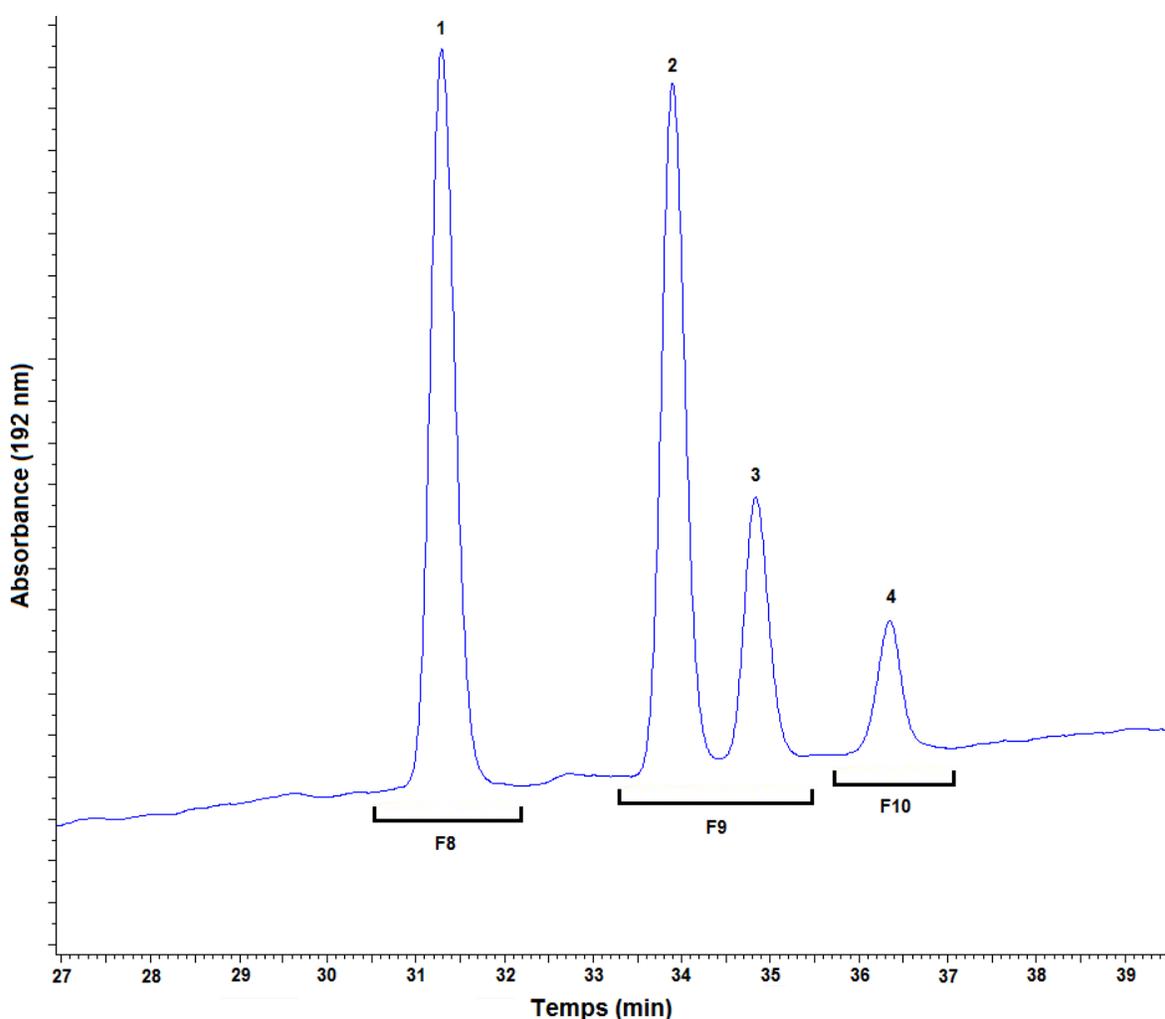


Figure 3.4 : Chromatogramme UV à 192 nm de la purification CLHP des stéroïdes standards contenus dans la fraction F7 collectée lors de la purification CLHP-2D. Pics 1 : 4Aen, 2 : E, 3 : EpiA, 4 : 5β-adiol et 5α-adiol. F8 à F10 représentent les trois fractions collectées.

Les fractions récupérées sont évaporées sous un jet d'azote à 50 °C puis, en fonction des concentrations mesurées par CG-SM/SM, les fractions sont transférées en partie ou en totalité dans des vials contenant des intérieurs coniques de 400 µL afin que les volumes d'injection permettent d'obtenir une réponse contenue dans la gamme de linéarité de l'appareil. De plus, certaines fractions sont mélangées lorsque les métabolites qu'elles contiennent ne coéluent pas lors de l'analyse par CG-C-SMRI et que leurs concentrations sont similaires, afin de réduire le nombre d'injections. C'est le cas des fractions 2 et 4, ainsi que des fractions 3 et 5 pour les stéroïdes glucuroconjugés. Dans le cas des stéroïdes sulfoconjugés, toutes les fractions sont injectées séparément. Un standard externe d'androstanol est ajouté à chaque échantillon comme référence de temps de rétention. Une fois les stéroïdes mélangés, transférés dans les vials et après l'ajout du standard externe, le méthanol est évaporé sous un jet d'azote à 50 °C, puis chaque échantillon est solubilisé dans un mélange d'acétate d'éthyle/hexane 20:80 v/v dans un volume idéal pour l'analyse par SMRI.

3.5 Analyse par CG-C-SMRI

3.5.1 Étalonnage de l'appareil

Les valeurs $\delta^{13}\text{C}$ des analytes sont déterminées en comparaison de celle déterminée pour le CO_2 de référence. Comme décrit par Ouellet *et al.* (2013), celles-ci sont corrigées par une courbe d'étalonnage établie à partir de standards de tous les analytes dont les valeurs isotopiques sont connues (Geotop, UQAM). Celles-ci varient de -17.0 à -33.5 ‰ soit sur toute la gamme des valeurs attendues, et ce tant pour les substances naturelles que synthétiques. L'injection d'une solution d'alcane de valeurs connues (Indiana University) permet de vérifier la justesse de l'appareil en début d'analyse alors qu'un standard externe de trois stéroïdes USADA Cu-1 (T. Brenna, Cornell University) permet de démontrer l'exactitude des mesures effectuées à l'aide des courbes étalons. Une déviation de plus de 0.5 ‰ entraîne l'entretien de l'instrument.

Le Tableau 3.3 présente la composition des deux solutions utilisées pour l'étalonnage ainsi que les valeurs $\delta^{13}\text{C}$ déterminées par Geotop (UQAM). Ainsi, comme décrit par Ouellet *et al.* (2013), avant chaque séquence d'analyses, la stabilité de l'appareil et l'efficacité de la colonne de combustion sont vérifiées par l'analyse d'alcane de signatures isotopiques certifiées.

Tableau 3.3 : Description de la composition des solutions d'étalonnage A et B, et de vérification des performances (USADA Cu-1) selon Ouellet *et al.* (2013).

Solution d'étalonnage	Substances	Valeurs $\delta^{13}\text{C}$ certifiées (‰) ¹
Solution A	Chol	-25.14 ± 0.04
	5 α -adiol	-30.88 ± 0.03
	5 β -adiol	-29.02 ± 0.09
	DHEA	-33.49 ± 0.13
	pgdiol	-17.09 ± 0.26
	T	-27.77 ± 0.05
Solution B	Androstanol	-31.24 ± 0.05
	16-enol	-27.27 ± 0.02
	A	-20.88 ± 0.21
	E	-33.34 ± 0.09
	Et	-22.06 ± 0.16
	pgdiol	-18.60 ± 0.24
Solution USADA Cu-1	A	-27.06
	Et	-28.90
	pgdiol	-31.48

¹ Mesurées par un analyseur élémentaire Elementar couplé à un IRMS Isoprime (Geotop, UQAM). La signature isotopique est obtenue vs. un standard de sucrose (-11.85 ‰) et de leucine (-28.75 ‰) calibré vs. VPDB et selon l'échelle NBS19-LSVEC. Le CO₂ utilisé comme gaz de référence pour chaque analyse a été certifié vs. VPDB en utilisant un système IRMS Isoprime muni de deux ports d'injection (Geotop, UQAM).

Les solutions A et B contenant les stéroïdes standards sont utilisées pour tracer une courbe des valeurs certifiées de $\delta^{13}\text{C}$ en fonction des valeurs mesurées de $\delta^{13}\text{C}$, nécessaire à la correction des valeurs isotopiques des échantillons. Ces solutions A et B, préparées à une concentration d'environ 50 ng/ μL dans un mélange 20 : 80 v/v d'acétate d'éthyle/hexane, encadrent une séquence d'injections d'un maximum de 15 à 20 échantillons. La Figure 3.5 présente les chromatogrammes CG-C-SMRI des stéroïdes standards contenus dans les solutions A et B respectivement, alors que la Figure 3.6 montre une courbe d'étalonnage typique.

La régression linéaire obtenue de type $y = mx + b$ est l'équation utilisée pour corriger les valeurs isotopiques des échantillons, où y représente la valeur isotopique corrigée du stéroïde, m représente la pente de la régression qui est égale à 1 lorsque les valeurs certifiées et mesurées des stéroïdes standards sont identiques, x représente la valeur isotopique mesurée du stéroïde et corrigée par le CO₂ certifié, et b représente la déviation du ratio isotopique à l'ordonnée à l'origine de la droite de régression. Finalement, dans chaque séquence d'analyse est ajouté un standard USADA Cu-1 à une concentration d'environ 16 ng/ μL dans un mélange 20 : 80 v/v d'acétate d'éthyle/hexane. Cette solution permet de vérifier l'efficacité de la correction isotopique lorsque les valeurs mesurées et corrigées du ratio isotopique des stéroïdes ne dévient pas de plus ou moins 0.3 ‰ de leurs valeurs certifiées.

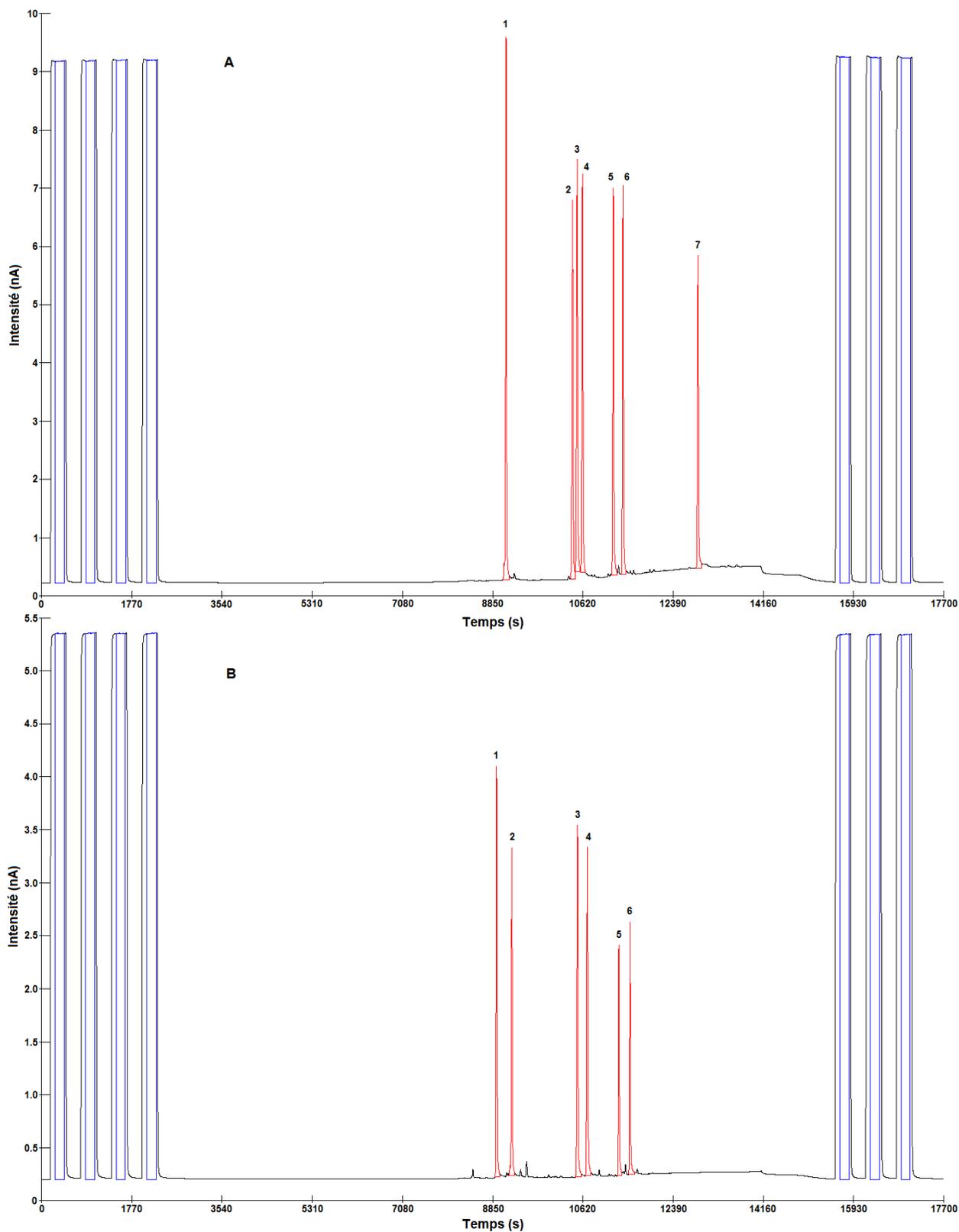


Figure 3.5 : Chromatogramme de l'analyse par CG-C-SMRI de 7 stéroïdes standards contenus dans les solutions A et B. Chromatogramme A, pics 1 : androstanol, 2 : 5 β -adiol, 3 : DHEA, 4 : 5 α -adiol, 5 : T, 6 : pgdiol, 7 : chol et chromatogramme B, pics 1 : 16-enol, 2 : androstanol, 3 : Et, 4 : A, 5 : E, 6 : pgdiol.

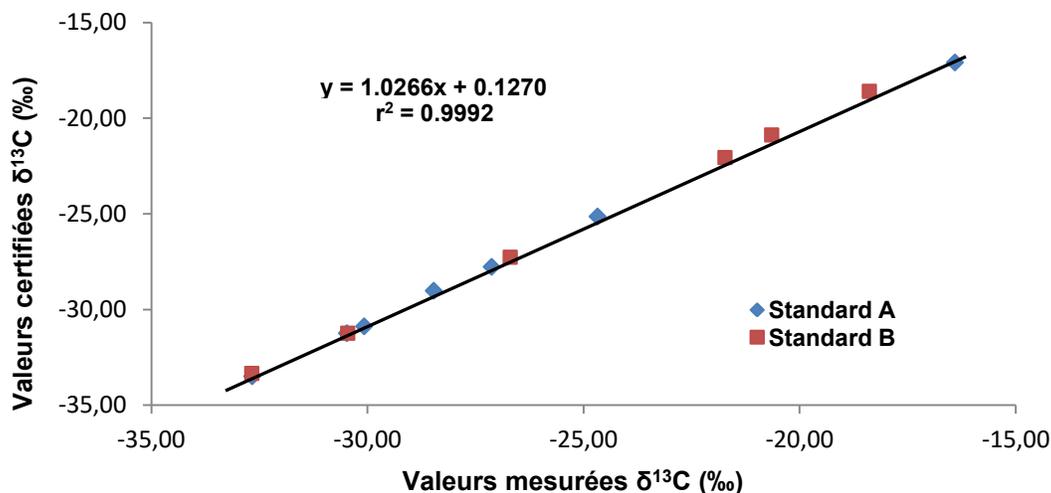


Figure 3.6 : Courbe d'étalonnage typique utilisée lors des analyses par CG-C-SMRI à partir des solutions standards A et B, produite à partir des valeurs certifiées en fonction des valeurs mesurées de $\delta^{13}\text{C}$ (‰) des stéroïdes.

3.5.2 Méthode d'analyse CG-C-SMRI

Comme décrit par Ouellet *et al.* (2013), les échantillons et les différents standards sont analysés sur un appareil CG-C-SMRI (Agilent HP7890-Isoprime) muni d'une colonne chromatographique DB-5MS de Agilent (25 m × 200 μm × 0.33 μm) ainsi que d'un four à combustion composé d'une colonne en quartz d'un diamètre interne de 0.6 mm remplie de granules d'oxyde de cuivre (CuO). Les températures de l'injecteur, de la ligne de transfert et de la fournaise sont respectivement de 270 °C, 350 °C et 850 °C. L'injection utilise un volume compris entre 1 et 3 μL , selon la concentration des métabolites, sous un mode débit non partagé pulsé à 40 psi pendant 1 min. Cette séparation chromatographique est effectuée à l'aide d'un gaz vecteur d'hélium ayant un débit constant de 1.2 mL/min. La programmation de température du four débute à 80 °C pendant 1 min puis augmente à 250 °C, 275 °C et 320 °C avec une vitesse respective de 15 °C/min, 5 °C/min et 20 °C/min. La température est alors maintenue à 320 °C pendant 4.75 min. La durée totale de la séparation est de 24.6 min. Le CO_2 produit par la combustion des stéroïdes lors du passage au travers du four à combustion est séché à l'aide d'une membrane de Nafion avant d'être envoyé à l'analyseur et la source, ajustée à un courant de 400 nA. Le logiciel d'acquisition de données du CG-C-SMRI utilisé est IonVantage for Isoprime, alors que le logiciel de traitement de données utilisé est Continuous Flow Data Processing. La vérification de la composition des fractions analysées a été vérifiée lorsque nécessaire par l'analyse CG-SM (GC Systems 7890 couplé au MSD 5975, Agilent

Technologies). La colonne et la méthode de séparation sont les mêmes que pour l'analyse en CG-C-SMRI, conservant les temps de rétention typiques de chaque stéroïde. Le logiciel d'acquisition de données du CG-SM utilisé est MSD Chemstation E.02.00.493

3.5.3 Stabilité des mesures CG-C-SMRI

Les moyennes et les coefficients de variation des valeurs de ratios isotopiques du carbone des métabolites des urines contrôles négative et positive analysés en plusieurs lots sur une période d'un an sont présentés aux Tableaux 3.4, 3.5 et 3.6. À noter, la concentration des métabolites de la fraction sulfoconjuguée était trop faible dans le contrôle positif pour en permettre l'analyse. Les valeurs mesurées sont stables, autant pour les métabolites sulfoconjugués que glucuroconjugués, ne variant que de moins de -3.0 %. La moyenne des valeurs mesurées de l'androstanol, le standard externe, suite à 870 analyses est de -31.5 ‰, avec un coefficient de variation (C_V) de -0.7 % et une valeur certifiée de -31.2 ‰, sur plus d'un an d'analyse et sur deux appareils différents. Ces résultats démontrent aussi la stabilité des mesures entre chaque lot analysé dans le temps ainsi que la robustesse de cette méthode.

Tableau 3.4 : Stabilité des valeurs $\delta^{13}\text{C}$ (‰) des métabolites hydrolysés (fraction des glucuroconjugués) de l'urine contrôle négative.

	DHEA	T	5 α -adiol	5 β -adiol	E	pgdiol	16-enol	A	Et
\bar{x}	-18,7	-20,6	-20,6	-20,2	-20,9	-19,6	-19,8	-19,6	-20,3
σ	0,3	0,3	0,1	0,2	0,3	0,2	0,2	0,1	0,1
C_V (%)	-1,5	-1,6	-0,4	-1,0	-1,3	-0,9	-1,0	-0,6	-0,5

Tableau 3.5 : Stabilité des valeurs $\delta^{13}\text{C}$ (‰) des métabolites hydrolysés (fraction des sulfoconjugués) de l'urine contrôle négative.

	EpiA	5Aen	DHEA	A	Et
\bar{x}	-19,8	-20,4	-18,1	-18,7	-19,8
σ	0,1	0,2	0,2	0,2	0,6
C_V (%)	-0,5	-0,8	-1,3	-1,1	-2,9

Tableau 3.6 : Stabilité des valeurs $\delta^{13}\text{C}$ (‰) des métabolites hydrolysés (fraction des glucuroconjugués) de l'urine contrôle positive.

	DHEA	T	5 α -adiol	5 β -adiol	E	pgdiol	16-enol	A	Et
\bar{x}	-20,2	-29,0	-28,8	-28,9	-	-21,1	-	-26,8	-27,8
σ	0,6	0,2	0,3	0,1	-	0,1	-	0,1	0,1
C_V (%)	-3,0	-0,6	-0,9	-0,2	-	-0,5	-	-0,6	-0,3

CHAPITRE 4 :

RÉSULTATS ET DISCUSSIONS

Tout d'abord, quelques problèmes ont été rencontrés lors de la purification des stéroïdes de la fraction sulfoconjuguée par la méthode de CLHP-2D préalablement développée. En cours de projet, la colonne Agilent Eclipse XDB-C8 a été remplacée et la nouvelle colonne ne performait plus comme la précédente. C'est pourquoi une nouvelle méthode a été développée pour la séparation des métabolites sulfoconjugués des études SA57, SA58, SA60 et des échantillons urinaires d'athlètes positifs à la hCG et à la testostérone. La différence de performance chromatographique entre les deux colonnes était subtile, mais suffisante pour réduire la résolution de la colonne et induire un fractionnement isotopique des stéroïdes. L'hypothèse la plus probable quant à la différence de performance entre ces deux colonnes supposément identiques serait un lot de production différent, ce qui pourrait affecter légèrement les propriétés des colonnes. Malheureusement, la première colonne ayant été jetée, il n'a pas été possible de vérifier cette hypothèse. Il est important de mentionner qu'une telle méthode est fortement influencée par les performances chromatographiques de la colonne choisie et qu'il faut s'assurer d'une séparation adéquate à chaque changement de colonne. Ces observations portent à croire qu'il peut être difficile d'appliquer cette méthode dans un autre laboratoire. De plus, des problèmes informatiques sont survenus, ce qui a empêché de retrouver les chromatogrammes de séparation des stéroïdes des études SA44 à SA53. C'est pourquoi ils ne sont pas présentés dans ce mémoire.

Les résultats d'analyse par CG-SM/SM et CG-C-SMRI sont présentés dans les sections suivantes en fonction du composé étudié. Dans tous les cas, les concentrations obtenues ont été ajustées pour en permettre la comparaison pour une valeur de gravité spécifique de 1.020 selon l'équation suivante :

$$C_{1.020} = \frac{1.020 - 1}{GS_{\text{échantillon}} - 1} \times C_{\text{échantillon}}$$

où, $C_{1.020}$ représente la concentration corrigée, $GS_{\text{échantillon}}$ la gravité spécifique mesurée de l'échantillon, et $C_{\text{échantillon}}$ la concentration mesurée de l'échantillon (Donike *et al.*, 1993). Le Tableau 4.1 présente le pourcentage de la composition moyenne de la fraction libre et

glucuroconjugée des différents métabolites excrétés au cours des treize études d'excrétion, avant et après la prise des composés étudiés.

Tel qu'attendu, on observe que les stéroïdes hydroxylés en position C-3 β sont majoritairement sulfoconjugés, alors que ceux hydroxylés en position C-3 α ou en C-17 β sont principalement glucuroconjugés. En effet, les métabolites 5 α -adiol, 5 β -adiol, androstérone, épitestostérone, étiocholanolone, prégnandiol et testostérone sont retrouvés entre 70 et 95 % dans la fraction glucuronide, alors que l'androstènediol, la DHEA et l'épiandrostérone sont excrétés majoritairement sous forme de sulfates. Considérant l'écart des moyennes avant et après la prise de SAA, il ne semble pas y avoir d'influence sur la distribution des métabolites glucuroconjugés par rapport aux sulfoconjugés. L'épiandrostérone se présente comme exception, avec un écart entre les moyennes d'environ 115 %. Par contre, cette valeur élevée provient d'une très faible moyenne avant la prise à 2.8 %, alors que la moyenne après la prise n'est que de 5.9 %. Ainsi, il semble y avoir une augmentation dans l'excrétion de l'épiandrostérone glucuroconjugée comparativement à la fraction sulfate, mais ce métabolite demeure majoritairement sulfoconjugé peu importe le stéroïde administré.

Les deux stéroïdes de référence pour l'analyse SMRI, le prégnandiol et le 16-enol sont tous deux principalement excrétés sous la forme glucuroconjugée et ce, jusqu'à 94% pour le premier. En conséquence, en l'absence d'un stéroïde de référence sulfoconjugé, nous avons dû considérer la valeur $\delta^{13}\text{C}$ du prégnandiol issu de la fraction glucuroconjugée. Cette méthode n'est pas idéale, puisque la référence glucuroconjugée ne représente pas le même processus biologique ni ne subit les mêmes étapes d'extraction que son homologue sulfoconjugé. Par contre, lorsque nous avons pu les mesurer, les valeurs $\delta^{13}\text{C}$ des ces références étaient très similaires entre elles pour un même individu, peu importe leur conjugaison, comme présenté aux Tableaux 4.33, 4.61 et 4.91.

Tableau 4.1 : Composition moyenne de la fraction libre et glucuroconjugée des métabolites excrétés des treize études d'excrétion analysées.

		5Aen	5 α -adiol	5 β -adiol	A	DHEA	EpiA	E	Et	pgdiol	T
t \leq 0	\bar{x} (%)	7,8	74,9	89,1	74,5	6,5	2,8	71,4	88,6	94,0	78,9
	σ (%)	5,3	12,3	8,8	10,6	5,1	3,7	11,1	8,3	3,3	13,6
	C_v (%)	68,1	16,4	9,9	14,3	78,0	135,0	15,6	9,3	3,5	17,3
t > 0	\bar{x} (%)	7,4	81,0	90,1	77,4	8,8	5,9	73,3	87,3	94,4	84,8
	σ (%)	5,3	7,6	6,9	10,5	10,9	5,0	9,6	8,5	1,7	9,8
	C_v (%)	71,8	9,4	7,6	13,6	124,1	85,1	13,2	9,8	1,8	11,5
Écart des moyennes (%)		-4,2	8,1	1,2	3,9	34,4	114,7	2,7	-1,5	0,5	7,4

Les quatre suppléments utilisés pour les études d'excrétion ont été analysés par CG-SM en mode balayage afin d'en vérifier leur pureté et d'identifier les contaminants présents. L'équivalent d'un comprimé a été dissous dans 5 mL de méthanol, duquel un volume de 500 µL a été transféré dans un tube de 15 mL avant d'être évaporé à sec sous azote. Une extraction liquide-liquide a été effectuée à l'aide de 5 mL d'une solution aqueuse de KOH 0.1 M ainsi que de 5 mL d'hexane. La phase organique a été recueillie et une deuxième extraction liquide-liquide a été effectuée avec 2 mL de méthanol 95%. L'hexane a été jeté et le méthanol a été évaporé à sec. Le culot a ensuite été solubilisé dans 200 µL de méthanol, transféré dans un vial conique, évaporé à sec puis solubilisé dans 50 µL d'acétate d'éthyle/hexane 20:80 v/v. L'échantillon a ensuite été injecté sur un CG-SM sans dérivation. Les chromatogrammes sont présentés à la Figure 4.1.

Les deux suppléments provenant de la compagnie Ultimate Nutrition, soit la prégnénone et la DHEA, ne contiennent que le stéroïde indiqué sur leur étiquette respective. Ils sont donc relativement purs. Dans le cas des suppléments provenant de Price's Power, ceux-ci montrent une contamination légère à la testostérone pour l'androstènedione, alors que l'androstènediol est si contaminée qu'elle n'est même pas le stéroïde principal du supplément. En effet, le stéroïde le plus abondant correspond à la testostérone (pic 2), en plus de montrer une certaine quantité d'androstènedione (pic 1). Étonnamment, malgré l'appellation du supplément, l'androstènediol est un constituant très minoritaire (pic 3). Le chromatogramme montre d'autres contaminations, possiblement de nature stéroïdienne. Par conséquent, comme la testostérone est clairement le composant majoritaire, cette étude d'excrétion est traitée comme une prise orale de testostérone.

Les stéroïdes de ces suppléments ont été isolés par CLHP et analysés par CG-C-SMRI afin d'évaluer leurs signatures isotopiques de carbone. Ces valeurs sont montrées au Tableau 4.2 et démontrent une origine synthétique pour tous ces stéroïdes puisque les valeurs $\delta^{13}\text{C}$ se situent toutes entre -25.9 et -35.6 ‰ (Cawley *et al.*, 2009, Shackleton *et al.*, 1997b).

Tableau 4.2 : Signatures isotopiques $\delta^{13}\text{C}$ (‰) des stéroïdes provenant des suppléments étudiés.

Supplément	Stéroïde analysé	Signature isotopique (‰)
Androstenedione Complex – Price's Power	Androstènedione	-29.6
Pregnenolone – Ultimate Nutrition	Prégnénone	-30.1
DHEA – Ultimate Nutrition	DHEA	-29.2
Androstenediol Complex – Price's Power	Androstènediol	-31.2
	Testostérone	-29.9

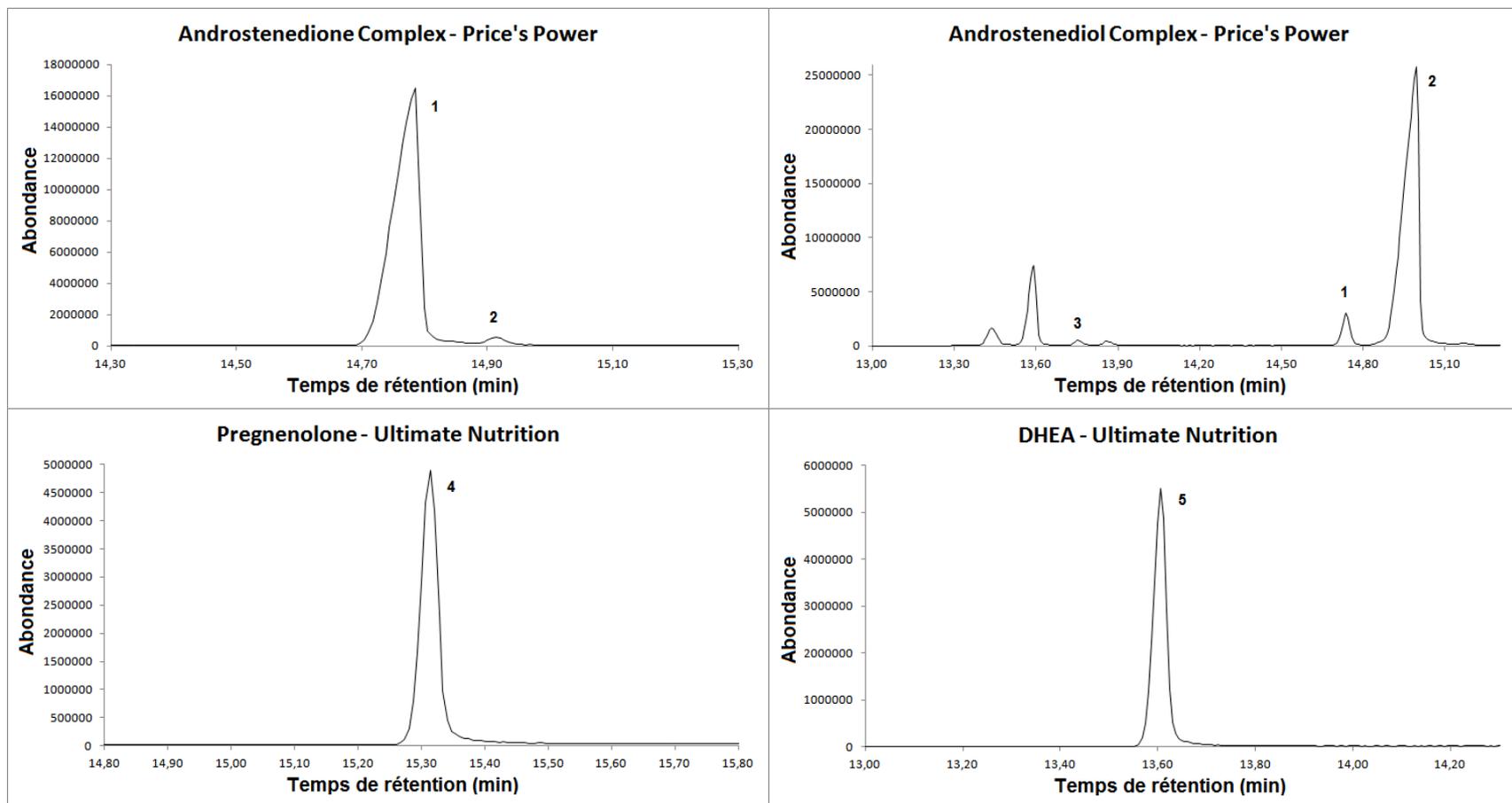


Figure 4.1 : Chromatogrammes de l'analyse en mode balayage par CG-SM des suppléments utilisés lors des études d'excrétion. La spectrométrie de masse permet l'identification des pics, soit 1 : 4Aen, 2 : T, 3 : 5Aen, 4 : Preg, 5 : DHEA.

4.1 Androstènedione

Les résultats des analyses CG-SM/SM montrent des variations dans l'excrétion des métabolites glucuroconjugés et sulfoconjugés suite à la prise de 50 et 100 mg d'androstènedione chez les sujets SA44 à SA53. Les modifications des profils stéroïdiens glucuroconjugés individuels sont courtes, de l'ordre d'une vingtaine d'heures et de fortes différences inter-individuelles ont été notées. Les concentrations moyennes des métabolites suivis lors des analyses de routine sont présentées aux Tableaux 4.3 à 4.14, les concentrations détaillées aux Tableaux 4.15 à 4.32 et les résultats des analyses IRMS effectuées aux Tableaux 4.33 à 4.45.

L'androstènedione est un précurseur biologique de la testostérone (17 β -HSD) et conséquemment, on peut anticiper une augmentation générale de la testostérone excrétée suite à son administration. Comme montré aux Figures 4.2 et 4.3 pour la testostérone glucuroconjugée et le rapport T/E, les variations inter-individuelles sont importantes, sans lien apparent avec la dose reçue de 50 mg ou 100 mg. L'excrétion de la testostérone glucuroconjugée est intense durant quelques heures chez quatre des six sujets, atteignant des niveaux clairement anormaux, pour SA45, SA48, SA52 et SA53, alors qu'aucune augmentation significative n'est détectée chez le sujet SA44. En effet, les concentrations normales maximales observées sont de 130 ng/mL chez les hommes et de 30 ng/mL chez les femmes (Ayotte, 2010). L'impact est moindre sur l'excrétion du sulfate de testostérone, comme démontrés dans les Tableaux 4.3 à 4.32. La variation des rapports T/E suit celle de la testostérone, l'épitéstostérone ne semblant pas aussi directement affectée.

Il est intéressant de noter chez tous les sujets un appauvrissement relatif des rapports $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ de la testostérone pour au moins un des échantillons analysés. Ainsi, des signatures clairement synthétiques ont été mesurées pour la testostérone des sujets SA45, SA48, SA52 et SA53 (-28 ‰ à -32 ‰) alors que toutes les valeurs initiales étaient représentatives de leur origine nord-américaine (-19 ‰ à -21 ‰). L'influence de l'administration d'androstènedione sur l'excrétion de testostérone chez les sujets SA44 et SA49 est plus subtile. En effet, il semblerait que la sécrétion naturelle de testostérone persiste chez SA49, les signatures isotopiques bien que légèrement appauvries (de -19 ‰ initialement à -22 ‰) attestant de la faible contribution de l'androstènedione synthétique. Chez SA44, bien que les rapports T/E demeurent relativement stables et l'excrétion de testostérone glucuronide peu augmentée, la signature isotopique de cette dernière est révélatrice du moins pour un échantillon, d'une contribution isotopique significativement appauvrie ($\Delta\delta^{13}\text{C}$: -6 ‰).

L'excrétion des métabolites finaux, 5 α -adiol, 5 β -adiol, androstérone et étiocolanolone, présentée aux Figures 4.4 à 4.7 semble affectée par la prise d'androstènedione, montrant encore ici une forte variabilité inter-individuelle. Il ne semble pas y avoir d'influence sur les voies de métabolisme de phase II, la majorité des métabolites demeurant glucuroconjugés.

Les résultats des analyses CG-C-SMRI présentés aux Tableaux 4.33 à 4.45 montrent des valeurs $\Delta\delta^{13}\text{C}$ appauvries au-delà de -3 ‰ pour la majorité des métabolites, peu importe leur conjugaison, soit le 5 α -adiol, le 5 β -adiol, l'épitéstostérone, l'étiocolanolone, l'androstérone et l'épiandrostérone. Les seuls métabolites ne présentant aucune altération sont l'androstènediol et la DHEA, suggérant l'absence de conversion entre les métabolites possédant une double liaison en C-4 vers ceux en C-5. Pour les stéroïdes de référence glucuroconjugés, tant le prégnandiol que le 16-enol sont présents en quantité suffisante pour en permettre l'analyse par SMRI dans tous les échantillons. Les métabolites formés en amont des voies de biotransformation impliquant l'androstènedione ne sont pas affectés par son administration. Les valeurs $\delta^{13}\text{C}$ moyennes de ces stéroïdes de référence sont présentées au Tableau 4.32.

L'androstènedione est également convertie en épiandrostérone sulfate chez cinq des six sujets étudiés. Les résultats sont présentés à la Figure 4.8 suivante. Les concentrations urinaires du sulfate d'épiandrostérone semblent augmenter significativement chez les sujets SA44, SA45, SA49 et SA53, alors qu'elles demeurent relativement stables pour SA52 et même décroissent pour SA48. Les signatures isotopiques indiquent une contribution synthétique soutenue et persistante pour tous les sujets sauf ce dernier.

Alors que la testostérone revient à des valeurs normales avant la fin des études, la détection de l'appauvrissement des rapports $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ des métabolites de fin de biosynthèse demeure possible jusqu'à la fin dans la majorité des cas. Le sujet SA44 demeure l'exception, les valeurs $\Delta\delta^{13}\text{C}$ des métabolites ne demeurant appauvries au-delà de -3 ‰ durant 48 h seulement. Il en va de même de la signature isotopique de l'androstérone chez les sujets SA45 et SA52 qui doit donc être considérée comme un marqueur faible et auquel on doit préférer les autres métabolites.

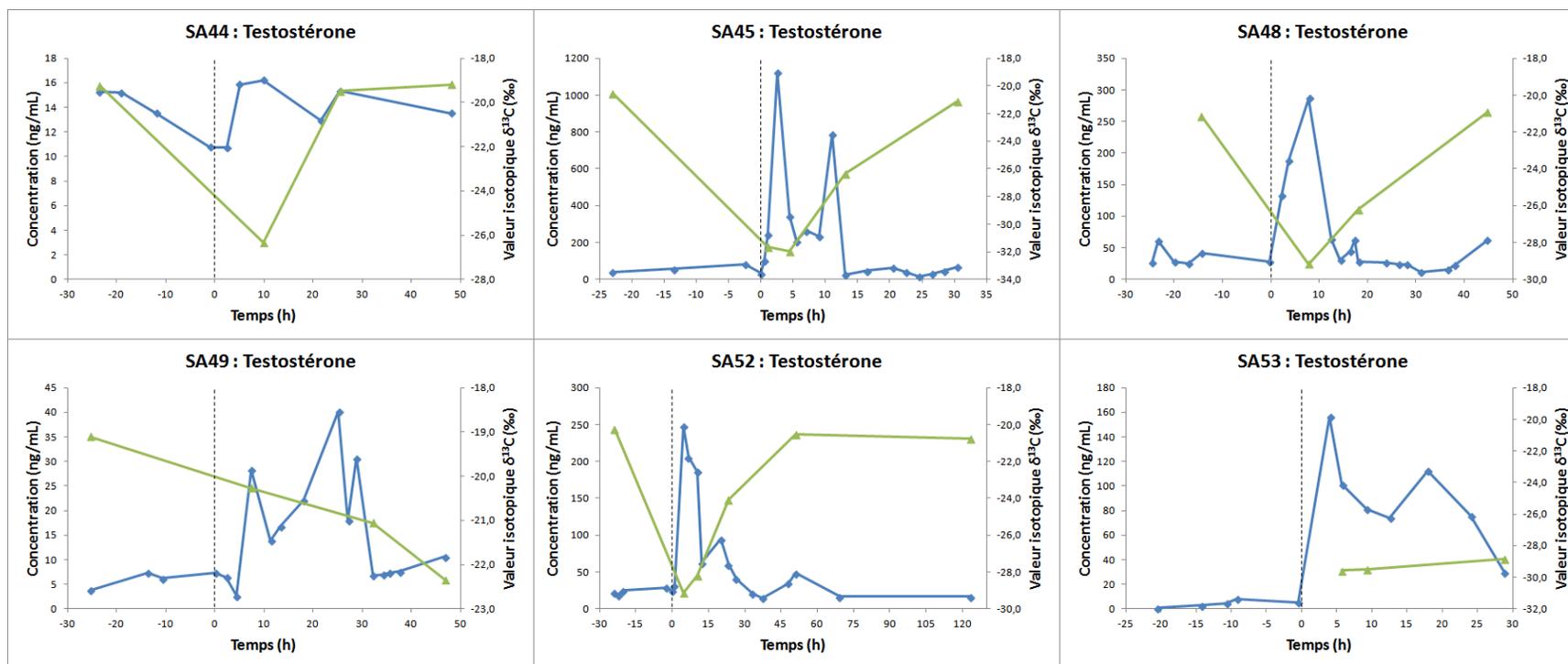


Figure 4.2 : Variation de la concentration (\blacklozenge) et de la signature isotopique (\blacktriangle) de la testostérone suite à l'administration d'androstènedione chez six sujets (fraction des glucuronides).

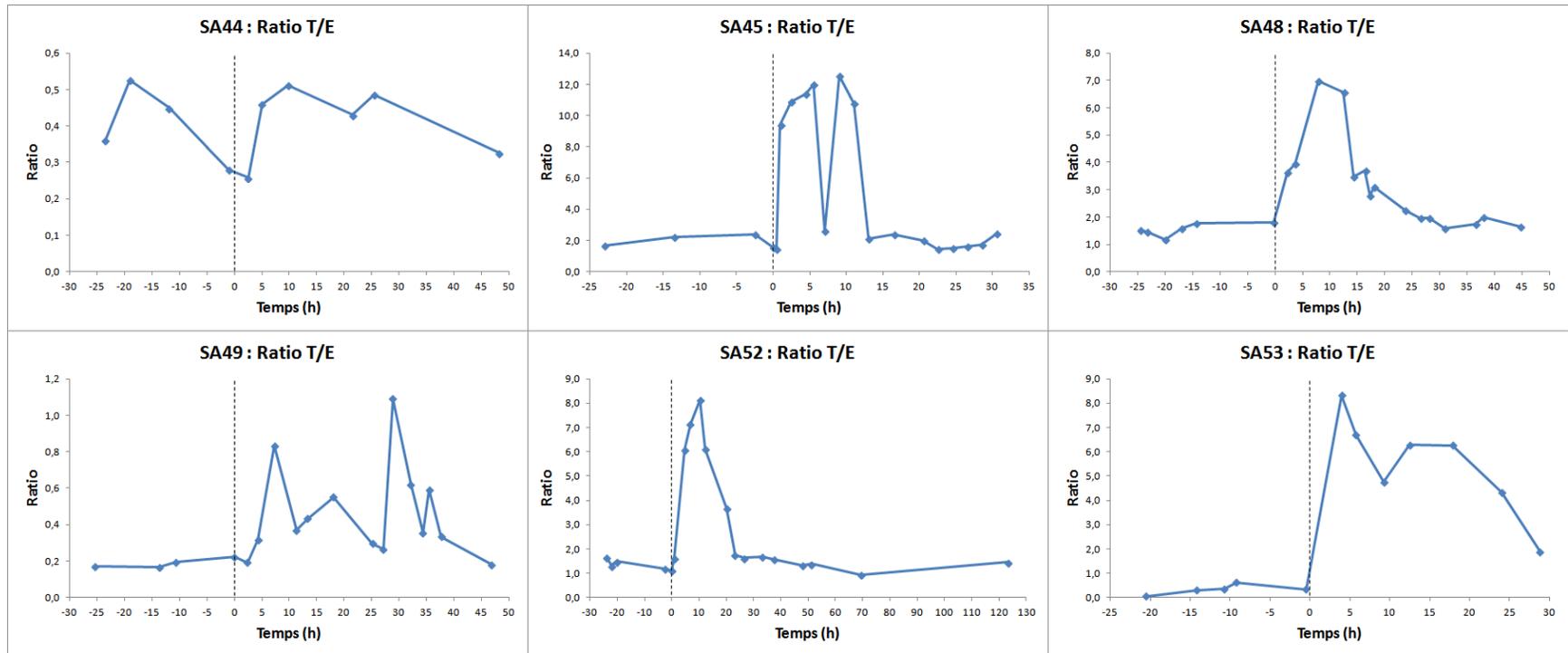


Figure 4.3 : Variation des rapports T/E suite à l'administration d'androstènedione chez six sujets (fraction des glucuronides).

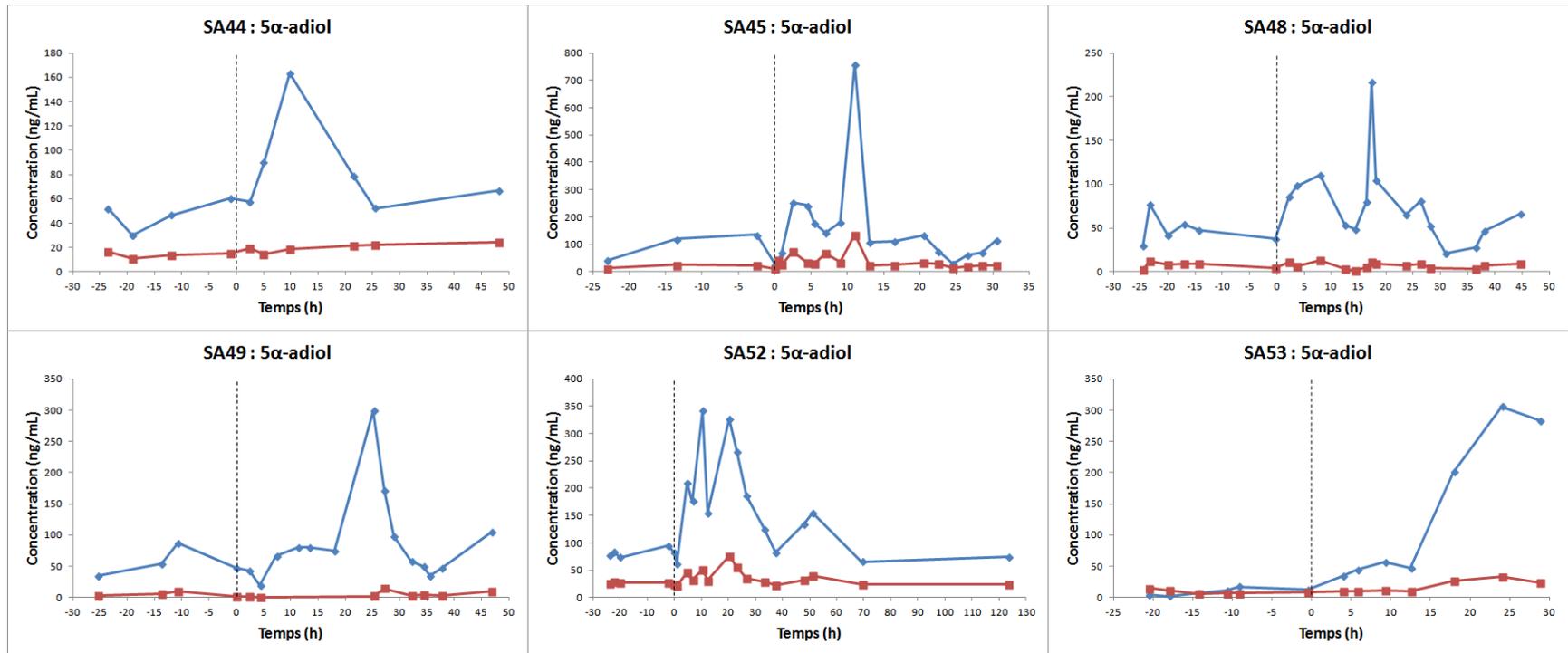


Figure 4.4 : Variation des concentrations du 5α-adiol glucuroconjugué (♦) et sulfoconjugué (■) suite à l'administration d'androstèdione chez six sujets.

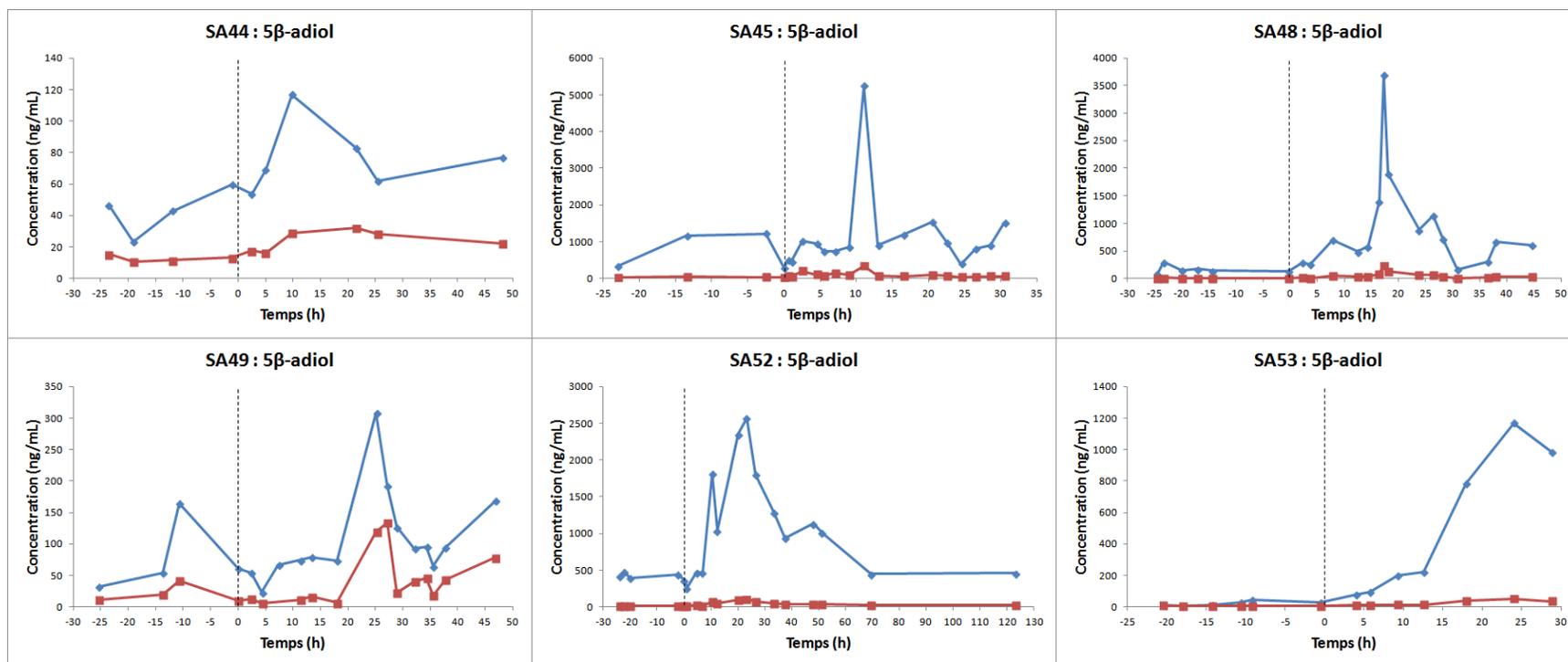


Figure 4.5 : Variation des concentrations du 5β-adiol glucuroconjugué (♦) et sulfoconjugué (■) suite à l'administration d'androstènedione chez six sujets.

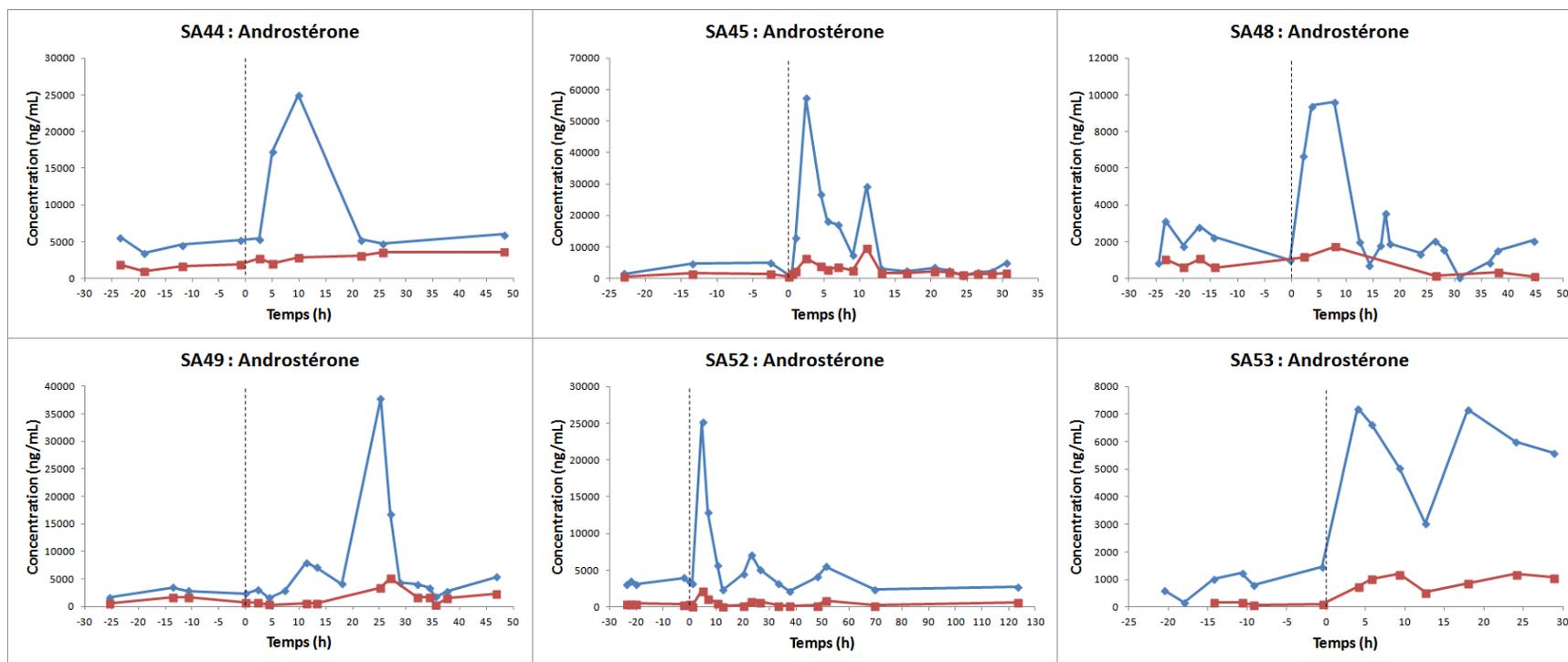


Figure 4.6 : Variation des concentrations d'androsténone glucuroconjugué (♦) et sulfoconjugué (■) suite à l'administration d'androstènedione chez six sujets.

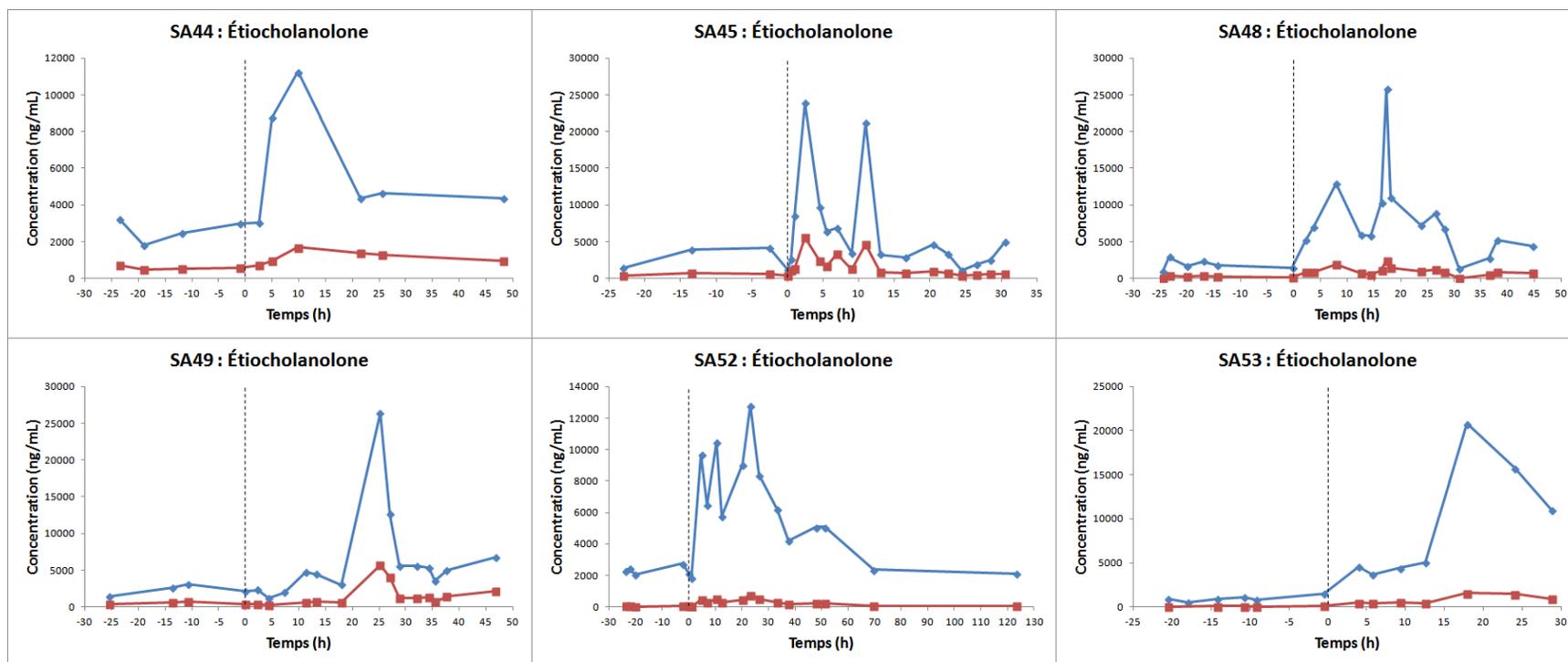


Figure 4.7 : Variation des concentrations d'étiocolanone glucuroconjugué (♦) et sulfoconjugué (■) suite à l'administration d'androstèdione chez six sujets.

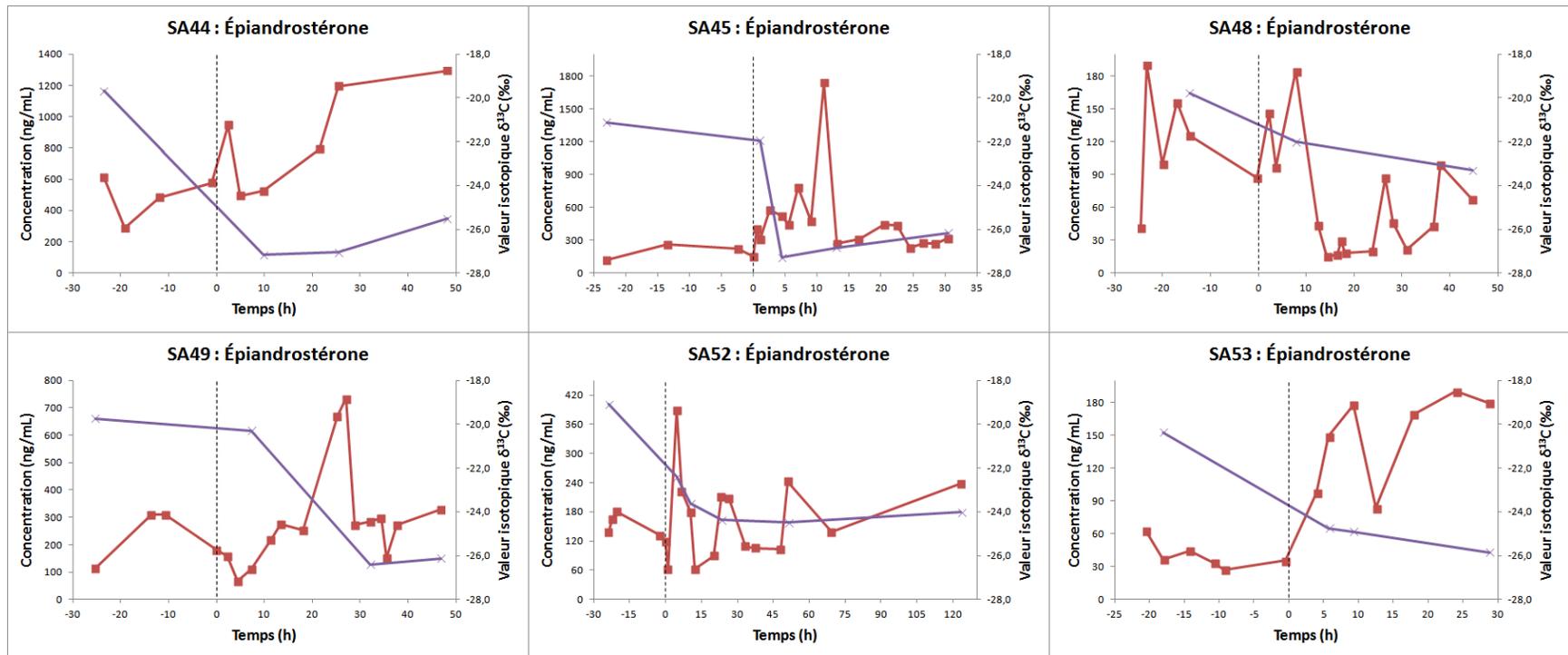


Figure 4.8 : Variation des concentrations (■) et de la signature isotopique (x) de l'épiandrosterone sulfoconjuguée suite à l'administration d'androstènedione chez six sujets.

En plus des modifications du profil stéroïdien, les réactions de réduction et d'hydroxylation amènent la formation de métabolites complémentaires. Ainsi, la réduction de la double liaison en C-4 de l'androstènedione par les 5-réductases conduit à l'obtention des 5 α -adione et 5 β -adione, toutes deux principalement retrouvées dans la fraction des glucuronides.

D'autre part, comme montrée aux Figures 4.9 à 4.12, l'administration d'androstènedione conduit chez tous les sujets à la formation de métabolites hydroxylés glucuroconjugés ou sulfoconjugés selon des patrons qui diffèrent dans le temps. Ainsi, la présence des 2 α OH-4Aen, 6 α OH-4Aen, 6 β OH-A, 6 β OH-Et et 6 β OH-EpiA est observée dans les heures suivant l'administration.

La présence de ces métabolites caractéristiques possédant une fonction hydroxyle en C-6 a été proposée comme sonde complémentaire afin de détecter l'administration d'androstènedione lors d'études précédentes et leur synthèse a été réalisée afin d'en assurer la caractérisation complète (Goudreault *et al.*, 2001, Lévesque *et al.*, 1999a). Les 6 β OH-A et 6 β OH-EpiA se retrouvent principalement dans la fraction sulfate, alors que les 2 α OH-4Aen et 6 α OH-4Aen sont glucuroconjugés. Ces derniers métabolites constituent ainsi une sonde complémentaire qui peut être utilisée dès la première analyse effectuée sur les échantillons afin de déterminer si le profil stéroïdien mesuré suggère l'administration d'androstènedione. L'analyse des stéroïdes présents dans la fraction sulfate peut faire partie des tests effectués en confirmation.

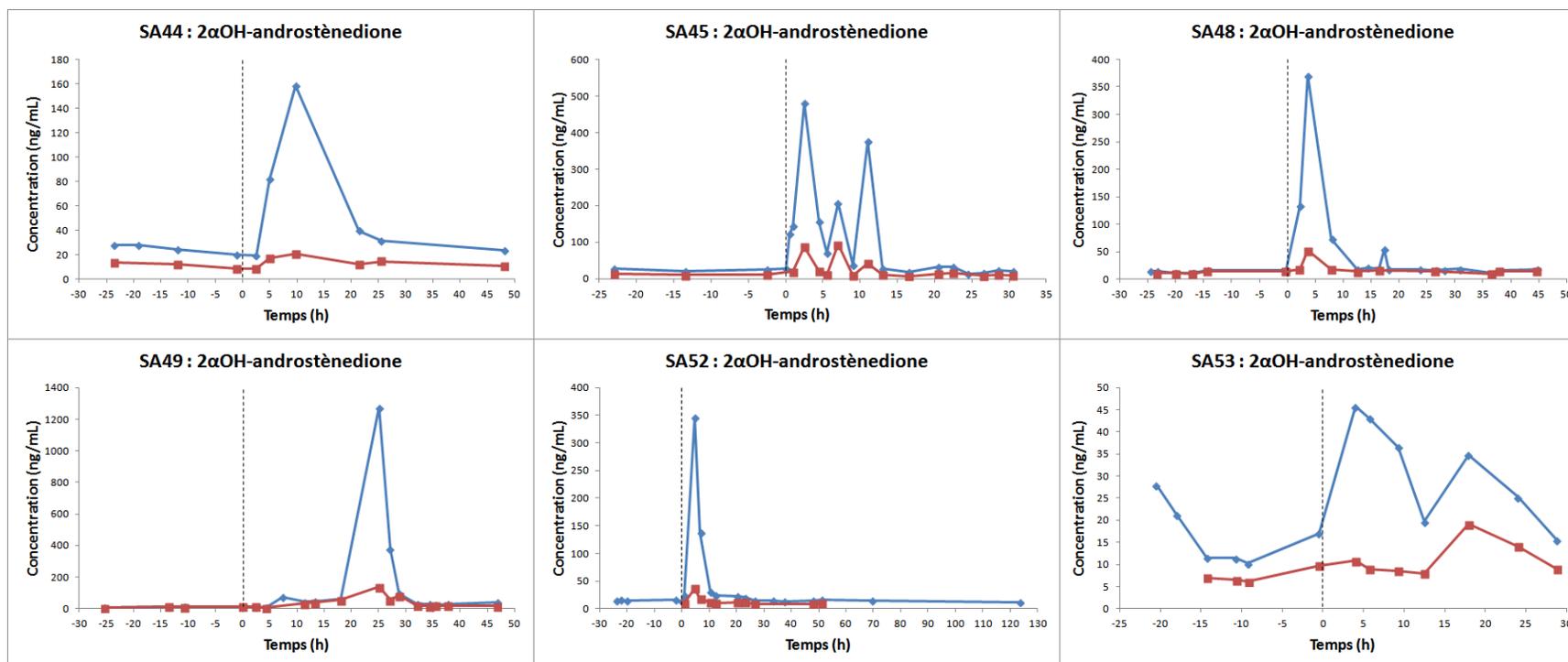


Figure 4.9 : Excrétion de la 2αOH-androstènedione glucuroconjugée (♦) et sulfoconjugée (■) suite à l'administration d'androstènedione chez six sujets.

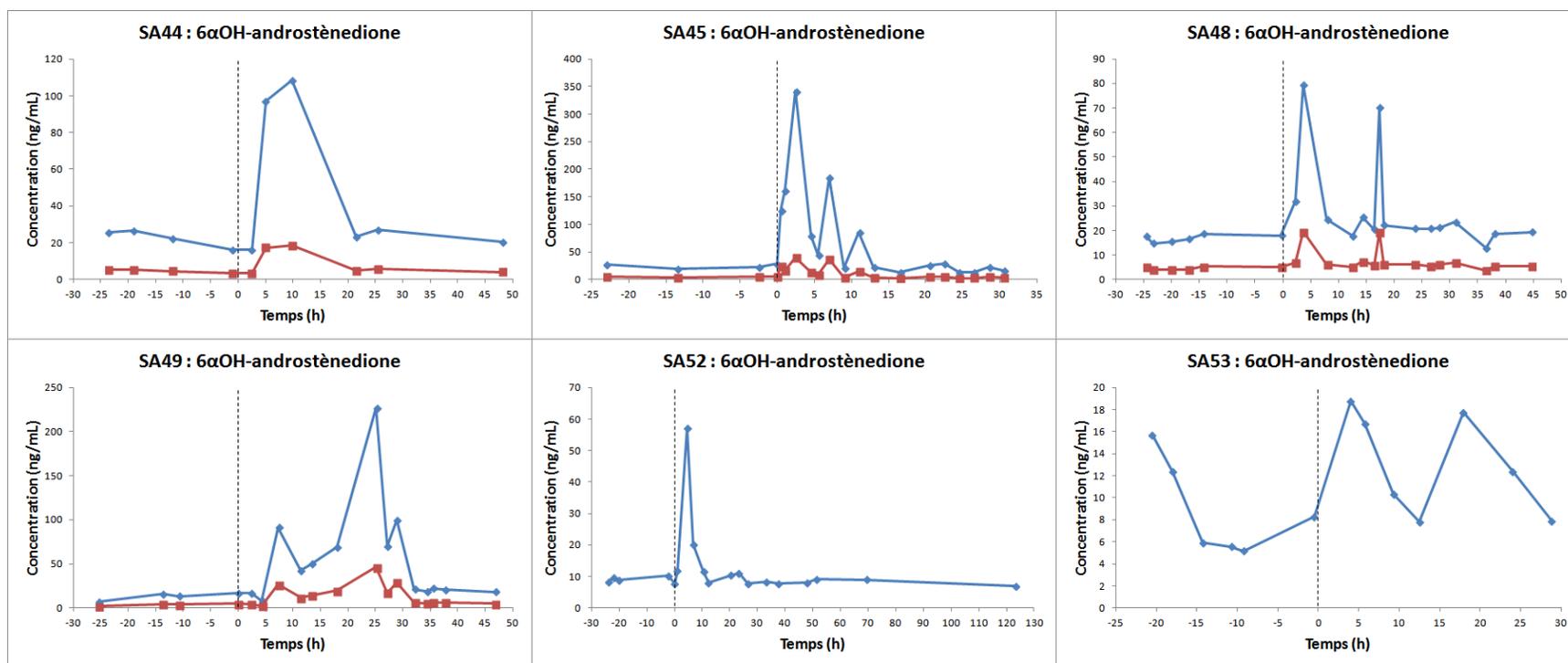


Figure 4.10 : Excrétion de la 6αOH-androstènedione glucuroconjuguée (♦) et sulfoconjuguée (■) suite à l'administration d'androstènedione chez six sujets.

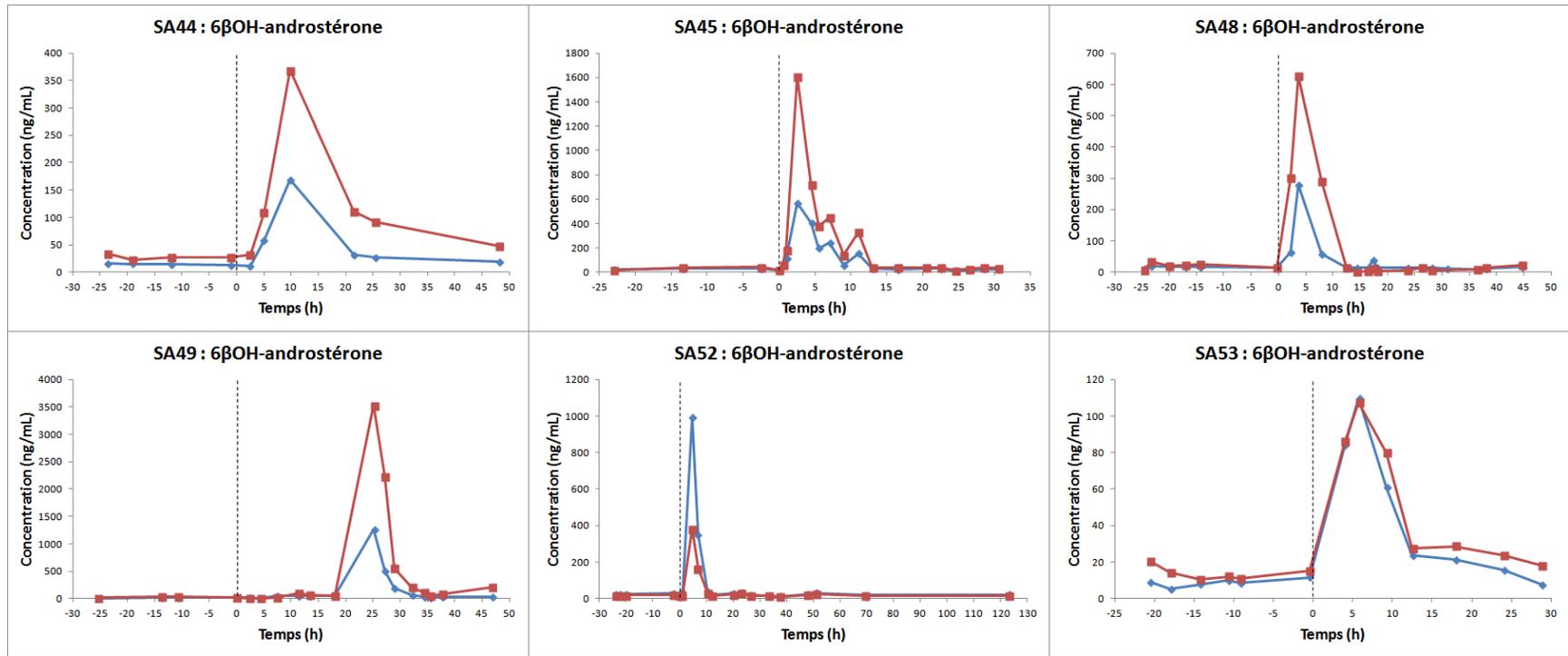


Figure 4.11 : Excrétion de la 6βOH-androsténone glucuroconjugée (◆) et sulfoconjugée (■) suite à l'administration d'androstènedione chez six sujets.

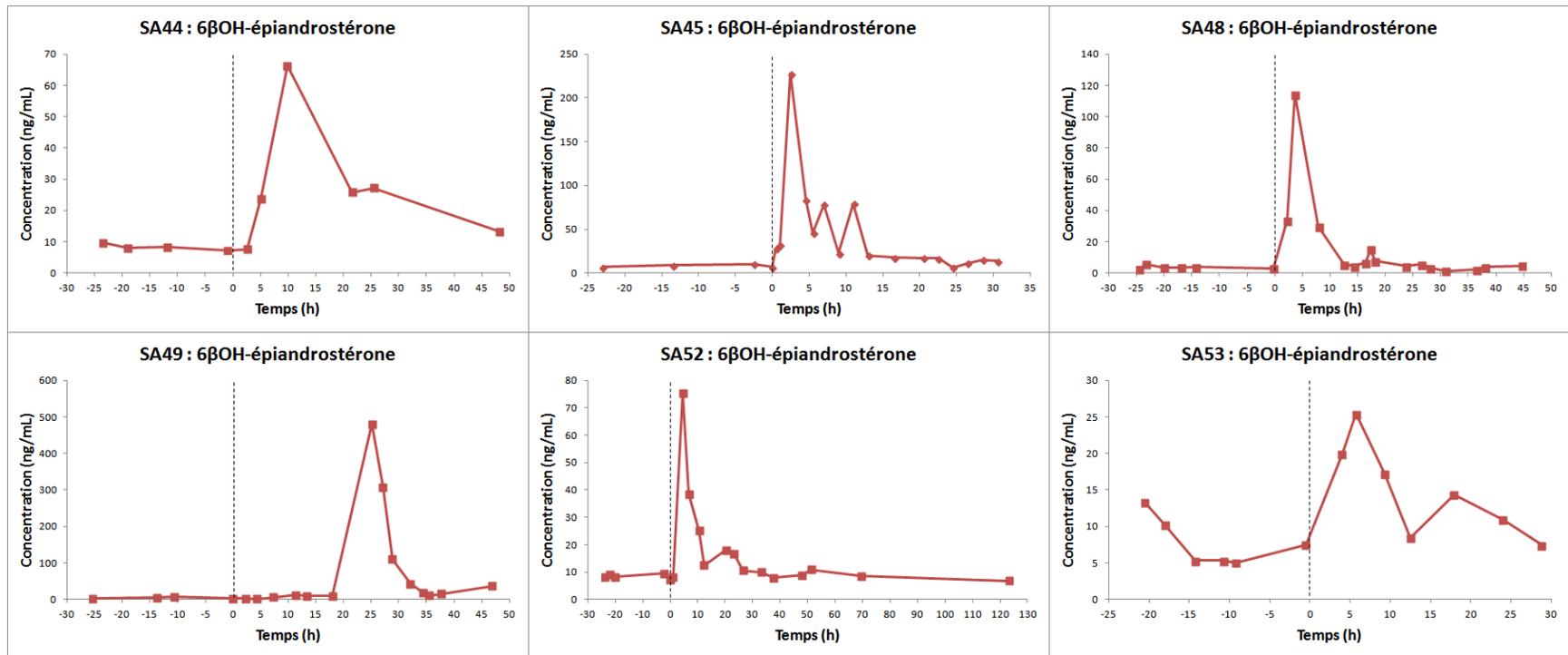


Figure 4.12 : Excrétion de la 6βOH-épiandrostérone sulfoconjuguée suite à l'administration d'androstènedione chez six sujets.

Tableau 4.3 : Concentrations moyennes, écart-types et coefficients de variation avant et après la prise d'androstènedione, et écarts des moyennes des métabolites libres et glucuroconjugés du sujet SA44.

		5Aen	5 α -adiol	5 β -adiol	A	DHEA	EpiA	E	Et	T
t \leq 0	\bar{x} (ng/mL)	22,0	47,3	43,0	4745,4	60,3	3,2	34,9	2627,8	13,7
	σ (ng/mL)	3,1	12,8	15,0	950,2	18,6	0,6	6,4	636,2	2,1
	C _v (%)	14,0	27,1	34,9	20,0	30,8	18,7	18,4	24,2	15,4
t > 0	\bar{x} (ng/mL)	20,7	84,9	76,9	10644,0	56,0	4,0	35,1	6066,0	14,1
	σ (ng/mL)	5,0	40,9	22,1	8495,1	26,0	0,8	5,2	3195,4	2,1
	C _v (%)	24,3	48,2	28,8	79,8	46,4	19,8	14,7	52,7	15,0
Écart des moyennes (%)		-6,0	79,6	78,6	124,3	-7,0	24,7	0,6	130,8	3,0

79

Tableau 4.4 : Concentrations moyennes, écart-types et coefficients de variation avant et après la prise d'androstènedione, et écarts des moyennes des métabolites sulfoconjugés du sujet SA44.

		5Aen	5 α -adiol	5 β -adiol	A	DHEA	EpiA	E	Et	T
t \leq 0	\bar{x} (ng/mL)	339,4	13,8	12,7	1650,0	1318,2	489,2	18,9	593,1	7,7
	σ (ng/mL)	85,7	2,3	2,1	443,9	447,6	145,5	5,3	108,9	2,2
	C _v (%)	25,3	17,0	16,3	26,9	34,0	29,7	27,9	18,4	28,7
t > 0	\bar{x} (ng/mL)	357,7	20,1	24,3	2981,1	1653,8	874,4	18,8	1172,8	8,1
	σ (ng/mL)	160,3	3,6	6,5	608,0	1079,6	334,2	7,4	351,7	3,3
	C _v (%)	44,8	17,9	26,5	20,4	65,3	38,2	39,1	30,0	40,5
Écart des moyennes (%)		5,4	46,0	90,9	80,7	25,5	78,7	-0,5	97,7	5,1

Tableau 4.5 : Concentrations moyennes, écart-types et coefficients de variation avant et après la prise d'androstènedione, et écarts des moyennes des métabolites libres et glucuroconjugés chez le sujet SA45.

		5Aen	5 α -adiol	5 β -adiol	A	DHEA	EpiA	E	Et	T
t \leq 0	\bar{x} (ng/mL)	30,2	81,5	750,6	3081,2	70,1	9,5	26,3	2652,3	53,2
	σ (ng/mL)	12,3	53,9	507,2	2002,6	37,3	5,0	6,3	1593,2	22,8
	C_v (%)	40,8	66,1	67,6	65,0	53,3	52,2	23,9	60,1	42,9
t > 0	\bar{x} (ng/mL)	36,8	160,7	1168,4	12004,2	80,8	21,4	38,7	6701,4	228,1
	σ (ng/mL)	24,0	173,4	1133,6	15168,0	52,0	14,8	30,7	6650,5	307,9
	C_v (%)	65,2	107,9	97,0	126,4	64,4	69,3	79,4	99,2	135,0
Écart des moyennes (%)		21,9	97,1	55,7	289,6	15,3	125,6	46,9	152,7	328,5

08

Tableau 4.6 : Concentrations moyennes, écart-types et coefficients de variation avant et après la prise d'androstènedione, et écarts des moyennes des métabolites sulfoconjugés chez le sujet SA45.

		5Aen	5 α -adiol	5 β -adiol	A	DHEA	EpiA	E	Et	T
t \leq 0	\bar{x} (ng/mL)	430,1	18,0	32,5	1054,7	1218,3	188,0	8,3	537,3	5,1
	σ (ng/mL)	192,0	6,8	11,4	487,8	432,6	65,7	4,9	155,7	2,2
	C_v (%)	44,6	38,0	35,1	46,2	35,5	34,9	58,7	29,0	43,7
t > 0	\bar{x} (ng/mL)	556,5	39,2	98,2	2890,7	1793,5	487,8	9,1	1675,5	21,0
	σ (ng/mL)	376,0	30,5	75,7	2239,5	1450,3	363,1	6,4	1560,5	27,7
	C_v (%)	67,6	77,7	77,1	77,5	80,9	74,4	70,3	93,1	132,1
Écart des moyennes (%)		29,4	117,8	201,9	174,1	47,2	159,5	9,7	211,8	307,4

Tableau 4.7 : Concentrations moyennes, écart-types et coefficients de variation avant et après la prise d'androstènedione, et écarts des moyennes des métabolites libres et glucuroconjugués du sujet SA48.

		5Aen	5 α -adiol	5 β -adiol	A	DHEA	EpiA	E	Et	T
t \leq 0	\bar{x} (ng/mL)	19,9	47,9	162,5	1996,6	34,9	3,6	22,8	1857,3	34,9
	σ (ng/mL)	3,7	16,6	74,2	934,8	14,8	1,6	9,8	683,9	14,0
	C _v (%)	18,7	34,6	45,6	46,8	42,2	44,1	42,9	36,8	40,1
t > 0	\bar{x} (ng/mL)	21,4	77,1	919,5	3032,9	27,4	8,9	19,2	8030,4	68,0
	σ (ng/mL)	9,1	47,0	897,2	3034,2	19,1	5,9	14,1	5803,7	77,4
	C _v (%)	42,6	60,9	97,6	100,0	69,7	66,0	73,4	72,3	113,7
Écart des moyennes (%)		7,4	60,9	465,8	51,9	-21,5	145,0	-16,0	332,4	94,9

81

Tableau 4.8 : Concentrations moyennes, écart-types et coefficients de variation avant et après la prise d'androstènedione, et écarts des moyennes des métabolites sulfoconjugués du sujet SA48.

		5Aen	5 α -adiol	5 β -adiol	A	DHEA	EpiA	E	Et	T
t \leq 0	\bar{x} (ng/mL)	249,6	7,5	7,6	833,7	223,5	116,5	12,6	262,2	3,8
	σ (ng/mL)	74,4	3,5	4,9	262,2	99,9	52,7	7,1	128,8	1,5
	C _v (%)	29,8	47,3	64,4	31,5	44,7	45,2	56,1	49,1	39,8
t > 0	\bar{x} (ng/mL)	147,9	7,3	59,7	704,3	76,0	62,3	7,3	996,8	4,6
	σ (ng/mL)	104,9	3,6	58,8	713,7	96,8	51,3	5,4	588,7	4,5
	C _v (%)	70,9	49,0	98,5	101,3	127,4	82,4	73,6	59,1	98,6
Écart des moyennes (%)		-40,8	-2,9	689,2	-15,5	-66,0	-46,6	-42,0	280,2	19,4

Tableau 4.9 : Concentrations moyennes, écart-types et coefficients de variation avant et après la prise d'androstènedione, et écarts des moyennes des métabolites libres et glucuroconjugués du sujet SA49.

		5Aen	5 α -adiol	5 β -adiol	A	DHEA	EpiA	E	Et	T
t \leq 0	\bar{x} (ng/mL)	18,2	55,8	78,3	2602,9	30,6	-	32,9	2306,4	6,2
	σ (ng/mL)	5,4	22,4	58,9	767,7	9,0	-	9,3	710,7	1,7
	C _v (%)	29,7	40,2	75,2	29,5	29,5	-	28,2	30,8	27,4
t > 0	\bar{x} (ng/mL)	33,5	87,8	108,3	7355,1	39,1	-	39,2	6325,0	15,6
	σ (ng/mL)	22,6	71,3	72,6	9597,8	28,9	-	32,5	6405,3	11,1
	C _v (%)	67,4	81,1	67,1	130,5	73,8	-	83,0	101,3	71,2
Écart des moyennes (%)		84,1	57,4	38,3	182,6	28,1	-	19,2	174,2	152,2

82

Tableau 4.10 : Concentrations moyennes, écart-types et coefficients de variation avant et après la prise d'androstènedione, et écarts des moyennes des métabolites sulfoconjugués du sujet SA49.

		5Aen	5 α -adiol	5 β -adiol	A	DHEA	EpiA	E	Et	T
t \leq 0	\bar{x} (ng/mL)	197,6	4,8	20,9	1174,1	362,4	228,1	7,3	521,0	1,4
	σ (ng/mL)	92,8	3,6	15,0	610,3	205,9	97,3	2,0	217,4	0,6
	C _v (%)	46,9	75,1	71,5	52,0	56,8	42,7	27,0	41,7	47,7
t > 0	\bar{x} (ng/mL)	124,5	5,2	42,7	1658,7	185,5	292,3	7,6	1579,8	1,8
	σ (ng/mL)	59,0	4,8	42,5	1509,5	127,3	189,9	6,2	1605,4	2,0
	C _v (%)	47,4	93,0	99,6	91,0	68,6	65,0	81,2	101,6	110,4
Écart des moyennes (%)		-37,0	6,9	104,3	41,3	-48,8	28,2	5,0	203,2	34,0

Tableau 4.11 : Concentrations moyennes, écart-types et coefficients de variation avant et après la prise d'androstènedione, et écarts des moyennes des métabolites libres et glucuroconjugués du sujet SA52.

		5Aen	5 α -adiol	5 β -adiol	A	DHEA	EpiA	E	Et	T
t \leq 0	\bar{x} (ng/mL)	21,3	82,5	421,3	3432,7	35,6	3,5	18,1	2342,6	23,7
	σ (ng/mL)	3,0	8,0	44,4	351,5	5,2	0,9	4,8	273,5	3,9
	C _v (%)	14,0	9,6	10,5	10,2	14,5	25,2	26,7	11,7	16,3
t > 0	\bar{x} (ng/mL)	20,1	168,6	1147,4	6170,7	36,2	21,0	22,8	6402,9	77,2
	σ (ng/mL)	6,7	91,4	739,4	6157,9	27,1	15,9	9,9	3318,9	77,8
	C _v (%)	33,5	54,2	64,4	99,8	74,9	75,9	43,5	51,8	100,7
Écart des moyennes (%)		-5,6	104,3	172,4	79,8	1,5	494,5	26,3	173,3	225,6

88

Tableau 4.12 : Concentrations moyennes, écart-types et coefficients de variation avant et après la prise d'androstènedione, et écarts des moyennes des métabolites sulfoconjugués du sujet SA52.

		5Aen	5 α -adiol	5 β -adiol	A	DHEA	EpiA	E	Et	T
t \leq 0	\bar{x} (ng/mL)	314,6	26,6	16,9	441,3	446,4	146,4	8,6	48,3	6,3
	σ (ng/mL)	55,9	2,0	1,8	50,0	123,5	25,5	1,4	11,4	0,6
	C _v (%)	17,8	7,4	10,5	11,3	27,7	17,4	16,3	23,6	10,2
t > 0	\bar{x} (ng/mL)	232,1	37,3	48,6	591,2	277,2	168,3	8,5	315,7	8,4
	σ (ng/mL)	95,0	15,1	28,9	577,0	295,5	90,6	3,7	203,6	4,9
	C _v (%)	40,9	40,4	59,6	97,6	106,6	53,8	43,6	64,5	58,0
Écart des moyennes (%)		-26,2	40,6	187,3	34,0	-37,9	15,0	-1,6	553,9	33,3

Tableau 4.13 : Concentrations moyennes, écart-types et coefficients de variation avant et après la prise d'androstènedione, et écarts des moyennes des métabolites libres et glucuroconjugés du sujet SA53.

		5Aen	5 α -adiol	5 β -adiol	A	DHEA	EpiA	E	Et	T
t \leq 0	\bar{x} (ng/mL)	7,8	9,2	22,0	877,2	19,3	-	11,6	983,0	4,3
	σ (ng/mL)	1,6	5,6	14,1	463,8	4,8	-	3,4	332,0	2,8
	C_v (%)	20,7	60,5	64,2	52,9	24,6	-	29,2	33,8	65,9
t > 0	\bar{x} (ng/mL)	8,6	139,1	505,4	5816,7	28,2	-	16,3	9318,0	90,2
	σ (ng/mL)	1,7	120,7	459,9	1460,7	10,7	-	2,3	6731,8	39,1
	C_v (%)	19,7	86,8	91,0	25,1	37,9	-	14,3	72,2	43,4
Écart des moyennes (%)		10,5	1412,3	2197,6	563,1	46,1	-	40,2	847,9	1993,4

84

Tableau 4.14 : Concentrations moyennes, écart-types et coefficients de variation avant et après la prise d'androstènedione, et écarts des moyennes des métabolites sulfoconjugés du sujet SA53.

		5Aen	5 α -adiol	5 β -adiol	A	DHEA	EpiA	E	Et	T
t \leq 0	\bar{x} (ng/mL)	63,8	9,4	6,6	135,9	129,4	39,9	2,2	86,9	3,9
	σ (ng/mL)	11,3	3,5	1,6	52,6	66,7	12,5	0,7	40,4	1,7
	C_v (%)	17,8	37,5	24,0	38,7	51,5	31,3	31,0	46,5	43,7
t > 0	\bar{x} (ng/mL)	87,1	18,3	26,0	946,6	201,1	149,4	3,0	833,4	6,7
	σ (ng/mL)	17,2	9,6	16,6	247,0	46,6	42,3	0,9	508,5	2,2
	C_v (%)	19,8	52,5	64,0	26,1	23,1	28,3	28,6	61,0	33,3
Écart des moyennes (%)		36,5	94,9	295,1	596,8	55,5	274,3	37,0	859,2	69,8

Tableau 4.15 : Concentrations et écarts des moyennes avant la prise d'androstènedione des métabolites libres et glucuroconjugués du sujet SA44.

Échantillon	Temps (h)	5Aen		5 α -adiol		5 β -adiol		A		DHEA	
		Concentration (ng/mL)	Écart (%)								
Moyenne (t \leq 0)	-	22,0	-	47,3	-	43,0	-	4745,4	-	60,3	-
SA44-6	2,5	26,8	21,6	57,8	22,3	53,8	25,0	5445,6	14,8	94,6	57,0
SA44-7	5,0	18,4	-16,4	89,8	89,9	69,0	60,2	17316,8	264,9	43,5	-27,8
SA44-8	9,8	17,9	-18,9	163,6	246,0	116,8	171,3	24972,4	426,2	40,4	-32,9
SA44-9	21,5	16,3	-26,1	79,1	67,3	82,9	92,7	5301,3	11,7	35,3	-41,4
SA44-10	25,5	17,4	-21,0	52,2	10,5	61,8	43,6	4810,1	1,4	38,8	-35,7
SA44-12	48,2	27,4	24,5	67,0	41,8	76,9	78,6	6017,5	26,8	83,6	38,8

85

Tableau 4.15 (suite) : Concentrations et écarts des moyennes avant la prise d'androstènedione des métabolites libres et glucuroconjugués du sujet SA44.

Échantillon	Temps (h)	EpiA		E		Et		T	
		Concentration (ng/mL)	Écart (%)						
Moyenne (t \leq 0)	-	3,2	-	34,9	-	2627,8	-	13,7	-
SA44-6	2,5	3,4	4,2	41,5	18,9	3027,9	15,2	10,7	-21,7
SA44-7	5,0	4,3	34,4	34,5	-1,1	8741,6	232,7	15,9	15,9
SA44-8	9,8	5,4	68,5	31,6	-9,4	11248,3	328,0	16,2	18,4
SA44-9	21,5	3,5	8,8	30,0	-14,1	4350,2	65,5	12,9	-5,7
SA44-10	25,5	4,1	26,7	31,6	-9,6	4668,5	77,7	15,3	12,1
SA44-12	48,2	3,4	5,6	41,5	18,9	4359,8	65,9	13,5	-1,1

Tableau 4.16 : Concentrations et écarts des moyennes avant la prise d'androstènedione des métabolites sulfoconjugués du sujet SA44.

Échantillon	Temps (h)	5Aen		5 α -adiol		5 β -adiol		A		DHEA	
		Concentration (ng/mL)	Écart (%)								
Moyenne (t \leq 0)	-	339,4	-	13,8	-	12,7	-	1650,0	-	1318,2	-
SA44-6	2,5	614,5	81,1	19,4	40,3	17,8	39,3	2722,7	65,0	3529,2	167,7
SA44-7	5,0	323,1	-4,8	14,4	4,1	16,4	28,9	2010,9	21,9	1352,3	2,6
SA44-8	9,8	186,8	-44,9	18,4	33,5	29,0	127,2	2851,6	72,8	667,5	-49,4
SA44-9	21,5	217,8	-35,8	21,6	56,5	32,1	151,9	3061,4	85,5	612,6	-53,5
SA44-10	25,5	336,2	-0,9	22,5	63,0	28,4	123,0	3602,4	118,3	1708,6	29,6
SA44-12	48,2	467,7	37,8	24,6	78,6	22,3	75,3	3637,6	120,5	2052,8	55,7

88

Tableau 4.16 (suite) : Concentrations et écarts des moyennes avant la prise d'androstènedione des métabolites sulfoconjugués du sujet SA44.

Échantillon	Temps (h)	EpiA		E		Et		T	
		Concentration (ng/mL)	Écart (%)						
Moyenne (t \leq 0)	-	489,2	-	18,9	-	593,1	-	7,7	-
SA44-6	2,5	946,1	93,4	29,2	54,3	729,2	22,9	13,9	81,1
SA44-7	5,0	494,5	1,1	16,4	-13,2	961,5	62,1	7,3	-5,0
SA44-8	9,8	523,6	7,0	10,2	-46,3	1696,9	186,1	5,2	-32,0
SA44-9	21,5	792,5	62,0	17,0	-10,4	1382,3	133,1	5,6	-26,5
SA44-10	25,5	1196,0	144,5	14,0	-26,1	1299,7	119,1	6,6	-13,7
SA44-12	48,2	1293,6	164,4	26,3	38,8	967,1	63,0	9,7	26,5

Tableau 4.17 : Ratios de concentrations des métabolites du sujet SA44.

Échantillons	Temps (h)	$\frac{5\alpha - \text{adiol} - G}{E - G}$	$\frac{5\alpha - \text{adiol} - G}{5\beta - \text{adiol} - G}$	$\frac{A - G}{Et - G}$	$\frac{T - G}{E - G}$	$\frac{5\beta - \text{adiol} - G}{E - G}$	$\frac{A - S}{Et - S}$	$\frac{T - S}{E - S}$	$\frac{7\beta\text{OH} - \text{DHEA} - S}{16\alpha\text{OH} - A - S}$
Moyenne (t ≤ 0)	-	1,35	1,13	1,27	0,40	1,22	2,77	0,41	0,34
SA44-6	2,5	1,39	1,07	1,22	0,26	1,30	3,73	0,48	0,25
SA44-7	5,0	2,60	1,30	1,31	0,46	2,00	2,09	0,44	0,16
SA44-8	9,8	5,17	1,40	1,45	0,51	3,69	1,68	0,51	0,07
SA44-9	21,5	2,64	0,95	0,86	0,43	2,76	2,21	0,33	0,19
SA44-10	25,5	1,65	0,85	0,76	0,49	1,96	2,77	0,47	0,32
SA44-12	48,2	1,61	0,87	0,96	0,33	1,85	3,76	0,37	0,19
Moyenne (t > 0)	-	2,51	1,07	1,09	0,41	2,26	2,71	0,43	0,20
Écart des moyennes (%)	-	86,3	-4,8	-14,0	2,0	85,3	-2,2	7,2	-42,2

Tableau 4.18 : Concentrations et écarts des moyennes avant la prise d'androstènedione des métabolites libres et glucuroconjugués du sujet SA45.

Échantillon	Temps (h)	5Aen		5 α -adiol		5 β -adiol		A		DHEA	
		Concentration (ng/mL)	Écart (%)								
Moyenne (t \leq 0)	-	30,2	-	81,5	-	750,6	-	3081,2	-	70,1	-
SA45-6	0,5	57,8	91,4	31,0	-61,9	488,6	-34,9	2052,6	-33,4	72,4	3,3
SA45-7	1,0	26,6	-12,1	69,8	-14,4	461,0	-38,6	12800,5	315,4	76,5	9,1
SA45-9	2,5	68,7	127,4	253,8	211,3	1017,4	35,5	57214,7	1756,9	126,4	80,3
SA45-11	4,5	24,7	-18,1	242,9	197,9	944,7	25,9	26745,2	768,0	76,4	9,0
SA45-12	5,5	25,4	-15,9	178,1	118,5	729,9	-2,8	18127,0	488,3	101,8	45,3
SA45-13	7,0	77,9	158,0	144,3	77,0	728,4	-3,0	17108,2	455,2	116,9	66,9
SA45-14	9,0	31,0	2,5	181,2	122,2	858,9	14,4	7307,1	137,1	71,1	1,5
SA45-15	11,0	92,7	206,8	760,4	832,6	5241,7	598,4	29293,1	850,7	244,1	248,3
SA45-16	13,0	17,8	-41,1	107,7	32,1	905,7	20,7	3040,7	-1,3	38,9	-44,5
SA45-17	16,5	23,1	-23,4	111,7	37,0	1190,4	58,6	2378,8	-22,8	54,1	-22,8
SA45-18	20,5	35,3	16,7	133,9	64,2	1544,7	105,8	3420,8	11,0	81,7	16,6
SA45-19	22,5	28,0	-7,2	75,3	-7,7	967,5	28,9	2502,0	-18,8	62,5	-10,9
SA45-20	24,5	9,3	-69,2	30,3	-62,8	395,9	-47,3	901,1	-70,8	18,7	-73,4
SA45-21	26,5	18,3	-39,5	62,0	-24,0	803,5	7,0	1971,7	-36,0	36,9	-47,3
SA45-22	28,5	24,8	-18,0	71,3	-12,5	907,1	20,9	2288,1	-25,7	48,7	-30,5
SA45-23	30,5	27,9	-7,5	116,9	43,4	1508,9	101,0	4915,2	59,5	65,1	-7,1

Tableau 4.18 (suite) : Concentrations et écarts des moyennes avant la prise d'androstènedione des métabolites libres et glucuroconjugés du sujet SA45.

Échantillon	Temps (h)	EpiA		E		Et		T	
		Concentration (ng/mL)	Écart (%)						
Moyenne (t ≤ 0)	-	9,5	-	26,3	-	2652,3	-	53,2	-
SA45-6	0,5	14,6	53,8	70,6	168,2	2666,7	0,5	101,0	89,7
SA45-7	1,0	8,4	-11,8	25,9	-1,8	8514,3	221,0	242,8	356,2
SA45-9	2,5	24,2	155,7	103,2	291,9	23955,8	803,2	1122,3	2008,6
SA45-11	4,5	14,3	50,5	30,3	15,1	9670,3	264,6	345,3	548,8
SA45-12	5,5	12,9	36,0	17,3	-34,4	6420,1	142,1	207,4	289,7
SA45-13	7,0	25,7	171,0	102,4	288,9	6833,9	157,7	265,8	399,3
SA45-14	9,0	12,9	36,5	18,7	-28,9	3441,1	29,7	234,3	340,1
SA45-15	11,0	71,4	652,6	73,1	177,7	21164,3	698,0	787,8	1380,2
SA45-16	13,0	16,4	73,3	12,2	-53,8	3282,3	23,8	25,5	-52,1
SA45-17	16,5	19,8	108,7	20,1	-23,8	2842,2	7,2	48,4	-9,1
SA45-18	20,5	22,3	135,5	32,4	22,9	4632,2	74,7	64,6	21,4
SA45-19	22,5	19,0	100,4	27,9	6,0	3323,7	25,3	41,0	-23,0
SA45-20	24,5	8,0	-15,8	10,2	-61,3	1052,4	-60,3	15,5	-71,0
SA45-21	26,5	15,8	66,4	19,2	-26,9	1957,8	-26,2	31,4	-41,0
SA45-22	28,5	24,8	161,5	27,4	4,0	2484,1	-6,3	47,7	-10,3
SA45-23	30,5	31,7	234,6	28,0	6,3	4980,5	87,8	68,7	29,1

Tableau 4.19 : Concentrations et écarts des moyennes avant la prise d'androstènedione des métabolites sulfoconjugués du sujet SA45.

Échantillon	Temps (h)	5Aen		5 α -adiol		5 β -adiol		A		DHEA	
		Concentration (ng/mL)	Écart (%)								
Moyenne (t \leq 0)	-	430,1	-	18,0	-	32,5	-	1054,7	-	1218,3	-
SA45-6	0,5	818,2	90,2	40,8	126,7	64,4	98,1	1418,4	34,5	3074,7	152,4
SA45-7	1,0	264,0	-38,6	25,1	39,4	54,8	68,4	2355,8	123,4	651,5	-46,5
SA45-9	2,5	742,7	72,7	74,4	313,5	198,8	511,1	6530,4	519,2	1953,6	60,4
SA45-11	4,5	354,4	-17,6	33,3	85,1	111,3	242,2	3808,5	261,1	1494,5	22,7
SA45-12	5,5	194,4	-54,8	29,1	61,4	75,1	130,8	2885,9	173,6	555,0	-54,4
SA45-13	7,0	1039,4	141,7	67,8	276,7	137,2	321,8	3757,4	256,3	3473,7	185,1
SA45-14	9,0	603,4	40,3	34,3	90,3	92,3	183,8	2508,7	137,9	1776,4	45,8
SA45-15	11,0	1655,2	284,8	135,3	651,8	339,3	943,1	9603,2	810,6	6256,5	413,5
SA45-16	13,0	257,7	-40,1	22,9	27,3	66,8	105,2	1640,6	55,6	906,1	-25,6
SA45-17	16,5	331,1	-23,0	24,7	37,1	62,4	91,9	1711,6	62,3	1057,3	-13,2
SA45-18	20,5	559,3	30,0	32,7	81,7	90,7	178,9	2252,9	113,6	1672,2	37,3
SA45-19	22,5	584,3	35,9	29,0	60,8	76,8	136,2	2032,4	92,7	1947,5	59,9
SA45-20	24,5	218,1	-49,3	12,5	-30,3	32,8	0,9	1113,4	5,6	855,0	-29,8
SA45-21	26,5	340,5	-20,8	19,3	7,2	48,5	49,2	1517,0	43,8	860,9	-29,3
SA45-22	28,5	464,8	8,1	23,3	29,5	62,3	91,6	1436,5	36,2	878,3	-27,9
SA45-23	30,5	475,8	10,6	22,8	26,9	57,8	77,5	1677,7	59,1	1283,3	5,3

Tableau 4.19 (suite) : Concentrations et écarts des moyennes avant la prise d'androstènedione des métabolites sulfoconjugués du sujet SA45.

Échantillon	Temps (h)	EpiA		E		Et		T	
		Concentration (ng/mL)	Écart (%)						
Moyenne (t ≤ 0)	-	188,0	-	8,3	-	537,3	-	5,1	-
SA45-6	0,5	403,3	114,6	7,0	-15,8	1137,5	111,7	10,4	102,8
SA45-7	1,0	306,9	63,3	5,7	-30,8	1361,8	153,4	23,0	347,4
SA45-9	2,5	578,8	207,9	11,5	38,4	5635,5	948,8	109,4	2026,6
SA45-11	4,5	522,7	178,1	8,1	-1,6	2442,0	354,5	29,9	481,4
SA45-12	5,5	443,7	136,1	5,2	-36,9	1629,0	203,2	16,3	216,7
SA45-13	7,0	784,0	317,1	9,2	11,2	3283,9	511,2	29,1	465,6
SA45-14	9,0	473,3	151,8	7,8	-5,6	1264,0	135,2	18,6	262,3
SA45-15	11,0	1739,3	825,3	30,3	266,5	4655,0	766,3	57,8	1023,9
SA45-16	13,0	272,4	44,9	1,6	-80,9	841,6	56,6	3,0	-41,2
SA45-17	16,5	310,9	65,4	7,1	-14,0	715,1	33,1	5,6	8,5
SA45-18	20,5	446,2	137,4	12,7	53,4	920,4	71,3	7,9	54,2
SA45-19	22,5	433,7	130,7	9,4	13,3	773,8	44,0	5,5	6,8
SA45-20	24,5	228,0	21,3	2,8	-66,4	358,1	-33,4	2,2	-57,6
SA45-21	26,5	273,2	45,4	6,8	-17,3	521,3	-3,0	4,2	-18,3
SA45-22	28,5	268,3	42,7	9,7	17,1	654,9	21,9	5,8	13,0
SA45-23	30,5	319,6	70,0	10,2	23,8	614,5	14,4	6,5	26,8

Tableau 4.20 : Ratios de concentrations des métabolites du sujet SA45.

Échantillons	Temps (h)	$\frac{5\alpha - \text{adiol} - G}{E - G}$	$\frac{5\alpha - \text{adiol} - G}{5\beta - \text{adiol} - G}$	$\frac{A - G}{Et - G}$	$\frac{T - G}{E - G}$	$\frac{5\beta - \text{adiol} - G}{E - G}$	$\frac{A - S}{Et - S}$	$\frac{T - S}{E - S}$	$\frac{7\beta\text{OH} - \text{DHEA} - S}{16\alpha\text{OH} - A - S}$
Moyenne (t ≤ 0)	-	2,92	0,11	0,87	1,96	26,92	2,62	0,67	0,80
SA45-6	0,5	0,44	0,06	0,91	1,43	6,92	3,46	1,50	0,97
SA45-7	1,0	2,70	0,15	1,03	9,39	17,83	1,87	4,02	0,53
SA45-9	2,5	2,46	0,25	1,59	10,88	9,86	1,41	9,55	0,12
SA45-11	4,5	8,01	0,26	1,78	11,39	31,17	1,54	3,67	0,17
SA45-12	5,5	10,32	0,24	1,81	12,01	42,27	1,68	3,12	0,26
SA45-13	7,0	1,41	0,20	1,87	2,60	7,11	1,88	3,16	0,39
SA45-14	9,0	9,68	0,21	1,41	12,52	45,90	1,92	2,39	0,14
SA45-15	11,0	10,40	0,15	0,94	10,77	71,67	1,98	1,91	0,13
SA45-16	13,0	8,86	0,12	0,69	2,10	74,49	2,09	1,91	0,47
SA45-17	16,5	5,57	0,09	0,63	2,41	59,35	2,41	0,78	0,13
SA45-18	20,5	4,14	0,09	0,58	2,00	47,75	2,67	0,62	0,41
SA45-19	22,5	2,70	0,08	0,61	1,47	34,66	3,07	0,59	0,76
SA45-20	24,5	2,97	0,08	0,69	1,52	38,82	3,51	0,79	1,85
SA45-21	26,5	3,22	0,08	0,75	1,63	41,75	3,09	0,61	0,14
SA45-22	28,5	2,60	0,08	0,71	1,74	33,12	2,57	0,60	0,18
SA45-23	30,5	4,18	0,08	0,71	2,46	53,91	2,92	0,64	0,14
Moyenne (t > 0)	-	4,98	0,14	1,05	5,39	38,54	2,38	2,24	0,43
Écart des moyennes (%)	-	70,8	25,5	19,7	175,3	43,1	-9,1	233,3	-46,9

Tableau 4.21 : Concentrations et écarts des moyennes avant la prise d'androstènedione des métabolites libres et glucuroconjugués du sujet SA48.

Échantillon	Temps (h)	5Aen		5 α -adiol		5 β -adiol		A		DHEA	
		Concentration (ng/mL)	Écart (%)								
Moyenne (t \leq 0)	-	19,9	-	47,9	-	162,5	-	1996,6	-	34,9	-
SA48-9	2,2	21,8	9,5	85,6	78,6	288,2	77,3	6716,2	236,4	49,9	42,7
SA48-10	3,7	40,6	103,7	98,3	105,1	255,9	57,5	9405,8	371,1	80,2	129,4
SA48-11	7,9	23,5	18,2	110,5	130,5	695,6	328,1	9613,4	381,5	47,1	35,0
SA48-12	12,5	14,7	-26,1	53,6	11,8	486,6	199,5	2034,4	1,9	11,7	-66,4
SA48-13	14,3	16,1	-19,4	48,6	1,4	581,3	257,7	752,4	-62,3	11,5	-67,1
SA48-14	16,4	15,8	-20,5	79,7	66,3	1402,9	763,3	1827,4	-8,5	13,7	-60,8
SA48-15	17,3	44,4	123,1	217,3	353,3	3691,7	2171,8	3594,6	80,0	34,5	-1,3
SA48-16	18,1	16,7	-15,9	104,5	118,0	1898,0	1068,0	1922,7	-3,7	16,8	-51,8
SA48-17	23,8	16,8	-15,6	65,1	35,9	882,0	442,8	1380,0	-30,9	16,5	-52,8
SA48-18	26,4	17,8	-10,5	81,1	69,3	1145,2	604,7	2072,7	3,8	25,5	-26,9
SA48-19	28,1	19,2	-3,8	52,1	8,6	725,7	346,6	1586,6	-20,5	18,7	-46,3
SA48-20	30,9	15,6	-21,7	20,9	-56,4	163,9	0,8	68,0	-96,6	12,5	-64,3
SA48-21	36,5	13,6	-31,5	27,4	-42,9	303,2	86,6	908,6	-54,5	15,6	-55,4
SA48-22	38,0	21,0	5,2	46,5	-3,0	669,2	311,8	1539,8	-22,9	24,9	-28,7
SA48-23	44,7	23,3	17,0	65,9	37,5	602,9	271,0	2071,5	3,8	32,3	-7,7

Tableau 4.21 (suite) : Concentrations et écarts des moyennes avant la prise d'androstènedione des métabolites libres et glucuroconjugés du sujet SA48.

Échantillon	Temps (h)	EpiA		E		Et		T	
		Concentration (ng/mL)	Écart (%)						
Moyenne (t ≤ 0)	-	3,6	-	22,8	-	1857,3	-	34,9	-
SA48-9	2,2	5,3	45,2	36,7	60,6	5219,1	181,0	133,0	281,2
SA48-10	3,7	3,2	-11,8	47,7	108,8	6980,8	275,9	187,9	438,3
SA48-11	7,9	7,8	114,6	41,1	80,3	12932,2	596,3	286,5	720,9
SA48-12	12,5	3,6	-2,6	9,7	-57,3	5896,6	217,5	63,9	83,0
SA48-13	14,3	3,6	-0,1	8,8	-61,6	5798,4	212,2	30,5	-12,5
SA48-14	16,4	10,8	195,7	11,9	-47,8	10342,6	456,9	43,9	25,9
SA48-15	17,3	23,5	545,4	22,3	-2,4	25844,5	1291,5	62,3	78,6
SA48-16	18,1	13,9	280,7	9,0	-60,6	11029,8	493,9	28,0	-19,7
SA48-17	23,8	11,5	214,0	11,8	-48,5	7202,8	287,8	26,4	-24,5
SA48-18	26,4	17,0	365,5	11,8	-48,3	8821,6	375,0	23,2	-33,5
SA48-19	28,1	8,1	122,3	12,1	-46,9	6771,4	264,6	23,8	-31,9
SA48-20	30,9	1,5	-57,6	7,3	-68,1	1349,2	-27,4	11,6	-66,7
SA48-21	36,5	5,3	45,1	8,9	-60,9	2719,1	46,4	15,5	-55,5
SA48-22	38,0	10,4	183,8	11,0	-52,0	5195,0	179,7	21,8	-37,5
SA48-23	44,7	8,6	135,3	37,6	64,7	4352,6	134,3	61,7	76,8

Tableau 4.22 : Concentrations et écarts des moyennes avant la prise d'androstènedione des métabolites sulfoconjugués du sujet SA48.

Échantillon	Temps (h)	5Aen		5 α -adiol		5 β -adiol		A		DHEA	
		Concentration (ng/mL)	Écart (%)								
Moyenne (t \leq 0)	-	249,6	-	7,5	-	7,6	-	833,7	-	223,5	-
SA48-9	2,2	326,2	30,7	10,7	43,2	21,6	186,1	1169,4	40,3	296,8	32,8
SA48-10	3,7	314,4	25,9	5,8	-22,0	11,9	57,9	-	-	187,6	-16,0
SA48-11	7,9	340,5	36,4	13,5	81,2	47,8	532,4	1728,2	107,3	275,1	23,1
SA48-12	12,5	93,5	-62,5	3,6	-51,8	39,7	425,0	-	-	49,8	-77,7
SA48-13	14,3	40,1	-83,9	1,0	-86,4	40,3	432,6	-	-	6,6	-97,0
SA48-14	16,4	46,8	-81,3	5,4	-27,3	80,8	968,1	-	-	8,7	-96,1
SA48-15	17,3	113,9	-54,4	11,5	53,3	237,0	3034,8	-	-	9,1	-95,9
SA48-16	18,1	56,4	-77,4	9,4	26,2	134,9	1684,6	-	-	10,2	-95,4
SA48-17	23,8	85,4	-65,8	7,3	-2,5	67,7	796,0	-	-	10,9	-95,1
SA48-18	26,4	180,1	-27,9	9,0	20,6	70,2	828,1	164,2	-80,3	67,3	-69,9
SA48-19	28,1	102,8	-58,8	3,7	-49,8	40,9	440,4	-	-	34,9	-84,4
SA48-20	30,9	39,7	-84,1	-	-	1,7	-77,4	-	-	19,3	-91,4
SA48-21	36,5	108,3	-56,6	3,6	-51,7	21,2	179,9	-	-	41,8	-81,3
SA48-22	38,0	190,0	-23,9	7,6	1,5	43,5	475,1	353,6	-57,6	78,9	-64,7
SA48-23	44,7	179,9	-27,9	9,4	25,3	35,8	373,9	106,1	-87,3	43,1	-80,7

Tableau 4.22 (suite) : Concentrations et écarts des moyennes avant la prise d'androstènedione des métabolites sulfoconjugués du sujet SA48.

Échantillon	Temps (h)	EpiA		E		Et		T	
		Concentration (ng/mL)	Écart (%)						
Moyenne (t ≤ 0)	-	116,5	-	12,6	-	262,2	-	3,8	-
SA48-9	2,2	146,4	25,7	17,5	39,0	830,5	216,8	9,7	151,6
SA48-10	3,7	96,9	-16,9	18,2	44,6	811,6	209,5	12,8	233,3
SA48-11	7,9	184,3	58,2	11,7	-7,0	1905,5	626,8	15,8	312,3
SA48-12	12,5	43,8	-62,4	3,8	-69,8	717,6	173,7	4,5	15,9
SA48-13	14,3	15,0	-87,2	2,8	-78,1	525,6	100,5	1,9	-50,1
SA48-14	16,4	16,9	-85,5	4,1	-67,4	1071,8	308,8	2,7	-30,7
SA48-15	17,3	29,2	-74,9	6,3	-49,8	2459,3	838,0	3,8	-1,7
SA48-16	18,1	18,5	-84,1	3,4	-73,3	1482,7	465,5	1,9	-50,8
SA48-17	23,8	19,8	-83,0	4,9	-61,2	980,8	274,1	1,8	-53,2
SA48-18	26,4	86,7	-25,6	5,3	-57,8	1213,5	362,9	2,0	-47,9
SA48-19	28,1	46,1	-60,4	5,0	-60,6	817,7	211,9	2,1	-44,3
SA48-20	30,9	21,3	-81,7	2,2	-82,6	87,1	-66,8	0,7	-81,3
SA48-21	36,5	43,0	-63,1	4,3	-65,8	467,1	78,2	1,6	-57,5
SA48-22	38,0	98,7	-15,3	5,8	-53,8	865,2	230,0	2,8	-26,0
SA48-23	44,7	67,1	-42,4	14,4	14,2	715,7	173,0	4,6	20,7

Tableau 4.23 : Ratios de concentrations des métabolites du sujet SA48.

Échantillons	Temps (h)	$\frac{5\alpha - \text{adiol} - G}{E - G}$	$\frac{5\alpha - \text{adiol} - G}{5\beta - \text{adiol} - G}$	$\frac{A - G}{Et - G}$	$\frac{T - G}{E - G}$	$\frac{5\beta - \text{adiol} - G}{E - G}$	$\frac{A - S}{Et - S}$	$\frac{T - S}{E - S}$	$\frac{7\beta\text{OH} - \text{DHEA} - S}{16\alpha\text{OH} - A - S}$
Moyenne (t ≤ 0)	-	2,21	0,31	1,17	1,55	7,30	2,91	0,32	0,31
SA48-9	2,2	2,34	0,30	1,37	3,63	7,86	1,72	0,55	0,14
SA48-10	3,7	2,06	0,38	1,46	3,94	5,37	1,36	0,70	0,05
SA48-11	7,9	2,69	0,16	0,76	6,96	16,91	1,05	1,35	0,13
SA48-12	12,5	5,50	0,11	0,35	6,56	49,95	0,65	1,17	0,16
SA48-13	14,3	5,55	0,08	0,14	3,48	66,35	0,34	0,69	0,08
SA48-14	16,4	6,69	0,06	0,15	3,69	117,83	0,24	0,65	0,09
SA48-15	17,3	9,75	0,06	0,12	2,80	165,67	0,20	0,60	0,10
SA48-16	18,1	11,61	0,06	0,15	3,11	210,84	0,18	0,56	0,20
SA48-17	23,8	5,54	0,07	0,18	2,24	75,05	0,30	0,37	0,15
SA48-18	26,4	6,87	0,07	0,22	1,97	97,00	0,64	0,38	0,30
SA48-19	28,1	4,30	0,07	0,23	1,96	59,92	0,60	0,43	0,22
SA48-20	30,9	2,87	0,13	0,28	1,60	22,53	1,08	0,33	0,09
SA48-21	36,5	3,07	0,09	0,37	1,74	33,95	0,96	0,38	0,14
SA48-22	38,0	4,24	0,07	0,31	1,99	61,02	1,08	0,49	0,09
SA48-23	44,7	1,75	0,11	0,51	1,64	16,04	1,03	0,32	0,10
Moyenne (t > 0)	-	4,99	0,12	0,44	3,15	67,09	0,76	0,60	0,14
Écart des moyennes (%)	-	126,2	-60,4	-62,5	102,9	819,2	-73,8	85,5	-55,2

Tableau 4.24 : Concentrations et écarts des moyennes avant la prise d'androstènedione des métabolites libres et glucuroconjugués du sujet SA49.

Échantillon	Temps (h)	5Aen		5 α -adiol		5 β -adiol		A		DHEA	
		Concentration (ng/mL)	Écart (%)								
Moyenne (t \leq 0)	-	18,2	-	55,8	-	78,3	-	2602,9	-	30,6	-
SA49-5	2,3	16,9	-7,1	43,3	-22,3	54,1	-30,9	3055,1	17,4	25,9	-15,4
SA49-6	4,3	8,0	-55,8	19,6	-65,0	23,3	-70,3	1600,3	-38,5	12,5	-59,2
SA49-7	7,3	57,5	215,8	66,8	19,8	66,7	-14,8	2832,2	8,8	43,2	41,3
SA49-8	11,3	33,6	84,6	80,2	43,6	74,5	-4,9	7984,4	206,7	29,2	-4,4
SA49-9	13,3	37,3	105,3	80,7	44,6	79,4	1,4	7113,4	173,3	33,1	8,3
SA49-10	18,0	49,7	173,2	75,3	34,9	73,6	-6,1	4098,9	57,5	35,1	14,9
SA49-11	25,2	90,3	396,1	298,9	435,6	308,0	293,2	37873,8	1355,0	122,2	299,7
SA49-12	27,1	42,6	134,0	171,0	206,5	192,4	145,6	16850,2	547,4	70,1	129,2
SA49-13	28,8	-	-	98,8	77,0	126,7	61,8	4324,0	66,1	46,6	52,4
SA49-14	32,1	17,0	-6,3	58,4	4,7	92,8	18,5	3996,0	53,5	22,7	-25,8
SA49-15	34,3	16,4	-10,0	50,5	-9,5	95,8	22,3	3374,6	29,6	18,2	-40,4
SA49-16	35,5	16,2	-11,2	34,6	-38,0	64,9	-17,1	1739,6	-33,2	14,3	-53,3
SA49-17	37,7	21,1	16,0	46,7	-16,3	94,7	20,9	2768,9	6,4	20,7	-32,3
SA49-18	46,8	28,9	58,8	104,7	87,7	169,3	116,2	5359,8	105,9	54,4	77,9

Tableau 4.24 (suite) : Concentrations et écarts des moyennes avant la prise d'androstènedione des métabolites libres et glucuroconjugués du sujet SA49.

Échantillon	Temps (h)	EpiA		E		Et		T	
		Concentration (ng/mL)	Écart (%)						
Moyenne (t ≤ 0)	-	-	-	32,9	-	2306,4	-	6,2	-
SA49-5	2,3	-	-	33,5	1,7	2331,1	1,1	6,4	3,9
SA49-6	4,3	-	-	8,4	-74,5	1176,4	-49,0	2,7	-57,0
SA49-7	7,3	-	-	34,0	3,3	1963,7	-14,9	28,3	357,2
SA49-8	11,3	-	-	37,8	14,9	4738,9	105,5	14,0	125,7
SA49-9	13,3	-	-	38,8	18,0	4427,8	92,0	16,8	171,9
SA49-10	18,0	-	-	40,0	21,6	3032,2	31,5	22,1	256,7
SA49-11	25,2	-	-	135,2	311,1	26419,0	1045,5	40,1	548,7
SA49-12	27,1	-	-	68,1	106,9	12614,7	447,0	18,0	190,8
SA49-13	28,8	-	-	28,2	-14,3	5556,4	140,9	30,7	396,6
SA49-14	32,1	-	-	11,0	-66,5	5603,4	143,0	6,8	10,3
SA49-15	34,3	-	-	19,6	-40,4	5341,8	131,6	7,0	12,6
SA49-16	35,5	-	-	12,3	-62,5	3575,7	55,0	7,3	18,3
SA49-17	37,7	-	-	22,8	-30,5	4997,8	116,7	7,6	23,2
SA49-18	46,8	-	-	59,3	80,3	6770,9	193,6	10,6	72,0

Tableau 4.25 : Concentrations et écarts des moyennes avant la prise d'androstènedione des métabolites sulfoconjugués du sujet SA49.

Échantillon	Temps (h)	5Aen		5 α -adiol		5 β -adiol		A		DHEA	
		Concentration (ng/mL)	Écart (%)								
Moyenne (t \leq 0)	-	197,6	-	4,8	-	20,9	-	1174,1	-	362,4	-
SA49-5	2,3	117,4	-40,6	1,9	-60,5	12,6	-39,7	761,1	-35,2	221,6	-38,9
SA49-6	4,3	48,6	-75,4	0,8	-83,5	5,6	-73,4	339,9	-71,0	86,4	-76,2
SA49-7	7,3	107,9	-45,4	-	-	-	-	-	-	130,7	-63,9
SA49-8	11,3	143,3	-27,5	-	-	11,8	-43,5	582,7	-50,4	287,9	-20,6
SA49-9	13,3	163,9	-17,1	-	-	16,5	-21,1	561,9	-52,1	292,8	-19,2
SA49-10	18,0	153,1	-22,5	-	-	6,6	-68,3	-	-	236,0	-34,9
SA49-11	25,2	245,7	24,4	2,4	-50,4	119,3	470,5	3379,7	187,8	489,7	35,1
SA49-12	27,1	226,5	14,7	14,8	206,0	133,9	540,5	5215,1	344,2	324,6	-10,4
SA49-13	28,8	94,1	-52,4	-	-	22,9	9,3	-	-	82,7	-77,2
SA49-14	32,1	79,1	-60,0	3,6	-26,2	40,4	93,4	1632,3	39,0	117,9	-67,5
SA49-15	34,3	83,2	-57,9	4,4	-9,4	46,0	120,1	1642,6	39,9	110,2	-69,6
SA49-16	35,5	50,7	-74,4	-	-	18,0	-13,7	305,8	-74,0	53,0	-85,4
SA49-17	37,7	92,2	-53,3	3,3	-31,0	43,1	106,1	1517,3	29,2	86,0	-76,3
SA49-18	46,8	137,1	-30,6	10,2	110,4	78,6	276,0	2307,0	96,5	77,3	-78,7

Tableau 4.25 (suite) : Concentrations et écarts des moyennes avant la prise d'androstènedione des métabolites sulfoconjugués du sujet SA49.

Échantillon	Temps (h)	EpiA		E		Et		T	
		Concentration (ng/mL)	Écart (%)						
Moyenne (t ≤ 0)	-	228,1	-	7,3	-	521,0	-	1,4	-
SA49-5	2,3	159,6	-30,0	6,4	-11,8	412,9	-20,7	0,8	-43,9
SA49-6	4,3	66,5	-70,9	1,4	-80,1	210,2	-59,7	0,2	-82,6
SA49-7	7,3	110,6	-51,5	7,8	6,8	-	-	0,8	-40,3
SA49-8	11,3	218,6	-4,1	6,8	-5,8	645,5	23,9	1,3	-6,1
SA49-9	13,3	276,0	21,0	8,7	19,0	787,5	51,2	1,9	40,8
SA49-10	18,0	253,0	10,9	7,9	8,7	581,6	11,6	1,6	19,5
SA49-11	25,2	670,4	193,9	25,9	256,3	5756,5	1005,0	8,1	496,8
SA49-12	27,1	734,1	221,9	13,3	82,7	4082,0	683,5	3,8	182,3
SA49-13	28,8	270,7	18,7	5,6	-23,2	1221,3	134,4	1,3	-1,4
SA49-14	32,1	285,9	25,4	2,0	-72,4	1246,4	139,2	0,8	-41,7
SA49-15	34,3	295,9	29,7	4,1	-43,9	1322,1	153,8	0,9	-31,8
SA49-16	35,5	152,5	-33,2	2,6	-63,8	680,1	30,5	0,7	-50,1
SA49-17	37,7	270,7	18,7	4,1	-43,6	1423,1	173,2	1,1	-17,9
SA49-18	46,8	327,6	43,6	10,3	41,8	2168,4	316,2	2,1	52,7

Tableau 4.26 : Ratios de concentrations des métabolites du sujet SA49.

Échantillons	Temps (h)	$\frac{5\alpha - \text{adiol} - G}{E - G}$	$\frac{5\alpha - \text{adiol} - G}{5\beta - \text{adiol} - G}$	$\frac{A - G}{Et - G}$	$\frac{T - G}{E - G}$	$\frac{5\beta - \text{adiol} - G}{E - G}$	$\frac{A - S}{Et - S}$	$\frac{T - S}{E - S}$	$\frac{7\beta\text{OH} - \text{DHEA} - S}{16\alpha\text{OH} - A - S}$
Moyenne (t ≤ 0)	-	1,74	0,84	1,24	0,19	2,43	2,53	0,18	0,22
SA49-5	2,3	1,30	0,80	1,42	0,19	1,62	2,52	0,12	0,72
SA49-6	4,3	2,33	0,84	1,47	0,32	2,77	2,33	0,16	0,80
SA49-7	7,3	1,97	1,00	1,74	0,83	1,96	2,23	0,10	0,15
SA49-8	11,3	2,12	1,08	1,82	0,37	1,97	2,39	0,19	0,18
SA49-9	13,3	2,08	1,02	1,75	0,43	2,05	2,29	0,22	0,20
SA49-10	18,0	1,88	1,02	1,56	0,55	1,84	2,18	0,20	0,18
SA49-11	25,2	2,21	0,97	1,53	0,30	2,28	1,13	0,31	0,05
SA49-12	27,1	2,51	0,89	1,43	0,26	2,83	1,42	0,29	0,11
SA49-13	28,8	3,51	0,78	0,98	1,09	4,50	1,40	0,24	0,12
SA49-14	32,1	5,30	0,63	0,76	0,62	8,42	1,62	0,39	0,19
SA49-15	34,3	2,58	0,53	0,67	0,36	4,89	1,48	0,23	0,11
SA49-16	35,5	2,80	0,53	0,55	0,59	5,26	1,45	0,26	0,10
SA49-17	37,7	2,04	0,49	0,59	0,33	4,14	1,36	0,27	0,08
SA49-18	46,8	1,77	0,62	0,83	0,18	2,86	1,13	0,20	0,08
Moyenne (t > 0)	-	2,46	0,80	1,22	0,46	3,38	1,78	0,23	0,22
Écart des moyennes (%)	-	41,2	-4,7	-1,3	143,2	39,3	-29,5	26,7	1,7

Tableau 4.27 : Concentrations et écarts des moyennes avant la prise d'androstènedione des métabolites libres et glucuroconjugués du sujet SA52.

Échantillon	Temps (h)	5Aen		5 α -adiol		5 β -adiol		A		DHEA	
		Concentration (ng/mL)	Écart (%)								
Moyenne (t \leq 0)	-	21,3	-	82,5	-	421,3	-	3432,7	-	35,6	-
SA52-6	1,0	15,6	-26,7	61,8	-25,0	258,8	-38,6	3238,1	-5,7	23,9	-33,0
SA52-7	4,7	30,6	43,4	210,3	154,9	472,5	12,2	25264,1	636,0	118,0	231,1
SA52-8	6,8	21,3	-0,2	175,9	113,3	468,9	11,3	12861,1	274,7	59,5	66,9
SA52-9	10,4	29,9	40,4	341,3	313,7	1814,4	330,7	5712,6	66,4	32,8	-8,0
SA52-10	12,3	12,5	-41,5	154,7	87,5	1040,3	147,0	2321,0	-32,4	10,8	-69,7
SA52-11	20,2	27,2	27,8	326,9	296,3	2353,2	458,6	4544,8	32,4	35,4	-0,8
SA52-12	23,2	25,2	18,5	267,0	223,6	2568,2	509,7	7161,9	108,6	40,5	13,5
SA52-13	26,5	19,2	-9,8	186,4	126,0	1804,7	328,4	5125,8	49,3	35,9	0,6
SA52-14	33,3	15,1	-29,3	124,9	51,4	1289,1	206,0	3233,9	-5,8	21,7	-39,1
SA52-15	37,5	11,2	-47,2	81,6	-1,1	938,5	122,8	2197,8	-36,0	13,1	-63,3
SA52-16	48,0	20,2	-5,0	134,6	63,1	1134,1	169,2	4099,0	19,4	30,7	-13,9
SA52-17	51,2	26,3	23,3	154,9	87,8	1009,5	139,6	5515,1	60,7	46,4	30,3
SA52-18	69,3	13,6	-36,1	65,5	-20,6	448,8	6,5	2399,7	-30,1	17,2	-51,8
SA52-19	123,3	13,6	-36,3	74,0	-10,3	462,3	9,7	2714,6	-20,9	20,7	-42,0

Tableau 4.27 (suite) : Concentrations et écarts des moyennes avant la prise d'androstènedione des métabolites libres et glucuroconjugés du sujet SA52.

Échantillon	Temps (h)	EpiA		E		Et		T	
		Concentration (ng/mL)	Écart (%)						
Moyenne (t ≤ 0)	-	3,5	-	18,1	-	2342,6	-	23,7	-
SA52-6	1,0	1,1	-68,8	19,5	8,0	1855,2	-20,8	31,4	32,5
SA52-7	4,7	0,1	-97,2	40,6	125,1	9673,5	312,9	247,5	943,7
SA52-8	6,8	4,9	39,7	28,8	59,5	6492,3	177,1	205,6	766,9
SA52-9	10,4	24,5	592,9	22,9	26,9	10480,0	347,4	186,2	685,2
SA52-10	12,3	13,4	279,2	10,2	-43,2	5773,9	146,5	62,7	164,5
SA52-11	20,2	39,5	1018,1	25,8	42,7	9053,9	286,5	94,6	298,8
SA52-12	23,2	53,1	1402,8	34,5	90,8	12816,9	447,1	60,1	153,3
SA52-13	26,5	42,2	1093,7	25,1	39,2	8385,1	257,9	40,9	72,3
SA52-14	33,3	30,1	751,1	12,3	-31,6	6202,2	164,8	20,7	-12,9
SA52-15	37,5	17,7	402,6	9,4	-48,1	4218,1	80,1	14,8	-37,6
SA52-16	48,0	20,8	489,9	26,0	43,9	5088,5	117,2	34,8	46,8
SA52-17	51,2	25,1	611,6	35,1	94,4	5089,0	117,2	48,5	104,7
SA52-18	69,3	9,5	169,6	17,6	-2,6	2375,5	1,4	16,7	-29,6
SA52-19	123,3	11,9	238,0	11,5	-36,3	2135,7	-8,8	16,6	-29,8

Tableau 4.28 : Concentrations et écarts des moyennes avant la prise d'androstènedione des métabolites sulfoconjugués du sujet SA52.

Échantillon	Temps (h)	5Aen		5 α -adiol		5 β -adiol		A		DHEA	
		Concentration (ng/mL)	Écart (%)								
Moyenne (t \leq 0)	-	314,6	-	26,6	-	16,9	-	441,3	-	446,4	-
SA52-6	1,0	196,6	-37,5	21,6	-18,6	12,5	-25,8	134,2	-69,6	157,2	-64,8
SA52-7	4,7	463,6	47,4	45,5	71,2	26,9	58,9	2275,5	415,6	1215,8	172,4
SA52-8	6,8	314,2	-0,1	32,2	21,3	18,9	11,7	1100,7	149,4	519,6	16,4
SA52-9	10,4	309,8	-1,5	51,2	92,8	69,1	308,4	594,6	34,7	276,6	-38,0
SA52-10	12,3	115,7	-63,2	31,2	17,6	48,2	185,2	121,3	-72,5	75,1	-83,2
SA52-11	20,2	200,6	-36,2	75,4	183,9	100,7	495,7	216,0	-51,1	87,2	-80,5
SA52-12	23,2	267,6	-14,9	55,3	108,0	104,1	515,9	757,8	71,7	262,0	-41,3
SA52-13	26,5	223,5	-28,9	35,2	32,6	72,2	327,2	681,9	54,5	269,0	-39,7
SA52-14	33,3	165,6	-47,4	29,3	10,1	56,0	231,3	209,4	-52,5	146,8	-67,1
SA52-15	37,5	133,7	-57,5	23,3	-12,4	36,2	113,9	167,9	-61,9	116,4	-73,9
SA52-16	48,0	174,1	-44,7	32,3	21,7	42,4	151,0	262,1	-40,6	100,1	-77,6
SA52-17	51,2	323,2	2,7	40,6	52,8	44,4	162,5	868,0	96,7	288,4	-35,4
SA52-18	69,3	143,0	-54,5	24,8	-6,7	24,8	46,9	254,6	-42,3	105,9	-76,3
SA52-19	123,3	218,3	-30,6	24,8	-6,7	23,7	40,1	632,7	43,4	261,2	-41,5

Tableau 4.28 (suite) : Concentrations et écarts des moyennes avant la prise d'androstènedione des métabolites sulfoconjugués du sujet SA52.

Échantillon	Temps (h)	EpiA		E		Et		T	
		Concentration (ng/mL)	Écart (%)						
Moyenne (t ≤ 0)	-	146,4	-	8,6	-	48,3	-	6,3	-
SA52-6	1,0	61,5	-58,0	7,3	-15,5	31,6	-34,5	5,7	-9,0
SA52-7	4,7	389,1	165,8	17,4	101,3	457,7	848,1	22,4	255,4
SA52-8	6,8	221,6	51,4	10,4	20,4	283,3	486,7	13,7	117,6
SA52-9	10,4	179,4	22,6	7,5	-13,2	534,2	1006,5	12,6	100,2
SA52-10	12,3	62,1	-57,6	3,5	-59,1	313,3	548,9	6,0	-4,4
SA52-11	20,2	89,4	-39,0	8,8	1,6	445,2	822,1	8,5	34,9
SA52-12	23,2	210,9	44,1	11,2	29,4	764,6	1483,7	8,1	28,8
SA52-13	26,5	206,7	41,2	8,5	-1,9	492,0	919,0	6,1	-3,1
SA52-14	33,3	109,1	-25,5	5,2	-40,1	289,6	499,9	5,5	-12,5
SA52-15	37,5	105,9	-27,7	3,7	-57,6	160,1	231,6	5,1	-18,2
SA52-16	48,0	102,9	-29,7	8,4	-2,7	215,4	346,2	5,6	-11,6
SA52-17	51,2	242,0	65,3	13,2	53,0	249,8	417,3	7,9	26,2
SA52-18	69,3	138,7	-5,3	7,6	-11,7	89,8	86,1	5,2	-16,8
SA52-19	123,3	237,4	62,2	6,4	-25,8	93,0	92,7	5,0	-21,0

Tableau 4.29 : Ratios de concentrations des métabolites du sujet SA52.

Échantillons	Temps (h)	$\frac{5\alpha - \text{adiol} - G}{E - G}$	$\frac{5\alpha - \text{adiol} - G}{5\beta - \text{adiol} - G}$	$\frac{A - G}{Et - G}$	$\frac{T - G}{E - G}$	$\frac{5\beta - \text{adiol} - G}{E - G}$	$\frac{A - S}{Et - S}$	$\frac{T - S}{E - S}$	$\frac{7\beta\text{OH} - \text{DHEA} - S}{16\alpha\text{OH} - A - S}$
Moyenne (t ≤ 0)	-	4,77	0,20	1,51	1,35	24,83	6,52	0,74	0,54
SA52-6	1,0	3,17	0,24	1,80	1,61	13,27	4,58	0,78	0,41
SA52-7	4,7	5,17	0,45	2,59	6,09	11,62	4,84	1,28	0,11
SA52-8	6,8	6,11	0,38	1,96	7,14	16,28	4,02	1,31	0,18
SA52-9	10,4	14,90	0,19	0,51	8,13	79,19	1,55	1,68	0,30
SA52-10	12,3	15,10	0,15	0,38	6,12	101,52	1,08	1,70	0,34
SA52-11	20,2	12,69	0,14	0,47	3,67	91,35	1,08	0,97	0,42
SA52-12	23,2	7,75	0,10	0,52	1,74	74,54	1,30	0,72	0,59
SA52-13	26,5	7,42	0,10	0,57	1,63	71,83	1,69	0,72	0,53
SA52-14	33,3	10,12	0,10	0,50	1,67	104,45	1,46	1,06	0,44
SA52-15	37,5	8,71	0,09	0,52	1,58	100,08	2,12	1,40	0,37
SA52-16	48,0	5,18	0,12	0,79	1,34	43,64	1,98	0,66	0,43
SA52-17	51,2	4,41	0,15	1,07	1,38	28,77	3,70	0,60	0,52
SA52-18	69,3	3,73	0,15	1,07	0,95	25,52	3,69	0,69	0,35
SA52-19	123,3	6,44	0,16	1,30	1,45	40,22	5,94	0,77	0,37
Moyenne (t > 0)	-	7,92	0,18	1,00	3,18	57,31	2,79	1,03	0,38
Écart des moyennes (%)	-	66,0	-9,2	-33,5	135,4	130,8	-57,2	38,0	-28,9

Tableau 4.30 : Concentrations et écarts des moyennes avant la prise d'androstènedione des métabolites libres et glucuroconjugués du sujet SA53.

Échantillon	Temps (h)	5Aen		5 α -adiol		5 β -adiol		A		DHEA	
		Concentration (ng/mL)	Écart (%)								
Moyenne (t \leq 0)	-	7,8	-	9,2	-	22,0	-	877,2	-	19,3	-
SA53-7	4,0	7,0	-10,5	35,2	282,3	80,4	265,7	7217,1	722,8	26,4	36,7
SA53-8	5,8	7,7	-1,8	44,4	382,7	96,6	339,3	6644,6	657,5	42,0	117,4
SA53-9	9,3	9,5	22,3	57,0	519,7	200,6	811,9	5065,0	477,4	41,8	116,4
SA53-10	12,5	6,0	-22,5	47,0	410,9	221,4	906,5	3040,2	246,6	19,3	0,1
SA53-11	17,9	10,4	33,0	200,9	2085,0	786,7	3476,1	7159,1	716,2	14,7	-23,7
SA53-12	24,0	9,9	27,6	305,8	3225,3	1168,6	5212,2	5994,5	583,4	22,0	13,7
SA53-13	28,8	9,8	25,6	283,2	2980,1	983,6	4371,4	5596,8	538,0	31,3	62,4

108

Tableau 4.30 (suite) : Concentrations et écarts des moyennes avant la prise d'androstènedione des métabolites libres et glucuroconjugués du sujet SA53.

Échantillon	Temps (h)	EpiA		E		Et		T	
		Concentration (ng/mL)	Écart (%)						
Moyenne (t \leq 0)	-	-	-	11,6	-	983,0	-	4,3	-
SA53-7	4,0	-	-	18,8	61,4	4548,4	362,7	156,2	3527,9
SA53-8	5,8	-	-	15,1	30,1	3702,3	276,6	101,4	2254,3
SA53-9	9,3	-	-	17,1	46,8	4413,6	349,0	81,2	1784,6
SA53-10	12,5	-	-	11,8	1,3	5075,6	416,3	74,0	1619,2
SA53-11	17,9	-	-	18,0	54,4	20785,8	2014,4	112,6	2515,4
SA53-12	24,0	-	-	17,5	50,3	15752,2	1502,4	75,8	1659,8
SA53-13	28,8	-	-	15,9	36,8	10947,9	1013,7	29,8	592,7

Tableau 4.31 : Concentrations et écarts des moyennes avant la prise d'androstènedione des métabolites sulfoconjugués du sujet SA53.

Échantillon	Temps (h)	5Aen		5 α -adiol		5 β -adiol		A		DHEA	
		Concentration (ng/mL)	Écart (%)								
Moyenne (t \leq 0)	-	63,8	-	9,4	-	6,6	-	135,9	-	129,4	-
SA53-7	4,0	65,6	2,9	10,7	13,7	12,0	83,4	748,5	451,0	172,9	33,6
SA53-8	5,8	81,9	28,4	10,2	8,3	11,9	81,6	1031,4	659,2	219,5	69,7
SA53-9	9,3	103,5	62,3	12,0	28,6	14,8	126,1	1197,6	781,5	235,9	82,4
SA53-10	12,5	64,9	1,7	10,7	14,2	13,8	110,4	530,3	290,3	112,0	-13,4
SA53-11	17,9	105,8	65,8	26,9	186,7	39,8	506,6	857,8	531,4	206,7	59,8
SA53-12	24,0	100,6	57,7	33,2	254,3	52,0	691,4	1193,2	778,3	208,4	61,1
SA53-13	28,8	87,2	36,7	24,2	158,2	37,2	466,2	1067,3	685,6	252,4	95,1

109

Tableau 4.31 (suite) : Concentrations et écarts des moyennes avant la prise d'androstènedione des métabolites sulfoconjugués du sujet SA53.

Échantillon	Temps (h)	EpiA		E		Et		T	
		Concentration (ng/mL)	Écart (%)						
Moyenne (t \leq 0)	-	39,9	-	2,2	-	86,9	-	3,9	-
SA53-7	4,0	97,5	144,3	4,1	86,5	474,3	445,9	8,0	103,3
SA53-8	5,8	148,9	273,1	3,3	48,2	444,2	411,3	5,7	45,7
SA53-9	9,3	177,4	344,6	3,8	71,4	521,3	499,9	5,1	30,1
SA53-10	12,5	83,5	109,2	1,7	-21,3	415,1	377,7	5,4	37,4
SA53-11	17,9	169,0	323,4	2,3	5,8	1595,5	1736,2	10,5	166,6
SA53-12	24,0	190,0	376,0	3,5	57,2	1475,3	1597,9	8,0	102,6
SA53-13	28,8	179,3	349,3	2,4	10,8	908,2	945,2	4,0	3,1

Tableau 4.32 : Ratios de concentrations des métabolites du sujet SA53.

Échantillons	Temps (h)	$\frac{5\alpha - \text{adiol} - G}{E - G}$	$\frac{5\alpha - \text{adiol} - G}{5\beta - \text{adiol} - G}$	$\frac{A - G}{Et - G}$	$\frac{T - G}{E - G}$	$\frac{5\beta - \text{adiol} - G}{E - G}$	$\frac{A - S}{Et - S}$	$\frac{T - S}{E - S}$	$\frac{7\beta\text{OH} - \text{DHEA} - S}{16\alpha\text{OH} - A - S}$
Moyenne (t ≤ 0)	-	0,75	0,44	1,14	0,33	1,76	2,76	1,82	0,35
SA53-7	4,0	1,87	0,44	1,57	8,31	4,28	1,93	1,94	0,23
SA53-8	5,8	2,93	0,46	1,78	6,70	6,38	2,52	1,75	0,19
SA53-9	9,3	3,33	0,28	1,13	4,75	11,74	2,46	1,35	0,22
SA53-10	12,5	3,98	0,21	0,58	6,28	18,77	1,63	3,11	0,21
SA53-11	17,9	11,18	0,26	0,30	6,27	43,76	0,82	4,48	0,21
SA53-12	24,0	17,48	0,26	0,34	4,33	66,81	1,00	2,29	0,18
SA53-13	28,8	17,79	0,29	0,47	1,87	61,77	1,35	1,66	0,30
Moyenne (t > 0)	-	8,37	0,31	0,88	5,50	30,50	1,67	2,37	0,22
Écart des moyennes (%)	-	1020,4	-28,6	-23,0	1553,9	1632,6	-39,5	30,1	-36,5

Tableau 4.33 : Valeurs moyennes et écart-types de $\delta^{13}\text{C}$ (‰) des métabolites de référence des études d'androstènedione.

Études	pgdiol-G		pgdiol-S		16-enol-G		16-enol-S	
	\bar{x}	σ	\bar{x}	σ	\bar{x}	σ	\bar{x}	σ
SA44	-20,0	0,2	-19,3	0,1	-20,2	0,1	-	-
SA45	-20,1	0,1	-19,4	-	-19,9	0,1	-	-
SA48	-20,0	0,2	-19,9	0,4	-19,6	0,3	-	-
SA49	-19,5	0,3	-19,6	0,4	-20,1	0,1	-	-
SA52	-19,4	0,2	-18,8	0,3	-19,7	0,1	-	-
SA53	-19,0	0,3	-	-	-18,9	0,3	-	-

Tableau 4.34 : Valeurs $\Delta\delta^{13}\text{C}$ (‰) des métabolites libres et glucuroconjugués du sujet SA44 avec référence pgdiol-G.

Échantillon	Temps (h)	5Aen	DHEA	T	5 β -adiol	5 α -adiol	E	Et	A	16-enol
SA44-1	-23,5	-	0,1	0,9	-1,5	-1,3	-1,0	-0,6	0,7	-0,1
SA44-8	9,8	-	-1,3	-6,3	-12,1	-11,8	-8,5	-12,2	-10,9	-0,2
SA44-10	25,5	-	0,0	0,5	-5,2	-3,6	-1,5	-4,4	-1,3	-0,3
SA44-12	48,2	-	-1,3	0,6	-2,7	-2,5	-1,4	-1,9	-0,5	-0,4
\bar{x}	-	-	-0,6	-1,1	-5,4	-4,8	-3,1	-4,7	-3,0	-0,2
σ	-	-	0,7	3,5	4,7	4,8	3,6	5,2	5,3	0,1

Tableau 4.35 : Valeurs $\Delta\delta^{13}\text{C}$ (‰) des métabolites sulfoconjugués du sujet SA44 avec référence pgdiol-S.

Échantillon	Temps (h)	5Aen	DHEA	T	5 β -adiol	5 α -adiol	E	Et	A	ÉpiA
SA44-1	-23,5	-0,4	2,0	-0,8	-	-	-	-0,8	0,5	-0,4
SA44-8	9,8	-0,5	1,7	-	-12,5	-7,7	-	-11,5	-7,4	-7,8
SA44-10	25,5	-0,5	1,8	0,1	-9,1	-7,6	-	-6,8	-6,7	-7,7
SA44-12	48,2	-0,8	1,7	-0,8	-	-6,7	-1,9	-3,5	-5,1	-6,2
\bar{x}	-	-0,5	1,8	-0,5	-10,8	-7,3	-	-5,7	-4,7	-5,5
σ	-	0,2	0,1	0,5	2,5	0,5	-	4,6	3,6	3,5

Tableau 4.36 : Valeurs $\Delta\delta^{13}\text{C}$ (‰) des métabolites libres et glucuroconjugués du sujet SA45 avec référence pgdiol-G.

Échantillon	Temps (h)	5Aen	DHEA	T	5 β -adiol	5 α -adiol	E	Et	A	16-enol
SA45-1	-23,0	-	1,1	-0,4	0,2	-0,8	-0,9	-0,5	0,4	0,2
SA45-7	1,0	-	0,5	-11,6	-1,9	-5,2	-5,5	-10,9	-9,6	0,1
SA45-11	4,5	-4,2	-0,5	-11,8	-6,9	-10,6	-	-11,2	-11,3	0,3
SA45-16	13,0	-	0,3	-6,4	-6,4	-8,0	-	-7,3	-6,2	-0,1
SA45-23	30,5	0,7	0,0	-1,0	-6,3	-4,5	-3,2	-4,6	-1,0	0,2
\bar{x}	-	-1,7	0,3	-6,3	-4,3	-5,8	-3,2	-6,9	-5,5	0,1
σ	-	3,5	0,6	5,5	3,2	3,7	2,3	4,5	5,1	0,1

Tableau 4.37 : Valeurs $\Delta\delta^{13}\text{C}$ (‰) des métabolites sulfoconjugués du sujet SA45 avec référence pgdiol-S.

Échantillon	Temps (h)	5Aen	DHEA	T	5 β -adiol	5 α -adiol	E	Et	A	ÉpiA
SA45-1	-23,0	-0,8	1,9	-	-	-	-2,3	-2,1	-0,3	-1,7
SA45-7	1,0	-0,3	-	-	-	-	-	-7,3	-0,2	-2,5
SA45-11	4,5	-0,9	1,9	-	-13,1	-5,7	-2,8	-12,0	-6,4	-7,9
SA45-16	13,0	-1,0	1,9	-	-11,0	-5,9	-	-10,4	-6,0	-7,4
SA45-23	30,5	-1,2	1,6	-0,9	-6,6	-5,6	-2,6	-5,1	-4,6	-6,8
\bar{x}	-	-0,8	1,8	-	-10,3	-5,0	-2,6	-7,4	-3,5	-5,3
σ	-	0,3	0,1	-	2,2	1,6	0,2	4,0	3,0	2,9

Tableau 4.38 : Valeurs $\Delta\delta^{13}\text{C}$ (‰) des métabolites libres et glucuroconjugués du sujet SA48 avec référence pgdiol-G.

Échantillon	Temps (h)	5Aen	DHEA	T	5 β -adiol	5 α -adiol	E	Et	A	16-enol
SA48-7	-14,3	-	0,3	-1,3	-0,1	-1,3	-1,2	-0,7	-0,2	0,0
SA48-11	7,9	-	0,0	-9,0	-8,3	-6,5	-6,0	-8,9	-7,2	0,7
SA48-16	18,1	-	0,9	-6,1	-9,5	-8,0	-	-9,4	-6,8	-
SA48-23	44,7	0,1	1,0	-1,2	-6,9	-2,8	-1,8	-5,6	-1,3	0,3
\bar{x}	-	-	0,6	-4,4	-6,2	-4,7	-3,0	-6,1	-3,9	0,3
σ	-	-	0,5	3,8	4,2	3,1	2,6	4,0	3,6	0,4

Tableau 4.39 : Valeurs $\Delta\delta^{13}\text{C}$ (‰) des métabolites sulfoconjugués du sujet SA48 avec référence pgdiol-S.

Échantillon	Temps (h)	5Aen	DHEA	T	5 β -adiol	5 α -adiol	E	Et	A	ÉpiA
SA48-7	-14,3	-0,9	2,2	-	-	-	-1,4	-1,7	0,4	-0,3
SA48-11	7,9	-0,5	3,0	-1,5	-8,8	-3,2	-	-7,7	-1,0	-1,8
SA48-16	18,1	-	-	-	-9,4	-5,8	-	-8,3	-2,3	-
SA48-23	44,7	-1,0	2,4	-	-6,6	-4,0	-0,9	-5,4	-1,1	-3,3
\bar{x}	-	-0,8	2,5	-	-7,0	-3,9	-1,1	-5,8	-1,0	-1,8
σ	-	0,3	0,4	-	2,8	1,3	0,3	3,0	1,1	1,5

Tableau 4.40 : Valeurs $\Delta\delta^{13}\text{C}$ (‰) des métabolites libres et glucuroconjugués du sujet SA49 avec référence pgdiol-G.

Échantillon	Temps (h)	5Aen	DHEA	T	5 β -adiol	5 α -adiol	E	Et	A	16-enol
SA49-1	-25,3	-	0,3	0,7	-2,0	-1,5	-1,6	-1,3	0,1	-0,4
SA49-7	7,3	-	-0,7	-1,3	-5,1	-4,6	-5,4	-6,9	-6,4	-0,9
SA49-14	32,1	-	0,5	-1,4	-8,2	-5,5	-0,9	-7,7	-5,6	-0,4
SA49-18	46,8	0,8	0,4	-2,8	-7,3	-3,8	-1,6	-6,3	-3,0	-0,7
\bar{x}	-	-	0,1	-1,2	-5,6	-3,8	-2,4	-5,6	-3,7	-0,6
σ	-	-	0,5	1,4	2,7	1,7	2,1	2,9	2,9	0,2

Tableau 4.41 : Valeurs $\Delta\delta^{13}\text{C}$ (‰) des métabolites sulfoconjugués du sujet SA49 avec référence pgdiol-S.

Échantillon	Temps (h)	5Aen	DHEA	T	5 β -adiol	5 α -adiol	E	Et	A	ÉpiA
SA49-1	-25,3	-1,1	2,0	-	-	-	-	-0,9	0,6	-0,1
SA49-7	7,3	-1,3	1,6	-	-3,9	-2,3	-	-3,0	-0,6	-1,1
SA49-14	32,1	-1,3	1,7	-	-9,7	-7,2	-	-8,2	-6,2	-7,2
SA49-18	46,8	-0,9	2,1	-	-8,3	-6,8	-0,4	-6,7	-5,0	-6,1
\bar{x}	-	-1,1	1,8	-	-6,1	-4,8	-	-4,7	-2,8	-3,6
σ	-	0,2	0,3	-	3,4	2,6	-	3,3	3,3	3,6

Tableau 4.42 : Valeurs $\Delta\delta^{13}\text{C}$ (‰) des métabolites libres et glucuroconjugués du sujet SA52 avec référence pgdiol-G.

Échantillon	Temps (h)	5Aen	DHEA	T	5 β -adiol	5 α -adiol	E	Et	A	16-enol
SA52-1	-23,8	-2,5	-0,5	-1,2	-0,1	-0,9	-2,4	-0,5	0,0	-0,6
SA52-7	4,7	-2,9	-1,0	-9,6	-3,9	-7,1	-6,1	-9,1	-8,9	0,0
SA52-9	10,4	-2,7	-1,1	-8,8	-9,4	-7,1	-	-9,3	-7,7	-0,2
SA52-12	23,2	-1,0	0,6	-4,7	-9,6	-6,4	-	-8,7	-5,0	-0,3
SA52-17	51,2	-1,0	0,6	-1,1	-6,9	-3,1	-	-4,9	-1,5	-0,2
SA52-19	123,3	-	0,2	-1,5	-4,1	-2,6	-	-2,9	-1,2	-0,6
\bar{x}	-	-2,0	-0,2	-4,5	-5,7	-4,5	-4,3	-5,9	-4,1	-0,3
σ	-	1,0	0,8	3,9	3,7	2,7	2,7	3,7	3,7	0,2

Tableau 4.43 : Valeurs $\Delta\delta^{13}\text{C}$ (‰) des métabolites sulfoconjugués du sujet SA52 avec référence pgdiol-S.

Échantillon	Temps (h)	5Aen	DHEA	T	5 β -adiol	5 α -adiol	E	Et	A	ÉpiA
SA52-1	-23,8	-0,7	2,0	-1,7	-	-	1,9	-1,7	0,8	-0,3
SA52-7	4,7	-0,8	1,6	-3,6	-8,2	-5,0	-	-7,8	-3,1	-3,7
SA52-9	10,4	-0,8	1,4	-	-9,6	-6,0	-	-8,9	-3,5	-5,4
SA52-12	23,2	-0,5	2,1	-0,6	-8,9	-5,7	-	-7,5	-2,8	-5,3
SA52-17	51,2	-0,7	2,3	-	-5,9	-6,0	-	-4,6	-2,3	-5,5
SA52-19	123,3	-0,9	1,6	-	-4,7	-5,9	-	-3,5	-2,1	-5,4
\bar{x}	-	-0,7	1,8	-2,0	-6,7	-5,4	-	-5,7	-2,2	-4,2
σ	-	0,1	0,4	1,5	2,7	1,0	-	2,8	1,5	2,1

Tableau 4.44 : Valeurs $\Delta\delta^{13}\text{C}$ (‰) des métabolites libres et glucuroconjugués du sujet SA53 avec référence pgdiol-G.

Échantillon	Temps (h)	5Aen	DHEA	T	5 β -adiol	5 α -adiol	E	Et	A	16-enol
SA53-2	-18,0	-	-2,4	-1,5	-1,8	-1,3	-1,1	-1,6	-0,3	-
SA53-8	5,8	-	0,6	-10,8	-10,0	-10,2	-4,2	-8,9	-9,4	0,1
SA53-9	9,3	-1,8	0,2	-10,3	-10,0	-9,3	-2,7	-7,9	-7,3	-
SA53-13	28,8	-2,3	-0,1	-9,6	-11,4	-11,2	-	-9,6	-8,3	0,1
\bar{x}	-	-2,1	-0,4	-8,1	-8,3	-8,0	-2,6	-7,0	-6,3	0,1
σ	-	0,4	1,3	4,4	4,4	4,5	1,5	3,6	4,1	0,0

Tableau 4.45 : Valeurs $\Delta\delta^{13}\text{C}$ (‰) des métabolites sulfoconjugués du sujet SA53 avec référence pgdiol-G.

Échantillon	Temps (h)	5Aen	DHEA	T	5 β -adiol	5 α -adiol	E	Et	A	ÉpiA
SA53-2	-18,0	0,2	2,5	-	1,0	-	-	-0,1	1,0	-1,4
SA53-8	5,8	-0,1	2,6	-	-9,2	-7,1	-	-7,7	-4,6	-5,7
SA53-9	9,3	-0,1	2,3	-	-8,9	-7,0	-	-6,9	-4,5	-5,9
SA53-13	28,8	-0,3	1,4	-	-10,9	-10,3	-	-8,8	-5,5	-6,9
\bar{x}	-	-0,1	2,2	-	-7,0	-8,1	-	-5,9	-3,4	-5,0
σ	-	0,2	0,6	-	5,4	1,9	-	3,9	3,0	2,4

4.1.1 Discussion – L'androstènedione

Les schémas de biosynthèse des stéroïdes (Figures 2.2 et 2.3) indiquent que l'androstènedione peut être métabolisée en testostérone par l'action de l'enzyme 17 β -HSD, ainsi qu'en métabolites de fin de stéroïdogénèse à l'aide des enzymes 5 α -réductase, 5 β -réductase, 17 β -HSD et 3 α -HSD. Toujours selon ces schémas, le mécanisme d'action de l'enzyme 3 β -HSD $\Delta^{4,5}$ isomérase serait irréversible et la transformation de l'androstènedione administrée en DHEA serait improbable. Nos résultats sont cohérents avec ces hypothèses.

Chez les six sujets étudiés, cinq hommes et une femme, tous les métabolites possèdent une signature isotopique plus ou moins appauvrie qui reflète la contribution de l'androstènedione d'origine synthétique à leur formation. D'importantes variations inter-individuelles ont été observées, principalement en ce qui a trait au patron de formation de ces métabolites et la période durant laquelle les modifications peuvent être observées. L'excrétion de la testostérone est altérée durant quelques heures seulement, alors que les stéroïdes de fin de biosynthèse, les 5 α -adiol, 5 β -adiol, étiocolanolone et androstérone, montrent des valeurs appauvries jusqu'à la fin, autant sous leur forme glucuroconjuguée que sulfoconjuguée. Chez un sujet, SA52, la différence du rapport $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ ($\Delta\delta^{13}\text{C}$) entre le 5 β -adiol et le prégnandiol de référence est encore significative (-4.1 ‰), et cela 123 heures après la prise de d'androstènedione. Nos résultats confirment la pertinence de la méthode d'analyse CG-C-SMRI comme méthode de confirmation, puisque sa sensibilité permet la détection sur un intervalle de temps beaucoup plus grand que les analyses CG-SM/SM. En effet, les analyses quantitatives démontrent une augmentation anormale de l'excrétion de ce métabolite jusqu'à 51 h, alors que le ratio 5 β -adiol/E revient à la normale autour de 48 h.

Bien que la signature isotopique de l'épiandrostérone sulfoconjuguée soit appauvrie chez la majorité des sujets, son analyse ne présente aucun avantage par rapport aux métabolites glucuroconjugués. En effet, les modifications observées sont similaires à celles des métabolites glucuroconjugués en ce qui a trait à l'intensité et la durée de l'altération significative de la signature isotopique. Les résultats ainsi obtenus sont redondants.

Tel qu'attendu, les différences sont plus appuyées chez le volontaire féminin SA53. Dans cette étude, la signature isotopique de la testostérone est altérée pendant près de 30 h, alors que chez la plupart des volontaires masculins elle ne l'est que durant une vingtaine d'heures. Ainsi, un apport massif de substrat d'androstènedione augmente de façon considérable la concentration de testostérone en circulation chez la femme, les niveaux de base étant beaucoup plus faibles. Les valeurs du rapport T/E sont également élevées par rapport aux valeurs basales durant au moins 24 h.

Les valeurs $\Delta\delta^{13}\text{C}$ de la testostérone et de l'épitéstostérone, spécialement sous la forme glucuroconjuguée dans laquelle ces stéroïdes se retrouvent en plus grande concentration, sont appauvries dans la majorité des cas sur une période de temps plus ou moins longue selon le sujet. Il semble donc que l'androstènedione administrée oralement puisse être convertie en testostérone ainsi qu'en épitéstostérone bien qu'à un niveau moindre pour cette dernière, comme l'indiquent les rapports T/E augmentés. Il semble qu'une enzyme de type 17 α -HSD soit responsable de cette conversion, comme suggéré par les travaux de Bellemare *et al.* (2005).

D'importantes variations inter-individuelles sont ici encore observées. Ainsi, chez le volontaire SA44, les ratios T/E restent constants alors que l'analyse SMRI indique tant pour la testostérone que pour l'épitéstostérone une contribution synthétique significative à ces deux métabolites. Par ailleurs, chez le volontaire SA49, les signatures isotopiques ne sont que faiblement altérées, alors que les rapports T/E restent inférieurs à 1 tout au long de la période étudiée, ce qui semble indiquer une conversion mineure de l'androstènedione exogène en ces deux métabolites. Chez les volontaires SA45, SA48 et SA52, les rapports T/E augmentent significativement par rapport aux valeurs basales et les signatures isotopiques sont appauvries, indiquant une conversion prédominante de l'androstènedione en testostérone.

Finalement, l'altération des valeurs $\delta^{13}\text{C}$ de l'étiocolanolone est plus significative et ce durant une plus longue période que celle de l'androstérone, autant sous la forme glucuroconjuguée que sulfoconjuguée pour tous les sujets étudiés. Ces résultats indiqueraient que l'étiocolanolone est un meilleur métabolite que l'androstérone pour la détection d'une prise d'androstènedione, ce qui est en accord avec les travaux de Wang *et al.* (2011). Bien que la même tendance soit

plus fréquemment observée entre les 5 β -adiol et 5 α -adiol, la signature isotopique du métabolite réduit en 5 β semblant appauvrie de façon plus importante, elle n'est pas générale, particulièrement en début d'excrétion où la situation est inversée. Cette tendance est également observée dans les résultats quantitatifs présentés aux Tableaux 4.3 à 4.14. Chez quatre des six sujets, lorsqu'une augmentation de la concentration des métabolites est observée, elle est soit similaire ou plus importante pour les métabolites réduits en position 5 β que leur épimères réduits en 5 α , particulièrement pour les métabolites sulfoconjugués. Cependant, l'inverse est également observé, soit pour les métabolites glucuroconjugués réduits en 5 α chez les sujets SA45 et SA49. Les importantes variations inter-individuelles ne permettent donc aucune généralisation.

4.2 Déhydroépiandrostérone

Chez les trois sujets étudiés, les profils stéroïdiens glucuroconjugués et sulfoconjugués analysés par CG-SM/SM sont altérés suite à la prise de 200 mg de DHEA. Les concentrations moyennes sont présentées aux Tableaux 4.46 à 4.51, les concentrations détaillées aux Tableaux 4.52 à 4.60 et les résultats des analyses par CG-C-SMRI effectuées aux Tableaux 4.61 à 4.67.

En accord avec la littérature, nos résultats montrent que l'administration de DHEA n'a pas d'impact sur les deux stéroïdes de référence endogènes, le prégnandiol et le 16-enol. Tous les autres métabolites analysés possèdent au minimum quelques échantillons dans lesquels des signatures isotopiques sont appauvries, peu importe leur conjugaison. Ces résultats sont présentés aux Tableaux 4.61 à 4.67. Les différences individuelles s'expriment dans l'amplitude des variations et le temps nécessaire pour revenir aux valeurs basales. La testostérone et l'épitéstostérone, non universellement altérées, et la DHEA semblent retourner aux valeurs de base rapidement, alors que les 5 α -adiol, 5 β -adiol, androstérone et étiocholanolone présentent des valeurs souvent appauvries (< -28 ‰) pour toute la durée des études.

Comme présenté à la Figure 4.13, l'impact de l'administration d'une dose unique de DHEA sur la valeur des rapports T/E glucuronides individuels varie d'un individu à l'autre. Aucun impact significatif n'est observé pour le volontaire SA47, des valeurs individuelles de T/E anormales sont atteintes durant une dizaine d'heures chez le volontaire masculin SA46, alors que chez le volontaire féminin SA50, celles-ci demeurent significativement altérées jusqu'à la fin de l'étude. Des signatures isotopiques appauvries de -28 ‰ à -32 ‰ sont mesurées pour la testostérone

glucuronide de ce volontaire durant toute cette période, alors que les valeurs sont normales dans les échantillons recueillis après 20 h chez les deux volontaires masculins.

L'administration de DHEA entraîne, chez les trois volontaires étudiés, une augmentation des métabolites finaux 5 α -adiol, 5 β -adiol, androstérone et étiocholanolone, qui varie en fonction du temps. Comme montré à la Figure 4.14, on observe dans les premières heures l'augmentation importante des rapports des métabolites 5 α -adiol/5 β -adiol suivie après une quinzaine d'heures d'une diminution d'amplitude toutefois moindre mais semblant persister jusqu'à la fin. La comparaison des concentrations des deux paires de métabolites 5 α et 5 β , soit l'androstérone et l'étiocholanolone et les 5 α -adiol et 5 β -adiol est montrée à la Figure 4.14 également. Les concentrations des quatre métabolites atteignent des niveaux clairement anormaux à plusieurs temps. Il est intéressant de noter l'inversion pour chaque paire chez les deux volontaires SA46 et SA47. En effet, dans les premières heures, l'excrétion des métabolites réduits en 5 α et 5 β augmente dans un rapport favorisant les isomères en 5 α , alors qu'après ce temps, les concentrations diminuent puis augmentent à nouveau cette fois en favorisant le 5 β -adiol et l'étiocholanolone. L'amplitude est variable, mais semble persister jusqu'à la fin de l'étude. Un patron légèrement différent est obtenu pour le volontaire féminin SA50, les deux phases étant bien séparées alors que l'inversion des rapports se mesure de façon similaire. Dans tous les cas, il semble que l'excrétion du 5 β -adiol soit augmentée de façon plus accentuée que celle de l'étiocholanolone.

L'analyse des données procurées par la SMRI confirme ces observations. Ainsi, pour les trois volontaires, les signatures isotopiques du 5 β -adiol sont clairement synthétiques et ce jusqu'à la fin avec des valeurs $\delta^{13}\text{C}$ de -28 ‰ à -30 ‰ atteintes après 15 à 20 h. Les valeurs mesurées pour l'étiocholanolone sont très appauvries, de -28 ‰ à -32 ‰, dès les premières heures, se haussant toutefois de 4 ‰ par la suite. Les deux isomères réduits en 5 α atteignent des valeurs synthétiques maximales autour d'une dizaine d'heures, mais reprennent par la suite près de 6 ‰ jusqu'à la fin.

La DHEA et certains de ses métabolites sont majoritairement excrétés sous la forme sulfoconjuguée. Comme montré aux Figures 4.15 et 4.16, chez les trois volontaires, la prise de DHEA conduit à l'augmentation des concentrations de DHEA, d'androstènediol, d'épiandrostérone et de 7 β OH-DHEA extraits des fractions sulfates. Alors que pour les trois premiers, les concentrations des sulfates sont nettement supérieures à celles des glucuronides et la 7 β OH-DHEA est excrétée tant sous une forme que de l'autre puisque les patrons sont superposables. Des valeurs isotopiques portant une contribution synthétique sont mesurées

pour la DHEA durant 20 à 30 h. Les patrons d'excrétion de la DHEA, de l'androstènediol et de l'épiandrostérone semblent reliés. En effet, tous présentent une première augmentation et décroissance suivie d'un second pic de moindre amplitude vers 15 h chez le sujet SA46 et 30 h chez les deux autres. La signature isotopique de l'épiandrostérone est significativement appauvrie ($\Delta\delta^{13}\text{C} < -3\text{‰}$) et le demeure jusqu'à la fin de l'étude. L'altération des valeurs chez le sujet SA47 est la moins prononcée ($\delta^{13}\text{C}$ de -22‰ à -25‰) alors que chez le sujet féminin, SA50, la contribution de la DHEA d'origine synthétique est majeure puisque des valeurs très synthétiques, autour de -28‰ , sont mesurées. Il en va de même des valeurs d'androstènediol, des valeurs plus synthétiques étant obtenues dans les échantillons recueillis durant les premières heures.

Lévesque *et al.* (1998) a proposé la mesure du rapport des concentrations de $7\beta\text{OH-DHEA}$ et de $16\alpha\text{OH-A}$ sulfoconjuguées comme outil diagnostique de la prise de DHEA exogène. Comme présenté aux Tableaux A.8, A.10 et A.16 de l'Annexe III, l'augmentation de $7\beta\text{OH-DHEA}$ sulfoconjuguée est supérieure à celle de la $16\alpha\text{OH-A}$ qui demeure relativement stable contrairement aux dérivés glucuroconjugués nettement augmentés pour les deux. Comme le montre la Figure 4.17, leurs rapports sont ainsi augmentés chez les trois volontaires.

Chez le sujet SA46, la valeur moyenne normale du rapport est de 0.7 et augmente très rapidement à un maximum de 3.6, et ce 2.5 h après l'utilisation de DHEA. L'augmentation est plus prononcée pour le volontaire SA47, passant de 0.5 à une valeur maximale de 6.3 après 3.6 h. Dans les deux cas, les valeurs reviennent à la normale après 8.0 h. Pour le volontaire féminin SA50, le rapport varie de 0.4 à 5.0 après 2 h et se maintient au-delà de la normale durant 25 h.

Un autre rapport de concentrations semble être intéressant pour diagnostiquer la prise de DHEA exogène, celui de l'épitéstostérone sur le $5\beta\text{-adiol}$. Suite à la prise, l'épitéstostérone n'étant pas affectée, le rapport $5\beta\text{-adiol/E}$ des métabolites glucuroconjugués subit une augmentation soutenue détectable jusqu'à la fin et ce pour tous les sujets, comme démontré à la Figure 4.17.

Nos résultats montrent que le rapport $7\beta\text{OH-DHEA}/16\alpha\text{OH-A}$ des métabolites sulfoconjugués est caractéristique et permet d'établir un diagnostic précis d'administration de DHEA, alors que le rapport $5\beta\text{-adiol/E}$ des métabolites glucuroconjugués, bien que moins sélectif, est mesurable dès le test initial et demeure anormal jusqu'à la fin. Au niveau pratique, ce dernier peut être utilisé facilement dès les premières analyses de dépistage, alors que le rapport $7\beta\text{OH-DHEA}/16\alpha\text{OH-A}$ nécessite l'analyse complémentaire des métabolites sulfoconjugués.

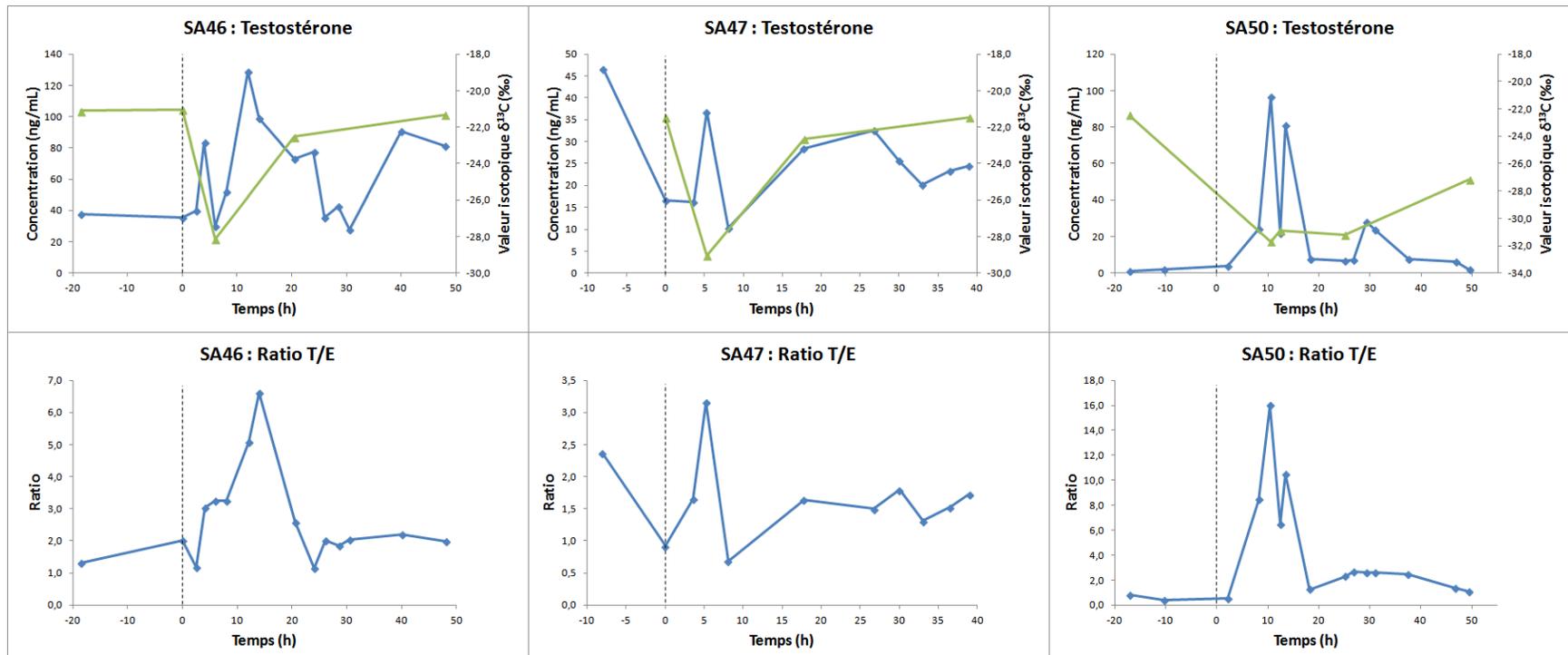


Figure 4.13 : Variation des concentrations (◆) et des signatures isotopiques (▲) de la testostérone glucuroconjuguée, et variation du rapport T/E des métabolites de la fraction glucuronide suite à la prise de 200 mg de DHEA chez les trois sujets étudiés.

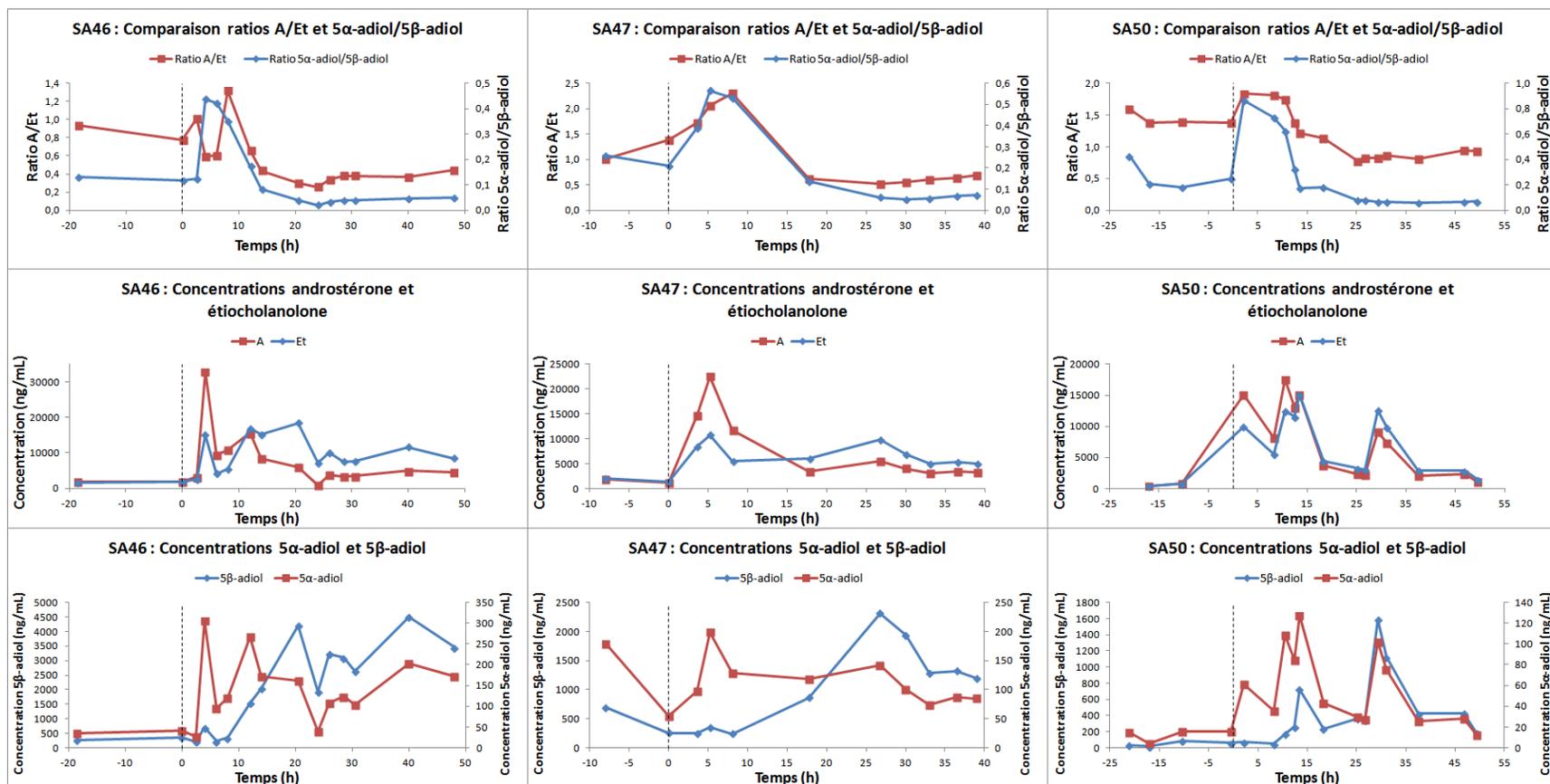


Figure 4.14 : Variation des rapports A/Et et 5α-adiol/5β-adiol, de la concentration des métabolites androstérone et étiocholanolone et de la concentration des métabolites 5α-adiol et 5β-adiol, tous extraits de la fraction glucuroconjuguée.

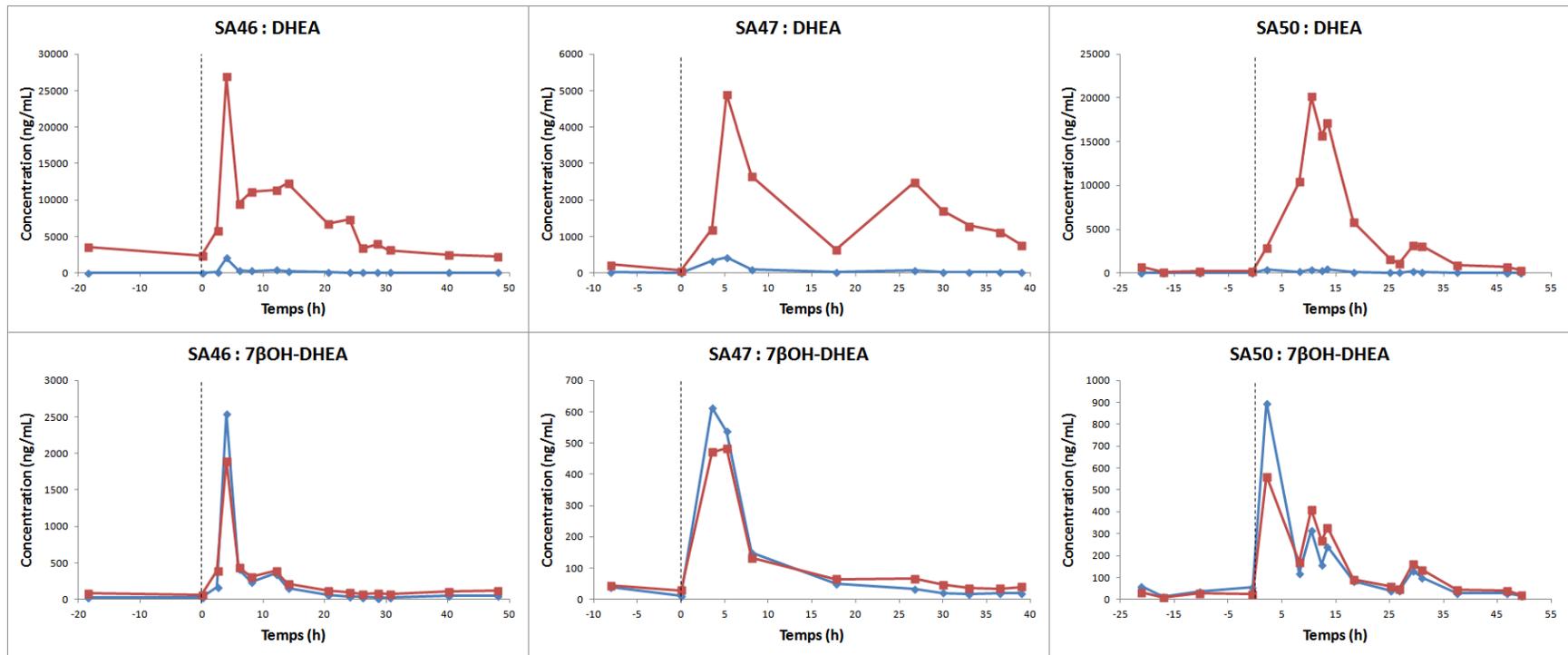


Figure 4.15 : Variation de la concentration de DHEA et de 7βOH-DHEA glucuroconjuguées (♦) et sulfoconjuguées (■) suite à la prise de 200 mg de DHEA chez trois volontaires.

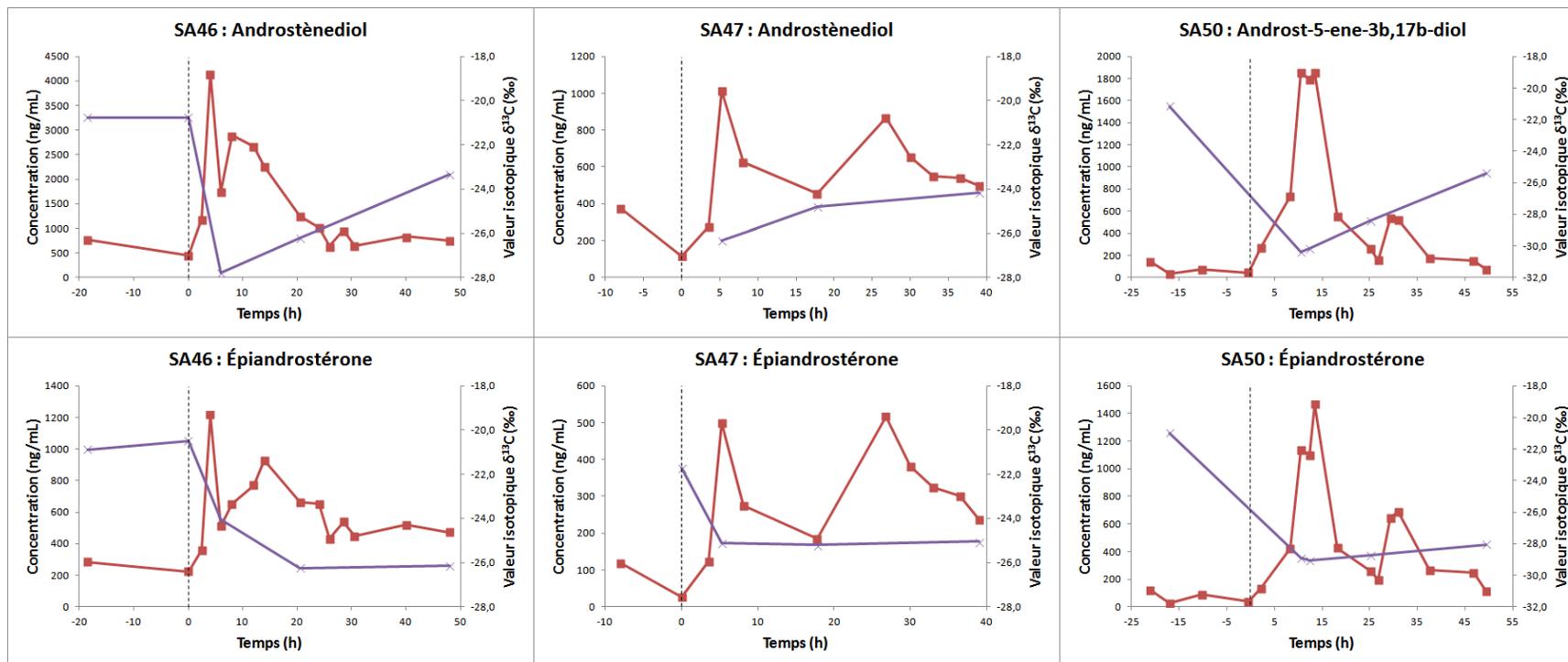


Figure 4.16 : Variation de la concentration (■) et de la signature isotopique (x) de l'androstènediol et de l'épiandrostérone sulfoconjugués suite à la prise de 200 mg de DHEA chez trois volontaires.

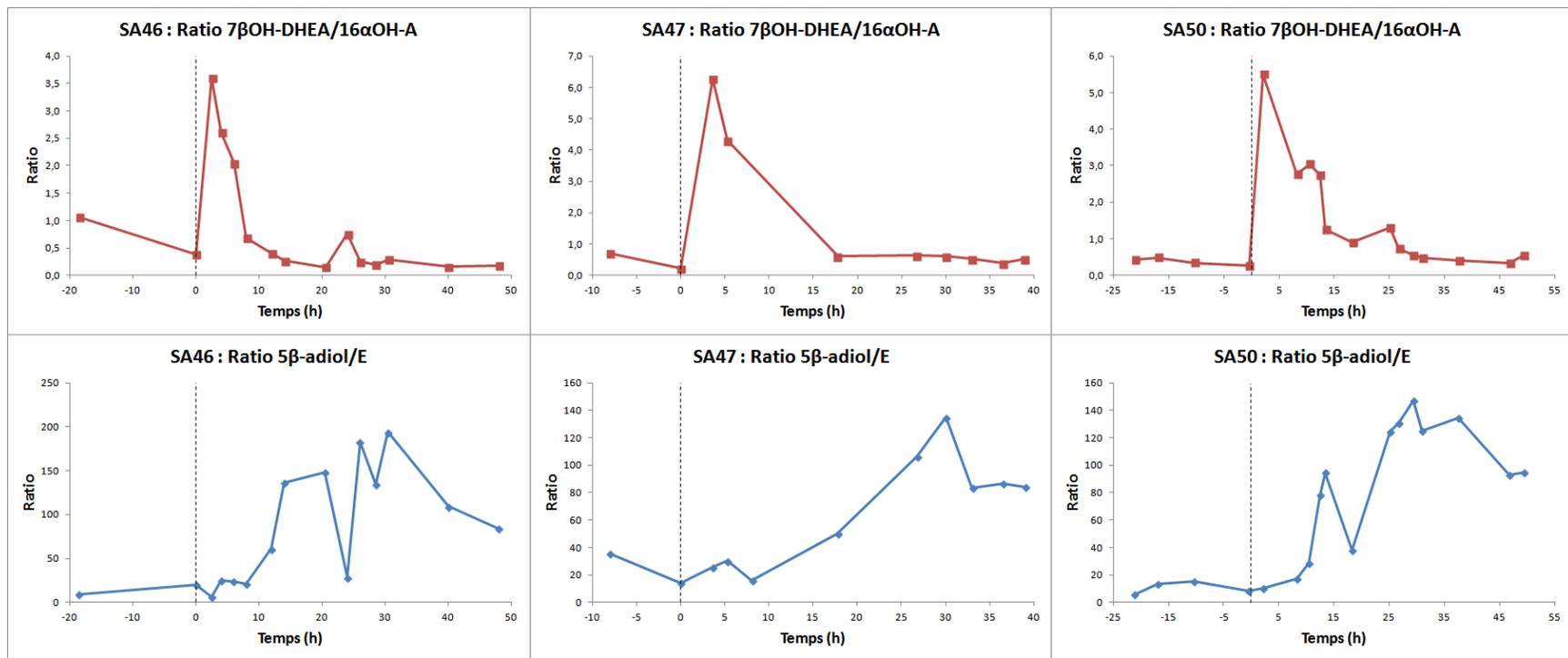


Figure 4.17 : Variation du rapport des métabolites sulfoconjugués 7βOH-DHEA/16αOH-A et du rapport des métabolites glucuroconjugués 5β-adiol/E suite à la prise de 200 mg de DHEA chez trois volontaires.

Tableau 4.46 : Concentrations moyennes, écart-types et coefficients de variation avant et après la prise de DHEA, et écarts des moyennes des métabolites libres et glucuroconjugués du sujet SA46.

		5Aen	5 α -adiol	5 β -adiol	A	DHEA	EpiA	E	Et	T
t \leq 0	\bar{x} (ng/mL)	18,3	38,5	313,7	1815,7	38,5	7,6	23,1	1683,7	36,6
	σ (ng/mL)	5,1	4,1	58,7	21,0	3,5	2,3	7,7	86,5	1,5
	C _v (%)	27,8	10,7	18,7	1,2	9,0	30,6	33,3	5,1	4,0
t > 0	\bar{x} (ng/mL)	58,4	145,9	2162,5	8251,5	312,8	39,2	27,7	10003,3	66,2
	σ (ng/mL)	63,9	80,5	1499,7	8396,2	540,2	23,0	15,7	5049,1	30,8
	C _v (%)	109,5	55,2	69,3	101,8	172,7	58,7	56,7	50,5	46,5
Écart des moyennes (%)		218,5	278,4	589,4	354,4	712,0	416,3	19,9	494,1	81,0

125

Tableau 4.47 : Concentrations moyennes, écart-types et coefficients de variation avant et après la prise de DHEA, et écarts des moyennes des métabolites sulfoconjugués du sujet SA46.

		5Aen	5 α -adiol	5 β -adiol	A	DHEA	EpiA	E	Et	T
t \leq 0	\bar{x} (ng/mL)	609,8	16,3	30,7	1110,1	2973,4	254,5	6,5	457,9	5,8
	σ (ng/mL)	225,8	5,5	3,4	170,1	780,3	43,8	0,9	138,9	0,0
	C _v (%)	37,0	33,6	11,1	15,3	26,2	17,2	13,0	30,3	0,0
t > 0	\bar{x} (ng/mL)	1615,8	34,7	99,5	2729,7	8181,3	627,4	8,8	1370,8	10,5
	σ (ng/mL)	1079,6	12,0	40,2	1390,9	6649,5	234,6	4,2	418,7	5,1
	C _v (%)	66,8	34,7	40,5	51,0	81,3	37,4	47,7	30,5	48,2
Écart des moyennes (%)		165,0	112,6	224,3	145,9	175,1	146,5	35,4	199,4	82,2

Tableau 4.48 : Concentrations moyennes, écart-types et coefficients de variation avant et après la prise de DHEA, et écarts des moyennes des métabolites libres et glucuroconjugués du sujet SA47.

		5Aen	5 α -adiol	5 β -adiol	A	DHEA	EpiA	E	Et	T
t \leq 0	\bar{x} (ng/mL)	25,4	116,9	475,9	1464,4	19,5	2,8	18,8	1696,9	31,6
	σ (ng/mL)	5,1	88,5	310,1	491,6	11,3	-	1,1	418,8	21,1
	C _v (%)	20,1	75,8	65,2	33,6	58,0	-	6,0	24,7	66,9
t > 0	\bar{x} (ng/mL)	31,1	114,6	1084,0	7957,9	124,0	16,3	15,0	6985,1	24,3
	σ (ng/mL)	16,2	38,5	735,6	6903,9	147,9	8,9	3,3	2209,1	8,1
	C _v (%)	51,9	33,6	67,9	86,8	119,3	54,7	22,4	31,6	33,4
Écart des moyennes (%)		22,6	-2,0	127,8	443,4	534,5	483,0	-20,6	311,6	-23,2

126

Tableau 4.49 : Concentrations moyennes, écart-types et coefficients de variation avant et après la prise de DHEA, et écarts des moyennes des métabolites sulfoconjugués du sujet SA47.

		5Aen	5 α -adiol	5 β -adiol	A	DHEA	EpiA	E	Et	T
t \leq 0	\bar{x} (ng/mL)	245,1	46,4	23,4	242,1	151,9	73,3	7,1	18,6	10,6
	σ (ng/mL)	184,7	9,2	3,1	-	119,5	64,8	2,3	-	3,6
	C _v (%)	75,3	19,9	13,0	-	78,7	88,5	31,8	-	34,3
t > 0	\bar{x} (ng/mL)	609,0	37,9	41,2	988,0	1868,1	316,0	6,8	286,7	10,6
	σ (ng/mL)	220,8	13,1	18,6	591,8	1334,4	132,7	1,7	142,4	6,3
	C _v (%)	36,3	34,6	45,0	59,9	71,4	42,0	24,9	49,7	59,5
Écart des moyennes (%)		148,5	-18,3	76,1	308,1	1129,6	331,4	-4,8	1441,9	-0,1

Tableau 4.50 : Concentrations moyennes, écart-types et coefficients de variation avant et après la prise de DHEA, et écarts des moyennes des métabolites libres et glucuroconjugués du sujet SA50.

		5Aen	5 α -adiol	5 β -adiol	A	DHEA	EpiA	E	Et	T
t \leq 0	\bar{x} (ng/mL)	19,7	12,7	51,7	646,0	17,7	-	5,2	600,0	1,7
	σ (ng/mL)	12,5	5,7	29,9	292,8	7,9	-	2,5	278,5	0,7
	C _v (%)	63,4	44,6	57,8	45,3	44,3	-	48,6	46,4	38,2
t > 0	\bar{x} (ng/mL)	44,7	58,7	461,0	7632,5	171,7	8,5	5,3	7321,3	24,4
	σ (ng/mL)	30,4	37,3	445,4	5884,4	149,6	8,1	2,8	4705,6	30,0
	C _v (%)	67,9	63,6	96,6	77,1	87,1	95,3	52,8	64,3	123,0
Écart des moyennes (%)		126,6	361,7	790,9	1081,6	868,0	-	1,0	1120,3	1326,3

127

Tableau 4.51 : Concentrations moyennes, écart-types et coefficients de variation avant et après la prise de DHEA, et écarts des moyennes des métabolites sulfoconjugués du sujet SA50.

		5Aen	5 α -adiol	5 β -adiol	A	DHEA	EpiA	E	Et	T
t \leq 0	\bar{x} (ng/mL)	73,4	8,3	1,1	244,4	319,8	67,9	8,1	-	3,8
	σ (ng/mL)	50,8	4,5	1,2	152,0	277,7	43,6	5,0	-	2,3
	C _v (%)	69,2	54,6	105,8	62,2	86,8	64,2	61,8	-	61,5
t > 0	\bar{x} (ng/mL)	686,6	16,7	20,6	2002,7	6383,3	546,1	5,7	281,7	4,1
	σ (ng/mL)	683,0	9,6	16,3	1365,5	7027,1	436,9	3,9	214,7	2,9
	C _v (%)	99,5	57,8	79,2	68,2	110,1	80,0	68,4	76,2	71,0
Écart des moyennes (%)		835,2	100,3	1718,7	719,3	1895,9	704,9	-29,6	-	7,7

Tableau 4.52 : Concentrations et écarts des moyennes avant la prise de DHEA des métabolites libres et glucuroconjugués du sujet SA46.

Échantillon	Temps (h)	5Aen		5 α -adiol		5 β -adiol		A		DHEA	
		Concentration (ng/mL)	Écart (%)								
Moyenne (t \leq 0)	-	18,3	-	38,5	-	313,7	-	1815,7	-	38,5	-
SA46-7	2,5	37,8	106,2	26,2	-32,1	209,6	-33,2	3184,2	75,4	146,3	279,8
SA46-8	4,0	263,5	1338,4	305,8	693,2	700,0	123,1	32888,0	1711,3	2063,8	5257,6
SA46-9	6,0	51,1	179,0	94,5	145,3	223,7	-28,7	9357,1	415,3	352,1	814,0
SA46-10	8,0	57,3	212,8	119,6	210,2	341,3	8,8	10870,2	498,7	311,2	707,8
SA46-11	12,0	81,2	343,1	266,9	592,4	1545,8	392,8	15617,6	760,1	417,1	982,9
SA46-12	14,0	44,0	140,4	172,0	346,3	2039,9	550,3	8390,6	362,1	228,0	491,8
SA46-13	20,5	36,4	98,7	161,0	317,6	4206,8	1241,1	5938,4	227,1	128,5	233,6
SA46-14	24,0	51,4	180,3	39,7	2,9	1930,3	515,3	861,4	-52,6	69,0	79,1
SA46-15	26,0	19,8	8,3	107,9	179,9	3229,2	929,4	3884,3	113,9	59,2	53,7
SA46-16	28,5	24,6	34,5	123,3	220,0	3097,6	887,4	3326,5	83,2	72,5	88,2
SA46-17	30,5	18,5	0,9	103,9	169,5	2646,2	743,5	3443,5	89,7	56,2	45,9
SA46-18	40,0	37,2	102,9	203,5	428,1	4491,2	1331,7	4941,5	172,2	73,4	90,4
SA46-19	48,0	35,7	94,9	172,0	346,2	3451,6	1000,3	4565,7	151,5	88,8	130,6

Tableau 4.52 (suite) : Concentrations et écarts des moyennes avant la prise de DHEA des métabolites libres et glucuroconjugués du sujet SA46.

Échantillon	Temps (h)	EpiA		E		Et		T	
		Concentration (ng/mL)	Écart (%)						
Moyenne (t ≤ 0)	-	7,6	-	23,1	-	1683,7	-	36,6	-
SA46-7	2,5	8,0	5,3	34,0	47,4	2578,9	53,2	40,1	9,7
SA46-8	4,0	18,2	140,5	27,6	19,8	15039,5	793,2	83,5	128,2
SA46-9	6,0	6,2	-18,3	9,3	-59,8	4089,0	142,9	30,0	-18,0
SA46-10	8,0	10,4	37,5	16,0	-30,5	5434,9	222,8	52,3	42,9
SA46-11	12,0	31,5	315,4	25,3	9,6	16920,4	904,9	128,5	251,2
SA46-12	14,0	31,2	311,4	15,0	-35,1	15176,1	801,3	98,7	169,8
SA46-13	20,5	65,7	766,0	28,4	23,2	18389,0	992,2	72,9	99,1
SA46-14	24,0	41,5	447,7	67,6	193,0	7184,2	326,7	77,4	111,5
SA46-15	26,0	54,1	613,7	17,6	-23,5	9992,7	493,5	35,6	-2,8
SA46-16	28,5	59,4	683,4	23,1	-0,1	7508,3	345,9	42,6	16,4
SA46-17	30,5	60,0	691,2	13,6	-41,0	7650,1	354,4	27,8	-23,9
SA46-18	40,0	69,4	814,9	41,1	78,3	11612,8	589,7	90,6	147,7
SA46-19	48,0	53,3	602,7	41,0	77,6	8466,8	402,9	81,2	121,8

Tableau 4.53 : Concentrations et écarts des moyennes avant la prise de DHEA des métabolites sulfoconjugués du sujet SA46.

Échantillon	Temps (h)	5Aen		5 α -adiol		5 β -adiol		A		DHEA	
		Concentration (ng/mL)	Écart (%)								
Moyenne (t \leq 0)	-	609,8	-	16,3	-	30,7	-	1110,1	-	2973,4	-
SA46-7	2,5	1188,0	94,8	29,1	78,3	51,8	69,0	1711,4	54,2	5778,0	94,3
SA46-8	4,0	4154,2	581,2	62,1	280,4	76,9	150,7	6208,5	459,3	26909,2	805,0
SA46-9	6,0	1748,7	186,8	26,5	62,1	31,3	2,2	2450,4	120,7	9477,1	218,7
SA46-10	8,0	2893,7	374,5	31,6	93,5	40,2	30,9	2953,9	166,1	11159,5	275,3
SA46-11	12,0	2670,4	337,9	51,3	214,2	92,5	201,3	4254,6	283,2	11342,4	281,5
SA46-12	14,0	2257,9	270,3	45,4	177,9	98,5	221,1	4273,7	285,0	12313,3	314,1
SA46-13	20,5	1252,8	105,4	33,4	104,8	136,8	345,9	2694,1	142,7	6774,7	127,8
SA46-14	24,0	1014,4	66,4	35,8	119,4	135,6	342,0	1477,1	33,1	7371,3	147,9
SA46-15	26,0	637,3	4,5	20,6	26,2	102,0	232,5	1736,1	56,4	3391,0	14,0
SA46-16	28,5	954,3	56,5	25,3	54,7	135,2	340,6	2170,3	95,5	3980,6	33,9
SA46-17	30,5	643,9	5,6	21,4	31,0	111,0	261,9	1728,8	55,7	3149,7	5,9
SA46-18	40,0	833,9	36,8	37,7	130,8	162,3	429,0	2045,0	84,2	2471,7	-16,9
SA46-19	48,0	755,3	23,9	31,2	91,0	119,2	288,6	1781,6	60,5	2237,9	-24,7

Tableau 4.53 (suite) : Concentrations et écarts des moyennes avant la prise de DHEA des métabolites sulfoconjugués du sujet SA46.

Échantillon	Temps (h)	EpiA		E		Et		T	
		Concentration (ng/mL)	Écart (%)						
Moyenne (t ≤ 0)	-	254,5	-	6,5	-	457,9	-	5,8	-
SA46-7	2,5	358,3	40,8	6,1	-6,8	1045,7	128,4	6,8	18,3
SA46-8	4,0	1215,8	377,7	10,4	59,1	2127,8	364,7	19,7	242,1
SA46-9	6,0	510,8	100,7	3,0	-54,3	766,9	67,5	6,2	7,9
SA46-10	8,0	650,7	155,7	6,1	-6,2	1021,4	123,1	9,7	68,9
SA46-11	12,0	771,1	203,0	11,7	79,4	1918,0	318,9	18,9	228,7
SA46-12	14,0	927,8	264,5	6,1	-6,1	1750,3	282,3	15,4	168,0
SA46-13	20,5	662,3	160,2	12,6	92,4	1538,5	236,0	12,0	108,2
SA46-14	24,0	651,5	156,0	5,4	-17,5	1756,7	283,7	9,1	57,4
SA46-15	26,0	429,7	68,8	6,8	4,4	970,4	112,0	4,7	-17,8
SA46-16	28,5	537,9	111,3	10,1	55,2	1354,8	195,9	6,9	19,5
SA46-17	30,5	447,0	75,6	4,9	-25,6	1025,3	123,9	4,3	-25,7
SA46-18	40,0	520,2	104,4	15,9	143,4	1368,5	198,9	12,7	120,7
SA46-19	48,0	472,8	85,8	15,8	142,3	1176,4	156,9	9,9	72,9

Tableau 4.54 : Ratios de concentrations des métabolites du sujet SA46.

Échantillons	Temps (h)	$\frac{5\alpha - \text{adiol} - G}{E - G}$	$\frac{5\alpha - \text{adiol} - G}{5\beta - \text{adiol} - G}$	$\frac{A - G}{Et - G}$	$\frac{T - G}{E - G}$	$\frac{5\beta - \text{adiol} - G}{E - G}$	$\frac{A - S}{Et - S}$	$\frac{T - S}{E - S}$	$\frac{7\beta\text{OH} - \text{DHEA} - S}{16\alpha\text{OH} - A - S}$
Moyenne (t ≤ 0)	-	1,80	0,12	0,85	1,67	14,85	3,18	0,89	0,72
SA46-7	2,5	0,77	0,12	1,01	1,18	6,17	2,41	1,12	3,60
SA46-8	4,0	11,07	0,44	0,59	3,02	25,33	2,75	1,90	2,61
SA46-9	6,0	10,20	0,42	0,60	3,24	24,13	3,01	2,08	2,05
SA46-10	8,0	7,46	0,35	1,32	3,26	21,29	2,79	1,59	0,68
SA46-11	12,0	10,56	0,17	0,66	5,08	61,17	2,07	1,62	0,40
SA46-12	14,0	11,50	0,08	0,44	6,60	136,35	2,28	2,52	0,27
SA46-13	20,5	5,66	0,04	0,30	2,56	148,05	1,69	0,95	0,15
SA46-14	24,0	0,59	0,02	0,26	1,15	28,56	1,75	1,68	0,75
SA46-15	26,0	6,12	0,03	0,34	2,02	183,01	1,73	0,69	0,25
SA46-16	28,5	5,35	0,04	0,38	1,85	134,38	1,62	0,68	0,20
SA46-17	30,5	7,63	0,04	0,38	2,04	194,36	1,68	0,88	0,29
SA46-18	40,0	4,95	0,05	0,37	2,20	109,19	1,54	0,80	0,16
SA46-19	48,0	4,20	0,05	0,44	1,98	84,25	1,61	0,63	0,18
Moyenne (t > 0)	-	6,62	0,14	0,54	2,78	88,94	2,07	1,32	0,89
Écart des moyennes (%)	-	267,6	15,4	-36,2	66,9	499,1	-34,8	48,2	23,6

Tableau 4.55 : Concentrations et écarts des moyennes avant la prise de DHEA des métabolites libres et glucuroconjugués du sujet SA47.

Échantillon	Temps (h)	5Aen		5 α -adiol		5 β -adiol		A		DHEA	
		Concentration (ng/mL)	Écart (%)								
Moyenne (t \leq 0)	-	25,4	-	116,9	-	475,9	-	1464,4	-	19,5	-
SA47-7	3,6	41,7	64,1	97,2	-16,8	250,4	-47,4	14738,7	906,4	332,3	1600,2
SA47-8	5,3	62,4	145,7	198,7	70,1	351,5	-26,1	22534,5	1438,8	423,1	2065,0
SA47-10	8,1	48,6	91,5	128,3	9,8	241,4	-49,3	11698,7	698,9	111,7	471,7
SA47-13	17,8	26,9	5,9	118,4	1,3	863,7	81,5	3405,3	132,5	40,8	109,0
SA47-15	26,8	27,7	9,0	142,5	21,9	2310,7	385,5	5446,8	271,9	70,7	261,5
SA47-16	30,0	17,7	-30,2	100,5	-14,0	1935,3	306,6	4017,5	174,3	33,5	71,5
SA47-17	33,0	17,8	-29,8	73,4	-37,2	1286,3	170,3	3021,7	106,3	36,1	84,7
SA47-18	36,5	19,5	-23,4	87,3	-25,3	1323,8	178,2	3448,6	135,5	38,8	98,6
SA47-19	39,0	18,0	-29,2	84,8	-27,4	1192,7	150,6	3309,4	126,0	29,0	48,3

133

Tableau 4.55 (suite) : Concentrations et écarts des moyennes avant la prise de DHEA des métabolites libres et glucuroconjugués du sujet SA47.

Échantillon	Temps (h)	EpiA		E		Et		T	
		Concentration (ng/mL)	Écart (%)						
Moyenne (t \leq 0)	-	2,8	-	18,8	-	1696,9	-	31,6	-
SA47-7	3,6	-	-	9,8	-47,8	8476,6	399,5	16,3	-48,4
SA47-8	5,3	2,5	-11,6	11,7	-38,1	10797,7	536,3	36,8	16,7
SA47-10	8,1	-	-	14,9	-20,9	5435,9	220,3	10,2	-67,5
SA47-13	17,8	-	-	17,3	-8,1	5975,8	252,2	28,5	-9,9
SA47-15	26,8	28,8	930,3	21,7	15,3	9866,2	481,4	32,6	3,3
SA47-16	30,0	22,2	694,9	14,3	-23,9	6962,1	310,3	25,8	-18,4
SA47-17	33,0	15,8	463,9	15,4	-18,3	4982,9	193,6	20,2	-36,1
SA47-18	36,5	16,1	476,1	15,3	-18,9	5367,6	216,3	23,4	-26,0
SA47-19	39,0	12,4	344,5	14,2	-24,7	5001,3	194,7	24,6	-22,2

Tableau 4.56 : Concentrations et écarts des moyennes avant la prise de DHEA des métabolites sulfoconjugués du sujet SA47.

Échantillon	Temps (h)	5Aen		5 α -adiol		5 β -adiol		A		DHEA	
		Concentration (ng/mL)	Écart (%)								
Moyenne (t \leq 0)	-	245,1	-	46,4	-	23,4	-	242,1	-	151,9	-
SA47-7	3,6	274,7	12,1	20,7	-55,4	12,5	-46,5	500,3	106,7	1208,1	695,2
SA47-8	5,3	1015,7	314,4	37,0	-20,2	21,0	-10,5	2070,3	755,1	4898,6	3124,3
SA47-10	8,1	627,5	156,0	65,8	41,7	31,7	35,1	-	-	2661,8	1652,0
SA47-13	17,8	454,1	85,3	49,4	6,4	35,6	51,7	167,8	-30,7	647,7	326,3
SA47-15	26,8	867,4	253,9	39,5	-14,9	72,3	208,4	1466,6	505,8	2497,2	1543,6
SA47-16	30,0	651,8	165,9	31,0	-33,1	59,4	153,3	1180,7	387,7	1705,7	1022,7
SA47-17	33,0	547,9	123,5	29,1	-37,2	43,0	83,6	993,3	310,3	1297,4	753,9
SA47-18	36,5	542,4	121,3	31,5	-32,1	45,7	95,2	794,3	228,1	1131,5	644,8
SA47-19	39,0	499,8	103,9	37,1	-20,1	50,2	114,1	730,5	201,7	765,1	403,6

134

Tableau 4.56 (suite) : Concentrations et écarts des moyennes avant la prise de DHEA des métabolites sulfoconjugués du sujet SA47.

Échantillon	Temps (h)	EpiA		E		Et		T	
		Concentration (ng/mL)	Écart (%)						
Moyenne (t \leq 0)	-	73,3	-	7,1	-	18,6	-	10,6	-
SA47-7	3,6	123,9	69,1	3,9	-45,3	270,8	1356,0	8,9	-16,1
SA47-8	5,3	499,2	581,5	5,2	-27,1	555,8	2888,4	13,1	23,2
SA47-10	8,1	274,2	274,3	6,4	-9,8	-	-	26,5	149,7
SA47-13	17,8	184,0	151,1	6,7	-5,6	141,0	658,4	10,4	-1,9
SA47-15	26,8	517,1	605,9	10,1	41,8	447,6	2307,0	8,5	-20,2
SA47-16	30,0	381,6	420,9	7,2	1,1	276,4	1386,1	7,3	-31,6
SA47-17	33,0	325,0	343,7	7,0	-2,5	200,3	976,8	6,5	-38,8
SA47-18	36,5	301,2	311,1	7,5	4,8	197,6	962,3	6,8	-36,5
SA47-19	39,0	237,9	224,8	7,1	-0,4	204,6	1000,4	7,6	-28,4

Tableau 4.57 : Ratios de concentrations des métabolites du sujet SA47.

Échantillons	Temps (h)	$\frac{5\alpha - \text{adiol} - G}{E - G}$	$\frac{5\alpha - \text{adiol} - G}{5\beta - \text{adiol} - G}$	$\frac{A - G}{Et - G}$	$\frac{T - G}{E - G}$	$\frac{5\beta - \text{adiol} - G}{E - G}$	$\frac{A - S}{Et - S}$	$\frac{T - S}{E - S}$	$\frac{7\beta\text{OH} - \text{DHEA} - S}{16\alpha\text{OH} - A - S}$
Moyenne (t ≤ 0)	-	6,07	0,23	1,19	1,65	24,81	4,70	1,66	0,46
SA47-7	3,6	9,89	0,39	1,01	1,66	25,48	2,67	2,29	6,27
SA47-8	5,3	17,04	0,57	1,38	3,16	30,14	3,84	2,52	4,31
SA47-10	8,1	8,61	0,53	1,72	0,69	16,20	4,36	4,13	-
SA47-13	17,8	6,84	0,14	2,06	1,64	49,90	3,08	1,55	0,61
SA47-15	26,8	6,56	0,06	2,31	1,50	106,39	3,41	0,84	0,64
SA47-16	30,0	7,01	0,05	0,62	1,80	135,01	4,28	1,01	0,61
SA47-17	33,0	4,77	0,06	0,51	1,31	83,57	4,83	0,94	0,52
SA47-18	36,5	5,71	0,07	0,55	1,53	86,60	4,16	0,90	0,38
SA47-19	39,0	5,98	0,07	0,60	1,73	84,06	3,90	1,07	0,52
Moyenne (t > 0)	-	8,04	0,21	1,19	1,67	68,59	3,84	1,69	1,73
Écart des moyennes (%)	-	32,5	-8,7	0,0	1,4	176,4	-18,4	2,3	276,6

Tableau 4.58 : Concentrations et écarts des moyennes avant la prise de DHEA des métabolites libres et glucuroconjugués du sujet SA50.

Échantillon	Temps (h)	5Aen		5 α -adiol		5 β -adiol		A		DHEA	
		Concentration (ng/mL)	Écart (%)								
Moyenne (t \leq 0)	-	19,7	-	12,7	-	51,7	-	646,0	-	17,7	-
SA50-6	2,1	58,3	195,4	61,1	381,2	70,8	36,9	15075,4	2233,8	407,5	2197,3
SA50-9	8,3	24,0	21,6	35,7	181,3	48,9	-5,4	8158,5	1163,0	171,2	865,1
SA50-10	10,5	55,9	183,1	108,7	755,5	173,7	235,8	17519,7	2612,2	380,8	2046,3
SA50-11	12,4	58,9	198,5	84,7	566,6	263,1	408,6	13082,6	1925,3	246,8	1291,1
SA50-12	13,4	109,5	455,0	127,3	901,9	729,8	1310,5	15100,7	2237,7	427,8	2311,4
SA50-13	18,3	48,1	144,0	43,3	241,0	239,8	363,5	3723,3	476,4	100,4	466,2
SA50-15	25,1	23,5	18,9	29,8	134,3	366,6	608,6	2284,2	253,6	53,3	200,2
SA50-16	26,8	25,0	26,5	27,7	118,0	348,7	574,0	2211,0	242,3	50,6	185,0
SA50-17	29,3	84,2	326,5	102,0	703,2	1587,4	2967,9	9115,0	1311,1	182,4	927,9
SA50-18	31,0	59,2	199,8	75,1	491,5	1128,8	2081,7	7399,7	1045,5	127,0	616,0
SA50-20	37,5	15,2	-22,8	25,9	103,7	422,2	716,0	2115,0	227,4	37,3	110,3
SA50-21	46,8	13,1	-33,5	28,5	124,0	429,5	730,1	2307,2	257,2	33,2	87,1
SA50-22	49,4	6,6	-66,8	12,7	0,3	182,9	253,5	1130,6	75,0	14,3	-19,4

Tableau 4.58 (suite) : Concentrations et écarts des moyennes avant la prise de DHEA des métabolites libres et glucuroconjugués du sujet SA50.

Échantillon	Temps (h)	EpiA		E		Et		T	
		Concentration (ng/mL)	Écart (%)						
Moyenne (t ≤ 0)	-	-	-	5,2	-	600,0	-	1,7	-
SA50-6	2,1	-	-	7,0	34,7	9957,4	1559,7	3,8	124,8
SA50-9	8,3	-	-	2,9	-44,5	5522,5	820,5	24,5	1328,8
SA50-10	10,5	-	-	6,0	15,7	12461,5	1977,1	96,4	5529,8
SA50-11	12,4	-	-	3,4	-35,3	11571,2	1828,7	21,8	1173,1
SA50-12	13,4	6,0	-	7,7	48,2	15077,2	2413,1	81,2	4640,6
SA50-13	18,3	-	-	6,3	20,2	4428,0	638,1	7,9	362,6
SA50-15	25,1	4,3	-	3,0	-43,3	3296,6	449,5	6,8	296,1
SA50-16	26,8	4,5	-	2,7	-48,7	3066,5	411,1	7,2	321,4
SA50-17	29,3	24,7	-	10,8	106,6	12626,1	2004,5	28,0	1532,2
SA50-18	31,0	17,1	-	9,0	73,4	9905,4	1551,0	23,6	1278,7
SA50-20	37,5	5,7	-	3,1	-39,8	2955,1	392,6	7,8	353,8
SA50-21	46,8	5,1	-	4,6	-11,0	2846,4	374,4	6,4	274,9
SA50-22	49,4	0,6	-	1,9	-63,1	1463,3	143,9	2,1	24,4

Tableau 4.59 : Concentrations et écarts des moyennes avant la prise de DHEA des métabolites sulfoconjugués du sujet SA50.

Échantillon	Temps (h)	5Aen		5 α -adiol		5 β -adiol		A		DHEA	
		Concentration (ng/mL)	Écart (%)								
Moyenne (t \leq 0)	-	73,4	-	8,3	-	1,1	-	244,4	-	319,8	-
SA50-6	2,1	267,3	264,0	14,6	75,2	2,4	116,1	631,7	158,4	2911,9	810,4
SA50-9	8,3	733,0	898,4	13,6	63,2	6,6	484,1	1589,5	550,2	10420,4	3158,1
SA50-10	10,5	1854,4	2425,8	27,0	224,3	18,4	1531,9	3639,6	1389,0	20169,1	6206,3
SA50-11	12,4	1792,5	2341,4	25,3	204,3	20,9	1745,9	3333,1	1263,6	15670,6	4799,7
SA50-12	13,4	1857,4	2429,8	34,3	311,9	36,9	3161,8	4775,3	1853,6	17156,3	5264,3
SA50-13	18,3	554,2	654,8	22,8	173,8	14,6	1187,6	1458,4	496,6	5835,0	1724,4
SA50-15	25,1	259,3	253,2	7,4	-11,5	14,4	1173,8	966,8	295,5	1636,7	411,7
SA50-16	26,8	155,4	111,6	6,4	-22,6	13,3	1080,4	831,6	240,2	1069,4	234,4
SA50-17	29,3	534,6	628,1	23,5	182,6	58,0	5034,1	2957,3	1109,8	3129,9	878,6
SA50-18	31,0	524,7	614,7	21,8	161,7	44,9	3871,1	2994,0	1124,8	3067,0	859,0
SA50-20	37,5	173,8	136,7	7,8	-5,9	16,2	1337,6	1163,4	376,0	940,4	194,0
SA50-21	46,8	149,0	102,9	8,1	-3,1	14,3	1161,7	1145,7	368,7	677,3	111,8
SA50-22	49,4	70,8	-3,6	4,2	-49,8	6,3	456,8	548,5	124,4	298,4	-6,7

Tableau 4.59 (suite) : Concentrations et écarts des moyennes avant la prise de DHEA des métabolites sulfoconjugués du sujet SA50.

Échantillon	Temps (h)	EpiA		E		Et		Testo	
		Concentration (ng/mL)	Écart (%)						
Moyenne (t ≤ 0)	-	67,9	-	8,1	-	-	-	3,8	-
SA50-6	2,1	131,2	93,4	13,0	60,9	-	-	8,6	127,6
SA50-9	8,3	423,7	524,5	4,7	-42,1	26,4	-	4,1	9,1
SA50-10	10,5	1136,1	1574,3	6,6	-18,1	475,4	-	7,9	108,8
SA50-11	12,4	1099,9	1521,0	6,0	-25,4	354,2	-	4,2	11,5
SA50-12	13,4	1466,8	2061,6	7,1	-12,1	718,7	-	7,5	97,9
SA50-13	18,3	426,8	528,9	12,5	54,7	-	-	6,8	80,6
SA50-15	25,1	260,1	283,3	1,9	-76,5	157,1	-	1,1	-71,5
SA50-16	26,8	196,4	189,5	2,0	-75,5	103,1	-	1,1	-69,6
SA50-17	29,3	644,7	850,1	7,8	-3,4	419,4	-	4,3	14,8
SA50-18	31,0	686,3	911,4	6,6	-17,8	308,3	-	4,2	11,6
SA50-20	37,5	264,9	290,4	1,6	-79,9	151,2	-	1,0	-72,7
SA50-21	46,8	246,7	263,6	2,4	-70,0	103,3	-	1,1	-70,3
SA50-22	49,4	116,2	71,3	1,6	-80,1	-	-	0,8	-77,7

Tableau 4.60 : Ratios de concentrations des métabolites du sujet SA50.

Échantillons	Temps (h)	$\frac{5\alpha - \text{adiol} - G}{E - G}$	$\frac{5\alpha - \text{adiol} - G}{5\beta - \text{adiol} - G}$	$\frac{A - G}{Et - G}$	$\frac{T - G}{E - G}$	$\frac{5\beta - \text{adiol} - G}{E - G}$	$\frac{A - S}{Et - S}$	$\frac{T - S}{E - S}$	$\frac{7\beta\text{OH} - \text{DHEA} - S}{16\alpha\text{OH} - A - S}$
Moyenne (t ≤ 0)	-	2,51	0,27	1,43	0,59	10,67	6,71	0,47	0,38
SA50-6	2,1	8,70	0,86	1,83	0,55	10,09	2,66	0,66	5,50
SA50-9	8,3	12,35	0,73	1,81	8,46	16,91	4,85	0,88	2,76
SA50-10	10,5	18,02	0,63	1,74	15,98	28,80	4,41	1,20	3,04
SA50-11	12,4	25,12	0,32	1,38	6,47	78,07	4,73	0,70	2,76
SA50-12	13,4	16,47	0,17	1,21	10,51	94,43	4,57	1,05	1,26
SA50-13	18,3	6,91	0,18	1,14	1,26	38,27	4,98	0,55	0,91
SA50-15	25,1	10,08	0,08	0,78	2,30	124,13	4,39	0,57	1,31
SA50-16	26,8	10,36	0,08	0,83	2,70	130,47	4,50	0,58	0,74
SA50-17	29,3	9,47	0,06	0,82	2,60	147,40	4,13	0,56	0,55
SA50-18	31,0	8,31	0,07	0,87	2,61	124,91	4,90	0,64	0,48
SA50-20	37,5	8,24	0,06	0,80	2,47	134,44	5,66	0,63	0,40
SA50-21	46,8	6,14	0,07	0,94	1,38	92,61	6,52	0,46	0,33
SA50-22	49,4	6,62	0,07	0,93	1,11	94,98	7,25	0,53	0,56
Moyenne (t > 0)	-	11,29	0,26	1,16	4,49	85,81	4,89	0,69	1,58
Écart des moyennes (%)	-	350,2	-2,0	-19,1	662,1	704,4	-27,2	46,6	318,0

Tableau 4.61 : Valeurs moyennes et écart-types de $\delta^{13}\text{C}$ (‰) des métabolites de référence des études de DHEA.

Études	pgdiol-G		pgdiol-S		16-enol-G		16-enol-S	
	\bar{x}	σ	\bar{x}	σ	\bar{x}	σ	\bar{x}	σ
SA46	-20,0	0,3	-19,8	0,4	-20,3	0,2	-	-
SA47	-19,8	0,2	-19,9	-	-19,8	0,2	-	-
SA50	-20,7	0,2	-20,1	0,4	-20,6	0,5	-	-

Tableau 4.62 : Valeurs $\Delta\delta^{13}\text{C}$ (‰) des métabolites libres et glucuroconjugués du sujet SA46 avec référence pgdiol-G.

Échantillon	Temps (h)	5Aen	DHEA	T	5 β -adiol	5 α -adiol	E	Et	A	16-enol
SA46-1	-18,5	-	0,3	-0,8	-0,1	-1,4	-1,6	-0,4	0,1	0,1
SA46-5	0,0	-0,3	-1,5	-1,5	-0,7	-2,4	-2,4	-1,1	-0,6	-0,7
SA46-9	6,0	-8,4	-9,3	-8,0	-4,1	-8,5	-5,0	-10,0	-9,1	-0,4
SA46-13	20,5	-5,5	-6,2	-2,5	-9,1	-6,6	-	-11,6	-6,0	-0,2
SA46-19	48,0	-1,4	-1,6	-1,2	-8,6	-4,6	-	-7,1	-3,1	-0,1
\bar{x}	-	-3,9	-3,7	-2,8	-4,5	-4,7	-3,0	-6,0	-3,7	-0,2
σ	-	3,7	4,0	3,0	4,2	3,0	1,8	5,1	3,9	0,4

Tableau 4.63 : Valeurs $\Delta\delta^{13}\text{C}$ (‰) des métabolites sulfoconjugués du sujet SA46 avec référence pgdiol-S.

Échantillon	Temps (h)	5Aen	DHEA	T	5 β -adiol	5 α -adiol	E	Et	A	ÉpiA
SA46-1	-18,5	-1,0	1,2	-	-	-	-1,7	-0,7	0,3	-1,1
SA46-5	0,0	-1,0	1,4	-	-	-	-2,6	-1,3	0,3	-0,7
SA46-9	6,0	-8,0	-6,0	-	-11,8	-5,7	-	-10,3	-6,0	-4,3
SA46-13	20,5	-6,4	-4,7	-	-9,9	-5,2	-3,5	-8,3	-5,4	-6,5
SA46-19	48,0	-3,6	-1,1	-	-7,2	-4,8	-1,0	-5,7	-4,2	-6,4
\bar{x}	-	-4,0	-1,8	-	-9,6	-4,4	-2,2	-5,3	-3,0	-3,8
σ	-	3,2	3,4	-	2,3	1,2	1,1	4,2	3,1	2,8

Tableau 4.64 : Valeurs $\Delta\delta^{13}\text{C}$ (‰) des métabolites libres et glucuroconjugués du sujet SA47 avec référence pgdiol-G.

Échantillon	Temps (h)	5Aen	DHEA	T	5 β -adiol	5 α -adiol	E	Et	A	16-enol
SA47-5	0,0	-	2,0	-1,5	0,2	-0,5	1,4	-0,5	0,3	0,5
SA47-8	5,3	-9,6	-9,8	-9,3	-4,6	-9,8	-7,4	-11,3	-9,9	-0,2
SA47-13	17,8	-4,9	-5,4	-2,8	-8,2	-5,3	-	-8,4	-5,3	0,1
SA47-19	39,0	-6,1	-4,6	-1,9	-8,5	-4,8	-	-7,4	-4,0	-0,3
\bar{x}	-	-6,9	-4,5	-3,9	-5,2	-5,1	-3,0	-6,9	-4,7	0,0
σ	-	2,4	4,8	3,6	4,1	3,8	6,2	4,6	4,2	0,4

Tableau 4.65 : Valeurs $\Delta\delta^{13}\text{C}$ (‰) des métabolites sulfoconjugués du sujet SA47 avec référence pgdiol-S.

Échantillon	Temps (h)	5Aen	DHEA	T	5 β -adiol	5 α -adiol	E	Et	A	ÉpiA
SA47-5	0,0	-0,1	0,8	-	-	-	-	-1,3	1,3	-1,8
SA47-8	5,3	-6,4	-5,7	-	-	-4,0	-	-10,5	-5,0	-5,2
SA47-13	17,8	-4,9	-4,5	-	-	-5,2	-	-9,0	-4,4	-5,3
SA47-19	39,0	-4,3	-3,2	-0,7	-	-5,2	-	-7,2	-4,0	-5,1
\bar{x}	-	-3,9	-3,2	-	-	-4,1	-	-7,0	-3,0	-4,4
σ	-	2,7	2,8	-	-	1,4	-	4,0	2,9	1,7

Tableau 4.66 : Valeurs $\Delta\delta^{13}\text{C}$ (‰) des métabolites libres et glucuroconjugués du sujet SA50 avec référence pgdiol-G.

Échantillon	Temps (h)	5Aen	DHEA	T	5 β -adiol	5 α -adiol	E	Et	A	16-enol
SA50-2	-17,0	-1,3	0,7	-1,8	-0,8	-0,9	-2,6	-1,5	0,0	-0,3
SA50-10	10,5	-11,5	-10,5	-11,3	-9,1	-10,6	-7,3	-10,7	-9,5	-0,4
SA50-11	12,4	-10,4	-9,3	-10,4	-9,6	-10,2	-	-10,4	-9,2	-0,3
SA50-15	25,1	-9,0	-7,1	-10,4	-9,8	-8,5	-	-9,0	-7,0	0,3
SA50-22	49,4	-4,7	-2,8	-6,3	-8,9	-6,1	-	-6,7	-3,6	1,2
\bar{x}	-	-7,4	-5,8	-8,0	-7,6	-7,3	-4,9	-7,7	-5,9	0,1
σ	-	4,3	4,7	4,0	3,8	4,0	3,3	3,8	4,0	0,7

Tableau 4.67 : Valeurs $\Delta\delta^{13}\text{C}$ (‰) des métabolites sulfoconjugués du sujet SA50 avec référence pgdiol-S.

Échantillon	Temps (h)	5Aen	DHEA	T	5 β -adiol	5 α -adiol	E	Et	A	ÉpiA
SA50-2	-17,0	-1,1	0,6	-	-	-	-	-1,2	1,3	-0,9
SA50-10	10,5	-10,0	-7,9	-	-11,1	-9,0	-	-10,4	-7,4	-8,5
SA50-11	12,4	-9,8	-7,7	-	-11,5	-9,3	-	-10,3	-7,5	-8,7
SA50-15	25,1	-8,4	-6,3	-	-10,0	-9,4	-	-9,4	-7,6	-8,7
SA50-22	49,4	-5,8	-3,1	-	-	-8,6	-	-6,6	-7,4	-8,5
\bar{x}	-	-7,0	-4,9	-	-10,9	-9,1	-	-7,5	-5,7	-7,1
σ	-	3,7	3,6	-	0,8	0,3	-	3,4	3,9	3,5

4.2.1 Discussion – La déhydroépiandrostérone

Lorsque l'on observe le schéma de biosynthèse des stéroïdes aux Figures 2.2 et 2.3, on remarque que la DHEA peut être métabolisée en presque tous les métabolites analysés par CG-C-SMRI, car ils se retrouvent à sa suite par l'action des enzymes 3 β -HSD, 17 β -HSD et autres. Tel que discuté précédemment, tous les métabolites, glucuroconjugués ou sulfoconjugués, suivants la DHEA dans la voie de biosynthèse subissent un appauvrissement de leurs valeurs $\delta^{13}\text{C}$, selon des patrons d'excrétion qui diffèrent. Chez les trois sujets, les signatures isotopiques des métabolites diffèrent substantiellement dès les premières heures du stéroïde de référence (de -4,1 ‰ jusqu'à -11,8 ‰ dans certains cas), certains revenant cependant à la normale rapidement.

Chez les deux sujets masculins, SA46 et SA47, les valeurs de testostérone glucuroconjuguée reviennent à la normale après 20.5 h et 18 h respectivement, alors que les métabolites de fin de biosynthèse, surtout ceux réduits en 5 β , sont encore fortement appauvris après 48 h, 39 h et 49 h pour les études SA46, SA47 et SA50, respectivement. Ces métabolites finaux représentent les meilleures sondes d'une utilisation de DHEA, puisqu'ils sont altérés sur une période beaucoup plus longue que les autres métabolites. Malheureusement, puisque les études ont été arrêtées avant que les valeurs $\Delta\delta^{13}\text{C}$ de ces stéroïdes reviennent à la normale, il est difficile d'évaluer l'intervalle de temps maximal pendant lequel il est possible de détecter une prise unique de DHEA.

Il faut noter la difficulté d'analyse des 5 α -adiol et 5 β -adiol sulfoconjugués par SMRI. Ceux-ci se retrouvent en de très faibles concentrations et ils doivent subir deux purifications par CLHP afin

de les séparer de l'épiandrostérone. Cela entraîne une perte au niveau de la récupération de ces métabolites qui se retrouvent en des concentrations encore plus faibles, qui sont insuffisantes pour l'analyse en CG-C-SMRI.

La comparaison des résultats de ratios T/E et de valeurs $\Delta\delta^{13}\text{C}$ montre que pour le volontaire féminin, la conversion de la DHEA en testostérone est substantielle, alors qu'elle l'est beaucoup moins chez les hommes. Encore ici, les différences inter-individuelles sont importantes. Nos résultats indiquent une conversion évidente de la DHEA administrée en testostérone chez la femme, ce qui a déjà été démontré par Ayotte (2008). Cette conversion semble moins favorisée chez les hommes.

La méthode d'analyse par CG-C-SMRI est robuste quant à la détection de la prise de substances synthétiques endogènes, cependant, la complexité de l'extraction et de la purification ne permet son utilisation en dépistage de routine. Cependant, les rapports 5 β -adiol/E en phase glucuronide et 7 β OH-DHEA/16 α OH-A en phase sulfoconjuguée sont de meilleures sondes de détection de la prise de DHEA. En effet, contrairement au ratio T/E qui revient rapidement à la normale, ces ratios sont clairement augmentés.

Nous avons accès à un échantillon positif à la DHEA au laboratoire. Celui-ci a été analysé par CG-C-SMRI afin de comparer les résultats obtenus avec nos études d'excrétion. Les résultats sont très similaires avec les études d'excrétion précédentes. Ceux-ci n'ont donc pas été présentés, car redondants. Les stéroïdes de référence prégnandiol et 16-enol n'étaient pas altérés, et la majorité des valeurs des métabolites étaient appauvries et avec une intensité similaire, sauf dans le cas de la testostérone et de l'épitéstostérone qui présentaient des valeurs normales. Ceci vient confirmer que, chez les hommes, la DHEA n'est convertie que faiblement en testostérone et en épitéstostérone, et que les valeurs $\Delta\delta^{13}\text{C}$ de ceux-ci reviennent rapidement à la normale.

Les valeurs $\Delta\delta^{13}\text{C}$ mesurées pour l'androstènediol sont fortement appauvries suite à la prise de DHEA exogène, ce qui indique une conversion de la DHEA par l'action d'une enzyme 17 β -HSD. Shackleton *et al.* (1997) a proposé l'androstènediol comme métabolite diagnostique de la prise de DHEA, alors que Piper *et al.* (2010) suggère l'épiandrostérone sulfoconjuguée. Cette dernière provenant de la conversion de la DHEA par l'action directe d'une enzyme 5 α -réductase. Ce stéroïde est effectivement appauvri de façon significative et sur une période de temps aussi longue que les métabolites de fin de biosynthèse, ce qui confirme son potentiel pour la confirmation. Cependant, l'analyse de l'épiandrostérone sulfoconjuguée ne semble pas démontrer d'avantages sur l'étiocolanolone et le 5 β -adiol glucuroconjugués, plus simples à

analyser. L'analyse des métabolites de la fraction sulfoconjuguée, principalement le rapport 7 β OH-DHEA/16 α OH-A peut s'avérer utile afin d'établir un diagnostic plus précis, plusieurs stéroïdes menant à l'obtention des mêmes métabolites finaux.

4.3 Prégnénolone

La prégnénolone est un précurseur direct d'au moins un des métabolites de référence endogène, le prégnandiol. Les Tableaux 4.68 à 4.73 présentent les valeurs moyennes, les écart-types et les coefficients de variation des concentrations des métabolites glucuroconjugués et sulfoconjugués d'intérêt avant et après la prise de 50 mg de prégnénolone par trois volontaires. Ces résultats présentent peu d'écarts entre les moyennes avant et après la prise, sauf dans le cas du prégnandiol glucuroconjugué pour deux volontaires, SA58 et SA60. Tel que montré aux Tableaux 4.77, 4.78, 4.80 et 4.81, il n'y a pas de variation importante pour les métabolites analysés, sauf dans le cas du prégnandiol, glucuroconjugué ou sulfoconjugué. Sa concentration excrétée est augmentée de façon importante pendant une longue période, jusqu'à 48.4 et 52.3 heures pour les études SA58 et SA60, respectivement. Au niveau des ratios de concentrations, présentés aux Tableaux 4.79 et 4.82, ceux-ci restent stables pour toute la durée des études et n'offre aucun indice de prise de prégnénolone.

Les Tableaux 4.83 et 4.84 présentent les valeurs $\delta^{13}\text{C}$ moyennes, les écart-types et les coefficients de variation des métabolites glucuroconjugués et sulfoconjugués. Ces résultats démontrent que les métabolites formant le profil stéroïdien ne sont pas altérés par la prise de prégnénolone, à l'exception du prégnandiol, autant sous sa forme glucuroconjuguée que sulfoconjuguée. Dans le cas du prégnandiol glucuronide, les coefficients de variation sont de -5,0 %, -13,3 % et -14,1 % chez les trois volontaires SA57, SA58 et SA60 respectivement, alors que pour le sulfate de prégnandiol, les coefficients de variation sont de -5,9 %, -13,9 % et -14,0 %. La Figure 4.18 illustre bien la variation de la signature isotopique du prégnandiol chez les trois volontaires. Ces résultats démontrent un appauvrissement marqué des valeurs du métabolite de référence, ce qui confirme le potentiel masquant de la prégnénolone pour l'analyse SMRI, comme démontré par Saudan *et al.* (2004) et Piper *et al.* (2011).

Tel que suggéré par Saudan *et al.* (2004), le 16-enol glucuroconjugué est un métabolite de référence complémentaire au prégnandiol lorsque l'administration de prégnénolone est suspectée et que la signature isotopique du prégnandiol est altérée. Les auteurs ont rapporté une variation de moins de 1 % entre des valeurs $\delta^{13}\text{C}$ du 16-enol suite à la prise de 50 mg de

prégnénolone, alors que nous n'en observons aucune. La comparaison des valeurs $\Delta\delta^{13}\text{C}$ du prégnandiol à celles du 16-enol du Tableau 4.85 démontre clairement l'appauvrissement du prégnandiol excrété suite à la prise de prégnénolone. Il est ainsi possible d'utiliser le 16-enol glucuroconjugué comme métabolite de référence, ce qui est proposé dans l'étude de Saudan *et al.* (2004).

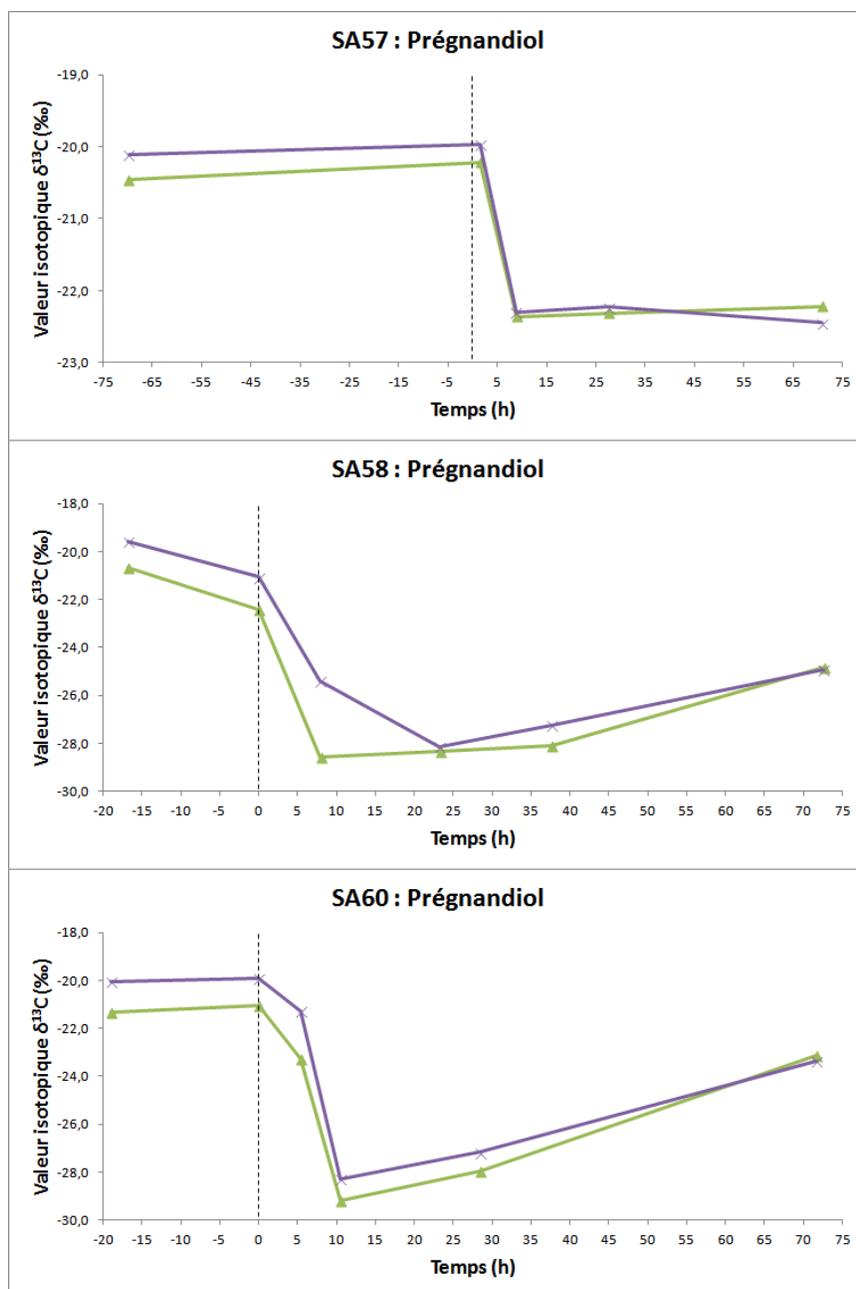


Figure 4.18 : Variation des signatures isotopiques du prégnandiol glucuroconjugué (▲) et sulfoconjugué (x) suite à la prise de 50 mg de prégnénolone chez trois volontaires.

Tableau 4.68 : Concentrations moyennes, écart-types et coefficients de variation avant et après la prise de prégnénone, et écarts des moyennes des métabolites libres et glucuroconjugués du sujet SA57.

		5Aen	5 α -adiol	5 β -adiol	A	DHEA	EpiA	E	Et	pgdiol	T
t \leq 0	\bar{x} (ng/mL)	21,2	25,1	110,7	2121,7	24,3	29,0	43,9	3010,8	6211,8	41,6
	σ (ng/mL)	7,8	5,6	53,6	-	27,6	11,9	17,9	-	529,6	22,9
	C _v (%)	37,1	22,4	48,4	-	113,5	40,9	40,9	-	8,5	55,1
t > 0	\bar{x} (ng/mL)	14,2	22,9	166,8	1865,3	20,5	20,5	32,7	2310,7	6225,4	29,6
	σ (ng/mL)	5,8	7,9	64,3	1124,3	14,1	9,8	15,0	1337,3	2097,2	16,8
	C _v (%)	40,6	34,6	38,5	30,3	69,0	47,9	46,0	57,9	33,7	56,9
Écart des moyennes (%)		-32,8	-8,7	50,7	-12,1	-15,9	-29,3	-25,4	-23,3	0,2	-28,8

147

Tableau 4.69 : Concentrations moyennes, écart-types et coefficients de variation avant et après la prise de prégnénone, et écarts des moyennes des métabolites sulfoconjugués du sujet SA57.

		5Aen	5 α -adiol	5 β -adiol	A	DHEA	EpiA	E	Et	pgdiol	T
t \leq 0	\bar{x} (ng/mL)	238,8	12,3	10,8	812,6	2016,7	293,1	5,9	423,7	279,8	0,5
	σ (ng/mL)	149,3	3,2	4,2	-	1162,7	247,6	-	232,9	37,1	-
	C _v (%)	62,5	26,4	38,3	-	57,7	84,5	-	55,0	13,3	-
t > 0	\bar{x} (ng/mL)	326,7	10,2	12,8	987,2	1502,5	279,6	4,8	547,2	370,2	0,5
	σ (ng/mL)	149,4	3,6	5,0	704,7	654,7	135,8	0,8	212,8	286,3	0,2
	C _v (%)	45,7	35,8	38,8	71,4	43,6	48,6	16,3	38,9	77,3	34,5
Écart des moyennes (%)		36,8	-17,4	18,2	21,5	-25,5	-4,6	-18,0	29,1	32,3	0,9

Tableau 4.70 : Concentrations moyennes, écart-types et coefficients de variation avant et après la prise de prénégolone, et écarts des moyennes des métabolites libres et glucuroconjugés du sujet SA58.

		5Aen	5 α -adiol	5 β -adiol	A	DHEA	EpiA	E	Et	pgdiol	T
t \leq 0	\bar{x} (ng/mL)	17,7	74,1	113,8	2849,7	41,8	10,2	37,7	2325,4	375,7	44,5
	σ (ng/mL)	5,9	46,6	72,1	900,8	9,8	0,9	7,6	734,7	151,6	21,4
	C_v (%)	33,0	62,9	63,4	31,6	23,4	9,0	20,1	31,6	40,4	48,1
t > 0	\bar{x} (ng/mL)	12,4	31,4	52,2	1958,8	20,5	10,7	37,3	1570,6	1233,6	35,1
	σ (ng/mL)	5,2	14,6	20,7	722,5	13,6	7,9	12,7	689,1	610,4	12,3
	C_v (%)	42,0	46,6	39,7	36,9	66,3	73,8	34,0	43,9	49,5	35,1
Écart des moyennes (%)		-29,9	-57,6	-54,1	-31,3	-51,0	4,8	-1,1	-32,5	228,3	-21,2

148

Tableau 4.71 : Concentrations moyennes, écart-types et coefficients de variation avant et après la prise de prénégolone, et écarts des moyennes des métabolites sulfoconjugés du sujet SA58.

		5Aen	5 α -adiol	5 β -adiol	A	DHEA	EpiA	E	Et	pgdiol	T
t \leq 0	\bar{x} (ng/mL)	1254,3	18,8	17,5	2714,9	3037,1	573,0	14,3	641,1	50,8	9,8
	σ (ng/mL)	506,5	7,9	7,3	544,3	841,6	164,4	3,4	167,2	5,1	3,0
	C_v (%)	40,4	42,1	42,0	20,1	27,7	28,7	23,7	26,1	8,1	30,9
t > 0	\bar{x} (ng/mL)	598,6	9,7	12,3	1549,9	2394,8	327,4	11,2	514,2	74,4	5,8
	σ (ng/mL)	232,9	2,7	7,1	808,3	1172,8	153,8	4,3	173,5	31,8	3,2
	C_v (%)	38,9	28,4	57,8	52,2	49,0	47,0	38,4	33,8	42,8	54,7
Écart des moyennes (%)		-52,3	-48,6	-29,5	-42,9	-21,1	-42,9	-21,7	-19,8	46,6	-41,0

Tableau 4.72 : Concentrations moyennes, écart-types et coefficients de variation avant et après la prise de prégénolone, et écarts des moyennes des métabolites libres et glucuroconjugés du sujet SA560.

		5Aen	5 α -adiol	5 β -adiol	A	DHEA	EpiA	E	Et	pgdiol	T
t \leq 0	\bar{x} (ng/mL)	7,7	70,9	91,2	3434,8	41,1	1,5	20,8	1772,4	368,7	21,3
	σ (ng/mL)	1,2	4,6	8,1	361,7	7,7	0,3	1,8	122,6	42,1	3,0
	C_v (%)	15,1	6,5	8,9	10,5	18,9	20,9	8,7	6,9	11,4	14,2
t > 0	\bar{x} (ng/mL)	6,5	62,0	88,9	3115,0	37,6	1,3	21,1	1741,1	802,0	22,0
	σ (ng/mL)	2,6	15,2	15,1	962,1	14,0	0,4	5,2	669,3	329,5	4,7
	C_v (%)	39,7	24,6	17,0	30,9	37,2	31,7	24,8	38,4	41,1	21,5
Écart des moyennes (%)		-16,4	-12,6	-2,5	-9,3	-8,5	-17,9	1,6	-1,8	117,5	3,7

149

Tableau 4.73 : Concentrations moyennes, écart-types et coefficients de variation avant et après la prise de prégénolone, et écarts des moyennes des métabolites sulfoconjugés du sujet SA560.

		5Aen	5 α -adiol	5 β -adiol	A	DHEA	EpiA	E	Et	pgdiol	T
t \leq 0	\bar{x} (ng/mL)	507,8	10,0	8,1	1014,0	2106,0	295,4	9,0	82,6	19,5	5,4
	σ (ng/mL)	42,4	0,8	0,5	188,2	549,9	61,8	0,4	4,2	1,2	0,3
	C_v (%)	8,3	7,6	6,7	18,6	26,1	20,9	4,4	5,1	5,9	6,5
t > 0	\bar{x} (ng/mL)	576,8	9,5	8,5	1076,2	2982,2	313,5	9,3	84,5	27,9	6,4
	σ (ng/mL)	140,6	2,0	0,8	264,2	854,2	82,1	1,8	13,2	4,4	0,6
	C_v (%)	24,4	21,0	9,3	24,6	28,6	26,2	19,5	15,6	15,9	9,0
Écart des moyennes (%)		13,6	-5,6	4,9	6,1	41,6	6,1	3,4	2,3	43,2	18,2

Tableau 4.74 : Concentrations et écarts des moyennes avant la prise de prégénolone des métabolites libres et glucuroconjugués du sujet SA57.

Échantillon	Temps (h)	5Aen		5 α -adiol		5 β -adiol		A		DHEA	
		Concentration (ng/mL)	Écart (%)								
Moyenne (t \leq 0)	-	21,2	-	25,1	-	110,7	-	2121,7	-	24,3	-
SA57-3	1,5	26,6	25,7	20,2	-19,5	111,2	0,4	-	-	7,4	-69,7
SA57-4	3,3	25,5	20,3	24,9	-0,8	167,0	50,9	-	-	12,5	-48,6
SA57-5	7,2	13,4	-36,7	16,2	-35,1	119,2	7,7	185,5	-91,3	15,9	-34,5
SA57-6	8,8	-	-	19,2	-23,5	99,0	-10,5	-	-	4,9	-79,8
SA57-7	10,8	-	-	20,1	-19,9	115,9	4,7	-	-	4,3	-82,5
SA57-8	12,5	14,1	-33,3	38,4	53,3	288,6	160,7	2715,9	28,0	31,8	30,7
SA57-9	22,5	14,3	-32,4	40,7	62,3	265,4	139,7	4003,5	88,7	50,0	105,5
SA57-10	27,5	12,9	-39,0	24,4	-2,8	209,7	89,5	2042,1	-3,8	40,0	64,5
SA57-11	34,0	9,0	-57,5	17,4	-30,6	161,3	45,7	1142,8	-46,1	13,7	-43,6
SA57-12	47,0	10,1	-52,5	24,2	-3,3	208,3	88,1	2353,7	10,9	25,5	4,8
SA57-13	51,3	11,3	-46,5	19,4	-22,4	195,2	76,3	2117,8	-0,2	27,9	14,7
SA57-14	55,3	12,3	-42,0	14,4	-42,4	87,5	-20,9	537,7	-74,7	8,9	-63,4
SA57-15	60,5	10,6	-49,9	15,4	-38,4	100,6	-9,1	1217,5	-42,6	12,1	-50,2
SA57-16	70,8	10,5	-50,2	25,5	1,9	206,9	86,9	2336,7	10,1	31,4	29,1

Tableau 4.74 (suite) : Concentrations et écarts des moyennes avant la prise de prégénolone des métabolites libres et glucuroconjugés du sujet SA57.

Échantillon	Temps (h)	EpiA		E		Et		pgdiol		T	
		Concentration (ng/mL)	Écart (%)								
Moyenne (t ≤ 0)	-	29,0	-	43,9	-	3010,8	-	6211,8	-	41,6	-
SA57-3	1,5	36,0	24,2	58,1	32,4	343,8	-88,6	6077,9	-2,2	58,5	40,9
SA57-4	3,3	32,2	11,2	50,6	15,3	1517,1	-49,6	8233,0	32,5	50,9	22,4
SA57-5	7,2	18,4	-36,5	27,6	-37,0	1293,9	-57,0	5217,0	-16,0	27,6	-33,7
SA57-6	8,8	36,4	25,5	56,8	29,6	-	-	5678,2	-8,6	58,0	39,6
SA57-7	10,8	33,0	13,7	50,6	15,3	96,2	-96,8	7028,1	13,1	50,2	20,9
SA57-8	12,5	23,5	-19,1	37,9	-13,5	3628,5	20,5	10378,7	67,1	22,4	-46,0
SA57-9	22,5	18,8	-35,1	29,1	-33,6	4646,5	54,3	10227,4	64,6	19,2	-53,8
SA57-10	27,5	11,9	-58,9	22,6	-48,5	2944,7	-2,2	6361,1	2,4	16,9	-59,4
SA57-11	34,0	12,4	-57,2	17,0	-61,2	1935,3	-35,7	4507,5	-27,4	16,0	-61,4
SA57-12	47,0	11,9	-59,0	20,1	-54,1	3318,0	10,2	5685,5	-8,5	15,8	-62,1
SA57-13	51,3	12,5	-56,7	21,8	-50,3	3242,2	7,7	5473,6	-11,9	17,4	-58,0
SA57-14	55,3	16,6	-42,7	26,7	-39,0	1568,2	-47,9	3787,2	-39,0	26,0	-37,5
SA57-15	60,5	12,6	-56,4	21,4	-51,2	2271,1	-24,6	3848,2	-38,1	20,3	-51,1
SA57-16	70,8	10,6	-63,6	17,8	-59,5	3234,3	7,4	4651,5	-25,1	14,9	-64,1

Tableau 4.75 : Concentrations et écarts des moyennes avant la prise de prégénolone des métabolites sulfoconjugués du sujet SA57.

Échantillon	Temps (h)	5Aen		5 α -adiol		5 β -adiol		A		DHEA	
		Concentration (ng/mL)	Écart (%)								
Moyenne (t \leq 0)	-	238,8	-	12,3	-	10,8	-	812,6	-	2016,7	-
SA57-3	1,5	253,2	6,1	15,2	23,5	9,8	-9,4	-	-	1852,8	-8,1
SA57-4	3,3	367,1	53,7	15,5	25,4	13,2	21,9	-	-	2109,5	4,6
SA57-5	7,2	349,9	46,5	9,5	-22,7	6,9	-36,0	44,8	-94,5	2071,7	2,7
SA57-6	8,8	344,1	44,1	15,3	23,8	7,0	-35,0	-	-	2313,5	14,7
SA57-7	10,8	273,7	14,6	13,9	12,6	6,5	-40,1	-	-	1414,4	-29,9
SA57-8	12,5	686,3	187,4	12,4	0,7	17,5	61,4	1573,5	93,6	2081,4	3,2
SA57-9	22,5	566,6	137,3	10,9	-11,9	17,9	64,9	1873,1	130,5	1939,8	-3,8
SA57-10	27,5	397,3	66,4	9,4	-23,6	15,6	43,7	1837,7	126,1	2165,4	7,4
SA57-11	34,0	164,8	-31,0	5,7	-54,1	8,1	-25,0	303,1	-62,7	715,6	-64,5
SA57-12	47,0	260,4	9,1	6,9	-44,1	17,6	62,3	998,1	22,8	891,7	-55,8
SA57-13	51,3	308,6	29,3	7,8	-36,5	18,3	68,6	1100,2	35,4	1473,8	-26,9
SA57-14	55,3	142,6	-40,3	6,7	-45,4	9,6	-11,9	-	-	540,5	-73,2
SA57-15	60,5	184,4	-22,8	6,6	-46,2	10,8	-0,3	121,5	-85,0	628,5	-68,8
SA57-16	70,8	275,0	15,2	6,7	-45,3	20,6	89,7	1032,8	27,1	836,4	-58,5

Tableau 4.75 (suite) : Concentrations et écarts des moyennes avant la prise de prégénolone des métabolites sulfoconjugués du sujet SA57.

Échantillon	Temps (h)	EpiA		E		Et		pgdiol		T	
		Concentration (ng/mL)	Écart (%)								
Moyenne (t ≤ 0)	-	293,1	-	5,9	-	423,7	-	279,8	-	0,5	-
SA57-3	1,5	229,5	-21,7	-	-	465,9	10,0	309,1	10,5	0,4	-9,8
SA57-4	3,3	348,0	18,7	-	-	529,3	24,9	357,5	27,8	-	-
SA57-5	7,2	284,1	-3,1	5,5	-7,4	316,2	-25,4	192,5	-31,2	0,4	-7,5
SA57-6	8,8	199,5	-31,9	-	-	277,5	-34,5	313,4	12,0	-	-
SA57-7	10,8	168,3	-42,6	-	-	296,3	-30,1	271,1	-3,1	-	-
SA57-8	12,5	485,3	65,6	5,3	-10,9	760,8	79,6	384,9	37,6	0,8	63,3
SA57-9	22,5	511,4	74,5	6,3	6,3	822,6	94,2	348,0	24,4	0,7	41,3
SA57-10	27,5	493,0	68,2	4,5	-22,9	633,7	49,6	1291,1	361,4	0,5	11,2
SA57-11	34,0	154,4	-47,3	3,4	-42,4	326,8	-22,9	144,7	-48,3	0,3	-47,3
SA57-12	47,0	241,2	-17,7	4,8	-18,9	736,8	73,9	426,3	52,3	0,3	-35,5
SA57-13	51,3	322,1	9,9	4,6	-21,5	781,6	84,5	431,8	54,3	0,5	4,7
SA57-14	55,3	102,1	-65,1	5,1	-14,1	412,0	-2,8	169,8	-39,3	-	-
SA57-15	60,5	138,1	-52,9	4,0	-31,9	444,5	4,9	111,3	-60,2	-	-
SA57-16	70,8	237,1	-19,1	5,0	-16,0	856,3	102,1	431,5	54,2	0,4	-12,7

Tableau 4.76 : Ratios de concentrations des métabolites du sujet SA57.

Échantillons	Temps (h)	$\frac{5\alpha - \text{adiol} - G}{E - G}$	$\frac{5\alpha - \text{adiol} - G}{5\beta - \text{adiol} - G}$	$\frac{A - G}{Et - G}$	$\frac{T - G}{E - G}$	$\frac{5\beta - \text{adiol} - G}{E - G}$	$\frac{A - S}{Et - S}$	$\frac{T - S}{E - S}$	$\frac{7\beta\text{OH} - \text{DHEA} - S}{16\alpha\text{OH} - A - S}$
Moyenne (t ≤ 0)	-	3,00	0,19	1,01	0,54	3,03	4,33	0,39	0,50
SA57-3	1,5	2,40	0,12	0,79	0,60	1,91	4,41	0,45	0,63
SA57-4	3,3	3,20	0,12	0,79	0,67	3,30	4,93	0,73	0,66
SA57-5	7,2	3,57	0,11	0,87	0,69	4,32	6,16	0,50	0,76
SA57-6	8,8	2,76	0,12	0,96	0,57	1,74	6,56	-	0,25
SA57-7	10,8	2,58	0,13	0,93	0,57	2,29	5,46	-	0,36
SA57-8	12,5	2,00	0,13	0,98	0,55	7,61	3,75	0,45	0,35
SA57-9	22,5	2,42	0,15	1,04	0,69	9,11	3,41	0,35	0,46
SA57-10	27,5	2,48	0,11	0,92	0,62	9,29	4,62	0,39	0,32
SA57-11	34,0	3,76	0,10	0,90	0,76	9,48	4,05	0,40	0,75
SA57-12	47,0	2,70	0,11	0,91	0,70	10,34	2,50	0,32	0,45
SA57-13	51,3	2,39	0,10	0,88	0,64	8,95	2,74	0,37	0,68
SA57-14	55,3	2,73	0,13	0,90	0,69	3,27	2,87	0,38	0,88
SA57-15	60,5	2,79	0,14	0,87	0,78	4,70	3,08	-	0,46
SA57-16	70,8	3,28	0,12	0,92	0,78	11,65	2,08	0,33	0,84
Moyenne (t > 0)	-	2,79	0,12	0,90	0,67	6,28	4,04	0,42	0,56
Écart des moyennes (%)	-	-7,2	-37,5	-10,3	22,3	107,6	-6,5	10,2	11,4

Tableau 4.77 : Concentrations et écarts des moyennes avant la prise de prégénolone des métabolites libres et glucuroconjugués du sujet SA58.

Échantillon	Temps (h)	5Aen		5 α -adiol		5 β -adiol		A		DHEA	
		Concentration (ng/mL)	Écart (%)								
Moyenne (t \leq 0)	-	17,7	-	74,1	-	113,8	-	2849,7	-	41,8	-
SA58-6	1,8	13,8	-22,1	38,0	-48,7	62,5	-45,1	3198,5	12,2	30,9	-26,1
SA58-7	2,3	25,3	42,7	21,4	-71,1	36,2	-68,2	-	-	1,4	-96,7
SA58-8	3,8	13,8	-22,0	26,9	-63,7	44,0	-61,3	1871,7	-34,3	17,1	-59,0
SA58-9	6,0	10,6	-40,3	23,0	-69,0	37,8	-66,8	1797,7	-36,9	16,1	-61,5
SA58-10	7,9	10,6	-40,4	26,7	-64,0	39,2	-65,6	2138,9	-24,9	17,5	-58,2
SA58-11	12,8	9,6	-45,7	26,3	-64,6	38,4	-66,3	2115,8	-25,8	13,2	-68,4
SA58-12	14,3	12,1	-31,6	29,9	-59,6	47,3	-58,4	2230,0	-21,7	19,1	-54,4
SA58-13	19,8	11,2	-36,6	36,3	-51,1	54,5	-52,1	2269,9	-20,3	17,4	-58,3
SA58-14	23,3	15,5	-12,7	52,8	-28,7	82,7	-27,3	3410,6	19,7	46,2	10,6
SA58-15	25,3	12,5	-29,3	26,3	-64,5	45,4	-60,1	2078,8	-27,1	22,9	-45,2
SA58-16	26,6	13,8	-21,9	28,1	-62,2	46,7	-59,0	2101,9	-26,2	19,8	-52,6
SA58-17	27,6	13,5	-23,8	25,9	-65,1	42,7	-62,5	1763,7	-38,1	17,3	-58,5
SA58-18	31,5	11,0	-38,1	24,4	-67,0	35,8	-68,6	1998,5	-29,9	20,0	-52,0
SA58-19	33,9	11,8	-33,6	30,4	-59,0	48,6	-57,3	2170,5	-23,8	30,5	-27,0
SA58-20	34,5	21,5	21,3	22,3	-69,9	36,5	-67,9	-	-	9,1	-78,1
SA58-21	35,1	17,3	-2,4	23,9	-67,8	40,8	-64,2	445,2	-84,4	11,0	-73,6
SA58-22	36,3	11,0	-37,8	22,5	-69,6	37,9	-66,7	1516,3	-46,8	10,6	-74,7
SA58-23	37,6	10,9	-38,5	17,8	-76,0	28,5	-74,9	570,8	-80,0	5,4	-87,0
SA58-24	42,3	9,5	-46,4	72,1	-2,7	95,5	-16,1	2046,9	-28,2	31,8	-23,8
SA58-25	45,6	15,2	-14,0	70,5	-4,9	109,8	-3,5	3017,4	5,9	64,1	53,3
SA58-26	48,4	1,2	-93,1	34,1	-54,0	77,7	-31,8	1760,0	-38,2	24,1	-42,3
SA58-28	72,6	-	-	16,9	-77,2	60,4	-46,9	1252,3	-56,1	12,1	-70,9

Tableau 4.77 (suite) : Concentrations et écarts des moyennes avant la prise de prégénolone des métabolites libres et glucuroconjugés du sujet SA58.

Échantillon	Temps (h)	EpiA		E		Et		pgdiol		T	
		Concentration (ng/mL)	Écart (%)								
Moyenne (t ≤ 0)	-	10,2	-	37,7	-	2325,4	-	375,7	-	44,5	-
SA58-6	1,8	11,8	15,1	31,4	-16,6	2751,4	18,3	419,1	11,5	29,5	-33,6
SA58-7	2,3	34,0	231,8	57,8	53,3	-	-	204,7	-45,5	60,8	36,7
SA58-8	3,8	13,1	27,7	33,0	-12,4	1465,6	-37,0	299,8	-20,2	31,7	-28,7
SA58-9	6,0	10,4	1,8	32,4	-14,0	1271,5	-45,3	678,2	80,5	31,4	-29,5
SA58-10	7,9	8,6	-15,8	33,2	-11,8	1533,3	-34,1	1225,4	226,1	29,8	-33,0
SA58-11	12,8	8,2	-19,8	32,3	-14,2	1526,9	-34,3	1288,0	242,8	31,2	-29,8
SA58-12	14,3	9,2	-10,6	37,0	-1,7	1753,1	-24,6	1484,0	295,0	31,9	-28,2
SA58-13	19,8	7,7	-24,4	42,7	13,4	2199,5	-5,4	1938,4	415,9	35,4	-20,5
SA58-14	23,3	9,6	-6,2	60,0	59,2	3177,5	36,6	2761,6	635,0	48,0	8,0
SA58-15	25,3	12,4	20,9	31,8	-15,5	1893,2	-18,6	1670,3	344,6	29,0	-34,9
SA58-16	26,6	13,9	35,3	38,7	2,9	1586,6	-31,8	1532,6	307,9	34,6	-22,1
SA58-17	27,6	14,9	45,6	41,5	10,0	1269,0	-45,4	1321,5	251,7	38,2	-14,0
SA58-18	31,5	9,1	-10,8	29,9	-20,5	1386,8	-40,4	1232,0	227,9	28,1	-36,9
SA58-19	33,9	8,8	-13,9	33,0	-12,5	1876,5	-19,3	1586,7	322,3	30,5	-31,3
SA58-20	34,5	25,5	149,0	51,3	36,2	-	-	1070,2	184,8	53,3	20,0
SA58-21	35,1	20,6	100,8	44,6	18,5	330,6	-85,8	1182,2	214,6	47,4	6,6
SA58-22	36,3	11,0	7,1	32,9	-12,6	1072,6	-53,9	1113,7	196,4	32,6	-26,8
SA58-23	37,6	12,2	19,1	28,9	-23,3	414,4	-82,2	748,1	99,1	28,7	-35,4
SA58-24	42,3	1,0	-90,3	47,3	25,5	1667,5	-28,3	1651,7	339,6	41,5	-6,7
SA58-25	45,6	1,8	-82,5	63,6	68,9	2438,7	4,9	2154,3	473,4	61,5	38,3
SA58-26	48,4	1,0	-90,7	24,2	-35,8	1436,2	-38,2	1365,6	263,5	20,9	-53,1
SA58-28	72,6	1,0	-89,8	16,1	-57,3	841,4	-63,8	457,1	21,7	16,4	-63,2

Tableau 4.78 : Concentrations et écarts des moyennes avant la prise de prégénolone des métabolites sulfoconjugués du sujet SA58.

Échantillon	Temps (h)	5Aen		5 α -adiol		5 β -adiol		A		DHEA	
		Concentration (ng/mL)	Écart (%)								
Moyenne (t \leq 0)	-	1254,3	-	18,8	-	17,5	-	2714,9	-	3037,1	-
SA58-6	1,8	825,6	-34,2	12,1	-35,7	11,3	-35,2	2162,0	-20,4	3062,5	0,8
SA58-7	2,3	232,6	-81,5	13,1	-30,2	3,9	-77,8	-	-	1721,7	-43,3
SA58-8	3,8	608,8	-51,5	10,0	-47,0	8,5	-51,4	1511,3	-44,3	2610,8	-14,0
SA58-9	6,0	660,0	-47,4	8,9	-52,9	7,0	-59,8	1321,8	-51,3	2342,1	-22,9
SA58-10	7,9	716,9	-42,8	8,9	-52,6	7,6	-56,6	1423,4	-47,6	2029,9	-33,2
SA58-11	12,8	366,2	-70,8	6,3	-66,7	6,7	-61,8	471,1	-82,6	700,6	-76,9
SA58-12	14,3	494,4	-60,6	8,0	-57,4	8,2	-53,0	1177,8	-56,6	1175,7	-61,3
SA58-13	19,8	451,3	-64,0	7,7	-58,9	10,4	-40,7	943,2	-65,3	754,5	-75,2
SA58-14	23,3	1040,9	-17,0	14,3	-23,8	20,4	16,6	2940,3	8,3	3016,4	-0,7
SA58-15	25,3	672,1	-46,4	11,0	-41,2	10,4	-40,3	1818,0	-33,0	3159,3	4,0
SA58-16	26,6	721,2	-42,5	12,0	-35,9	11,3	-35,4	2104,8	-22,5	3519,0	15,9
SA58-17	27,6	607,2	-51,6	10,9	-42,0	9,9	-43,2	1511,9	-44,3	2978,4	-1,9
SA58-18	31,5	622,8	-50,3	8,7	-53,4	10,2	-41,8	1630,6	-39,9	2135,9	-29,7
SA58-19	33,9	632,8	-49,5	9,5	-49,4	11,9	-32,0	1920,6	-29,3	1995,4	-34,3
SA58-20	34,5	323,7	-74,2	12,1	-35,4	6,8	-61,1	-	-	1848,3	-39,1
SA58-21	35,1	397,0	-68,3	11,3	-39,9	7,7	-55,8	90,4	-96,7	1936,2	-36,2
SA58-22	36,3	403,2	-67,9	7,7	-58,9	7,8	-55,6	1068,9	-60,6	1525,5	-49,8
SA58-23	37,6	293,1	-76,6	6,8	-63,9	6,0	-65,8	340,9	-87,4	1154,9	-62,0
SA58-24	42,3	905,4	-27,8	9,7	-48,4	21,4	22,5	2059,6	-24,1	3031,0	-0,2
SA58-25	45,6	1138,0	-9,3	14,7	-21,6	31,7	81,8	3525,8	29,9	5415,1	78,3
SA58-26	48,4	721,9	-42,4	8,8	-53,1	24,6	40,8	2085,0	-23,2	4735,8	55,9
SA58-28	72,6	428,5	-65,8	4,7	-74,9	21,8	25,0	1266,4	-53,4	2941,2	-3,2

Tableau 4.78 (suite) : Concentrations et écarts des moyennes avant la prise de prégénolone des métabolites sulfoconjugués du sujet SA58.

Échantillon	Temps (h)	EpiA		E		Et		pgdiol		T	
		Concentration (ng/mL)	Écart (%)								
Moyenne (t ≤ 0)	-	573,0	-	14,3	-	641,1	-	50,8	-	9,8	-
SA58-6	1,8	524,5	-8,5	9,3	-35,0	616,5	-3,8	58,6	15,5	4,4	-55,5
SA58-7	2,3	104,2	-81,8	10,9	-23,6	219,3	-65,8	159,3	213,8	1,4	-85,2
SA58-8	3,8	391,3	-31,7	9,5	-33,5	464,5	-27,5	63,8	25,8	4,2	-56,6
SA58-9	6,0	342,8	-40,2	9,9	-30,5	407,3	-36,5	55,1	8,6	5,8	-40,3
SA58-10	7,9	323,0	-43,6	11,5	-19,2	444,1	-30,7	49,6	-2,3	6,2	-36,3
SA58-11	12,8	120,0	-79,0	10,4	-26,8	434,1	-32,3	48,1	-5,3	3,0	-69,6
SA58-12	14,3	221,0	-61,4	12,1	-15,0	526,3	-17,9	58,0	14,2	4,5	-53,9
SA58-13	19,8	173,1	-69,8	13,1	-8,1	615,3	-4,0	54,3	6,9	3,6	-63,5
SA58-14	23,3	603,9	5,4	22,1	54,6	1091,9	70,3	89,3	75,9	9,0	-8,2
SA58-15	25,3	436,9	-23,8	8,5	-40,6	614,0	-4,2	90,5	78,2	3,3	-66,1
SA58-16	26,6	487,0	-15,0	9,4	-34,4	644,1	0,5	104,6	106,0	4,4	-54,7
SA58-17	27,6	387,3	-32,4	12,2	-14,6	547,3	-14,6	99,5	96,0	5,0	-48,8
SA58-18	31,5	346,7	-39,5	10,0	-30,0	530,1	-17,3	72,8	43,4	5,1	-48,2
SA58-19	33,9	365,1	-36,3	11,4	-20,2	599,7	-6,5	73,0	43,7	5,4	-44,5
SA58-20	34,5	179,7	-68,6	12,4	-13,4	373,3	-41,8	139,4	174,6	3,6	-63,1
SA58-21	35,1	210,4	-63,3	12,2	-14,4	434,1	-32,3	120,5	137,3	4,3	-56,4
SA58-22	36,3	222,1	-61,2	10,0	-29,8	453,1	-29,3	71,0	39,8	4,3	-56,4
SA58-23	37,6	140,9	-75,4	8,1	-43,5	302,1	-52,9	70,7	39,2	2,6	-73,5
SA58-24	42,3	407,5	-28,9	13,1	-8,3	466,9	-27,2	46,0	-9,5	10,3	5,1
SA58-25	45,6	658,6	14,9	23,6	65,2	748,6	16,8	55,8	9,8	14,6	49,5
SA58-26	48,4	427,5	-25,4	7,4	-48,3	501,7	-21,7	50,9	0,3	10,4	5,8
SA58-28	72,6	265,3	-53,7	4,7	-67,0	395,1	-38,4	44,1	-13,1	10,5	6,8

Tableau 4.79 : Ratios de concentrations des métabolites du sujet SA58.

Échantillons	Temps (h)	$\frac{5\alpha - \text{adiol} - G}{E - G}$	$\frac{5\alpha - \text{adiol} - G}{5\beta - \text{adiol} - G}$	$\frac{A - G}{Et - G}$	$\frac{T - G}{E - G}$	$\frac{5\beta - \text{adiol} - G}{E - G}$	$\frac{A - S}{Et - S}$	$\frac{T - S}{E - S}$	$\frac{7\beta\text{OH} - \text{DHEA} - S}{16\alpha\text{OH} - A - S}$
Moyenne (t ≤ 0)	-	2,99	0,65	1,49	1,38	2,84	6,57	0,86	0,86
SA58-6	1,8	2,69	0,59	1,43	1,03	1,99	6,00	0,75	2,32
SA58-7	2,3	2,71	0,56	1,70	1,05	0,63	7,48	0,79	0,34
SA58-8	3,8	2,13	0,60	1,57	1,05	1,33	6,86	0,75	1,07
SA58-9	6,0	1,69	0,59	1,67	1,11	1,17	6,55	0,85	0,42
SA58-10	7,9	1,68	0,67	1,65	1,05	1,18	5,66	0,72	0,34
SA58-11	12,8	1,68	0,67	1,64	1,15	1,19	3,23	0,50	0,30
SA58-12	14,3	1,67	0,62	1,54	1,00	1,28	4,37	0,58	0,27
SA58-13	19,8	1,60	0,65	1,28	0,99	1,28	2,95	0,48	0,26
SA58-14	23,3	1,60	0,63	1,31	0,98	1,38	3,78	0,57	0,61
SA58-15	25,3	2,10	0,56	1,40	0,94	1,42	5,53	0,71	2,48
SA58-16	26,6	1,82	0,59	1,60	0,94	1,21	6,08	0,79	1,65
SA58-17	27,6	1,66	0,60	1,65	0,99	1,03	6,21	0,67	0,99
SA58-18	31,5	1,81	0,68	1,69	1,07	1,19	5,31	0,72	0,63
SA58-19	33,9	1,85	0,62	1,43	1,08	1,47	5,12	0,69	0,35
SA58-20	34,5	1,92	0,60	1,65	1,16	0,71	6,44	0,72	0,69
SA58-21	35,1	1,98	0,56	1,66	1,26	0,91	5,90	0,71	0,53
SA58-22	36,3	1,68	0,58	1,67	1,14	1,15	5,38	0,68	0,52
SA58-23	37,6	1,89	0,61	1,66	1,11	0,99	6,02	0,63	0,83
SA58-24	42,3	1,89	0,77	1,34	1,01	2,02	4,92	0,63	0,57
SA58-25	45,6	1,49	0,66	1,37	1,10	1,73	4,96	0,55	0,93
SA58-26	48,4	1,92	0,59	1,28	0,96	3,21	5,25	0,72	4,23
SA58-28	72,6	1,73	0,60	1,43	1,06	3,75	5,27	0,81	1,34
Moyenne (t > 0)	-	1,87	0,62	1,53	1,06	1,46	5,42	0,68	0,98
Écart des moyennes (%)	-	-37,5	-5,5	2,4	-23,3	-48,4	-17,5	-20,5	14,9

Tableau 4.80 : Concentrations et écarts des moyennes avant la prise de prégénolone des métabolites libres et glucuroconjugués du sujet SA60.

Échantillon	Temps (h)	5Aen		5 α -adiol		5 β -adiol		A		DHEA	
		Concentration (ng/mL)	Écart (%)								
Moyenne (t \leq 0)	-	7,7	-	70,9	-	91,2	-	3434,8	-	41,1	-
SA60-5	1,5	10,5	36,0	87,2	23,0	120,4	32,0	6094,7	77,4	76,0	84,8
SA60-6	3,1	7,1	-7,8	82,8	16,7	103,5	13,6	4189,1	22,0	41,5	0,9
SA60-7	4,3	8,1	4,7	59,4	-16,3	92,5	1,5	2955,9	-13,9	43,2	5,0
SA60-8	5,4	5,0	-34,7	64,2	-9,5	97,1	6,6	3573,7	4,0	34,7	-15,7
SA60-9	8,4	5,1	-33,4	64,2	-9,4	92,1	1,0	3059,2	-10,9	27,9	-32,1
SA60-10	10,5	6,3	-18,7	63,1	-11,0	96,9	6,3	2861,1	-16,7	37,3	-9,3
SA60-11	13,1	3,3	-57,1	49,2	-30,7	70,9	-22,2	2057,3	-40,1	19,4	-52,7
SA60-12	15,8	2,1	-72,6	40,4	-43,0	71,2	-21,9	1783,0	-48,1	18,2	-55,6
SA60-13	23,8	4,7	-39,2	42,0	-40,8	73,2	-19,7	2071,5	-39,7	27,9	-32,0
SA60-14	27,2	5,4	-30,7	52,9	-25,5	79,7	-12,5	2941,0	-14,4	36,0	-12,5
SA60-15	28,4	5,6	-27,9	62,3	-12,2	90,0	-1,3	2983,5	-13,1	34,7	-15,6
SA60-16	31,3	7,1	-8,6	62,8	-11,5	90,3	-0,9	3087,5	-10,1	45,5	10,7
SA60-17	33,8	5,4	-29,5	54,0	-23,8	80,4	-11,8	2772,8	-19,3	32,7	-20,5
SA60-18	35,7	3,5	-54,2	49,2	-30,7	81,3	-10,9	2356,9	-31,4	21,9	-46,7
SA60-19	37,4	2,8	-63,8	45,2	-36,3	75,6	-17,1	2030,7	-40,9	18,6	-54,8
SA60-20	40,8	4,5	-41,4	43,2	-39,1	72,9	-20,1	2090,8	-39,1	23,0	-44,1
SA60-21	49,0	10,3	33,3	90,5	27,6	100,7	10,5	3999,8	16,4	57,2	39,1
SA60-22	52,3	11,9	54,2	84,0	18,4	118,8	30,3	4222,3	22,9	54,4	32,4
SA60-23	54,8	8,0	3,8	73,8	4,0	107,5	18,0	3393,5	-1,2	46,6	13,2
SA60-24	57,2	9,0	16,1	66,5	-6,2	86,0	-5,7	3720,5	8,3	51,4	24,9
SA60-25	58,4	9,0	16,5	79,9	12,6	99,1	8,7	3771,4	9,8	42,8	4,1
SA60-26	63,7	6,2	-19,0	45,9	-35,3	65,3	-28,3	2904,9	-15,4	38,5	-6,4
SA60-27	71,7	7,5	-3,1	63,1	-11,1	79,2	-13,1	2724,2	-20,7	36,3	-11,8

Tableau 4.80 (suite) : Concentrations et écarts des moyennes avant la prise de prégénolone des métabolites libres et glucuroconjugés du sujet SA60.

Échantillon	Temps (h)	EpiA		E		Et		pgdiol		T	
		Concentration (ng/mL)	Écart (%)								
Moyenne (t ≤ 0)	-	1,5	-	20,8	-	1772,4	-	368,7	-	21,3	-
SA60-5	1,5	2,3	48,8	27,0	30,2	3985,0	124,8	643,4	74,5	30,1	41,4
SA60-6	3,1	1,6	4,0	25,2	21,4	2537,2	43,2	477,2	29,4	28,6	34,5
SA60-7	4,3	1,2	-20,9	26,0	25,4	1664,6	-6,1	490,4	33,0	22,6	6,5
SA60-8	5,4	1,3	-18,7	24,9	20,0	2189,1	23,5	617,1	67,4	27,9	31,1
SA60-9	8,4	0,9	-43,2	25,7	23,9	1543,7	-12,9	880,8	138,9	25,7	20,9
SA60-10	10,5	1,1	-31,6	23,8	14,6	1481,8	-16,4	1823,7	394,6	23,9	12,4
SA60-11	13,1	0,8	-49,3	14,7	-29,1	959,9	-45,8	1041,7	182,5	19,9	-6,3
SA60-12	15,8	0,8	-48,5	12,8	-38,5	866,2	-51,1	1061,2	187,8	16,2	-23,7
SA60-13	23,8	1,0	-32,0	20,6	-0,8	1214,6	-31,5	1083,2	193,8	16,9	-20,7
SA60-14	27,2	1,2	-21,6	21,7	4,6	1650,8	-6,9	1305,1	254,0	19,8	-6,7
SA60-15	28,4	1,2	-22,2	20,1	-3,3	1700,0	-4,1	1125,4	205,2	21,5	1,2
SA60-16	31,3	1,0	-32,9	21,3	2,4	1513,5	-14,6	1045,9	183,7	24,6	15,8
SA60-17	33,8	0,9	-44,0	17,0	-18,2	1481,2	-16,4	783,2	112,4	20,1	-5,3
SA60-18	35,7	0,9	-40,4	15,1	-27,3	1259,5	-28,9	721,5	95,7	17,7	-16,8
SA60-19	37,4	0,9	-39,6	15,3	-26,2	1075,6	-39,3	644,8	74,9	17,0	-20,0
SA60-20	40,8	1,1	-30,6	15,7	-24,4	1105,2	-37,6	576,1	56,3	16,0	-24,7
SA60-21	49,0	1,8	14,0	32,0	54,1	2388,9	34,8	635,5	72,4	26,6	25,1
SA60-22	52,3	2,1	35,4	30,2	45,5	2251,1	27,0	737,8	100,1	28,1	32,0
SA60-23	54,8	1,4	-8,6	22,6	8,9	2018,5	13,9	586,1	58,9	24,6	15,7
SA60-24	57,2	1,5	0,4	19,8	-4,8	1818,5	2,6	553,0	50,0	24,1	13,3
SA60-25	58,4	1,4	-10,2	20,1	-3,3	2156,5	21,7	661,6	79,4	24,7	16,2
SA60-26	63,7	1,2	-25,1	14,1	-31,9	1467,1	-17,2	484,8	31,5	13,5	-36,6
SA60-27	71,7	1,6	5,5	19,7	-5,2	1716,0	-3,2	466,1	26,4	16,7	-21,3

Tableau 4.81 : Concentrations et écarts des moyennes avant la prise de prégénolone des métabolites sulfoconjugués du sujet SA60.

Échantillon	Temps (h)	5Aen		5 α -adiol		5 β -adiol		A		DHEA	
		Concentration (ng/mL)	Écart (%)								
Moyenne (t \leq 0)	-	507,8	-	10,0	-	8,1	-	1014,0	-	2106,0	-
SA60-5	1,5	860,3	69,4	14,3	42,3	10,3	27,5	1600,9	57,9	4479,8	112,7
SA60-6	3,1	849,0	67,2	11,0	10,1	10,0	23,0	1492,1	47,2	4481,6	112,8
SA60-7	4,3	739,6	45,7	11,1	10,9	9,4	15,5	1406,3	38,7	3970,3	88,5
SA60-8	5,4	428,4	-15,6	12,0	19,8	9,3	14,8	1235,6	21,9	1758,1	-16,5
SA60-9	8,4	574,8	13,2	9,5	-4,9	8,5	5,4	1070,0	5,5	2612,1	24,0
SA60-10	10,5	575,2	13,3	8,8	-12,2	7,6	-5,7	1152,8	13,7	2989,4	41,9
SA60-11	13,1	585,5	15,3	9,4	-6,7	7,7	-5,2	1062,4	4,8	2963,2	40,7
SA60-12	15,8	502,6	-1,0	6,6	-34,5	7,1	-12,4	829,4	-18,2	2586,3	22,8
SA60-13	23,8	528,1	4,0	8,7	-13,1	8,2	1,8	867,7	-14,4	2512,6	19,3
SA60-14	27,2	481,6	-5,2	7,2	-28,6	8,4	3,5	939,9	-7,3	3124,2	48,3
SA60-15	28,4	447,8	-11,8	8,2	-18,6	8,2	1,6	1043,7	2,9	2423,7	15,1
SA60-16	31,3	611,7	20,5	9,7	-3,3	8,6	5,7	1187,2	17,1	3767,5	78,9
SA60-17	33,8	529,3	4,2	8,2	-18,2	7,7	-4,8	930,4	-8,2	2907,6	38,1
SA60-18	35,7	552,4	8,8	9,6	-3,9	8,5	5,3	1032,7	1,8	2871,2	36,3
SA60-19	37,4	414,0	-18,5	7,3	-27,0	8,5	4,8	709,2	-30,1	1615,3	-23,3
SA60-20	40,8	413,9	-18,5	7,8	-22,3	8,8	8,1	635,9	-37,3	1616,3	-23,3
SA60-21	49,0	713,0	40,4	11,9	18,3	8,9	9,8	1092,5	7,7	3334,7	58,3
SA60-22	52,3	791,3	55,8	11,8	17,8	9,4	15,4	1461,8	44,2	4613,0	119,0
SA60-23	54,8	587,6	15,7	10,7	6,8	8,9	9,3	1288,1	27,0	3235,6	53,6
SA60-24	57,2	635,2	25,1	9,2	-8,5	7,9	-2,0	1017,6	0,4	3093,2	46,9
SA60-25	58,4	581,7	14,6	10,4	3,6	8,1	0,0	1117,1	10,2	2734,9	29,9
SA60-26	63,7	556,0	9,5	8,2	-17,8	7,9	-2,6	1010,0	-0,4	2888,0	37,1
SA60-27	71,7	307,3	-39,5	6,1	-39,6	7,7	-5,5	570,3	-43,8	2012,0	-4,5

Tableau 4.81 (suite) : Concentrations et écarts des moyennes avant la prise de prégénolone des métabolites sulfoconjugués du sujet SA60.

Échantillon	Temps (h)	EpiA		E		Et		pgdiol		T	
		Concentration (ng/mL)	Écart (%)								
Moyenne (t ≤ 0)	-	295,4	-	9,0	-	82,6	-	19,5	-	5,4	-
SA60-5	1,5	493,1	66,9	12,0	33,2	120,7	46,0	22,1	13,2	7,4	37,3
SA60-6	3,1	468,0	58,5	8,4	-7,3	105,7	27,9	24,2	24,0	7,1	31,4
SA60-7	4,3	434,4	47,1	9,9	9,7	93,8	13,5	24,4	25,1	7,1	32,8
SA60-8	5,4	261,8	-11,4	11,0	21,6	105,5	27,7	24,8	27,0	6,0	11,7
SA60-9	8,4	310,4	5,1	9,8	7,8	84,4	2,1	24,4	25,2	6,3	16,9
SA60-10	10,5	330,0	11,7	10,1	11,9	75,2	-9,0	28,7	47,2	5,8	8,0
SA60-11	13,1	312,4	5,8	8,3	-8,4	71,0	-14,1	30,6	57,2	6,3	17,5
SA60-12	15,8	259,1	-12,3	7,6	-16,1	64,6	-21,9	27,0	38,3	6,2	15,6
SA60-13	23,8	254,2	-13,9	9,3	3,3	76,4	-7,5	33,4	71,4	6,0	12,2
SA60-14	27,2	283,0	-4,2	7,9	-12,2	84,9	2,7	37,3	91,1	6,0	10,9
SA60-15	28,4	267,8	-9,3	9,6	6,4	85,4	3,3	34,3	76,2	5,7	6,8
SA60-16	31,3	347,6	17,7	10,0	10,1	82,8	0,2	36,6	87,7	6,5	21,2
SA60-17	33,8	262,6	-11,1	9,2	1,5	72,6	-12,2	28,3	45,1	6,1	13,9
SA60-18	35,7	265,1	-10,2	7,1	-21,6	78,5	-5,0	31,7	62,5	6,6	22,7
SA60-19	37,4	199,0	-32,6	6,3	-29,9	73,7	-10,8	29,1	49,1	5,8	8,1
SA60-20	40,8	193,3	-34,6	8,3	-8,3	78,5	-5,0	28,6	46,8	6,2	15,9
SA60-21	49,0	325,4	10,2	13,3	46,9	91,6	10,8	26,8	37,5	6,8	26,3
SA60-22	52,3	455,6	54,2	10,5	15,6	98,8	19,6	28,5	46,2	7,6	42,1
SA60-23	54,8	351,9	19,1	11,1	23,1	89,1	7,8	26,9	38,0	6,7	24,4
SA60-24	57,2	316,4	7,1	11,2	23,5	77,5	-6,2	24,7	26,6	6,3	17,9
SA60-25	58,4	307,6	4,1	10,6	16,8	80,3	-2,9	25,4	30,1	6,3	16,5
SA60-26	63,7	293,4	-0,7	7,5	-17,1	78,2	-5,4	23,9	22,5	6,0	12,4
SA60-27	71,7	218,3	-26,1	6,1	-32,9	74,7	-9,6	20,4	4,7	5,2	-3,9

Tableau 4.82 : Ratios de concentrations des métabolites du sujet SA60.

Échantillons	Temps (h)	$\frac{5\alpha - \text{adiol} - G}{E - G}$	$\frac{5\alpha - \text{adiol} - G}{5\beta - \text{adiol} - G}$	$\frac{A - G}{Et - G}$	$\frac{T - G}{E - G}$	$\frac{5\beta - \text{adiol} - G}{E - G}$	$\frac{A - S}{Et - S}$	$\frac{T - S}{E - S}$	$\frac{7\beta\text{OH} - \text{DHEA} - S}{16\alpha\text{OH} - A - S}$
Moyenne (t ≤ 0)	-	4,25	0,90	2,20	1,14	4,40	30,41	0,32	1,31
SA60-5	1,5	3,90	0,80	1,74	1,22	4,45	24,28	0,40	1,87
SA60-6	3,1	4,04	0,93	1,87	1,24	4,11	30,39	0,47	1,15
SA60-7	4,3	3,09	0,81	1,98	0,99	3,55	37,19	0,43	0,84
SA60-8	5,4	3,38	0,80	1,84	1,24	3,90	24,82	0,30	1,32
SA60-9	8,4	3,28	0,85	2,23	1,12	3,58	35,94	0,36	1,31
SA60-10	10,5	3,41	0,76	2,18	1,13	4,07	42,94	0,34	0,63
SA60-11	13,1	4,55	0,90	2,38	1,49	4,82	46,86	0,45	0,69
SA60-12	15,8	4,57	0,77	2,27	1,40	5,57	51,26	0,47	0,73
SA60-13	23,8	2,97	0,79	1,88	0,94	3,55	36,75	0,36	0,84
SA60-14	27,2	3,28	0,86	2,00	1,03	3,67	30,05	0,38	2,42
SA60-15	28,4	3,99	0,83	1,97	1,19	4,48	30,74	0,33	1,24
SA60-16	31,3	3,82	0,84	2,30	1,28	4,25	38,69	0,39	1,03
SA60-17	33,8	4,21	0,84	2,11	1,31	4,73	39,36	0,40	1,02
SA60-18	35,7	4,56	0,80	2,08	1,29	5,39	42,53	0,50	0,84
SA60-19	37,4	4,22	0,84	2,08	1,21	4,93	42,15	0,40	0,64
SA60-20	40,8	4,10	0,87	2,08	1,13	4,64	34,80	0,36	0,71
SA60-21	49,0	3,42	1,01	1,90	0,96	3,15	28,61	0,34	0,98
SA60-22	52,3	3,43	0,78	2,14	1,06	3,93	31,34	0,48	0,97
SA60-23	54,8	4,04	0,78	1,90	1,21	4,76	33,40	0,39	0,90
SA60-24	57,2	4,24	0,92	2,33	1,35	4,35	35,84	0,36	0,67
SA60-25	58,4	4,79	0,89	1,99	1,36	4,94	33,97	0,38	0,73
SA60-26	63,7	4,56	0,97	2,23	1,06	4,62	36,84	0,44	0,72
SA60-27	71,7	4,08	0,97	1,77	0,97	4,02	24,85	0,39	0,71
Moyenne (t > 0)	-	3,91	0,85	2,05	1,18	4,32	35,37	0,40	1,00
Écart des moyennes (%)	-	-8,1	-5,5	-6,6	3,6	-1,6	16,3	23,4	-23,5

Tableau 4.83 : Valeurs $\delta^{13}\text{C}$ (‰) moyennes, les écart-types et les coefficients de variation des métabolites glucuroconjugués des études de prégénolone.

Échantillon	pgdiol			DHEA			T		
	\bar{x}	σ	C_v (%)	\bar{x}	σ	C_v (%)	\bar{x}	σ	C_v (%)
SA57	-21,5	1,1	-5,0	-20,0	1,2	-5,8	-	-	-
SA58	-25,5	3,4	-13,3	-20,8	0,7	-3,2	-20,5	0,4	-1,8
SA60	-24,3	3,4	-14,1	-21,8	0,5	-2,5	-21,5	0,2	-1,1
Échantillon	5 β -adiol			5 α -adiol			E		
	\bar{x}	σ	C_v (%)	\bar{x}	σ	C_v (%)	\bar{x}	σ	C_v (%)
SA57	-20,4	0,2	-1,2	-20,8	0,2	-1,1	-20,6	0,2	-1,0
SA58	-22,4	0,7	-3,0	-21,8	0,2	-0,8	-21,5	0,4	-1,7
SA60	-22,0	0,1	-0,4	-22,1	0,1	-0,6	-21,6	0,4	-1,7
Échantillon	Et			A			16-enol		
	\bar{x}	σ	C_v (%)	\bar{x}	σ	C_v (%)	\bar{x}	σ	C_v (%)
SA57	-20,8	0,2	-0,8	-19,9	0,1	-0,6	-20,0	0,1	-0,6
SA58	-21,6	0,1	-0,4	-20,4	0,1	-0,3	-20,2	0,1	-0,7
SA60	-22,3	0,1	-0,3	-20,7	0,1	-0,4	-20,6	0,1	-0,3

Tableau 4.84 : Valeurs $\delta^{13}\text{C}$ (‰) moyennes, les écart-types et les coefficients de variation des métabolites sulfoconjugués des études de prégénolone.

Échantillon	pgdiol			DHEA			T		
	\bar{x}	σ	C_v (%)	\bar{x}	σ	C_v (%)	\bar{x}	σ	C_v (%)
SA57	-21,4	1,3	-5,9	-18,5	0,2	-0,8	-	-	-
SA58	-24,4	-3,4	-13,9	-18,6	0,1	-0,6	-	-	-
SA60	-23,3	3,3	-14,0	-19,1	0,1	-0,6	-	-	-
Échantillon	5 β -adiol			5 α -adiol			E		
	\bar{x}	σ	C_v (%)	\bar{x}	σ	C_v (%)	\bar{x}	σ	C_v (%)
SA57	-21,6	0,0	-0,1	-21,8	0,1	-0,5	-	-	-
SA58	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SA60	-22,1	0,3	-1,4	-22,9	0,5	-2,1	-21,6	0,2	-0,9
Échantillon	Et			A			ÉpiA		
	\bar{x}	σ	C_v (%)	\bar{x}	σ	C_v (%)	\bar{x}	σ	C_v (%)
SA57	-20,9	0,4	-1,7	-19,3	0,2	-1,2	-20,0	0,2	-1,1
SA58	-21,0	0,1	-0,6	-19,4	0,2	-0,8	-20,7	0,1	-0,6
SA60	-22,5	0,4	-1,9	-19,7	0,1	-0,3	-21,1	0,1	-0,4
Échantillon	5Aen								
	\bar{x}	σ	C_v (%)						
SA57	-20,6	0,2	-0,8						
SA58	-20,8	0,1	-0,5						
SA60	-21,4	0,1	-0,3						

Tableau 4.85 : Comparaison des valeurs $\Delta\delta^{13}\text{C}$ (‰) des métabolites libres et glucuroconjugués des études de prégénolone selon le stéroïde de référence.

Échantillon	Temps (h)	DHEA – pgdiol	DHEA – 16-enol	T – pgdiol	T – 16-enol	A – pgdiol	A – 16-enol	Et – pgdiol	Et – 16-enol	pgdiol – 16-enol
SA57-1	-69,8	1,1	0,6	-	-	0,4	-0,1	-0,6	-1,0	-0,4
SA57-3	1,5	0,8	0,6	-	-	0,4	0,3	-0,5	-0,6	-0,1
SA57-6	8,8	-	-	-	-	2,5	0,0	1,8	-0,7	-2,5
SA57-10	27,5	0,5	-1,8	-	-	2,4	0,1	1,5	-0,8	-2,3
SA57-16	70,8	2,7	0,3	-	-	2,4	0,0	1,4	-1,0	-2,4
\bar{x}	-	1,3	0,0	-	-	1,6	0,1	0,7	-0,8	-1,6
σ	-	1,0	1,2	-	-	1,1	0,1	1,2	0,2	1,2
SA58-1	-16,8	-1,1	-1,6	0,0	-0,4	0,4	0,0	-0,8	-1,3	-0,5
SA58-5	0	2,0	-0,3	2,6	0,4	2,0	-0,2	1,0	-1,3	-2,3
SA58-10	7,92	7,6	-0,9	8,0	-0,5	8,3	-0,2	7,0	-1,5	-8,5
SA58-14	23,3	8,2	0,0	7,5	-0,6	8,0	-0,2	6,7	-1,4	-8,1
SA58-23	37,6	8,0	0,2	7,4	-0,4	7,7	0,0	6,4	-1,4	-7,8
SA58-28	72,6	3,6	-0,7	4,3	-0,1	4,4	0,1	3,2	-1,1	-4,4
\bar{x}	-	4,7	-0,6	5,0	-0,3	5,2	-0,1	3,9	-1,4	-5,3
σ	-	3,8	0,7	3,2	0,4	3,4	0,1	3,3	0,1	3,4
SA60-1	-18,9	-0,4	-1,1	-0,3	-1,0	-1,0	-1,7	0,6	-0,1	-0,7
SA60-4	0	-0,3	-0,7	-0,3	-0,6	-1,2	-1,6	0,3	0,0	-0,4
SA60-8	5,4	2,0	-0,7	2,0	-0,7	0,9	-1,8	2,6	-0,1	-2,7
SA60-10	10,5	6,6	-2,0	7,7	-1,0	7,0	-1,6	8,5	-0,1	-8,6
SA60-15	28,4	5,5	-1,8	6,5	-0,9	5,7	-1,7	7,3	-0,1	-7,4
SA60-27	71,7	1,5	-1,0	1,3	-1,3	0,8	-1,7	2,6	0,1	-2,5
\bar{x}	-	2,5	-1,2	2,8	-0,9	2,0	-1,7	3,6	-0,1	-3,7
σ	-	3,0	0,6	3,4	0,2	3,5	0,1	3,4	0,1	3,5

4.3.1 Discussion – La prégnénone

Les résultats présentés ne semblent pas démontrer de différences dans l'excrétion suite à l'administration de prégnénone entre les hommes et les femmes, hormis les C_v des valeurs $\delta^{13}C$ du prégnandiol qui sont près de trois fois plus grands chez les volontaires masculins. Toutefois, ces résultats démontrent encore une fois et sans aucun doute l'effet masquant de la prise de prégnénone qui produit du prégnandiol appauvri, ce qui interfère avec les analyses par CG-C-SMRI, car ce métabolite est utilisé comme principale référence endogène. La prégnénone ne semble pas affecter les autres métabolites dans la stéroïdogénèse. Ce problème est aisément contourné par l'analyse du second stéroïde de référence, dans ce cas-ci le 16-enol. Il faut cependant noter que le 16-enol n'étant pas sulfoconjugué, l'analyse des métabolites excrétés sous cette forme doit référer aux valeurs obtenues pour le glucuronide, ce qui ne pose pas problème selon nos résultats, puisque les différences ne semblent pas significatives.

4.4 Testostérone

Les Tableaux 4.86 et 4.87 présentent les valeurs moyennes et détaillées des concentrations mesurées avant et après la prise d'environ 100 mg de testostérone par le volontaire masculin SA51, ainsi que l'écart des moyennes en pourcentage, alors que les Tableaux 4.88 à 4.90 présentent les résultats détaillés et les rapports de certaines concentrations. Les résultats majeurs sont présentés aux Figures 4.19 à 4.21. Les résultats des analyses par CG-C-SMRI sont présentés aux Tableaux 4.91 à 4.93.

Les métabolites de référence, le prégnandiol et le 16-enol, ne sont pas affectés par la prise de testostérone, tel que le montrent les résultats présentés au Tableau 4.91. Celles-ci sont similaires avant et après la prise de testostérone, et sont presque identiques entre les glucuronides et les sulfates, avec des valeurs moyennes de -20,1 ‰ pour le prégnandiol glucuroconjugué et le prégnandiol sulfoconjugué, et de -20,2 ‰ pour le 16-enol glucuroconjugué. La signature isotopique de la testostérone est altérée durant moins de 10 h, passant rapidement de -28 ‰ aux valeurs normales d'environ -21 ‰ alors que celles mesurées pour l'épitéstostérone demeurent inchangées. Le rapport T/E moyen est de 2.8 ± 0.9 et la variation à la moyenne de 32% ce qui, bien que légèrement élevé, demeure à l'intérieur des variations normales chez les hommes (Ayotte 2010).

En ce qui a trait aux métabolites finaux étudiés, on observe que la concentration excrétée de 5 β -adiol, autant glucuroconjugué que sulfoconjugué, augmente significativement, ainsi que celle de l'étiocolanolone sulfoconjugée et de l'épiandrostérone glucuroconjugée. Une différence notable entre les métabolites réduits en 5 α et en 5 β semble démontrer une voie de métabolisation préférentielle de la testostérone administrée vers les métabolites réduits en 5 β . Effectivement, les concentrations excrétées de 5 β -adiol et d'étiocolanolone augmentent substantiellement suite à la prise de testostérone. Par exemple, pour l'échantillon SA51-14, la concentration de 5 β -adiol glucuroconjugué atteint 2214 ng/mL, une augmentation de 300 % de sa valeur moyenne avant la prise, alors que pour l'étiocolanolone glucuroconjugué, la concentration atteint 7415 ng/mL, une augmentation de 95 %. Des pourcentages d'augmentation similaires sont observés pour les sulfates de ces stéroïdes, mais les concentrations excrétées sont beaucoup plus faibles. En plus, les valeurs $\Delta\delta^{13}\text{C}$ de ces métabolites sont altérées sur une période beaucoup plus importante, jusqu'à 32 h avec des valeurs $\Delta\delta^{13}\text{C}$ de -10.4 ‰ et -8.6 ‰ pour le 5 β -adiol et l'étiocolanolone glucuroconjugés, respectivement.

Il semble y avoir trois pics d'excrétion importants pour le 5 β -adiol, à 20.5 h, à 32.3 h et à 57.0 h. L'étiocolanolone, montre lui aussi trois pics d'excrétion, après 10 h, 20.5 h et 32 h, avec des augmentations respectives de 96 %, 95 % et 108 %. Ces deux métabolites présentent également les signatures isotopiques les plus appauvries et ce durant la période de temps la plus longue. En effet, comme montré à la Figure 4.20, les valeurs $\delta^{13}\text{C}$ mesurées pour le 5 β -adiol et l'étiocolanolone atteignent respectivement -30 ‰ et -28 ‰ durant près de 40 h, alors que leurs isomères 5 α sont quant à eux plus faiblement modifiés, avec des valeurs appauvries de moins de -4 ‰. La conversion en 5 β -DHT semble efficace, les concentrations de celle-ci augmentant selon un patron similaire à ceux observés pour l'étiocolanolone et le 5 β -adiol. Ici encore, l'isomère réduit en 5 α ne semble pas affecté significativement.

L'androstènediol montre un pic d'excrétion à 3 h, avec un écart de 445 %, mais revient rapidement à des concentrations normales. Dans le cas des métabolites sulfoconjugés, seuls le 5 β -adiol et l'étiocolanolone sont excrétés en plus grande concentration jusqu'à 57 h après la prise de testostérone, alors que les concentrations des autres métabolites restent stables pendant la durée de l'étude, sauf pour quelques pics d'excrétion ponctuels de l'androstènediol, de l'épiandrostérone et de la DHEA environ 10 h après la prise.

Comme montré à la Figure 4.21, la conversion privilégiée en métabolites finaux réduits en 5 β produit les rapports les plus intéressants d'un point de vue diagnostique. Ainsi, les rapports A/Et et

5 α -adiol/5 β -adiol sont augmentés brièvement durant les toutes premières heures suivant l'administration pour diminuer rapidement et significativement par la suite pendant près de 40 h. Le rapport 5 β -adiol/E est également très instructif, subissant une augmentation très significative et soutenue, ce qui en fait une sonde pertinente pour la détection de la prise de testostérone. Les variations des rapports normaux de ces métabolites sont les meilleurs indices qui entraîneront les analyses de confirmation par SMRI des métabolites dont la signature isotopique est altérée.

Nos analyses par CG-C-SMRI montrent que les valeurs $\Delta\delta^{13}\text{C}$ des métabolites épiandrostérone, androstérone et DHEA sulfoconjugués ne sont pas altérées. Les 5 α -adiol et 5 β -adiol sulfoconjugués sont les métabolites qui possèdent les valeurs les plus appauvries, sur une plus longue période de temps. Cependant, ceux-ci sont présents en très faibles concentrations dans l'urine, respectivement à 17 ng/mL et 26 ng/mL, comparativement à 93 ng/mL et 553 ng/mL pour leurs homologues glucuroconjugués et ne présentent ainsi aucun avantage.

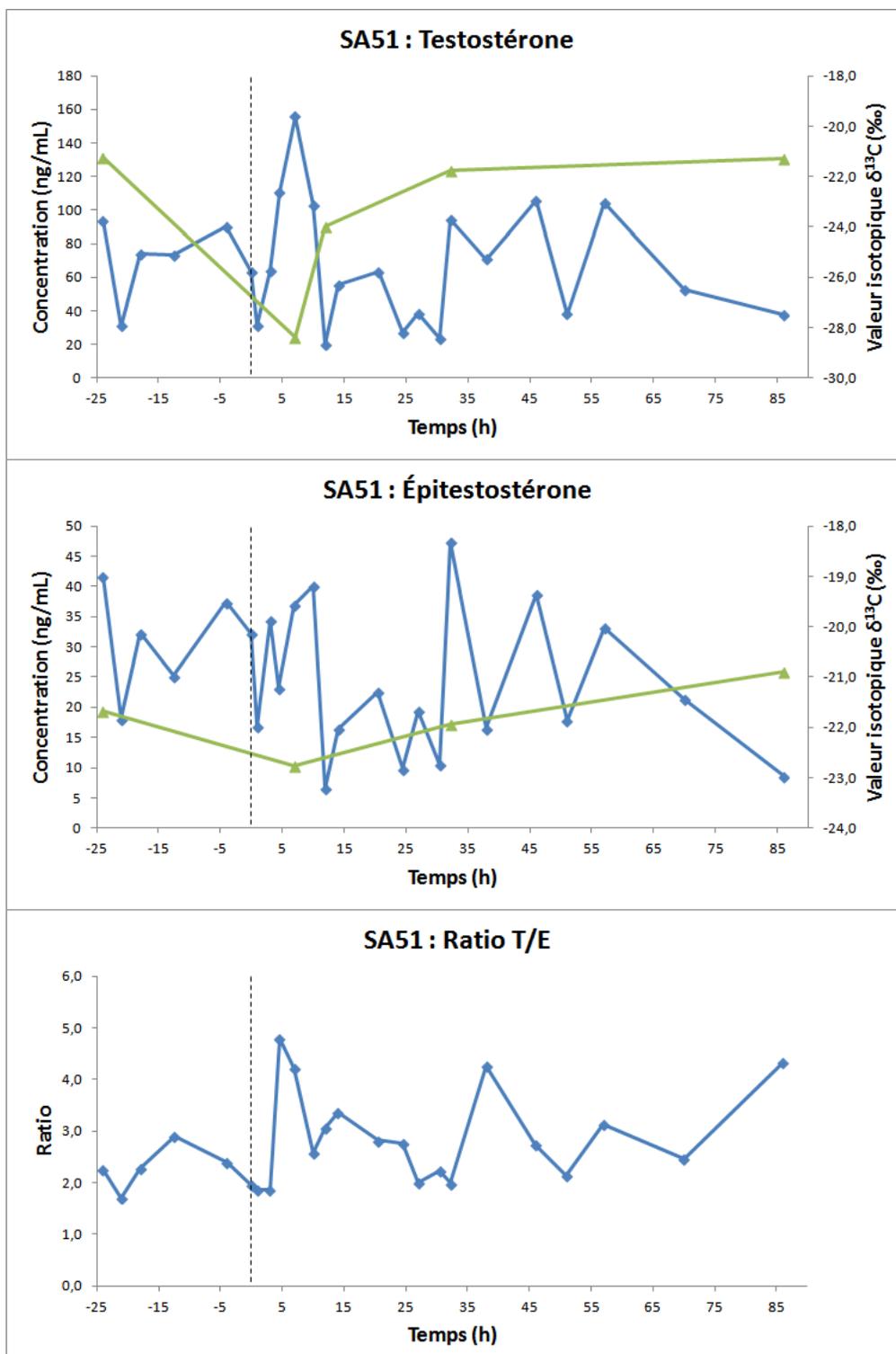


Figure 4.19 : Variation des concentrations (♦) et des signatures isotopiques (▲) de la testostérone et de l'épitestostérone de la fraction glucuronide, ainsi que de leur rapport suite à la prise de testostérone par le sujet SA51.

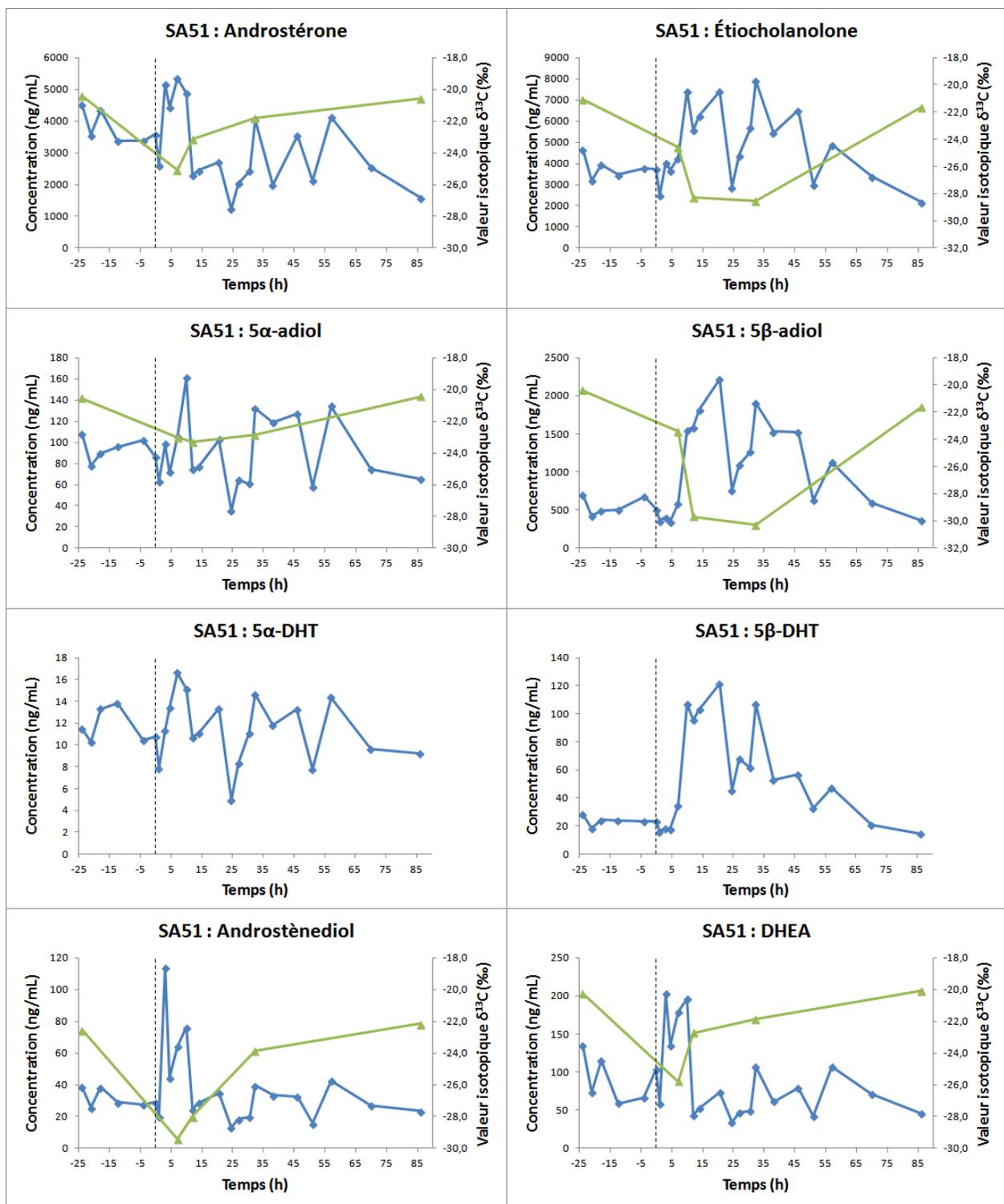


Figure 4.20 : Variation des concentrations (\blacklozenge) et des signatures isotopiques (\blacktriangle) des métabolites androstérone, étiocholanolone, 5 α -adiol, 5 β -adiol, 5 α -DHT, 5 β -DHT, androstènediol et DHEA de la fraction des glucuronides suite à l'administration de testostérone chez le sujet SA51.

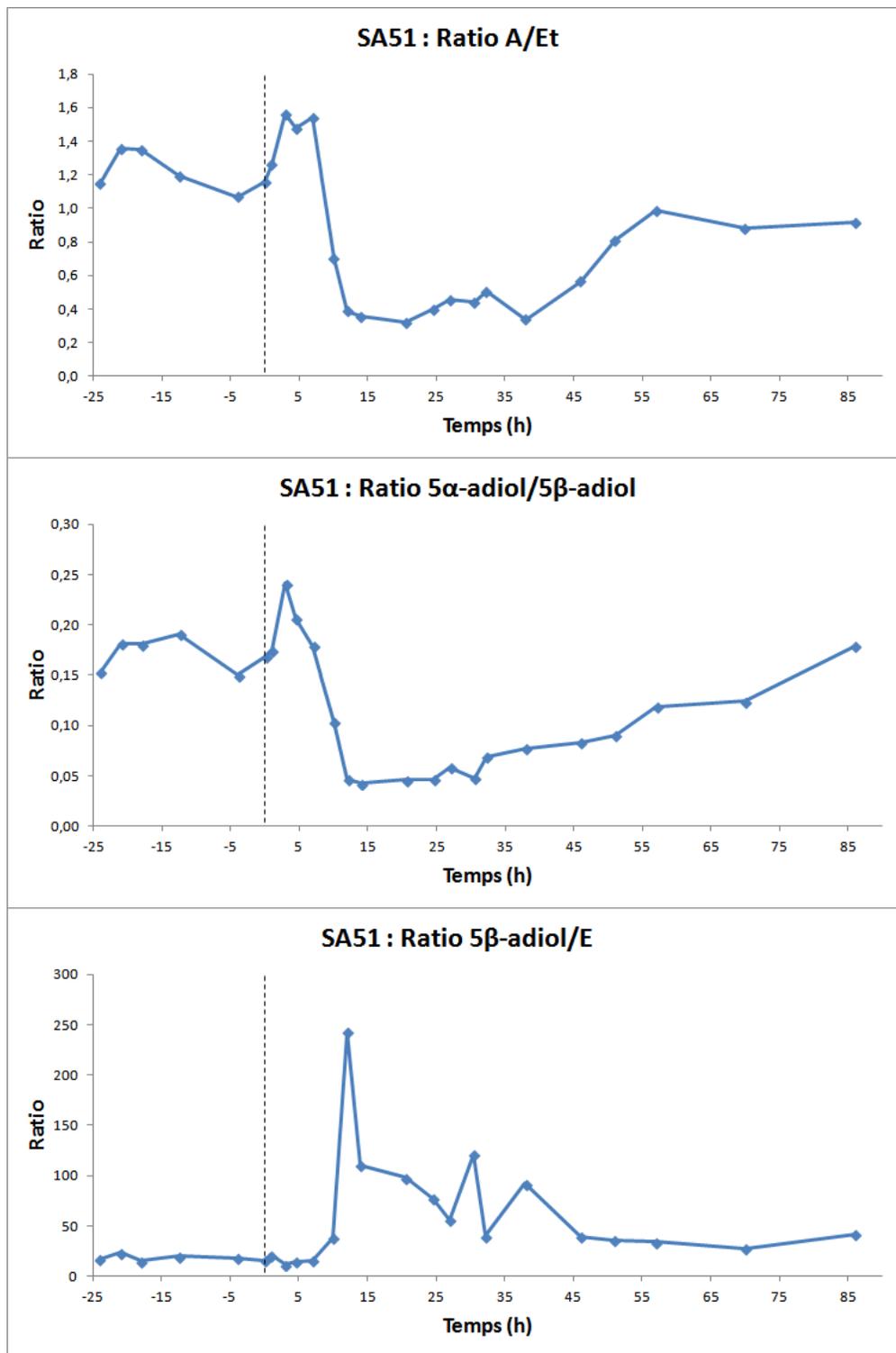


Figure 4.21 : Variation des rapports A/Et, 5α-adiol/5β-adiol et 5β-adiol/E des métabolites extraits de la fraction des glucuronides suite à l'administration de testostérone chez le sujet SA51.

Tableau 4.86 : Concentrations moyennes, écart-types et coefficients de variation avant et après la prise de testostérone, et écarts des moyennes des métabolites libres et glucuroconjugés du sujet SA51.

		5Aen	5 α -adiol	5 β -adiol	A	DHEA	EpiA	E	Et	T
t ≤ 0	\bar{x} (ng/mL)	31,4	93,1	552,9	3795,8	91,9	9,7	31,2	3798,6	70,9
	σ (ng/mL)	5,7	10,9	111,1	507,6	30,3	2,7	8,5	499,6	22,6
	C _v (%)	18,0	11,7	20,1	13,4	33,0	27,7	27,1	13,2	32,0
t > 0	\bar{x} (ng/mL)	37,4	90,1	1094,2	3085,7	88,0	14,9	23,4	4855,2	66,5
	σ (ng/mL)	25,3	33,6	605,1	1275,1	55,0	7,7	12,2	1776,5	38,0
	C _v (%)	67,5	37,32	55,3	41,3	62,5	51,9	52,2	36,6	57,2
Écart des moyennes (%)		19,0	-3,2	97,9	-18,7	-4,3	53,3	-25,1	27,8	-6,1

173

Tableau 4.87 : Concentrations moyennes, écart-types et coefficients de variation avant et après la prise de testostérone, et écarts des moyennes des métabolites sulfoconjugés du sujet SA51.

		5Aen	5 α -adiol	5 β -adiol	A	DHEA	EpiA	E	Et	T
t ≤ 0	\bar{x} (ng/mL)	677,8	17,4	25,8	1349,9	2599,9	303,9	13,1	236,7	6,6
	σ (ng/mL)	103,9	1,1	4,8	318,9	825,4	90,0	2,5	148,6	1,5
	C _v (%)	15,3	6,2	18,6	23,6	31,8	29,6	18,9	62,8	22,8
t > 0	\bar{x} (ng/mL)	647,2	16,7	58,8	1181,5	2572,5	282,2	10,7	409,5	6,4
	σ (ng/mL)	268,4	5,0	32,4	422,3	1337,5	111,9	4,4	210,4	2,6
	C _v (%)	41,5	29,6	55,0	35,7	52,0	40,0	40,8	51,4	40,6
Écart des moyennes (%)		-4,5	-3,8	127,8	-12,5	-1,1	-7,1	-18,5	73,0	-2,9

Tableau 4.88 : Concentrations et écarts de la moyenne avant la prise de testostérone des métabolites libres et glucuroconjugués du sujet SA51.

Échantillon	Temps (h)	5Aen		5 α -adiol		5 β -adiol		A		DHEA	
		Concentration (ng/mL)	Écart (%)								
Moyenne (t \leq 0)	-	31,4	-	93,1	-	552,9	-	3795,8	-	91,9	-
SA51-7	1,0	20,1	-29,4	63,1	-32,3	360,0	-34,9	2596,2	-31,6	58,6	-36,3
SA51-8	3,0	114,2	445,0	98,4	5,7	407,5	-26,3	5171,1	36,2	203,6	121,5
SA51-9	4,5	44,6	60,9	71,6	-23,1	347,6	-37,1	4433,6	16,8	134,6	46,5
SA51-10	7,0	64,3	62,5	105,5	13,4	589,9	6,7	5339,4	40,7	178,5	94,2
SA51-11	10,0	76,2	31,5	160,7	72,6	1548,0	180,0	4867,5	28,2	195,8	112,9
SA51-12	12,0	24,6	-71,8	74,0	-20,5	1588,8	187,3	2286,6	-39,8	43,3	-52,9
SA51-13	14,0	28,7	-70,4	77,1	-17,2	1819,7	229,1	2447,9	-35,5	52,6	-42,8
SA51-14	20,5	34,9	-35,0	102,3	9,9	2214,3	300,5	2703,0	-28,8	73,3	-20,2
SA51-15	24,5	13,1	-67,5	35,5	-61,8	762,8	38,0	1231,7	-67,6	34,4	-62,5
SA51-16	27,0	18,4	-51,7	64,3	-31,0	1094,0	97,8	2055,7	-45,8	46,4	-49,6
SA51-17	30,5	19,8	-53,6	60,7	-34,8	1271,1	129,9	2444,2	-35,6	49,4	-46,3
SA51-18	32,3	39,5	1,6	132,0	41,8	1907,8	245,0	4043,5	6,5	106,6	16,0
SA51-19	38,0	33,4	-66,0	118,8	27,7	1528,6	176,5	1990,4	-47,6	61,3	-33,3
SA51-20	46,0	32,5	7,8	126,8	36,2	1527,3	176,2	3554,2	-6,4	79,4	-13,7
SA51-21	51,0	15,6	-58,0	57,6	-38,1	635,6	15,0	2134,5	-43,8	42,6	-53,7
SA51-22	57,0	42,8	-1,6	134,1	44,0	1131,0	104,6	4124,7	8,7	106,5	15,9
SA51-23	70,0	27,1	-30,8	74,3	-20,2	598,2	8,2	2533,6	-33,3	70,8	-23,0
SA51-24	86,0	23,4	-71,5	65,2	-29,9	363,8	-34,2	1584,0	-58,3	45,7	-50,3

Tableau 4.88 (suite) : Concentrations et écarts de la moyenne avant la prise de testostérone des métabolites libres et glucuroconjugués du sujet SA51.

Échantillon	Temps (h)	EpiA		E		Et		T	
		Concentration (ng/mL)	Écart (%)						
Moyenne (t ≤ 0)	-	9,7	-	31,2	-	3798,6	-	70,9	-
SA51-7	1,0	8,9	-8,1	16,9	-45,9	2489,5	-34,5	31,3	-55,9
SA51-8	3,0	11,6	19,5	34,4	10,4	4056,9	6,8	64,1	-9,6
SA51-9	4,5	7,7	-20,6	23,2	-25,5	3671,5	-3,3	111,1	56,8
SA51-10	7,0	14,3	47,5	37,0	18,6	4257,1	12,1	155,8	119,9
SA51-11	10,0	22,8	134,5	40,1	28,5	7432,3	95,7	103,3	45,7
SA51-12	12,0	16,3	67,5	6,5	-79,0	5584,7	47,0	20,0	-71,7
SA51-13	14,0	21,2	118,4	16,5	-47,1	6254,0	64,6	55,6	-21,6
SA51-14	20,5	25,8	165,2	22,5	-27,7	7414,5	95,2	63,6	-10,3
SA51-15	24,5	8,1	-16,9	9,8	-68,5	2876,9	-24,3	27,3	-61,5
SA51-16	27,0	15,7	61,2	19,4	-37,7	4381,3	15,3	38,7	-45,4
SA51-17	30,5	12,4	27,1	10,5	-66,3	5693,1	49,9	23,5	-66,8
SA51-18	32,3	34,8	257,4	47,3	51,9	7896,2	107,9	94,2	32,9
SA51-19	38,0	12,4	27,3	16,6	-46,9	5437,0	43,1	70,7	-0,2
SA51-20	46,0	18,9	94,6	38,7	24,1	6512,3	71,4	105,7	49,2
SA51-21	51,0	7,9	-19,2	17,8	-42,9	3009,9	-20,8	38,1	-46,3
SA51-22	57,0	17,8	83,4	33,2	6,5	4878,4	28,4	104,1	46,9
SA51-23	70,0	7,2	-25,7	21,4	-31,3	3379,8	-11,0	52,6	-25,7
SA51-24	86,0	4,5	-53,4	8,7	-72,1	2167,7	-42,9	37,8	-46,7

Tableau 4.89 : Concentrations et écarts de la moyenne avant la prise de testostérone des métabolites sulfoconjugués du sujet SA51.

Échantillon	Temps (h)	5Aen		5 α -adiol		5 β -adiol		A		DHEA	
		Concentration (ng/mL)	Écart (%)								
Moyenne (t \leq 0)	-	677,8	-	17,4	-	25,8	-	1349,9	-	2599,9	-
SA51-7	1,0	560,5	-17,3	13,4	-22,8	18,6	-27,8	1223,4	-9,4	2650,4	1,9
SA51-8	3,0	973,4	43,6	19,9	14,6	25,6	-0,9	1673,0	23,9	4307,0	65,7
SA51-9	4,5	715,8	5,6	15,7	-9,5	22,2	-14,1	1391,9	3,1	4010,2	54,2
SA51-10	7,0	1025,0	51,2	19,3	11,0	31,9	23,4	1811,1	34,2	4934,9	89,8
SA51-11	10,0	1307,4	92,9	26,8	54,0	87,5	238,9	2172,2	60,9	5151,4	98,1
SA51-12	12,0	599,3	-11,6	14,6	-15,8	81,1	213,9	1057,1	-21,7	2790,8	7,3
SA51-13	14,0	574,6	-15,2	15,1	-13,0	96,1	271,9	1201,8	-11,0	2385,7	-8,2
SA51-14	20,5	558,3	-17,6	17,2	-1,2	112,7	336,2	902,9	-33,1	1947,0	-25,1
SA51-15	24,5	254,9	-62,4	6,9	-60,6	41,7	61,5	604,4	-55,2	1262,2	-51,5
SA51-16	27,0	372,8	-45,0	11,4	-34,6	58,4	126,1	851,8	-36,9	1510,3	-41,9
SA51-17	30,5	578,3	-14,7	14,9	-14,1	67,6	161,6	1056,6	-21,7	2988,4	14,9
SA51-18	32,3	928,6	37,0	24,3	39,5	114,3	342,7	1671,7	23,8	3588,0	38,0
SA51-19	38,0	571,8	-15,6	20,1	15,6	88,2	241,6	936,1	-30,7	1151,7	-55,7
SA51-20	46,0	465,6	-31,3	18,8	8,2	73,8	185,5	827,1	-38,7	996,6	-61,7
SA51-21	51,0	334,5	-50,7	10,3	-41,0	31,2	20,7	836,6	-38,0	1486,8	-42,8
SA51-22	57,0	806,4	19,0	22,3	28,3	55,3	114,3	1369,5	1,5	2223,4	-14,5
SA51-23	70,0	522,3	-22,9	14,6	-16,1	30,5	18,2	862,1	-36,1	1844,0	-29,1
SA51-24	86,0	500,2	-26,2	15,6	-10,5	22,4	-13,1	817,7	-39,4	1075,9	-58,6

Tableau 4.89 (suite) : Concentrations et écarts de la moyenne avant la prise de testostérone des métabolites sulfoconjugués du sujet SA51.

Échantillon	Temps (h)	EpiA		E		Et		T	
		Concentration (ng/mL)	Écart (%)						
Moyenne (t ≤ 0)	-	303,9	-	13,1	-	236,7	-	6,6	-
SA51-7	1,0	298,5	-1,8	6,5	-50,1	203,5	-14,0	3,7	-43,7
SA51-8	3,0	396,1	30,3	13,0	-0,9	329,5	39,2	7,1	7,9
SA51-9	4,5	347,2	14,2	12,5	-4,4	222,6	-5,9	9,0	36,3
SA51-10	7,0	447,7	47,3	14,0	7,4	395,3	67,0	11,3	71,8
SA51-11	10,0	549,1	80,7	17,4	33,2	830,3	250,8	10,9	64,7
SA51-12	12,0	255,7	-15,9	4,8	-62,9	399,2	68,7	3,5	-47,0
SA51-13	14,0	266,3	-12,4	8,6	-34,1	504,2	113,0	6,6	-0,5
SA51-14	20,5	216,3	-28,8	12,1	-7,8	563,5	138,1	7,0	6,3
SA51-15	24,5	157,3	-48,2	4,2	-68,0	286,2	20,9	2,8	-57,2
SA51-16	27,0	202,2	-33,5	7,5	-42,6	423,1	78,7	3,7	-43,3
SA51-17	30,5	290,6	-4,4	7,2	-44,8	324,9	37,3	4,4	-33,3
SA51-18	32,3	428,0	40,8	16,7	27,5	857,4	262,3	9,3	40,6
SA51-19	38,0	196,4	-35,4	10,2	-22,4	434,2	83,5	6,2	-5,7
SA51-20	46,0	155,7	-48,8	15,7	19,8	586,3	147,7	7,1	8,1
SA51-21	51,0	189,8	-37,5	7,2	-45,0	259,9	9,8	3,8	-43,0
SA51-22	57,0	294,6	-3,1	16,9	29,4	498,7	110,7	8,3	26,4
SA51-23	70,0	212,6	-30,0	11,4	-12,8	204,6	-13,5	6,0	-9,1
SA51-24	86,0	175,8	-42,2	6,0	-54,4	47,1	-80,1	4,5	-31,6

Tableau 4.90 : Ratios de concentrations des métabolites du sujet SA51.

Échantillons	Temps (h)	$\frac{5\alpha - \text{adiol} - G}{E - G}$	$\frac{5\alpha - \text{adiol} - G}{5\beta - \text{adiol} - G}$	$\frac{A - G}{Et - G}$	$\frac{T - G}{E - G}$	$\frac{5\beta - \text{adiol} - G}{E - G}$	$\frac{A - S}{Et - S}$	$\frac{T - S}{E - S}$	$\frac{7\beta\text{OH} - \text{DHEA} - S}{16\alpha\text{OH} - A - S}$
Moyenne (t ≤ 0)	-	3,14	0,17	1,21	2,25	18,27	3,59	0,50	0,38
SA51-7	1,0	3,74	0,18	1,27	1,86	21,37	4,21	0,57	0,49
SA51-8	3,0	2,86	0,24	1,56	1,86	11,84	3,65	0,55	0,57
SA51-9	4,5	3,08	0,21	1,48	4,78	14,96	3,54	0,72	0,70
SA51-10	7,0	2,85	0,18	1,54	4,21	15,95	3,66	0,81	0,32
SA51-11	10,0	4,01	0,10	0,70	2,58	38,64	2,56	0,62	0,27
SA51-12	12,0	11,30	0,05	0,39	3,06	242,63	2,23	0,72	0,40
SA51-13	14,0	4,68	0,04	0,35	3,37	110,42	2,12	0,76	0,20
SA51-14	20,5	4,54	0,05	0,32	2,82	98,25	1,44	0,58	0,27
SA51-15	24,5	3,61	0,05	0,40	2,77	77,56	1,98	0,67	0,47
SA51-16	27,0	3,31	0,06	0,46	1,99	56,35	1,89	0,50	0,34
SA51-17	30,5	5,78	0,05	0,44	2,24	121,14	2,31	0,61	0,36
SA51-18	32,3	2,79	0,07	0,50	1,99	40,30	1,91	0,56	0,25
SA51-19	38,0	7,17	0,08	0,34	4,27	92,28	1,84	0,61	0,30
SA51-20	46,0	3,28	0,08	0,56	2,73	39,47	1,33	0,45	0,32
SA51-21	51,0	3,24	0,09	0,81	2,14	35,73	2,64	0,52	0,29
SA51-22	57,0	4,04	0,12	0,99	3,14	34,06	2,46	0,49	0,23
SA51-23	70,0	3,47	0,12	0,88	2,46	27,95	2,76	0,53	0,27
SA51-24	86,0	7,49	0,18	0,92	4,34	41,77	3,98	0,76	0,33
Moyenne (t > 0)	-	4,51	0,11	0,77	2,92	62,26	2,58	0,61	0,35
Écart des moyennes (%)	-	43,9	-37,0	-36,3	29,8	240,7	-28,1	22,2	-7,6

Tableau 4.91 : Valeurs $\delta^{13}\text{C}$ (‰) des métabolites de référence du sujet SA51.

Échantillon	Temps (h)	pgdiol-G	pgdiol-S	16-enol-G	16-enol-S
SA51-1	-24,0	-20,3	-20,1	-20,2	-
SA51-10	7,0	-20,3	-20,5	-20,4	-
SA51-12	12,0	-20,3	-20,2	-20,1	-
SA51-18	32,3	-20,0	-19,8	-20,4	-
SA51-24	86,0	-19,8	-20,0	-20,0	-
\bar{x}	-	-20,1	-20,1	-20,2	-
σ	-	0,3	0,3	0,2	-
C_v (%)	-	-1,3	-1,4	-1,0	-

Tableau 4.92 : Valeurs $\Delta\delta^{13}\text{C}$ (‰) des métabolites libres et glucuroconjugués du sujet SA51 avec référence pgdiol-G.

Échantillon	Temps (h)	5Aen	DHEA	T	5 β -adiol	5 α -adiol	E	Et	A	16-enol
SA51-1	-24,0	-2,2	0,1	-0,9	-0,1	-0,2	-1,3	-0,8	-0,1	0,2
SA51-10	7,0	-9,1	-5,5	-8,1	-3,1	-2,7	-2,5	-4,3	-4,8	-0,1
SA51-12	12,0	-7,7	-2,4	-3,7	-9,4	-3,1	-	-8,0	-2,8	-0,2
SA51-18	32,3	-3,9	-1,9	-1,8	-10,4	-2,9	-2,0	-8,6	-1,9	-0,4
SA51-24	86,0	-2,4	-0,3	-1,5	-1,9	-0,7	-1,1	-1,9	-0,8	-0,2
\bar{x}	-	-5,1	-2,0	-3,2	-5,0	-1,9	-1,7	-4,7	-2,1	-0,1
σ	-	3,2	2,2	2,9	4,6	1,4	0,6	3,5	1,8	0,3

Tableau 4.93 : Valeurs $\Delta\delta^{13}\text{C}$ (‰) des métabolites sulfoconjugués du sujet SA51 avec référence pgdiol-S.

Échantillon	Temps (h)	5Aen	DHEA	T	5 β -adiol	5 α -adiol	E	Et	A	ÉpiA
SA51-1	-24,0	-0,6	1,6	-	-	-	-0,9	-1,2	0,6	-0,1
SA51-10	7,0	-2,5	-0,4	-0,9	-5,3	-2,6	-1,0	-4,6	-0,3	-1,2
SA51-12	12,0	-2,9	-0,5	-	-6,7	-2,9	-	-5,6	-0,7	-1,4
SA51-18	32,3	-2,2	0,3	-1,6	-6,5	-3,9	-1,2	-4,8	-0,8	-2,0
SA51-24	86,0	-1,0	1,3	-1,9	-3,1	-4,7	-	-1,9	-0,2	-1,3
\bar{x}	-	-1,8	0,5	-1,5	-4,9	-3,3	-1,0	-3,6	-0,3	-1,2
σ	-	1,0	1,0	0,6	1,8	1,0	0,1	1,9	0,5	0,7

En plus de l'étude d'excrétion, dix échantillons anonymisés dont les tests de routine avaient permis la détection de l'utilisation de testostérone ont été réanalysés par GC-C-SMRI. Cinq de ceux-ci provenaient d'athlètes ayant une autorisation d'utilisation à des fins thérapeutiques. Les rapports T/E variaient de 2.5 à 88 et les concentrations de testostérone, non corrigées pour la gravité spécifique, de 2 ng/mL à 240 ng/mL.

Une des premières observations suite aux analyses touche les stéroïdes de référence dont la concentration est nettement diminuée, empêchant même l'utilisation du 16-enol. Les valeurs $\delta^{13}\text{C}$ du prégnandiol ne semblent pas affectées. Aucun n'étant présent en quantité suffisante dans la fraction des métabolites sulfoconjugués, les valeurs $\delta^{13}\text{C}$ du prégnandiol glucuroconjugué ont alors été utilisées comme référence. La suppression par réaction négative de l'excrétion de l'épitestostérone rend son analyse impossible dans presque tous ces échantillons. Lorsque mesurables, les valeurs obtenues semblent indiquer une conversion partielle de la testostérone en épitestostérone. Cependant, la forte contamination du supplément ingéré ne permet pas de tirer une conclusion fiable à ce sujet.

Comme montré à la Figure 4.22, dans tous ces cas, la testostérone présente les valeurs les plus systématiquement altérées suivi du 5 α -adiol, puis dans une moindre mesure du 5 β -adiol. Quant à l'étiocolanolone et l'androstérone, bien que présentant des valeurs $\delta^{13}\text{C}$ appauvries, ils sont des marqueurs moins efficaces, leur signature isotopique étant également liée à des stéroïdes non affectés et présents en concentration significative, comme la DHEA. À cet égard, nous pouvons observer l'absence de conversion entre la testostérone et la DHEA, dont les valeurs de cette dernière demeurent normales ($-19.7 \text{ ‰} \pm 1.7 \text{ ‰}$). Lorsque mesurables, les valeurs obtenues semblent indiquer une conversion partielle de la testostérone en épitestostérone.

L'analyse des stéroïdes sulfoconjugués n'apporte aucune preuve supplémentaire, bien que comme attendu, l'étiocolanolone et l'épiandrostérone montrent des valeurs $\delta^{13}\text{C}$ clairement appauvries. L'androstérone sulfoconjuguée est affectée, mais moins significativement. Les concentrations des 5 β -adiol, 5 α -adiol et épitestostérone sulfoconjuguées sont insuffisantes pour en permettre l'analyse. Les résultats sont présentés au Tableau 4.94.

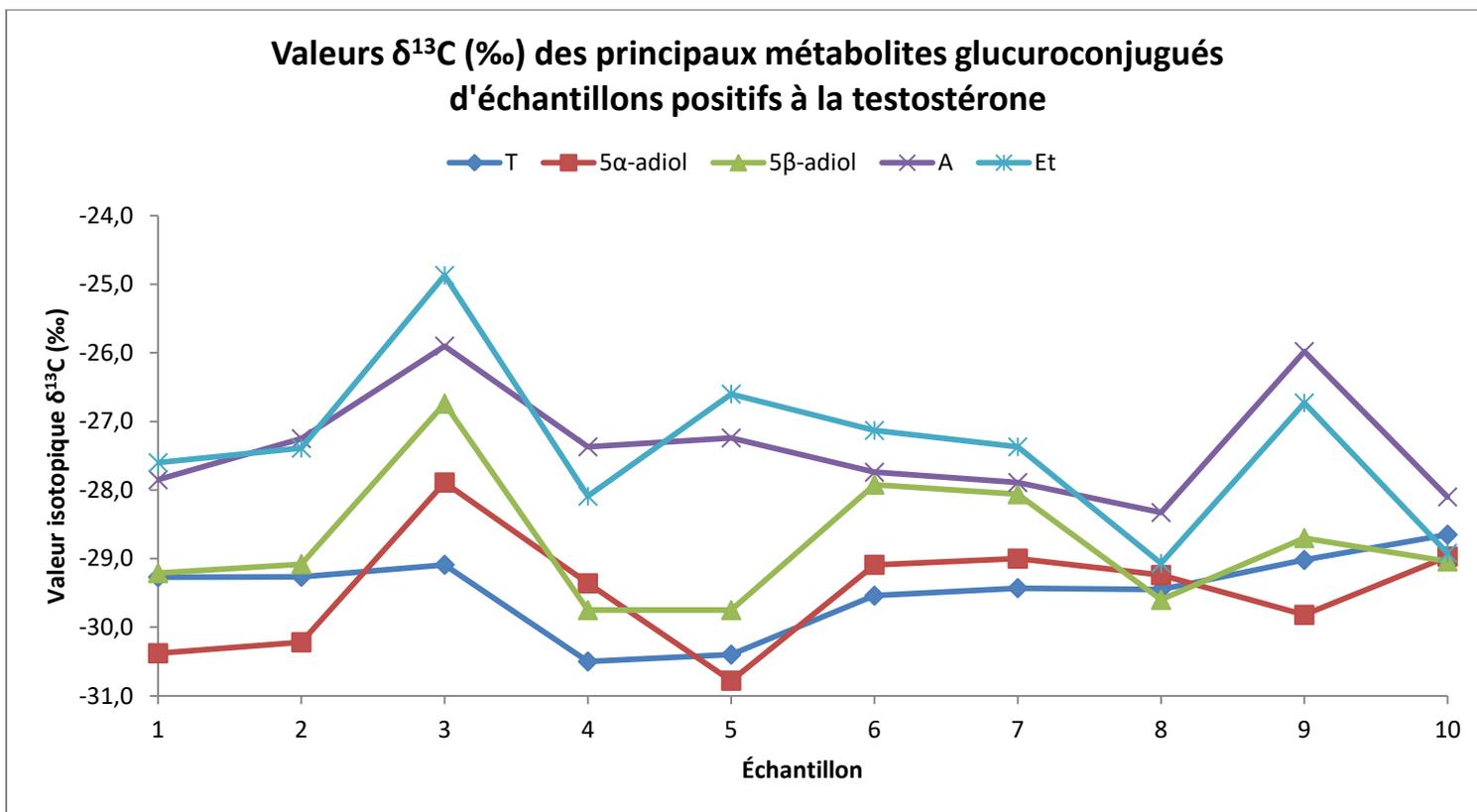


Figure 4.22 : Valeurs $\delta^{13}\text{C}$ mesurées pour les principaux métabolites urinaires de la testostérone de la fraction des glucuronides chez des échantillons d'athlètes déterminés comme étant positifs.

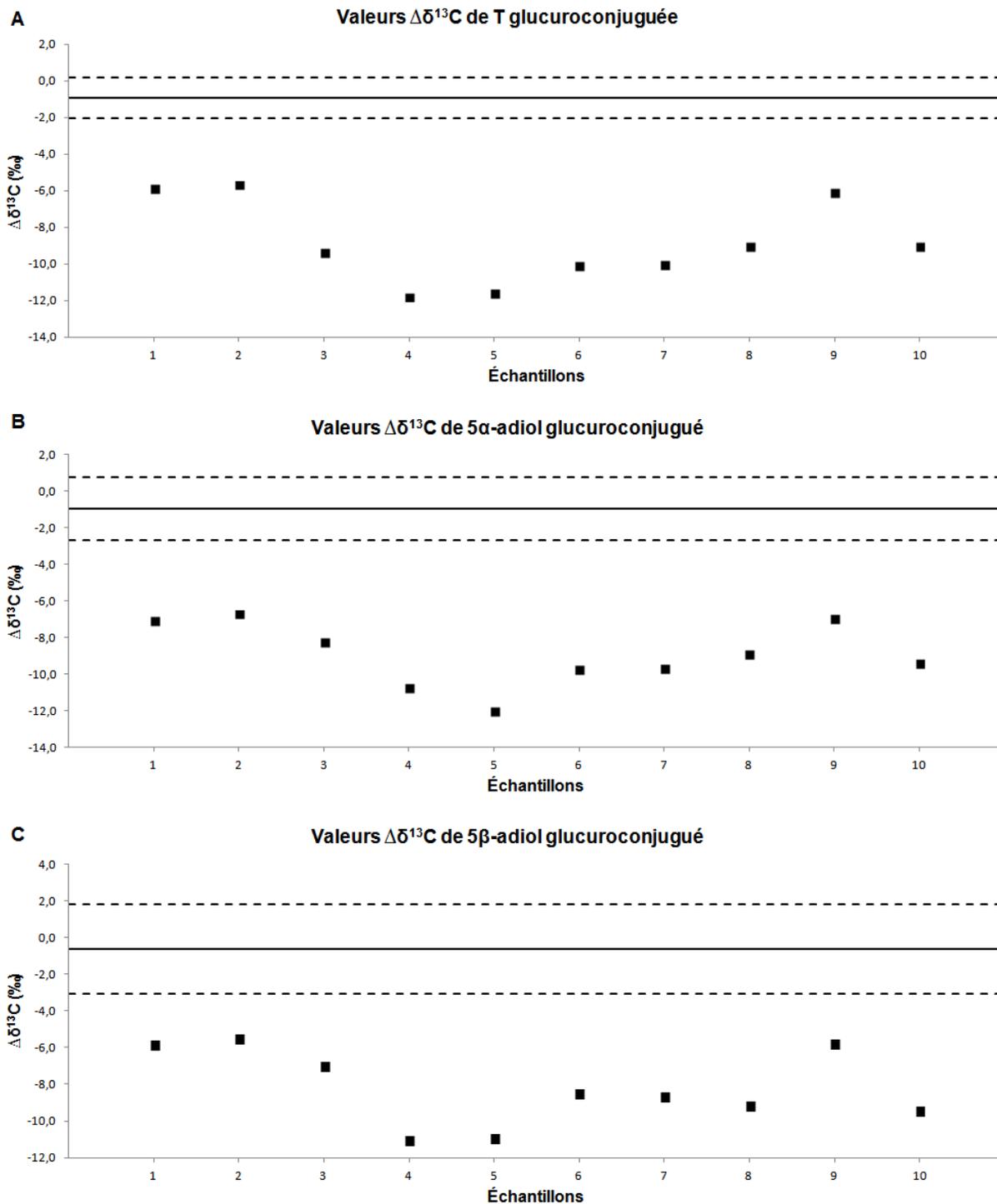


Figure 4.23 : Valeurs $\Delta\delta^{13}\text{C}$ (‰) de la testostérone de la 5 α -adiol et de la 5 β -adiol d'échantillons positifs à la testostérone comparées à la population de référence. A, B et C représentent les valeurs des glucuronides de testostérone, 5 α -adiol et 5 β -adiol, respectivement. Les lignes pleines représentent les valeurs moyennes de la population de référence, alors que les lignes pointillées représentent les valeurs moyennes $\pm 3\sigma$.

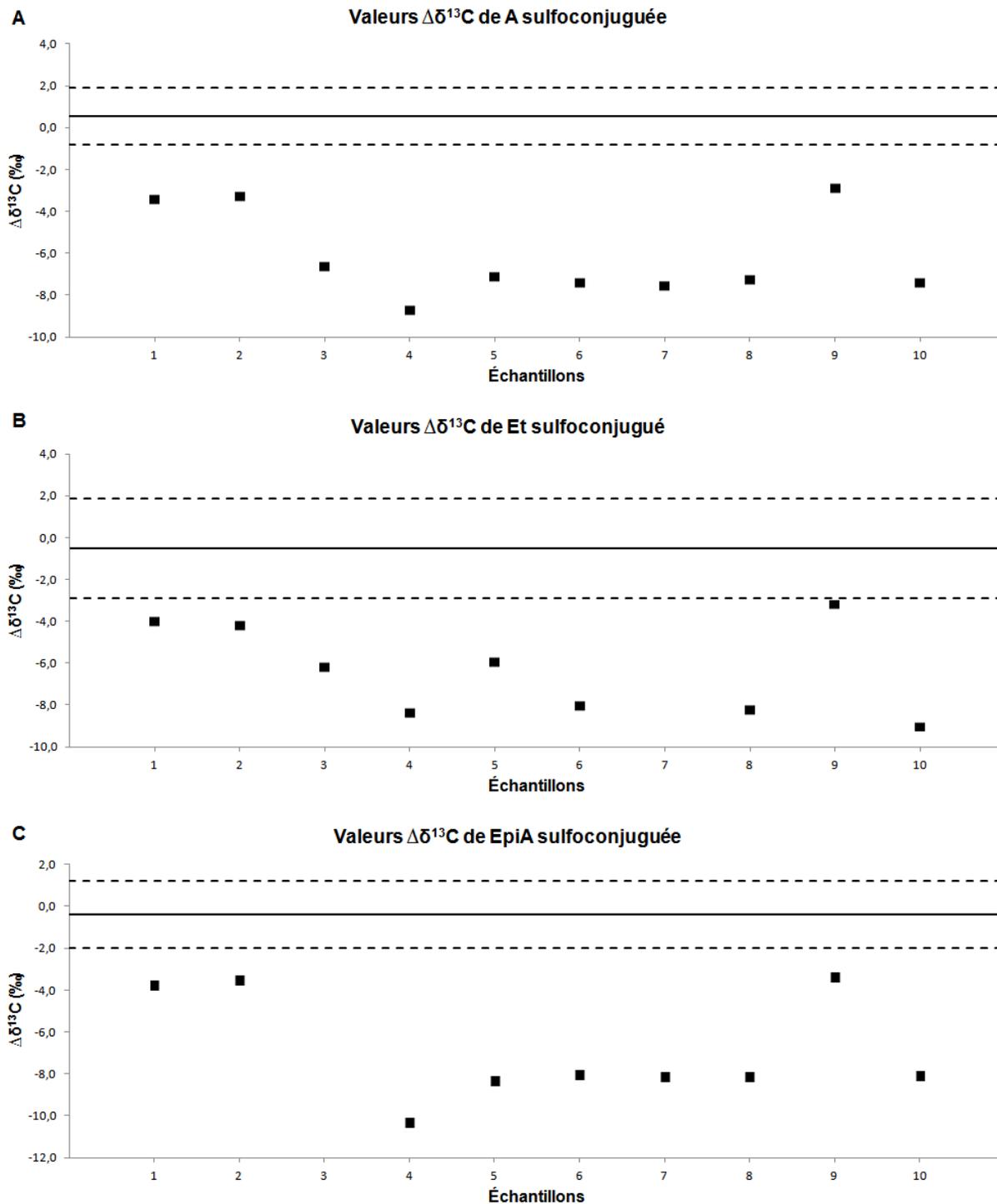


Figure 4.24 : Valeurs $\Delta\delta^{13}\text{C}$ (‰) de l'androstérone, de l'étiocolanone et de l'épiandrostérone d'échantillons positifs à la testostérone comparées à la population de référence. A, B et C représentent les valeurs des sulfates d'androstérone, étiocolanone et épiandrostérone, respectivement. Les lignes pleines représentent les valeurs moyennes de la population de référence, alors que les lignes pointillées représentent les valeurs moyennes $\pm 3\sigma$.

Tableau 4.94 : Valeurs de ratio isotopique de carbone des métabolites sulfoconjugués d'échantillons positifs à la testostérone avec référence pgdiol-G.

Échantillon	5Aen		DHEA		T	
	$\delta^{13}\text{C}$ (‰)	$\Delta\delta^{13}\text{C}$ (‰)	$\delta^{13}\text{C}$ (‰)	$\Delta\delta^{13}\text{C}$ (‰)	$\delta^{13}\text{C}$ (‰)	$\Delta\delta^{13}\text{C}$ (‰)
T-1	-	-	-	-	-	-
T-2	-	-	-	-	-	-
T-3	-	-	-16,8	2,9	-	-
T-4	-21,0	-2,4	-18,6	0,0	-	-
T-5	-19,4	-0,6	-17,1	1,6	-	-
T-6	-	-	-	-	-	-
T-7	-	-	-	-	-	-
T-8	-20,8	-0,4	-19,6	0,8	-	-
T-9	-22,0	0,9	-21,2	1,7	-	-
T-10	-	-	-16,9	2,7	-	-
Études	5 β -adiol		5 α -adiol		E	
	$\delta^{13}\text{C}$ (‰)	$\Delta\delta^{13}\text{C}$ (‰)	$\delta^{13}\text{C}$ (‰)	$\Delta\delta^{13}\text{C}$ (‰)	$\delta^{13}\text{C}$ (‰)	$\Delta\delta^{13}\text{C}$ (‰)
T-1	-	-	-	-	-	-
T-2	-	-	-	-	-	-
T-3	-	-	-31,0	-11,3	-	-
T-4	-	-	-	-	-19,2	4,2
T-5	-	-	-	-	-18,9	4,7
T-6	-	-	-	-	-	-
T-7	-	-	-	-	-	-
T-8	-30,3	-9,9	-31,3	-11,0	-	-
T-9	-28,3	-5,4	-30,2	-7,3	-	-
T-10	-29,9	-10,4	-29,4	-9,8	-	-
Études	Et		A		ÉpiA	
	$\delta^{13}\text{C}$ (‰)	$\Delta\delta^{13}\text{C}$ (‰)	$\delta^{13}\text{C}$ (‰)	$\Delta\delta^{13}\text{C}$ (‰)	$\delta^{13}\text{C}$ (‰)	$\Delta\delta^{13}\text{C}$ (‰)
T-1	-27,4	-4,0	-26,7	-3,4	-27,1	-3,8
T-2	-27,7	-4,2	-26,7	-3,2	-27,1	-3,5
T-3	-25,9	-6,2	-26,3	-6,6	-	-
T-4	-27,0	-8,4	-27,3	-8,7	-29,0	-10,3
T-5	-24,7	-6,0	-25,8	-7,1	-27,1	-8,3
T-6	-27,4	-8,1	-26,8	-7,4	-27,5	-8,1
T-7	-	-	-26,9	-7,5	-27,5	-8,2
T-8	-28,6	-8,2	-27,6	-7,2	-28,5	-8,2
T-9	-26,1	-3,2	-25,7	-2,8	-26,3	-3,4
T-10	-28,6	-9,1	-26,9	-7,4	-27,7	-8,1

4.4.1 Discussion – La testostérone

Les valeurs $\Delta\delta^{13}\text{C}$ mesurées montrent une altération évidente des tous les métabolites, glucuroconjugés comme sulfoconjugés chez les cas positifs à la testostérone étudiés. Pour les métabolites glucuroconjugés, la testostérone, le 5α -adiol et en moindre mesure, le 5β -adiol, semblent les meilleurs marqueurs pour la prise de testostérone. Les valeurs $\Delta\delta^{13}\text{C}$ des deux métabolites urinaires les plus concentrés, soit l'androstérone et l'étiocolanolone sont pour l'échantillon T-9 de $-3,1\text{‰}$ et $-3,8\text{‰}$, respectivement. À la limite du critère de positivité de -3‰ , ces mesures ne pourraient appuyer le rendu d'un résultat positif. Quant aux 5α -adiol et 5β -adiol, quelques cas présentaient pour ce dernier des valeurs plus appauvries (échantillons T-4 et T-8), alors que l'inverse a été observé pour les autres.

Les valeurs $\Delta\delta^{13}\text{C}$ des métabolites les plus représentatifs, soit la testostérone, le 5α -adiol et le 5β -adiol, ont été comparées avec celles de la population de référence, et sont présentées à la Figure 4.23. Les valeurs $\delta^{13}\text{C}$ de la population de référence sont présentées à l'Annexe II. Dans tous ces cas, il est clair que les valeurs sont beaucoup plus appauvries que les valeurs mesurées pour la population de référence, excédant les intervalles de confiance établis à trois fois l'écart-type de la moyenne.

Dans le cas des métabolites sulfoconjugés, les résultats obtenus sont similaires à ceux des métabolites glucuroconjugés, c'est-à-dire que les valeurs $\Delta\delta^{13}\text{C}$ de la majorité des métabolites sont considérablement appauvries, sauf dans le cas de la DHEA et de l'androstènediol. Par contre, les concentrations de testostérone, d'épitéstostérone, de 5α -adiol et de 5β -adiol sous leur forme sulfoconjugée sont très faibles, ce qui rend leur analyse ardue, moins fiable et très peu pratique. Les valeurs $\Delta\delta^{13}\text{C}$ de l'androstérone, de l'étiocolanolone et de l'épiandrostérone ont été comparées avec les valeurs mesurées de la population de référence. Ces comparaisons sont présentées à la Figure 4.24. Comme ce qui a été observé précédemment dans le cas des métabolites glucuroconjugés, les valeurs $\Delta\delta^{13}\text{C}$ des échantillons positifs sont clairement plus appauvries que les valeurs de la population de référence, étant hors des intervalles de trois fois l'écart-type de la moyenne. L'appauvrissement des valeurs $\Delta\delta^{13}\text{C}$ de l'androstérone et de l'étiocolanolone sulfoconjugées est similaire à leurs homologues glucuroconjugés. Cependant, les valeurs des échantillons T-1, T-2 et T-9 sont respectivement de $-3,4$, $-3,2$ et $-2,8\text{‰}$ pour l'androstérone, et de $-3,8$, $-3,5$ et $-3,4\text{‰}$ pour l'étiocolanolone, ce qui démontre une provenance multiple et non uniquement de la biotransformation de la testostérone. Il en va de même de l'épiandrostérone.

Les résultats obtenus sont similaires entre l'étude d'excrétion de testostérone ainsi que des échantillons trouvés positifs. Quelques différences notables sont observées, par exemple, un appauvrissement de la signature isotopique de la DHEA dans l'étude d'excrétion, alors que ce métabolite n'est pas affecté dans les échantillons positifs. Cela peut s'expliquer par la pureté du supplément utilisé dans l'étude d'excrétion. En effet, celui-ci est contaminé par plusieurs stéroïdes dont l'androstènedione, qui a démontré un effet sur l'appauvrissement de la signature isotopique de la DHEA, comme décrit dans la section précédente correspondante.

Finalement, comme nous n'avons effectué qu'une seule étude d'excrétion pour ce stéroïde, cela pourrait limiter la généralisation des conclusions. Cependant, sur la base des résultats obtenus avec tous les SAA étudiés, il semble raisonnable de postuler que l'altération des ratios des isomères $5\alpha/5\beta$ des métabolites finaux constitue de bonnes sondes permettant un premier dépistage des résultats présomptifs menant à la confirmation directe par l'obtention des signatures isotopiques par SMRI.

4.5 Hormone chorionique gonadotrope

Quatre échantillons recueillis sur une période de 16 mois auprès d'un athlète anonyme bénéficiant d'une autorisation d'utilisation thérapeutique et présentant des rapports T/E entre 4 et 6 ont été réanalysés afin d'en comparer les profils et d'évaluer l'effet sur l'excrétion de la testostérone et de ses métabolites. Les concentrations urinaires de β -hCG avaient été mesurées à l'origine entre 8 à 88 mUI/mL dans ces échantillons. Nous n'avons pas repris les mesures, la stabilité du β -hCG dans l'urine étant faible (Lempiainen *et al.*, 2012).

Comme montré au Tableau 4.95, il semble y avoir une influence de la prise de hCG sur l'excrétion de la testostérone glucuroconjugée. En effet, les échantillons dans lesquels les valeurs de β -hCG sont les plus élevées montrent également les concentrations supérieures en testostérone et épitestostérone glucuronide. Les rapports T/E demeurent relativement constants, variant à l'intérieur de 20 % de la moyenne à 5.2, ce qui est normal chez les hommes.

Les Tableaux 4.96 et 4.97 présentent les concentrations des métabolites excrétés et leur écart avec la moyenne des moyennes $t \leq 0$ des études d'excrétion, alors que le Tableau 4.98 présente les ratios de concentrations de ces métabolites. Ces résultats montrent une excrétion plus importante que les moyennes $t \leq 0$ pour les métabolites 5α -adiol et testostérone glucuroconjugés, ainsi que pour la testostérone sulfoconjugée, avec des écarts maximums

respectifs de 177 %, 373 % et 133 %. Les rapports observés montrent peu de variation entre les échantillons selon les écart-types et les C_v calculés. Les ratios 5 α -adiol/E et 5 β -adiol/E sont eux aussi relativement élevés, avec des valeurs moyennes respectives de 10.6 et 9.6.

Les Tableaux 4.99 et 4.100 présentent les valeurs $\Delta\delta^{13}C$ mesurées pour les métabolites excrétés comme glucuronides et comme sulfates. Les stéroïdes de référence, le prégna diol et le 16-enol, ne sont pas altérés. Les valeurs $\delta^{13}C$ de la testostérone, du 5 α -adiol, du 5 β -adiol et de l'épitéstostérone glucuroconjugués sont appauvries entre -2.0 et -3.0 ‰ chez 3 des 4 échantillons étudiés.

Tableau 4.95 : Concentrations non corrigées pour la gravité spécifique de hCG, de testostérone et rapports T/E d'échantillons d'un même individu autorisé à prendre du hCG.

Échantillons	β -hCG (mUI/mL)	T-G (ng/mL)	E-G (ng/mL)	$\frac{T - G}{E - G}$
hCG-1	88,4	127	24,6	5,9
hCG-2	8,1	48	19,2	4,5
hCG-3	11,5	28	13,4	4,4
hCG-4	22,1	87	18,1	6,1

Les valeurs $\Delta\delta^{13}C$ de la testostérone, de la 5 α -adiol et de la 5 β -adiol ont été comparées avec les valeurs mesurées de la population de référence. Ces comparaisons sont présentées à la Figure 4.25, et les valeurs $\delta^{13}C$ de la population de référence sont présentées à l'Annexe II. Ces résultats montrent un appauvrissement évident comparativement à la population de référence, cependant, ces valeurs restent à l'intérieur de l'intervalle de trois fois l'écart-type de la moyenne, ce qui empêche de prouver hors de tout doute l'utilisation de hCG.

Tableau 4.96 : Concentrations et écarts des moyennes des valeurs de base des études d'excrétion des métabolites libres et glucuroconjugués des échantillons positifs à l'hCG.

Échantillons	5Aen		5 α -adiol		5 β -adiol		A		DHEA	
	Concentration (ng/mL)	Écart (%)								
Moyennes des moyennes t \leq 0 des études d'excrétion	20,1	-	58,1	-	245,2	-	2528,0	-	40,4	-
hCG-1	12,2	-39,3	146,4	152,0	218,4	-10,9	5918,8	134,1	57,5	42,3
hCG-2	5,9	-70,6	118,8	104,5	166,9	-31,9	3250,2	28,6	32,2	-20,3
hCG-3	0,2	-99,0	136,8	135,5	152,8	-37,7	2409,8	-4,7	20,3	-49,8
hCG-4	6,3	-68,7	160,8	176,8	170,3	-30,5	3376,2	33,6	34,8	-13,9

188

Tableau 4.96 (suite) : Concentrations et écarts des moyennes des valeurs de base des études d'excrétion des métabolites libres et glucuroconjugués des échantillons positifs à l'hCG.

Échantillons	EpiA		E		Et		T	
	Concentration (ng/mL)	Écart (%)						
Moyennes des moyennes t \leq 0 des études d'excrétion	8,1	-	25,2	-	2127,5	-	29,6	-
hCG-1	4,6	-43,2	24,6	-2,4	3399,2	59,8	140,0	373,0
hCG-2	2,1	-74,1	19,2	-23,8	1788,7	-15,9	75,2	154,1
hCG-3	2,1	-74,1	13,4	-46,8	952,6	-55,2	47,3	59,8
hCG-4	1,5	-81,5	18,1	-28,2	1494,2	-29,8	101,1	241,6

Tableau 4.97 : Concentrations et écarts des moyennes des valeurs de base des études d'excrétion des métabolites sulfoconjugués des échantillons positifs à l'hCG.

Échantillons	5Aen		5 α -adiol		5 β -adiol		A		DHEA	
	Concentration (ng/mL)	Écart (%)								
Moyennes des moyennes t \leq 0 des études d'excrétion	400,2	-	16,1	-	16,3	-	982,9	-	1300,2	-
hCG-1	148,9	-62,8	13,6	-15,5	14,0	-14,1	68,1	-93,1	87,9	-93,2
hCG-2	317,1	-20,8	15,8	-1,9	17,7	8,6	94,1	-90,4	217,5	-83,3
hCG-3	222,2	-44,5	9,3	-42,2	16,8	3,1	48,0	-95,1	455,0	-65,0
hCG-4	331,8	-17,1	13,1	-18,6	14,4	-11,7	290,4	-70,5	655,8	-49,6

189

Tableau 4.97 (suite) : Concentrations et écarts des moyennes des valeurs de base des études d'excrétion des métabolites sulfoconjugués des échantillons positifs à l'hCG.

Échantillons	EpiA		E		Et		T	
	Concentration (ng/mL)	Écart (%)						
Moyennes des moyennes t \leq 0 des études d'excrétion	295,4	-	9,4	-	325,8	-	5,4	-
hCG-1	13,2	-95,5	17,9	90,4	263,3	-19,2	10,3	90,7
hCG-2	26,8	-90,9	14,5	54,3	235,8	-27,6	12,6	133,3
hCG-3	49,4	-83,3	6,8	-27,7	163,0	-50,0	10,7	98,1
hCG-4	72,4	-75,5	10,9	16,0	208,6	-36,0	10,8	100,0

Tableau 4.98 : Ratios de concentrations des métabolites des échantillons positifs à l'hCG.

Échantillons	$\frac{5\alpha - \text{adiol} - G}{E - G}$	$\frac{5\alpha - \text{adiol} - G}{5\beta - \text{adiol} - G}$	$\frac{A - G}{Et - G}$	$\frac{T - G}{E - G}$	$\frac{5\beta - \text{adiol} - G}{E - G}$	$\frac{A - S}{Et - S}$	$\frac{T - S}{E - S}$	$\frac{7\beta\text{OH} - \text{DHEA} - S}{16\alpha\text{OH} - A - S}$
Moyennes des moyennes $t \leq 0$ des études d'excrétion	2,88	0,43	1,28	1,15	11,03	6,12	0,71	0,55
hCG-1	6,93	0,70	1,98	5,92	8,87	1,25	0,39	0,28
hCG-2	8,61	0,89	1,98	4,47	8,67	2,53	0,47	0,27
hCG-3	16,09	1,15	2,66	4,44	11,42	5,74	0,53	0,40
hCG-4	10,63	1,01	2,53	6,09	9,38	3,40	0,60	0,16
\bar{x}	10,57	0,94	2,29	5,23	9,58	3,23	0,50	0,28
σ	3,98	0,19	0,36	0,90	1,26	1,89	0,09	0,10
C_v (%)	37,7	20,7	15,8	17,1	13,1	58,6	17,4	35,5

Tableau 4.99 : Valeurs de ratio isotopique de carbone des métabolites glucuroconjugués d'échantillons positifs à l'hCG avec référence pgdiol-G.

Échantillon	5Aen		DHEA		T	
	$\delta^{13}\text{C}$ (‰)	$\Delta\delta^{13}\text{C}$ (‰)	$\delta^{13}\text{C}$ (‰)	$\Delta\delta^{13}\text{C}$ (‰)	$\delta^{13}\text{C}$ (‰)	$\Delta\delta^{13}\text{C}$ (‰)
hCG-1	-	-	-19,3	1,6	-23,7	-2,9
hCG-2	-	-	-17,8	1,8	-21,7	-2,3
hCG-3	-	-	-17,6	2,5	-20,2	-0,8
hCG-4	-	-	-16,0	1,8	-20,4	-2,0
Échantillon	5 β -adiol		5 α -adiol		E	
	$\delta^{13}\text{C}$ (‰)	$\Delta\delta^{13}\text{C}$ (‰)	$\delta^{13}\text{C}$ (‰)	$\Delta\delta^{13}\text{C}$ (‰)	$\delta^{13}\text{C}$ (‰)	$\Delta\delta^{13}\text{C}$ (‰)
hCG-1	-23,5	-2,7	-23,4	-2,6	-23,8	-3,0
hCG-2	-21,7	-2,3	-21,8	-2,5	-22,2	-2,8
hCG-3	-20,2	-0,8	-20,3	-0,9	-21,2	-1,8
hCG-4	-20,8	-2,4	-20,4	-2,0	-21,3	-2,8
Échantillon	Et		A		16-enol	
	$\delta^{13}\text{C}$ (‰)	$\Delta\delta^{13}\text{C}$ (‰)	$\delta^{13}\text{C}$ (‰)	$\Delta\delta^{13}\text{C}$ (‰)	$\delta^{13}\text{C}$ (‰)	$\Delta\delta^{13}\text{C}$ (‰)
hCG-1	-22,7	-1,9	-21,4	-0,6	-21,2	-0,4
hCG-2	-21,2	-1,8	-19,8	-0,4	-19,6	-0,2
hCG-3	-20,5	-1,1	-19,0	0,4	-19,2	0,2
hCG-4	-20,7	-2,2	-19,3	-0,8	-18,6	-0,2

Tableau 4.100 : Valeurs de ratio isotopique de carbone des métabolites sulfoconjugués d'échantillons positifs à l'hCG avec référence pgdiol-G.

Échantillon	5Aen		DHEA		T	
	$\delta^{13}\text{C}$ (‰)	$\Delta\delta^{13}\text{C}$ (‰)	$\delta^{13}\text{C}$ (‰)	$\Delta\delta^{13}\text{C}$ (‰)	$\delta^{13}\text{C}$ (‰)	$\Delta\delta^{13}\text{C}$ (‰)
hCG-1	-21,7	-0,9	-18,4	2,4	-	-
hCG-2	-20,0	-0,6	-16,9	2,5	-	-
hCG-3	-19,5	-0,1	-16,6	2,8	-	-
hCG-4	-19,3	-0,9	-16,5	1,9	-	-
Échantillon	5 β -adiol		5 α -adiol		E	
	$\delta^{13}\text{C}$ (‰)	$\Delta\delta^{13}\text{C}$ (‰)	$\delta^{13}\text{C}$ (‰)	$\Delta\delta^{13}\text{C}$ (‰)	$\delta^{13}\text{C}$ (‰)	$\Delta\delta^{13}\text{C}$ (‰)
hCG-1	-	-	-	-	-23,0	-2,2
hCG-2	-	-	-21,2	-1,8	-21,3	-2,0
hCG-3	-	-	-20,4	-1,0	-	-
hCG-4	-20,9	-2,4	-20,8	-2,3	-20,5	-2,0
Échantillon	Et		A		EpiA	
	$\delta^{13}\text{C}$ (‰)	$\Delta\delta^{13}\text{C}$ (‰)	$\delta^{13}\text{C}$ (‰)	$\Delta\delta^{13}\text{C}$ (‰)	$\delta^{13}\text{C}$ (‰)	$\Delta\delta^{13}\text{C}$ (‰)
hCG-1	-22,0	-1,2	-19,9	0,9	-21,4	-0,6
hCG-2	-20,3	-0,9	-17,9	1,5	-18,9	0,5
hCG-3	-19,6	-0,2	-18,1	1,3	-19,0	0,4
hCG-4	-19,7	-1,2	-17,6	0,9	-18,7	-0,2

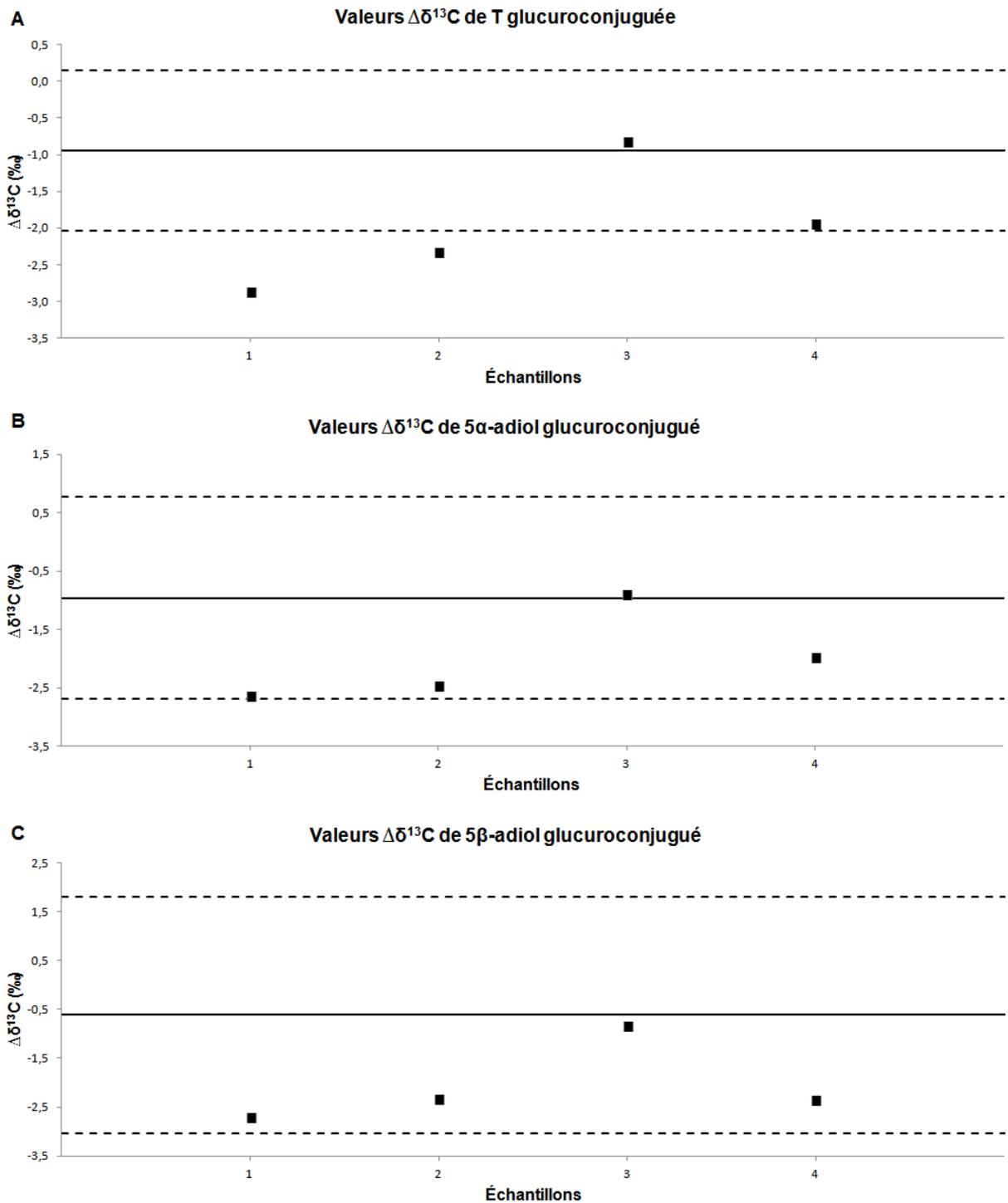


Figure 4.25 : Valeurs $\Delta\delta^{13}\text{C}$ (‰) des principaux métabolites d'échantillons positifs à l'hCG comparées à la population de référence. A, B et C représentent les valeurs des glucuronides de testostérone, 5 α -adiol et 5 β -adiol, respectivement. Les lignes pleines représentent les valeurs moyennes de la population de référence, alors que les lignes pointillées représentent les valeurs moyennes $\pm 3\sigma$.

4.5.1 Discussion – L'hormone chorionique gonadotrope

Tel que montré précédemment, il semble y avoir une corrélation entre les niveaux urinaires de β -hCG, de testostérone et d'épitestostérone. L'action des 5α -réductase et 3α -HSD semble également favorisée comme le suggère l'obtention de concentrations plus élevées que la moyenne des moyennes $t \leq 0$ pour le 5α -adiol, avec des écarts de 105 % à 177 %. Chez les métabolites sulfoconjugués, ici encore la testostérone présente des concentrations plus élevées que la moyenne des moyennes $t \leq 0$.

Bien que variant peu, les valeurs 5α -adiol/E sont relativement élevées comparativement aux moyennes des moyennes $t \leq 0$. La concentration urinaire élevée de testostérone, les rapports T/E et 5α -adiol/E supérieurs à la moyenne combinés à des valeurs $\Delta\delta^{13}\text{C}$ autour de -3‰ pour la testostérone, le 5α -adiol et le 5β -adiol pourraient entraîner un diagnostic d'administration de testostérone, assimilé à une fin d'excrétion. Il est donc important de vérifier la présence de hCG et d'en reconnaître les effets sur les profils stéroïdés normaux. Ces conclusions rejoignent celles de Piper *et al.*, (2012), qui ont observé un appauvrissement des valeurs $\Delta\delta^{13}\text{C}$ de certains métabolites suite à la prise de hCG, qui altère le processus normal de formation de la testostérone en activant la sécrétion de testostérone par les testicules, ce qui semble induire un appauvrissement des signatures isotopiques. Les rapports isotopiques seraient donc en partie dépendants de l'organe de sécrétion des stéroïdes.

Nous n'avons pas observé la diminution des valeurs T/E rapportée par Strahm *et al.* (2011), qui démontrait une diminution au début de la prise de hCG par l'excrétion plus rapide d'épitestostérone, suivi d'un retour à la normale des valeurs. Chez le sujet étudié, les rapports T/E demeurent relativement stables, tant la testostérone que l'épitestostérone semblent affectés. Bien que nous ne puissions généraliser à partir d'un seul sujet, la conclusion principale demeure qu'il est primordial de ne pas négliger l'effet du hCG sur les profils stéroïdés et les signatures isotopiques afin d'éviter de porter le mauvais diagnostic.

CHAPITRE 5 :

CONCLUSION

Les travaux décrits dans ce mémoire ont porté sur l'analyse des métabolites de phase II excrétés suite à la prise des stéroïdes androstènedione, DHEA, prégnénolone et testostérone, ainsi que l'analyse d'échantillons d'athlètes anonymisés déterminés « positifs » à la testostérone et à l'hCG. Ces analyses reposent sur la quantification de ces métabolites par CG-SM/SM ainsi que sur la détermination de la signature isotopique du carbone par CG-C-SMRI.

D'un point de vue méthodologique, l'analyse des métabolites excrétés comme sulfates présente certaines difficultés, soit une hydrolyse enzymatique inefficace et l'obligation de recourir à une solvolysse chimique devant être bien contrôlée, car pouvant générer des réactions secondaires, telle la formation d'esters O-acétyle lorsque le solvant utilisé est l'acétate d'éthyle. Les temps d'extraction et d'analyse sont également plus importants. Le but de ces travaux était de développer une méthode d'extraction et de purification efficace des métabolites excrétés comme sulfates, d'évaluer les variations des profils stéroïdiens et des signatures isotopiques suite à l'utilisation de stéroïdes endogènes, ainsi que de déterminer les meilleurs marqueurs permettant d'en détecter l'utilisation. Les résultats obtenus nous ont permis de reconstruire ces objectifs.

Une méthode de séparation et de purification des stéroïdes sulfoconjugués a dû être développée, puisque la méthode utilisée pour les glucuronides n'était pas applicable, à cause des concentrations très élevées des stéroïdes hydroxylés en position C-3 β , soit la DHEA et l'épiandrostérone qui sont principalement sulfoconjuguées. Ainsi, une première séparation par CLHP-2D de l'extrait provenant de la séparation sur cartouche C₁₈ a été suivie d'une seconde séparation de la fraction collectée contenant l'épiandrostérone, le 5 α -adiol et le 5 β -adiol, en n'utilisant cependant pour cette deuxième étape qu'une seule dimension pour la purification. Cette méthode est décrite en détails à la section 3.4.2 et permet une séparation de tous les stéroïdes sans induire de fractionnement isotopique. Il est important de noter que la méthode de séparation est fortement influencée par les performances chromatographiques de la colonne utilisée, et qu'il faut adapter les paramètres de la méthode en conséquence.

La prise de stéroïdes modifie l'excrétion et la signature isotopique du carbone de plusieurs métabolites. Ces variations d'excrétion dépendent du stéroïde administré et de l'individu. Pour les études d'androstènedione, les principaux métabolites formant le profil stéroïdien sont

affectés, soit la testostérone, la 5 α -adiol, la 5 β -adiol, l'androstérone et l'étiocolanolone, dont leur excrétion est augmentée et leur signature isotopique appauvrie. De ces métabolites, ceux réduits en 5 β montrent une variation plus soutenue vis-à-vis ceux réduits en 5 α , ce qui les rend plus intéressants au niveau analytique. Ces variations mènent à la modification de certains rapports de concentrations, tels que le T/E et le 5 β -adiol/E de la fraction glucuronide, qui seraient efficaces pour détecter un profil stéroïdien anormal. De plus, certains métabolites possédant un hydroxyle en C-2 ou en C-6 montrent une spécificité à la prise d'androstènedione par une augmentation marquée de leur excrétion, soit la 2 α OH-4Aen et la 6 α OH-4Aen de la fraction glucuronide, ainsi que la 6 β OH-A et la 6 β OH-EpiA de la fraction sulfate.

Pour les études de la DHEA, la plupart des métabolites sont affectés par son importance dans la chaîne de biotransformation. Ainsi, tous les stéroïdes du profil stéroïdien, en plus de l'épiandrostérone, montrent une excrétion accrue et un appauvrissement de leur signature isotopique de carbone, autant dans la fraction glucuronide que sulfate. Les métabolites réduits en 5 β montrent encore un avantage comparativement à leurs isomères réduits en 5 α . Nos résultats permettent d'observer la variation de certains rapports de concentrations utiles à la détection d'une prise de DHEA. Les rapports T/E et 5 β -adiol/E des métabolites glucuroconjugués montrent des variations importantes mais non spécifiques, alors que le rapport 7 β OH-DHEA/16 α OH-A des métabolites sulfoconjugués, proposé par Lévesque (1998), permettrait la confirmation d'une prise de DHEA suite à l'analyse d'un profil stéroïdien anormal.

Pour les études de prègnénolone, seul le prègnandiol est affecté, ce qui est conforme avec les données de la littérature. Celui-ci est excrété en plus grande concentration et sa signature isotopique montre des valeurs appauvries synthétiques, ce qui confirme l'effet masquant de la prègnénolone. Il est donc nécessaire d'utiliser un deuxième stéroïde de référence dans ces cas anormaux. Nos résultats montrent une légère différence au niveau du sexe du volontaire, soit la femme présentant une signature isotopique moins appauvrie que celle des hommes, ce qui pourrait impliquer une voie métabolique différente.

Pour l'étude de la testostérone du volontaire SA51 et des échantillons d'athlètes, les principaux métabolites altérés sont ceux formant le profil stéroïdien, soit la testostérone, la 5 α -adiol, la 5 β -adiol, l'androstérone et l'étiocolanolone. Selon l'étude d'excrétion, les concentrations ne varient que légèrement et sur un intervalle assez court. Les valeurs $\delta^{13}\text{C}$ sont quant à elles clairement appauvries pour ces métabolites, en particulier pour la testostérone, la 5 α -adiol et la 5 β -adiol glucuroconjuguées. Les métabolites de la fraction sulfate, dont l'épiandrostérone, sont eux aussi appauvris, surtout dans les échantillons d'athlètes. Leur analyse permet de déceler une prise de

testostérone, mais ils n'offrent pas d'avantages face aux métabolites glucuroconjugués. Au niveau des rapports de concentrations, les résultats du volontaire SA51 montrent les rapports A/Et, 5 α -adiol/5 β -adiol et 5 β -adiol/E comme étant les plus efficaces pour identifier une prise de testostérone. Malheureusement, la contamination du supplément utilisé pour l'étude d'excrétion, entre autres par l'androstènedione, peut avoir induit des variations supplémentaires et non spécifiques à la prise de testostérone, comme la variation de la signature isotopique du carbone de la DHEA, qui est stable dans les échantillons d'athlètes.

Pour les échantillons positifs à l'hCG, la concentration de β -hCG semble avoir une influence sur l'excrétion de testostérone glucuroconjuguée car elle est plus importante. Les rapports T/E restent relativement stables, l'épitéstostérone serait aussi excrétée en plus grande quantité. L'excrétion de 5 α -adiol montre des concentrations plus importantes que la moyenne des études d'excrétion, ainsi qu'un rapport de concentrations 5 α -adiol/E des métabolites glucuroconjugués plus important. Au niveau des signatures isotopiques du carbone, les valeurs sont légèrement appauvries pour la plupart des métabolites, mais ne permettent pas hors de tout doute la prise d'une substance bannie, même lorsque comparées à une population de référence.

Les résultats obtenus permettent d'évaluer la pertinence d'analyser les métabolites de la fraction sulfate comparativement à la fraction glucuronide. En effet, le marqueur le plus utile semble être le rapport des concentrations de 5 β -adiol/E des métabolites glucuroconjugués, qui montrent des variations importantes pour les stéroïdes étudiés. La fraction sulfate démontre son utilité au niveau d'analyses de confirmation, comme avec le rapport 7 β OH-DHEA/16 α OH-A des métabolites sulfoconjugués pour une prise de DHEA, ou une excrétion des métabolites 6 β OH-A et 6 β OH-EpiA pour une prise d'androstènedione. Toutefois, dans ce dernier cas, l'analyse des métabolites 2 α OH-4Aen et 6 α OH-4Aen glucuronides semble tout aussi pertinente et peut être effectuée avec le dépistage traditionnel. Au niveau des signatures isotopiques de carbone, les valeurs $\delta^{13}\text{C}$ mesurées sont similaires entre les glucuronides et les sulfates, en plus de n'avoir aucun stéroïde de référence disponible dans la fraction sulfate, pour la majorité des cas. Ainsi, l'analyse par CG-C-SMRI des métabolites sulfoconjugués ne semble offrir aucun avantage intéressant.

Finalement, plusieurs autres métabolites ont été analysés par CG-SM/SM et les résultats sont présentés à l'Annexe III. Ceux-ci sont toujours en cours d'analyse afin de trouver d'autres marqueurs spécifiques d'utilisation des stéroïdes utilisés au cours de ces études d'excrétion.

LISTE DES RÉFÉRENCES

- Agence mondiale antidopage (2004) Reporting and Evaluating Guidance for Testosterone, Epitestosterone, T/E Ratio and Other Endogenous Steroids, WADA Technical Document - TD2004EAAS.
- Agence mondiale antidopage (2009) *Code mondial antidopage*. 136 p
- Agence mondiale antidopage (2014a) Detection of synthetic forms of Endogenous Anabolic Androgenic Steroids by GC-C-IRMS, WADA Technical Document - TD2014IRMS.
- Agence mondiale antidopage (2014b) Endogenous Anabolic Androgenic Steroids - Measurement and Reporting, WADA Technical Document - TD2014EAAS.
- Agence mondiale antidopage (2015a) 2014 Anti-Doping Testing Figures Report. 202 p.
- Agence mondiale antidopage (2015b) Guidelines : Reporting & Management of Urinary Human Chorionic Gonadotrophin (hCG) and Luteinizing Hormone (LH) Findings in Male Athletes. Version 2.0, 12 p.
- Agence mondiale antidopage (2015c) *Passeport biologique de l'athlète - Module stéroïdien.*, <https://www.wada-ama.org/fr/questions-reponses/passeport-biologique-de-lathlete-module-steroidien> (Consulté le 10 décembre 2015)
- Agilent Technologies (2014) Agilent 7000 Series GC/QQQ Techniques and Operation - Course Number R1718A Volume I - Student Manual. Alpharetta, GA), p 358.
- Aguilera R, Becchi M, Casabianca H, Hatton CK, Catlin DH, Starcevic B & Pope HG, Jr. (1996) Improved method of detection of testosterone abuse by gas chromatography/combustion/isotope ratio mass spectrometry analysis of urinary steroids. *J. Mass Spectrom.* 31(2):169-176.
- Arnaud P (1990) *Cours de chimie organique*. Dunod, Paris, 15. 524 p
- Ayotte C, Goudreault D & Charlebois A (1996) Testing for natural and synthetic anabolic agents in human urine. *J. Chromatogr. B Biomed. Appl.* 687(1):3-25.
- Ayotte C, Levesque JF, Cleroux M, Lajeunesse A, Goudreault D & Fakirian A (2001) Sport nutritional supplements: quality and doping controls. *Can. J. Appl. Physiol.* 26 Suppl(S1):S120-129.
- Ayotte C (2008) Suivi des profils de stéroïdes urinaires dans le contrôle du dopage des sportifs. *Revue Francophone des Laboratoires* (401):39-46.
- Ayotte C (2010) Detecting the administration of endogenous anabolic androgenic steroids. *Handb. Exp. Pharmacol.* (195):77-98.
- Bahrke MS & Yesalis CE (2004) Abuse of anabolic androgenic steroids and related substances in sport and exercise. *Curr. Opin. Pharm.* 4(6):614-620.

- Baker WL, Karan S & Kenny AM (2011) Effect of dehydroepiandrosterone on muscle strength and physical function in older adults: a systematic review. *J. Am. Geriatr. Soc.* 59(6):997-1002.
- Balcells G, Pozo OJ, Esquivel A, Kotronoulas A, Joglar J, Segura J & Ventura R (2015) Screening for anabolic steroids in sports: analytical strategy based on the detection of phase I and phase II intact urinary metabolites by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* 1389:65-75.
- Basaria S, Wahlstrom JT & Dobs AS (2001) Clinical review 138: Anabolic-androgenic steroid therapy in the treatment of chronic diseases. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86(11):5108-5117.
- Baulieu EE & Robel P (1970) Catabolism of Testosterone and Androstenedione. *The androgens of the testis*, Eik-Nes KB (Édit.) M. Dekker, New York. p 49-71.
- Baume N, Mahler N, Kamber M, Mangin P & Saugy M (2006) Research of stimulants and anabolic steroids in dietary supplements. *Scand. J. Med. Sci. Sports* 16(1):41-48.
- Bélanger A, Hum DW, Beaulieu M, Lévesque É, Guillemette C, Tchernof A, Bélanger G, Turgeon D & Dubois S (1998) Characterization and regulation of UDP-glucuronosyltransferases in steroid target tissues. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 65(1-6):301-310.
- Bellemare V, Faucher F, Breton R & Luu-The V (2005) Characterization of 17alpha-hydroxysteroid dehydrogenase activity (17alpha-HSD) and its involvement in the biosynthesis of epitestosterone. *BMC Biochem.* 6:12.
- Bhasin S, Woodhouse L & Storer TW (2001) Proof of the effect of testosterone on skeletal muscle. *J. Endocrinol.* 170(1):27-38.
- Bhérier P (2002) *Synthèse et caractérisation de métabolites 6B-hydroxylés de l'androstènedione*. Mémoire présenté pour l'obtention du grade de Maître ès sciences (M Sc) en sciences expérimentales de la santé (INRS-Institut Armand-Frappier, Université du Québec, Sainte-Foy). 89 p
- Botrè F & Pavan A (2008) Enhancement drugs and the athlete. *Neurol. Clin.* 26(1):149-167; ix.
- Bowers LD (1997) Analytical advances in detection of performance-enhancing compounds. *Clin. Chem.* 43(7):1299-1304.
- Bowers LD (1999) Oral dehydroepiandrosterone supplementation can increase the testosterone/epitestosterone ratio. *Clin. Chem.* 45(2):295-297.
- Brooks RV, Kicman AT, Nanjee NSE & Southan GJ (1988) Detection of doping with testosterone and hCG. *Fresenius Zeitschrift Fur Analytische Chemie* 330(4-5):356-356.
- Brown TR (2003) Androgen Action. *Androgens in Health and Disease*, (Contemporary Endocrinology, Bagatell CJ & Bremner WJ (Édit.) Humana Press. p 23-44.

- Buisson C, Mongongu C, Frelat C, Jean-Baptiste M & de Ceaurriz J (2009) Isotope ratio mass spectrometry analysis of the oxidation products of the main and minor metabolites of hydrocortisone and cortisone for antidoping controls. *Steroids* 74(3):393-397.
- Callies F, Arlt W, Siekmann L, Hübler D, Bidlingmaier F & Allolio B (2000) Influence of oral dehydroepiandrosterone (DHEA) on urinary steroid metabolites in males and females. *Steroids* 65:98-102.
- Campbell NA & Reece JB (2007) Les hormones et le système endocrinien (Chapitre 45), dans *Biologie, 3e édition*. Édition du Renouveau Pédagogique Inc., Montréal. p 1025-1048.
- Catlin DH, Leder BZ, Ahrens BD, Hatton CK & Finkelstein JS (2002) Effects of androstenedione administration on epitestosterone metabolism in men. *Steroids* 67(7):559-564.
- Cawley AT, Hine ER, Trout GJ, George AV & Kazlauskas R (2004) Searching for new markers of endogenous steroid administration in athletes: "looking outside the metabolic box". *Forensic Sci. Int.* 143(2-3):103-114.
- Cawley AT, Kazlauskas R, Trout GJ & George AV (2005a) Determination of urinary steroid sulfate metabolites using ion paired extraction. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 825(1):1-10.
- Cawley AT, Kazlauskas R, Trout GJ, Rogerson JH & George AV (2005b) Isotopic fractionation of endogenous anabolic androgenic steroids and its relationship to doping control in sports. *J. Chromatogr. Sci.* 43(1):32-38.
- Cawley AT & Flenker U (2008) The application of carbon isotope ratio mass spectrometry to doping control. *J. Mass Spectrom.* 43(7):854-864.
- Cawley AT, Trout GJ, Kazlauskas R, Howe CJ & George AV (2009) Carbon isotope ratio ($\delta^{13}C$) values of urinary steroids for doping control in sport. *Steroids* 74(3):379-392.
- Cawley A, Collins M, Kazlauskas R, Handelsman DJ, Heywood R, Longworth M & Arenas-Queralt A (2010) Stable isotope ratio profiling of testosterone preparations. *Drug Test Anal* 2(11-12):557-567.
- Cawley AT & George AV (2012) Complementary stable carbon isotope ratio and amount of substance measurements in sports anti-doping. *Drug Test Anal* 4(12):897-911.
- Chalbot S & Morfin R (2005) Human liver S9 fractions: metabolism of dehydroepiandrosterone, epiandrosterone, and related 7-hydroxylated derivatives. *Drug Metab. Dispos.* 33(4):563-569.
- Chavanne M, Jullien A, Beaudoin GJ & Flamand E (1991) *Chimie organique expérimentale, 2e édition*. Modulo, Beaudoin, G. J. 901 p
- Christakoudi S, Cowan DA & Taylor NF (2008) Sodium ascorbate improves yield of urinary steroids during hydrolysis with *Helix pomatia* juice. *Steroids* 73(3):309-319.
- CND Analytical (1989) Analytical Profile of the Anabolic Steroids. (Auburn, AL: CND Analytical Inc).

- Collomp K, Buisson C, Lasne F & Collomp R (2015) DHEA, physical exercise and doping. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 145:206-212.
- David K, Dingemans E, Freud J & Laqueur E (1935) Über krystallinisches männliches Hormon aus Hoden (Testosteron), wirksamer als aus Harn oder aus Cholesterin bereitetes Androsteron. *Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie* 233(5-6):281-283.
- Dawson RT (2001) Drugs in sport - the role of the physician. *J. Endocrinol.* 170(1):55-61.
- de Hon O & Coumans B (2007) The continuing story of nutritional supplements and doping infractions. *Br. J. Sports Med.* 41(11):800-805; discussion 805.
- de Mondenard J-P (2000) Historique et évolution du dopage. *Annales de Toxicologie Analytique* 12(1):5-18.
- Dehennin L (1994) Detection of simultaneous self-administration of testosterone and epitestosterone in healthy men. *Clin. Chem.* 40(1):106-109.
- Dehennin L, Ferry M, Lafarge P, Peres G & Lafarge JP (1998) Oral administration of dehydroepiandrosterone to healthy men: alteration of the urinary androgen profile and consequences for the detection of abuse in sport by gas chromatography-mass spectrometry. *Steroids* 63(2):80-87.
- Donike M, Bärwald K, Klostermann K, Schänzer W & Zimmermann J (1983) Nachweis von exogenem Testosteron. *Heck H Hollmann W Leisen H Rost R eds. Testosterone in sport: leistung und gesundheit*:293-300.
- Donike M, Rauth S & Wolansky A (1993) Reference ranges of urinary endogenous steroids determined by gas chromatography/mass spectrometry. *Proceedings of the 10th Cologne Workshop on Dope Analysis. Sport und Buch Strauß, Cologne.* p 69-86.
- Ferchaud V, Courcoux P, Le Bizec B, Monteau F & Andre F (2000) Enzymatic hydrolysis of conjugated steroid metabolites: search for optimum conditions using response surface methodology. *Analyst* 125(12):2255-2259.
- Flenker U, Guntner U & Schanzer W (2008) delta¹³C-values of endogenous urinary steroids. *Steroids* 73(4):408-416.
- Forsdahl G, Ostreicher C, Koller M & Gmeiner G (2011) Carbon isotope ratio determination and investigation of seized testosterone preparations. *Drug Test Anal* 3(11-12):814-819.
- Fragkaki AG, Angelis YS, Koupparis M, Tsantili-Kakoulidou A, Kokotos G & Georgakopoulos C (2009) Structural characteristics of anabolic androgenic steroids contributing to binding to the androgen receptor and to their anabolic and androgenic activities: Applied modifications in the steroidal structure. *Steroids* 74(2):172-197.
- Freeman ER, Bloom DA & McGuire EJ (2001) A BRIEF HISTORY OF TESTOSTERONE. *The Journal of Urology* 165(2):371-373.
- George A (1996) The anabolic steroids and peptide hormones. *Drugs in Sport*, Mottram DR (Édit.) E & FN Spon, Liverpool, UK, 2nd edition Ed. p 173-218.

- Geyer H, Parr MK, Koehler K, Mareck U, Schanzer W & Thevis M (2008) Nutritional supplements cross-contaminated and faked with doping substances. *J. Mass Spectrom.* 43(7):892-902.
- Gomes RL, Meredith W, Snape CE & Sephton MA (2009) Analysis of conjugated steroid androgens: deconjugation, derivatisation and associated issues. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 49(5):1133-1140.
- Goudreault D, Bh erer P, Levesque J, Poirier D & Ayotte C (2001) Androstenedione metabolism: end of the story. *Recent Advances in Doping Analysis ((9); Proceedings of the Manfred Donike Workshop, 19th Cologne Workshop on Dope Analysis.*
- Guay C (2003) * tude de l'excrétion chez l'humain des métabolites des 19-norst roides provenant de diverses origines.* Mémoire présenté pour l'obtention du grade de Maître ès sciences (M Sc) en sciences expérimentales de la santé (INRS-Institut Armand-Frappier, Université du Québec, Sainte-Foy). 121 p. <http://espace.inrs.ca/id/eprint/2138>
- Handelsman DJ, Goebel C, Idan A, Jimenez M, Trout G & Kazlauskas R (2009) Effects of recombinant human LH and hCG on serum and urine LH and androgens in men. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 71(3):417-428.
- Hauser B, Schulz D, Boesch C & Deschner T (2008) Measuring urinary testosterone levels of the great apes--problems with enzymatic hydrolysis using Helix pomatia juice. *Gen. Comp. Endocrinol.* 158(1):77-86.
- Hobkirk R (1985) Steroid sulfotransferases and steroid sulfate sulfatases: characteristics and biological roles. *Biochem. Cell Biol.* 63(11):1127-1144.
- Huang XF & Luu-The V (2000) Molecular characterization of a first human 3(alpha-->beta)-hydroxysteroid epimerase. *J. Biol. Chem.* 275(38):29452-29457.
- Huang XF & Luu-The V (2001) Gene structure, chromosomal localization and analysis of 3-ketosteroid reductase activity of the human 3(alpha-->beta)-hydroxysteroid epimerase. *Biochim. Biophys. Acta* 1520(2):124-130.
- Jakobsson J, Ekstrom L, Inotsume N, Garle M, Lorentzon M, Ohlsson C, Roh HK, Carlstrom K & Rane A (2006) Large differences in testosterone excretion in Korean and Swedish men are strongly associated with a UDP-glucuronosyl transferase 2B17 polymorphism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 91(2):687-693.
- Jin Y & Penning TM (2001) Steroid 5alpha-reductases and 3alpha-hydroxysteroid dehydrogenases: key enzymes in androgen metabolism. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 15(1):79-94.
- Kam PCA & Yarrow M (2005) Anabolic steroid abuse: physiological and anaesthetic considerations. *Anaesthesia* 60(7):685-692.
- Kamber M, Baume N, Saugy M & Rivier L (2001) Nutritional supplements as a source for positive doping cases? *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* 11:258-263.

- Kioussi MK, Angelis YS, Cawley AT, Koupparis M, Kazlauskas R, Brenna JT & Georgakopoulos CG (2011) External calibration in gas chromatography-combustion-isotope ratio mass spectrometry measurements of endogenous androgenic anabolic steroids in sports doping control. *J. Chromatogr. A* 1218(33):5675-5682.
- Kuورانne T, Kurkela M, Thevis M, Schanzer W, Finel M & Kostianinen R (2003) Glucuronidation of anabolic androgenic steroids by recombinant human UDP-glucuronosyltransferases. *Drug Metab. Dispos.* 31(9):1117-1124.
- Labrie F, Bélanger A, Luu-The V, Labrie C, Simard J, Cusan L, Gomez J-L & Candas B (1998) DHEA and the Intracrine Formation of Androgens and Estrogens in Peripheral Target Tissues: Its Role during Aging. *Steroids* 63(5-6):322-328.
- Labrie F, Luu-The V, Belanger A, Lin SX, Simard J, Pelletier G & Labrie C (2005) Is dehydroepiandrosterone a hormone? *J. Endocrinol.* 187(2):169-196.
- Leder BZ, Catlin DH, Longcope C, Ahrens B, Schoenfeld DA & Finkelstein JS (2001) Metabolism of orally administered androstenedione in young men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86(8):3654-3658.
- Lempiainen A, Hotakainen K, Alfthan H & Stenman UH (2012) Loss of human chorionic gonadotropin in urine during storage at -20 degrees C. *Clin. Chim. Acta* 413(1-2):232-236.
- Lévesque J-F (1998) *L'importance clinique de l'excrétion urinaire des stéroïdes sulfoconjugués lors de contrôles antidopage*. Mémoire présenté pour l'obtention du grade de Maître ès sciences (M Sc) en sciences expérimentales de la santé (INRS-Santé, Université du Québec, Sainte-Foy). 136 p
- Lévesque J-F & Ayotte C (1999a) Criteria for the detection of androstenedione oral administration. *Recent advances in doping analysis (7), Proceedings of the 17th Cologne workshop on dope analysis. Sport and Buch Straub, Köln.*
- Lévesque J-F & Ayotte C (1999b) The oral administration of DHEA: the efficiency of steroid profiling. *Recent advances in doping analysis (7), Proceedings of the 17th Cologne workshop on dope analysis. Sport and Buch Straub, Köln.*
- Lévesque J-F, Gaudreault M, Houle R & Chauret N (2002) Evaluation of human hepatocyte incubation as a new tool for metabolism study of androstenedione and norandrostenedione in a doping control perspective. *J. Chromatogr. B* 780(1):145-153.
- Liao YH, Liao KF, Kao CL, Chen CY, Huang CY, Chang WH, Ivy JL, Bernard JR, Lee SD & Kuo CH (2013) Effect of dehydroepiandrosterone administration on recovery from mix-type exercise training-induced muscle damage. *Eur. J. Appl. Physiol.* 113(1):99-107.
- Lippi G, Franchini M & Guidi GC (2008) Doping in competition or doping in sport? *Br. Med. Bull.* 86:95-107.
- Luu-The V, Belanger A & Labrie F (2008) Androgen biosynthetic pathways in the human prostate. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 22(2):207-221.

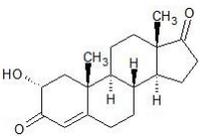
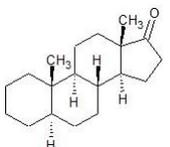
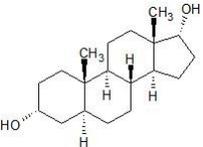
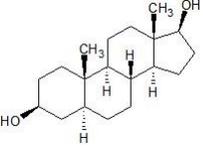
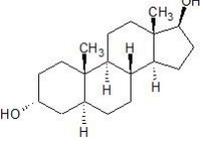
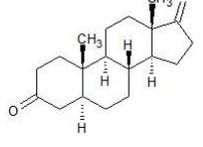
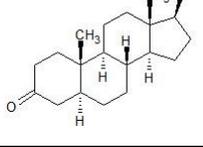
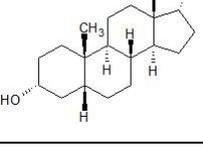
- Luu-The V (2013) Assessment of steroidogenesis and steroidogenic enzyme functions. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 137:176-182.
- Mackenzie PI, Rodbourne L & Stranks S (1992) Steroid UDP glucuronosyltransferases. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 43(8):1099-1105.
- Mareck U, Geyer H, Opfermann G, Thevis M & Schanzer W (2008) Factors influencing the steroid profile in doping control analysis. *J. Mass Spectrom.* 43(7):877-891.
- Matiz A, Tamaso P, Yepes A, Freschi L & Mercier H (2013) CAM Photosynthesis in Bromeliads and Agaves: What Can We Learn from These Plants. *Photosynthesis. InTech, Rijeka, Croatia*, 91-134.
- McLafferty FW & Tureček F (1993) *Interpretation of mass spectra, 4th edition*. University Science Books. 371 p
- McPhaul MJ & Young M (2001) Complexities of androgen action. *J. Am. Acad. Dermatol.* 45(3):S87-S94.
- Molinero O & Márquez S (2009) Use of nutritional supplements in sports: risks, knowledge, and behavioural-related factors. *Nutr. Hosp.* 24(2):128-134.
- Mottram DR & George AJ (2000) Anabolic steroids. *Baillieres Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 14(1):55-69.
- Osborne CP & Beerling DJ (2006) Nature's green revolution: the remarkable evolutionary rise of C4 plants. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 361(1465):173-194.
- Ouellet A, LeBerge N & Ayotte C (2013) A simplified and accurate method for the analysis of urinary metabolites of testosterone-related steroids using gas chromatography/combustion/isotope ratio mass spectrometry. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 27(15):1739-1750.
- Payne AH & Hales DB (2004) Overview of steroidogenic enzymes in the pathway from cholesterol to active steroid hormones. *Endocr. Rev.* 25(6):947-970.
- Pertuiset S (2012) L'UCI retire à Lance Armstrong ses titres du Tour de France. *Agence France-Presse*
- Pipe A & Ayotte C (2002) Nutritional supplements and doping. *Clin. J. Sport Med.* 12(4):245-249.
- Piper T, Mareck U, Geyer H, Flenker U, Thevis M, Platen P & Schanzer W (2008) Determination of $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ ratios of endogenous urinary steroids: method validation, reference population and application to doping control purposes. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 22(14):2161-2175.
- Piper T, Flenker U, Mareck U & Schanzer W (2009) $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ ratios of endogenous urinary steroids investigated for doping control purposes. *Drug Test Anal* 1(2):65-72.

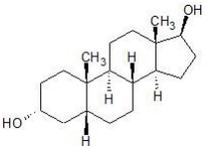
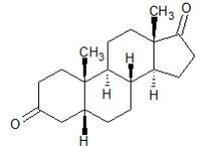
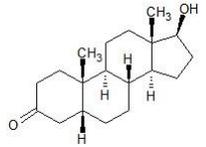
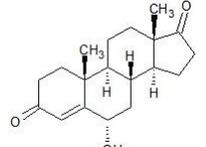
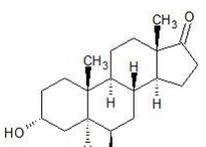
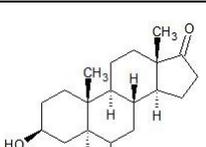
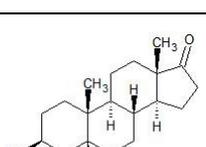
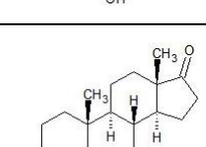
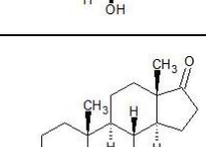
- Piper T, Emery C & Saugy M (2011a) Recent developments in the use of isotope ratio mass spectrometry in sports drug testing. *Anal. Bioanal. Chem.* 401(2):433-447.
- Piper T, Schlug C, Mareck U & Schanzer W (2011b) Investigations on changes in ¹³C/¹²C ratios of endogenous urinary steroids after pregnenolone administration. *Drug Test Anal* 3(5):283-290.
- Piper T, Baume N, Strahm E, Emery C & Saugy M (2012) Influences of β -HCG administration on carbon isotope ratios of endogenous urinary steroids. *Steroids* 77(6):644-654.
- Polet M, Van Gansbeke W, Deventer K & Van Eenoo P (2013) Development of a sensitive GC-C-IRMS method for the analysis of androgens. *Biomed. Chromatogr.* 27(2):259-266.
- Pope HG, Jr., Wood RI, Rogol A, Nyberg F, Bowers L & Bhasin S (2014) Adverse health consequences of performance-enhancing drugs: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr. Rev.* 35(3):341-375.
- Rosol TJ, Yarrington JT, Latendresse J & Capen CC (2001) Adrenal Gland: Structure, Function, and Mechanisms of Toxicity. *Toxicol. Pathol.* 29(1):41-48.
- Saudan C, Baume N, Mangin P & Saugy M (2004) Urinary analysis of 16(5 α)-androst-3 α -ol by gas chromatography/combustion/isotope ratio mass spectrometry: implications in anti-doping analysis. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 810(1):157-164.
- Saudan C, Baume N, Robinson N, Avois L, Mangin P & Saugy M (2006) Testosterone and doping control. *Br. J. Sports Med.* 40 Suppl 1:i21-24.
- Saudan C, Emery C, Marclay F, Strahm E, Mangin P & Saugy M (2009) Validation and performance comparison of two carbon isotope ratio methods to control the misuse of androgens in humans. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 877(23):2321-2329.
- Schanzer W (1996) Metabolism of anabolic androgenic steroids. *Clin. Chem.* 42(7):1001-1020.
- Schulze JJ, Lorentzon M, Ohlsson C, Lundmark J, Roh HK, Rane A & Ekstrom L (2008) Genetic aspects of epitestosterone formation and androgen disposition: influence of polymorphisms in CYP17 and UGT2B enzymes. *Pharmacogenet. Genomics* 18(6):477-485.
- Shackleton CH, Phillips A, Chang T & Li Y (1997a) Confirming testosterone administration by isotope ratio mass spectrometric analysis of urinary androstanediols. *Steroids* 62(4):379-387.
- Shackleton CHL, Roitman E, Phillips A & Chang T (1997b) Androstanediol and 5-androstenediol profiling for detecting exogenously administered dihydrotestosterone, epitestosterone, and dehydroepiandrosterone: potential use in gas chromatography isotope ratio mass spectrometry. *Steroids* 62:665-673.
- Shackleton C (2009) Steroid analysis and doping control 1960-1980: scientific developments and personal anecdotes. *Steroids* 74(3):288-295.

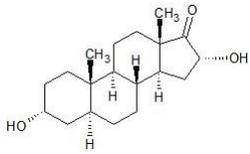
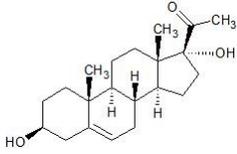
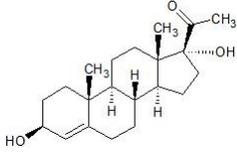
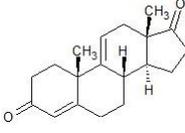
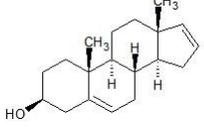
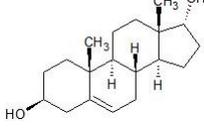
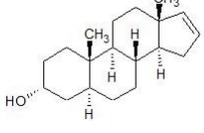
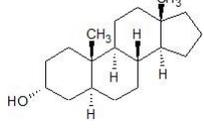
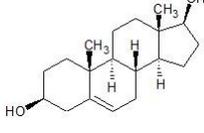
- Shelby MK, Crouch DJ, Black DL, Robert TA & Heltsley R (2011) Screening indicators of dehydroepiandrosterone, androstenedione, and dihydrotestosterone use: a literature review. *J. Anal. Toxicol.* 35:638-655.
- Sjöqvist F, Garle M & Rane A (2008) Use of doping agents, particularly anabolic steroids, in sports and society. *The Lancet* 371(9627):1872-1882.
- Skoog DA, Holler FJ & Crouch SR (2007) *Principles of Instrumental Analysis, 6th edition.* Thomson Brooks/Cole. 1039 p
- Snyder LR, Kirkland JJ & Glajch JL (1997) *Practical HPLC Method Development, 2nd Edition.* Wiley-Interscience, New York. 800 p
- Southan G, Mallet A, Jumeau J, Craig S, Poojara N, Mitchell D, Wheeler M & Brooks R (1990) Misuse of testosterone in sport: an approach to detection by measurement of isotopic abundance using GC-IRMS. *Programme and Abstracts of the Second International Symposium on Applied Mass Spectrometry in the Health Sciences.* p 306.
- Sten T, Bichlmaier I, Kuuranne T, Leinonen A, Yli-Kauhahuoma J & Finel M (2009) UDP-glucuronosyltransferases (UGTs) 2B7 and UGT2B17 display converse specificity in testosterone and epitestosterone glucuronidation, whereas UGT2A1 conjugates both androgens similarly. *Drug Metab. Dispos.* 37(2):417-423.
- Stenman UH, Unkila-Kallio L, Korhonen J & Alfthan H (1997) Immunoprocudures for detecting human chorionic gonadotropin: clinical aspects and doping control. *Clin. Chem.* 43(7):1293-1298.
- Ueki M & Okano M (1999) Analysis of exogenous dehydroepiandrosterone excretion in urine by gas chromatography/combustion/isotope ratio mass spectrometry. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 13(22):2237-2243.
- Van der Merwe P & Grobbelaar E (2005) Unintentional doping through the use of contaminated nutritional supplements. *S. Afr. Med. J.* 95(7):510-511.
- Van Renterghem P, Van Eenoo P, Geyer H, Schanzer W & Delbeke FT (2010a) Reference ranges for urinary concentrations and ratios of endogenous steroids, which can be used as markers for steroid misuse, in a Caucasian population of athletes. *Steroids* 75(2):154-163.
- Van Renterghem P, Van Eenoo P, Sottas PE, Saugy M & Delbeke F (2010b) Subject-based steroid profiling and the determination of novel biomarkers for DHT and DHEA misuse in sports. *Drug Test Anal* 2(11-12):582-588.
- Van Thuyne W, Van Eenoo P & Delbeke FT (2006) Nutritional supplements: prevalence of use and contamination with doping agents. *Nutr. Res. Rev.* 19(1):147-158.
- Vanluchene E, Eechaute W & Vandekerckhove D (1982) Conversion of free 3 β -hydroxy-5-ene-steroids by incubation with *Helix pomatia*. *J. Steroid Biochem.* 16(5):701-703.

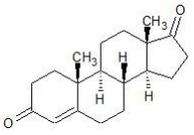
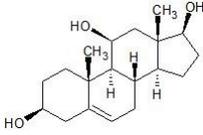
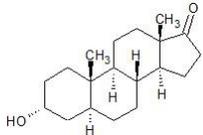
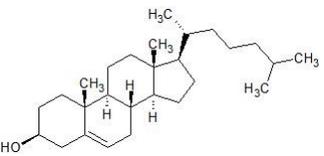
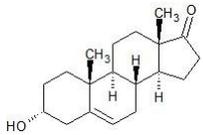
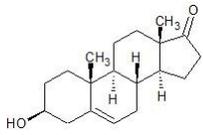
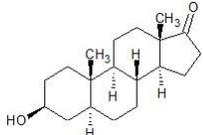
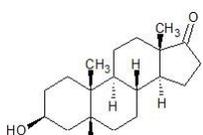
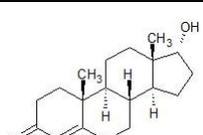
- Venturelli E, Cavalleri A & Secreto G (1995) Methods for urinary testosterone analysis. *J. Chromatogr. B Biomed. Appl.* 671(1-2):363-380.
- Verroken M & Mottram DR (1996) Doping control in sport. *Drugs in sport*, Mottram DR (Édit.) E & FN Spon, Liverpool, UK. p 235-263.
- Wang J, Wu M, Liu X & Xu Y (2011) Profiling of urinary steroids by gas chromatography-mass spectrometry detection and confirmation of androstenedione administration using isotope ratio mass spectrometry. *Steroids* 76(14):1560-1565.

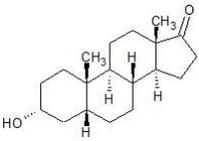
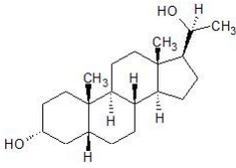
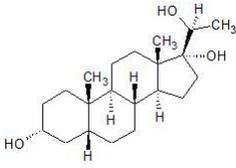
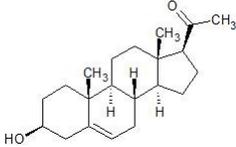
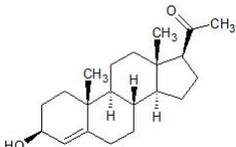
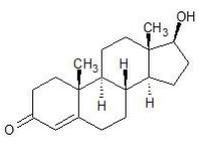
ANNEXE I : NOMS ET STRUCTURES DES STÉROÏDES

Nom trivial	Nom systématique	Abréviation	Structure chimique
2αOH-androstènedione	2α-hydroxyandrost-4-ène-3,17-dione	2αOH-4Aen	
5α-androstan-17-one	5α-androstan-17-one	StdExt	
3α,17α-dihydroxy-5α-androstane	3α,17α-dihydroxy-5α-androstane	5αA3α17α	
3β,17β-dihydroxy-5α-androstane	3β,17β-dihydroxy-5α-androstane	5αA3β17β	
5α-androstanediol	3α,17β-dihydroxy-5α-androstane	5α-adiol	
5α-androstanedione	5α-androstane-3,17-dione	5α-adione	
5α-dihydrotestostérone	17β-hydroxy-5α-androstan-3-one	5α-DHT	
3α,17α-dihydroxy-5β-androstane	3α,17α-dihydroxy-5β-androstane	5βA3α17α	

5 β -androstanediol	3 α ,17 β -dihydroxy-5 β -androstane	5 β -adiol	
5 β -androstanedione	5 β -androstane-3,17-dione	5 β -adione	
5 β -dihydrotestostérone	17 β -hydroxy-5 β -androstane-3-one	5 β -DHT	
6 α OH-androstènedione	6 α -hydroxyandrost-4-ène-3,17-dione	6 α OH-4Aen	
6 β OH-androstérone	3 α ,6 β -dihydroxy-5 α -androstane-17-one	6 β OH-A	
6 β OH-épiandrostérone	3 β ,6 β -dihydroxy-5 α -androstane-17-one	6 β OH-EpiA	
6 β OH-épiétiocholanolone	3 β ,6 β -dihydroxy-5 β -androstane-17-one	6 β OH-EpiEt	
6 β OH-étiocholanolone	3 α ,6 β -dihydroxy-5 β -androstane-17-one	6 β OH-Et	
7 β OH-déhydroépiandrostérone	3 β ,7 β -dihydroxyandrost-5-èn-17-one	7 β OH-DHEA	

16αOH-androstérolone	3α,16α-dihydroxy-5α-androstan-17-one	16αOH-A	
17αOH-prenénolone	3β,17α-dihydroxypregn-5-èn-20-one	17αOH-preg	
17αOH-progestérolone	3β,17α-dihydroxypregn-4-èn-20-one	17αOH-prog	
Androst-4,9(11)-diène-3,17-dione	Androst-4,9(11)-diène-3,17-dione	StdInt	
3β-hydroxyandrost-5,16-diène	3β-hydroxyandrost-5,16-diène	5Δ16Δ3β	
3β,17α-dihydroxyandrost-5-ène	3β,17α-dihydroxyandrost-5-ène	5Δ3β17α	
Androst-16-ènol	3α-hydroxy-5α-androst-16-ène	16-enol	
Androstanol	3β-hydroxy-5α-androstane	androstanol	
Androstènediol	3β,17β-dihydroxyandrost-5-ène	5Aen	

Androstènedione	Androst-4-ène-3,17-dione	4Aen	
Androstènetriol	3β,11β,17β-trihydroxyandrost-5-ène	5Δ3β11β17β	
Androstérone	3α-hydroxy-5α-androstan-17-one	A	
Cholestérol	3β-hydroxycholest-5-ène	Chol	
Déhydroandrostérone	3α-hydroxyandrost-5-èn-17-one	DHA	
Déhydroépiandrostérone	3β-hydroxyandrost-5-èn-17-one	DHEA	
Épiandrostérone	3β-hydroxy-5α-androstan-17-one	EpiA	
Épiétiocholanolone	3β-hydroxy-5β-androstan-17-one	EpiEt	
Épitestostérone	17α-hydroxyandrost-4-èn-3-one	E	

Étiocholanolone	3 α -hydroxy-5 β -androst-17-one	Et	
Prégnandiol	3 α ,20 α -dihydroxy-5 β -pregnane	pgdiol	
Prégnantriol	3 α ,17 α ,20 α -trihydroxy-5 β -pregnane	pgtriol	
Prégnénolone	3 β -hydroxypregn-5-èn-20-one	preg	
Progestérone	3 β -hydroxypregn-4-èn-20-one	prog	
Testostérone	17 β -hydroxyandrost-4-èn-3-one	T	

ANNEXE II : VALEURS $\delta^{13}\text{C}$ DES MÉTABOLITES DE LA POPULATION DE RÉFÉRENCE

Tableau A.1 : Valeurs $\delta^{13}\text{C}$ (‰) des métabolites hydrolysés (fraction des glucuroconjugués) des échantillons de la population de référence.

Échantillon	5Aen	DHEA	T	5 β -adiol	5 α -adiol	E	Et	A	16-enol	pgdiol
Pop-1	-21,8	-19,5	-22,1	-21,6	-22,0	-21,8	-21,6	-20,9	-21,0	-20,8
Pop-2	-	-19,9	-21,8	-21,1	-22,1	-21,9	-21,5	-20,7	-21,1	-20,8
Pop-3	-	-18,5	-21,1	-21,4	-22,0	-22,2	-21,7	-20,3	-20,5	-19,7
Pop-4	-21,6	-19,8	-20,2	-20,7	-20,5	-21,2	-20,8	-19,5	-19,9	-20,0
Pop-5	-20,8	-18,4	-21,5	-22,8	-21,5	-22,8	-21,1	-20,3	-19,9	-20,4
Pop-6	-	-19,4	-23,0	-22,2	-22,7	-24,4	-22,2	-21,4	-22,0	-21,9
Pop-7	-	-18,4	-21,0	-20,1	-20,6	-21,5	-20,5	-20,1	-19,8	-20,3
Pop-8	-	-	-21,0	-20,1	-20,6	-21,2	-20,7	-20,1	-19,5	-20,1
Pop-9	-	-20,1	-22,4	-21,1	-22,3	-22,6	-21,5	-21,3	-21,1	-21,2
Pop-10	-22,8	-21,3	-21,7	-21,5	-21,7	-22,0	-21,7	-20,5	-20,9	-21,2
\bar{x}	-21,7	-19,5	-21,6	-21,3	-21,6	-22,2	-21,3	-20,5	-20,6	-20,6
σ	0,9	0,9	0,8	0,8	0,8	1,0	0,5	0,6	0,8	0,7

Tableau A.2 : Valeurs $\delta^{13}\text{C}$ (‰) des métabolites hydrolysés (fraction des sulfoconjugués) des échantillons de la population de référence.

Échantillon	5Aen	DHEA	T	5 β -adiol	5 α -adiol	E	Et	A	ÉpiA	pgdiol
Pop-1	-21,5	-19,4	-	-23,6	-25,0	-	-19,8	-19,2	-20,3	-19,5
Pop-2	-20,7	-18,2	-	-	-24,5	-	-20,8	-19,8	-20,9	-20,4
Pop-3	-19,9	-18,0	-	-	-22,2	-	-	-19,0	-20,0	-
Pop-4	-20,2	-18,1	-19,4	-21,4	-21,1	-	-19,5	-18,5	-19,7	-19,1
Pop-5	-20,8	-18,0	-20,9	-22,0	-23,3	-	-20,4	-19,4	-20,1	-19,6
Pop-6	-21,3	-19,2	-	-22,2	-23,3	-	-20,7	-20,2	-21,2	-20,8
Pop-7	-20,9	-18,2	-	-22,8	-24,0	-	-21,1	-19,3	-19,9	-
Pop-8	-20,4	-18,0	-	-22,6	-23,3	-	-20,9	-19,2	-20,2	-
Pop-9	-21,5	-19,3	-	-23,4	-23,4	-	-21,2	-20,4	-21,1	-
Pop-10	-21,8	-19,7	-	-	-	-	-20,5	-19,8	-20,8	-
\bar{x}	-20,9	-18,6	-20,2	-22,6	-23,3	-	-20,6	-19,5	-20,4	-19,9
σ	0,6	0,7	1,0	0,8	1,2	-	0,6	0,6	0,5	0,7

**ANNEXE III : CONCENTRATIONS DE TOUS LES
MÉTABOLITES DE CHAQUE ÉTUDE**

Tableau A.3 : Concentrations (ng/mL) des métabolites hydrolysés (fraction des glucuroconjugués) du sujet SA44.

Échantillon	Temps (h)	16αOH-A	2αOH-4Aen	5αA3α17α	5α-adione	5α-DHT	5Δ3β17α	5Aen	5βA3α17α	5β-DHT	5β-adione	6αOH-4Aen	6βOH-A	6βOH-EpiA	6βOH-EpiEt
SA44-1	-23,5	91,1	27,7	5,5	16,6	15,4	186,1	20,9	7,6	-	0,7	25,5	16,4	-	4,8
SA44-3	-19,1	72,5	28,0	0,9	17,3	15,6	84,9	18,6	-	-	-	26,4	15,1	-	1,4
SA44-4	-11,9	104,7	24,6	4,5	14,7	13,9	92,6	22,7	8,9	-	-	22,1	14,1	-	3,7
SA44-5	-1,0	135,6	19,8	5,8	10,6	11,2	137,3	25,9	14,6	-	1,1	16,2	12,8	-	5,5
SA44-6	2,5	129,4	19,4	7,0	10,7	10,8	162,6	26,8	12,5	-	1,5	16,2	11,4	-	5,2
SA44-7	5,0	148,5	81,8	4,0	18,6	17,3	83,5	18,4	15,7	-	7,3	97,1	58,1	-	4,6
SA44-8	9,8	298,7	158,8	8,5	22,9	19,3	53,7	17,9	31,6	-	11,5	108,6	169,5	-	7,5
SA44-9	21,5	104,7	39,7	6,4	14,4	13,8	82,8	16,3	18,4	-	0,9	23,1	31,8	-	5,6
SA44-10	25,5	96,7	31,8	6,2	17,4	16,5	114,4	17,4	12,1	-	0,4	27,1	27,5	-	6,3
SA44-12	48,2	179,5	23,4	10,8	14,4	13,6	161,9	27,4	19,7	-	2,1	20,5	18,8	-	6,9

218

Tableau A.3 (suite) : Concentrations (ng/mL) des métabolites hydrolysés (fraction des glucuroconjugués) du sujet SA44.

Échantillon	Temps (h)	6βOH-Et	7βOH-DHEA	5α-adiol	5β-adiol	5Δ3β11β17β	4Aen	A	DHA	DHEA	EpiA	EpiEt	E	Et	T
SA44-1	-23,5	7,4	35,9	51,8	46,6	-	20,6	5675,9	192,3	54,1	4,1	14,9	42,1	3246,7	15,3
SA44-3	-19,1	7,1	29,4	30,2	23,2	-	20,9	3486,2	121,4	39,5	3,1	9,1	28,9	1800,3	15,2
SA44-4	-11,9	6,4	33,9	46,6	42,9	-	18,3	4591,1	137,8	63,6	3,0	11,5	30,1	2482,4	13,5
SA44-5	-1,0	5,6	33,1	60,6	59,5	-	14,0	5228,5	149,9	83,8	2,8	12,9	38,4	2981,9	10,8
SA44-6	2,5	5,3	33,0	57,8	53,8	-	13,9	5445,6	153,1	94,6	3,4	12,9	41,5	3027,9	10,7
SA44-7	5,0	14,9	24,2	89,8	69,0	-	21,7	17316,8	132,1	43,5	4,3	9,8	34,5	8741,6	15,9
SA44-8	9,8	43,1	21,5	163,6	116,8	-	22,2	24972,4	143,3	40,4	5,4	10,6	31,6	11248,3	16,2
SA44-9	21,5	15,7	19,6	79,1	82,9	-	17,4	5301,3	98,8	35,3	3,5	9,2	30,0	4350,2	12,9
SA44-10	25,5	10,0	30,5	52,2	61,8	-	20,8	4810,1	107,8	38,8	4,1	9,5	31,6	4668,5	15,3
SA44-12	48,2	7,6	34,6	67,0	76,9	-	17,5	6017,5	178,4	83,6	3,4	15,8	41,5	4359,8	13,5

Tableau A.4 : Concentrations (ng/mL) des métabolites hydrolysés (fraction des sulfoconjugués) du sujet SA44.

Échantillon	Temps (h)	16αOH-A	2αOH-4Aen	5αA3α17α	5α-adione	5α-DHT	5Δ3β17α	5Aen	5βA3α17α	5β-DHT	5β-adione	6αOH-4Aen	6βOH-A	6βOH-EpiA	6βOH-EpiEt
SA44-1	-23,5	197,0	13,8	9,0	4,4	-	457,9	401,0	6,7	3,8	1,7	5,3	33,2	9,6	-
SA44-3	-19,1	114,3	-	7,2	4,4	-	312,9	216,4	4,7	3,7	1,5	5,3	23,3	8,1	-
SA44-4	-11,9	212,2	12,2	8,0	3,8	-	435,5	345,1	5,9	3,3	1,5	4,6	27,6	8,3	-
SA44-5	-1,0	299,9	8,6	8,1	2,8	-	451,1	394,9	6,7	2,5	1,1	3,2	27,8	7,2	-
SA44-6	2,5	312,8	8,6	9,5	3,1	-	535,7	614,5	7,6	2,7	1,1	3,4	32,3	7,6	-
SA44-7	5,0	210,6	17,1	8,2	4,5	-	319,3	323,1	6,1	3,8	1,8	17,3	108,7	23,7	-
SA44-8	9,8	314,4	21,1	7,1	4,6	-	214,9	186,8	7,4	-	2,1	18,7	368,7	66,4	-
SA44-9	21,5	220,5	12,2	9,3	3,7	-	324,1	217,8	12,5	3,2	1,6	4,6	111,4	25,9	-
SA44-10	25,5	235,2	14,8	11,0	4,6	-	417,3	336,2	11,8	4,3	1,9	5,6	91,2	27,2	-
SA44-12	48,2	502,1	11,1	12,9	4,1	-	532,9	467,7	13,9	3,3	1,7	4,1	48,1	13,3	-

219

Tableau A.4 (suite) : Concentrations (ng/mL) des métabolites hydrolysés (fraction des sulfoconjugués) du sujet SA44.

Échantillon	Temps (h)	6βOH-Et	7βOH-DHEA	5α-adiol	5β-adiol	5Δ3β11β17β	4Aen	A	DHA	DHEA	EpiA	EpiEt	E	Et	T
SA44-1	-23,5	-	83,5	16,2	15,4	-	4,2	1924,5	37,9	1649,2	610,6	59,3	22,1	742,6	8,4
SA44-3	-19,1	-	51,8	10,7	10,7	-	4,2	1001,1	18,3	675,5	286,5	38,1	12,5	490,1	4,5
SA44-4	-11,9	-	70,2	13,4	11,6	-	3,5	1726,0	30,5	1352,0	483,1	55,0	16,8	542,2	8,2
SA44-5	-1,0	-	50,2	14,9	13,3	-	2,5	1948,3	35,0	1596,0	576,7	64,0	24,3	597,6	9,6
SA44-6	2,5	-	64,5	19,4	17,8	-	3,0	2722,7	57,2	3529,2	946,1	67,4	29,2	729,2	13,9
SA44-7	5,0	-	33,5	14,4	16,4	-	4,1	2010,9	27,0	1352,3	494,5	39,3	16,4	961,5	7,3
SA44-8	9,8	-	31,6	18,4	29,0	-	5,1	2851,6	22,0	667,5	523,6	33,7	10,2	1696,9	5,2
SA44-9	21,5	-	37,0	21,6	32,1	-	3,0	3061,4	21,8	612,6	792,5	80,4	17,0	1382,3	5,6
SA44-10	25,5	-	62,8	22,5	28,4	-	3,9	3602,4	39,9	1708,6	1196,0	92,3	14,0	1299,7	6,6
SA44-12	48,2	-	57,1	24,6	22,3	-	3,2	3637,6	47,3	2052,8	1293,6	129,6	26,3	967,1	9,7

Tableau A.5 : Concentrations (ng/mL) des métabolites hydrolysés (fraction des glucuroconjugués) du sujet SA45.

Échantillon	Temps (h)	16αOH-A	2αOH-4Aen	5αA3α17α	5α-adione	5α-DHT	5Δ3β17α	5Aen	5βA3α17α	5β-DHT	5β-adione	6αOH-4Aen	6βOH-A	6βOH-EpiA	6βOH-EpiEt
SA45-1	-23,0	43,6	26,8	16,5	17,2	16,8	43,9	20,3	37,0	7,1	-	26,8	22,0	-	0,2
SA45-3	-13,5	161,6	20,4	51,3	12,4	16,8	65,6	39,4	131,8	48,8	1,4	19,5	27,9	-	3,5
SA45-4	-2,5	151,0	24,5	62,4	14,0	18,0	141,4	42,2	151,0	44,2	2,2	22,3	31,3	-	3,8
SA45-5	0,0	44,3	28,5	12,0	18,3	16,9	27,6	18,9	28,0	8,3	-	28,0	19,2	-	-
SA45-6	0,5	92,1	121,8	16,6	76,0	66,6	-	57,8	39,5	3,1	-	124,3	63,9	-	-
SA45-7	1,0	40,7	145,0	34,0	20,6	23,7	24,7	26,6	86,7	21,5	9,8	162,1	109,7	-	1,2
SA45-9	2,5	448,4	482,1	43,8	112,5	118,9	0,7	68,7	132,1	0,6	31,6	341,9	570,6	87,2	-
SA45-11	4,5	268,6	155,2	46,6	27,9	42,1	34,0	24,7	128,1	27,3	13,1	79,5	403,8	-	2,0
SA45-12	5,5	37,2	70,6	38,1	14,2	26,4	38,4	25,4	101,2	21,2	7,4	44,1	196,0	-	2,9
SA45-13	7,0	199,3	207,5	26,4	111,2	108,2	-	77,9	64,6	-	-	184,2	243,8	-	-
SA45-14	9,0	90,4	37,8	22,8	11,3	19,9	42,1	31,0	55,3	20,8	1,7	20,9	58,4	-	1,7
SA45-15	11,0	546,9	376,2	161,8	35,6	85,8	109,8	92,7	369,4	242,9	9,4	85,4	153,1	-	12,6
SA45-16	13,0	35,3	27,9	23,4	12,2	16,9	5,0	17,8	61,2	33,6	0,4	22,1	31,2	-	1,4
SA45-17	16,5	71,0	18,7	20,5	8,5	14,6	37,4	23,1	53,5	40,0	0,6	13,0	23,0	-	1,8
SA45-18	20,5	101,1	31,8	35,3	16,6	22,2	116,2	35,3	87,3	65,6	1,2	25,1	31,4	-	1,8
SA45-19	22,5	82,6	31,7	31,3	18,5	20,2	92,0	28,0	67,9	59,7	0,3	28,6	27,0	-	0,7
SA45-20	24,5	20,1	12,6	11,8	8,1	8,8	15,2	9,3	27,6	21,6	-	12,8	11,5	-	0,2
SA45-21	26,5	59,9	14,9	23,2	9,1	12,0	38,0	18,3	47,8	44,0	0,5	13,6	17,8	-	1,2
SA45-22	28,5	82,0	23,4	23,9	14,6	17,8	49,1	24,8	52,1	54,3	0,6	22,1	26,1	-	1,0
SA45-23	30,5	142,3	20,1	55,8	10,9	17,2	89,7	27,9	107,5	91,7	2,4	16,8	24,3	-	2,4

Tableau A.5 (suite) : Concentrations (ng/mL) des métabolites hydrolysés (fraction des glucuroconjugués) du sujet SA45.

Échantillon	Temps (h)	6βOH-Et	7βOH-DHEA	5α-adiol	5β-adiol	5Δ3β11β17β	4Aen	A	DHA	DHEA	EpiA	EpiEt	E	Et	T
SA45-1	-23,0	8,1	27,6	43,2	334,1	-	20,3	1587,3	83,5	39,3	5,5	8,2	23,4	1393,5	39,1
SA45-3	-13,5	-	56,4	119,5	1155,7	-	16,5	4630,3	243,3	92,9	13,1	33,4	25,8	3878,8	57,4
SA45-4	-2,5	-	66,8	135,6	1222,1	-	18,8	4976,9	283,7	110,6	14,4	36,0	35,3	4172,5	83,7
SA45-5	0,0	-	23,4	27,9	290,3	-	21,7	1130,3	81,0	37,5	5,0	8,4	20,9	1164,2	32,7
SA45-6	0,5	-	52,2	31,0	488,6	-	89,6	2052,6	128,9	72,4	14,6	9,6	70,6	2666,7	101,0
SA45-7	1,0	26,3	30,6	69,8	461,0	18,3	25,1	12800,5	185,9	76,5	8,4	18,6	25,9	8514,3	242,8
SA45-9	2,5	116,5	55,4	253,8	1017,4	84,9	116,2	57214,7	431,6	126,4	24,2	37,8	103,2	23955,8	1122,3
SA45-11	4,5	82,5	30,5	242,9	944,7	17,1	25,7	26745,2	244,9	76,4	14,3	24,7	30,3	9670,3	345,3
SA45-12	5,5	50,5	29,4	178,1	729,9	10,2	13,3	18127,0	166,2	101,8	12,9	22,0	17,3	6420,1	207,4
SA45-13	7,0	78,3	66,9	144,3	728,4	-	128,5	17108,2	217,6	116,9	25,7	20,1	102,4	6833,9	265,8
SA45-14	9,0	18,2	39,4	181,2	858,9	-	13,1	7307,1	181,6	71,1	12,9	26,7	18,7	3441,1	234,3
SA45-15	11,0	68,4	228,4	760,4	5241,7	-	44,4	29293,1	661,9	244,1	71,4	153,0	73,1	21164,3	787,8
SA45-16	13,0	17,6	32,5	107,7	905,7	-	14,5	3040,7	92,8	38,9	16,4	24,0	12,2	3282,3	25,5
SA45-17	16,5	9,9	32,3	111,7	1190,4	-	10,9	2378,8	83,6	54,1	19,8	19,8	20,1	2842,2	48,4
SA45-18	20,5	-	42,2	133,9	1544,7	-	20,5	3420,8	160,0	81,7	22,3	32,4	32,4	4632,2	64,6
SA45-19	22,5	10,8	35,2	75,3	967,5	-	22,4	2502,0	138,1	62,5	19,0	26,8	27,9	3323,7	41,0
SA45-20	24,5	-	13,5	30,3	395,9	-	9,5	901,1	40,0	18,7	8,0	9,3	10,2	1052,4	15,5
SA45-21	26,5	5,7	22,6	62,0	803,5	-	11,1	1971,7	86,7	36,9	15,8	19,8	19,2	1957,8	31,4
SA45-22	28,5	7,9	34,1	71,3	907,1	-	18,1	2288,1	125,4	48,7	24,8	28,1	27,4	2484,1	47,7
SA45-23	30,5	6,6	46,1	116,9	1508,9	-	13,6	4915,2	246,3	65,1	31,7	50,1	28,0	4980,5	68,7

Tableau A.6 : Concentrations (ng/mL) des métabolites hydrolysés (fraction des sulfoconjugués) du sujet SA45.

Échantillon	Temps (h)	16αOH-A	2αOH-4Aen	5αA3α17α	5α-adione	5α-DHT	5Δ3β17α	5Aen	5βA3α17α	5β-DHT	5β-adione	6αOH-4Aen	6βOH-A	6βOH-EpiA	6βOH-EpiEt
SA45-1	-23,0	39,6	14,5	8,9	4,2	-	344,0	248,0	5,5	3,9	1,5	5,4	19,0	6,7	-
SA45-3	-13,5	689,7	10,0	18,0	3,0	-	994,8	648,1	13,0	3,7	1,5	3,9	39,6	8,7	-
SA45-4	-2,5	641,0	11,5	17,9	3,5	-	900,3	533,2	11,9	4,1	1,4	4,4	41,1	10,0	-
SA45-5	0,0	44,6	-	9,0	4,5	-	334,3	291,1	5,6	4,1	1,6	5,7	16,4	6,8	-
SA45-6	0,5	140,5	-	31,1	-	-	980,4	818,2	16,4	16,8	-	23,9	59,7	28,2	-
SA45-7	1,0	183,6	19,5	15,7	4,8	-	448,5	264,0	12,9	4,9	2,0	16,5	184,8	32,3	-
SA45-9	2,5	1046,6	86,9	38,1	24,4	-	950,7	742,7	38,6	22,0	9,2	40,6	1612,1	227,7	-
SA45-11	4,5	391,3	21,2	14,5	5,2	-	534,6	354,4	21,5	5,0	2,3	12,5	721,4	83,7	-
SA45-12	5,5	227,9	11,1	10,8	3,0	-	289,5	194,4	18,0	2,8	1,6	7,6	381,2	45,9	-
SA45-13	7,0	347,8	94,0	37,9	29,1	-	1029,9	1039,4	33,2	25,7	11,5	36,6	452,4	78,3	-
SA45-14	9,0	454,2	9,8	12,8	2,6	-	604,6	603,4	17,5	2,9	1,2	4,1	141,6	22,5	-
SA45-15	11,0	2467,7	42,0	63,0	8,9	-	2567,7	1655,2	71,6	14,5	4,4	14,1	331,6	79,5	-
SA45-16	13,0	111,1	10,9	13,7	3,2	-	427,2	257,7	13,7	4,4	1,3	4,1	39,8	19,8	-
SA45-17	16,5	456,2	7,2	12,4	2,2	-	435,3	331,1	12,4	3,7	1,0	2,6	36,8	17,7	-
SA45-18	20,5	264,1	14,0	16,0	4,2	-	575,7	559,3	15,8	5,8	1,9	5,1	39,0	17,3	-
SA45-19	22,5	143,3	15,6	14,6	4,8	-	546,2	584,3	13,8	5,7	1,8	5,7	37,7	16,7	-
SA45-20	24,5	19,1	-	7,4	2,8	-	239,4	218,1	7,6	2,8	1,2	2,6	15,1	6,7	-
SA45-21	26,5	332,9	7,5	12,5	2,4	-	406,1	340,5	10,0	3,5	0,9	2,8	27,9	11,4	-
SA45-22	28,5	384,9	12,1	15,6	3,7	-	548,0	464,8	11,5	5,2	1,4	4,4	38,2	15,0	-
SA45-23	30,5	607,8	8,9	16,0	2,7	-	604,9	475,8	11,7	4,1	1,0	3,3	35,3	13,6	-

Tableau A.6 (suite) : Concentrations (ng/mL) des métabolites hydrolysés (fraction des sulfoconjugués) du sujet SA45.

Échantillon	Temps (h)	6βOH-Et	7βOH-DHEA	5α-adiol	5β-adiol	5Δ3β11β17β	4Aen	A	DHA	DHEA	EpiA	EpiEt	E	Et	T
SA45-1	-23,0	-	61,2	12,3	22,9	-	4,1	631,4	16,1	671,5	118,3	24,3	4,6	429,3	3,1
SA45-3	-13,5	-	107,9	24,6	43,4	-	3,3	1600,2	40,4	1630,7	259,8	65,7	10,1	683,3	6,0
SA45-4	-2,5	-	122,3	23,3	41,4	-	3,8	1332,3	40,2	1489,7	225,1	58,4	14,3	658,0	7,9
SA45-5	0,0	-	58,6	11,9	22,5	-	4,1	654,8	23,1	1081,3	148,8	23,7	4,1	378,6	3,6
SA45-6	0,5	-	136,6	40,8	64,4	-	14,6	1418,4	63,8	3074,7	403,3	61,6	7,0	1137,5	10,4
SA45-7	1,0	-	97,3	25,1	54,8	-	5,4	2355,8	38,6	651,5	306,9	56,2	5,7	1361,8	23,0
SA45-9	2,5	-	126,1	74,4	198,8	-	25,9	6530,4	78,2	1953,6	578,8	72,9	11,5	5635,5	109,4
SA45-11	4,5	-	68,3	33,3	111,3	-	5,7	3808,5	40,8	1494,5	522,7	51,9	8,1	2442,0	29,9
SA45-12	5,5	-	59,4	29,1	75,1	-	2,8	2885,9	34,7	555,0	443,7	43,0	5,2	1629,0	16,3
SA45-13	7,0	-	135,0	67,8	137,2	-	24,3	3757,4	86,7	3473,7	784,0	61,2	9,2	3283,9	29,1
SA45-14	9,0	-	64,7	34,3	92,3	-	2,6	2508,7	39,8	1776,4	473,3	53,5	7,8	1264,0	18,6
SA45-15	11,0	-	313,7	135,3	339,3	-	8,5	9603,2	151,9	6256,5	1739,3	230,3	30,3	4655,0	57,8
SA45-16	13,0	-	52,7	22,9	66,8	-	2,9	1640,6	23,4	906,1	272,4	40,5	1,6	841,6	3,0
SA45-17	16,5	-	59,4	24,7	62,4	-	2,0	1711,6	26,5	1057,3	310,9	49,7	7,1	715,1	5,6
SA45-18	20,5	-	108,5	32,7	90,7	-	4,8	2252,9	40,3	1672,2	446,2	65,9	12,7	920,4	7,9
SA45-19	22,5	-	108,8	29,0	76,8	-	4,2	2032,4	39,4	1947,5	433,7	55,0	9,4	773,8	5,5
SA45-20	24,5	-	35,4	12,5	32,8	-	2,6	1113,4	16,6	855,0	228,0	28,4	2,8	358,1	2,2
SA45-21	26,5	-	47,9	19,3	48,5	-	2,1	1517,0	21,1	860,9	273,2	49,1	6,8	521,3	4,2
SA45-22	28,5	-	70,3	23,3	62,3	-	3,4	1436,5	24,7	878,3	268,3	57,6	9,7	654,9	5,8
SA45-23	30,5	-	82,1	22,8	57,8	-	2,8	1677,7	30,6	1283,3	319,6	59,3	10,2	614,5	6,5

Tableau A.7 : Concentrations (ng/mL) des métabolites hydrolysés (fraction des glucuroconjugués) du sujet SA46.

Échantillon	Temps (h)	16αOH-A	2αOH-4Aen	5αA3α17α	5α-adione	5α-DHT	5Δ3β17α	5Aen	5βA3α17α	5β-DHT	5β-adione	6αOH-4Aen	6βOH-A	6βOH-EpiA	6βOH-EpiEt
SA46-1	-18,5	45,8	35,1	26,4	22,8	21,4	37,5	21,9	33,4	6,0	-	35,7	24,9	-	-
SA46-5	0,0	62,8	12,2	29,9	7,4	8,3	46,8	14,7	50,6	16,7	0,8	11,0	13,9	-	1,2
SA46-7	2,5	101,7	54,2	19,2	34,9	30,5	5,5	37,8	25,4	0,6	-	56,3	29,6	-	-
SA46-8	4,0	2594,0	53,8	71,7	23,5	20,6	80,6	263,5	149,6	20,3	24,7	34,2	41,3	-	15,4
SA46-9	6,0	421,3	23,5	20,6	6,3	7,5	23,4	51,1	37,1	6,3	4,7	15,0	20,0	-	5,7
SA46-10	8,0	432,2	29,5	33,9	11,8	12,8	28,6	57,3	56,1	10,6	4,7	16,3	28,7	-	6,9
SA46-11	12,0	526,7	41,8	75,3	13,1	24,1	49,1	81,2	181,9	69,7	10,8	20,2	34,7	-	15,9
SA46-12	14,0	274,8	31,4	49,0	11,1	21,5	15,3	44,0	128,9	120,1	5,8	18,1	24,6	-	13,4
SA46-13	20,5	158,6	22,6	58,7	11,1	25,0	101,0	36,4	173,5	211,5	5,2	16,9	20,4	-	15,7
SA46-14	24,0	102,6	107,0	3,5	69,8	64,6	-	51,4	36,5	80,7	1,3	105,5	50,9	-	-
SA46-15	26,0	69,7	12,0	35,5	7,2	17,2	81,8	19,8	105,3	177,8	2,5	12,7	13,9	-	6,1
SA46-16	28,5	64,9	20,3	35,3	13,3	22,2	81,2	24,6	113,9	178,1	2,8	19,5	18,8	-	3,7
SA46-17	30,5	42,8	14,4	33,4	9,0	17,6	51,5	18,5	102,2	132,6	2,2	15,5	16,1	-	4,0
SA46-18	40,0	139,9	24,6	60,1	14,6	33,7	90,8	37,2	204,5	238,4	3,7	21,8	24,5	-	5,9
SA46-19	48,0	166,2	26,2	52,6	15,2	27,2	106,0	35,7	160,6	120,7	3,3	22,4	26,5	-	3,8

Tableau A.7 (suite) : Concentrations (ng/mL) des métabolites hydrolysés (fraction des glucuroconjugués) du sujet SA46.

Échantillon	Temps (h)	6βOH-Et	7βOH-DHEA	5α-adiol	5β-adiol	5Δ3β11β17β	4Aen	A	DHA	DHEA	EpiA	EpiEt	E	Et	T
SA46-1	-18,5	-	29,4	35,6	272,2	-	26,6	1800,9	101,7	41,0	9,2	11,1	28,5	1622,6	37,6
SA46-5	0,0	3,9	26,6	41,5	355,2	6,6	9,2	1830,5	86,8	36,1	5,9	12,7	17,6	1744,8	35,5
SA46-7	2,5	-	171,1	26,2	209,6	30,0	41,2	3184,2	262,7	146,3	8,0	21,9	34,0	2578,9	40,1
SA46-8	4,0	19,6	2554,8	305,8	700,0	18,3	39,3	32888,0	2655,8	2063,8	18,2	236,7	27,6	15039,5	83,5
SA46-9	6,0	8,4	417,3	94,5	223,7	4,9	8,1	9357,1	655,4	352,1	6,2	60,8	9,3	4089,0	30,0
SA46-10	8,0	11,0	245,5	119,6	341,3	8,5	16,0	10870,2	450,2	311,2	10,4	43,9	16,0	5434,9	52,3
SA46-11	12,0	14,7	353,5	266,9	1545,8	10,4	20,6	15617,6	771,8	417,1	31,5	129,8	25,3	16920,4	128,5
SA46-12	14,0	10,5	159,3	172,0	2039,9	10,9	15,9	8390,6	295,7	228,0	31,2	95,5	15,0	15176,1	98,7
SA46-13	20,5	8,9	63,5	161,0	4206,8	-	14,4	5938,4	191,9	128,5	65,7	99,7	28,4	18389,0	72,9
SA46-14	24,0	-	40,5	39,7	1930,3	61,0	81,8	861,4	70,2	69,0	41,5	37,1	67,6	7184,2	77,4
SA46-15	26,0	3,9	34,7	107,9	3229,2	-	8,7	3884,3	133,0	59,2	54,1	72,4	17,6	9992,7	35,6
SA46-16	28,5	6,2	22,7	123,3	3097,6	11,2	16,8	3326,5	138,9	72,5	59,4	71,1	23,1	7508,3	42,6
SA46-17	30,5	5,6	32,5	103,9	2646,2	-	10,7	3443,5	127,8	56,2	60,0	65,6	13,6	7650,1	27,8
SA46-18	40,0	7,9	51,9	203,5	4491,2	-	17,9	4941,5	198,8	73,4	69,4	83,2	41,1	11612,8	90,6
SA46-19	48,0	9,9	49,2	172,0	3451,6	-	19,0	4565,7	169,4	88,8	53,3	53,8	41,0	8466,8	81,2

Tableau A.8 : Concentrations (ng/mL) des métabolites hydrolysés (fraction des sulfoconjugués) du sujet SA46.

Échantillon	Temps (h)	16αOH-A	2αOH-4Aen	5αA3α17α	5α-adione	5α-DHT	5Δ3β17α	5Aen	5βA3α17α	5β-DHT	5β-adione	6αOH-4Aen	6βOH-A	6βOH-EpiA	6βOH-EpiEt
SA46-1	-18,5	78,8	-	15,0	5,5	-	671,3	769,4	8,8	5,5	1,9	7,0	28,3	9,8	-
SA46-5	0,0	176,8	5,9	7,9	1,8	-	366,9	450,1	5,5	2,2	0,8	2,2	16,5	4,4	-
SA46-7	2,5	108,5	-	18,8	8,6	-	710,1	1188,0	14,2	8,2	3,0	10,9	47,6	17,0	-
SA46-8	4,0	729,7	14,1	17,0	4,4	5,8	766,4	4154,2	14,7	3,7	2,4	8,5	42,4	18,2	-
SA46-9	6,0	212,7	5,5	6,8	1,6	2,2	325,4	1748,7	6,5	1,3	0,8	2,9	11,8	12,4	-
SA46-10	8,0	451,3	8,3	9,3	2,6	3,3	575,7	2893,7	10,2	2,2	1,1	3,4	12,8	15,0	-
SA46-11	12,0	970,7	10,3	17,3	3,4	4,4	829,0	2670,4	24,1	4,3	1,9	3,9	16,3	18,3	-
SA46-12	14,0	826,0	9,4	16,5	3,0	4,3	637,2	2257,9	20,9	5,9	1,6	3,6	11,8	14,0	-
SA46-13	20,5	800,9	9,2	14,7	2,8	4,1	520,5	1252,8	19,2	8,2	1,3	3,4	26,2	9,8	-
SA46-14	24,0	124,8	-	19,5	17,3	-	394,3	1014,4	14,7	17,8	6,2	21,6	38,3	23,8	-
SA46-15	26,0	297,6	5,9	9,4	1,9	2,6	377,6	637,3	11,7	6,6	0,8	2,4	18,5	5,9	-
SA46-16	28,5	425,7	10,9	12,6	3,5	4,6	549,3	954,3	16,2	9,1	1,5	4,0	27,8	8,6	-
SA46-17	30,5	270,1	7,5	10,8	2,3	3,2	470,0	643,9	14,1	6,8	1,1	3,1	23,5	7,0	-
SA46-18	40,0	732,5	11,9	18,8	3,7	5,6	681,2	833,9	20,6	10,4	1,7	4,4	39,4	12,4	-
SA46-19	48,0	696,2	12,3	15,7	3,9	5,0	656,5	755,3	17,2	7,4	1,7	4,6	43,9	11,2	-

Tableau A.8 (suite) : Concentrations (ng/mL) des métabolites hydrolysés (fraction des sulfoconjugués) du sujet SA46.

Échantillon	Temps (h)	6βOH-Et	7βOH-DHEA	5α-adiol	5β-adiol	5Δ3β11β17β	4Aen	A	DHA	DHEA	EpiA	EpiEt	E	Et	T
SA46-1	-18,5	-	83,3	20,2	33,1	-	5,2	1230,4	35,8	3525,1	285,5	38,2	5,9	556,1	5,8
SA46-5	0,0	-	67,8	12,4	28,3	-	1,9	989,9	28,3	2421,6	223,5	32,0	7,1	359,6	5,8
SA46-7	2,5	-	390,0	29,1	51,8	-	10,4	1711,4	71,5	5778,0	358,3	49,7	6,1	1045,7	6,8
SA46-8	4,0	-	1901,6	62,1	76,9	-	64,5	6208,5	316,0	26909,2	1215,8	98,3	10,4	2127,8	19,7
SA46-9	6,0	-	435,6	26,5	31,3	-	13,3	2450,4	105,7	9477,1	510,8	36,3	3,0	766,9	6,2
SA46-10	8,0	-	307,2	31,6	40,2	-	10,3	2953,9	104,1	11159,5	650,7	48,4	6,1	1021,4	9,7
SA46-11	12,0	-	392,4	51,3	92,5	-	7,2	4254,6	164,8	11342,4	771,1	122,2	11,7	1918,0	18,9
SA46-12	14,0	-	220,2	45,4	98,5	-	4,6	4273,7	133,6	12313,3	927,8	145,0	6,1	1750,3	15,4
SA46-13	20,5	-	120,2	33,4	136,8	-	3,4	2694,1	66,9	6774,7	662,3	163,9	12,6	1538,5	12,0
SA46-14	24,0	-	94,0	35,8	135,6	-	16,2	1477,1	52,2	7371,3	651,5	135,6	5,4	1756,7	9,1
SA46-15	26,0	-	74,5	20,6	102,0	-	2,3	1736,1	32,8	3391,0	429,7	134,8	6,8	970,4	4,7
SA46-16	28,5	-	84,2	25,3	135,2	-	3,7	2170,3	38,3	3980,6	537,9	188,2	10,1	1354,8	6,9
SA46-17	30,5	-	79,5	21,4	111,0	-	2,6	1728,8	32,9	3149,7	447,0	155,1	4,9	1025,3	4,3
SA46-18	40,0	-	114,4	37,7	162,3	-	3,9	2045,0	35,5	2471,7	520,2	278,9	15,9	1368,5	12,7
SA46-19	48,0	-	122,5	31,2	119,2	-	4,1	1781,6	34,2	2237,9	472,8	249,5	15,8	1176,4	9,9

Tableau A.9 : Concentrations (ng/mL) des métabolites hydrolysés (fraction des glucuroconjugués) du sujet SA47.

Échantillon	Temps (h)	16αOH-A	2αOH-4Aen	5αA3α17α	5α-adione	5α-DHT	5Δ3β17α	5Aen	5βA3α17α	5β-DHT	5β-adione	6αOH-4Aen	6βOH-A	6βOH-EpiA	6βOH-EpiEt
SA47-3	-8,0	35,7	15,8	18,4	7,1	11,4	64,3	29,0	129,6	17,6	0,6	9,3	23,0	-	6,4
SA47-5	0,0	41,0	46,0	3,0	21,2	22,8	37,6	21,8	47,8	12,2	-	27,7	21,0	-	13,8
SA47-7	3,6	603,8	29,3	6,6	14,0	14,3	19,9	41,7	51,0	11,4	14,8	19,9	35,4	-	11,5
SA47-8	5,3	774,1	40,3	11,9	17,7	18,2	22,0	62,4	74,1	12,7	21,9	22,0	73,2	-	21,8
SA47-10	8,1	279,7	96,4	-	44,1	46,1	0,8	48,6	24,9	9,0	-	59,0	48,9	-	33,7
SA47-13	17,8	57,8	30,8	4,5	14,0	18,9	47,3	26,9	46,6	45,1	1,7	18,9	18,5	-	14,8
SA47-15	26,8	101,0	16,0	17,9	7,7	18,5	63,8	27,7	122,0	221,2	5,9	9,6	25,2	-	15,7
SA47-16	30,0	61,6	12,7	16,8	6,3	14,0	38,2	17,7	115,9	162,6	4,2	8,1	20,6	-	10,9
SA47-17	33,0	48,0	13,3	11,9	6,6	11,7	45,9	17,8	87,0	86,6	2,7	8,1	15,5	-	8,4
SA47-18	36,5	57,6	15,0	12,8	7,3	12,7	39,4	19,5	96,7	84,9	3,0	8,8	18,7	-	8,9
SA47-19	39,0	53,8	19,5	11,0	9,3	14,6	32,6	18,0	88,4	65,0	2,4	11,6	19,0	-	9,7

228

Tableau A.9 (suite) : Concentrations (ng/mL) des métabolites hydrolysés (fraction des glucuroconjugués) du sujet SA47.

Échantillon	Temps (h)	6βOH-Et	7βOH-DHEA	5α-adiol	5β-adiol	5Δ3β11β17β	4Aen	A	DHA	DHEA	EpiA	EpiEt	E	Et	T
SA47-3	-8,0	2,7	38,8	179,5	695,2	-	5,9	1812,1	189,5	27,6	2,8	17,6	19,6	1993,1	46,5
SA47-5	0,0	1,9	11,6	54,3	256,6	-	15,6	1116,8	70,7	11,5	-	-	18,0	1400,8	16,6
SA47-7	3,6	4,1	613,4	97,2	250,4	-	13,8	14738,7	849,3	332,3	-	66,8	9,8	8476,6	16,3
SA47-8	5,3	10,3	536,9	198,7	351,5	-	22,9	22534,5	1266,5	423,1	2,5	103,8	11,7	10797,7	36,8
SA47-10	8,1	7,2	149,6	128,3	241,4	-	31,0	11698,7	570,0	111,7	-	14,3	14,9	5435,9	10,2
SA47-13	17,8	2,6	50,2	118,4	863,7	-	11,1	3405,3	314,2	40,8	-	31,6	17,3	5975,8	28,5
SA47-15	26,8	2,9	33,9	142,5	2310,7	-	8,1	5446,8	227,0	70,7	28,8	53,6	21,7	9866,2	32,6
SA47-16	30,0	2,1	21,1	100,5	1935,3	-	5,2	4017,5	153,5	33,5	22,2	37,9	14,3	6962,1	25,8
SA47-17	33,0	1,5	16,8	73,4	1286,3	-	5,9	3021,7	141,4	36,1	15,8	25,0	15,4	4982,9	20,2
SA47-18	36,5	2,1	19,1	87,3	1323,8	-	6,6	3448,6	163,1	38,8	16,1	24,6	15,3	5367,6	23,4
SA47-19	39,0	2,3	18,9	84,8	1192,7	-	7,7	3309,4	151,3	29,0	12,4	17,2	14,2	5001,3	24,6

Tableau A.10 : Concentrations (ng/mL) des métabolites hydrolysés (fraction des sulfoconjugués) du sujet SA47.

Échantillon	Temps (h)	16αOH-A	2αOH-4Aen	5αA3α17α	5α-adione	5α-DHT	5Δ3β17α	5Aen	5βA3α17α	5β-DHT	5β-adione	6αOH-4Aen	6βOH-A	6βOH-EpiA	6βOH-EpiEt
SA47-3	-8,0	63,9	-	7,7	1,8	-	347,9	375,7	2,5	1,1	0,7	-	19,0	10,2	-
SA47-5	0,0	132,2	-	9,7	5,2	-	138,3	114,5	-	2,0	0,5	-	31,9	23,1	-
SA47-7	3,6	75,0	15,8	4,8	2,5	-	162,2	274,7	-	1,0	0,3	5,2	21,4	12,2	-
SA47-8	5,3	112,3	17,5	7,4	2,9	-	328,3	1015,7	-	1,3	1,1	5,2	48,0	18,7	-
SA47-10	8,1	-	-	15,7	10,8	-	207,9	627,5	-	-	0,7	18,4	57,8	45,5	-
SA47-13	17,8	105,9	-	7,9	3,3	-	262,8	454,1	-	2,7	0,4	5,9	22,3	16,5	-
SA47-15	26,8	105,3	10,1	7,3	1,9	-	472,7	867,4	2,6	7,1	0,5	2,8	21,4	10,3	-
SA47-16	30,0	76,6	-	6,2	1,5	-	368,8	651,8	2,4	4,4	0,3	-	16,1	7,8	-
SA47-17	33,0	68,3	-	6,1	1,6	-	308,4	547,9	1,7	2,7	0,3	-	13,0	7,5	-
SA47-18	36,5	89,5	-	6,4	1,7	-	329,5	542,4	2,0	3,0	0,4	-	15,5	8,3	-
SA47-19	39,0	76,7	-	8,2	2,2	-	363,7	499,8	2,2	2,1	0,2	-	18,6	10,5	-

229

Tableau A.10 (suite) : Concentrations (ng/mL) des métabolites hydrolysés (fraction des sulfoconjugués) du sujet SA47.

Échantillon	Temps (h)	6βOH-Et	7βOH-DHEA	5α-adiol	5β-adiol	5Δ3β11β17β	4Aen	A	DHA	DHEA	EpiA	EpiEt	E	Et	T
SA47-3	-8,0	-	44,9	52,9	25,6	-	5,3	242,1	16,6	236,4	119,1	30,0	8,7	18,6	8,1
SA47-5	0,0	-	28,6	39,9	21,3	-	-	-	7,6	67,4	27,4	4,1	5,5	-	13,2
SA47-7	3,6	-	470,3	20,7	12,5	-	32,7	500,3	43,9	1208,1	123,9	9,8	3,9	270,8	8,9
SA47-8	5,3	-	483,9	37,0	21,0	-	30,0	2070,3	125,0	4898,6	499,2	29,5	5,2	555,8	13,1
SA47-10	8,1	-	131,8	65,8	31,7	-	40,4	-	69,9	2661,8	274,2	2,4	6,4	-	26,5
SA47-13	17,8	-	64,8	49,4	35,6	-	9,8	167,8	31,4	647,7	184,0	33,3	6,7	141,0	10,4
SA47-15	26,8	-	66,9	39,5	72,3	-	5,3	1466,6	79,6	2497,2	517,1	77,3	10,1	447,6	8,5
SA47-16	30,0	-	46,6	31,0	59,4	-	4,3	1180,7	56,1	1705,7	381,6	69,7	7,2	276,4	7,3
SA47-17	33,0	-	35,4	29,1	43,0	-	4,4	993,3	48,8	1297,4	325,0	67,1	7,0	200,3	6,5
SA47-18	36,5	-	34,1	31,5	45,7	-	4,7	794,3	41,9	1131,5	301,2	60,1	7,5	197,6	6,8
SA47-19	39,0	-	39,9	37,1	50,2	-	6,0	730,5	35,4	765,1	237,9	60,7	7,1	204,6	7,6

Tableau A.11 : Concentrations (ng/mL) des métabolites hydrolysés (fraction des glucuroconjugés) du sujet SA48.

Échantillon	Temps (h)	16αOH-A	2αOH-4Aen	5αA3α17α	5α-adione	5α-DHT	5Δ3β17α	5Aen	5βA3α17α	5β-DHT	5β-adione	6αOH-4Aen	6βOH-A	6βOH-EpiA	6βOH-EpiEt
SA48-1	-24,5	22,2	14,7	11,2	8,8	10,3	36,4	16,6	38,2	4,5	7,9	17,6	12,5	-	9,4
SA48-2	-23,3	59,7	14,9	23,0	7,4	12,3	110,6	27,0	140,8	13,1	7,5	14,7	18,8	-	8,6
SA48-4	-20,0	28,2	12,2	15,9	6,9	9,6	47,7	18,1	90,6	5,6	6,5	15,4	16,9	-	7,8
SA48-6	-17,0	22,9	11,9	21,4	6,8	9,4	54,8	17,9	120,2	8,1	6,7	16,6	16,3	-	7,8
SA48-7	-14,3	46,2	16,4	17,8	9,4	12,6	40,8	20,5	93,0	7,2	8,0	18,6	16,8	-	10,3
SA48-8	-0,3	26,8	15,6	15,5	8,7	11,3	40,7	19,5	76,0	7,5	8,2	17,9	13,9	-	9,6
SA48-9	2,2	127,2	134,3	26,1	8,2	16,0	64,6	21,8	169,6	11,0	10,6	32,0	65,1	-	8,7
SA48-10	3,7	138,9	371,1	38,4	23,1	31,8	70,6	40,6	173,9	11,8	24,2	79,6	280,8	-	24,5
SA48-11	7,9	111,4	73,2	30,7	10,8	19,9	51,1	23,5	213,2	59,6	18,1	24,5	59,7	-	10,7
SA48-12	12,5	16,4	18,4	11,3	8,9	12,2	14,8	14,7	56,7	30,1	10,3	17,8	13,7	-	9,1
SA48-13	14,3	13,4	21,7	12,0	12,5	15,6	14,2	16,1	44,1	32,8	12,7	25,4	13,4	-	13,0
SA48-14	16,4	21,3	19,4	14,2	9,9	17,9	19,0	15,8	99,4	70,6	11,0	20,4	14,3	-	10,8
SA48-15	17,3	38,0	55,0	40,2	33,8	49,4	47,5	44,4	234,1	172,3	39,0	70,1	38,3	-	35,1
SA48-16	18,1	13,5	17,8	18,2	10,6	19,0	25,2	16,7	156,6	88,5	14,8	22,2	15,2	-	11,6
SA48-17	23,8	24,8	17,6	15,2	10,4	15,3	24,0	16,8	115,2	37,4	10,6	20,8	13,8	-	11,2
SA48-18	26,4	20,0	16,4	20,8	9,6	16,2	47,6	17,8	188,6	47,9	12,1	20,8	15,6	-	10,6
SA48-19	28,1	21,1	17,4	17,8	10,3	14,1	25,6	19,2	133,8	31,5	9,6	21,1	15,3	-	11,4
SA48-20	30,9	12,2	18,7	11,6	11,6	11,8	14,4	15,6	37,9	7,5	10,3	23,3	11,5	-	12,1
SA48-21	36,5	24,4	10,9	11,5	6,3	8,3	18,2	13,6	78,6	10,7	5,9	12,9	9,4	-	7,1
SA48-22	38,0	45,3	15,8	21,4	9,2	13,1	27,6	21,0	148,4	29,8	8,8	18,6	13,1	-	10,6
SA48-23	44,7	71,0	17,9	25,9	9,6	14,7	67,3	23,3	178,9	30,3	9,4	19,3	17,0	-	10,9

Tableau A.11 (suite) : Concentrations (ng/mL) des métabolites hydrolysés (fraction des glucuroconjugués) du sujet SA48.

Échantillon	Temps (h)	6βOH-Et	7βOH-DHEA	5α-adiol	5β-adiol	5Δ3β11β17β	4Aen	A	DHA	DHEA	EpiA	EpiEt	E	Et	T
SA48-1	-24,5	-	12,2	29,2	82,3	-	7,0	890,4	48,8	20,8	1,6	9,4	17,7	975,9	26,8
SA48-2	-23,3	-	24,5	76,9	301,0	-	7,7	3158,5	142,6	63,5	6,2	17,9	41,5	2923,5	60,8
SA48-4	-20,0	-	18,1	41,6	145,1	-	5,1	1799,9	87,8	35,0	4,4	11,5	23,1	1695,6	27,4
SA48-6	-17,0	-	19,3	54,5	174,7	-	4,9	2838,8	111,4	30,4	3,9	13,8	15,8	2322,4	25,2
SA48-7	-14,3	-	18,4	47,7	139,0	-	7,8	2278,9	109,0	31,4	3,3	14,0	23,4	1791,3	41,4
SA48-8	-0,3	-	17,8	37,7	132,9	-	7,1	1012,9	68,4	28,5	2,4	11,0	15,5	1435,3	27,9
SA48-9	2,2	22,2	26,2	85,6	288,2	-	7,6	6716,2	140,8	49,9	5,3	17,1	36,7	5219,1	133,0
SA48-10	3,7	89,7	38,1	98,3	255,9	-	17,2	9405,8	164,0	80,2	3,2	27,3	47,7	6980,8	187,9
SA48-11	7,9	33,0	22,4	110,5	695,6	-	8,6	9613,4	128,3	47,1	7,8	36,8	41,1	12932,2	286,5
SA48-12	12,5	9,3	9,0	53,6	486,6	-	6,8	2034,4	33,2	11,7	3,6	17,0	9,7	5896,6	63,9
SA48-13	14,3	11,3	11,0	48,6	581,3	-	8,7	752,4	26,2	11,5	3,6	16,3	8,8	5798,4	30,5
SA48-14	16,4	9,4	11,5	79,7	1402,9	-	7,2	1827,4	37,2	13,7	10,8	24,4	11,9	10342,6	43,9
SA48-15	17,3	28,7	32,3	217,3	3691,7	-	22,6	3594,6	89,6	34,5	23,5	67,7	22,3	25844,5	62,3
SA48-16	18,1	9,3	13,0	104,5	1898,0	-	7,8	1922,7	47,6	16,8	13,9	30,8	9,0	11029,8	28,0
SA48-17	23,8	-	13,1	65,1	882,0	-	7,5	1380,0	43,7	16,5	11,5	18,3	11,8	7202,8	26,4
SA48-18	26,4	-	16,9	81,1	1145,2	-	6,6	2072,7	62,4	25,5	17,0	22,3	11,8	8821,6	23,2
SA48-19	28,1	-	15,6	52,1	725,7	-	7,7	1586,6	53,0	18,7	8,1	16,4	12,1	6771,4	23,8
SA48-20	30,9	-	11,5	20,9	163,9	-	8,2	68,0	24,1	12,5	1,5	8,8	7,3	1349,2	11,6
SA48-21	36,5	-	13,1	27,4	303,2	-	4,9	908,6	48,7	15,6	5,3	10,9	8,9	2719,1	15,5
SA48-22	38,0	-	19,4	46,5	669,2	-	7,4	1539,8	86,1	24,9	10,4	21,4	11,0	5195,0	21,8
SA48-23	44,7	-	22,8	65,9	602,9	-	8,3	2071,5	103,5	32,3	8,6	21,3	37,6	4352,6	61,7

Tableau A.12 : Concentrations (ng/mL) des métabolites hydrolysés (fraction des sulfoconjugués) du sujet SA48.

Échantillon	Temps (h)	16αOH-A	2αOH-4Aen	5αA3α17α	5α-adione	5α-DHT	5Δ3β17α	5Aen	5βA3α17α	5β-DHT	5β-adione	6αOH-4Aen	6βOH-A	6βOH-EpiA	6βOH-EpiEt
SA48-1	-24,5	64,3	-	-	0,5	0,6	129,0	110,4	-	-	-	5,1	7,9	2,5	-
SA48-2	-23,3	270,1	11,2	4,2	0,7	0,9	324,5	313,9	4,6	-	-	4,1	30,0	5,7	-
SA48-4	-20,0	42,1	11,0	4,1	0,9	0,7	297,4	237,8	3,3	-	-	4,1	17,1	3,5	-
SA48-6	-17,0	90,4	10,6	5,6	0,4	0,6	370,9	292,2	4,2	-	-	4,0	18,9	3,5	-
SA48-7	-14,3	210,1	14,8	5,8	0,6	0,9	336,9	296,1	3,7	-	-	5,3	19,3	3,9	-
SA48-8	-0,3	79,7	14,7	1,3	0,5	0,8	207,8	247,5	1,4	-	-	5,2	11,3	3,1	-
SA48-9	2,2	332,3	18,0	4,1	0,6	0,9	328,7	326,2	6,8	-	-	6,9	289,1	33,8	1,8
SA48-10	3,7	780,2	52,6	-	0,8	1,9	324,4	314,4	1,2	-	-	19,5	628,4	114,4	11,1
SA48-11	7,9	311,7	17,8	5,4	0,6	1,1	326,3	340,5	8,9	-	-	6,1	228,0	29,7	7,9
SA48-12	12,5	45,8	14,5	-	0,4	0,8	86,7	93,5	2,5	-	-	5,1	15,9	5,5	1,9
SA48-13	14,3	50,2	-	-	0,4	0,9	31,2	40,1	-	-	-	7,4	2,9	4,5	1,2
SA48-14	16,4	81,6	16,5	-	0,4	1,0	49,2	46,8	3,1	-	-	5,8	8,9	6,6	2,0
SA48-15	17,3	159,7	-	-	1,1	2,8	102,1	113,9	2,6	-	-	19,2	17,3	15,2	3,8
SA48-16	18,1	57,0	-	-	0,4	1,0	63,0	56,4	5,7	-	-	6,1	12,9	7,7	2,3
SA48-17	23,8	80,3	-	-	0,4	1,0	92,4	85,4	4,5	-	-	6,0	9,8	4,4	1,0
SA48-18	26,4	95,4	15,3	1,9	0,7	0,8	215,3	180,1	8,8	-	-	5,5	18,6	5,5	1,3
SA48-19	28,1	69,5	-	-	0,5	0,9	133,1	102,8	4,6	-	-	6,1	7,5	3,3	-
SA48-20	30,9	48,7	-	-	0,4	-	45,0	39,7	-	-	-	6,9	-	1,4	-
SA48-21	36,5	109,8	10,5	2,2	0,3	0,6	145,5	108,3	4,6	-	-	3,7	6,6	2,2	-
SA48-22	38,0	309,1	15,3	5,9	0,4	1,0	259,7	190,0	10,5	-	-	5,4	12,8	3,8	1,0
SA48-23	44,7	284,5	15,3	5,4	0,5	1,0	237,6	179,9	9,3	-	-	5,5	19,1	4,8	1,0

Tableau A.12 (suite) : Concentrations (ng/mL) des métabolites hydrolysés (fraction des sulfoconjugués) du sujet SA48.

Échantillon	Temps (h)	6βOH-Et	7βOH-DHEA	5α-adiol	5β-adiol	5Δ3β11β17β	4Aen	A	DHA	DHEA	EpiA	EpiEt	E	Et	T
SA48-1	-24,5	-	14,1	2,1	0,8	8,3	5,6	-	4,4	61,5	41,0	7,3	8,8	83,1	2,5
SA48-2	-23,3	-	47,2	11,7	15,6	6,8	5,1	1053,3	25,6	321,9	189,9	38,6	26,0	413,1	6,3
SA48-4	-20,0	-	28,3	8,3	8,4	6,4	5,2	619,8	15,1	184,0	99,9	27,8	9,2	314,2	2,7
SA48-6	-17,0	-	30,1	9,1	7,9	5,9	4,5	1067,7	22,8	334,4	155,9	34,2	7,6	339,0	2,9
SA48-7	-14,3	-	31,2	9,1	7,9	8,5	6,0	593,9	17,7	223,4	125,5	32,0	14,8	296,6	5,0
SA48-8	-0,3	-	22,6	4,5	4,9	8,5	5,8	-	15,8	215,6	86,9	14,5	9,1	127,0	3,6
SA48-9	2,2	18,8	46,9	10,7	21,6	7,2	6,4	1169,4	24,3	296,8	146,4	34,7	17,5	830,5	9,7
SA48-10	3,7	55,7	42,4	5,8	11,9	20,9	18,3	-	11,9	187,6	96,9	17,3	18,2	811,6	12,8
SA48-11	7,9	32,9	41,4	13,5	47,8	9,1	6,2	1728,2	20,8	275,1	184,3	50,6	11,7	1905,5	15,8
SA48-12	12,5	-	7,4	3,6	39,7	8,1	5,4	-	2,7	49,8	43,8	20,0	3,8	717,6	4,5
SA48-13	14,3	-	3,9	1,0	40,3	11,9	7,7	-	-	6,6	15,0	16,1	2,8	525,6	1,9
SA48-14	16,4	-	7,4	5,4	80,8	9,4	6,1	-	-	8,7	16,9	40,7	4,1	1071,8	2,7
SA48-15	17,3	-	16,4	11,5	237,0	30,3	20,4	-	-	9,1	29,2	82,4	6,3	2459,3	3,8
SA48-16	18,1	-	11,2	9,4	134,9	9,8	6,4	-	-	10,2	18,5	58,6	3,4	1482,7	1,9
SA48-17	23,8	-	12,2	7,3	67,7	10,0	6,4	-	-	10,9	19,8	56,7	4,9	980,8	1,8
SA48-18	26,4	-	28,2	9,0	70,2	9,2	6,0	164,2	5,6	67,3	86,7	108,3	5,3	1213,5	2,0
SA48-19	28,1	-	15,2	3,7	40,9	9,6	7,0	-	2,2	34,9	46,1	71,0	5,0	817,7	2,1
SA48-20	30,9	-	4,6	-	1,7	10,6	7,4	-	-	19,3	21,3	20,2	2,2	87,1	0,7
SA48-21	36,5	-	15,6	3,6	21,2	6,0	4,1	-	4,0	41,8	43,0	66,6	4,3	467,1	1,6
SA48-22	38,0	-	27,7	7,6	43,5	9,1	5,9	353,6	8,0	78,9	98,7	140,6	5,8	865,2	2,8
SA48-23	44,7	-	28,6	9,4	35,8	9,0	6,1	106,1	6,7	43,1	67,1	133,3	14,4	715,7	4,6

Tableau A.13 : Concentrations (ng/mL) des métabolites hydrolysés (fraction des glucuroconjugés) du sujet SA49.

Échantillon	Temps (h)	16αOH-A	2αOH-4Aen	5αA3α17α	5α-adione	5α-DHT	5Δ3β17α	5Aen	5βA3α17α	5β-DHT	5β-adione	6αOH-4Aen	6βOH-A	6βOH-EpiA	6βOH-EpiEt
SA49-1	-25,3	52,0	6,0	26,2	3,6	3,5	63,5	10,3	57,7	1,0	3,4	6,7	6,1	-	4,9
SA49-2	-13,7	108,5	14,2	46,5	8,7	8,5	92,4	21,5	117,9	2,1	7,8	15,7	14,7	-	11,6
SA49-3	-10,7	102,8	11,7	67,7	7,0	6,9	72,4	21,9	201,7	2,8	6,6	13,4	14,3	-	11,5
SA49-4	0,0	67,0	14,5	38,7	9,0	8,5	80,4	19,1	80,8	2,5	8,1	17,0	13,7	-	11,1
SA49-5	2,3	73,1	14,8	41,1	8,2	7,8	75,4	16,9	79,7	2,0	8,0	16,7	14,6	-	10,7
SA49-6	4,3	14,3	6,4	18,5	3,8	3,9	28,4	8,0	34,9	0,8	3,5	8,1	6,3	-	4,9
SA49-7	7,3	61,9	73,7	46,6	44,5	42,1	62,6	57,5	38,6	8,5	38,8	91,2	44,8	-	47,1
SA49-8	11,3	104,1	43,1	51,5	20,3	18,2	62,4	33,6	99,8	4,0	19,3	42,8	44,2	-	23,2
SA49-9	13,3	102,9	46,2	57,0	25,4	22,5	67,9	37,3	108,8	4,8	22,6	50,0	45,0	-	27,7
SA49-10	18,0	74,2	59,6	54,5	33,8	31,2	59,9	49,7	70,7	6,1	27,5	69,0	47,0	-	36,3
SA49-11	25,2	756,1	1274,7	112,4	65,7	56,2	215,3	90,3	230,4	11,1	64,5	227,1	1271,6	-	70,5
SA49-12	27,1	375,4	377,1	82,9	26,9	24,6	164,6	42,6	168,3	5,6	23,8	69,9	510,6	-	32,7
SA49-13	28,8	53,8	95,8	66,1	48,8	47,2	87,0	-	76,4	9,6	42,9	99,5	190,2	-	53,3
SA49-14	32,1	40,4	28,7	38,6	10,8	10,4	54,0	17,0	79,9	2,6	10,0	21,4	69,3	-	14,6
SA49-15	34,3	90,7	27,4	37,8	9,6	9,5	39,7	16,4	82,6	2,1	9,3	18,6	37,8	-	12,8
SA49-16	35,5	46,5	24,7	26,9	10,9	10,7	24,9	16,2	53,9	2,3	9,7	22,1	24,6	-	13,4
SA49-17	37,7	85,3	31,1	39,9	10,6	10,3	41,6	21,1	86,2	2,1	9,8	20,9	31,7	-	14,7
SA49-18	46,8	194,2	40,2	73,6	10,1	10,8	169,2	28,9	166,7	2,9	9,8	18,4	41,0	-	16,0

Tableau A.13 (suite) : Concentrations (ng/mL) des métabolites hydrolysés (fraction des glucuroconjugués) du sujet SA49.

Échantillon	Temps (h)	6βOH-Et	7βOH-DHEA	5α-adiol	5β-adiol	5Δ3β11β17β	4Aen	A	DHA	DHEA	EpiA	EpiEt	E	Et	T
SA49-1	-25,3	-	16,9	35,2	32,7	-	3,4	1677,7	76,0	21,5	-	7,6	22,0	1407,0	3,8
SA49-2	-13,7	-	41,7	53,5	54,1	-	6,7	3500,4	164,2	42,8	-	16,9	44,7	2625,1	7,4
SA49-3	-10,7	-	41,4	87,5	164,7	-	5,5	2847,6	184,1	30,6	-	19,1	32,1	3063,8	6,2
SA49-4	0,0	-	26,7	47,0	61,7	-	6,8	2386,0	99,3	27,3	-	12,1	32,8	2129,5	7,3
SA49-5	2,3	-	26,3	43,3	54,1	-	6,1	3055,1	98,3	25,9	-	12,0	33,5	2331,1	6,4
SA49-6	4,3	-	12,0	19,6	23,3	-	2,6	1600,3	35,5	12,5	-	4,7	8,4	1176,4	2,7
SA49-7	7,3	-	45,2	66,8	66,7	-	30,6	2832,2	94,2	43,2	-	27,0	34,0	1963,7	28,3
SA49-8	11,3	19,5	33,1	80,2	74,5	-	13,9	7984,4	97,6	29,2	-	15,9	37,8	4738,9	14,0
SA49-9	13,3	-	37,2	80,7	79,4	-	17,2	7113,4	117,6	33,1	-	20,1	38,8	4427,8	16,8
SA49-10	18,0	-	37,0	75,3	73,6	-	23,0	4098,9	87,4	35,1	-	21,3	40,0	3032,2	22,1
SA49-11	25,2	283,0	82,6	298,9	308,0	-	42,8	37873,8	324,0	122,2	-	50,9	135,2	26419,0	40,1
SA49-12	27,1	192,6	61,0	171,0	192,4	-	16,8	16850,2	210,9	70,1	-	28,4	68,1	12614,7	18,0
SA49-13	28,8	90,2	55,2	98,8	126,7	-	33,1	4324,0	91,4	46,6	-	29,0	28,2	5556,4	30,7
SA49-14	32,1	42,0	27,8	58,4	92,8	-	7,1	3996,0	76,4	22,7	-	12,5	11,0	5603,4	6,8
SA49-15	34,3	24,9	23,4	50,5	95,8	-	6,9	3374,6	66,4	18,2	-	11,0	19,6	5341,8	7,0
SA49-16	35,5	17,4	18,2	34,6	64,9	-	7,8	1739,6	38,2	14,3	-	9,2	12,3	3575,7	7,3
SA49-17	37,7	23,9	26,6	46,7	94,7	-	7,6	2768,9	65,2	20,7	-	10,9	22,8	4997,8	7,6
SA49-18	46,8	19,1	51,9	104,7	169,3	-	8,2	5359,8	220,8	54,4	-	24,1	59,3	6770,9	10,6

Tableau A.14 : Concentrations (ng/mL) des métabolites hydrolysés (fraction des sulfoconjugués) du sujet SA49.

Échantillon	Temps (h)	16αOH-A	2αOH-4Aen	5αA3α17α	5α-adione	5α-DHT	5Δ3β17α	5Aen	5βA3α17α	5β-DHT	5β-adione	6αOH-4Aen	6βOH-A	6βOH-EpiA	6βOH-EpiEt
SA49-1	-25,3	99,1	5,2	2,8	-	-	145,7	102,6	8,0	-	-	1,9	12,7	1,9	-
SA49-2	-13,7	297,1	12,6	5,9	0,5	0,7	340,1	287,0	15,4	-	-	4,5	29,9	4,5	-
SA49-3	-10,7	277,7	10,6	8,3	0,5	0,6	357,1	266,5	21,6	-	-	3,8	33,6	6,6	-
SA49-4	0,0	146,4	13,7	1,7	0,4	0,6	153,3	134,1	5,9	-	-	4,9	14,9	2,9	-
SA49-5	2,3	47,4	12,6	2,1	0,5	0,5	163,7	117,4	5,8	-	-	4,7	11,1	1,9	-
SA49-6	4,3	26,1	6,1	1,2	-	-	75,6	48,6	3,5	-	-	2,3	6,8	1,2	-
SA49-7	7,3	179,5	-	-	1,4	-	94,2	107,9	-	-	-	26,5	14,7	6,4	-
SA49-8	11,3	197,5	32,2	-	0,9	1,2	159,4	143,3	3,4	-	-	11,9	95,2	11,6	-
SA49-9	13,3	169,2	39,4	-	1,0	1,8	180,6	163,9	7,1	-	-	14,2	70,6	9,8	-
SA49-10	18,0	148,4	55,0	-	1,0	2,1	151,5	153,1	-	-	-	19,8	56,1	10,2	-
SA49-11	25,2	1543,2	138,9	-	2,3	3,8	290,4	245,7	10,8	-	-	46,5	3529,9	481,2	24,7
SA49-12	27,1	767,3	55,3	3,9	1,5	1,4	295,7	226,5	24,4	-	-	17,2	2234,1	308,0	22,7
SA49-13	28,8	264,1	82,7	-	2,8	-	95,4	94,1	-	-	-	28,9	560,9	110,4	9,0
SA49-14	32,1	156,6	17,7	1,8	0,6	0,7	116,9	79,1	9,5	-	-	6,2	214,8	42,6	6,0
SA49-15	34,3	234,3	15,8	3,0	0,5	0,8	113,6	83,2	11,8	-	-	5,4	111,5	19,6	4,7
SA49-16	35,5	152,7	18,5	-	0,4	0,7	55,0	50,7	4,4	-	-	6,5	56,8	11,1	2,7
SA49-17	37,7	322,0	17,9	2,8	0,5	0,7	128,2	92,2	12,3	-	-	6,1	79,5	15,6	4,7
SA49-18	46,8	758,1	15,3	11,0	0,7	0,8	205,4	137,1	26,6	-	-	5,1	203,6	36,7	7,4

Tableau A.14 (suite) : Concentrations (ng/mL) des métabolites hydrolysés (fraction des sulfoconjugués) du sujet SA49.

Échantillon	Temps (h)	6βOH-Et	7βOH-DHEA	5α-adiol	5β-adiol	5Δ3β11β17β	4Aen	A	DHA	DHEA	EpiA	EpiEt	E	Et	T
SA49-1	-25,3	-	22,3	2,6	11,3	3,1	2,3	617,8	11,5	134,0	114,5	35,4	4,7	333,7	0,7
SA49-2	-13,7	0,6	64,9	5,8	19,9	7,9	5,4	1692,4	41,5	600,7	308,4	76,4	9,4	643,2	1,9
SA49-3	-10,7	1,8	59,8	9,5	42,3	6,3	4,6	1712,1	33,1	452,7	309,9	85,0	8,0	765,2	1,9
SA49-4	0,0	-	29,6	1,4	10,1	7,8	5,5	674,2	18,1	262,2	179,5	45,3	7,0	341,8	0,9
SA49-5	2,3	-	34,1	1,9	12,6	-	5,8	761,1	15,8	221,6	159,6	40,9	6,4	412,9	0,8
SA49-6	4,3	-	20,9	-	5,6	-	2,6	339,9	6,6	86,4	66,5	18,5	1,4	210,2	0,2
SA49-7	7,3	-	26,0	-	-	-	27,6	-	-	130,7	110,6	-	7,8	-	0,8
SA49-8	11,3	3,3	35,3	-	11,8	-	12,0	582,7	16,0	287,9	218,6	32,8	6,8	645,5	1,3
SA49-9	13,3	2,5	34,6	-	16,5	21,7	14,7	561,9	17,0	292,8	276,0	41,9	8,7	787,5	1,9
SA49-10	18,0	-	27,0	-	6,6	30,5	20,3	-	10,2	236,0	253,0	26,1	7,9	581,6	1,6
SA49-11	25,2	341,3	77,9	2,4	119,3	50,8	50,5	3379,7	33,4	489,7	670,4	74,0	25,9	5756,5	8,1
SA49-12	27,1	302,8	82,9	14,8	133,9	-	19,9	5215,1	31,2	324,6	734,1	91,2	13,3	4082,0	3,8
SA49-13	28,8	77,3	30,5	-	22,9	-	30,2	-	-	82,7	270,7	12,0	5,6	1221,3	1,3
SA49-14	32,1	41,8	29,5	3,6	40,4	-	6,6	1632,3	12,2	117,9	285,9	47,4	2,0	1246,4	0,8
SA49-15	34,3	25,6	26,5	4,4	46,0	-	6,1	1642,6	10,3	110,2	295,9	65,8	4,1	1322,1	0,9
SA49-16	35,5	10,0	15,2	-	18,0	-	6,9	305,8	4,1	53,0	152,5	34,4	2,6	680,1	0,7
SA49-17	37,7	18,6	25,6	3,3	43,1	9,8	6,8	1517,3	8,9	86,0	270,7	72,0	4,1	1423,1	1,1
SA49-18	46,8	29,1	58,9	10,2	78,6	9,6	6,0	2307,0	14,7	77,3	327,6	149,2	10,3	2168,4	2,1

Tableau A.15 : Concentrations (ng/mL) des métabolites hydrolysés (fraction des glucuroconjugués) du sujet SA50.

Échantillon	Temps (h)	16αOH-A	2αOH-4Aen	5αA3α17α	5α-adione	5α-DHT	5Δ3β17α	5Aen	5βA3α17α	5β-DHT	5β-adione	6αOH-4Aen	6βOH-A	6βOH-EpiA	6βOH-EpiEt
SA50-1	-21,1	72,4	15,4	9,9	21,3	23,6	21,7	33,1	7,1	15,0	9,8	20,2	11,0	-	21,1
SA50-2	-17,0	18,9	2,5	2,0	2,9	3,3	10,5	4,4	2,9	2,6	1,6	2,8	2,4	-	3,1
SA50-4	-10,3	83,5	9,0	7,0	10,4	12,0	27,9	15,5	8,7	9,6	5,0	10,2	8,3	-	12,1
SA50-5	-0,5	90,0	17,7	10,9	24,3	27,6	27,8	26,0	8,9	17,2	10,8	23,3	11,8	-	24,9
SA50-6	2,1	748,9	25,2	13,5	26,9	28,3	17,8	58,3	24,4	15,8	18,1	30,3	37,4	-	27,3
SA50-9	8,3	279,5	16,0	7,5	10,8	11,8	4,5	24,0	20,8	6,1	7,3	10,8	27,4	2,7	12,5
SA50-10	10,5	626,7	38,1	17,7	15,3	19,7	17,3	55,9	62,2	10,9	12,9	17,7	74,1	4,3	23,2
SA50-11	12,4	199,4	23,2	16,2	12,7	17,1	18,5	58,9	58,3	15,0	10,0	19,1	45,8	4,1	23,4
SA50-12	13,4	532,1	36,0	21,1	13,9	22,7	40,6	109,5	82,4	41,9	12,3	16,2	49,6	5,1	32,7
SA50-13	18,3	167,9	20,8	14,1	25,5	29,1	14,2	48,1	29,4	29,2	13,4	23,6	18,5	6,1	29,3
SA50-15	25,1	61,2	4,9	5,8	2,7	5,3	37,7	23,5	35,8	15,5	2,4	3,1	8,1	1,1	6,9
SA50-16	26,8	76,0	4,1	5,8	3,1	5,7	33,7	25,0	38,0	18,6	2,4	3,4	7,4	1,0	6,7
SA50-17	29,3	298,0	17,1	22,9	11,7	20,0	116,0	84,2	166,9	88,6	9,1	12,2	28,0	4,0	23,4
SA50-18	31,0	237,0	14,4	20,2	11,1	18,1	70,5	59,2	143,7	60,6	8,5	11,3	24,5	3,9	20,3
SA50-20	37,5	75,9	4,7	7,3	2,4	4,7	25,0	15,2	55,2	20,5	2,1	2,7	5,8	1,2	5,5
SA50-21	46,8	82,0	4,3	7,7	2,9	5,2	37,6	13,1	56,4	17,2	2,6	3,1	6,8	1,3	6,4
SA50-22	49,4	28,5	2,7	4,0	2,6	3,6	15,4	6,6	26,6	6,8	1,6	2,8	5,0	1,0	4,0

Tableau A.15 (suite) : Concentrations (ng/mL) des métabolites hydrolysés (fraction des glucuroconjugués) du sujet SA50.

Échantillon	Temps (h)	6βOH-Et	7βOH-DHEA	5α-adiol	5β-adiol	5Δ3β11β17β	4Aen	A	DHA	DHEA	EpiA	EpiEt	E	Et	T
SA50-1	-21,1	-	59,6	15,2	35,3	-	10,6	-	36,9	26,5	-	-	6,1	-	-
SA50-2	-17,0	-	11,8	4,2	20,4	-	1,7	438,9	22,9	8,0	-	0,8	1,6	403,0	1,2
SA50-4	-10,3	9,1	37,1	15,8	87,9	-	5,6	853,0	51,1	20,8	-	-	5,8	796,9	2,2
SA50-5	-0,5	-	55,3	15,6	63,3	-	11,9	-	33,2	15,7	-	-	7,4	-	-
SA50-6	2,1	-	898,0	61,1	70,8	-	14,8	15075,4	479,0	407,5	-	31,6	7,0	9957,4	3,8
SA50-9	8,3	13,7	120,1	35,7	48,9	-	6,4	8158,5	221,6	171,2	-	15,1	2,9	5522,5	24,5
SA50-10	10,5	29,4	317,1	108,7	173,7	-	10,7	17519,7	680,0	380,8	-	53,9	6,0	12461,5	96,4
SA50-11	12,4	22,0	159,2	84,7	263,1	-	7,0	13082,6	437,2	246,8	-	36,0	3,4	11571,2	21,8
SA50-12	13,4	27,5	241,1	127,3	729,8	-	11,0	15100,7	611,0	427,8	6,0	59,3	7,7	15077,2	81,2
SA50-13	18,3	19,3	84,8	43,3	239,8	-	12,9	3723,3	159,4	100,4	-	5,9	6,3	4428,0	7,9
SA50-15	25,1	3,8	39,0	29,8	366,6	-	1,8	2284,2	98,1	53,3	4,3	13,4	3,0	3296,6	6,8
SA50-16	26,8	4,1	41,5	27,7	348,7	-	2,2	2211,0	99,7	50,6	4,5	13,2	2,7	3066,5	7,2
SA50-17	29,3	17,3	132,8	102,0	1587,4	-	8,8	9115,0	442,6	182,4	24,7	58,5	10,8	12626,1	28,0
SA50-18	31,0	12,2	101,0	75,1	1128,8	-	8,1	7399,7	360,8	127,0	17,1	41,5	9,0	9905,4	23,6
SA50-20	37,5	2,9	29,7	25,9	422,2	-	2,2	2115,0	110,7	37,3	5,7	13,5	3,1	2955,1	7,8
SA50-21	46,8	3,5	30,3	28,5	429,5	-	2,2	2307,2	106,6	33,2	5,1	13,1	4,6	2846,4	6,4
SA50-22	49,4	2,7	17,0	12,7	182,9	-	1,5	1130,6	43,7	14,3	0,6	4,3	1,9	1463,3	2,1

Tableau A.16 : Concentrations (ng/mL) des métabolites hydrolysés (fraction des sulfoconjugués) du sujet SA50.

Échantillon	Temps (h)	16αOH-A	2αOH-4Aen	5αA3α17α	5α-adione	5α-DHT	5Δ3β17α	5Aen	5βA3α17α	5β-DHT	5β-adione	6αOH-4Aen	6βOH-A	6βOH-EpiA	6βOH-EpiEt
SA50-1	-21,1	80,3	-	-	-	9,3	83,7	144,9	-	-	-	12,0	6,6	7,1	-
SA50-2	-17,0	19,2	3,6	-	2,0	1,3	33,3	31,4	-	-	-	1,6	1,9	1,2	-
SA50-4	-10,3	82,6	13,3	-	7,3	4,6	91,3	73,4	-	-	-	6,0	6,0	4,2	-
SA50-5	-0,5	93,8	-	-	-	10,6	42,5	44,0	-	-	-	14,0	7,7	8,4	-
SA50-6	2,1	102,3	-	-	17,0	10,6	51,1	267,3	-	-	-	15,3	16,9	10,6	-
SA50-9	8,3	61,8	12,0	-	6,6	4,0	47,6	733,0	-	-	-	5,6	18,0	7,1	-
SA50-10	10,5	135,2	16,5	-	8,8	5,5	179,0	1854,4	-	-	-	7,7	43,7	14,9	-
SA50-11	12,4	98,2	15,3	-	8,3	5,2	228,0	1792,5	-	-	-	7,2	30,0	10,6	-
SA50-12	13,4	262,2	16,8	-	8,9	5,7	251,3	1857,4	-	-	-	7,4	32,9	11,4	-
SA50-13	18,3	99,6	-	-	17,1	10,7	80,1	554,2	-	-	-	14,1	14,9	10,0	-
SA50-15	25,1	44,6	3,2	-	1,8	1,2	109,8	259,3	-	-	-	1,5	5,6	2,3	-
SA50-16	26,8	63,6	3,7	-	2,1	1,3	72,8	155,4	-	-	-	1,7	5,0	2,1	-
SA50-17	29,3	291,7	13,6	-	7,6	5,1	285,0	534,6	-	-	-	6,3	18,6	7,7	-
SA50-18	31,0	283,9	13,1	-	7,3	4,9	279,5	524,7	-	-	-	6,1	16,4	6,8	-
SA50-20	37,5	107,9	2,8	-	1,6	1,0	93,1	173,8	-	-	-	1,3	5,4	1,8	-
SA50-21	46,8	123,0	3,2	-	1,8	1,2	108,4	149,0	-	-	-	1,5	6,0	2,1	-
SA50-22	49,4	35,4	3,1	-	1,8	1,1	69,0	70,8	-	-	-	1,4	3,2	1,5	-

Tableau A.16 (suite) : Concentrations (ng/mL) des métabolites hydrolysés (fraction des sulfoconjugués) du sujet SA50.

Échantillon	Temps (h)	6βOH-Et	7βOH-DHEA	5α-adiol	5β-adiol	5Δ3β11β17β	4Aen	A	DHA	DHEA	EpiA	EpiEt	E	Et	T
SA50-1	-21,1	-	33,8	11,8	0,5	-	-	215,1	4,2	726,6	118,6	-	11,2	-	5,2
SA50-2	-17,0	-	9,4	2,2	0,8	-	-	109,2	2,5	111,4	26,3	-	1,8	-	0,9
SA50-4	-10,3	-	28,9	7,6	2,9	-	-	409,0	5,2	257,6	89,2	-	6,5	-	3,0
SA50-5	-0,5	-	24,1	11,7	0,3	-	-	-	-	183,7	37,4	-	12,8	-	6,0
SA50-6	2,1	-	562,8	14,6	2,4	-	53,8	631,7	21,3	2911,9	131,2	-	13,0	-	8,6
SA50-9	8,3	27,4	170,9	13,6	6,6	-	2,4	1589,5	46,4	10420,4	423,7	-	4,7	26,4	4,1
SA50-10	10,5	48,4	411,6	27,0	18,4	-	5,3	3639,6	131,5	20169,1	1136,1	12,0	6,6	475,4	7,9
SA50-11	12,4	40,0	270,6	25,3	20,9	-	-	3333,1	104,8	15670,6	1099,9	11,3	6,0	354,2	4,2
SA50-12	13,4	45,3	329,2	34,3	36,9	-	-	4775,3	131,4	17156,3	1466,8	22,4	7,1	718,7	7,5
SA50-13	18,3	-	90,6	22,8	14,6	-	-	1458,4	29,0	5835,0	426,8	-	12,5	-	6,8
SA50-15	25,1	-	58,5	7,4	14,4	-	-	966,8	18,4	1636,7	260,1	13,4	1,9	157,1	1,1
SA50-16	26,8	-	47,0	6,4	13,3	-	-	831,6	14,2	1069,4	196,4	12,5	2,0	103,1	1,1
SA50-17	29,3	-	161,7	23,5	58,0	-	-	2957,3	50,0	3129,9	644,7	47,6	7,8	419,4	4,3
SA50-18	31,0	-	134,8	21,8	44,9	-	-	2994,0	51,1	3067,0	686,3	49,9	6,6	308,3	4,2
SA50-20	37,5	-	42,8	7,8	16,2	-	-	1163,4	17,2	940,4	264,9	21,3	1,6	151,2	1,0
SA50-21	46,8	-	41,1	8,1	14,3	-	-	1145,7	16,0	677,3	246,7	25,7	2,4	103,3	1,1
SA50-22	49,4	-	19,8	4,2	6,3	-	-	548,5	7,3	298,4	116,2	13,8	1,6	-	0,8

Tableau A.17 : Concentrations (ng/mL) des métabolites hydrolysés (fraction des glucuroconjugués) du sujet SA51.

Échantillon	Temps (h)	16αOH-A	2αOH-4Aen	5αA3α17α	5α-adione	5α-DHT	5Δ3β17α	5Aen	5βA3α17α	5β-DHT	5β-adione	6αOH-4Aen	6βOH-A	6βOH-EpiA	6βOH-EpiEt
SA51-1	-24,0	141,0	7,8	53,0	5,0	11,5	180,9	38,8	129,9	28,6	4,7	5,9	27,6	-	8,5
SA51-2	-21,0	66,4	5,4	43,3	5,8	10,3	73,5	25,7	99,6	18,4	3,8	9,8	22,2	-	8,6
SA51-3	-18,0	118,4	7,7	49,0	7,5	13,3	92,0	38,4	109,0	24,3	4,8	7,2	29,1	-	10,0
SA51-4	-12,5	88,3	7,3	41,4	7,6	13,8	48,9	28,9	90,8	24,2	4,5	7,7	31,1	-	10,3
SA51-5	-4,0	100,6	6,8	49,0	5,0	10,4	82,8	27,7	114,0	23,5	3,3	5,1	25,3	-	8,4
SA51-6	0,0	99,3	6,9	43,5	5,6	10,8	133,1	29,1	100,9	23,5	4,2	5,7	23,2	-	8,0
SA51-7	1,0	49,2	3,8	34,2	3,8	7,8	72,0	20,1	75,5	16,1	2,8	6,2	16,3	-	5,9
SA51-8	3,0	130,3	8,1	43,1	6,3	11,3	555,2	114,2	93,0	18,2	5,6	10,7	25,3	-	9,9
SA51-9	4,5	103,6	11,9	27,1	7,3	13,4	163,9	44,6	60,8	18,0	5,2	8,3	32,4	-	9,0
SA51-10	7,0	135,6	11,0	45,9	5,5	16,6	165,5	64,3	100,2	34,7	4,8	6,8	31,6	-	8,6
SA51-11	10,0	144,9	7,8	63,7	4,6	15,1	133,9	76,2	187,9	106,9	5,4	5,1	30,6	-	9,6
SA51-12	12,0	39,9	3,7	41,7	4,3	10,7	28,7	24,6	158,3	95,9	3,2	8,6	19,6	-	7,4
SA51-13	14,0	59,2	4,2	50,3	4,7	11,1	30,2	28,7	200,4	103,4	4,0	5,0	17,1	-	7,4
SA51-14	20,5	88,0	6,0	59,6	5,8	13,3	66,2	34,9	271,5	121,4	5,1	5,8	23,2	-	8,9
SA51-15	24,5	33,0	2,3	22,9	2,2	4,9	33,2	13,1	105,1	45,6	2,0	2,4	8,7	-	3,4
SA51-16	27,0	49,1	3,5	37,4	3,1	8,3	49,2	18,4	178,1	67,9	2,9	4,0	15,1	-	5,2
SA51-17	30,5	50,1	5,4	39,2	6,0	11,1	47,2	19,8	174,0	61,6	4,1	8,3	17,4	-	8,5
SA51-18	32,3	123,8	6,8	72,0	5,0	14,6	103,6	39,5	319,5	107,2	5,2	5,2	24,9	-	9,3
SA51-19	38,0	70,4	5,8	36,9	5,0	11,8	34,6	33,4	175,2	52,9	4,0	5,0	19,1	-	7,6
SA51-20	46,0	111,9	7,9	55,4	6,0	13,3	109,8	32,5	237,1	56,9	4,5	5,6	24,8	-	9,1
SA51-21	51,0	56,2	3,9	34,2	3,3	7,7	42,8	15,6	118,5	33,0	2,5	3,9	15,0	-	5,3
SA51-22	57,0	136,3	8,1	70,9	4,5	14,4	100,3	42,8	198,5	47,1	3,9	5,3	34,7	-	8,9
SA51-23	70,0	70,1	5,9	41,2	5,1	9,6	70,5	27,1	113,7	20,9	3,5	4,7	18,2	-	6,8
SA51-24	86,0	57,0	6,6	24,8	5,2	9,2	29,0	23,4	58,7	14,8	3,0	5,3	11,5	-	7,1

Tableau A.17 (suite) : Concentrations (ng/mL) des métabolites hydrolysés (fraction des glucuroconjugués) du sujet SA51.

Échantillon	Temps (h)	6βOH-Et	7βOH-DHEA	5α-adiol	5β-adiol	5Δ3β11β17β	4Aen	A	DHA	DHEA	EpiA	EpiEt	E	Et	T
SA51-1	-24,0	6,5	80,0	107,6	703,3	-	5,5	4519,6	244,3	134,6	11,7	32,0	41,7	4672,2	93,9
SA51-2	-21,0	6,0	53,2	77,5	427,5	-	3,5	3557,6	145,1	73,4	6,1	17,1	18,1	3203,1	31,0
SA51-3	-18,0	6,7	58,7	89,6	495,4	-	5,9	4356,1	181,4	115,3	8,3	21,8	32,3	3938,7	73,8
SA51-4	-12,5	8,0	51,6	95,8	502,0	-	5,1	3373,1	147,6	58,9	7,7	18,8	25,2	3473,1	73,4
SA51-5	-4,0	6,8	41,7	101,8	678,2	-	3,9	3381,9	138,2	66,1	11,8	18,9	37,4	3768,8	90,0
SA51-6	0,0	6,0	47,5	86,2	511,2	-	4,9	3586,8	154,9	103,3	12,8	21,9	32,3	3735,7	63,2
SA51-7	1,0	4,3	35,2	63,1	360,0	-	2,5	2596,2	98,8	58,6	8,9	14,4	16,9	2489,5	31,3
SA51-8	3,0	9,8	109,9	98,4	407,5	-	4,6	5171,1	326,7	203,6	11,6	33,3	34,4	4056,9	64,1
SA51-9	4,5	8,6	57,5	71,6	347,6	-	6,6	4433,6	218,1	134,6	7,7	23,6	23,2	3671,5	111,1
SA51-10	7,0	9,7	68,8	105,5	589,9	-	5,5	5339,4	266,4	178,5	14,3	33,9	37,0	4257,1	155,8
SA51-11	10,0	7,6	78,1	160,7	1548,0	-	5,1	4867,5	294,8	195,8	22,8	77,5	40,1	7432,3	103,3
SA51-12	12,0	6,9	29,8	74,0	1588,8	-	2,3	2286,6	95,4	43,3	16,3	50,9	6,5	5584,7	20,0
SA51-13	14,0	6,6	29,3	77,1	1819,7	-	3,4	2447,9	103,2	52,6	21,2	57,8	16,5	6254,0	55,6
SA51-14	20,5	7,7	38,8	102,3	2214,3	-	4,6	2703,0	129,9	73,3	25,8	64,8	22,5	7414,5	63,6
SA51-15	24,5	2,5	16,1	35,5	762,8	-	1,7	1231,7	52,2	34,4	8,1	21,9	9,8	2876,9	27,3
SA51-16	27,0	3,8	28,1	64,3	1094,0	-	2,3	2055,7	100,6	46,4	15,7	36,0	19,4	4381,3	38,7
SA51-17	30,5	7,1	30,6	60,7	1271,1	-	3,5	2444,2	98,3	49,4	12,4	35,6	10,5	5693,1	23,5
SA51-18	32,3	6,8	51,8	132,0	1907,8	-	4,5	4043,5	216,4	106,6	34,8	72,7	47,3	7896,2	94,2
SA51-19	38,0	7,0	50,6	118,8	1528,6	-	3,6	1990,4	182,4	61,3	12,4	42,4	16,6	5437,0	70,7
SA51-20	46,0	6,8	45,7	126,8	1527,3	-	5,2	3554,2	196,7	79,4	18,9	39,9	38,7	6512,3	105,7
SA51-21	51,0	3,9	26,4	57,6	635,6	-	2,6	2134,5	95,8	42,6	7,9	19,1	17,8	3009,9	38,1
SA51-22	57,0	7,6	63,6	134,1	1131,0	-	4,6	4124,7	274,7	106,5	17,8	41,4	33,2	4878,4	104,1
SA51-23	70,0	5,0	32,9	74,3	598,2	-	4,4	2533,6	120,6	70,8	7,2	14,5	21,4	3379,8	52,6
SA51-24	86,0	4,5	45,1	65,2	363,8	-	3,4	1584,0	141,2	45,7	4,5	13,3	8,7	2167,7	37,8

243

Tableau A.18 : Concentrations (ng/mL) des métabolites hydrolysés (fraction des sulfoconjugués) du sujet SA51.

Échantillon	Temps (h)	16αOH-A	2αOH-4Aen	5αA3α17α	5α-adione	5α-DHT	5Δ3β17α	5Aen	5βA3α17α	5β-DHT	5β-adione	6αOH-4Aen	6βOH-A	6βOH-EpiA	6βOH-EpiEt
SA51-1	-24,0	280,2	5,0	5,9	3,0	2,0	581,7	699,2	4,8	-	-	2,4	28,9	5,0	-
SA51-2	-21,0	141,9	-	5,9	4,0	2,6	498,5	635,3	2,2	-	-	3,4	21,7	4,1	-
SA51-3	-18,0	274,5	8,3	6,9	4,5	3,3	606,5	793,8	2,4	-	-	3,8	25,4	4,9	-
SA51-4	-12,5	177,3	8,9	5,3	5,0	3,4	473,4	571,5	-	-	-	4,1	23,9	5,2	-
SA51-5	-4,0	263,7	5,3	7,3	3,2	2,5	520,4	567,5	3,8	-	-	2,5	25,6	4,7	-
SA51-6	0,0	201,6	6,1	5,9	3,5	2,5	513,3	799,4	2,7	-	-	2,8	23,8	4,7	-
SA51-7	1,0	114,1	4,3	5,5	2,6	1,9	388,6	560,5	2,6	-	-	2,2	16,0	3,2	-
SA51-8	3,0	211,7	6,7	7,5	3,9	2,6	622,6	973,4	3,0	-	-	3,6	27,0	5,8	12,8
SA51-9	4,5	102,1	8,0	4,4	4,5	3,0	479,6	715,8	1,3	-	-	3,8	29,8	7,6	3,8
SA51-10	7,0	276,3	6,0	6,9	3,4	2,7	644,1	1025,0	4,8	-	-	2,8	32,8	7,0	2,5
SA51-11	10,0	413,3	4,7	10,4	2,9	2,4	841,2	1307,4	10,7	-	-	2,2	37,5	7,9	3,0
SA51-12	12,0	103,0	5,2	8,3	3,0	2,2	406,0	599,3	6,0	-	-	2,8	17,3	4,6	2,1
SA51-13	14,0	210,9	5,2	10,0	3,0	2,3	403,9	574,6	8,9	-	-	2,5	20,3	4,9	-
SA51-14	20,5	209,6	6,3	7,0	3,6	2,6	431,7	558,3	10,9	-	-	3,0	26,2	5,4	-
SA51-15	24,5	62,7	2,3	2,5	1,4	1,0	173,0	254,9	5,0	-	-	1,1	8,8	1,9	-
SA51-16	27,0	124,2	3,4	5,9	2,0	1,4	343,0	372,8	8,1	-	-	1,7	15,3	3,2	-
SA51-17	30,5	113,7	7,3	6,4	4,1	2,9	412,0	578,3	7,2	-	-	3,6	17,4	3,9	-
SA51-18	32,3	384,2	5,0	14,1	2,9	2,5	754,4	928,6	17,1	-	-	2,4	33,5	5,9	-
SA51-19	38,0	197,1	5,7	7,2	3,3	2,3	487,2	571,8	8,3	-	-	2,6	23,0	5,2	-
SA51-20	46,0	261,3	5,4	8,9	3,1	2,4	561,9	465,6	11,6	-	-	2,5	30,7	5,8	-
SA51-21	51,0	122,5	3,6	5,6	2,1	1,4	329,5	334,5	5,5	-	-	1,7	13,1	2,9	-
SA51-22	57,0	409,0	4,8	10,7	2,9	2,4	778,1	806,4	11,0	-	-	2,3	37,8	6,4	-
SA51-23	70,0	190,7	5,5	6,3	3,2	2,2	426,0	522,3	5,4	-	-	2,6	18,5	3,9	-
SA51-24	86,0	160,3	6,5	5,5	3,6	2,4	372,0	500,2	1,2	-	-	3,0	11,9	3,8	-

Tableau A.18 (suite) : Concentrations (ng/mL) des métabolites hydrolysés (fraction des sulfoconjugués) du sujet SA51.

Échantillon	Temps (h)	6βOH-Et	7βOH-DHEA	5α-adiol	5β-adiol	5Δ3β11β17β	4Aen	A	DHA	DHEA	EpiA	EpiEt	E	Et	T
SA51-1	-24,0	-	142,4	18,5	33,1	-	-	1733,9	32,9	2811,2	387,8	55,8	14,3	478,8	6,7
SA51-2	-21,0	-	71,1	15,7	22,2	-	-	1290,7	24,4	2283,4	270,4	42,9	8,3	197,2	3,7
SA51-3	-18,0	-	75,3	18,0	21,6	-	-	1497,8	30,7	3244,9	347,9	48,1	14,6	153,6	8,2
SA51-4	-12,5	-	61,1	17,2	21,8	-	-	906,2	18,1	1795,8	193,5	32,9	12,5	40,9	7,1
SA51-5	-4,0	-	59,4	16,7	26,9	-	-	1072,6	18,6	1691,8	216,8	42,3	14,4	242,1	6,8
SA51-6	0,0	-	89,4	18,3	29,4	-	-	1598,3	34,4	3772,2	407,0	43,1	14,4	307,5	6,9
SA51-7	1,0	-	55,4	13,4	18,6	-	-	1223,4	24,7	2650,4	298,5	34,2	6,5	203,5	3,7
SA51-8	3,0	-	120,4	19,9	25,6	-	-	1673,0	41,5	4307,0	396,1	45,4	13,0	329,5	7,1
SA51-9	4,5	-	71,8	15,7	22,2	-	-	1391,9	36,5	4010,2	347,2	39,6	12,5	222,6	9,0
SA51-10	7,0	-	87,5	19,3	31,9	-	-	1811,1	43,2	4934,9	447,7	46,8	14,0	395,3	11,3
SA51-11	10,0	-	111,8	26,8	87,5	-	-	2172,2	56,2	5151,4	549,1	84,6	17,4	830,3	10,9
SA51-12	12,0	-	41,2	14,6	81,1	-	-	1057,1	21,3	2790,8	255,7	49,0	4,8	399,2	3,5
SA51-13	14,0	-	42,0	15,1	96,1	-	-	1201,8	21,0	2385,7	266,3	69,6	8,6	504,2	6,6
SA51-14	20,5	-	56,5	17,2	112,7	-	-	902,9	18,0	1947,0	216,3	80,0	12,1	563,5	7,0
SA51-15	24,5	-	29,6	6,9	41,7	-	-	604,4	10,5	1262,2	157,3	41,5	4,2	286,2	2,8
SA51-16	27,0	-	42,2	11,4	58,4	-	-	851,8	14,9	1510,3	202,2	70,3	7,5	423,1	3,7
SA51-17	30,5	-	40,9	14,9	67,6	-	-	1056,6	21,6	2988,4	290,6	78,0	7,2	324,9	4,4
SA51-18	32,3	-	94,4	24,3	114,3	-	-	1671,7	36,6	3588,0	428,0	158,1	16,7	857,4	9,3
SA51-19	38,0	-	58,3	20,1	88,2	-	-	936,1	13,6	1151,7	196,4	115,2	10,2	434,2	6,2
SA51-20	46,0	-	83,1	18,8	73,8	-	-	827,1	15,0	996,6	155,7	111,6	15,7	586,3	7,1
SA51-21	51,0	-	36,1	10,3	31,2	-	-	836,6	16,1	1486,8	189,8	69,3	7,2	259,9	3,8
SA51-22	57,0	-	95,1	22,3	55,3	-	-	1369,5	28,3	2223,4	294,6	135,4	16,9	498,7	8,3
SA51-23	70,0	-	50,7	14,6	30,5	-	-	862,1	19,4	1844,0	212,6	78,2	11,4	204,6	6,0
SA51-24	86,0	-	52,9	15,6	22,4	-	-	817,7	11,0	1075,9	175,8	63,5	6,0	47,1	4,5

Tableau A.19 : Concentrations (ng/mL) des métabolites hydrolysés (fraction des glucuroconjugés) du sujet SA52.

Échantillon	Temps (h)	16αOH-A	2αOH-4Aen	5αA3α17α	5α-adione	5α-DHT	5Δ3β17α	5Aen	5βA3α17α	5β-DHT	5β-adione	6αOH-4Aen	6βOH-A	6βOH-EpiA	6βOH-EpiEt
SA52-1	-23,8	74,4	14,0	47,9	6,4	10,2	40,1	21,2	30,5	24,5	1,6	8,3	25,4	-	6,3
SA52-2	-22,2	94,0	16,2	61,4	7,5	12,3	51,5	26,4	36,5	32,5	1,8	9,6	25,6	-	7,1
SA52-3	-20,2	67,2	14,8	54,4	6,7	10,8	54,8	20,2	31,2	24,3	1,4	8,8	23,3	-	5,9
SA52-4	-2,3	86,1	16,9	45,6	7,6	12,2	81,8	19,9	26,2	25,0	2,2	10,3	28,0	-	7,8
SA52-5	0,0	69,3	12,6	40,9	5,8	9,7	70,6	18,8	22,8	19,9	2,2	7,8	23,8	-	6,2
SA52-6	1,0	51,5	23,5	26,8	7,1	9,0	40,4	15,6	15,1	12,0	1,8	11,8	39,7	-	5,6
SA52-7	4,7	289,5	346,7	37,1	19,1	30,1	49,6	30,6	30,2	17,5	21,1	57,3	995,5	-	13,9
SA52-8	6,8	165,7	137,2	31,8	10,1	18,7	49,0	21,3	30,1	27,2	11,9	20,3	351,7	-	8,8
SA52-9	10,4	64,4	30,6	20,1	7,9	22,9	49,6	29,9	53,6	148,3	5,2	11,5	36,7	-	6,8
SA52-10	12,3	27,5	23,6	8,7	5,7	13,4	24,4	12,5	28,4	74,9	1,1	8,0	18,1	-	4,6
SA52-11	20,2	59,7	22,4	23,6	7,3	31,0	88,5	27,2	58,9	161,1	2,9	10,4	29,5	-	7,9
SA52-12	23,2	96,7	20,3	34,1	8,4	34,7	116,8	25,2	76,4	208,5	6,0	11,1	30,8	-	11,6
SA52-13	26,5	73,4	14,1	24,9	6,0	25,9	81,3	19,2	55,7	157,7	4,4	7,7	16,9	-	7,3
SA52-14	33,3	47,4	14,3	18,8	6,4	18,7	38,4	15,1	47,2	87,4	1,6	8,2	16,0	-	6,9
SA52-15	37,5	37,7	13,3	13,3	6,0	13,1	26,1	11,2	30,0	46,8	0,7	7,8	11,8	-	6,3
SA52-16	48,0	77,7	14,2	26,0	6,3	15,2	92,8	20,2	45,4	55,7	2,7	8,0	22,6	-	7,7
SA52-17	51,2	114,7	16,1	40,7	7,2	18,4	119,9	26,3	45,1	59,4	3,6	9,2	30,8	-	9,1
SA52-18	69,3	56,1	15,4	25,0	7,0	12,2	54,2	13,6	18,0	25,1	0,7	9,0	18,1	-	6,5
SA52-19	123,3	60,7	11,7	40,3	5,5	10,9	34,4	13,6	28,9	24,2	1,3	7,0	22,0	-	5,9

Tableau A.19 (suite) : Concentrations (ng/mL) des métabolites hydrolysés (fraction des glucuroconjugués) du sujet SA52.

Échantillon	Temps (h)	6βOH-Et	7βOH-DHEA	5α-adiol	5β-adiol	5Δ3β11β17β	4Aen	A	DHA	DHEA	EpiA	EpiEt	E	Et	T
SA52-1	-23,8	2,8	18,5	77,7	416,7	-	5,3	3116,9	148,3	34,0	2,6	15,9	13,3	2309,8	22,0
SA52-2	-22,2	3,2	22,4	84,1	480,6	-	6,4	3533,7	189,5	44,3	3,8	19,5	14,2	2441,9	18,6
SA52-3	-20,2	2,8	19,1	73,6	398,9	-	5,5	3139,3	155,2	34,2	2,6	14,8	16,6	2068,6	24,7
SA52-4	-2,3	2,7	24,9	94,7	445,8	-	6,0	3977,5	181,7	35,3	4,3	15,6	24,4	2756,0	29,2
SA52-5	0,0	2,4	22,4	82,5	364,4	-	4,6	3395,9	155,7	30,4	4,4	13,1	21,8	2136,8	24,2
SA52-6	1,0	6,6	16,5	61,8	258,8	-	5,8	3238,1	116,8	23,9	1,1	7,2	19,5	1855,2	31,4
SA52-7	4,7	137,8	19,8	210,3	472,5	-	12,1	25264,1	170,9	118,0	-	5,4	40,6	9673,5	247,5
SA52-8	6,8	62,4	17,0	175,9	468,9	-	7,1	12861,1	140,1	59,5	4,9	23,0	28,8	6492,3	205,6
SA52-9	10,4	11,3	26,5	341,3	1814,4	-	5,9	5712,6	158,6	32,8	24,5	80,3	22,9	10480,0	186,2
SA52-10	12,3	6,1	14,0	154,7	1040,3	-	4,5	2321,0	66,5	10,8	13,4	37,1	10,2	5773,9	62,7
SA52-11	20,2	7,3	40,2	326,9	2353,2	-	6,4	4544,8	184,0	35,4	39,5	58,6	25,8	9053,9	94,6
SA52-12	23,2	6,7	35,6	267,0	2568,2	-	6,9	7161,9	175,7	40,5	53,1	65,3	34,5	12816,9	60,1
SA52-13	26,5	3,4	26,2	186,4	1804,7	-	5,1	5125,8	129,4	35,9	42,2	47,1	25,1	8385,1	40,9
SA52-14	33,3	2,6	20,4	124,9	1289,1	-	5,1	3233,9	105,1	21,7	30,1	27,0	12,3	6202,2	20,7
SA52-15	37,5	1,9	12,8	81,6	938,5	-	4,6	2197,8	73,9	13,1	17,7	16,0	9,4	4218,1	14,8
SA52-16	48,0	3,2	26,0	134,6	1134,1	-	5,7	4099,0	157,7	30,7	20,8	21,1	26,0	5088,5	34,8
SA52-17	51,2	3,1	36,9	154,9	1009,5	-	6,9	5515,1	212,7	46,4	25,1	23,6	35,1	5089,0	48,5
SA52-18	69,3	2,1	12,0	65,5	448,8	-	5,6	2399,7	67,3	17,2	9,5	4,8	17,6	2375,5	16,7
SA52-19	123,3	1,5	14,5	74,0	462,3	-	4,6	2714,6	90,9	20,7	11,9	8,1	11,5	2135,7	16,6

Tableau A.20 : Concentrations (ng/mL) des métabolites hydrolysés (fraction des sulfoconjugués) du sujet SA52.

Échantillon	Temps (h)	16αOH-A	2αOH-4Aen	5αA3α17α	5α-adione	5α-DHT	5Δ3β17α	5Aen	5βA3α17α	5β-DHT	5β-adione	6αOH-4Aen	6βOH-A	6βOH-EpiA	6βOH-EpiEt
SA52-1	-23,8	77,4	-	8,4	1,6	-	325,8	293,7	-	1,2	-	-	17,5	8,2	-
SA52-2	-22,2	92,7	-	10,0	1,7	-	370,0	353,3	-	1,8	-	-	18,5	9,3	-
SA52-3	-20,2	92,5	-	9,4	1,7	-	394,4	389,2	-	1,3	-	-	17,9	8,2	-
SA52-4	-2,3	92,2	-	9,0	1,9	-	341,0	287,3	-	1,4	-	-	20,1	9,5	-
SA52-5	0,0	70,8	-	8,4	1,4	-	349,3	249,5	-	1,0	-	-	15,4	7,1	-
SA52-6	1,0	74,3	9,9	6,9	1,6	-	242,6	196,6	-	0,9	-	3,0	19,0	8,1	-
SA52-7	4,7	460,8	37,1	13,4	3,9	-	443,1	463,6	-	1,6	-	10,8	383,3	75,5	-
SA52-8	6,8	180,7	17,4	8,9	2,0	-	309,8	314,2	-	1,5	-	4,4	164,8	38,4	-
SA52-9	10,4	108,9	11,8	7,2	1,9	-	223,5	309,8	-	5,2	-	3,2	30,6	25,1	-
SA52-10	12,3	55,2	9,2	4,6	1,4	-	104,9	115,7	-	3,1	-	2,5	15,2	12,5	-
SA52-11	20,2	107,1	11,0	8,5	1,8	-	267,9	200,6	-	6,4	-	-	22,9	18,1	-
SA52-12	23,2	108,8	11,4	9,3	1,8	-	369,4	267,6	-	6,4	-	-	28,6	16,6	-
SA52-13	26,5	89,2	8,1	6,5	1,4	-	292,2	223,5	-	5,2	-	-	18,4	10,6	-
SA52-14	33,3	77,5	-	6,4	1,5	-	216,8	165,6	-	3,7	-	-	17,5	10,0	-
SA52-15	37,5	62,9	-	5,6	1,4	-	174,7	133,7	-	2,0	-	-	11,7	7,9	-
SA52-16	48,0	97,4	8,7	7,8	1,4	-	287,7	174,1	-	2,4	-	-	19,0	9,0	-
SA52-17	51,2	142,7	9,9	11,2	1,8	-	464,9	323,2	-	2,8	-	-	26,8	10,9	-
SA52-18	69,3	81,9	-	7,2	1,7	-	223,6	143,0	-	1,5	-	-	16,1	8,6	-
SA52-19	123,3	86,2	-	7,7	1,3	-	294,1	218,3	-	1,5	-	-	15,0	6,8	-

Tableau A.20 (suite) : Concentrations (ng/mL) des métabolites hydrolysés (fraction des sulfoconjugués) du sujet SA52.

Échantillon	Temps (h)	6βOH-Et	7βOH-DHEA	5α-adiol	5β-adiol	5Δ3β11β17β	4Aen	A	DHA	DHEA	EpiA	EpiEt	E	Et	T
SA52-1	-23,8	-	37,5	25,2	17,3	-	4,3	479,2	27,9	437,1	137,8	24,9	7,1	55,4	6,1
SA52-2	-22,2	-	40,9	28,8	19,5	-	5,1	452,5	32,6	503,5	164,8	26,5	7,7	49,9	6,8
SA52-3	-20,2	-	45,2	27,5	16,0	-	4,7	476,9	32,6	625,0	180,3	25,5	8,9	28,3	6,9
SA52-4	-2,3	-	52,7	27,4	17,1	-	5,1	356,7	21,2	340,1	131,1	22,2	10,7	55,3	6,4
SA52-5	0,0	-	50,1	23,9	14,7	-	4,0	441,1	21,4	326,2	118,0	22,5	8,9	52,5	5,3
SA52-6	1,0	-	30,7	21,6	12,5	-	4,4	134,2	13,2	157,2	61,5	13,9	7,3	31,6	5,7
SA52-7	4,7	-	48,7	45,5	26,9	-	13,7	2275,5	49,6	1215,8	389,1	28,3	17,4	457,7	22,4
SA52-8	6,8	-	33,3	32,2	18,9	-	6,1	1100,7	26,9	519,6	221,6	22,9	10,4	283,3	13,7
SA52-9	10,4	-	32,6	51,2	69,1	-	5,0	594,6	18,0	276,6	179,4	59,1	7,5	534,2	12,6
SA52-10	12,3	-	18,6	31,2	48,2	-	3,8	121,3	6,6	75,1	62,1	35,0	3,5	313,3	6,0
SA52-11	20,2	-	45,0	75,4	100,7	-	4,9	216,0	12,0	87,2	89,4	74,8	8,8	445,2	8,5
SA52-12	23,2	-	64,7	55,3	104,1	-	5,5	757,8	19,7	262,0	210,9	118,7	11,2	764,6	8,1
SA52-13	26,5	-	47,7	35,2	72,2	-	4,0	681,9	18,4	269,0	206,7	100,0	8,5	492,0	6,1
SA52-14	33,3	-	33,8	29,3	56,0	-	4,3	209,4	11,3	146,8	109,1	65,8	5,2	289,6	5,5
SA52-15	37,5	-	23,1	23,3	36,2	-	4,1	167,9	9,1	116,4	105,9	63,9	3,7	160,1	5,1
SA52-16	48,0	-	42,2	32,3	42,4	-	4,1	262,1	12,6	100,1	102,9	81,7	8,4	215,4	5,6
SA52-17	51,2	-	74,0	40,6	44,4	-	5,1	868,0	25,2	288,4	242,0	144,9	13,2	249,8	7,9
SA52-18	69,3	-	28,5	24,8	24,8	-	4,7	254,6	10,9	105,9	138,7	72,0	7,6	89,8	5,2
SA52-19	123,3	-	31,8	24,8	23,7	-	3,6	632,7	18,1	261,2	237,4	81,7	6,4	93,0	5,0

Tableau A.21 : Concentrations (ng/mL) des métabolites hydrolysés (fraction des glucuroconjugés) du sujet SA53.

Échantillon	Temps (h)	16αOH-A	2αOH-4Aen	5αA3α17α	5α-adione	5α-DHT	5Δ3β17α	5Aen	5βA3α17α	5β-DHT	5β-adione	6αOH-4Aen	6βOH-A	6βOH-EpiA	6βOH-EpiEt
SA53-1	-20,5	70,2	27,9	-	11,7	12,4	15,0	10,8	-	0,9	-	15,7	8,9	-	7,8
SA53-2	-18,0	33,9	21,3	-	9,4	9,6	7,4	8,0	-	-	-	12,4	5,3	-	5,9
SA53-3	-14,3	54,7	11,5	2,6	4,5	4,9	14,7	6,6	-	0,9	-	5,9	7,8	-	3,4
SA53-4	-10,7	67,6	11,4	4,8	4,2	4,7	18,6	6,5	1,0	1,1	-	5,6	10,1	-	3,3
SA53-5	-9,2	47,5	10,2	3,9	4,0	4,6	17,9	7,0	1,1	1,2	-	5,2	8,5	-	3,2
SA53-6	-0,5	84,6	17,0	4,5	6,3	7,0	31,3	7,8	1,0	1,5	-	8,3	11,6	-	5,2
SA53-7	4,0	172,1	45,7	3,3	7,4	12,7	14,7	7,0	5,2	1,1	2,7	18,8	84,1	-	5,4
SA53-8	5,8	139,0	43,0	5,8	5,6	13,3	21,8	7,7	6,4	1,2	2,7	16,7	110,0	-	4,7
SA53-9	9,3	151,4	36,6	7,8	5,8	14,6	34,7	9,5	11,1	9,0	2,4	10,4	61,2	-	4,9
SA53-10	12,5	75,3	19,7	4,3	5,3	14,2	13,6	6,0	14,5	14,1	1,9	7,8	23,6	-	4,1
SA53-11	17,9	100,0	34,7	5,8	14,1	49,7	3,8	10,4	62,4	58,6	8,8	17,7	21,4	-	9,5
SA53-12	24,0	96,6	25,2	10,8	10,5	75,7	25,9	9,9	97,9	70,3	6,5	12,4	15,5	-	7,4
SA53-13	28,8	89,1	15,5	12,7	6,4	93,5	31,0	9,8	91,1	65,5	2,5	7,9	7,8	-	4,8

Tableau A.21 (suite) : Concentrations (ng/mL) des métabolites hydrolysés (fraction des glucuroconjugés) du sujet SA53.

Échantillon	Temps (h)	6βOH-Et	7βOH-DHEA	5α-adiol	5β-adiol	5Δ3β11β17β	4Aen	A	DHA	DHEA	EpiA	EpiEt	E	Et	T
SA53-1	-20,5	1,3	8,7	4,9	12,5	-	8,8	597,6	43,2	20,7	-	-	12,4	957,2	0,6
SA53-2	-18,0	0,9	4,8	2,4	4,3	-	6,8	171,5	21,6	11,4	-	-	6,2	541,0	-
SA53-3	-14,3	1,6	10,3	6,7	14,9	-	3,9	1005,4	51,4	21,2	-	0,6	9,1	954,8	2,8
SA53-4	-10,7	1,8	11,4	11,2	27,5	-	3,7	1232,8	69,2	20,8	-	2,5	13,3	1088,2	4,7
SA53-5	-9,2	1,3	11,0	17,5	43,4	-	3,1	788,1	71,0	16,5	-	3,0	13,3	813,4	8,2
SA53-6	-0,5	2,4	13,5	12,6	29,3	-	5,2	1467,6	81,0	25,2	-	1,7	15,5	1543,6	5,2
SA53-7	4,0	19,1	8,8	35,2	80,4	-	5,4	7217,1	76,4	26,4	-	1,1	18,8	4548,4	156,2
SA53-8	5,8	22,3	11,0	44,4	96,6	-	4,0	6644,6	90,5	42,0	-	3,7	15,1	3702,3	101,4
SA53-9	9,3	17,9	16,6	57,0	200,6	-	4,7	5065,0	103,9	41,8	-	8,8	17,1	4413,6	81,2
SA53-10	12,5	8,2	8,3	47,0	221,4	-	4,6	3040,2	60,9	19,3	-	8,1	11,8	5075,6	74,0
SA53-11	17,9	9,0	7,1	200,9	786,7	-	8,9	7159,1	59,6	14,7	-	38,1	18,0	20785,8	112,6
SA53-12	24,0	7,2	9,7	305,8	1168,6	-	7,1	5994,5	79,9	22,0	-	36,3	17,5	15752,2	75,8
SA53-13	28,8	2,8	14,8	283,2	983,6	-	4,8	5596,8	76,3	31,3	-	28,1	15,9	10947,9	29,8

Tableau A.22 : Concentrations (ng/mL) des métabolites hydrolysés (fraction des sulfoconjugués) du sujet SA53.

Échantillon	Temps (h)	16αOH-A	2αOH-4Aen	5αA3α17α	5α-adione	5α-DHT	5Δ3β17α	5Aen	5βA3α17α	5β-DHT	5β-adione	6αOH-4Aen	6βOH-A	6βOH-EpiA	6βOH-EpiEt
SA53-1	-20,5	109,0	-	5,4	2,9	-	120,2	85,6	-	-	-	-	20,5	13,3	-
SA53-2	-18,0	71,8	-	4,3	2,3	-	81,0	61,4	-	-	-	-	14,4	10,2	-
SA53-3	-14,3	70,6	7,0	2,8	1,1	-	97,1	61,3	-	-	-	-	10,4	5,3	-
SA53-4	-10,7	82,1	6,5	3,3	1,0	-	100,6	60,9	-	-	-	-	12,1	5,3	-
SA53-5	-9,2	62,4	6,1	2,8	0,9	-	81,4	51,7	-	-	-	-	10,8	5,1	-
SA53-6	-0,5	106,9	9,8	4,0	1,6	-	116,2	61,9	-	-	-	-	15,3	7,5	-
SA53-7	4,0	128,7	10,8	3,3	1,7	-	97,3	65,6	-	-	-	3,9	85,9	19,9	-
SA53-8	5,8	154,6	8,9	3,3	1,3	-	118,9	81,9	-	-	-	3,3	107,6	25,4	-
SA53-9	9,3	190,0	8,6	4,4	1,3	-	163,0	103,5	-	-	-	2,6	79,9	17,3	-
SA53-10	12,5	112,6	7,9	3,8	1,2	-	114,7	64,9	-	-	-	2,2	27,4	8,4	-
SA53-11	17,9	145,8	19,2	6,7	3,1	11,4	140,9	105,8	-	-	-	-	28,7	14,4	-
SA53-12	24,0	178,0	14,1	6,3	2,2	9,7	146,2	100,6	-	-	-	-	23,6	11,0	-
SA53-13	28,8	151,2	8,9	4,7	1,5	6,5	128,5	87,2	-	-	-	-	17,9	7,4	-

Tableau A.22 (suite) : Concentrations (ng/mL) des métabolites hydrolysés (fraction des sulfoconjugués) du sujet SA53.

Échantillon	Temps (h)	6βOH-Et	7βOH-DHEA	5α-adiol	5β-adiol	5Δ3β11β17β	4Aen	A	DHA	DHEA	EpiA	EpiEt	E	Et	T
SA53-1	-20,5	-	34,4	15,1	9,3	-	8,3	-	12,2	244,2	62,5	-	2,8	30,9	6,7
SA53-2	-18,0	-	20,5	11,9	6,7	-	6,5	-	7,3	148,5	36,6	-	1,8	-	5,2
SA53-3	-14,3	-	28,1	6,4	4,7	-	3,3	179,3	8,7	148,9	44,7	1,8	1,9	86,4	2,7
SA53-4	-10,7	-	29,5	6,7	5,6	-	3,0	177,8	8,3	95,0	33,5	2,0	2,0	114,8	2,6
SA53-5	-9,2	-	23,9	6,8	6,2	-	2,8	70,8	6,0	66,5	26,9	1,3	1,5	67,9	2,6
SA53-6	-0,5	-	35,9	9,3	6,9	-	4,4	115,6	8,1	73,2	35,3	1,8	3,2	134,4	3,8
SA53-7	4,0	-	29,3	10,7	12,0	-	4,8	748,5	11,8	172,9	97,5	2,0	4,1	474,3	8,0
SA53-8	5,8	-	29,7	10,2	11,9	-	4,4	1031,4	14,6	219,5	148,9	3,9	3,3	444,2	5,7
SA53-9	9,3	-	42,4	12,0	14,8	-	4,1	1197,6	17,1	235,9	177,4	8,1	3,8	521,3	5,1
SA53-10	12,5	-	24,0	10,7	13,8	-	3,5	530,3	8,6	112,0	83,5	5,4	1,7	415,1	5,4
SA53-11	17,9	-	30,2	26,9	39,8	-	8,3	857,8	13,6	206,7	169,0	42,3	2,3	1595,5	10,5
SA53-12	24,0	-	31,2	33,2	52,0	-	6,1	1193,2	14,6	208,4	190,0	70,9	3,5	1475,3	8,0
SA53-13	28,8	-	45,5	24,2	37,2	-	4,3	1067,3	15,2	252,4	179,3	69,6	2,4	908,2	4,0

Tableau A.23 : Concentrations (ng/mL) des métabolites hydrolysés (fraction des glucuroconjugués) du sujet SA57.

Échantillon	Temps (h)	16αOH-A	2αOH-4Aen	5αA3α17α	5α-adione	5α-DHT	5Δ3β17α	5Aen	5βA3α17α	5β-DHT	5β-adione	6αOH-4Aen	6βOH-A	6βOH-EpiA	6βOH-EpiEt
SA57-0	-71,0	84,0	24,1	34,1	25,4	24,5	55,7	15,6	35,4	17,9	18,4	8,6	18,9	-	9,7
SA57-1	-69,8	122,5	-	50,6	-	55,8	45,5	26,7	52,4	24,1	44,1	20,4	27,8	-	19,5
SA57-3	1,5	137,1	54,8	50,1	62,9	55,4	50,1	26,6	58,7	24,7	44,3	20,5	26,7	-	19,8
SA57-4	3,3	133,6	47,3	47,6	-	48,4	47,8	25,5	60,5	25,1	38,4	17,7	25,8	-	17,4
SA57-5	7,2	71,1	25,7	27,3	29,0	26,3	35,7	13,4	36,2	16,6	20,8	9,6	14,8	-	9,5
SA57-6	8,8	130,3	-	48,5	-	-	47,1	-	56,9	26,0	44,4	20,5	25,4	-	19,2
SA57-7	10,8	117,0	46,6	45,1	53,9	47,8	43,5	-	55,4	23,1	37,9	17,6	23,9	-	16,8
SA57-8	12,5	138,7	19,5	37,0	19,7	21,0	58,9	14,1	64,3	22,9	15,2	-	15,1	-	8,7
SA57-9	22,5	108,0	16,4	36,7	14,1	16,7	94,8	14,3	63,7	19,7	11,8	5,6	12,8	-	6,7
SA57-10	27,5	83,5	15,4	23,1	15,5	15,5	52,1	12,9	39,5	19,6	11,8	5,0	11,3	-	6,3
SA57-11	34,0	50,3	14,7	19,4	15,8	15,1	28,2	9,0	32,2	15,2	11,6	5,5	9,7	-	5,8
SA57-12	47,0	83,7	13,9	21,3	13,9	14,1	63,6	10,1	41,2	17,5	10,9	4,7	10,2	-	5,7
SA57-13	51,3	96,4	16,3	22,1	16,7	15,8	49,0	11,3	41,1	15,3	12,7	5,6	12,0	-	6,7
SA57-14	55,3	78,2	24,1	23,6	27,1	24,0	34,3	12,3	33,6	13,0	19,6	9,0	14,4	-	8,9
SA57-15	60,5	81,3	18,9	19,6	20,1	18,1	30,4	10,6	31,2	11,3	15,0	6,7	12,1	-	7,1
SA57-16	70,8	107,4	13,7	18,7	13,2	12,7	66,9	10,5	39,2	15,9	12,5	4,4	10,0	-	5,5

Tableau A.23 (suite) : Concentrations (ng/mL) des métabolites hydrolysés (fraction des glucuroconjugués) du sujet SA57.

Échantillon	Temps (h)	6βOH-Et	7βOH-DHEA	5α-adiol	5β-adiol	5Δ3β11β17β	4Aen	A	DHA	DHEA	EpiA	EpiEt	E	Et	pgdiol	T
SA57-0	-71,0	-	31,0	29,0	148,6	-	23,0	2121,7	95,2	43,9	20,6	24,1	31,2	3010,8	6586,3	25,4
SA57-1	-69,8	-	37,5	21,1	72,8	-	56,6	-	66,4	4,8	37,4	42,0	56,5	-	5837,4	57,7
SA57-3	1,5	-	42,6	20,2	111,2	-	56,7	-	79,8	7,4	36,0	43,6	58,1	343,8	6077,9	58,5
SA57-4	3,3	-	42,3	24,9	167,0	-	48,7	-	98,8	12,5	32,2	39,8	50,6	1517,1	8233,0	50,9
SA57-5	7,2	-	24,4	16,2	119,2	-	26,2	185,5	63,8	15,9	18,4	22,8	27,6	1293,9	5217,0	27,6
SA57-6	8,8	-	38,8	19,2	99,0	-	56,5	-	71,7	4,9	36,4	42,1	56,8	-	5678,2	58,0
SA57-7	10,8	-	34,0	20,1	115,9	-	48,8	-	72,6	4,3	33,0	37,7	50,6	96,2	7028,1	50,2
SA57-8	12,5	-	31,9	38,4	288,6	-	18,5	2715,9	132,2	31,8	23,5	23,3	37,9	3628,5	10378,7	22,4
SA57-9	22,5	-	40,5	40,7	265,4	-	14,4	4003,5	171,9	50,0	18,8	24,1	29,1	4646,5	10227,4	19,2
SA57-10	27,5	-	25,5	24,4	209,7	-	14,2	2042,1	82,6	40,0	11,9	17,4	22,6	2944,7	6361,1	16,9
SA57-11	34,0	-	17,8	17,4	161,3	-	14,3	1142,8	58,4	13,7	12,4	15,1	17,0	1935,3	4507,5	16,0
SA57-12	47,0	-	25,8	24,2	208,3	-	13,3	2353,7	100,3	25,5	11,9	17,6	20,1	3318,0	5685,5	15,8
SA57-13	51,3	-	27,4	19,4	195,2	-	15,6	2117,8	92,3	27,9	12,5	18,5	21,8	3242,2	5473,6	17,4
SA57-14	55,3	-	24,2	14,4	87,5	-	24,4	537,7	71,0	8,9	16,6	22,0	26,7	1568,2	3787,2	26,0
SA57-15	60,5	-	23,1	15,4	100,6	-	19,1	1217,5	73,6	12,1	12,6	17,7	21,4	2271,1	3848,2	20,3
SA57-16	70,8	-	30,5	25,5	206,9	-	13,5	2336,7	123,1	31,4	10,6	18,5	17,8	3234,3	4651,5	14,9

Tableau A.24 : Concentrations (ng/mL) des métabolites hydrolysés (fraction des sulfoconjugués) du sujet SA57.

Échantillon	Temps (h)	16αOH-A	2αOH-4Aen	5αA3α17α	5α-adione	5α-DHT	5Δ3β17α	5Aen	5βA3α17α	5β-DHT	5β-adione	6αOH-4Aen	6βOH-A	6βOH-EpiA	6βOH-EpiEt
SA57-0	-71,0	70,3	-	4,0	-	-	288,6	344,3	3,7	-	-	-	-	2,9	-
SA57-1	-69,8	57,1	-	2,7	-	-	62,5	133,2	2,7	-	-	-	-	1,2	-
SA57-3	1,5	61,4	-	3,1	-	-	148,6	253,2	3,6	-	-	-	-	1,7	-
SA57-4	3,3	54,8	-	4,4	-	-	230,5	367,1	4,4	-	-	-	-	2,6	-
SA57-5	7,2	40,3	-	3,0	-	-	197,4	349,9	2,9	-	-	-	-	1,9	-
SA57-6	8,8	57,9	-	4,1	-	-	122,4	344,1	2,6	-	-	-	-	1,2	-
SA57-7	10,8	50,2	-	3,1	-	-	122,8	273,7	2,5	-	-	-	-	1,8	-
SA57-8	12,5	271,0	-	7,4	-	-	536,8	686,3	6,3	-	-	-	-	6,9	-
SA57-9	22,5	239,3	-	5,5	-	-	454,4	566,6	5,7	-	-	-	-	5,7	-
SA57-10	27,5	97,7	-	4,6	-	-	247,3	397,3	3,7	-	-	-	-	3,2	-
SA57-11	34,0	46,0	-	2,8	-	-	176,8	164,8	2,1	-	-	-	-	1,5	-
SA57-12	47,0	153,3	-	3,7	-	-	277,3	260,4	3,4	-	-	-	-	4,2	-
SA57-13	51,3	83,6	-	4,0	-	-	292,2	308,6	3,4	-	-	-	-	2,6	-
SA57-14	55,3	38,6	-	2,7	-	-	162,6	142,6	2,5	-	-	-	-	1,2	-
SA57-15	60,5	81,3	-	2,8	-	-	195,4	184,4	2,4	-	-	-	-	1,8	-
SA57-16	70,8	122,8	-	4,1	-	-	325,6	275,0	3,8	-	-	-	-	3,0	-

Tableau A.24 (suite) : Concentrations (ng/mL) des métabolites hydrolysés (fraction des sulfoconjugués) du sujet SA57.

Échantillon	Temps (h)	6βOH-Et	7βOH-DHEA	5α-adiol	5β-adiol	5Δ3β11β17β	4Aen	A	DHA	DHEA	EpiA	EpiEt	E	Et	pgdiol	T
SA57-0	-71,0	-	60,4	10,0	13,8	-	1,4	812,6	8,3	2838,9	468,1	26,4	5,9	588,4	253,6	0,5
SA57-1	-69,8	-	8,4	14,6	7,9	-	1,1	-	13,6	1194,6	118,0	16,5	-	259,1	306,1	-
SA57-3	1,5	-	38,9	15,2	9,8	-	1,3	-	38,5	1852,8	229,5	25,3	-	465,9	309,1	0,4
SA57-4	3,3	-	36,3	15,5	13,2	-	1,5	-	45,5	2109,5	348,0	33,7	-	529,3	357,5	-
SA57-5	7,2	-	30,8	9,5	6,9	-	0,8	44,8	37,0	2071,7	284,1	23,8	5,5	316,2	192,5	0,4
SA57-6	8,8	-	14,7	15,3	7,0	-	2,3	-	32,1	2313,5	199,5	23,5	-	277,5	313,4	-
SA57-7	10,8	-	18,1	13,9	6,5	-	1,4	-	25,9	1414,4	168,3	23,7	-	296,3	271,1	-
SA57-8	12,5	-	94,6	12,4	17,5	-	0,9	1573,5	55,1	2081,4	485,3	57,1	5,3	760,8	384,9	0,8
SA57-9	22,5	-	111,1	10,9	17,9	-	0,7	1873,1	52,3	1939,8	511,4	48,8	6,3	822,6	348,0	0,7
SA57-10	27,5	-	31,3	9,4	15,6	-	0,6	1837,7	43,5	2165,4	493,0	38,5	4,5	633,7	1291,1	0,5
SA57-11	34,0	-	34,3	5,7	8,1	-	0,8	303,1	11,9	715,6	154,4	21,6	3,4	326,8	144,7	0,3
SA57-12	47,0	-	68,8	6,9	17,6	-	0,7	998,1	20,5	891,7	241,2	33,9	4,8	736,8	426,3	0,3
SA57-13	51,3	-	56,7	7,8	18,3	-	1,3	1100,2	31,2	1473,8	322,1	32,2	4,6	781,6	431,8	0,5
SA57-14	55,3	-	33,8	6,7	9,6	-	0,9	-	10,9	540,5	102,1	19,2	5,1	412,0	169,8	-
SA57-15	60,5	-	37,6	6,6	10,8	-	0,5	121,5	14,7	628,5	138,1	21,6	4,0	444,5	111,3	-
SA57-16	70,8	-	103,2	6,7	20,6	-	1,2	1032,8	24,2	836,4	237,1	35,2	5,0	856,3	431,5	0,4

Tableau A.25 : Concentrations (ng/mL) des métabolites hydrolysés (fraction des glucuroconjugués) du sujet SA58.

Échantillon	Temps (h)	16αOH-A	2αOH-4Aen	5αA3α17α	5α-adione	5α-DHT	5Δ3β17α	5Aen	5βA3α17α	5β-DHT	5β-adione	6αOH-4Aen	6βOH-A	6βOH-EpiA	6βOH-EpiEt
SA58-1	-16,8	98,5	16,9	13,4	17,1	15,0	50,0	12,5	16,6	6,3	12,4	6,0	11,2	-	6,4
SA58-2	-14,9	105,0	17,3	14,1	17,7	15,7	48,4	14,9	18,1	6,5	13,1	6,1	12,0	-	6,6
SA58-3	-7,5	76,2	18,9	15,8	20,4	18,6	93,1	27,7	19,3	9,5	14,7	7,3	14,0	-	7,0
SA58-4	-3,6	83,7	18,8	15,0	19,6	18,2	94,2	17,4	19,3	9,5	14,7	6,9	12,6	-	7,0
SA58-5	0,0	57,3	16,8	14,7	16,3	15,0	124,8	16,1	21,0	7,2	13,1	8,4	12,3	-	7,0
SA58-6	1,8	71,5	20,2	16,7	21,3	19,0	107,4	13,8	20,4	8,3	15,7	8,7	12,5	-	7,8
SA58-7	2,3	121,0	-	43,4	-	-	56,0	25,3	45,7	21,1	44,2	20,8	25,5	-	19,3
SA58-8	3,8	70,6	21,5	17,6	23,8	-	63,3	13,8	20,5	8,5	17,1	8,6	13,1	-	8,2
SA58-9	6,0	72,9	17,8	14,8	19,3	17,0	48,8	10,6	17,2	7,1	13,9	6,5	11,1	-	6,6
SA58-10	7,9	74,3	15,0	13,3	15,9	13,7	51,8	10,6	15,3	6,0	11,7	5,4	10,0	-	5,6
SA58-11	12,8	76,0	14,8	12,0	15,2	13,2	48,3	9,6	14,8	6,0	11,2	5,2	10,0	-	5,4
SA58-12	14,3	80,5	16,0	13,4	17,1	15,3	58,2	12,1	16,6	6,5	12,4	5,9	11,5	-	6,0
SA58-13	19,8	77,2	14,0	11,5	14,2	12,6	74,3	11,2	15,8	5,7	10,4	5,0	9,8	-	5,3
SA58-14	23,3	141,7	18,5	14,9	17,5	15,6	146,7	15,5	19,9	6,9	13,3	6,9	12,7	-	7,0
SA58-15	25,3	61,8	20,6	17,0	22,5	19,8	72,0	12,5	20,1	8,1	16,3	8,5	12,8	-	7,9
SA58-16	26,6	66,7	22,8	19,1	25,5	22,4	71,3	13,8	22,1	9,1	18,3	9,3	14,7	-	8,8
SA58-17	27,6	87,9	-	20,2	27,2	24,0	67,6	13,5	23,0	9,2	19,6	9,3	15,1	-	9,1
SA58-18	31,5	75,0	15,7	13,1	16,8	-	44,1	11,0	15,6	6,1	12,2	5,7	10,3	-	5,9
SA58-19	33,9	90,4	15,6	12,8	16,3	-	53,9	11,8	17,0	6,1	11,7	5,6	10,4	-	5,9
SA58-20	34,5	115,9	41,3	33,5	47,3	-	51,1	21,5	36,8	15,8	33,2	15,5	20,8	-	14,8
SA58-21	35,1	103,3	33,1	27,1	38,0	-	48,7	17,3	30,5	13,0	26,9	12,4	18,6	-	12,1
SA58-22	36,3	73,6	18,1	15,3	20,2	17,8	43,4	11,0	18,6	7,4	14,4	6,8	12,0	-	6,8
SA58-23	37,6	61,7	19,7	16,2	22,4	-	36,8	10,9	18,8	7,7	15,8	7,5	11,3	-	7,1
SA58-24	42,3	55,7	12,0	-	2,8	4,4	105,2	9,5	3,4	1,9	0,8	1,7	7,2	-	-
SA58-25	45,6	120,8	15,8	-	3,6	5,2	185,5	15,2	4,2	2,5	1,2	2,6	9,9	-	-
SA58-26	48,4	70,4	18,8	-	3,3	5,5	72,9	1,2	-	1,4	-	3,6	6,6	-	-
SA58-28	72,6	53,8	22,8	-	4,0	6,5	25,4	-	-	1,1	-	3,1	6,4	-	-

256

Tableau A.25 (suite) : Concentrations (ng/mL) des métabolites hydrolysés (fraction des glucuroconjugués) du sujet SA58.

Échantillon	Temps (h)	6βOH-Et	7βOH-DHEA	5α-adiol	5β-adiol	5Δ3β11β17β	4Aen	A	DHA	DHEA	EpiA	EpiEt	E	Et	pgdiol	T
SA58-1	-16,8	-	21,9	29,7	42,6	-	15,6	2680,0	74,6	32,1	9,4	15,7	31,7	2156,8	297,6	30,3
SA58-2	-14,9	-	23,7	34,1	51,3	-	16,5	2728,5	87,9	43,4	9,6	16,8	31,9	2260,7	372,8	28,7
SA58-3	-7,5	-	39,5	138,8	206,3	-	19,0	1823,0	134,7	44,9	11,5	21,8	43,9	1392,8	249,3	71,8
SA58-4	-3,6	-	41,5	103,3	169,1	-	18,4	2708,4	129,2	32,8	11,0	21,6	47,7	2371,5	324,1	63,6
SA58-5	0,0	-	40,1	64,7	99,6	-	14,7	4308,4	123,4	55,7	9,7	19,5	33,2	3445,5	634,9	27,9
SA58-6	1,8	-	31,1	38,0	62,5	-	19,2	3198,5	78,7	30,9	11,8	18,7	31,4	2751,4	419,1	29,5
SA58-7	2,3	-	37,8	21,4	36,2	-	56,6	-	53,7	1,4	34,0	40,8	57,8	-	204,7	60,8
SA58-8	3,8	-	24,3	26,9	44,0	-	21,6	1871,7	56,5	17,1	13,1	18,4	33,0	1465,6	299,8	31,7
SA58-9	6,0	-	21,1	23,0	37,8	-	17,7	1797,7	51,3	16,1	10,4	15,1	32,4	1271,5	678,2	31,4
SA58-10	7,9	-	20,1	26,7	39,2	-	14,2	2138,9	59,7	17,5	8,6	13,7	33,2	1533,3	1225,4	29,8
SA58-11	12,8	-	20,1	26,3	38,4	-	13,9	2115,8	58,1	13,2	8,2	13,3	32,3	1526,9	1288,0	31,2
SA58-12	14,3	-	21,9	29,9	47,3	-	15,6	2230,0	63,5	19,1	9,2	14,5	37,0	1753,1	1484,0	31,9
SA58-13	19,8	-	21,9	36,3	54,5	-	13,3	2269,9	64,1	17,4	7,7	13,2	42,7	2199,5	1938,4	35,4
SA58-14	23,3	-	37,5	52,8	82,7	-	16,2	3410,6	106,4	46,2	9,6	18,6	60,0	3177,5	2761,6	48,0
SA58-15	25,3	-	25,0	26,3	45,4	-	20,2	2078,8	60,5	22,9	12,4	18,0	31,8	1893,2	1670,3	29,0
SA58-16	26,6	-	24,9	28,1	46,7	-	23,1	2101,9	54,8	19,8	13,9	19,1	38,7	1586,6	1532,6	34,6
SA58-17	27,6	-	24,6	25,9	42,7	-	24,9	1763,7	57,2	17,3	14,9	20,5	41,5	1269,0	1321,5	38,2
SA58-18	31,5	-	18,9	24,4	35,8	-	15,5	1998,5	50,3	20,0	9,1	13,6	29,9	1386,8	1232,0	28,1
SA58-19	33,9	-	21,5	30,4	48,6	-	15,2	2170,5	64,8	30,5	8,8	14,5	33,0	1876,5	1586,7	30,5
SA58-20	34,5	-	31,4	22,3	36,5	-	43,1	-	54,3	9,1	25,5	31,6	51,3	-	1070,2	53,3
SA58-21	35,1	-	28,1	23,9	40,8	-	34,7	445,2	55,0	11,0	20,6	26,5	44,6	330,6	1182,2	47,4
SA58-22	36,3	-	19,3	22,5	37,9	-	18,4	1516,3	50,8	10,6	11,0	15,8	32,9	1072,6	1113,7	32,6
SA58-23	37,6	-	17,4	17,8	28,5	-	20,3	570,8	39,1	5,4	12,2	16,1	28,9	414,4	748,1	28,7
SA58-24	42,3	-	36,3	72,1	95,5	-	2,1	2046,9	88,3	31,8	1,0	8,1	47,3	1667,5	1651,7	41,5
SA58-25	45,6	-	45,6	70,5	109,8	-	3,3	3017,4	147,8	64,1	1,8	13,4	63,6	2438,7	2154,3	61,5
SA58-26	48,4	-	22,1	34,1	77,7	-	2,0	1760,0	71,6	24,1	1,0	6,5	24,2	1436,2	1365,6	20,9
SA58-28	72,6	-	11,4	16,9	60,4	-	2,5	1252,3	31,9	12,1	1,0	2,3	16,1	841,4	457,1	16,4

Tableau A.26 : Concentrations (ng/mL) des métabolites hydrolysés (fraction des sulfoconjugués) du sujet SA58.

Échantillon	Temps (h)	16αOH-A	2αOH-4Aen	5αA3α17α	5α-adione	5α-DHT	5Δ3β17α	5Aen	5βA3α17α	5β-DHT	5β-adione	6αOH-4Aen	6βOH-A	6βOH-EpiA	6βOH-EpiEt
SA58-1	-16,8	423,8	-	6,3	-	-	468,4	925,7	3,9	-	-	-	-	4,1	-
SA58-2	-14,9	427,1	-	5,8	-	-	479,3	889,2	4,2	-	-	-	-	4,6	-
SA58-3	-7,5	200,9	-	7,2	-	-	576,8	2094,4	4,4	-	-	-	-	8,5	-
SA58-4	-3,6	194,5	-	5,3	-	-	518,5	996,2	3,6	-	-	-	-	8,4	-
SA58-5	0,0	88,3	-	6,7	-	-	748,5	1366,2	4,6	-	-	-	-	6,6	-
SA58-6	1,8	52,5	-	4,4	-	-	430,5	825,6	3,1	-	-	-	-	3,2	-
SA58-7	2,3	56,7	-	1,9	-	-	41,2	232,6	1,6	-	-	-	-	1,0	-
SA58-8	3,8	54,8	-	3,7	-	-	282,6	608,8	2,2	-	-	-	-	1,8	-
SA58-9	6,0	171,2	-	3,8	-	-	348,2	660,0	2,5	-	-	-	-	2,4	-
SA58-10	7,9	230,7	-	5,6	-	-	403,4	716,9	3,0	-	-	-	-	3,6	-
SA58-11	12,8	257,5	-	3,7	-	-	338,9	366,2	2,4	-	-	-	-	4,0	-
SA58-12	14,3	279,6	-	4,1	-	-	361,9	494,4	2,5	-	-	-	-	3,5	-
SA58-13	19,8	328,3	-	4,0	-	-	392,3	451,3	3,0	-	-	-	-	5,4	-
SA58-14	23,3	359,4	-	6,4	-	-	672,9	1040,9	5,2	-	-	-	-	6,6	-
SA58-15	25,3	40,6	-	4,1	-	-	356,9	672,1	3,2	-	-	-	-	2,9	-
SA58-16	26,6	44,5	-	4,6	-	-	358,0	721,2	3,3	-	-	-	-	2,7	-
SA58-17	27,6	58,0	-	3,9	-	-	311,6	607,2	3,0	-	-	-	-	2,1	-
SA58-18	31,5	109,0	-	4,2	-	-	399,1	622,8	3,3	-	-	-	-	2,5	-
SA58-19	33,9	222,6	-	4,6	-	-	422,4	632,8	4,0	-	-	-	-	3,6	-
SA58-20	34,5	50,1	-	3,2	-	-	169,3	323,7	2,5	-	-	-	-	1,7	-
SA58-21	35,1	81,8	-	4,2	-	-	248,6	397,0	2,8	-	-	-	-	2,6	-
SA58-22	36,3	92,2	-	4,2	-	-	298,1	403,2	2,8	-	-	-	-	2,5	-
SA58-23	37,6	32,3	-	2,7	-	-	197,1	293,1	1,7	-	-	-	-	1,2	-
SA58-24	42,3	237,4	-	5,2	-	-	447,5	905,4	4,1	-	-	-	-	5,3	-
SA58-25	45,6	329,9	-	7,8	-	-	696,9	1138,0	5,9	-	-	-	-	8,7	-
SA58-26	48,4	38,3	-	4,6	-	-	448,4	721,9	3,4	-	-	-	-	4,2	-
SA58-28	72,6	39,6	-	3,5	-	-	257,1	428,5	2,8	-	-	-	-	3,0	-

258

Tableau A.26 (suite) : Concentrations (ng/mL) des métabolites hydrolysés (fraction des sulfoconjugués) du sujet SA58.

Échantillon	Temps (h)	6βOH-Et	7βOH-DHEA	5α-adiol	5β-adiol	5Δ3β11β17β	4Aen	A	DHA	DHEA	EpiA	EpiEt	E	Et	pgdiol	T
SA58-1	-16,8	-	94,2	12,4	11,2	-	1,2	2865,7	53,0	3498,0	551,0	23,2	12,6	584,6	46,8	9,9
SA58-2	-14,9	-	48,1	12,8	12,3	-	2,6	2716,3	46,5	3039,8	515,8	23,8	12,2	646,5	49,3	9,0
SA58-3	-7,5	-	136,6	31,9	29,7	-	1,4	2631,1	40,7	2882,9	562,5	26,7	18,8	514,1	57,5	14,7
SA58-4	-3,6	-	123,9	18,6	17,3	-	1,0	1921,5	21,6	1753,3	394,0	21,3	16,9	534,5	51,5	8,7
SA58-5	0,0	-	232,4	18,3	16,9	-	3,4	3440,0	73,5	4011,3	841,6	32,9	10,9	925,8	48,8	6,6
SA58-6	1,8	-	121,6	12,1	11,3	-	2,0	2162,0	40,8	3062,5	524,5	19,6	9,3	616,5	58,6	4,4
SA58-7	2,3	-	19,2	13,1	3,9	-	0,9	-	13,8	1721,7	104,2	7,2	10,9	219,3	159,3	1,4
SA58-8	3,8	-	58,6	10,0	8,5	-	1,4	1511,3	28,7	2610,8	391,3	15,5	9,5	464,5	63,8	4,2
SA58-9	6,0	-	72,6	8,9	7,0	-	0,7	1321,8	26,8	2342,1	342,8	14,2	9,9	407,3	55,1	5,8
SA58-10	7,9	-	77,7	8,9	7,6	-	0,9	1423,4	28,6	2029,9	323,0	15,9	11,5	444,1	49,6	6,2
SA58-11	12,8	-	78,3	6,3	6,7	-	0,6	471,1	9,1	700,6	120,0	10,7	10,4	434,1	48,1	3,0
SA58-12	14,3	-	74,5	8,0	8,2	-	0,8	1177,8	15,7	1175,7	221,0	14,2	12,1	526,3	58,0	4,5
SA58-13	19,8	-	86,7	7,7	10,4	-	0,5	943,2	12,2	754,5	173,1	14,5	13,1	615,3	54,3	3,6
SA58-14	23,3	-	220,4	14,3	20,4	-	2,4	2940,3	51,2	3016,4	603,9	27,5	22,1	1091,9	89,3	9,0
SA58-15	25,3	-	100,5	11,0	10,4	-	2,2	1818,0	36,5	3159,3	436,9	15,3	8,5	614,0	90,5	3,3
SA58-16	26,6	-	73,5	12,0	11,3	-	1,7	2104,8	40,3	3519,0	487,0	16,9	9,4	644,1	104,6	4,4
SA58-17	27,6	-	57,5	10,9	9,9	-	1,8	1511,9	31,7	2978,4	387,3	15,1	12,2	547,3	99,5	5,0
SA58-18	31,5	-	68,1	8,7	10,2	-	1,7	1630,6	24,3	2135,9	346,7	14,3	10,0	530,1	72,8	5,1
SA58-19	33,9	-	78,7	9,5	11,9	-	1,3	1920,6	26,9	1995,4	365,1	17,8	11,4	599,7	73,0	5,4
SA58-20	34,5	-	34,5	12,1	6,8	-	1,3	-	15,2	1848,3	179,7	10,3	12,4	373,3	139,4	3,6
SA58-21	35,1	-	43,5	11,3	7,7	-	1,1	90,4	16,4	1936,2	210,4	12,1	12,2	434,1	120,5	4,3
SA58-22	36,3	-	47,6	7,7	7,8	-	1,2	1068,9	15,1	1525,5	222,1	12,2	10,0	453,1	71,0	4,3
SA58-23	37,6	-	26,7	6,8	6,0	-	1,1	340,9	11,3	1154,9	140,9	8,7	8,1	302,1	70,7	2,6
SA58-24	42,3	-	136,3	9,7	21,4	-	0,7	2059,6	27,3	3031,0	407,5	20,2	13,1	466,9	46,0	10,3
SA58-25	45,6	-	307,0	14,7	31,7	-	2,7	3525,8	54,5	5415,1	658,6	31,0	23,6	748,6	55,8	14,6
SA58-26	48,4	-	161,9	8,8	24,6	-	2,3	2085,0	24,3	4735,8	427,5	17,6	7,4	501,7	50,9	10,4
SA58-28	72,6	-	52,9	4,7	21,8	-	0,8	1266,4	2,7	2941,2	265,3	12,2	4,7	395,1	44,1	10,5

Tableau A.27 : Concentrations (ng/mL) des métabolites hydrolysés (fraction des glucuroconjugués) du sujet SA60.

Échantillon	Temps (h)	16αOH-A	2αOH-4Aen	5αA3α17α	5α-adione	5α-DHT	5Δ3β17α	5Aen	5βA3α17α	5β-DHT	5β-adione	6αOH-4Aen	6βOH-A	6βOH-EpiA	6βOH-EpiEt
SA60-1	-18,9	134,5	13,3	-	3,5	5,9	57,3	7,4	7,0	1,7	1,6	1,9	11,0	-	-
SA60-2	-16,3	121,4	12,1	-	3,3	6,7	61,7	9,1	6,7	1,8	1,8	1,8	10,6	-	-
SA60-3	-5,9	116,3	11,3	-	2,9	5,3	42,6	6,3	7,2	1,6	0,8	1,7	9,2	-	-
SA60-4	0,0	116,8	11,9	-	3,1	4,9	55,1	8,0	5,4	1,5	1,1	1,6	9,9	-	-
SA60-5	1,5	175,8	14,9	-	4,6	7,3	175,8	10,5	10,2	2,4	3,5	2,5	14,0	-	-
SA60-6	3,1	149,7	13,9	-	3,6	5,7	56,5	7,1	8,0	1,8	1,5	2,2	11,9	-	-
SA60-7	4,3	109,0	13,3	-	3,3	6,1	54,2	8,1	6,1	1,4	0,8	1,8	9,7	-	-
SA60-8	5,4	126,7	13,9	-	3,2	6,0	76,1	5,0	7,2	1,8	1,5	1,9	10,5	-	-
SA60-9	8,4	113,3	13,2	-	3,1	6,2	54,8	5,1	5,9	1,4	0,9	1,8	9,0	-	-
SA60-10	10,5	107,3	12,0	-	2,9	5,9	56,4	6,3	6,0	1,6	0,9	1,7	9,6	-	-
SA60-11	13,1	75,9	11,1	-	2,6	4,8	19,8	3,3	3,8	1,4	0,3	1,4	7,3	-	-
SA60-12	15,8	64,9	11,0	-	2,5	4,8	24,0	2,1	4,1	1,6	0,1	1,3	6,1	-	-
SA60-13	23,8	80,8	12,4	-	3,1	5,2	50,4	4,7	3,6	1,3	0,5	1,5	7,2	-	-
SA60-14	27,2	113,8	12,6	-	4,6	5,7	60,0	5,4	4,8	1,4	1,6	1,8	10,0	-	-
SA60-15	28,4	115,1	12,3	-	3,3	5,2	55,5	5,6	5,4	1,4	1,0	1,5	10,2	-	-
SA60-16	31,3	110,7	12,5	-	3,0	5,6	50,2	7,1	5,9	1,5	1,3	1,7	9,6	-	-
SA60-17	33,8	99,8	11,6	-	3,1	4,8	43,6	5,4	5,1	1,2	1,1	1,5	8,9	-	-
SA60-18	35,7	77,8	12,4	-	3,0	5,3	27,1	3,5	4,9	1,3	0,4	1,5	8,0	-	-
SA60-19	37,4	72,1	12,7	-	2,7	4,8	23,9	2,8	4,8	1,0	-	1,5	7,3	-	-
SA60-20	40,8	87,1	13,4	-	2,9	5,2	27,2	4,5	4,6	1,4	0,1	1,6	8,1	-	-
SA60-21	49,0	151,8	13,6	-	4,0	5,7	88,6	10,3	7,0	1,7	1,7	2,0	13,7	-	-
SA60-22	52,3	141,4	13,2	-	3,7	7,1	71,1	11,9	9,2	2,2	1,7	2,0	14,4	-	-
SA60-23	54,8	136,8	12,5	-	3,1	6,5	60,3	8,0	8,8	2,0	1,4	1,7	11,5	-	-
SA60-24	57,2	149,3	12,4	-	3,5	5,9	64,9	9,0	8,6	1,4	1,4	1,9	12,8	-	-
SA60-25	58,4	166,2	12,4	-	3,2	6,0	47,1	9,0	10,3	1,7	1,6	1,8	12,6	-	-
SA60-26	63,7	120,6	12,1	-	3,2	5,0	38,4	6,2	7,9	1,4	0,9	1,6	8,9	-	-
SA60-27	71,7	108,2	11,7	-	3,4	5,2	55,4	7,5	6,5	1,6	1,3	1,5	8,6	-	-

260

Tableau A.27 (suite) : Concentrations (ng/mL) des métabolites hydrolysés (fraction des glucuroconjugués) du sujet SA60.

Échantillon	Temps (h)	6βOH-Et	7βOH-DHEA	5α-adiol	5β-adiol	5Δ3β11β17β	4Aen	A	DHA	DHEA	EpiA	EpiEt	E	Et	pgdiol	T
SA60-1	-18,9	-	29,2	71,4	98,6	-	3,6	3759,0	157,0	40,8	1,7	11,8	21,8	1915,0	341,9	20,1
SA60-2	-16,3	-	32,1	75,9	95,8	-	3,6	3712,2	191,2	51,3	1,9	14,7	22,7	1809,2	404,5	25,4
SA60-3	-5,9	-	29,7	71,7	89,8	-	3,3	3255,5	163,3	32,4	1,2	12,4	19,0	1622,4	404,7	21,2
SA60-4	0,0	-	28,9	64,8	80,4	-	3,0	3012,6	140,0	40,0	1,3	10,2	19,5	1743,0	323,8	18,3
SA60-5	1,5	-	49,8	87,2	120,4	-	4,3	6094,7	256,4	76,0	2,3	19,3	27,0	3985,0	643,4	30,1
SA60-6	3,1	-	36,8	82,8	103,5	-	2,5	4189,1	152,7	41,5	1,6	10,5	25,2	2537,2	477,2	28,6
SA60-7	4,3	-	26,2	59,4	92,5	-	2,6	2955,9	126,0	43,2	1,2	8,2	26,0	1664,6	490,4	22,6
SA60-8	5,4	-	32,9	64,2	97,1	-	3,2	3573,7	166,5	34,7	1,3	12,5	24,9	2189,1	617,1	27,9
SA60-9	8,4	-	27,7	64,2	92,1	-	2,6	3059,2	137,7	27,9	0,9	9,0	25,7	1543,7	880,8	25,7
SA60-10	10,5	-	23,8	63,1	96,9	-	2,5	2861,1	113,6	37,3	1,1	7,9	23,8	1481,8	1823,7	23,9
SA60-11	13,1	-	17,4	49,2	70,9	-	1,9	2057,3	88,7	19,4	0,8	5,4	14,7	959,9	1041,7	19,9
SA60-12	15,8	-	12,9	40,4	71,2	-	1,9	1783,0	69,9	18,2	0,8	4,0	12,8	866,2	1061,2	16,2
SA60-13	23,8	-	16,7	42,0	73,2	-	2,4	2071,5	72,4	27,9	1,0	4,2	20,6	1214,6	1083,2	16,9
SA60-14	27,2	-	23,5	52,9	79,7	-	2,6	2941,0	101,8	36,0	1,2	6,5	21,7	1650,8	1305,1	19,8
SA60-15	28,4	-	24,5	62,3	90,0	-	2,5	2983,5	114,6	34,7	1,2	8,0	20,1	1700,0	1125,4	21,5
SA60-16	31,3	-	27,5	62,8	90,3	-	2,8	3087,5	137,2	45,5	1,0	9,7	21,3	1513,5	1045,9	24,6
SA60-17	33,8	-	24,2	54,0	80,4	-	2,4	2772,8	132,5	32,7	0,9	9,3	17,0	1481,2	783,2	20,1
SA60-18	35,7	-	20,4	49,2	81,3	-	2,1	2356,9	103,8	21,9	0,9	6,5	15,1	1259,5	721,5	17,7
SA60-19	37,4	-	16,3	45,2	75,6	-	2,0	2030,7	89,9	18,6	0,9	5,4	15,3	1075,6	644,8	17,0
SA60-20	40,8	-	15,0	43,2	72,9	-	2,4	2090,8	82,4	23,0	1,1	5,2	15,7	1105,2	576,1	16,0
SA60-21	49,0	-	29,5	90,5	100,7	-	3,9	3999,8	160,0	57,2	1,8	11,7	32,0	2388,9	635,5	26,6
SA60-22	52,3	-	32,2	84,0	118,8	-	3,2	4222,3	157,9	54,4	2,1	11,4	30,2	2251,1	737,8	28,1
SA60-23	54,8	-	30,8	73,8	107,5	-	3,0	3393,5	140,1	46,6	1,4	10,3	22,6	2018,5	586,1	24,6
SA60-24	57,2	-	30,1	66,5	86,0	-	3,3	3720,5	168,7	51,4	1,5	12,7	19,8	1818,5	553,0	24,1
SA60-25	58,4	-	29,4	79,9	99,1	-	3,1	3771,4	160,8	42,8	1,4	12,9	20,1	2156,5	661,6	24,7
SA60-26	63,7	-	22,0	45,9	65,3	-	2,7	2904,9	129,9	38,5	1,2	9,6	14,1	1467,1	484,8	13,5
SA60-27	71,7	-	21,8	63,1	79,2	-	2,9	2724,2	117,4	36,3	1,6	8,2	19,7	1716,0	466,1	16,7

Tableau A.28 : Concentrations (ng/mL) des métabolites hydrolysés (fraction des sulfoconjugués) du sujet SA60.

Échantillon	Temps (h)	16αOH-A	2αOH-4Aen	5αA3α17α	5α-adione	5α-DHT	5Δ3β17α	5Aen	5βA3α17α	5β-DHT	5β-adione	6αOH-4Aen	6βOH-A	6βOH-EpiA	6βOH-EpiEt
SA60-1	-18,9	113,0	-	2,8	3,0	-	345,4	536,7	-	-	-	-	-	1,6	-
SA60-2	-16,3	124,0	-	3,3	2,7	-	389,0	528,6	-	-	-	-	-	1,4	-
SA60-3	-5,9	137,5	-	3,3	2,6	-	359,3	445,0	-	-	-	-	-	1,6	-
SA60-4	0,0	51,5	-	2,6	2,8	-	356,1	520,9	-	-	-	-	-	1,2	-
SA60-5	1,5	126,2	-	3,6	3,1	-	512,2	860,3	-	-	-	-	-	1,8	-
SA60-6	3,1	151,7	-	3,7	3,2	-	398,8	849,0	-	-	-	-	-	1,4	-
SA60-7	4,3	139,8	-	3,8	3,7	-	377,4	739,6	-	-	-	-	-	1,3	-
SA60-8	5,4	107,9	-	3,6	3,1	-	427,4	428,4	-	-	-	-	-	1,5	-
SA60-9	8,4	86,6	-	3,6	3,0	-	385,0	574,8	-	-	-	-	-	1,2	-
SA60-10	10,5	137,4	-	2,8	2,8	-	358,9	575,2	-	-	-	-	-	1,3	-
SA60-11	13,1	116,7	-	3,0	2,7	-	322,4	585,5	-	-	-	-	-	1,1	-
SA60-12	15,8	67,4	-	2,5	2,7	-	221,8	502,6	-	-	-	-	-	0,8	-
SA60-13	23,8	90,3	-	2,4	3,1	-	272,6	528,1	-	-	-	-	-	1,4	-
SA60-14	27,2	46,8	-	2,6	3,1	-	282,2	481,6	-	-	-	-	-	1,2	-
SA60-15	28,4	76,2	-	2,8	2,9	-	305,4	447,8	-	-	-	-	-	1,5	-
SA60-16	31,3	100,0	-	3,2	3,0	-	315,1	611,7	-	-	-	-	-	1,2	-
SA60-17	33,8	87,2	-	2,6	2,8	-	259,4	529,3	-	-	-	-	-	1,2	-
SA60-18	35,7	111,3	-	3,2	3,1	-	347,8	552,4	-	-	-	-	-	1,3	-
SA60-19	37,4	66,4	-	2,5	3,1	-	243,6	414,0	-	-	-	-	-	0,8	-
SA60-20	40,8	101,0	-	2,4	3,2	-	273,6	413,9	-	-	-	-	-	1,3	-
SA60-21	49,0	125,9	-	3,2	3,0	-	399,4	713,0	-	-	-	-	-	2,2	-
SA60-22	52,3	159,9	-	4,1	3,1	-	412,6	791,3	-	-	-	-	-	1,9	-
SA60-23	54,8	131,9	-	3,7	2,9	-	382,1	587,6	-	-	-	-	-	1,6	-
SA60-24	57,2	154,5	-	3,4	2,8	-	394,9	635,2	-	-	-	-	-	1,7	-
SA60-25	58,4	181,7	-	3,5	2,7	-	429,0	581,7	-	-	-	-	-	2,2	-
SA60-26	63,7	140,2	-	3,1	2,8	-	358,7	556,0	-	-	-	-	-	1,4	-
SA60-27	71,7	42,7	-	1,7	2,6	-	46,1	307,3	-	-	-	-	-	1,0	-

Tableau A.28 (suite) : Concentrations (ng/mL) des métabolites hydrolysés (fraction des sulfoconjugués) du sujet SA60.

Échantillon	Temps (h)	6βOH-Et	7βOH-DHEA	5α-adiol	5β-adiol	5Δ3β11β17β	4Aen	A	DHA	DHEA	EpiA	EpiEt	E	Et	pgdiol	T
SA60-1	-18,9	-	116,7	9,4	8,6	-	-	1091,2	21,2	2689,2	346,4	10,0	9,5	86,4	21,2	5,8
SA60-2	-16,3	-	129,8	10,7	8,2	-	-	1241,4	21,8	2319,1	350,8	11,5	9,2	85,4	19,2	5,3
SA60-3	-5,9	-	120,3	9,3	7,3	-	-	828,6	11,0	1388,0	234,2	8,7	8,9	77,1	18,8	5,0
SA60-4	0,0	-	116,7	10,7	8,2	-	-	894,7	18,0	2027,7	250,2	8,5	8,6	81,7	18,8	5,4
SA60-5	1,5	-	235,4	14,3	10,3	-	-	1600,9	45,9	4479,8	493,1	13,2	12,0	120,7	22,1	7,4
SA60-6	3,1	-	174,1	11,0	10,0	-	-	1492,1	42,8	4481,6	468,0	12,0	8,4	105,7	24,2	7,1
SA60-7	4,3	-	117,9	11,1	9,4	-	-	1406,3	35,4	3970,3	434,4	11,0	9,9	93,8	24,4	7,1
SA60-8	5,4	-	142,7	12,0	9,3	-	-	1235,6	14,0	1758,1	261,8	10,8	11,0	105,5	24,8	6,0
SA60-9	8,4	-	113,5	9,5	8,5	-	-	1070,0	22,3	2612,1	310,4	9,5	9,8	84,4	24,4	6,3
SA60-10	10,5	-	86,4	8,8	7,6	-	-	1152,8	25,9	2989,4	330,0	9,4	10,1	75,2	28,7	5,8
SA60-11	13,1	-	80,8	9,4	7,7	-	-	1062,4	23,6	2963,2	312,4	8,8	8,3	71,0	30,6	6,3
SA60-12	15,8	-	49,0	6,6	7,1	-	-	829,4	18,1	2586,3	259,1	7,2	7,6	64,6	27,0	6,2
SA60-13	23,8	-	76,0	8,7	8,2	-	-	867,7	17,3	2512,6	254,2	7,3	9,3	76,4	33,4	6,0
SA60-14	27,2	-	113,4	7,2	8,4	-	-	939,9	18,6	3124,2	283,0	7,3	7,9	84,9	37,3	6,0
SA60-15	28,4	-	94,8	8,2	8,2	-	-	1043,7	13,0	2423,7	267,8	7,8	9,6	85,4	34,3	5,7
SA60-16	31,3	-	102,5	9,7	8,6	-	-	1187,2	24,2	3767,5	347,6	9,4	10,0	82,8	36,6	6,5
SA60-17	33,8	-	88,9	8,2	7,7	-	-	930,4	18,3	2907,6	262,6	7,7	9,2	72,6	28,3	6,1
SA60-18	35,7	-	93,0	9,6	8,5	-	-	1032,7	18,1	2871,2	265,1	8,3	7,1	78,5	31,7	6,6
SA60-19	37,4	-	42,4	7,3	8,5	-	-	709,2	6,2	1615,3	199,0	6,4	6,3	73,7	29,1	5,8
SA60-20	40,8	-	71,8	7,8	8,8	-	-	635,9	6,3	1616,3	193,3	6,6	8,3	78,5	28,6	6,2
SA60-21	49,0	-	123,0	11,9	8,9	-	-	1092,5	22,4	3334,7	325,4	9,1	13,3	91,6	26,8	6,8
SA60-22	52,3	-	155,2	11,8	9,4	-	-	1461,8	34,8	4613,0	455,6	11,1	10,5	98,8	28,5	7,6
SA60-23	54,8	-	119,3	10,7	8,9	-	-	1288,1	24,9	3235,6	351,9	10,4	11,1	89,1	26,9	6,7
SA60-24	57,2	-	104,2	9,2	7,9	-	-	1017,6	20,7	3093,2	316,4	8,9	11,2	77,5	24,7	6,3
SA60-25	58,4	-	132,8	10,4	8,1	-	-	1117,1	20,6	2734,9	307,6	9,9	10,6	80,3	25,4	6,3
SA60-26	63,7	-	101,3	8,2	7,9	-	-	1010,0	19,4	2888,0	293,4	8,8	7,5	78,2	23,9	6,0
SA60-27	71,7	-	30,4	6,1	7,7	-	-	570,3	9,0	2012,0	218,3	6,0	6,1	74,7	20,4	5,2

Tableau A.29 : Concentrations (ng/mL) des métabolites hydrolysés (fraction des glucuroconjugés) des échantillons positifs à l'hCG.

Échantillon	16αOH-A	2αOH-4Aen	5αA3α17α	5α-adione	5α-DHT	5Δ3β17α	5Aen	5βA3α17α	5β-DHT	5β-adione	6αOH-4Aen	6βOH-A	6βOH-EpiA	6βOH-EpiEt
hCG-1	182,63	23,11	-	4,63	11,98	83,43	12,20	12,28	4,55	-	3,37	23,48	-	-
hCG-2	98,97	25,20	-	4,20	9,17	48,74	5,89	6,25	2,45	-	3,21	17,83	-	-
hCG-3	81,12	25,66	-	4,31	9,99	28,94	0,17	3,14	3,03	-	2,77	12,31	-	-
hCG-4	113,95	21,02	-	3,30	10,67	69,75	6,27	4,86	2,82	-	2,50	14,01	-	-

Tableau A.29 (suite) : Concentrations (ng/mL) des métabolites hydrolysés (fraction des glucuroconjugés) des échantillons positifs à l'hCG.

Échantillon	6βOH-Et	7βOH-DHEA	5α-adiol	5β-adiol	5Δ3β11β17β	4Aen	A	DHA	DHEA	EpiA	EpiEt	E	Et	pgdiol	T
hCG-1	-	55,45	146,40	218,39	-	6,19	5918,78	255,13	57,50	4,56	20,24	24,62	3399,21	532,73	140,00
hCG-2	-	31,11	118,81	166,87	-	4,11	3250,22	146,26	32,21	2,09	7,76	19,25	1788,71	285,26	75,20
hCG-3	-	33,99	136,82	152,77	-	3,81	2409,82	123,06	20,29	2,06	6,12	13,38	952,58	181,92	47,31
hCG-4	-	45,85	160,75	170,28	-	2,75	3376,19	143,85	34,81	1,55	9,58	18,15	1494,23	432,81	101,09

264

Tableau A.30 : Concentrations (ng/mL) des métabolites hydrolysés (fraction des sulfoconjugés) des échantillons positifs à l'hCG.

Échantillon	16αOH-A	2αOH-4Aen	5αA3α17α	5α-adione	5α-DHT	5Δ3β17α	5Aen	5βA3α17α	5β-DHT	5β-adione	6αOH-4Aen	6βOH-A	6βOH-EpiA	6βOH-EpiEt
hCG-1	226,15	-	8,18	3,99	-	669,45	148,89	1,81	-	-	-	14,15	5,86	-
hCG-2	166,57	-	7,54	5,49	-	607,23	317,12	1,38	-	-	-	4,16	3,33	-
hCG-3	68,10	-	3,95	5,85	-	302,50	222,16	0,75	-	-	-	-	1,54	-
hCG-4	160,85	-	6,05	4,12	-	502,03	331,75	1,39	-	-	-	-	2,76	-

Tableau A.30 (suite) : Concentrations (ng/mL) des métabolites hydrolysés (fraction des sulfoconjugés) des échantillons positifs à l'hCG.

Échantillon	6βOH-Et	7βOH-DHEA	5α-adiol	5β-adiol	5Δ3β11β17β	4Aen	A	DHA	DHEA	EpiA	EpiEt	E	Et	pgdiol	T
hCG-1	-	64,28	13,57	13,97	-	1,52	68,13	5,06	87,92	13,22	5,44	17,93	263,34	-	10,33
hCG-2	-	44,68	15,78	17,70	-	1,31	94,10	10,41	217,52	26,82	5,37	14,52	235,82	34,00	12,58
hCG-3	-	27,48	9,30	16,85	-	0,58	47,97	10,24	455,02	49,45	3,80	6,80	162,98	-	10,71
hCG-4	-	25,97	13,10	14,36	-	0,54	290,36	15,32	655,80	72,36	4,96	10,94	208,58	-	10,80