

Preamble :

The document from the Department of Justice from United-States asks for answers to questions about some samples and their corresponding analysis results. These samples are defined as "obtained from the professional cyclist Lance Armstrong".

The laboratory does not know the identity of athletes whose samples are analysed anonymously under code numbers.

The laboratory has identified the samples from L. Armstrong by referring to an article from Damien Ressirot published in the French newspaper "L'Equipe" on the August 23rd 2005. In this article, a photography of some doping control forms related to "Tour de France 1999", establishes that urine samples with numbers 160 297, 157 372, 185 557, 185 479, 185 475 and 186 397 are from Lance Armstrong.

The laboratory has no mean to identify other samples that would correspond to this same cyclist.

Answers to questions:

1. The results corresponding to "Tour de France 1999" and "Tour de France 1998" are indicated in the table of "annexe 1". Residual samples from both competitions have been tested for EPO in a research perspective. The aim of the study was to compare the performances of two different identification criteria for EPO: percentage of basic isoforms and discriminant analysis.
2. There are no flow cytometry analyses for urine. Chromatograms, images of the IEF gels (and stability tests), results of discriminant analysis are enclosed in "annexe 2". In the IEF images, the samples numbers corresponding to Lance Armstrong (identified as explained in preamble) have been highlighted
3. Communications exchanged between the laboratory and other bodies about samples from L. Armstrong are enclosed in "annexe 3".
4. The laboratory has never been in possession of the page completed by L. Armstrong in the doping-control form. The pages sent to the laboratory do not identify the athletes. From the photography published in "L'Equipe" on the August 23rd 2005, it would be possible to retrospectively identify the page received by the laboratory in 1999 for each of the 6 samples from L. Armstrong. However, the laboratory is no more in possession of these pages.
5. The laboratory has received letters from Mark S. Levinstein (law offices Williams & Connolly LLP) representative of L. Armstrong. The answers to these letters have been transmitted by a lawyer, P.C. Ranouil (August and Debouzy lawyers). This correspondence is enclosed in "annexes 3 and 5").
6.
 - A: the doping control officers were not from the laboratory staff. They were medical doctors directly sent by the control authorities of "Tour de France 1999".
The name of these doping control officers were indicated on the pages of doping control forms that are no more in the possession of the laboratory.
 - B: see D
 - C: the standard operating procedures for EPO analysis in 2004 and 2005 are enclosed in "annexe 6c".
 - D: several people have participated in the analysis and/or have been in contact with the urine samples. These samples have been submitted to the standard analyses that were performed in 1999 for routine anti-doping control (but not to EPO analysis that was not validated at this time). Later on, from February 2004 to March 2005, the samples were analysed for EPO in a research context. A

listing of technicians present in the laboratory in 1999, 2004 and 2005 is enclosed in "annexe 6d". The names of the people involved in the EPO test (people who performed the analysis and people who interpreted the results) are highlighted in yellow.

E: The laboratory is not involved in the urine samples collection. Please, remember that the EPO analysis performed in 2004 and 2005 on samples retrospectively identified as samples from L. Armstrong, were conducted in a research context.

F: WADA organized an educational inter-laboratories test in December 2006 for EPO analysis. The results of our laboratory were judged very satisfactory ("annexe 6 f").

G: The EPO analyses of L. Armstrong samples ended on:

February 19th 2004: sample 186 397

November 10th 2004: samples 157 372, 185 475 and 185 557

November 17th 2004: sample 185 479

March 1st 2005: sample 160 297

Since September 2003, the identification criterion established by our validation study (September 12th 2003) and transmitted to the French Committee of Accreditation (COFRAC), was: a percentage of basic isoforms of 85% or more (cut-off: 75%, measurement uncertainty: 10%) ("annexe 6g1" page 15).

This criterion would have been used for samples 157 372, 185 557, 185 479, 185 475 and 186 397 if the analysis had been performed in the context of anti-doping control.

Since January 25th 2005, the identification criteria established in the technical document TD2004EPO from WADA were:

- 1 in the basic area there must be at least 3 acceptable, consecutive bands assigned as 1,2,3 or 4 in the corresponding reference preparation**
- 2 the 2 most intense bands either measured by densitometry or assessed visually in the basic area must be consecutive and the most intense band must be 1, 2 or 3**
- 3 the two most intense bands in the basic area must be more intense than any other band in the endogenous area either measured by densitometry or assessed visually ("annexe 6g2").**

These criteria would have been applied to sample 160 297 if the analysis had been performed in the context of anti-doping control. However, the analyses of all these samples have been performed in a research context for comparison of the "percentage of basic isoforms" and the discriminant analysis as identification criteria. All the residual urine samples from Tours de France 1998 and 1999 were analysed for this study.

The results of this study have been published:

Detection of recombinant human erythropoietin in urine for doping analysis: interpretation of isoelectric profiles by discriminant analysis.

Lasne F, Thioulouse J, Martin L, de Ceaurriz J.

Electrophoresis. 2007 Jun;28(12):1875-81 ("annexe 6g3").

H: LNDD and later on, Département des analyses-afld have been accredited by IOC from 1996 to 2001 and by WADA since 2002 ("annexe 6h1").

The laboratory is accredited by COFRAC since May 31st 2001 ("annexe 6h2").

The EPO analysis is accredited by COFRAC since December 3rd 2003 ("annexe 6h3").

F. Lasne is one of the experts who wrote the technical documents from WADA (TD2004EPO, TD2007EPO and TD2009EPO).

She is one of the experts who give a "second opinion" to the anti doping control laboratories before they report an adverse analytical finding (AAF) for EPO ("annexe 6h4" page 8).

I: 5779 EPO analyses were performed between 2001 and 2010 in the laboratory.

The numbers of AAF were:

2001 : 3 in 184 samples analysed for EPO
2002 : 1 in 406
2003 : 4 in 577
2004 : 1 in 537
2005 : 0 in 374
2006 : 1 in 598
2007 : 4 in 616
2008 : 20 in 645
2009 : 25 in 837
2010 : 8 in 1005
Total : 67 positive cases in 5779 analysed samples.

Four cases of A samples reported as "positive" for recombinant EPO gave rise to a negative result for B sample. They were:

- In 2001, in a same series, the samples from Massimo Strazzer (cyclism) and Juan Llaneras Rosselo (cyclism). The reason for this difference in the results is not known. Massimo Strazzer maintained that the bottle examined by him at the time of the B analyses was not the bottle he used at the time of sample collection. This assertion was maintained after the negative results of the B analyses.

- In 2001, a sample from Olga Yegorova (athletics). The result of the B analyses was not negative but could not be interpreted due to a bad separation of the bands in IEF.

It was supposed that the Russian expert of the athlete (Nicolai Durmanov) had manipulated the sample during the analyses since after he had leaved the laboratory, an additional analyses of urine from the B bottle gave rise to a clear positive result.

- In 2009, a sample from Yudelquis Maridalin Contreras (weight lifting) taken during the Olympic Games of Beijing 2008 and submitted to retrospective analyse for IOC. The A sample had been reported positive for CERA following a screening analysis by ELISA performed by the Lausanne laboratory and a confirmation analysis (IEF of serum) performed by our laboratory. The B analysis, performed by our laboratory (IEF of serum) was negative. WADA had planned investigations about a possible identification error of the samples sent for retrospective analyses. We do not know the conclusions of these investigations.

The WADA accreditation of the laboratory has never been suspended.

7: Some articles (with F. Lasne as a co-author) that are related to the EPO test are enclosed in "annexe 7". Some of them are answers to criticisms of the EPO test.

Préambule :

Le document du Ministère de la Justice des Etats-Unis établit une liste de demandes relatives à des échantillons et des résultats d'analyse de ces mêmes échantillons. Ceux-ci sont définis comme « *recueillis du cycliste professionnel des Etats-Unis Lance Armstrong* ».

Le laboratoire ne connaît pas l'identité des sportifs dont il analyse les échantillons qui ne sont identifiés que par des numéros.

Le laboratoire a identifié les échantillons de Lance Armstrong à partir d'un article de Damien Ressirot paru dans le journal français « L'Equipe » daté du 23 Août 2005. Dans cet article, une photographie de certains procès-verbaux de contrôle anti-dopage du Tour de France 1999, permet en effet d'établir que les échantillons d'urine portant les numéros 160 297, 157 372, 185 557, 185 479, 185 475 et 186 397 proviennent de Lance Armstrong.

Le laboratoire n'a pas les moyens d'identifier d'éventuels autres échantillons qui proviendraient de ce même sportif.

Réponses aux questions :

1 Les résultats d'analyses EPO concernant le Tour de France 1999 sont regroupés dans le tableau joint en annexe 1 qui comporte également les résultats des analyses réalisées à partir des reliquats des échantillons du Tour de France 1998. En effet, ces deux séries d'échantillons ont subi les analyses EPO dans le même cadre de recherche pour une étude comparant les performances respectives du critère « *pourcentage d'isoformes basiques* » et d'une interprétation des résultats par analyse discriminante.

2 Il n'existe pas d'analyses en cytométrie de flux pour l'urine. Les chromatogrammes, les images des gels IEF, celles des tests de stabilité et les résultats du calcul de probabilité que les échantillons soient négatifs par analyse discriminante sont joints en annexe 2.

En ce qui concerne les gels nIEF, les numéros surlignés sur les images de cette annexe correspondent à ceux mentionnés dans le préambule ci-dessus.

3 Les documents correspondant aux échanges relatifs aux échantillons de L. Armstrong entre le laboratoire et divers organismes extérieurs sont joints en annexe 3.

4 Le laboratoire n'a jamais été en possession du volet des formulaires de contrôle anti-dopage remplis par L. Armstrong. Le volet de ce formulaire transmis au laboratoire ne comporte aucune indication permettant d'identifier le sportif. D'après l'identification des échantillons publiée dans le journal « L'Equipe » daté du 23 Août 2005, il serait possible, rétrospectivement, de rattacher le volet parvenu au laboratoire en 1999 pour chacun des 6 numéros d'échantillons maintenant identifiés, au cycliste L. Armstrong (cf. préambule). Cependant, le laboratoire n'est plus en possession de ces volets.

5 Le laboratoire a reçu des courriers de la part de Mark S. Levinstein (law offices Williams & Connolly LLP) représentant L. Armstrong. Les réponses faites ont été transmises par l'intermédiaire d'un avocat P.C. Ranouil (August & Debouzy avocats). Ces échanges figurent déjà dans l'annexe 3 et ont également été regroupés dans l'annexe 5.

6 :

A : Les personnes concernées par le recueil des urines n'appartiennent pas au laboratoire. Ce sont des médecins préleveurs missionnés par l'autorité de contrôle lors du Tour de France 1999.

Le nom du ou des médecins préleveurs ayant effectué les contrôles pour les échantillons en question figure sur les procès-verbaux dont le laboratoire n'est plus en possession.

B : cf réponse D ci-après.

C : Les modes opératoires du test EPO en 2004 et 2005 sont joints en annexe 6 c.

D : plusieurs personnes ont pris part aux analyses effectuées et/ou sont entrées en contact avec les échantillons d'urine en question. Ces échantillons ont en effet subi les analyses de contrôle en vigueur en 1999 (autres que l'analyse EPO qui n'existait pas) dans le cadre du contrôle anti-dopage et l'analyse EPO de Février 2004 à Mars 2005 dans le cadre de la recherche. Les listes du personnel technique du laboratoire en 1999, 2004 et 2005 sont fournies en annexe 6 d. Les personnes en charge des analyses EPO (soit pour la réalisation, soit pour l'interprétation des résultats) sont indiquées par la couleur jaune.

E : le laboratoire n'est pas concerné par les opérations du recueil des échantillons d'urine. Il est rappelé que les analyses EPO effectuées en 2004 et 2005 sur les échantillons identifiés à posteriori comme provenant de L. Armstrong ont été effectuées dans le cadre de la recherche.

F : L'AMA a organisé un test éducationnel inter-laboratoires en Décembre 2006 pour l'analyse EPO. Les résultats de notre laboratoire ont été très satisfaisants (annexe 6 f).

G : Les analyses EPO des échantillons de Lance Armstrong se sont terminées aux dates suivantes :

186 397 : 19 Février 2004

157 372, 185 475 et 185 557 : 10 Novembre 2004

185 479 : 17 Novembre 2004

160 297 : 1^{er} Mars 2005

Depuis Septembre 2003, le critère de positivité établi par notre étude de validation du 12/09/2003 transmise au Comité Français d'Accréditation (COFRAC) pour accréditation de l'analyse, était :

un *pourcentage d'isoformes basiques supérieur ou égal à 85%* (cut-off : 75%, incertitude de mesure : 10%) (annexe 6 g1 page 15).

Ce critère aurait été appliqué aux échantillons 186 397, 157 372, 185 475, 185 557 et 185 479 si les analyses avaient été effectuées dans le cadre du contrôle anti-dopage.

Depuis le 25 Janvier 2005, le critère de positivité établi par le document technique de l'AMA TD2004EPO était :

1 in the basic area there must be at least 3 acceptable, consecutive bands assigned as 1,2,3 or 4 in the corresponding reference preparation
2 the 2 most intense bands either measured by densitometry or assessed visually in the basic area must be consecutive and the most intense band must be 1, 2 or 3
3 the two most intense bands in the basic area must be more intense than any other band in the endogenous area either measured by densitometry or assessed visually (annexe 6 g2).

Ce critère aurait été appliqué à l'échantillon 160 297 si les analyses avaient été effectuées dans le cadre du contrôle anti-dopage.

Pendant les analyses de ces échantillons ont été réalisées dans le cadre de la recherche pour une étude comparant les performances respectives du critère « *pourcentage d'isoformes basiques* » et d'une interprétation des résultats par analyse discriminante. Tous les reliquats d'échantillons des Tours de France 1998 et 1999 ont été analysés à cette occasion.

Les résultats de cette étude comparative ont été publiés :

Detection of recombinant human erythropoietin in urine for doping analysis: interpretation of isoelectric profiles by discriminant analysis.

Lasne F, Thioulouse J, Martin L, de Ceaurriz J.

Electrophoresis. 2007 Jun;28(12):1875-81 (annexe 6 g3).

H : Le LNDD puis le département des analyses de l'aflid ont été accrédités par le CIO de 1996 à 2001 puis par l'AMA depuis 2002(annexe 6 h1).

Le laboratoire est également accrédité par le COFRAC depuis le 31 Mai 2001 (annexe 6 h2). L'analyse EPO est elle-même accréditée par le Comité Français d'Accréditation (COFRAC) depuis le 3 Décembre 2003 (annexe 6 h3).

F. Lasne est l'un des experts ayant pris part à l'élaboration des documents techniques de l'AMA concernant l'analyse EPO (TD2004EPO, TD2007EPO et TD2009EPO). Elle est, à ce titre, et selon TD2009EPO, l'un des experts qui doit être consulté par tout laboratoire de contrôle anti-dopage avant de rendre une « *adverse analytical finding* » pour l'EPO (annexe 6 h4 page 8).

I : Le nombre d'analyses effectuées par le laboratoire entre 2001 et 2010 est de 5779.

Le nombre de cas positifs déclarés pour l'EPO dans cette période est de :

2001 : 3 sur 184 échantillons analysés pour la recherche d'EPO recombinante

2002 : 1 sur 406

2003 : 4 sur 577

2004 : 1 sur 537

2005 : 0 sur 374

2006 : 1 sur 598

2007 : 4 sur 616

2008 : 20 sur 645

2009 : 25 sur 837

2010 : 8 sur 1005

Soit un total de 67 cas positifs sur 5779 échantillons analysés.

Quatre cas de résultat positif pour l'échantillon A se sont révélés négatifs (ou ininterprétables) lors de l'analyse de l'échantillon B, ce sont :

- en 2001, dans une même série d'échantillons, ceux de Massimo Strazzer (cyclisme) et Juan Llaneras Rosselo (cyclisme). La raison de cette discordance n'a jamais été éclaircie. L'un de ces deux cyclistes (Massimo Strazzer) a soutenu que le flacon qui lui a été présenté pour procéder à l'analyse B n'était pas celui qui avait été utilisé pour le recueil de son urine le jour du contrôle anti-dopage. Cette affirmation a été maintenue après que le cycliste ait eu connaissance du résultat négatif de l'analyse B.

- en 2001, échantillon d'Olga Yegorova (athlétisme). Le résultat de l'analyse B n'a pas été négatif mais ininterprétable du fait de la non séparation des isoformes de l'EPO analysée.

L'hypothèse d'une manipulation des échantillons pendant l'analyse par l'expert de la sportive (Nicolai Durmanov) a été avancée car après le départ de l'expert, la répétition

de l'analyse à partir du reliquat d'urine de ce même échantillon B a donné lieu à un résultat positif.

- en 2009, échantillon de Yudelquis Maridalin Contreras (haltérophilie) prélevé lors des Jeux Olympiques de Pékin 2008. L'échantillon A avait été déclaré positif au CERA lors de retro-analyses effectuées à la demande du CIO. Le résultat positif correspondant à l'échantillon A reposait sur une analyse de screening par ELISA réalisée par le laboratoire anti-dopage de Lausanne et une analyse de confirmation réalisée par notre laboratoire (test EPO réalisé dans le serum).

L'analyse de l'échantillon B effectuée par notre laboratoire (test EPO réalisé dans le serum) n'a pas retrouvé la présence de CERA identifié dans l'échantillon A.

L'AMA devait enquêter sur une possible erreur d'identification des échantillons transmis pour les retro-analyses. Nous n'avons pas eu connaissance du résultat de cette enquête.

Le laboratoire n'a jamais fait l'objet d'un retrait d'accréditation.

● **7** Différentes publications scientifiques relatives à l'EPO dont F. Lasne est l'un des auteurs sont jointes en annexe 7. Certaines ont été faites en réponse à des articles critiquant le test.