

Le dialogue nécessaire entre médecine et antidopage pour l'intégrité du sport et de l'athlète

RAPHAEL FAISS^a, OLIVIER SALAMIN^a, TIFFANY ASTOLFI^a et Pr MARTIAL SAUGY^a

Rev Med Suisse 2018; 14: 1360-3

En réponse aux actualités antidopage, cet article traite quelques cas particuliers et s'étend aux perspectives futures de développement de stratégies antidopage efficaces. Après avoir rappelé les principes actuels de la lutte antidopage, il aborde l'utilisation de substances tolérées à un certain seuil et évoque les autorisations à usage thérapeutique (AUT). Les substances autorisées mais pouvant présenter un risque sanitaire pour les athlètes sont discutées avant de conclure sur le développement du passeport biologique de l'athlète comme futur terrain commun pour la lutte antidopage et le suivi médical des sportifs. En conclusion, cette approche souligne le dialogue impératif entre organisations antidopage et médecine du sport afin de défendre de bonnes pratiques à même de préserver la valeur intrinsèque du sport.

The necessary dialogue between medicine and anti-doping for the integrity of sport and the athlete

In the light of recurring anti-doping news, this article discusses some special cases and extends to the future prospects of developing effective anti-doping strategies. After recalling the current principles of the fight against doping, the use of substances tolerated at a certain threshold, and the therapeutic use exemptions (TUE) are discussed. Authorized substances with a health risk for athletes are discussed before concluding on the development of the athlete's biological passport as a future common ground for anti-doping and medical follow-up of athletes. In conclusion, this approach emphasizes the imperative dialogue between anti-doping organizations and sports medicine in order to defend good practices preserving the intrinsic value of sport.

INTRODUCTION

De grands événements sportifs habillent chaque saison le calendrier avec des performances toujours spectaculaires et souvent stupéfiantes. Les frimas des hivers olympiques cèdent la place aux championnats si populaires de football ou de hockey sur glace puis à la grand-messe du mois de juillet avec le Tour de France. Dans ce contexte, la lutte antidopage défraie souvent la chronique par des révélations sur les performances entachées de produits ou de pratiques illicites.

L'agence mondiale antidopage (AMA) édicte, dans son Code mondial antidopage, les règles du jeu définissant le dopage non pas de façon générale mais comme la violation d'une ou plusieurs règles tacitement acceptées dans la pratique compétitive d'un sport.¹ Au-delà de sa portée juridique, le Code souligne le rôle de la lutte antidopage dans la préservation des valeurs intrinsèques du sport, soit de «l'esprit sportif». Toutes les dispositions du Code sont par ailleurs obligatoires et doivent être suivies et appliquées par chaque organisation antidopage, chaque sportif ou autre personne dans la mesure où elles leur sont applicables. Pour combattre le dopage en promouvant l'esprit sportif, le Code exige la participation des sportifs mais aussi du personnel d'encadrement du sportif. De fait, l'éducation concernant les règles en vigueur mais aussi les risques du dopage représente une clé dans le maintien d'une éthique et d'une équité sportive.

L'athlète est ainsi au centre des préoccupations de la lutte antidopage avec des partenaires sciemment informés dans sa quête d'une performance intègre. Si l'excellence dans la performance est un but, l'AMA exhorte à jouer franc jeu avec la santé comme fondement essentiel des valeurs liées au sport (p. 14).¹ Les exigences du code définissent de fait clairement le rôle des médecins car les substances ou méthodes interdites reposent sur toute «preuve médicale ou scientifique, effet pharmacologique ou expérience démontrant que l'usage de la substance ou de la méthode présente un risque avéré ou potentiel pour la santé du sportif» (Paragraphe 4.3.1.1, p. 29).¹

D'autre part, force est de constater la professionnalisation constante dans les pratiques sportives en lien avec notamment la médiatisation qui génère des retombées lucratives tant pour les sportifs que pour leur encadrement. On ne peut alors que difficilement reprocher à un athlète, dans ce contexte d'esprit sportif, de viser l'excellence sportive en palliant douleurs ou pathologies par des traitements médicaux adéquats. Il relève cependant de l'athlète et de son encadrement (médical dans ce cas) de vérifier si un traitement adéquat demeure autorisé. Consciente qu'elle ne peut (ni ne doit) empêcher un athlète de traiter une pathologie aiguë ou chronique, l'AMA a ainsi défini le concept d'autorisation à usage thérapeutique (AUT) pour certaines substances ou méthodes interdites dans la mesure où le sportif subirait un préjudice de santé significatif si le traitement en question n'était pas administré. Le Code précise explicitement qu'une AUT ne peut être délivrée que s'il est hautement improbable que l'usage thérapeutique de la substance ou de la méthode interdite produise une amélioration de la performance au-delà de celle attribuable au retour à l'état de santé normal du sportif

^a Recherche & expertise dans les sciences antidopage (REDs), Institut des sciences du sport, Synathlon – Quartier Centre – Bureau 2316, Université de Lausanne, 1005 Lausanne
raphael.faiss@unil.ch | olivier.salamini@unil.ch | tiffany.astolfi@unil.ch
martial.saugy@unil.ch

après le traitement de la pathologie aiguë ou chronique. De plus, il ne doit pas exister d'alternative thérapeutique autorisée pouvant se substituer à la substance ou à la méthode interdite. Le sportif doit ainsi pouvoir compter sur un soutien avéré de son médecin traitant pour évaluer soit un éventuel risque de vouloir participer à son sport en présence d'une pathologie, soit la possibilité effective d'une AUT. Dans une étude récente, 58% (de 775) athlètes craignaient les effets secondaires de l'usage de produits prohibés même si 18% d'entre eux restaient intéressés à leur usage au détriment de leur santé.² Ceci étant donc contraire à toute éthique sportive et avant tout médicale.

Il reste important de souligner qu'un comité d'au moins trois médecins expérimentés en matière de soins et de traitements sportifs doit valider toute demande d'AUT au nom d'une organisation nationale antidopage, fédération internationale ou organisation responsable de grandes manifestations. De solides connaissances de la médecine clinique et sportive sont requises au même titre que l'indépendance des médecins impliqués (par exemple, aucune responsabilité politique dans l'organisation antidopage qui les a nommés) (Paragraphe 5.2, p. 38).¹

En définitive, le Code mondial antidopage édicte des règles nombreuses et strictes à même de proposer une lutte antidopage efficace, dans la mesure où chacun en respecte sa teneur et ses responsabilités. A la lueur de la récurrence des actualités antidopage, nous proposons d'évoquer dans cet article quelques cas particuliers représentatifs. Nous étendrons le discours aux perspectives futures de développement de stratégies antidopage efficaces.

PRODUITS INTERDITS OU DOSES INTERDITES

Pour aborder la situation particulière de l'utilisation de produits dans un contexte de pathologie (aiguë ou chronique), et toujours dans une réflexion antidopage, il est utile de traiter le cas du salbutamol. Agoniste des récepteurs β_2 -adrénergiques, son indication première est le traitement de l'asthme, notamment par inhalation.³ Dans la liste en vigueur des produits et méthodes interdits, l'AMA inclut tous les bêta-2 agonistes sélectifs et non sélectifs (catégorie S3 de la liste des interdictions de l'AMA), y compris tous leurs isomères optiques.⁴ Cependant, le salbutamol inhalé est autorisé pour un maximum de 1600 microgrammes par 24 heures répartis en doses individuelles, sans excéder 800 microgrammes par 12 heures à partir de n'importe quelle prise. Dans la mesure où il n'est pas possible d'évaluer ou de documenter avec certitudes les doses inhalées, un seuil de concentration de salbutamol dans l'urine a été fixé. La présence dans l'urine de salbutamol à une concentration supérieure à 1000 ng/ml n'est pas cohérente avec une utilisation thérapeutique et sera considérée comme un résultat d'analyse anormal (RAA), à moins que le sportif ne prouve par une étude de pharmacocinétique contrôlée que ce résultat anormal est bien la conséquence d'une dose thérapeutique (par inhalation) jusqu'à la dose maximale indiquée ci-dessus. Dans le cas du salbutamol, ce n'est donc pas directement la substance qui est interdite, mais la dose. Aucune demande d'AUT pour une dose normale n'est requise. Sachant que certains facteurs confondants

(exercice physique et déshydratation, par exemple) peuvent influencer la cinétique d'élimination de cette substance et sa concentration dans l'urine, un athlète doit considérer son métabolisme individuel pour éviter un dépassement du seuil autorisé.⁵

Notamment, on constate que le salbutamol représente une médication très largement utilisée parmi les athlètes olympiques (6,1% de tous les participants aux Jeux Olympiques de Pékin en 2008).⁶ Après de nombreuses modifications concernant le salbutamol inhalé dans sa liste de substances interdites, l'AMA a choisi de l'exclure de la liste en prenant soin de fixer un seuil urinaire à ne pas dépasser sur la base de connaissances scientifiques existantes en considération des recommandations thérapeutiques valides. Une étude récente a mesuré la concentration de salbutamol urinaire après un effort intense et une dose proche de la recommandation clinique dans la gestion de l'asthme (600 microgrammes).⁷ La concentration urinaire moyenne de 510 ng/ml de salbutamol leur fait suggérer l'application d'un seuil limite plus bas que le seuil en vigueur. Ce résultat contraste ostensiblement avec les récentes études soulignant que, dans certains cas, l'administration de la dose maximale autorisée peut résulter dans un dépassement de la valeur seuil.⁸ De façon très intéressante, il convient de souligner que ces deux études récentes mettent en garde les athlètes quant au risque d'excéder le seuil réglementaire en les guidant clairement vers un conseil de dosage adéquat afin de considérer ce risque.

Par ailleurs, on peut encore préciser que l'AMA a récemment intégré la notion d'effet confondant par une éventuelle déshydratation en spécifiant une correction de la limite de décision pour les substances à seuil tenant compte de la gravité spécifique de l'urine.⁹ Dans ce sens, une récente étude a investigué chez 18 sujets (asthmatiques et non) la pharmacocinétique du salbutamol dans les 4 heures après administration de 800 microgrammes de salbutamol par voie inhalée ou orale.¹⁰ Dans le cas de l'inhalation, aucune valeur n'a dépassé le seuil autorisé par l'AMA après correction avec la gravité spécifique. A l'inverse, l'administration orale résultait dans des concentrations moyennes au-delà de 2000 ng/ml. En prenant en compte les règles en vigueur et la littérature scientifique, la «futilité» du contrôle des concentrations urinaires de salbutamol évoquée récemment¹¹ doit absolument être mise en perspective. Les rôles respectifs de l'athlète dans sa connaissance des règles et de son médecin dans la proposition d'un traitement cliniquement adéquat représentent alors une clé de compréhension à intégrer fondamentalement.

PRODUITS INTERDITS AVEC CERTAINES VOIES D'ADMINISTRATION AUTORISÉES

Dans l'appréhension de la relation athlète-médecin, d'autres traitements constituent un défi pour la lutte antidopage et certainement pour la santé des athlètes. En l'occurrence, l'usage des glucocorticoïdes est largement répandu pour leurs puissantes propriétés anti-inflammatoires et antiallergiques. Cependant, en compétition, tous les glucocorticoïdes sont interdits s'ils sont administrés par voies orale, intraveineuse, intramusculaire ou rectale. De fait, cela signifie que les glucocorticoïdes administrés par injection intra-articulaire, par

voie topique ou par inhalation sont autorisés. Depuis de nombreuses années, cette problématique mine le dialogue entre les médecins du sport et les autorités antidopage. En effet, les laboratoires antidopage, qui doivent rapporter toute concentration de glucocorticoïdes > 30 ng/ml, mettent très souvent les autorités antidopage dans l'embarras. En effet, il est impossible analytiquement parlant de discriminer une injection intra-articulaire, d'une injection intramusculaire ou d'une prise orale. Par l'interdiction de cette famille de substances en compétition, les organisations antidopage doivent systématiquement demander si le résultat analytique est dû à une administration récente de corticoïdes (période de compétition pouvant varier selon les sports, par exemple, 24 heures avant un match ou dès l'ouverture du village olympique).

La nécessité de dialoguer avec les médecins du sport pour établir des règles d'administration et de délai avant la reprise de la compétition devient alors impérative. En parallèle, il existe une vraie volonté des laboratoires d'établir des seuils-limites pour chaque corticostéroïde (par exemple, bétaméthasone, prednisone, triamcinolone, etc.) à l'aide d'une décision consensuelle entre médecins du sport concernant le délai entre la dernière injection et la reprise de la compétition. Face au problème, certaines organisations antidopage ou fédérations (par exemple, le Mouvement pour un cyclisme crédible (MPCC) ou l'Union cycliste internationale (UCI) par son règlement médical) imposent un repos obligatoire de 8 jours après toute injection de corticostéroïdes. L'UCI ajoute une règle de non-utilisation pure et simple d'injections (*no needle policy*). Ce principe d'événement «sans aiguille» a d'ailleurs été repris par le Comité international olympique lors des derniers Jeux Olympiques d'hiver.¹² A noter que la mesure du MPCC imposant 8 jours de repos après une injection de corticostéroïdes est prise pour l'intégrité de la santé du coureur et non à des fins antidopage. Cette réflexion prend en compte la santé des athlètes plutôt que la nécessité d'être à tout prix présent lors d'une compétition. Cette situation complexe s'inscrit également dans le contexte d'une mercantilisation de sportifs dont les transferts couvriraient parfois largement le budget annuel de l'AMA, soit dit en passant. Nous sommes cependant loin de l'idée inepte que toute prise de corticostéroïdes vise à améliorer les performances. Le manque d'information et d'éducation sur les risques d'effets secondaires délétères oriente certainement le choix d'un traitement adéquat en présence d'une pathologie dans un sens peu compatible tant avec la santé du sportif qu'avec l'éthique sportive.^{13,14} Définitivement, la limite entre usage et abus est ténue¹⁵ et il est impératif que le sportif soit informé et conscient des risques sanitaires encourus afin de préserver sa santé.

Par ailleurs, il existe également certaines substances autorisées pour lesquelles le corps médical devrait prendre position pour protéger la santé des athlètes. Par exemple, le tramadol, analgésique très puissant, utilisé comme alternative aux opiacés, ne figure actuellement pas sur la liste des substances interdites en raison de la spécificité des disciplines où on retrouve son usage abusif. Les résultats du monitoring dans certains sports, notamment dans le cyclisme, ont montré un abus significatif de l'utilisation de ce produit¹⁶ pour un effet ergogénique discuté en plus d'un effet néfaste sur la lucidité.¹⁷ Il en va de même pour les anti-inflammatoires non

stéroïdiens. La Fédération internationale de football association (FIFA) a montré que ces produits sont utilisés de manière abusive et souvent à titre préventif dans les grands tournois.^{18,19} Ces résultats remettent en évidence le rôle central du médecin sportif afin de promouvoir une meilleure compréhension dans ces pratiques potentiellement désastreuses dans les sports professionnels.²⁰

CONCLUSION

L'éducation, la prévention et la dissuasion, en amont de la détection constituent les piliers de la lutte antidopage actuelle.²¹ Les efforts fournis dans la détection par les laboratoires sont considérables avec des résultats probants.²²⁻²⁶ Si un nombre étendu de tests peut effectivement augurer d'un meilleur effet dissuasif,² la prévention repose certainement sur une éducation opportune et adéquate tant des sportifs que de leur encadrement immédiat, où le médecin sportif possède un rôle privilégié.²⁷ Dans cette prise en charge globale de l'athlète dans son contexte sportif, la généralisation du passeport biologique de l'athlète (ABP) indique une voie future pour la lutte antidopage en parallèle à un suivi médical efficace. L'ABP a été créé au sein du Laboratoire suisse d'analyses du dopage (LAD). Il permet de pallier les courtes fenêtres de détection de substances interdites lors de tests ponctuels en offrant un outil de sanction indirecte qui utilise un suivi longitudinal individuel de biomarqueurs pertinents.^{28,29} Introduit d'abord dans le cyclisme en 2009,³⁰ l'ABP a déjà permis de sanctionner plus de 700 athlètes depuis son introduction malgré une utilisation initialement peu étendue.³¹ Des indicateurs biologiques variant subitement (un taux de réticulocytes qui chute brusquement dans un intervalle de temps très court, par exemple) constituent autant d'anomalies potentiellement liées au dopage mais qui peuvent aussi résulter d'une pathologie sous-jacente. Pour la santé des athlètes, ces éventualités concomitantes doivent être considérées globalement. Le suivi médical pour la santé du sportif et son suivi biologique à des fins de détection de dopage se chevauchent. En conclusion, il nous semble opportun que les organisations antidopage tendent la main pour travailler de concert avec le corps médical afin de défendre avec humilité et pertinence de bonnes pratiques à même de préserver la valeur intrinsèque du sport et la santé de l'athlète.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les exemples de substances autorisées à un certain seuil ou nécessitant une autorisation à usage thérapeutique (AUT) soulignent la limite floue entre amélioration des performances et traitements de pathologie sous-jacente
- L'éducation des athlètes et de leur encadrement au sujet des traitements néfastes pour leur santé est une clé pour la prévention et la dissuasion
- Agir en amont de la détection des substances ou méthodes interdites représente l'un des piliers de la lutte antidopage

- 1 WADA. Code mondial antidopage 2015 avec amendements de 2018. In: World Anti-Doping Agency W, ed. Montreal, Canada 2018:156.
- 2 Overbye M. Deterrence by risk of detection? An inquiry into how elite athletes perceive the deterrent effect of the doping testing regime in their sport. *Drugs: Education, Prevention and Policy* 2017;24:206-19.
- 3 Norris SL, Yen PY, Dana TL, Care BR, Burda BU. Drug class reviews. Drug Class Review: Beta2-Agonists: Final Report. Portland (OR): Oregon Health & Science University, 2006.
- 4 WADA. Liste des interdictions 2018. In: World Anti-Doping Agency W, ed. Montréal, Canada 2018.
- 5 * Haase CB, Backer V, Kalsen A, et al. The influence of exercise and dehydration on the urine concentrations of salbutamol after inhaled administration of 1600 microg salbutamol as a single dose in relation to doping analysis. *Drug Test Anal* 2016;8:613-20.
- 6 Fitch KD. The enigma of inhaled salbutamol and sport: unresolved after 45 years. *Drug Test Anal* 2017;9:977-82.
- 7 Pillard F, Lavit M, Cances VL, et al. Medical and pharmacological approach to adjust the salbutamol anti-doping policy in athletes. *Respir Res* 2015;16:155.
- 8 * Dickinson J, Hu J, Chester N, Loosemore M, Whyte G. Impact of ethnicity, gender, and dehydration on the urinary excretion of inhaled salbutamol with respect to doping control. *Clin J Sport Med* 2014;24:482-9.
- 9 WADA. WADA Technical Document – TD2018DL. In: World Anti-Doping Agency W, ed. Montréal: WADA Laboratory Expert Group, 2017.
- 10 * Elers J, Pedersen L, Henninge J, et al. The pharmacokinetic profile of inhaled and oral salbutamol in elite athletes with asthma and nonasthmatic subjects. *Clin J Sport Med* 2012;22:140-5.
- 11 Heuberger J, van Dijkman SC, Cohen AF. Futility of current urine salbutamol doping control. *Br J Clin Pharmacol* 2018; epub ahead of print.
- 12 International Olympic Committee C. IOC Needle Policy & Rules for the Games of the XXIII Olympic Winter Games in PyeongChang in 2018. In: International Olympic Committee C, ed., 2018.
- 13 Nichols AW. Complications associated with the use of corticosteroids in the treatment of athletic injuries. *Clin J Sport Med* 2005;15:370-5.
- 14 Wong MW, Tang YY, Lee SK, Fu BS. Glucocorticoids suppress proteoglycan production by human tenocytes. *Acta Orthop* 2005;76:927-31.
- 15 Dvorak J, Feddermann N, Grimm K. Glucocorticosteroids in football: use and misuse. *Br J Sports Med* 2006;40:i48-54.
- 16 * Loraschi A, Galli N, Cosentino M. Dietary supplement and drug use and doping knowledge and attitudes in Italian young elite cyclists. *Clin J Sport Med* 2014;24:238-44.
- 17 Holgado D, Zandonai T, Zabala M, et al. Tramadol effects on physical performance and sustained attention during a 20-min indoor cycling time-trial: a randomised controlled trial. *J Sci Med Sport* 2018;21:654-60.
- 18 * Tscholl PM, Vaso M, Weber A, Dvorak J. High prevalence of medication use in professional football tournaments including the World Cups between 2002 and 2014: a narrative review with a focus on NSAIDs. *Br J Sports Med* 2015;49:580-2.
- 19 Vaso M, Weber A, Tscholl PM, Junge A, Dvorak J. Use and abuse of medication during 2014 FIFA World Cup Brazil: a retrospective survey. *BMJ Open* 2015;5:e007608.
- 20 Tscholl PM, Dvorak J. Abuse of medication during international football competition in 2010 – lesson not learned. *Br J Sports Med* 2012;46:1140-1.
- 21 Loland S. Education in Anti-Doping: The Art of Self-Imposed Constraints. *Med Sport Sci* 2017;62:153-9.
- 22 Georgakopoulos C, Saugy M, Giraud S, Robinson N, Alsayrafi M. Analytical progresses of the International Olympic Committee and World Anti-Doping Agency Olympic laboratories. *Bioanalysis* 2012;4:1549-63.
- 23 Nicoli R, Guillaume D, Leuenberger N, et al. Analytical strategies for doping control purposes: needs, challenges, and perspectives. *Anal Chem* 2016;88:508-23.
- 24 Ponzetto F, Giraud S, Leuenberger N, et al. Methods for doping detection. *Front Horm Res* 2016;47:153-67.
- 25 Ponzetto F, Mehl F, Boccard J, et al. Longitudinal monitoring of endogenous steroids in human serum by UHPLC-MS/MS as a tool to detect testosterone abuse in sports. *Anal Bioanal Chem* 2016;408:705-19.
- 26 Salamin O, De Angelis S, Tissot JD, Saugy M, Leuenberger N. Autologous blood transfusion in sports: emerging biomarkers. *Transfus Med Rev* 2016;30:109-15.
- 27 Dvorak J, Saugy M, Pitsiladis YP. Challenges and threats to implementing the fight against doping in sport. *Br J Sports Med* 2014;48:807-9.
- 28 ** Sottas PE, Robinson N, Rabin O, Saugy M. The athlete biological passport. *Clin Chem* 2011;57:969-76.
- 29 Vernec AR. The athlete biological passport: an integral element of innovative strategies in antidoping. *Br J Sports Med* 2014;48:817-9.
- 30 Zorzoli M, Rossi F. Implementation of the biological passport: the experience of the International Cycling Union. *Drug Test Anal* 2010;2:542-7.
- 31 2016 Anti-Doping test figures. WADA, 2017. (Accessed 09.05.2018, at www.wada-ama.org/en/resources/laboratories/anti-doping-testing-figures.)

* à lire

** à lire absolument