

Agonistes aux récepteurs β_2 -adrénergiques et Jeux Olympiques à Beijing

1. INTRODUCTION

L'article 4 du Code Mondial Antidopage fait référence à la Liste des Interdictions comme standard international. Cette liste, révisée chaque année et entrée en vigueur le 1^{er} janvier 2008 stipule que : "Tous les β_2 -agonistes, y compris leurs isomères D- et L-, sont interdits. Leur utilisation requiert une autorisation d'usage à des fins thérapeutiques.

À titre d'exception, le formotérol, le salbutamol, le salmétérol et la terbutaline nécessitent une autorisation d'usage à des fins thérapeutiques abrégée."

Une autorisation d'usage à des fins thérapeutiques abrégée indiquant que l'athlète doit utiliser des β_2 -agonistes pour traiter l'asthme et/ou l'asthme induit par l'exercice (AIE) ou la bronchoconstriction induite par l'exercice (BIE) sera systématiquement vérifiée par le comité pour les autorisations d'usage à des fins thérapeutiques (CAUT) du CIO pendant les Jeux Olympiques d'été à Beijing, conformément à la section 8.5 des Standards Internationaux pour l'autorisation d'usage à des fins thérapeutiques de l'AMA.

Les athlètes qui souhaitent utiliser des β_2 -agonistes autorisés par voie inhalée lors des Jeux Olympiques d'été en 2008 à Beijing devront fournir des preuves consistantes avec l'existence d'un asthme et/ou d'un asthme induit par l'exercice (AIE), ou d'une bronchoconstriction induite par l'exercice (BIE).

Les demandes devront être adressées au département médical et scientifique du CIO au moyen du formulaire en ligne de **demande d'autorisation d'usage à des fins thérapeutiques**, qui sera disponible à partir de la fin mars 2008.

Le laboratoire de contrôle de dopage rapportera la présence dans les urines de tout β_2 -agoniste. Pour tout athlète n'ayant pas reçu une autorisation délivrée par la commission médicale du CIO d'utiliser des β_2 -agonistes par voie inhalée, ou n'ayant pas respecté les autorisations relatives à l'utilisation de ces produits, le résultat du contrôle de dopage sera considéré comme un résultat d'analyse anormal. Les procédures établies pour le cas de résultats d'analyse anormaux seront alors appliquées.

Pour toute question relative au formulaire en ligne, veuillez prendre contact avec le département médical & scientifique du CIO, de préférence par email beta2@olympic.org ou par téléphone au +41 21 621 61 11.

POURQUOI des preuves consistantes avec l'existence d'un asthme et/ou d'un asthme induit par l'exercice (AIE), ou d'une bronchoconstriction induite par l'exercice (BIE) sont à inclure dans la demande ?

En mai 2001, la commission médicale du Comité International Olympique a organisé une réunion de travail lors de laquelle les thèmes suivants ont été abordés : asthme, β_2 -agonistes et Jeux Olympiques. Les conclusions ont été les suivantes :

- Lors des récents Jeux Olympiques, une forte augmentation du nombre d'athlètes se présentant avec une prescription médicale relative à la prise de β_2 -agoniste par voie inhalée a été notée.
- Il est probable que certains de ces athlètes aient fait l'objet d'une erreur de diagnostic et ne souffraient pas d'asthme et/ou d'asthme induit par l'exercice (AIE), ou de bronchoconstriction induite par l'exercice (BIE).
- Il n'existe aucune donnée scientifique prouvant que l'inhalation de β_2 -agonistes à dose thérapeutique (dose suffisante pour bloquer l'apparition d'un AIE ou d'une BIE) augmente la performance sportive.
- L'utilisation de β_2 -agoniste semble fortement variable en fonction des disciplines sportives, avec prédominance dans les sports d'endurance.
- Une grande disparité géographique a été notée, mais celle-ci semble corrélée avec la prévalence des symptômes de l'asthme dans différents pays.
- Il existe des preuves démontrant que la prise quotidienne de β_2 -agonistes peut s'accompagner d'un phénomène d'accoutumance [1,2,3].
- Les corticostéroïdes par voie inhalée pourraient être sous-utilisés par les athlètes traités aux β_2 -agonistes.

- Le test de laboratoire le plus approprié pour le diagnostic d'AIE ou de BIE chez l'athlète semble être le test d'hyperventilation eucapnique volontaire (*eucapnic voluntary hyperpnea* : EVH).
- Par voie systémique, les bêta₂-agonistes peuvent avoir des effets anabolisants.

En octobre 2001, la commission médicale du CIO a convoqué un groupe d'experts indépendants afin de déterminer les critères médicaux requis pour l'usage de bêta₂-agonistes autorisés par voie inhalée aux Jeux Olympiques de Salt Lake City. Les résultats des demandes traitées par le groupe d'experts indépendants ont été publiés après les Jeux Olympiques de Salt Lake City [4] et d'Athènes [5]. Étant donné le succès de ce système aux Jeux Olympiques d'hiver de Turin en 2006 [6], le CIO a décidé de le reconduire aux Jeux de Beijing en 2008.

En janvier 2008, une réunion de suivi a eu lieu à Lausanne en vue de trouver un consensus sur le diagnostic et le traitement de l'asthme chez les athlètes d'élite.

- Il a été convenu que le diagnostic de l'asthme ne peut être établi pour les athlètes d'élite sur la seule base de symptômes respiratoires et que la mesure spirométrique d'une obstruction réversible ou d'une hyper-réactivité des voies respiratoires doit venir confirmer le diagnostic.
- L'utilisation de directives de traitement nationales et internationales a été recommandée avec la mention de questions spécifiques pour les athlètes d'élite. L'une de ces questions concerne la tolérance que peut induire l'inhalation fréquente de bêta₂-agonistes et le fait que les utilisateurs de ces produits au quotidien pourront les trouver moins efficaces contre la bronchoconstriction induite par l'exercice (BIE).
- L'inhalation de corticostéroïdes a été encouragée pour le traitement de l'asthme et la BIE. La prise de bêta₂-agonistes d'action prolongée comme monothérapie a été découragée.
- L'importance pour les athlètes d'être correctement informés sur l'asthme, la BIE et la prise correcte de leurs médicaments a été soulignée.

La version complète de la déclaration de consensus sur l'asthme et les athlètes d'élite est disponible sur le site du CIO : http://multimedia.olympic.org/pdf/fr_report_1301.pdf

2. DÉROULEMENT

Le formulaire en ligne de demande d'autorisation d'utilisation de bêta₂-agonistes autorisés par voie inhalée pour les Jeux de Beijing doit parvenir au département médical et scientifique du CIO, et si possible avant le 26 juillet 2008.

Veuillez noter que le formulaire en ligne permet à un athlète de demander l'autorisation d'inhaler uniquement un bêta₂-agoniste de courte durée (salbutamol ou terbutaline) et/ou un bêta₂-agoniste à action prolongée (formotérol ou salmétérol). Si un athlète inhale un corticostéroïde, cette information doit être indiquée sur le formulaire et devra être acceptée par la commission médicale du CIO au titre d'autorisation d'usage à des fins thérapeutiques abrégée pour ce corticostéroïde, que la demande de l'athlète pour la prise de bêta₂-agoniste soit approuvée ou pas.

Les demandes seront examinées par un groupe d'experts indépendants. La décision du panel indépendant sera notifiée par courrier électronique au médecin en charge de la demande qui sera chargé d'informer l'athlète du statut de sa demande. Le médecin chef du CNO sera également informé par écrit de la décision du panel. Le panel recommande que des tests de provocation bronchiques soient effectués le plus tôt possible en 2008.

Tout athlète dont la demande a été refusée aura la possibilité d'être testé à nouveau à Beijing.

Veuillez prendre contact avec le **Dr Lu Yong**, département de médecine pulmonaire et de soins intensifs, Hôpital Chaoyang de Beijing & Institut de médecine respiratoire de Beijing, 8, Rue Baijiazhuang, district de Chaoyang, Beijing, 100020, République populaire de Chine. Tél. :86-10-85231304, fax : 86-10-65060167. email : luyong8764@sina.com.

Ce type de test peut durer jusqu'à une heure et demie.

Le coût du test à Beijing est de USD 250 et doit être acquitté par le CNO.

Les résultats de ces tests seront définitifs.

Athlètes ayant reçu une autorisation lors des précédentes éditions des Jeux Olympiques (Athènes ou Turin)

Pour les athlètes ayant reçu l'autorisation de la commission médicale du CIO d'utiliser des bêta₂-agonistes par voie inhalée lors de la XXVIIIe Olympiade à Athènes en 2004 ou XX Olympiade à Turin en 2006, l'autorisation sera reconduite pour la XXIXe Olympiade à Beijing en 2008 sans que des tests supplémentaires soient nécessaires. Cependant, afin que la commission médicale du CIO puisse clairement identifier ces athlètes, la première partie du formulaire en ligne **doit impérativement être complétée et soumise**.

3. MÉTHODOLOGIE

Les mesures du volume expiratoire maximal seconde (VEMS) de repos ainsi que les modifications du VEMS suite à l'inhalation d'un agent bronchodilatateur ou suite à un test de provocation bronchique sont des éléments indispensables qui devront figurer dans le formulaire en ligne de demande d'autorisation d'usage des bêta₂-agonistes à des fins thérapeutiques (pour plus de détails sur ces tests, cf. ci-dessous)

Les mesures de débit expiratoire de pointe (*peak expiratory flow rate*, PEFR) ne seront pas acceptées.

Dans le formulaire de demande, l'un au moins des tests ci-dessous devra être renseigné.

Seuls les tests réalisés **après août 2004** seront pris en considération par le panel indépendant.

Les mesures spirométriques ne doivent pas être soumises mais conservées et le panel d'experts se réserve le droit de les exiger avant de donner sa décision.

TEST DE RÉVERSIBILITÉ BRONCHIQUE

Recommandation pour la suspension des traitements avant le test de réversibilité bronchique.

Afin de réaliser ce test dans des conditions optimales, la prise de bronchodilatateurs de courte durée d'action (ex. salbutamol et terbutaline) et d'ipratropium de bromure doit être suspendue pendant huit heures, et celle de bronchodilatateurs d'action prolongée (salmétérol et formétérol) et de tiotropium de bromure pendant au moins 24 heures. Aucun corticostéroïde ne doit être inhalé pendant 24 heures.

Un test de réversibilité bronchique est considéré positif lorsque l'augmentation du VEMS est supérieure ou égale à 12 % par rapport à la valeur de base et supérieure à 200 ml après inhalation d'un bêta₂-agoniste autorisé.

TESTS DE PROVOCATION BRONCHIQUE

Recommandations pour la suspension des traitements avant les tests de provocation bronchique

Afin de réaliser les tests dans des conditions optimales, la prise de certains médicaments doit être suspendue de 8 à 96 heures avant le début du test de provocation bronchique. Pas de bronchodilatateurs de courte durée d'action, de cromoglycate de sodium, de nédocromil de sodium, ou d'ipratropium de bromure sur une période de 8 heures. Pas de bronchodilatateurs à longue durée d'action ou d'antihistaminiques sur une période de 48 heures. Pas d'antagonistes des leucotriènes pendant quatre jours. Pas d'inhalation de stéroïdes le jour du test. Pas de caféine le matin du test. Enfin, tout effort soutenu est à éviter quatre heures avant le début du test de même que tout effort physique le jour même du test.

Différents tests de provocation bronchique peuvent être utilisés :

- a) test d'hyperventilation eucapnique volontaire
- b) test d'effort en laboratoire ou sur le terrain
- c) aérosol hyperosmolaire, à savoir mannitol en poudre sèche ou sérum salé à 4.5 %
- d) test à la méthacholine

a) Test d'hyperventilation eucapnique volontaire

Un test d'hyperventilation eucapnique volontaire est considéré positif lorsqu'une chute du VEMS supérieure ou égale à 10 % par rapport à la valeur de base est enregistrée après à une période d'hyperventilation de six minutes en air sec. Afin d'éviter l'influence d'une fatigue des muscles respiratoires sur les données spirométriques en post test, les mesures du VEMS ne doivent débuter qu'après trois minutes au moins de récupération. Une chute du VEMS durant cinq minutes consécutives est consistante avec l'existence d'une bronchoconstriction induite par l'hyperventilation. [8,9]

b) Test d'effort (de laboratoire ou de terrain)

La réponse au test d'effort est considérée positive lorsque le VEMS chute d'au moins 10 % par rapport au repos lors des 30 premières minutes de récupération.

Pour augmenter les chances d'obtenir un résultat positif, il est recommandé de réaliser le test d'effort en air sec pendant huit minutes à une intensité proche du maximum pendant les quatredernières minutes du test. Afin d'éviter l'influence d'une fatigue des muscles respiratoires sur les données spirométriques en post test, les mesures du VEMS ne doivent débuter qu'après trois minutes au moins de récupération. Une chute du VEMS durant cinq minutes consécutives est consistante avec l'existence d'une bronchoconstriction induite par l'hyperventilation. [8]

c) Aérosol hypertonique

Aérosol hyperosmolaire

Un test est considéré positif lorsqu'une chute du VEMS supérieure ou égale à 15 % par rapport à la valeur de base est enregistrée après inhalation de 22.5 ml de solution saline à 4.5 % (solution obtenue en diluant par exemple 4.5 g de NaCl dans 100 ml d'eau) ou une dose de 635 mg de mannitol en poudre sèche et correspond à un diagnostic d'asthme actif ou de AIE/BIE. La réponse à une solution saline à 4.5 % et la réponse au mannitol sont généralement exprimées en termes de dose requise pour faire chuter le VEMS de 15 % (PD₁₅) mais la chute maximale enregistrée après la dernière dose administrée peut également être utilisée.

d) Test à la méthacholine

Un test est considéré positif lorsqu'une chute du VEMS supérieure ou égale à 20 % par rapport à la valeur de base enregistrée après inhalation d'une dose cumulée (PD₂₀) inférieure ou égale à 400 µg/2 µmol ou d'une dose non cumulative inférieure ou égale à 200 µg/1 µmol, ou après inhalation d'une solution à une concentration (PC₂₀) inférieure ou égale à 4 mg/ml (directives ATS 1999 - technique de la respiration périodique [12]) chez un **sujet non traité aux corticostéroïdes ou qui en a pris pendant moins d'un mois.**

Chez le sujet sous corticothérapie inhalée depuis au moins trois mois, une PD₂₀ inférieure ou égale à 1 600 µg / 8.0 µmol (dose cumulative) ou 800 µg /4.0 µmol (dose non cumulative), ou une PC₂₀ inférieure ou égale à 16.0 mg/ml (directives ATS 1999 - technique de la respiration périodique [12]) peuvent être acceptées comme preuve d'hyperréactivité bronchique.

Il est important de souligner qu'une réponse négative au test à la méthacholine n'exclut pas l'existence d'un asthme induit par l'exercice/d'une bronchoconstriction induite par l'exercice chez l'athlète, et dans le cas d'une réponse négative, l'utilisation d'un autre test de provocation bronchique est recommandée. La méthode d'administration de la méthacholine peut influencer les résultats [13,14]. Dans le cas où les valeurs de PC₂₀, de PD₂₀ lors du test à la méthacholine sont supérieures aux seuils mentionnés ci-dessus, les athlètes devront se soumettre à un test EVH ou à test d'effort sur le terrain à Beijing* avant le début des Jeux.

Note importante

Les résultats des tests de provocation bronchique à des agents pharmacologiques autres que la méthacholine (par exemple, test au carbacol, histamine, ou adénosine mono phosphate) ne sont pas acceptés.

* Veuillez prendre contact avec le **Dr Lu Yong**, département de médecine pulmonaire et de soins intensifs, Hôpital Chaoyang de Beijing & Institut de médecine respiratoire de Beijing, 8, Rue Baijiazhuang, district de Chaoyang, Beijing, 100020, République populaire de Chine. Tél. :86-10-85231304, fax : 86-10-65060167. email : luyong8764@sina.com.

CAS D'UN ASTHME BIEN CONTROLÉ avec réponse négative à tous les tests

Dans le cas où un athlète avec un asthme connu mais bien contrôlé a une réponse négative à un ou plusieurs tests de provocation bronchique et souhaite néanmoins faire la demande d'utilisation de bêta₂-agonistes autorisés par voie inhalée, les pièces suivantes sont à inclure au dossier médical : consultations chez le médecin concernant le traitement de l'asthme, admissions aux urgences ou à l'hôpital lors de crises aiguës, traitement aux corticostéroïdes.

Des informations complémentaires peuvent également s'avérer nécessaires : âge auquel est survenue la pathologie, description détaillée des symptômes asthmatiques (diurnes et nocturnes), facteurs déclenchants, médicaments utilisés, antécédents de troubles respiratoires à caractère atopique et/ou d'asthme infantile, résultats d'examens médicaux, et résultats aux tests cutanés à la piqûre ou par technique RAST pour tester une hypersensibilité allergique.

Les résultats de test(s) de provocation bronchique avec réponse négative doivent être envoyés par courrier électronique au département médical et scientifique du CIO. Avant leur envoi, veuillez indiquer clairement dans le champ "Commentaires", au bas du (des) test(s) de provocation bronchique avec réponse négative, que l'asthme de l'athlète est bien contrôlé et que son dossier médical suit. Ces informations sont essentielles pour éviter que votre demande ne soit d'emblée refusée.

Les dossiers doivent impérativement être envoyés **sous pli recommandé** à l'adresse suivante : Comité International Olympique, Département médical et scientifique, Château de Vidy, CH – 1007 Lausanne, Suisse.

Pour tout renseignement complémentaire ou assistance, prière de prendre contact avec le département médical et scientifique du CIO, de préférence par e-mail beta2@olympic.org, par téléphone au +41 21 621 61 11 ou contacter le Dr Ken Fitch, modérateur du panel d'experts indépendants à l'adresse kfitch@cyllene.uwa.edu.au.

4. BIBLIOGRAPHIE

1. Anderson SD, Caillaud C, Brannan JD. β_2 agonists and exercise-induced asthma. *Clin Rev Allergy Immunol* 2006;31:163-180
2. Hany S, Hancox RJ. Recovery from bronchoconstriction and bronchodilator tolerance. *Clin Rev Allergy Immunol* 2006; 31(2-3): 181-196
3. Cockcroft DW. Clinical concerns with β_2 agonists: adult asthma. *Clin Rev Allergy Immunol* 2006; 31(2-3): 197-208
4. Anderson SD, Fitch K, Perry CP, Sue-Chu M, Crapo R, McKenzie D, Magnussen H. Responses to bronchial challenge submitted for approval to use inhaled β_2 -agonists before an event at the 2002 Winter Olympics. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 45-50.
5. Anderson SD, Sue-Chu M, Perry CP, Gratziau C, Kippelen P, McKenzie DC et al. Bronchial challenges on athletes applying to inhale a β_2 agonist at the 2004 Summer Olympics. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117 767-73
6. Dickinson JW, Whyte GP, McConnell AK, Harries MG. Impact of changes in the IOC-MC asthma criteria: a British perspective. *Thorax* 2005; 60: 628-32
7. Fitch KD. β_2 agonists at the Olympic Games *Clin Rev Allergy Immunol* 2006; 31 (2-3): 259-68
8. Anderson SD, Brannan JD. Methods for 'indirect' challenge tests including exercise, eucapnic voluntary hyperpnea and hypertonic aerosols. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003; 24: 63-90
9. Hurwitz KM, Argyros GJ, Roach JM, Eliasson AH, Phillips YY. Interpretation of eucapnic voluntary hyperventilation in the diagnosis of asthma. *Chest*, 1995; 108: 1240-5
10. Brannan JD, Anderson SD, Perry CP, Freed-Martens R, Lassig AR, Charlton B. The safety and efficacy of inhaled dry powder mannitol as a bronchial provocation test for airway hyperresponsiveness: a phase 3 comparison study with hypertonic (4.5%) saline. *Respir Res* 2005;6: 144
11. Sterk PJ, Fabbri LM, Quanjer PH, Cockcroft DW, O'Byrne PM, Anderson SD, et al. Airway responsiveness: Standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. *Eur Respir J* 1993; 6:53-83
12. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing - 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:309-29
13. Cockcroft DW, Davis BE. The bronchoprotective effect of inhaling methacholine by using total lung capacity inspirations has a marked effect on the interpretation of the test result. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:1244-8
14. Cockcroft DW, Davis BE, Todd DC, Smycniuk AJ. Methacholine challenge: comparison of two methods. *Chest* 2005; 125:839-44
15. Johns DP, Pierce R. *Pocket Guide to Spirometry* (ISBN 0-07-471331-0).. McGraw-Hill Australia. 2003