



Université de Strasbourg  
**FACULTÉ DE PHARMACIE**

N° d'ordre: \_\_\_\_\_

## **MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

—

## **LE SALBUTAMOL, UN MOYEN CACHÉ DE DOPAGE ?**

Présenté par Thomas PIANEZZE

Soutenu le 7 juillet 2023 devant le jury constitué de

WEHRLÉ Pascal, Président

VAN OVERLOOP Bruno, Directeur de thèse

COTTON Mathieu, Autre membre du jury

Approuvé par le Doyen et par le Président de l'Université de Strasbourg



<b>Doyen :</b>	Jean-Pierre GIES
<b>Directrices adjointes :</b>	Esther KELLENBERGER (enseignement) Emilie SICK (enseignement) Pauline SOULAS-SPRAUEL (affaires hospitalières / recherche)
<b>Directeur adjoint étudiant :</b>	Gauthier MARCOT

**LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT-CHERCHEUR**

**Professeurs :**

Philippe	BOUCHER	Physiologie
Nathalie	BOULANGER	Parasitologie
Lise	BOUREL	Chimie thérapeutique
Pascal	DIDIER	Biophotonique
Saïd	ENNAHAR	Chimie analytique
Philippe	GEORGEL	Bactériologie, Virologie
Jean-Pierre	GIES	Pharmacologie moléculaire
Béatrice	HEURTALILT	Pharmacie galénique
Esther	KELLENBERGER	Bio-Informatique
Maxime	LEHMANN	Biologie cellulaire
Eric	MARCHIONI	Chimie analytique
Francis	MEGERLIN	Droit et économie pharm.
Yves	MELY	Physique et Biophysique
Jean-Yves	PABST	Droit Economie pharm.
Françoise	PONS	Toxicologie
Valérie	SCHINI-KERTH	Pharmacologie
Florence	TOTI	Pharmacologie
Thierry	VANDAMME	Bioalénique
Catherine	VONTHRON	Pharmacognosie
Pascal	WEHRLÉ	Pharmacie galénique

**Professeurs-praticiens hospitaliers**

Jean-Marc	LESSINGER	Biochimie
Bruno	MICHEL	Pharm. clinique santé publique
Pauline	SOULAS-SPRAUEL	Immunologie
Geneviève	UBEAUD-SÉQUIER	Pharmacocinétique

**PAST :**

Matthieu	FOHRER	Pharmacie d'officine
Philippe	GALAIS	Droit et économie pharm.
Philippe	NANDE	Ingénierie pharmaceutique
Caroline	WILLER - WEHRLÉ	Pharmacie d'officine

**Maîtres de Conférences :**

Nicolas	ANTON	Pharmacie bioalénique
Martine	BERGAENTZLÉ	Chimie analytique
Elisa	BOMBARDA	Biophysique
Auréli	BOURDERIOUX	Pharmacochimie
Emmanuel	BOUTANT	Virologie et Microbiologie
Véronique	BRUBAN	Physiologie et physiopath.
Anne	CASSET	Toxicologie
Thierry	CHATAIGNEAU	Pharmacologie
Manuela	CHIPER	Pharmacie bioalénique
Guillaume	CONZATTI	Pharmacie galénique
Marcella	DE GIORGI	Pharmacochimie
Serge	DUMONT	Biologie cellulaire
Valérie	GEOFFROY	Microbiologie
Glèbe	HAAN-ARCHIPOFF	Plantes médicinales
Célien	JACQUEMARD	Chémo-informatique
Julie	KARPENKO	Pharmacochimie
Clarisse	MAECHLING	Chimie physique
Rachel	MATZ-WESTPHAL	Pharmacologie
Cherifa	MEHADJI	Chimie
Nathalie	NIEDERHOFFER	Pharmacologie
Sergio	ORTIZ AGUIRRE	Pharmacognosie
Sylvie	PERROTEY	Parasitologie
Romain	PERTSCHI	Chimie en flux
Frédéric	PRZYBILLA	Biostatistiques
Patrice	RASSAM	Microbiologie
Eléonore	REAL	Biochimie
Andreas	REISCH	Biophysique
Ludvine	RIFFAULT-VALOIS	Analyse du médicament
Carole	RONZANI	Toxicologie
Emilie	SICK	Pharmacologie
Maria-Vittoria	SPANEDDA	Chimie thérapeutique
Jérôme	TERRAND	Physiopathologie
Nassera	TOUNSI	Chimie physique
Auréli	URBAIN	Pharmacognosie
Bruno	VAN OVERLOOP	Physiologie
Maria	ZENIOU	Chimio-génomique

**Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers**

Julie	BRUNET	Parasitologie
Nelly	ÉTIENNE-SELLOUM	Pharmacologie - pharm. clinique
Julien	GODET	Biophysique - Biostatistiques

**Assistants hospitaliers universitaires**

Damien	REITA	Biochimie
--------	-------	-----------

## SERMENT DE GALIEN

JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,  
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens  
et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit  
dans les préceptes de mon art et de  
leur témoigner ma reconnaissance en  
restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique,  
ma profession avec conscience et de respecter non  
seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles  
de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne dévoiler à personne les secrets  
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu  
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,  
que je sois moi-même honoré  
et estimé de mes confrères  
et de mes patients.



# Remerciements

## **Merci à mon directeur de thèse,**

A Monsieur Bruno VAN OVERLOOP de m'avoir encadré tout au long de l'élaboration de cette thèse, des premières ébauches à sa forme finale que je suis fier de vous présenter

Merci également de m'avoir apporté une vision plus philosophique allant bien au-delà de valeurs chiffrées

## **Merci aux différents membres de jury,**

A Messieurs WEHRLÉ et COTTON, deux sportifs à qui j'espère avoir apporté quelques informations et développé leur curiosité sur un sujet aussi passionnant mêlant notre profession et notre passion

Merci à vous d'avoir accepté de faire partie de mon jury, c'est un honneur pour moi et j'espère que ce travail sera à la hauteur de vos attentes

## **Merci à tous les enseignants rencontrés tout au long de mon parcours,**

Merci pour votre dévouement, les connaissances apportées ainsi que vos partages d'expériences, tant personnelles que professionnelles qui représentent un bien inestimable

À Madame BOUREL, merci de m'avoir suivi durant ces années en tant que professeure référente

## **Merci, à mes différents maîtres de stage,**

En officine, Monsieur IMBS, Madame SUBLON pour leur patience et leur gentillesse ainsi qu'à tous les membres de leur équipe de m'avoir consacré autant de temps

Au centre Paul Strauss, à Madame PREBAY de m'avoir permis de découvrir la pharmacie sous un autre aspect, à Malek pour sa disponibilité et son partage de connaissances

A l'ICANS, à Mathieu, (comme un air de déjà vu) et Madame ÉTIENNE-SELLOUM de m'avoir permis de développer un côté relationnel qui me sera utile à n'en pas douter dans le futur et pour leur encadrement, à Florelle pour son

sourire contagieux, à Inès et Selma avec qui les pauses café ont probablement été plus longues que le temps de travail

En industrie, « Obrigado » à Gilberto et tous les employés rencontrés à Alira Health pour m'avoir intégré comme un membre à part entière parmi vous et apporté une rigueur et une minutie très précieuses, à Monsieur AMZALLAG de me former de la meilleure des manières, de me faire confiance et de me donner tant de responsabilités

**Mille mercis à mes parents,**

De m'avoir soutenu tout au long de mon parcours scolaire et universitaire, de m'avoir motivé en toutes circonstances

Pouvoir présenter cette thèse devant vous représente un aboutissement après toutes ces années d'études passées loin de vous

Votre fierté représente l'accomplissement ultime qu'un enfant puisse atteindre

**Merci à ma grande sœur,**

Des frère et sœur partenaires de UNO en pyjama devant les Totally Spies, aux Docteurs PIANEZZE, que de chemin parcouru en plus de 25 ans

J'ai toujours voulu faire comme toi, et sans toi, il n'y aurait pas de thèse

Un modèle de réussite en tout point de vue, aussi bien inspirante que bienveillante, que chaque petit frère rêverait d'avoir

**Merci à Jade,**

T'avoir rencontrée est la plus belle chose qui m'ait été donnée, même si cela nous a probablement coûté une deuxième année de PACES

Ton soutien infaillible dans les bons moments comme dans les plus durs m'a rendu plus fort et a été d'une aide incommensurable

Déjà presque 7 ans de vie ensemble, le premier chapitre intitulé « Études » se termine, mais la suite du livre ne sera que plus belle

**Merci à toute ma famille, grands-parents, oncles, tantes, parrain, amis, et connaissances de près ou de plus loin**

Pour avoir chacun d'entre vous apporté votre pierre à l'édifice

# Table des matières

Liste des abréviations .....	9
Table des illustrations.....	11
Liste des tableaux .....	11
I. Introduction.....	12
II. Dopage : éléments introductifs .....	14
1. Définitions .....	14
1.1. Conduite dopante .....	14
1.2. Dopage .....	14
2. Historique .....	15
2.1. Dopage avant la réglementation.....	15
2.1.1. Hors contexte sportif .....	15
2.1.2. Jeux Olympiques .....	16
3. Organisation de la lutte antidopage .....	16
3.1. Prémices .....	16
3.2. Agence Mondiale Antidopage .....	17
3.3. Au niveau français .....	18
4. Règlements .....	18
4.1. Moyens de lutte antidopage .....	18
4.1.1. Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU).....	18
4.1.2. Passeport biologique .....	19
4.1.3. Echantillon B.....	20
4.1.4. Groupe cible de l'AFLD .....	20
5. Facteurs interférant .....	21
5.1. Aspects sportifs.....	21
5.1.1. Equipes .....	21
5.1.1.1. Implication potentielle.....	21
5.1.1.2. Nuances .....	22
5.1.2. Utilisation abusive des ATU .....	23
5.2. Aspects extra sportifs.....	23
5.2.1. Facteurs économiques et sociaux .....	23
5.2.2. Facteurs environnementaux.....	24
III. Effet du sport sur les voies respiratoires .....	25
1. Physiologie .....	25

2. Développement d'un asthme .....	26
2.1. Asthme .....	26
2.1.1. Caractéristiques .....	26
2.1.2. Phénotypes .....	27
2.1.2.1. Asthme Th2 .....	27
2.1.2.1.1. Asthme allergique Th2.....	27
2.1.2.1.2. Asthme non allergique TH2.....	27
2.1.2.2. Asthme mixte Th1-Th17 neutrophilique .....	29
2.1.3. Recommandations thérapeutiques.....	30
2.1.3.1. Traitements de la crise d'asthme .....	30
2.1.3.2. Traitements de fond.....	31
2.1.3.2.1. Palier 1 .....	31
2.1.3.2.2. Palier 2 .....	31
2.1.3.2.3. Palier 3 .....	32
2.1.3.2.4. Palier 4 .....	32
2.1.3.2.5. Palier 5 .....	33
2.2. Asthme d'effort.....	34
2.3. Bronchoconstriction induite par l'effort .....	34
2.4. Mécanisme chez le sportif .....	35
2.4.1. Apparition et développement .....	35
2.4.2. Théorie osmolaire.....	35
2.5. Diagnostic .....	36
2.5.1. Spirométrie .....	36
2.5.2. Tests de provocation bronchique.....	37
2.5.2.1. Tests directs .....	37
2.5.2.2. Tests indirects .....	37
2.5.2.3. Limites .....	38
3. Selon le type de sport.....	39
4. Asthme chez le sportif.....	40
4.1. Phénotype de l'asthme chez le sportif .....	40
4.2. Traitements .....	40
4.2.1. Résultats d'études.....	40
4.2.2. Surutilisation des agonistes adrénergiques $\beta$ 2 à courte durée d'action.....	43
5. Bénéfices de la pratique sportive dans la gestion de l'asthme .....	43

5.1. Sur les paramètres cliniques.....	43
5.2. Sur la prise du traitement .....	45
5.3. Mécanisme .....	47
IV. Salbutamol .....	48
1. Mécanisme d'action.....	48
2. Pharmacocinétique.....	49
2.1. Généralités .....	49
2.2. Etude de Elers et al. (2012).....	50
2.2.1. Descriptif.....	50
2.2.2. Méthode.....	51
2.2.3. Résultats .....	51
3. Tolérance .....	52
4. Encadrement de la prise de salbutamol .....	53
4.1. Effet anabolisant .....	53
4.1.1. Mécanisme .....	53
4.1.1.2. Voie orale .....	54
4.1.2. Nuances .....	57
4.1.2.1. Question de dosage et non de voie d'administration .....	57
4.2. Historique.....	59
4.3. Seuils actuels.....	59
4.3.1. Valeurs .....	59
4.3.2. Origine de la fixation du seuil urinaire.....	60
4.3.3. Limite de décision .....	61
4.3.3.1. Prémices.....	61
4.3.3.2. Depuis septembre 2010 .....	62
4.3.4. Prise en compte de la densité urinaire .....	64
4.3.4.1. Etude de Dickinson et al. (2014) .....	64
4.3.4.1.1. Descriptif.....	64
4.3.4.1.2. Méthode .....	64
4.3.4.1.3. Résultats .....	65
4.3.4.2. Principe .....	67
4.4. Demande d'ATU pour un agoniste adrénergique $\beta_2$ .....	67
5. Etudes sur le potentiel dopant chez des cyclistes non-asthmatiques .....	68
6. Cas suspects dans le cyclisme .....	69

6.1. Miguel Indurain .....	69
6.2. Igor Gonzalez de Galdeano.....	70
6.3. Diego Ulissi .....	70
6.4. Alessandro Petacchi .....	70
6.5. Christopher Froome .....	71
V. Vers une modification de la réglementation.....	71
1. Remise en cause des valeurs.....	71
1.1. Données de pharmacocinétique .....	71
2. Discussion.....	74
VI. Conclusion .....	77
VII. Bibliographie .....	79
Résumé .....	85
Abstract .....	86

## Liste des abréviations

AFLD	Agence française de lutte contre le dopage
Akt	Autre nom de la PKB = protéine kinase B
AMA	Agence mondiale antidopage
AMP	Adénosine monophosphate
AMPc	Adénosine monophosphate cyclique
ATC	Asthma test control
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
BIE	Bronchoconstriction induite par l'effort
CIO	Comité international olympique
CPLD	Conseil de prévention et de lutte contre le dopage
CREB	C-AMP Response Element-binding protein
CSI	Corticostéroïde inhalé
CXCL	Chemokine ligand (motif CXC)
ECRHS	European community respiratory health survey
EQAS	WADA external quality assessment program
FcεRI	Récepteur de haute affinité pour l'IgE
FeNO	Fraction expirée de monoxyde d'azote
GINA	Global Initiative for Asthma
h	Heures
IFN	Interferon
IgE	Immunoglobulines de classe E
IL	Interleukine
IL4R ou 5R	Récepteur à l'interleukine 4 ou 5
ILC	Cellules lymphoïdes innées
JO	Jeux Olympiques
L	Litre
LABA	Long-acting beta-agonist
LAMA	Long-acting muscarinic antagonist
LTE	Leucotriène
Lth	Lymphocytes T helper
LNDD	Laboratoire national de dépistage du dopage
µg	Microgramme
mg	Milligramme
ng	Nanogramme
mL	Millilitre
mTor	Mammalian target of rapamycin
QAS	Queensland Academy of Sport
PGD	Prostaglandine
PI3K	Phosphoinositide 3-kinase
PKA	Protéine kinase A

SABA	Short-acting beta-agonist
TAS	Tribunal arbitral du sport
TD	Technical Document
TGF- $\beta$	Transforming growth factor
TLSP	Thymic stromal lymphopoietin
TNF	Tumor necrosis factor
UCI	Union cycliste internationale
VEMS	Volume expiratoire maximal par seconde
VO <sub>2</sub> max	Consommation maximale d'oxygène
Wmax	Capacité maximale de travail

## Table des illustrations

Figure 1 : Pourcentages d'athlètes asthmatiques et pourcentages correspondant de médailles individuelles remportées par des athlètes asthmatiques aux Jeux olympiques entre 2000-2010, Fitch K. 2016 (1) .....	13
Figure 2: Voies inflammatoires de l'asthme allergique et non allergique, Chau-Etchepare F. et al. 2019 (28) .....	29
Figure 3 : Diagnostic et gestion de l'asthme chez les athlètes, Fitch K. 2008 (23) .....	38
Figure 4 : Valeurs moyennes de la béclométhasone inhalée quotidienne lors des évaluations initiales et finales, Neder JA. et al. 1999 (45) .....	46
Figure 5 : Mécanisme d'action du salbutamol, (51) .....	49
Figure 6 : Concentrations urinaires de salbutamol après inhalation lors de la première visite, Elers J. et al. 2012 (52) .....	51
Figure 7 : Concentrations urinaires de salbutamol après inhalation lors de la seconde visite, Elers J. et al. 2012 (52) .....	52
Figure 8 : Concentration de salbutamol dans l'urine chez tous les participants après l'inhalation de 800 ou 1600 µg du médicament sous une déshydratation entraînant une perte de masse corporelle de 2 % ou 5 %, Dickinson J. et al. 2014 (74) .....	66
Figure 9 : Comparaison des concentrations urinaires simulées de salbutamol à l'état d'équilibre selon plusieurs schémas posologiques, Courlet P. et al 2022 (83) .....	73

## Liste des tableaux

Tableau 1 : doses quotidiennes de CSI selon la gravité de l'asthme chez l'adulte et l'adolescent de plus de 12 ans, GINA 2023 (30).....	34
---	----

# I. Introduction

Le risque d'une mauvaise utilisation, volontaire ou non, des médicaments contre l'asthme est une réalité dans les sports de compétition. Plusieurs athlètes ont remis en question la légitimité des estimations actuelles de la prévalence en se demandant pourquoi tant de sportifs d'élite souffrent d'asthme. Ils ont exprimé leur inquiétude quant à la possibilité de falsifier un diagnostic et d'abuser du système d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) dans le but d'obtenir un avantage injuste. Le fait que, lors de récents Jeux Olympiques (JO), les athlètes asthmatiques aient obtenu de meilleurs résultats que leurs rivaux non asthmatiques justifie l'opinion selon laquelle les athlètes asthmatiques peuvent remporter d'importantes récompenses individuelles comme le montre la **Figure 1**. La prévalence de l'asthme et de la bronchoconstriction induite par l'effort (BIE) s'observe principalement dans les sports qui nécessitent un entraînement d'endurance. Presque tous les sports olympiques de ce type ont une prévalence d'asthme et de BIE beaucoup plus élevée que les sports mobilisant moins les capacités aérobiques. Il a été constaté domination plus importante des athlètes asthmatiques aux JO d'hiver, révélée par le fait que le nombre de médailles olympiques individuelles décernées est à peu près égal entre les sports d'endurance et les autres. En revanche, aux JO d'été, 43 % des médailles individuelles sont décernées dans seulement 6 sports sédentaires sur 22 tels que la boxe, la lutte et le tir (1). Néanmoins, il n'existe pas de corrélation directe entre le fait d'être asthmatique et de remporter plus de médailles aux JO d'hiver, mais cela montre qu'il est possible de réussir à un niveau élite dans de nombreuses disciplines pour un athlète asthmatique.

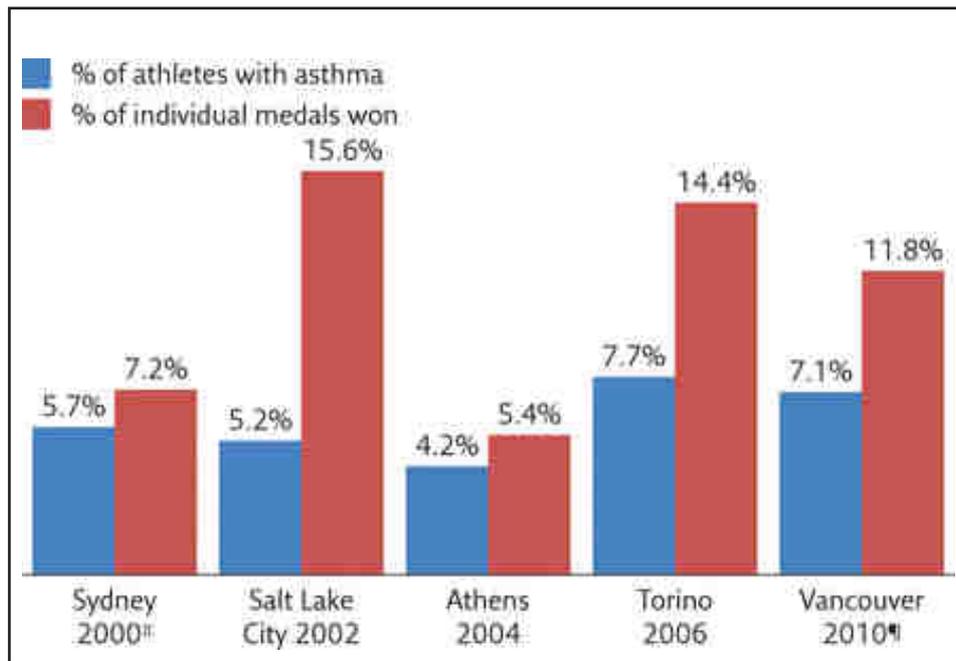


Figure 1 : Pourcentages d'athlètes asthmatiques et pourcentages correspondant de médailles individuelles remportées par des athlètes asthmatiques aux Jeux olympiques entre 2000-2010, Fitch K. 2016 (1)

# : données recensant uniquement l'utilisation d'agonistes adrénergiques  $\beta_2$  inhalés ; ¶ : données de l'agence mondiale antidopage

À l'inverse, certains sportifs sont convaincus que les sportifs asthmatiques ne devraient pas être désavantagés en raison d'un problème de santé sous-jacent. Ainsi, pour eux, la médication est justifiée dans ce cas afin de donner à tous les mêmes chances. Les athlètes asthmatiques sont quant à eux préoccupés par le risque d'exacerbation et la possibilité d'une baisse de performance en cas d'interruption du traitement.

Le développement présenté dans cette thèse aura pour but de se demander si la réglementation mondiale antidopage concernant le salbutamol est adaptée afin de répondre aux problématiques énoncées précédemment. En effet, l'analyse d'un échantillon recueilli dans le cadre d'un contrôle doit se faire en tenant compte du contexte dans lequel il se fait. De plus, la réglementation concernant les ATU sera également étudiée afin de savoir si ce régime d'autorisation particulier peut empêcher la survenue de dérives.

Dans un premier temps, nous rappellerons quelques généralités sur le thème du dopage avec des éléments historiques sur l'organisation, l'évolution de la

règlementation antidopage ainsi que sur les facteurs pouvant interférer lors des résultats d'analyses. Puis nous détaillerons l'effet du sport sur les voies respiratoires, en termes de physiologie et de physiopathologie, également selon le type de sport ainsi qu'une précision sur l'asthme chez le sportif. Nous continuerons par une partie dédiée au salbutamol, en rappelant son mécanisme d'action, sa pharmacocinétique, le développement d'une tolérance à ce médicament, ainsi que l'encadrement de sa prise lors des compétitions sportives. Nous nous intéresserons également de plus près à quelques cas de cyclistes dont les résultats d'analyses urinaires ont paru suspects. Nous terminerons enfin en s'interrogeant sur le besoin de revoir la réglementation antidopage sur le salbutamol à travers des données de pharmacocinétique.

## **II. Dopage : éléments introductifs**

### **1. Définitions**

#### **1.1. Conduite dopante**

Selon le médecin du sport Patrick Laure, une conduite dopante est considérée comme une « consommation d'un produit pour affronter ou surmonter un obstacle réel ou ressenti par l'utilisateur ou par son entourage dans un but de performance » (2). La conduite dopante renvoie ainsi à de la triche et à la rupture d'égalité des chances.

#### **1.2. Dopage**

Le terme « dopage » a été mentionné pour la première fois en 1889 dans le dictionnaire anglais. Il décrivait à l'origine un remède contenant de l'opium, qui était utilisé pour « doper » les chevaux ; le terme original étant « dop », issu de la langue de boer, désignant une boisson alcoolisée à base de peaux de raisins, que les guerriers zoulous utilisaient comme stimulant lors des combats et lors de

cérémonies religieuses. Plus tard, le sens du mot a été étendu à d'autres boissons aux propriétés stimulantes (3).

D'après la déclaration de Lausanne de 1999 sur le dopage dans le sport, le dopage est défini comme étant « l'usage d'un artifice (substance ou méthode) potentiellement dangereux pour la santé des athlètes et/ou susceptible d'améliorer leur performance, ou la présence dans l'organisme de l'athlète d'une substance ou la constatation de l'application d'une méthode qui figure sur une liste annexée au Code antidopage » (4). Le dopage dans le sport représente donc un aspect réduit de la conduite dopante car il ne concerne qu'une partie infime de la population, à savoir les sportifs. De plus, les réglementations dictées par l'Agence mondiale antidopage (AMA) visant à éradiquer le dopage n'englobent qu'une faible fraction de l'ensemble des substances disponibles sur le marché.

## 2. Historique

### 2.1. Dopage avant la réglementation

#### 2.1.1. Hors contexte sportif

L'utilisation de produits pour augmenter ses performances n'est pas récente. En effet, en 2700 av. J-C, les médecins chinois recommandaient l'utilisation du « Ma Huang » (un extrait de la plante *Ephedra*) pour supprimer la toux et stimuler la circulation. Cette substance fut identifiée en 1924 comme étant l'éphédrine, utilisée comme décongestionnant nasal et antiasthmatique. Par ailleurs, les Incas consommaient des feuilles de coca couplées à d'autres substances contenant de la caféine. La cocaïne stimule le système neuromusculaire et procure ainsi une sensation d'euphorie, inhibant celle de la fatigue. Cela leur permettait ainsi d'effectuer des distances importantes en un court laps de temps. Enfin, lors de la seconde guerre mondiale, des soldats avaient recours à la consommation d'amphétamines afin de combattre la fatigue et augmenter l'endurance (5).

### 2.1.2. Jeux Olympiques

L'utilisation de substances dopantes lors des Jeux Olympiques (JO) remonte à l'époque de la Grèce antique, avec la consommation de champignons hallucinogènes. Ce dopage était strictement interdit par les règles de l'époque, tout comme aujourd'hui. Les sanctions étaient cependant beaucoup plus sévères qu'actuellement avec des condamnations pouvant aller jusqu'à la peine de mort. Lorsque l'empereur Théodose a aboli les Jeux antiques en 395 après J.-C., les raisons invoquées étaient qu'ils étaient devenus « un foyer de tricherie et d'atteintes à la dignité humaine » (3).

En 1904, Thomas Hicks, remporte le marathon en ayant reçu des injections de strychnine durant la course, sans être disqualifié (6). La strychnine est un alcaloïde permettant d'augmenter l'activité de certaines fonctions du système nerveux central et de stimuler les centres respiratoires et vasomoteurs du bulbe rachidien (7).

Il a fallu attendre plus de 50 ans avec la mort du cycliste danois Knud Enemark Jensen aux JO de Rome en 1960 pour voir une prise de conscience sur les dangers du dopage et par conséquent la mise en place d'une réglementation (5,6).

## 3. Organisation de la lutte antidopage

### 3.1. Prémices

La fédération sportive internationale chargée de régir les fédérations nationales d'athlétisme, nommée aujourd'hui *World Athletics*, a été la première organisation sportive à introduire des règles générales interdisant l'utilisation de drogues stimulantes en 1928. Cependant, il n'existe aucun rapport mentionnant la réalisation de tests. La lutte contre le dopage a véritablement commencé en 1961 suite au décès de Knud Enemark Jensen et la création d'une commission médicale par le Comité international olympique (CIO). Elle avait pour mission de définir une stratégie d'encadrement de l'utilisation des médicaments lors des compétitions olympiques.

En 1967, la commission a proposé une liste de substances interdites et a défini des techniques pour déceler ces dernières chez des athlètes participant aux JO. Le premier cas reconnu de dopage fut lors des JO de 1968 à Mexico. Un athlète suédois de pentathlon moderne a été contrôlé positif à l'alcool et fut déchu de sa médaille de bronze (5). Néanmoins, les tests effectués pendant les compétitions se sont avérés inefficaces pour vérifier la présence d'agents à longue durée d'action tels que les anabolisants. En effet, il est possible de cesser leur prise avant les compétitions, alors que l'effet recherché sur l'amélioration des performances est encore présent, même après l'excrétion de l'agent lui-même. Cela a amené à la conclusion que les prélèvements d'échantillons étaient également nécessaires en dehors des compétitions (3).

### 3.2. Agence Mondiale Antidopage

L'agence mondiale antidopage (AMA) a été créée en novembre 1999 à la suite de deux scandales l'année précédente (5). En premier lieu, « l'affaire Festina » du nom de l'équipe cycliste au sein de laquelle un système de dopage organisé a été mis en lumière pendant le Tour de France 1998 (3,5). Le second événement a été la révélation qu'un laboratoire antidopage situé à Rome et accrédité par le CIO ne soumettait pas à des tests une part importante des échantillons d'urines de footballeurs, pour rechercher des stéroïdes ainsi que des anabolisants (5).

Le rôle principal de l'AMA est de promouvoir le développement, l'harmonisation ainsi que la coordination des règles liées au dopage dans tous les sports et tous les pays. Ainsi elle s'assure de la mise en œuvre du code mondial antidopage et des standards internationaux associés. Elle participe également à la recherche scientifique et soutient notamment l'éducation ainsi que le renforcement des capacités antidopage des organisations antidopage dans le monde (8).

### 3.3. Au niveau français

La première législation sur le dopage est apparue avec la loi n°65-412 du 1<sup>er</sup> juin 1965 pour la répression de l'usage des stimulants à l'occasion des compétitions sportives et a permis la création du laboratoire national de dépistage du dopage (LNDD) (9). La loi n°99-223 du 23 mars 1999 relative à la protection de la santé des sportifs et à la lutte contre le dopage a donné naissance au conseil de prévention et de lutte contre le dopage (CPLD) (10).

L'agence française de lutte contre le dopage (AFLD) a vu le jour suite à l'application de la loi n° 2006-405 du 5 avril 2006 relative à la lutte contre le dopage et à la protection de la santé des sportifs (11). Elle est le fruit de la fusion entre le LNDD et le CPLD. Les rôles de l'AFLD sont d'un point de vue sportif de définir la politique de contrôles antidopage, de réguler les procédures disciplinaires ou encore de décider de la délivrance d'ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) nationales. Le champ d'action de l'agence ne se limite pas à l'aspect sportif car elle a également un rôle de protection de la santé publique, d'éducation pour prévenir les conduites dopantes, ainsi que de conseil auprès de l'Etat et des fédérations sportives (12).

## 4. Règlements

### 4.1. Moyens de lutte antidopage

#### 4.1.1. Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU)

Une demande d'ATU se fait lorsqu'un athlète souhaite pouvoir consommer une substance ou une dose de médicament autrement interdite à des fins thérapeutiques (13). Les conditions à remplir afin de se voir octroyer une ATU sont définies par l'article D. 232-72 du code du sport (14) :

- L'usage à des fins thérapeutiques de la substance ou de la méthode interdite n'est susceptible de produire aucune amélioration de la performance autre

que celle attribuable au retour à l'état de santé normal du sportif après le traitement de l'affection médicale ;

- La substance ou la méthode interdite en question est nécessaire au traitement d'une affection médicale dont le diagnostic est étayé par des preuves cliniques pertinentes ;
- La substance ou la méthode interdite est un traitement indiqué de l'affection médicale sans qu'il existe d'alternative thérapeutique autorisée et raisonnable ;
- La nécessité d'utiliser une substance ou une méthode interdite n'est pas une conséquence partielle ou totale de l'usage antérieur sans autorisation d'usage à des fins thérapeutiques d'une substance ou d'une méthode interdite au moment de son usage

#### 4.1.2. Passeport biologique

Le programme du passeport biologique de l'athlète a été lancé en 2009 par l'AMA afin de rendre la lutte antidopage plus efficace. Le passeport biologique comprend trois modules : hématologique, stéroïdien et endocrinologique. Il se base sur le suivi longitudinal des marqueurs biologiques et de leurs variations au cours d'une période donnée. Actuellement, uniquement les deux premiers modules ont été mis en œuvre.

Ce passeport a été créé en réponse à la mise sur le marché de produits similaires à ceux produits par le corps humain. On peut citer l'érythropoïétine humaine recombinante ou encore les protéines recombinantes. Par conséquent, la détection de ces substances, même avec des techniques de pointe, est difficile. Ainsi il permet de mettre en évidence les variations de certains de marqueurs biologiques recueillis au cours de la carrière d'un athlète. Concernant le module hématologique, les taux d'hémoglobine, d'hématocrite ou encore le nombre de globules rouges circulants constituent des marqueurs d'intérêt. Les marqueurs

du profil stéroïdien urinaire sont entre autres les taux de testostérone ou d'androstérone (15).

Le passeport biologique constitue une approche indirecte de la détection de cas de dopage. La violation des règles antidopage ne sera pas déterminée par la détection directe d'une substance interdite dans l'échantillon biologique (16). L'élaboration de ce passeport présente de nombreux avantages, mais il convient de prendre en compte différents aspects qui peuvent conduire à une interprétation erronée des données. Ainsi, les valeurs des paramètres hématologiques sont influencées par plusieurs facteurs externes et internes tels que l'ethnie, l'âge, le sexe, l'outil d'analyse utilisé pour la mesure, le type de sport, ou encore l'environnement tel que l'exposition à l'altitude. De plus, le profil stéroïdien est affecté par la grossesse et peut donc conduire à des résultats anormaux (17).

#### 4.1.3. Echantillon B

Le principe de l'échantillon B peut s'appliquer à la fois aux échantillons de sang et d'urine. Dans les deux cas, le liquide récolté sera divisé dans deux flacons, nommés échantillon A et échantillon B. L'échantillon A est celui qui est analysé en premier lieu par le laboratoire de contrôle. L'échantillon B donne à l'athlète la possibilité d'effectuer une seconde analyse au cas où l'échantillon A renvoie un résultat d'analyse positif à la substance recherchée (18).

#### 4.1.4. Groupe cible de l'AFLD

Le groupe cible de l'AFLD comprend un nombre de sportifs compris entre 250 et 300 athlètes de haut niveau. Ces derniers subissent des contrôles inopinés « hors compétition » trois fois par an au minimum. Afin de pouvoir satisfaire à ces contrôles, les sportifs doivent fournir à l'AFLD leurs données précises de localisation. De plus, ils se doivent se tenir disponibles chaque jour pour réaliser un contrôle à un lieu ainsi qu'à un moment qu'ils ont déclarés. En cas de trois manquements à ces obligations de localisation au cours d'une période continue de douze mois, des sanctions disciplinaires peuvent être prononcées à l'égard des athlètes en faute.

De plus, le groupe cible de l'AFLD n'est pas fixe dans le temps. En effet, sa constitution se base sur trois critères évolutifs : l'évolution des performances, les cycles d'une carrière sportive et le calendrier des épreuves de la discipline. Un athlète peut donc être inclus puis exclus du groupe cible puis être à nouveau inclus (19).

## 5. Facteurs interférant

### 5.1. Aspects sportifs

#### 5.1.1. Equipes

##### 5.1.1.1. Implication potentielle

Il est possible qu'un système de dopage organisé puisse se mettre en place dans une équipe. Comme mentionné précédemment, cela a été le cas au sein de l'équipe Festina et dévoilé lors du Tour de France 1998. Le cas le plus célèbre de dopage organisé est celui de l'équipe américaine US Postal qui a notamment permis à Lance Armstrong de remporter 7 Tours de France consécutifs entre 1998 et 2005 avant d'être dépossédé de ses victoires.

Une étude parue en 2019 appuie la notion de « dopage d'équipe ». Une base de données regroupant 10 551 coureurs qui ont été engagés pendant au moins un an dans une équipe appartenant à une des trois premières divisions entre 2005 et 2016 a été constituée. Au cours de cette période, 271 coureurs ont été sanctionnés par l'UCI pour violation des règles antidopage. Ainsi sur les 534 équipes engagées, 129 ont reconnu qu'au moins un de leurs coureurs avait enfreint les règles antidopage. Il a été calculé que 17 équipes avaient eu un « effet positif » significatif augmentant le risque d'être condamné par l'UCI pour violation des règles antidopage. Ces 17 équipes ont représenté 32 % des cas de violation des règles antidopage enregistrés entre 2005 et 2016. A contrario, aucune équipe n'avait d' « effet négatif protecteur » sur les chances de se faire prendre.

De plus, un rapport de cotes médian a été calculé afin de savoir s'il existait un effet d'équipe sur les pratiques dopantes. Il a été affirmé qu'il existait bien un tel effet sur le risque de se faire prendre, représenté par une valeur de rapport de cotes médian de 2,45. Ce ratio signifie que dans 50 % des cas, la sélection aléatoire de deux coureurs ayant les mêmes caractéristiques individuelles et employés par des équipes différentes a conduit à une probabilité d'être attrapé pour violation des règles antidopage supérieure ou égale à 2,45 pour le coureur employé dans l'équipe au niveau de risque le plus élevé par rapport à celui employé par l'équipe au niveau de risque le plus faible (20).

#### 5.1.1.2. Nuances

Parmi toutes les équipes ayant un risque significatif d'être sanctionné, il serait facile de considérer ces dernières comme directement responsables du comportement de leurs coureurs, mais ce n'est pas le cas pour certaines d'entre elles. En effet, des cas de dopages pourraient provenir d'une volonté individuelle, cela allant à l'encontre du phénomène de « dopage d'équipe » et portant tout de même préjudice à cette dernière.

Par ailleurs, certaines de ces équipes ont pu avoir des problèmes d'organisation en termes de contrôle et de suivi de leurs coureurs dans le passé mais ont pu y remédier sous l'égide de l'UCI ou d'un sponsor. En effet, ces équipes ont pu évoluer dans la bonne direction grâce à la mise en place d'un nouveau règlement sur l'organisation des équipes de première division en 2017 et à l'éclaircissement du cadre d'utilisation des substances autorisées ou non. De plus, la faiblesse du modèle économique pour les équipes de deuxième et troisième division peut expliquer le fait que certaines d'entre elles puissent avoir recours à des pratiques interdites.

De plus, toutes les équipes comptent sur les performances de leurs coureurs pour mettre en avant les sponsors lors des grandes épreuves, afin d'éviter que ces derniers ne se retirent.

### 5.1.2. Utilisation abusive des ATU

Bien que destiné à des fins thérapeutiques et dans le but de pouvoir disposer des mêmes chances que les coureurs non malades, les ATU peuvent également constituer un moyen caché de dopage. L'ancien coureur professionnel Lieuwe Westra a admis avoir utilisé des ATU pour prendre des corticoïdes, en particulier lors de courses importantes. Cela peut indiquer l'existence de telles pratiques de dissimulation au sein des équipes cyclistes. En effet, cette suspicion quant à l'utilisation stratégique et opportune des ATU pèse également sur d'autres équipes et coureurs mondiaux notoires. Dans le livre *The secret race* co-écrit par l'ancien équipier de Lance Armstrong, Tyler Hamilton, ce dernier inclut l'exploitation des ATU comme faisant partie intégrante des pratiques de dopage de l'équipe US Postal.

De plus, l'équipe de piratage informatique des « Fancy Bears » a publié des informations médicales d'un certain nombre d'athlètes, dont celles du coureur cycliste Sir Bradley Wiggins. Ses antécédents médicaux ont révélé l'utilisation d'un corticostéroïde, utilisé pour combattre l'asthme et les allergies, avant trois courses de grands tours, dont le Tour de France 2012 qu'il a remporté. Ce coureur n'a jamais été sanctionné pour violation des règles antidopage, mais la légitimité de l'octroi de son ATU a fait l'objet de suspicion à son égard. Les informations révélées ont mis en lumière une utilisation potentiellement « tactique » des ATU, sous-entendant ainsi aller au-delà du simple traitement de la maladie (21).

Ces exemples ont ainsi changé la perception des recours aux ATU, souvent considérées à présent comme une volonté dissimulée de gain de performance. En effet, le manque de clarté sur la réglementation concernant les ATU pourrait favoriser certaines déviances.

## 5.2. Aspects extra sportifs

### 5.2.1. Facteurs économiques et sociaux

Le Tour de France est un événement dont la popularité à travers le monde ainsi que les audiences ne cessent de croître avec le temps. L'augmentation importante

du nombre de départs depuis l'étranger peut en témoigner. Par exemple au Danemark, pays accueillant le départ de l'édition 2022, chaque étape a rassemblé en moyenne 685 000 téléspectateurs en moyenne pour une part d'audience moyenne de 71,9%. Il s'agit de chiffres records depuis 1997 pour le pays. On dénombre également 150 millions de téléspectateurs en Europe en cumulé sur l'épreuve. Cet engouement croissant est également visible en France. En effet, l'audience moyenne par étape a été de 4 millions de téléspectateurs, ce qui constitue un record depuis 2011 (22).

Cette évolution va également de pair avec une augmentation des gains distribués lors des étapes ou lorsque les classements généraux sont figés. Ainsi le vainqueur du Tour de France perçoit la somme de 500 000€.

L'ensemble de ces paramètres peut entraîner une augmentation des attentes et donc de la pression sur les coureurs. Dans un premier temps, la promotion d'un tel événement par ses diffuseurs passe par une promesse de spectacle qui doit se matérialiser par des performances que le grand public pourrait avoir du mal à considérer comme « propres ». On peut citer en exemple l'accélération du coureur Christopher Froome dans le mont Ventoux lors du Tour de France 2013. Ensuite, il ne faut pas sous-estimer l'appât du gain que ce soit d'un point de vue individuel ou collectif. En effet, les gains distribués par l'organisation reflètent une part importante des revenus annuels pour une grande majorité de coureurs, au contraire d'autres sports comme le football ou le tennis. Une pression de l'équipe employant les coureurs peut également se faire ressentir comme mentionné précédemment. L'exigence des coureurs à leur propre égard ou imposée par un tiers peut ainsi les pousser à consommer des substances interdites ou à des doses permettant d'obtenir un gain de performance de manière non naturelle.

### 5.2.2. Facteurs environnementaux

La seconde catégorie de paramètres extrasportifs pouvant être une cause de conduite dopante englobe les paramètres environnementaux. D'un point de vue général, la fonction des voies respiratoires peut être affectée par l'exposition aux allergènes saisonniers et perannuels chez les personnes sensibilisées. L'air sec

ou froid ou de mauvaise qualité contenant des polluants tels l'ozone, les oxydes d'azote, ainsi que les particules fines et ultrafines issues de la combustion contribue également à endommager les voies respiratoires. Les effets peuvent être plus importants chez les sujets asthmatiques que chez les sujets non asthmatiques. De plus, en raison de la ventilation augmentée pendant l'exercice, les effets de ces expositions peuvent être plus marqués chez les athlètes que chez les non-athlètes avec le développement de symptômes d'asthme non allergique et de bronchoconstriction pendant ou après l'exercice (23).

Concernant le cyclisme, des facteurs additionnels sont à prendre en compte. En premier lieu, les fortes chaleurs ressenties lors du Tour de France mettent à rude épreuve les capacités physiques des coureurs. Par ailleurs, les nombreuses étapes lors desquelles sont franchis des cols dépassant les 2000 mètres d'altitude ont des impacts négatifs sur le système respiratoire. Cela est d'autant plus problématique que ce dernier point est commun aux trois courses les plus difficiles du calendrier à savoir les Tours de France, d'Italie et d'Espagne.

### **III. Effet du sport sur les voies respiratoires**

#### **1. Physiologie**

Au cours d'un exercice physique à haute intensité, les débits des voies respiratoires ainsi que les volumes courants peuvent être respectivement 10 et 5 fois supérieurs aux niveaux de repos. Il est ainsi essentiel d'éviter une augmentation de la résistance des voies respiratoires au cours de l'exercice. Tout changement de la résistance des voies respiratoires engendre une augmentation du travail respiratoire, ce qui peut affecter les performances de l'athlète.

Pour maintenir la résistance des voies aériennes au niveau de la résistance au repos, une série d'événements se produit pendant l'exercice. Une dilatation des muscles squelettiques des voies aériennes supérieures, juste quelques millisecondes avant celle des muscles inspireurs de la paroi thoracique se produit, cela dans le but de maximiser le diamètre des voies aériennes

pharyngées et l'ouverture de la glotte. Une relaxation maximale des muscles lisses bronchiques se réalise également en raison du retrait du tonus parasympathique. Une augmentation du volume pulmonaire courant inspiratoire a aussi lieu, entraînant une dilatation des voies aériennes intrathoraciques. De plus, un recrutement progressif des muscles expiratoires en cas d'augmentation d'intensité lors de l'exercice se produit. Cela engendre une réduction du volume courant expiratoire (24). Ces changements au sein du système pulmonaire optimisent la capacité à transporter l'oxygène vers les muscles locomoteurs, tout en minimisant le travail respiratoire pour assurer cette fonction.

## 2. Développement d'un asthme

L'exercice physique intense entraîne des changements au niveau du système cardiorespiratoire. Le débit cardiaque augmente ainsi que la ventilation minute, cette dernière pouvant atteindre les 200 litres par minute chez les athlètes de haut niveau. Ainsi, l'échange d'eau et de chaleur au niveau des voies respiratoires augmente fortement afin d'adapter la température et à l'humidité du corps. Il y a une pénétration accrue d'allergènes et de polluants provenant de l'air ambiant dans les voies respiratoires inférieures. Il n'est donc pas surprenant que les athlètes d'endurance de haut niveau présentent une prévalence accrue de diverses affections respiratoires, telles que l'asthme (25).

### 2.1. Asthme

#### 2.1.1. Caractéristiques

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des voies respiratoires causée dans une grande majorité des cas par une allergie. Elle se caractérise par une obstruction bronchique réversible après administration de bronchodilatateurs, accompagnée d'une hyperréactivité bronchique. Ces deux manifestations peuvent varier en intensité ainsi qu'en fréquence et peuvent engendrer des crises d'asthme. Il existe des traitements de crise ainsi que des

traitements de fond. Différents traitements adaptés au stade de sévérité de l'asthme sont disponibles sur le marché.

## 2.1.2. Phénotypes

### 2.1.2.1. Asthme Th2

#### 2.1.2.1.1. Asthme allergique Th2

Dans l'asthme allergique éosinophilique, la production de lymphocytes T auxiliaires de type 2, *T helper 2* (TH2) est à l'origine du déclenchement de la pathologie asthmatique.

Chez des individus génétiquement sensibles, l'inhalation d'allergènes active des cellules présentatrices d'antigènes spécialisées ou cellules dendritiques qui dirigent la différenciation des lymphocytes T naïfs CD4<sup>+</sup> vers des cellules TH2. Ces derniers vont produire des cytokines telles que les interleukines (IL) 4, 5, 9 et 13. Les interleukines IL-4 et IL-13 favorisent la libération des immunoglobulines de classe E (IgE) par les cellules B. Les IL-9 ainsi que ces IgE, par leur fixation sur leurs récepteurs de haute affinité (FcεRI) localisés sur la membrane des mastocytes, déclenchent ensuite la dégranulation de ces derniers. Cela entraîne la libération de médiateurs comme l'histamine et des leucotriènes (LTE) responsables de la bronchoconstriction. L'IL-5 est importante pour le maintien de l'éosinophilie des voies respiratoires, et donc de l'amplification de la réaction allergique, tandis que l'IL-9 et l'IL-13 contribuent à la production de mucus.

Cette asthme allergique associé aux lymphocytes TH2, qui se déclare le plus souvent pendant l'enfance, est également appelé asthme précoce. Il est associé à d'autres maladies allergiques telles que comme la dermatite atopique et la rhinite allergique (26,27).

#### 2.1.2.1.2. Asthme non allergique TH2

Dans l'asthme éosinophilique non allergique, les polluants atmosphériques, les microbes et les glycolipides induisent la libération de la lymphopoïétine stromale

thymique, *thymic stromal lymphopoietin*, (*TSLP*), de l'IL-25 et l'IL-33, cytokines produites par les cellules épithéliales. Ces dernières vont activer les cellules lymphoïdes innées de type 2, *type 2 innate lymphoid cells* (*ILC2*) via leurs récepteurs respectifs. Les ILC2 activées produisent de grandes quantités d'IL-5 et d'IL-13, entraînant une éosinophilie, une hypersécrétion de mucus et une hyperréactivité des voies respiratoires. Cette production élevée d'IL-5 pourrait expliquer l'inflammation à éosinophiles en l'absence d'une allergie classique à médiation TH2 avec production d'IgE spécifiques aux allergènes.

Ce phénotype d'asthme est considéré comme étant un asthme TH2 car, malgré l'absence d'intervention des lymphocytes TH2, les mêmes cytokines sont produites que lorsque ces derniers sont activés. Il s'agit également d'un asthme tardif qui est fréquemment associé à une rhinosinusite chronique et à des polypes nasaux, mais est souvent grave (26,27). La **Figure 2** permet de voir quelles sont les principales différences dans les mécanismes de développement de l'asthme Th2 allergique et non allergique.

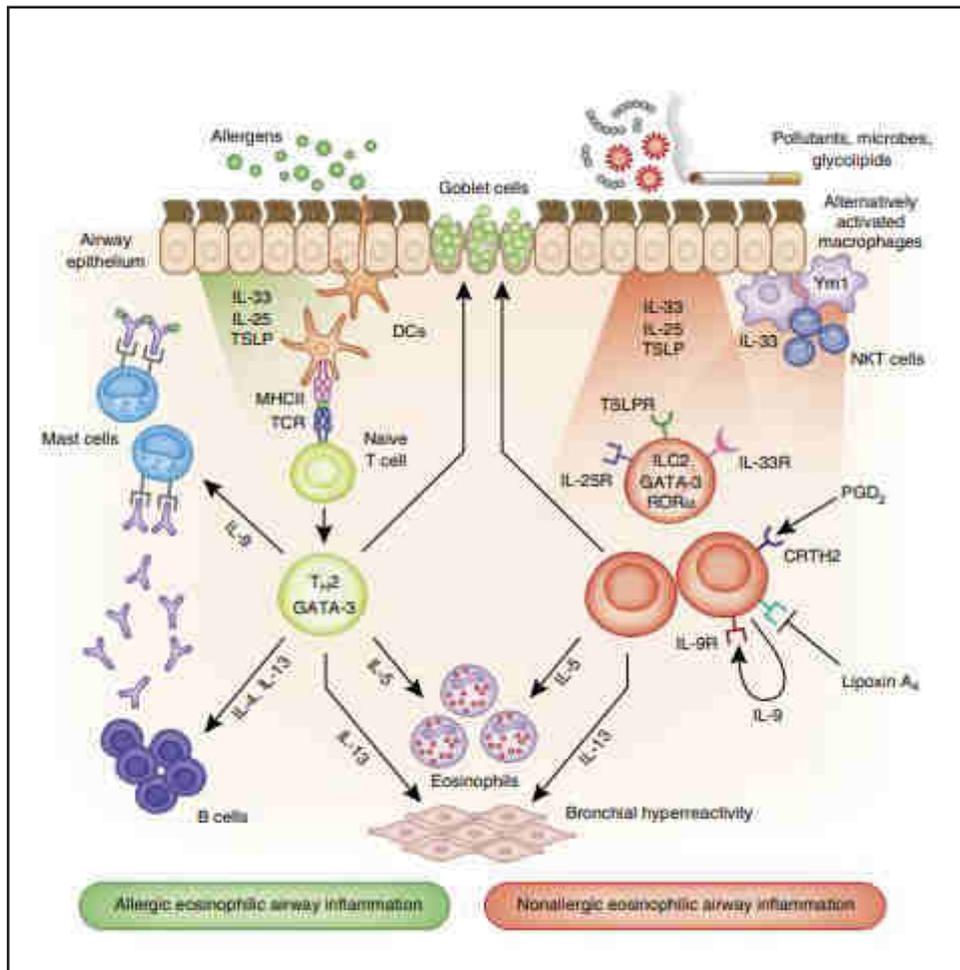


Figure 2: Voies inflammatoires de l'asthme allergique et non allergique, Chau-Etchepare F. et al. 2019 (28)

### 2.1.2.2. Asthme mixte Th1-Th17 neutrophilique

La deuxième grande catégorie d'asthme est l'asthme de type non 2, qui contient un groupe hétérogène de phénotypes, tels que l'asthme induit par l'exercice, l'asthme induit par l'obésité, etc. Cette catégorie d'asthme n'est pas induite par des allergènes mais peut être induite par des infections, la fumée de cigarette et la pollution. Il s'agit également d'un asthme à début tardif survenant chez l'adulte, caractérisé par une absence d'éosinophilie. D'autres sous-ensembles de lymphocytes comme les lymphocytes Th1 et Th17 sont dominants dans l'asthme neutrophilique. Les cellules dendritiques déclenchent la différenciation des cellules Th17 en produisant des cytokines comme l'IL-6, l'IL-23 et le facteur de croissance transformant du groupe  $\beta$ , *transforming growth factor- $\beta$*  (TGF- $\beta$ ).

Ces lymphocytes produisent de l'IL-17, de l'IL-21 et de l'IL-22. Ces dernières vont stimuler la sécrétion de chimiokines, notamment *chemokine ligand 1 (CXCL1)* et *chemokine ligand 8 (CXCL8)* par les cellules épithéliales des voies respiratoires. Cela entraîne le recrutement de neutrophiles au niveau des voies respiratoires et ainsi le maintien, voire l'aggravation de l'inflammation bronchique.

L'activation des cellules Th1 est permise grâce à la production d'IL-12 par les cellules dendritiques. Ces lymphocytes vont également produire des cytokines telles que l'interféron  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) et le facteur de nécrose tumorale  $\alpha$ , *tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )*. Des niveaux élevés d'IFN- $\gamma$  dans les voies respiratoires vont favoriser l'hyperréactivité des voies respiratoires par l'inhibition de l'expression de l'inhibiteur sécrétoire de la protéase leucocytaire. Le TNF- $\alpha$ , également produit par les macrophages et les mastocytes, permet la chimiotaxie des neutrophiles (27,29).

### 2.1.3. Recommandations thérapeutiques

#### 2.1.3.1. Traitements de la crise d'asthme

Selon les recommandations GINA (« Global Initiative for Asthma ») de 2023, deux options sont à considérer pour le traitement de la crise d'asthme. La première est la combinaison d'un corticostéroïde inhalé (CSI) en association avec le formotérol, agoniste adrénergique  $\beta_2$  à action prolongée, *long-acting beta-agonist (LABA)*. Il s'agit de l'option à instaurer en première intention selon les recommandations car elle réduit le risque d'exacerbation chez le patient adulte et l'adolescent.

La seconde est l'utilisation d'un agoniste  $\beta_2$  à durée d'action courte seul ou en association avec un CSI. Ces approches alternatives peuvent être instaurées si la première option n'est pas possible, ou si l'asthme d'un patient est stable avec une bonne observance et aucune exacerbation depuis un an sous son traitement actuel. L'association est recommandée pour les sujets présentant un asthme catégorisé comme étant de palier 1. Cependant, avant de prescrire un tel médicament, il est nécessaire de s'assurer que le patient est observant à son

traitement de fond contenant un CSI. Dans le cas contraire, cela exposerait le patient aux risques d'un traitement par bronchodilatateur à courte durée d'action, *short-acting beta-agonist (SABA)*, ainsi qu'à une prise trop importante de ces derniers. Les risques encourus sont la survenue d'exacerbations sévères ainsi qu'une augmentation de la mortalité. Les SABA étant le traitement alternatif à prendre en cas de crise qu'importe la palier ou stade de gravité de l'asthme, il ne faut pas sous-estimer ce risque (30).

### 2.1.3.2. Traitements de fond

#### 2.1.3.2.1. Palier 1

Les recommandations GINA 2023 pour le palier 1 concernent les patients présentant des symptômes moins de deux fois par mois et ne présentant aucun facteur de risque d'exacerbation ainsi que les patients dont l'asthme est bien contrôlé par CSI ou des antagonistes des récepteurs des leucotriènes. Le traitement préférentiel pour les adultes et les adolescents est l'association CSI-formotérol à faible dose, à prendre selon les besoins pour le soulagement des symptômes et, si nécessaire, avant l'exercice. L'alternative est la prise de CSI à faible dose lors de la prise de SABA. Cependant, il y a beaucoup moins de preuves de la sécurité et de l'efficacité de cette approche que pour la première option. Mais elle peut être une option dans les pays où l'association ICS-formotérol n'est pas disponible ou abordable financièrement (30). Les doses quotidiennes de CSI à prendre en fonction du palier de gravité du patient sont présentes dans le **Tableau 1**.

#### 2.1.3.2.2. Palier 2

Les sujets auxquels s'adressent les recommandations au palier 2 sont ceux présentant des symptômes plus de deux fois par mois mais survenant à une fréquence inférieure à 4 ou 5 jours dans la semaine. Le traitement préférentiel à ce palier-ci pour les adultes et les adolescents est la prise de la combinaison CSI-formotérol à faible dose selon les besoins pour soulager les symptômes et, si nécessaire, avant l'exercice physique. L'alternative principale est la prise

quotidienne de CSI à faible dose. A ce palier, la survenue de symptômes est peu fréquente. Ainsi, la considération la plus importante est de réduire le risque d'exacerbations graves. Il a été démontré que ce risque ainsi que la survenue de bronchoconstriction induite par l'effort (BIE) sont diminués en cas de prise régulière de CSI à faible dose. Cependant, lorsqu'ils prescrivent des CSI à prendre quotidiennement, les cliniciens doivent être conscients que l'observance est très faible (30).

#### 2.1.3.2.3. Palier 3

Le fait d'avoir des symptômes quasiment tous les jours ou des réveils nocturnes à cause de symptômes au moins une fois par semaine fait passer les patients au palier 3 de la classification. Le traitement de fond recommandé en première option pour les adultes et les adolescents est l'association CSI-formotérol à faible dose.

L'alternative thérapeutique possible est l'association CSI-bronchodilatateur  $\beta_2$  à longue durée d'action, autre que celle mentionnée précédemment. Il s'agit d'une approche à prendre en considération si la mise en place du traitement précédent n'est pas possible, ou si l'asthme du patient est stable avec une bonne observance et aucune exacerbation. L'ajout d'un LABA permet d'améliorer davantage les symptômes et la fonction pulmonaire tout en réduisant les risques d'exacerbation comparé à un traitement composé de la même dose de CSI seul (30).

#### 2.1.3.2.4. Palier 4

Les patients concernés par les recommandations du palier 4 sont ceux présentant des symptômes tous les jours ou qui ont des réveils nocturnes à cause de symptômes au moins une fois par semaine et qui ont une forte diminution de la fonction pulmonaire. Le traitement recommandé chez les adultes et les adolescents comprend l'association CSI-formotérol à dose moyenne. Elle est plus efficace pour réduire les exacerbations que l'association CSI-LABA ou des doses plus élevées de CSI seul.

Le traitement alternatif est l'association CSI-LABA à dose moyenne ou élevée, si la mise en place du traitement précédent n'est pas possible, ou si l'asthme du patient est stable, avec une bonne observance et sans exacerbation. Certains patients dont l'asthme n'est pas contrôlé ou qui présentent des exacerbations fréquentes sous un traitement composé de l'association CSI-LABA à faible dose, malgré une bonne observance et une technique d'inhalation correcte, peuvent bénéficier d'un traitement à dose moyenne, en cas d'impossibilité à instaurer le traitement recommandé en première option. Parfois, une dose plus élevée de l'association CSI-LABA peut être nécessaire (30).

#### 2.1.3.2.5. Palier 5

Au stade de gravité le plus élevé, les options à prendre en compte chez l'adulte, l'adolescent et même l'enfant sont l'orientation vers une évaluation par un expert, un phénotypage et la mise en place d'un traitement d'appoint. Cela concerne les patients de tout âge présentant des symptômes ou exacerbations persistants malgré une technique d'inhalation correcte et une bonne observance au traitement de palier 4 et pour lesquels d'autres options de traitement ont été envisagées. Ils doivent être adressés à un spécialiste ayant une expertise dans l'investigation et la prise en charge de l'asthme sévère. Les traitements d'appoint recommandés sont une dose élevée de la combinaison CSI-formotérol (ou CSI-LABA en alternative) possiblement en association avec un anti-IgE, un anti-IL5/5R, un anti-IL4R ou un anti-TSLP. De plus, un antagoniste muscarinique à longue durée d'action, *long-acting muscarinic antagonist (LAMA)*, d'appoint peut être prescrit dans un inhalateur séparé pour les patients âgés 6 ans ou plus ou dans un inhalateur combiné pour les patients âgés de 18 ans ou plus (30).

Adults and adolescents (12 years and older)			
Inhaled corticosteroid (alone or in combination with LABA)	Total daily ICS dose (mcg) – see notes above		
	Low	Medium	High
Beclometasone dipropionate (pMDI, standard particle, HFA)	200–500	>500–1000	>1000
Beclometasone dipropionate (DPI or pMDI, extrafine particle, HFA)	100–200	>200–400	>400
Budesonide (DPI, or pMDI, standard particle, HFA)	200–400	>400–800	>800
Ciclesonide (pMDI, extrafine particle, HFA)	80–160	>160–320	>320
Fluticasone furoate (DPI)		100	200
Fluticasone propionate (DPI)	100–250	>250–500	>500
Fluticasone propionate (pMDI, standard particle, HFA)	100–250	>250–500	>500
Mometasone furoate (DPI)	Depends on DPI device – see product information		
Mometasone furoate (pMDI, standard particle, HFA)	200–400		>400

Tableau 1 : doses quotidiennes de CSI selon la gravité de l'asthme chez l'adulte et l'adolescent de plus de 12 ans, GINA 2023 (30)

## 2.2. Asthme d'effort

L'asthme d'effort est défini par l'apparition de crises dyspnéiques paroxystiques sifflantes pendant ou, le plus souvent, après l'effort et concerne près de 90% des sujets asthmatiques. Cette hyperréactivité bronchique semble avoir pour cause une inflammation à éosinophiles associée à une augmentation de la réactivité des cellules musculaires lisses bronchiques. Un test de provocation bronchique direct est plus souvent effectué en premier lieu en cas de suspicion d'asthme d'effort. Les principaux symptômes sont de la toux, des sifflements intrathoraciques, une dyspnée, des expectorations. Ils ne sont pas spécifiques par rapport à la BIE (31).

## 2.3. Bronchoconstriction induite par l'effort

La bronchoconstriction induite par l'effort est définie comme un rétrécissement aigu des voies respiratoires (transitoire et réversible) qui se produit pendant ou après l'exercice et peut être observé chez les patients atteints d'asthme chronique ou non (32). Elle survient chez environ 90 % des patients asthmatiques. L'hyperréactivité bronchique serait causée dans ce cas par une infiltration neutrophilique de la membrane bronchique. En cas de recherche d'une BIE, il est préférable de réaliser un test de provocation bronchique indirect (31).

## 2.4. Mécanisme chez le sportif

### 2.4.1. Apparition et développement

Un exercice soutenu nécessitant une respiration orale accrue entraîne une déshydratation à la surface de l'épithélium des voies respiratoires. L'hyperventilation dans l'air sec et froid exacerbe ce phénomène et entraîne donc une fréquence plus élevée d'hyperréactivité bronchique. La déshydratation rend l'épithélium bronchique sujet aux blessures. Ces blessures, qui conduisent à l'inflammation de type Th17, déclenchent une fuite microvasculaire de plasma de la surface des voies respiratoires pour fournir à l'épithélium blessé des substances pour se régénérer et restaurer le liquide à la surface. Cependant, le plasma contient des substances qui vont altérer la croissance et les propriétés contractiles des cellules musculaires lisses.

Chez les athlètes d'endurance, ce processus de blessure et de réparation sera répété plusieurs fois au cours de nombreuses séances. Après plusieurs expositions aux molécules contenues dans le plasma, une modification des propriétés contractiles des muscles lisses apparaît, et ils deviennent hypersensibles, conduisant à une hyper-réactivité bronchique. A cause de cette hypersensibilité des muscles lisses des voies respiratoires, la libération de médiateurs inflammatoires provoquée par l'inhalation d'allergènes ou de substances nocives pour l'arbre bronchique déclenchera une bronchoconstriction.

Dès lors, la BIE isolée s'installera et pourra s'accompagner d'asthme chronique à un stade ultérieur. La théorie actuelle qui explique la BIE est la théorie osmolaire (33).

### 2.4.2. Théorie osmolaire

La théorie osmolaire est largement acceptée comme étant le mécanisme expliquant la survenue d'une BIE et d'un asthme à l'effort. Elle suggère qu'une ventilation accrue dans les voies respiratoires pendant les périodes d'exercice entraîne une perte d'eau des surfaces des voies respiratoires par évaporation,

déshydratant ainsi les surfaces des voies respiratoires et initiant les événements qui conduisent à la contraction du muscle lisse bronchique.

Au cours de l'hyperventilation liée à l'exercice, un changement osmolaire transitoire à la surface des voies respiratoires se produit en raison de la réduction du volume de liquide épithélial. Le stimulus hyperosmolaire causé par la perte d'eau à la surface des voies respiratoires déclenchera la libération d'IL8, ce qui entraînera la prolifération des neutrophiles ainsi que la dégranulation des mastocytes.

Par conséquent, il y a une libération médiée par les mastocytes de prostaglandines D2 (PGD2), de LTE 4, d'histamine et de tryptase. Ces molécules de signalisation sont connues pour permettre la contraction des muscles lisses des voies respiratoires et augmenter la production de mucus, la perméabilité microvasculaire et l'activation nerveuse sensorielle. Leur libération est considérée comme le principal stimulus de la bronchoconstriction et de l'œdème au niveau des voies respiratoires (33).

## 2.5. Diagnostic

### 2.5.1. Spirométrie

Pour tous les individus, y compris les athlètes, présentant des symptômes évocateurs d'un asthme, à savoir une toux, un sifflement expiratoire, une dyspnée expiratoire ou encore une oppression thoracique, des épreuves fonctionnelles respiratoires sont réalisées. Elles permettent d'évaluer le degré d'obstruction des bronches ainsi que de mettre en évidence une limitation du flux expiratoire. Il sera ainsi défini un rapport du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) sur la capacité vitale. Cette dernière correspondant au volume d'air expiré après une inspiration profonde suivie d'une expiration tout aussi profonde. Les valeurs seuils sont les suivantes :  $< 0,75 - 0,80$  chez l'adulte et  $< 0,90$  chez l'enfant. En dessous de ces valeurs on peut suspecter la présence d'un asthme. Pour être certain de poser le bon diagnostic, il faut aussi mettre en évidence une réversibilité de la limitation du flux respiratoire sous

bronchodilatateur. En effet, le VEMS est censé augmenter d'au moins 12 % et de 200 mL (millilitres) après administration d'un bronchodilatateur (30).

## 2.5.2. Tests de provocation bronchique

Chez les athlètes présentant les symptômes évoqués précédemment et dont le flux respiratoire est normal, des tests de provocation bronchiques peuvent être menés.

### 2.5.2.1. Tests directs

Les premiers consistent en l'utilisation de l'histamine et de la méthacholine. Ces agents pharmacologiques provoquent un rétrécissement des voies respiratoires en agissant directement sur leurs récepteurs respectifs sur les cellules musculaires lisses des bronches. Celles-ci se dépolarisent et se contractent à leur tour, provoquant ainsi un rétrécissement des bronches. Ils mesurent la fonction du muscle lisse des voies respiratoires. La réponse à ces tests est déterminée par le calibre des voies respiratoires. Par conséquent, ces tests sont les plus efficaces pour exclure la présence d'un asthme lorsqu'ils sont négatifs. Ils présentent ainsi une sensibilité plus élevée que les tests indirects (34).

### 2.5.2.2. Tests indirects

La deuxième catégorie comprend les stimuli physiques tels que l'exercice, l'hyperpnée à l'air sec, l'eau distillée, la solution saline hypertonique, le mannitol, et l'adénosine monophosphate. Ces stimuli vont provoquer un rétrécissement des voies aériennes en libérant une grande variété de médiateurs de la bronchoconstriction à partir des cellules inflammatoires des voies respiratoires. Ces médiateurs agissent ensuite sur des récepteurs spécifiques des cellules musculaires lisses bronchiques pour provoquer un rétrécissement des voies respiratoires. Ces tests reflètent ainsi l'état d'inflammation des voies respiratoires. Cette approche est recommandée de préférence aux tests directs. En effet, ces tests indirects reproduisent mieux les effets de l'exercice et peuvent donc être plus précis dans le diagnostic de la BIE chez les patients sans asthme. Par ailleurs, ils représentent mieux l'activité de la maladie asthmatique,

l'inflammation des voies respiratoires et les modifications qui en découlent. De plus, les tests indirects présentent l'avantage d'être spécifiques de l'identification de l'asthme mal ou insuffisamment contrôlé (34,35).

### 2.5.2.3. Limites

En premier lieu, les tests directs ne sont pas spécifiques au seul diagnostic de l'asthme. En effet, les individus en bonne santé, les patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive et les fumeurs peuvent présenter une réponse positive aux agents utilisés. Quant aux tests indirects, ils prennent du temps à être réalisés et nécessitent un équipement coûteux, souvent volumineux et adapté uniquement à une utilisation en laboratoire (34). Les athlètes peuvent également avoir une réponse positive à un de ces tests mais la réactivité des voies respiratoires peut se normaliser quelques semaines après l'arrêt de l'entraînement. Ainsi, il est préférable d'effectuer plusieurs tests pendant une période d'entraînement afin d'établir correctement le diagnostic (25).

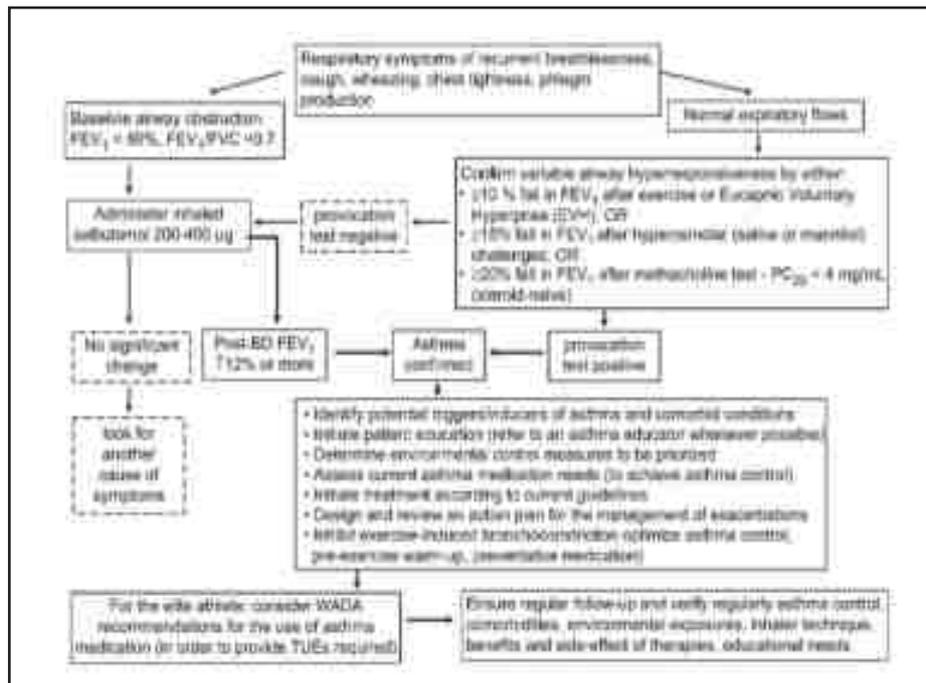


Figure 3 : Diagnostic et gestion de l'asthme chez les athlètes, Fitch K. 2008 (23)

### 3. Selon le type de sport

Le dysfonctionnement des voies aériennes inférieures touche environ un athlète sur cinq dans un large éventail de 70 disciplines sportives. Les taux de prévalence les plus élevés sont observés chez les athlètes d'élite pratiquant des sports d'endurance, aquatiques et d'hiver. C'est ce que révèle une méta analyse réalisée par un groupe de travail du CIO regroupant 66 études réalisées entre le 1<sup>er</sup> janvier 1990 et le 1<sup>er</sup> juin 2020. Les sujets inclus étaient des athlètes masculins et féminins présentant un asthme et/ou qui ont subi un dépistage du dysfonctionnement des voies respiratoires inférieures par le biais d'une déclaration du patient ou d'un test objectif. Ainsi un tel dysfonctionnement a été recensé pour 25,1% des athlètes d'endurance contre 18,7% des athlètes de force. De plus, 39,9% des athlètes pratiquant une discipline aquatique présentaient ce trouble par rapport aux 20,7% d'athlètes pratiquant une discipline non aquatique. Enfin, la présence de cette anomalie a été détectée pour 29,5% des athlètes de sports d'hiver par rapport aux 19,6% des athlètes de sports d'été (36). Ces résultats, bien que non significatifs, viennent confirmer les résultats de deux études réalisées en 2006 et entre 2003 et 2004.

La première a été réalisée sous forme de questionnaire auprès de 379 sportifs d'élite danois. Ce dernier portait sur leur sport, les symptômes ainsi que l'utilisation de médicaments contre l'asthme. La proportion d'athlètes d'endurance présentant un asthme actuel était de 24% contre 13% pour les athlètes de force, avec des résultats statistiquement significatifs (37).

La seconde étude était basée sur des questions présentes dans le questionnaire de l'étude épidémiologique européenne sur la prévalence et les facteurs de risque de l'asthme, *European Community Respiratory Health Survey I (ECRHS)* destiné à 424 athlètes de niveau élite de la *Queensland Academy of Sport (QAS)*. Ce dernier contenait des questions sur l'asthme, l'utilisation des médicaments, les symptômes des voies respiratoires, le tabagisme, les antécédents familiaux d'asthme ou encore les contacts avec les services de santé. Les résultats, statistiquement significatifs, ont montré que 22% des athlètes d'endurance

souffraient d'asthme contre 7% des athlètes pratiquant un sport d'équipe et 5% des athlètes de force (38).

## 4. Asthme chez le sportif

### 4.1. Phénotype de l'asthme chez le sportif

Les différentes agressions de l'épithélium des voies bronchiques, les lésions oxydatives dues à l'hyperventilation, associées à l'air inhalé fortement concentré en dérivés chlorés (ou pollué, froid et sec) vont déclencher un mécanisme de défense de l'organisme. Ce mécanisme de défense implique une réponse immunitaire de type Th2, et surtout une réponse immunitaire de type Th1-Th17, représentée par l'augmentation des taux de neutrophiles. Ces agressions répétées entraînent des hyperréactivités bronchiques, et des asthmes chroniques mixte impliquant donc les voies Th2 et Th1-Th17 chez les sportifs de haut niveau. Deux phénotypes d'asthme sont rapportés chez les athlètes d'élite. L'asthme « classique » débute dans l'enfance ou plus tard et implique des hyperréactivités bronchiques d'origine allergique chez des sportifs habituellement atopiques. L'asthme « tardif » débute après l'adolescence, au cours de la carrière de l'athlète, et est dû à une hypersensibilisation des voies respiratoires causée par des entraînements répétés à haute intensité (33).

### 4.2. Traitements

#### 4.2.1. Résultats d'études

Les études sur le traitement de l'asthme chez les sportifs permettent de dégager des tendances sur les différences d'utilisation des traitements possibles entre les sportifs et la population générale. Ainsi, en cas de différence notable, il conviendrait de se demander pourquoi les pratiques divergent entre les deux populations.

La première étude est une enquête transversale faisant partie d'une étude prospective de 5 ans sur la prévalence, l'incidence et la rémission des symptômes des voies respiratoires et de l'asthme chez les athlètes d'endurance d'élite suédois. Le questionnaire était une version abrégée de l'*ECRHS II* ainsi qu'une question supplémentaire sur l'entraînement physique. Les sujets dont l'asthme a été diagnostiqué par un médecin ont également été invités à remplir le test de contrôle de l'asthme, l'*Asthma Test Control, ACT*. Il est composé de cinq questions portant sur les limitations d'activité, l'essoufflement, les réveils dus à l'asthme, l'utilisation de médicaments de secours et le contrôle général de l'asthme. Ces questionnaires ont été envoyés à 711 athlètes d'endurance ainsi qu'à 1026 personnes constituant le groupe de référence de patients asthmatiques. Concernant les athlètes, 66% ont répondu, dont 20 % ont déclaré présenter un asthme diagnostiqué par un médecin. De plus, 77 % d'entre eux souffraient d'asthme actuel, c'est-à-dire qu'ils avaient pris des médicaments contre l'asthme au cours des 12 mois précédents ; 39 % avaient recours à une association SABA/LABA, 31 % à un CSI seul et 31 % à une association CSI + LABA en tant que traitement quotidien. L'utilisation quotidienne de médicaments contre l'asthme ne différait pas significativement des résultats obtenus dans la population de référence de patients asthmatiques n'ayant jamais fumé. Néanmoins, cette étude a montré que les athlètes d'endurance suédois de niveau élite utilisant des agonistes adrénergiques  $\beta_2$  plusieurs fois par semaine peuvent avoir un asthme non contrôlé et nécessitent une attention particulière afin de minimiser le risque de limitations respiratoires (39).

Une autre étude à mentionner est celle menée sur un groupe d'athlètes finlandais. Une enquête transversale par questionnaire a été menée de mai à octobre 2002. Il leur a été demandé de remplir un questionnaire avec des questions concernant notamment l'asthme, les symptômes bronchiques induits par l'exercice, l'utilisation de médicaments contre l'asthme et les allergies ou encore le tabagisme. Ce questionnaire a été rempli par 446 athlètes. Le groupe de référence était composé de personnes âgées de 18 à 29 ans, soit un total de 1894 personnes issues de l'échantillon de l'enquête nationale finlandaise sur la santé « *Health 2000* », coordonnée par l'Institut national de santé publique. La taille finale de l'échantillon de personnes ayant participé à l'étude était de 1504. Un asthme

diagnostiqué par un médecin a été signalé par 13,9% des athlètes. L'utilisation des agonistes adrénergiques  $\beta_2$  inhalés a été rapporté pour 53% d'entre eux, respectivement 19% et 45% pour les agonistes à longue et courte durée d'action. Enfin, 45% des athlètes présentant un asthme avaient recours à la prise de CSI. Cette étude ne donne pas d'information sur la prise en association d'un traitement avec un autre, ce qui représente donc un frein dans l'analyse des données. Cependant, elle a permis de conclure en l'absence de surutilisation des agonistes adrénergiques  $\beta_2$  inhalés (40).

Une autre étude est venue corroborer ces conclusions. Il s'agit de l'étude dont le groupe cible était les athlètes de niveau élites de la *QSA* menée entre juillet 2003 et août 2004. Quatre cent vingt-quatre athlètes dont l'âge était compris entre 18 et 29 ans de cette académie ont répondu aux questions issues de *l'ECRHS*. Le groupe contrôle était constitué du sous ensemble de personnes dont l'âge était compris entre 18 et 29 ans, issues d'un échantillon de personnes sélectionnées au hasard pour répondre à l'enquête sur la santé dans le Queensland réalisée en l'an 2000. Douze pourcents des athlètes ont déclaré présenter un asthme actuel. Concernant la prise médicamenteuse, 44% ont déclaré prendre comme traitement un CSI, 25% un agoniste adrénergique  $\beta_2$  de longue durée d'action, et 54% un agoniste adrénergique  $\beta_2$  de courte durée d'action. Comme la précédente, cette étude ne mentionne pas de prise en association ce qui représente une limite majeure à l'analyse des données. L'utilisation des agonistes adrénergiques  $\beta_2$  à courte durée d'action est similaire chez les athlètes que dans la population générale présentant un asthme (56%), ce qui indique que les athlètes n'ont pas recours de manière excessive à ces médicaments (38).

Ainsi aucune des études présentées n'a permis de mettre en évidence une utilisation différente des agonistes adrénergiques  $\beta_2$  à courte durée d'action entre une population de sportifs de haut niveau et une population générale. Cela peut paraître surprenant car les agonistes adrénergiques  $\beta_2$  à courte durée d'action sont connus pour présenter des effets pouvant améliorer la performance sportive.

#### 4.2.2. Surutilisation des agonistes adrénergiques $\beta_2$ à courte durée d'action

Les CSI permettent un meilleur contrôle de l'asthme et entraînent une utilisation moins fréquente des SABA. Cependant, il a été démontré que les CSI ont une efficacité limitée dans le phénotype mixte d'asthme Th2 et Th1-Th17, qui est le phénotype d'asthme tardif et le plus courant chez les athlètes d'élite. En effet, les CSI inhibent l'apoptose des neutrophiles et, dans certains cas, contribuent à leur activation. Cela suggère que le traitement aux corticostéroïdes lui-même est susceptible de jouer un rôle dans le développement de la neutrophilie. De plus, la neutrophilie pulmonaire est associée à une diminution de la fonction pulmonaire, une plus grande rétention d'air, des parois des voies aériennes plus épaisses et une plus grande expression des métalloprotéinases matricielles que chez les personnes souffrant d'asthme non neutrophilique (41). Ce manque d'efficacité peut expliquer leur plus grande utilisation des agonistes adrénergiques  $\beta_2$ , qui restent efficaces quel que soit le phénotype de l'asthme. La fréquence élevée d'administration de ces médicaments peut s'expliquer par l'effet de tolérance (33).

## 5. Bénéfices de la pratique sportive dans la gestion de l'asthme

### 5.1. Sur les paramètres cliniques

Dix essais contrôlés randomisés ont rapporté les avantages de l'entraînement aérobique en utilisant différents critères de jugement chez les patients adultes souffrant d'asthme, tels que l'inflammation des voies respiratoires, l'exacerbation de la maladie, le contrôle clinique, l'utilisation des soins de santé, les symptômes psychosociaux et la qualité de vie liée à l'asthme (42).

Dans le plus grand et le plus récent d'entre eux, 44 sujets souffrant d'asthme léger ou modéré ont effectué un exercice aérobique au moins trois fois par semaine pendant 30 minutes ou plus. Le groupe contrôle était constitué de 45

sujets présentant également un asthme léger ou modéré. Ces deux groupes étaient similaires en ce qui concerne la quantité d'exercices physiques pratiqués régulièrement, le niveau moyen de contrôle de l'asthme, les symptômes liés à l'asthme et l'utilisation de médicaments contre l'asthme. Cet exercice était complété par des entraînements musculaires ainsi que des étirements. L'amélioration du contrôle de l'asthme était mesurée par le questionnaire ACT et par la réduction de l'essoufflement. L'effet de l'exercice sur l'amélioration du contrôle de l'asthme était de 23% entre le groupe interventionnel et le groupe contrôle, un intervalle de confiance à 95 %, IC95, de 0,027-0,438 ( $p=0,0320$ ) . De plus, l'intervention a également permis de réduire l'essoufflement de 30,1% avec un IC 95 de 0,109-0,492 ( $p=0,003$ ) (43).

*Eichenbger et al.* ont réalisé une revue systématique et une méta-analyse pour déterminer l'effet de l'entraînement à l'exercice sur la qualité de vie, l'hyperréactivité bronchique la BIE, la fonction pulmonaire et la capacité d'exercice, ainsi que sur les facteurs influençant l'évolution de la qualité de vie et la capacité d'exercice chez les sujets asthmatiques après une période d'exercice. Cette dernière est définie comme un entraînement ayant lieu sur au moins sept jours, avec au moins deux séances par semaine, et comptant au minimum cinq sessions d'entraînement au total. La méta analyse regroupe 17 essais randomisés contrôlés et inclue 599 enfants et adultes asthmatiques. Elle a rapporté que l'entraînement physique entraînait une amélioration significative du nombre de jours sans symptômes d'asthme égale à 8,90 jours sans symptômes, avec un IC95 de 8,18–9,61 e( $p<0,001$ ) (44).

Ces résultats sont prometteurs bien qu'ils ne concernent que des groupes relativement restreints de patients participant à des séances de d'activités physiques selon un protocole bien établi. De plus, ces essais ont souvent lieu dans des centres bien dotés en ressources matérielles et humaines ou dirigés par des physiothérapeutes. Cela rend ainsi difficile l'extrapolation des résultats ainsi que le contrôle de l'activité physique dans des contextes de la vie de tous les jours. La variabilité des protocoles d'exercices entre les études, y compris les divers types de méthodes d'exercices terrestres, comme la marche, la course, le jogging, le vélo, la musculation ou une combinaison de ceux-ci à basse et haute

altitude, pour une durée variable entre 3 et 24 semaines, reflète le manque de connaissances sur le type d'exercices optimal et l'absence de lignes directrices pertinentes. Par ailleurs, la pratique d'une activité physique reflète des modèles comportementaux complexes qui peuvent ne pas être facilement réformés par des interventions à court terme ou singulières. Afin de montrer aux patients présentant un asthme l'importance d'une activité physique, il y a une nécessité d'intervenir via une approche interdisciplinaire durable, réunissant la médecine respiratoire, des spécialistes de la rééducation respiratoire, des sciences sociales et des sciences du comportement (42).

## 5.2. Sur la prise du traitement

La revue systématique réalisée par *Eichenbger et al.* a également permis de montrer que la pratique d'une activité physique permettait de réduire la prise de médicaments antiasthmatiques. En effet, la majorité des études qui se sont intéressées à l'impact de l'activité physique sur la prise du traitement ont fait état d'une réduction de la prise de médicaments. Deux études n'ont signalé aucun changement et 58 études n'ont pas analysé les changements dans l'utilisation des médicaments (44). En guise d'exemple, nous utiliserons les résultats de l'étude ayant fourni les résultats les plus significatifs. Dans cette étude, 42 sujets âgés de 8 à 16 ans ont été évalués à deux reprises : avant et après un entraînement aérobique supervisé. Vingt-six sujets faisaient partie du groupe pratiquant l'entraînement et 16 étaient inclus dans le groupe contrôle. Tous prenaient un corticostéroïde inhalé, à savoir de la bécloметasone, pour un dosage compris entre 500-1500 µg/jour, et 33 avaient des antécédents de traitements fréquents corticostéroïdes oraux.

Le programme d'entraînement aérobique consistait en des séances de vélo ergomètre en salle de sport pendant 2 mois. Les séances ont eu lieu trois fois par semaine, pour un total de 24. Des bronchodilatateurs β<sub>2</sub> adrénergiques inhalés ont été administrés 10 minutes avant l'entraînement. La fréquence cardiaque cible pendant les séances d'entraînement était individualisée. Elle correspondait initialement au seuil anaérobique et était augmentée toutes les deux semaines

jusqu'à une intensité que le sujet était capable de supporter pendant 30 minutes. Une séance type comprenait 10-15 minutes d'exercices d'étirements et d'échauffements, 30 minutes d'activité aérobie continue sur le vélo ergomètre, et une période de 5 minutes de récupération active.

L'étude s'est intéressée à la proportion de sujets ayant une réponse positive à l'entraînement, à savoir avoir une valeur de VO<sub>2</sub>max (consommation maximale d'oxygène) et/ou du seuil anaérobie post entraînement moins la valeur pré-entraînement divisées par la valeur pré-entraînement le tout multiplié par 100 de plus de 10% et 100 ml. Cela a permis de distinguer parmi les sujets ayant effectué l'entraînement des sujets répondeurs et des sujets non répondeurs. Une réduction significative de la dose moyenne de corticostéroïdes inhalés a été observée dans le groupe des "répondeurs", de 1125 à 575 µg/jour,  $p < 0,05$  comme le montre la **Figure 4**.

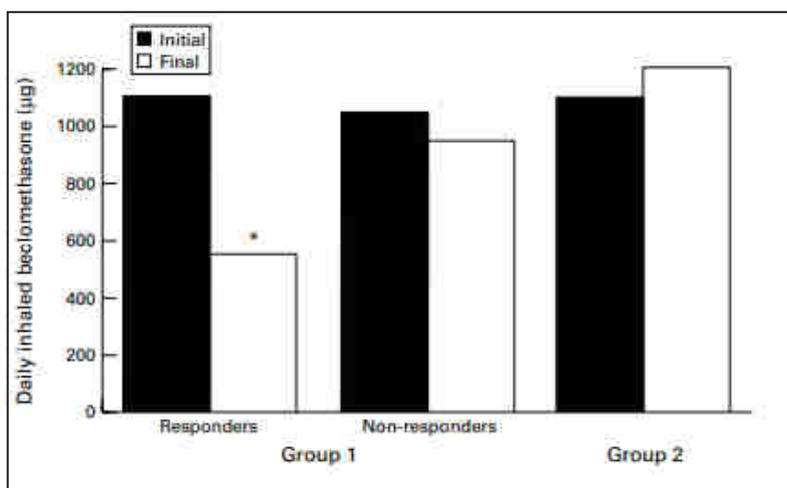


Figure 4 : Valeurs moyennes de la béclométhasone inhalée quotidienne lors des évaluations initiales et finales, Neder JA. et al. 1999 (45)

Groupe 1 = enfants entraînés avec (répondeurs) et sans (non-répondeurs) amélioration aérobie après l'entraînement ; groupe 2 = enfants non entraînés

Néanmoins, le degré de la réponse à l'entraînement et l'effet positif sur la prise en charge clinique ont été fortement influencés par le niveau de forme physique lors de l'évaluation initiale. Les effets bénéfiques du protocole d'entraînement n'ont été démontrés que chez les sujets les moins en forme. Les résultats de

l'étude suggèrent que la thérapie par l'exercice pour les enfants les moins entraînés peut jouer un rôle, au moins à court terme, dans la réduction de la médication minimale nécessaire pour le contrôle de l'asthme modéré à sévère ; ceci malgré l'absence de résultats statistiquement significatifs sur la réduction de la prise de traitement chez les sujets non répondeurs (45).

Le choix de présenter comme exemple une étude effectuée sur des sujets jeunes permet de montrer que cibler une pathologie comme l'asthme le plus tôt possible permet de pouvoir pleinement profiter de ses capacités physiques dans le futur. Dans un premier temps, nous pouvons dire que pour les futurs athlètes professionnels, cela leur permettrait de pouvoir concourir face aux athlètes n'ayant pas de problème respiratoire. En effet, ils seraient d'une part en meilleure possession de leurs capacités, et d'autre part, ils n'auraient pas à se soucier de la prise de médicament pouvant leur causer des suspicions de dopage. De plus, on pourrait déduire de ces résultats que la réduction du besoin de médicaments pourrait en soi avoir un effet positif sur la qualité de vie. Néanmoins, les athlètes de haut niveau sont rarement des enfants avec une mauvaise forme physique. Nous pouvons donc nous questionner sur l'applicabilité de ces résultats aux athlètes. De plus, beaucoup d'athlètes peuvent développer une forme d'asthme tardive induite par l'activité physique.

### 5.3. Mécanisme

L'activité physique réduit l'inflammation des voies respiratoires. Pendant l'exercice, l'IL-6 est produite par les fibres musculaires par une voie indépendante du TNF. L'IL-6 est considérée comme étant à la fois une cytokine pro- et anti-inflammatoire. Lors de l'exercice, elle stimule l'apparition dans la circulation d'autres cytokines anti-inflammatoires telles que l'IL-1Ra et l'IL-10 et inhibe la production de TNF- $\alpha$ . Elle a donc un rôle anti-inflammatoire. De plus, l'IL-6 produite par les muscles augmente de plus de 100 fois pendant l'exercice. Il convient de préciser qu'en cas d'infection, le TNF- $\alpha$  et l'IL-1, cytokines pro-inflammatoires, stimulent la production d'IL-6. Le fait que ces dernières n'augmentent généralement pas avec l'exercice indique que la cascade

de cytokines induite par l'exercice diffère nettement de la cascade de cytokines induite par les infections. Ainsi, la réponse cytokinique à l'exercice diffère de celle provoquée par les infections (46,47).

De plus, l'augmentation de l'activité physique est également associée à une inflammation systémique plus faible. En effet l'étude de *Cordova-Rivera et al.* a montré que pour chaque augmentation de 1000 pas par jour, le taux de la protéine C réactive à haute sensibilité était réduite de 17% chez les patients souffrant d'asthme sévère (48).

L'activité physique peut également exercer des effets anti-inflammatoires par des voies métaboliques telles qu'une production accrue de butyrate, un acide gras circulant à chaîne courte présent chez les personnes ayant une capacité cardiorespiratoire élevée. Il a été démontré que cette classe d'acide gras favorise l'hématopoïèse des cellules dendritiques et nuisent à la production des cellules effectrices Th2. Cela inhibe ainsi l'inflammation allergique selon des tests effectués sur des modèles animaux. De plus, ces acides diminuent les réponses des lymphocytes T effecteurs allergiques, favorisent la formation de cellules T régulatrices et réduisent l'activation de NFκB, protéine régulatrice de plusieurs gènes codant des protéines de l'inflammation, dans les macrophages (42).

## **IV. Salbutamol**

### **1. Mécanisme d'action**

Le salbutamol est un agoniste adrénergique β<sub>2</sub> sélectif à durée d'action courte (de 4 à 6h) qui présente des effets bronchodilatateurs. Il est disponible sous forme d'aérosol-doseur, par voie orale, en injection sous-cutanée dans les crises d'asthme. Son action débute par la stimulation des récepteurs β<sub>2</sub> au niveau des muscles lisses des voies respiratoires. Cela va ensuite activer la voie de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc). Cela va résulter en une augmentation de la protéine kinase A (PKA) dépendante de l'AMP. La PKA va

inhiber la phosphorylation des chaînes légères de myosine et abaisser la concentration de calcium intracellulaire. Il en résulte une relaxation des muscles lisses bronchiques, entraînant ainsi une bronchodilatation (49). (**Figure 5**). Concernant les posologies recommandées chez les patients à partir de 15 ans quel que soit le poids, la posologie standard du traitement de l'asthme d'effort et préventif de ce dernier est de 100 à 200 µg à administrer 15 à 30 minutes avant l'effort. La posologie maximale recommandée est de 800 µg par jour. Pour le traitement de la crise et de l'exacerbation de l'asthme, la posologie standard est de 100 à 200 µg à administrer aussi rapidement que possible. La posologie maximale recommandée est de 1500 µg par jour (50).

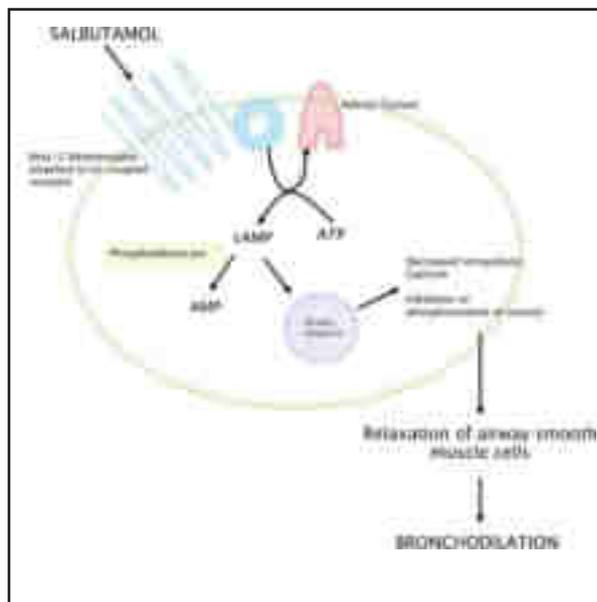


Figure 5 : Mécanisme d'action du salbutamol, (51)

## 2. Pharmacocinétique

### 2.1. Généralités

La pharmacocinétique du salbutamol dépend de nombreuses variables. Les formulations et le mécanisme d'administration ont un impact sur la quantité de médicament qui atteint les voies respiratoires, l'absorption et, par conséquent, l'efficacité et le profil des effets secondaires.

Après inhalation, les niveaux systémiques de salbutamol sont indétectables, car il agit d'abord sur le muscle lisse bronchique. Après 2 à 3 heures, de faibles concentrations plasmatiques sont observées en raison de la déglutition du médicament inhalé.

L'administration orale est rapidement et bien absorbée, avec un pic de concentration plasmatique de salbutamol observé après 2 heures. Cependant, le médicament subit l'effet de premier passage, lié à un métabolisme hépatique et présystémique élevé dans la muqueuse intestinale. Cela réduit la biodisponibilité à 50 % seulement.

Il convient de préciser que la majorité des données sur les concentrations sanguines et urinaires de salbutamol proviennent d'études menées auprès de participants sains non asthmatiques n'ayant jamais pris de SABA. L'étude menée par *Elers et al.*, que nous allons développer au point suivant a été la première à examiner les valeurs sanguines et concentrations urinaires de doses thérapeutiques et suprathérapeutiques de salbutamol chez des athlètes d'élite souffrant d'asthme et ayant utilisé régulièrement des agonistes adrénergiques  $\beta_2$  (49).

## 2.2. Etude de Elers et al. (2012)

### 2.2.1. Descriptif

L'étude a été réalisée de façon croisée en ouvert. Tous les sujets se sont rendus deux fois à la clinique de recherche respiratoire avec un intervalle d'au moins 14 jours. Cette durée correspondait à la période d'élimination, au cours de laquelle il était demandé à tous les sujets d'arrêter de prendre des médicaments y compris les agonistes adrénergiques  $\beta_2$ . Dix hommes sains non asthmatiques âgés de 21 à 36 ans et 8 athlètes d'élite masculins asthmatiques âgés de 18 à 30 ans ont participé à l'étude (52).

### 2.2.2. Méthode

Lors de la première visite, tous les sujets ont inhalé un total de 0,8 mg (milligramme) de salbutamol sous forme de 4 bouffées de 0,2 mg de salbutamol. La méthode d'inhalation a été correctement effectuée par tous les sujets, étroitement surveillés pendant la procédure. Lors de la seconde visite, tous les sujets ont reçu un total de 8 mg de salbutamol oral sous forme de 2 comprimés de 4 mg en une fois. Des échantillons d'urine ont été recueillis chez tous les sujets au début de l'étude, t=0, 4, 8 et 12 heures (52).

### 2.2.3. Résultats

Les concentrations moyennes après l'administration de salbutamol par inhalation et de salbutamol par voie orale étaient respectivement de 401,6 et 2108,1 ng (nanogrammes)/mL chez les sujets sains et 334,9 et 2975,2 ng/mL chez les athlètes d'élite souffrant d'asthme (**Figure 6** et **Figure 7**). Il n'y avait pas de différence statistique significative entre les groupes. Ainsi, il a été conclu que la pharmacocinétique du salbutamol inhalé ne différait pas de la pharmacocinétique du médicament pris par voie orale entre les sujets non-asthmatiques n'ayant jamais pris d'agoniste adrénergiques  $\beta_2$  et les athlètes asthmatiques. Néanmoins, le faible nombre de sujets dans chaque groupe constitue une limite importante à l'étude. Par ailleurs, le même étude aurait dû être faite plusieurs fois afin de s'assurer de la répétabilité des résultats (52).

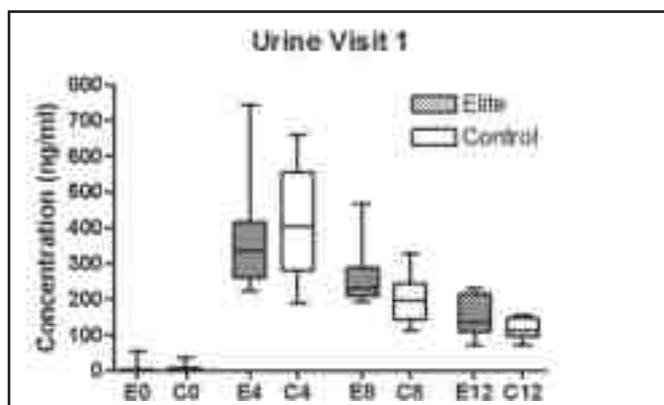


Figure 6 : Concentrations urinaires de salbutamol après inhalation lors de la première visite, Elers J. et al. 2012 (52)

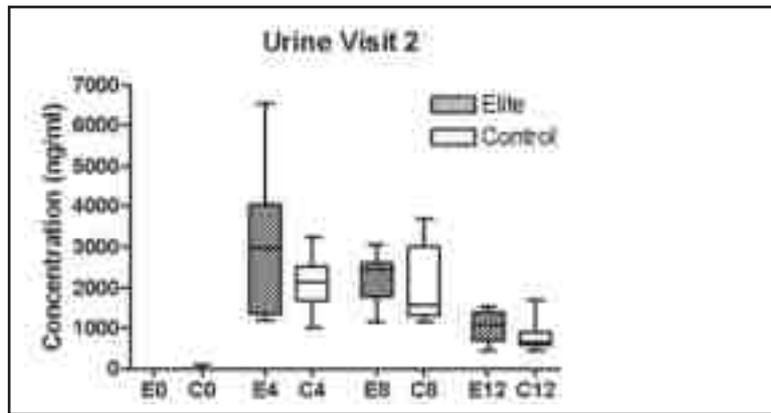


Figure 7 : Concentrations urinaires de salbutamol après inhalation lors de la seconde visite, Elers J. et al. 2012 (52)

### 3. Tolérance

Les effets bronchodilatateurs et bronchoprotecteurs des agonistes adrénergiques  $\beta_2$  diminuent après quelques jours d'utilisation régulière. Par conséquent, les athlètes qui ont régulièrement recours à ces derniers auront une protection réduite contre la bronchoconstriction causée par l'effort, même en cas de prise avant l'exercice. Par ailleurs, la réponse au traitement de secours pris pour soulager les symptômes induits par l'exercice sera également diminuée. Cette tolérance peut s'expliquer par une diminution du nombre de récepteurs à la surface des cellules cibles correspondant à une internalisation de ces derniers. Bien que cette tolérance ne soit généralement que partielle, elle peut présenter un dilemme de gestion pour les athlètes. En effet, ils ne devraient utiliser les agonistes adrénergiques  $\beta_2$  que rarement, mais cela peut ne pas être approprié pour ceux qui s'entraînent tous les jours (23).

Il existe une tolérance à l'effet bronchoprotecteur du salbutamol selon les résultats d'une étude réalisée sous forme d'essai croisé, en double aveugle, avec ordre aléatoire, comparant quatre périodes de traitement d'une semaine, chacune séparée par une période d'élimination d'une semaine. Les traitements étudiés étaient l'administration quotidienne de 200  $\mu\text{g}$  (microgrammes), 400  $\mu\text{g}$  ou 800  $\mu\text{g}$  par jour de salbutamol. Cette tolérance a été mise en évidence par la réalisation de test de provocation bronchique direct à la métacholine après

chaque semaine de traitement pour tous les patients. Ces derniers étaient des patients atopiques souffrant d'un asthme léger et stable, sans aucun médicament contre l'asthme (53).

De plus, il n'existe pas de moyen connu pour prévenir la tolérance autrement que d'éviter l'utilisation fréquente de ces médicaments. Ce phénomène n'est pas prévenu par un traitement aux corticostéroïdes inhalés ni surmonté par l'utilisation d'une dose plus élevée d'un agoniste adrénergique  $\beta_2$ . Toutefois, un traitement anti-inflammatoire adéquat peut contribuer à réduire la gravité de la BIE. Par conséquent, la nécessité d'un traitement supplémentaire sera moins importante (23).

Le salbutamol peut avoir également un effet pro-inflammatoire lorsqu'il est administré régulièrement, ce qui peut expliquer le risque plus élevé d'exacerbations qui a été rapporté. De plus les agonistes adrénergiques  $\beta_2$  augmentent le nombre de médiateurs inflammatoires, ce qui conduit à une obstruction des voies respiratoires et à une hyperréactivité (49).

Ainsi les athlètes souffrant d'asthme sont dans l'obligation de prendre en compte plusieurs éléments. En premier lieu, la prévention du risque de décès pendant l'exercice est primordiale. Cependant, il faut être conscient de la forte probabilité de développer une tolérance en cas de recours régulier aux agonistes adrénergiques  $\beta_2$ . Puis, il y a l'obligation de se conformer aux règlements de l'AMA sur la prise de tels médicaments (23,54).

## 4. Encadrement de la prise de salbutamol

### 4.1. Effet anabolisant

#### 4.1.1. Mécanisme

Les agonistes adrénergiques  $\beta_2$  exercent leur action anabolisante par le biais d'une interaction avec les adrénoccepteurs situés dans le muscle squelettique afin d'augmenter la synthèse des protéines et diminuer la protéolyse. Lors de la

liaison de l'agoniste à son récepteur, diverses voies de signalisation intracellulaires sont activées comme la voie de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) et de la protéine kinase A (PKA). Cette dernière agit sur possède plusieurs cibles en aval qui régulent le métabolisme ainsi que l'expression de gènes dans les fibres musculaires squelettiques.

Ainsi, la PKA peut phosphoryler et activer la protéine de liaison à l'AMPc (*CREB*, « *C-AMP Response Element-binding protein* »). Cette dernière s'exprime dans les cellules musculaires à différents stades de différenciation. De plus, l'activité de la PKA réduit l'activité protéolytique de l'ubiquitine ainsi que de la calpaïne.

Il a également été démontré que les agonistes adrénergiques  $\beta_2$  peuvent activer la voie PI3K-Akt-mTORC1 (*Phosphoinositide 3-Kinase - mammalian target of rapamycin - protein kinase B*), ce qui conduit à la synthèse des protéines ainsi qu'à l'inhibition des facteurs de transcription FOXO. Cette inhibition entraîne une diminution de l'activité protéolytique.

L'effet hypertrophique du salbutamol sur les muscles s'explique également par le fait qu'il induit une augmentation de la concentration d'insuline dans le sang. En effet ce peptide est une molécule dotée d'un fort pouvoir anabolisant (55).

#### 4.1.1.2. Voie orale

Les réglementations actuelles que nous aborderons par la suite interdisent la prise de salbutamol par voie orale. Cela peut poser question étant donné les résultats de l'étude de *Elers et al.* montrant que la pharmacocinétique du médicament était identique par voie orale ou inhalée. Les études réalisées par *van Baak et al.* en 2000 (56) et *Collomp et al.* en 2000 (57) ont démontré que la prise de salbutamol a augmenté les performances et a affecté le métabolisme de certaines hormones anabolisantes durant un effort cycliste submaximal jusqu'à l'épuisement.

Concernant l'étude menée par *van Baak et al.* les effets de l'administration orale du salbutamol sur l'endurance ont été étudiés chez 16 hommes non asthmatiques dans le cadre d'une étude croisée randomisée en double aveugle. Tous les sujets,

d'un âge moyen de 23,3 ans pratiquaient un sport au moins deux fois par semaine (athlétisme, entraînement physique, hockey, football ou cyclisme). Deux essais ont été réalisés à environ une semaine d'intervalle. Chaque sujet a pris soit une dose orale unique de 4 mg de salbutamol, soit un placebo. Une dose orale de 4 mg de salbutamol se situe dans la fourchette thérapeutique normale pour le traitement de l'asthme. Tous les tests ont été effectués entre 1½ et 4 heures après la prise de salbutamol, période au cours de laquelle les concentrations plasmatiques sont maximales. Concernant le test d'endurance, les sujets ont pédalé jusqu'à l'épuisement sur un vélo ergomètre à une charge de travail représentant 70 % de leur capacité de travail maximale, *maximal work capacity*, ( $W_{max}$ ), définie au début de l'étude. Cette dernière représente le travail qui permet d'obtenir pendant quelques minutes la plus grande consommation d'oxygène possible pour un individu. Après un échauffement de 5 minutes à 50 % de leur  $W_{max}$ , la charge de travail a été augmentée à 70 % de la  $W_{max}$  et ils ont continué à pédaler jusqu'à l'épuisement, c'est-à-dire jusqu'à ce qu'ils ne soient plus capables de maintenir la vitesse de pédalage au-dessus d'une certaine cadence définie en amont par les investigateurs.

Une augmentation moyenne des performances d'endurance de 19 % a été observée chez les sujets ayant pris du salbutamol mais cette dernière n'était pas statistiquement significative. Cependant, les effets secondaires indésirables du salbutamol chez un nombre limité de sujets peuvent avoir biaisé ce résultat. Si l'on exclut ces derniers, l'augmentation de la performance d'endurance après le salbutamol est statistiquement significative. Le temps d'endurance moyen est passé de  $3004 \pm 1029$  secondes après la prise du placebo à  $3743 \pm 1300$  secondes après la prise du salbutamol. Cette augmentation de  $729 \pm 1007$  secondes, soit  $29 \pm 45$  % était statistiquement significative ( $p < 0,05$ ). Les auteurs ont donc conclu que dans les conditions de l'étude, le salbutamol pris par voie orale à une dose thérapeutique semble avoir un effet ergogénique chez les personnes non asthmatiques qui ne présentent pas d'effets secondaires indésirables (56). Néanmoins, il aurait été intéressant pour cette étude d'inclure des sujets asthmatiques afin de voir si cet effet n'aurait pas été diminué à cause de la présence de la pathologie.

Concernant l'étude de *Collomp et al.*, les effets de la prise orale de salbutamol à une dose thérapeutique de 6 mg sur la performance d'endurance et le métabolisme chez des sujets en bonne santé ont été étudiés. Neuf sujets masculins non-asthmatiques d'un âge moyen de 24½ ans, modérément entraînés, ont participé à cette étude. Tous les sujets étaient physiquement actifs et s'entraînaient quatre ou cinq fois par semaine dans divers sports, tels que l'athlétisme, le cyclisme, ou encore le rugby depuis au moins 3 ans. Les essais ont été menés dans un ordre aléatoire, selon une procédure en double aveugle, avec un intervalle de temps entre chacun d'entre eux compris entre 3 et 4 semaines. Chaque sujet a reçu une dose de placebo de salbutamol 6 mg par voie orale, qui représente une prise thérapeutique. Ils ont attendu entre 1½ et 2 ½ heures après la prise de salbutamol avant de commencer l'exercice, afin d'atteindre une concentration sanguine de salbutamol suffisante. Le test d'endurance a consisté à pédaler jusqu'à épuisement sur un vélo ergomètre à une intensité comprise entre 80 et 85% de leur V02max, définie en début d'étude. L'épuisement a été déterminé par les investigateurs lorsque la fréquence de pédalage ne pouvait plus être maintenue à un taux de 90 % de la vitesse réglée par le sujet. Des échantillons de sang ont été prélevés avant le début de l'exercice, puis toutes les 5 minutes lors des 15 premières minutes et enfin lors de l'arrêt de l'exercice.

Les résultats ont montré que la prise de salbutamol a entraîné une amélioration significative des performances par rapport au placebo, exprimée en temps de pédalage,  $34,1 \pm 5,9$  pour le salbutamol, contre  $27,8 \pm 3,9$  minutes pour le placebo ( $p < 0,05$ ). Le pourcentage de variation, faisant ici référence à l'augmentation des performances lors d'un exercice submaximal après la prise de salbutamol par rapport au placebo, a été également étudié. Ce pourcentage s'est révélé être de  $19 \% \pm 3 \%$  après la prise de salbutamol par rapport au placebo. Cela signifie que les participants ont pu faire du vélo plus longtemps et avec de meilleures performances après avoir pris du salbutamol. L'augmentation du pourcentage de variation s'est également révélée plus importante chez les cyclistes (20 à 27 %) et chez les coureurs de longue distance (56 %). De plus, après la prise de salbutamol, les taux de peptide C au repos, de lactates, d'acide gras libres ainsi que la glycémie étaient plus élevés, tandis que les concentrations

de lactate et d'acides gras libres à l'effort étaient plus importantes pendant et à la fin de la période d'exercice ( $p < 0,05$ ) (57).

Afin de comprendre ces évolutions, il est important de savoir que le peptide C est un sous-produit de la production d'insuline. Or, il a été démontré que le salbutamol augmente la sécrétion d'insuline, comme mentionné précédemment. Par conséquent, il est possible que l'augmentation du taux de peptide C au repos après la prise de salbutamol soit due à une augmentation de la sécrétion d'insuline. De plus, les agonistes adrénergiques  $\beta_2$  peuvent stimuler la glycolyse dans le foie et les muscles au repos, expliquant ainsi l'augmentation de la glycémie basale constatée. Cela expliquerait également les concentrations de lactates plus élevées. La lipolyse semble également fortement stimulée après l'ingestion de salbutamol. Comme les concentrations plasmatiques d'acides gras libres et le taux de renouvellement de ces derniers sont positivement corrélés, les concentrations plasmatiques d'acides gras libres plus élevées avec le salbutamol peuvent être attribuées à une plus grande utilisation de ces derniers par le muscle en exercice (57).

Néanmoins, comme pour l'étude précédente, il est important de noter que cette étude a été menée sur un petit échantillon de volontaires sains, rendant ainsi l'extrapolation à une population asthmatique difficile.

#### 4.1.2. Nuances

##### 4.1.2.1. Question de dosage et non de voie d'administration

Une idée très répandue est que l'inhalation d'agonistes adrénergiques  $\beta_2$  n'a pas l'effet anabolisant équivalent à la prise orale. Cependant, la voie d'administration n'est pas un facteur déterminant pour savoir si un agoniste adrénergique  $\beta_2$  exercera ou non un tel effet. Étant donné que la voie inhalée est un moyen plus efficace d'obtenir une biodisponibilité élevée, en évitant en grande partie le métabolisme de premier passage mentionné précédemment, la survenue de cet effet est davantage influencée par la dose prise que par la voie d'administration. De plus, les biodisponibilités systémiques des agonistes adrénergiques  $\beta_2$  sont environ 3 à 5 fois plus élevées pour la voie inhalée que pour la voie orale. Par

conséquent, si cet effet anabolisant peut survenir lors d'une prise par voie orale, il y a de fortes raisons de croire que la prise par voie inhalée puisse provoquer des effets similaires (55).

Néanmoins, cette capacité du salbutamol à augmenter la force et la puissance musculaire n'a pas été clairement établie lors d'études au cours desquelles le médicament est administré par voie bronchique chez des sportifs non-asthmatiques.

Les études menés par *Meeuwisse et al.* (58). et *Mac Kenzie et al.*(59), utilisant le salbutamol à dose thérapeutique chez des sportifs sains et entraînés, n'ont mis en évidence aucune amélioration des différents paramètres d'endurance observés. Ces derniers étaient par exemple le débit d'oxygène maximal que l'organisme est capable d'absorber pour subvenir à ses besoins lors d'un effort physique (VO<sub>2</sub>max), la puissance maximale développée ou encore la fonction pulmonaire. D'autres résultats d'études vont dans ce sens, comme ceux de *Carlsen et al.* (60), administrant des doses suprathérapeutiques de salbutamol à des coureurs de cross-country, ceux de *Sandsung et al.* (61) chez des skieurs de cross-country, et par ceux de *Lemmer et al.* (62) chez des cyclistes.

À l'opposé de cela, *Bedi et al* (63) ainsi que *Signorile et al.* (64) retrouvent un effet ergogénique concernant la puissance anaérobie après administration de 180 µg de salbutamol par voie inhalée (65). De plus, *van Baak et al.* (66) ont découvert que l'inhalation d'une dose de 800 µg de salbutamol améliorerait de 2 % les performances en contre la montre de cyclisme. Cependant, pour l'étude menée par *Signorile et al.* (64), les sujets n'étaient pas des athlètes de compétition mais des athlètes récréatifs. Cet état de forme pourrait engendrer des limitations physiques d'exercice lors de séances d'exercices anaérobiques répétitifs pouvant être surmontées par la bronchodilatation. La même limite peut être apportée concernant les études de *Bedi et al.* (63) ainsi que de *van Baak et al.*(66). Pour la première, deux cyclistes récréatifs ont été inclus dans l'étude. De plus, dans une étude de conception similaire, ces résultats n'ont pas pu être confirmés. Concernant la seconde étude, les plus grandes améliorations ont été trouvées chez les sujets ayant les moins bonnes performances. Ainsi, dans l'interprétation des résultats d'études, plusieurs paramètres sont à prendre à compte comme les

différences de niveau entre les participants, de protocoles de mesure de puissance, de doses, et de modes d'administration (67).

## 4.2. Historique

Lors des JO de Munich de 1972, le vainqueur du 400 m nage libre fut disqualifié suite à la prise d'une préparation contenant du sulfate d'éphédrine pour soigner son asthme. Cela a entraîné une prise de conscience des organisations sportives quant à la difficulté pour les athlètes asthmatiques de participer à des compétitions sans enfreindre les règles antidopage. Ainsi avant les JO de 1976, la prise de salbutamol inhalée fut autorisée pour les athlètes. Les médecins concernés devaient à l'époque faire la demande à la commission médicale du CIO. Cette obligation de notification fut retirée en 1986 puis rétablie en 1993 suite à la publication d'un article au sujet du caractère anabolisant du salbutamol. La première fixation de seuil date de 1997 avec une prise maximale autorisée de salbutamol inhalé 1600 µg par 24 heures. En 2000, la concentration urinaire maximale autorisée en salbutamol a été fixée à 1000 ng/mL. Une ATU était obligatoire entre 2009 et 2010 afin de pouvoir prendre le médicament et ce qu'importe le dosage. Autrement, la prise du médicament était interdite. Cette ATU a été remplacée entre 2010 et 2011 par une déclaration d'utilisation dans le respect des règles antidopage, avec la réintroduction de la dose maximale de 1600 µg en 24 heures (68).

## 4.3. Seuils actuels

### 4.3.1. Valeurs

Actuellement, la limite actuelle à ne pas dépasser pour le salbutamol inhalé est la prise de 1600 µg/24h (heures) répartis en doses individuelles, sans excéder 600 µg/8h (69). De plus, une concentration urinaire en salbutamol supérieure à 1000 ng/mL n'est pas cohérente avec une utilisation thérapeutique et sera considérée comme un résultat d'analyse anormal. Le sportif devant alors prouver par le biais d'une étude de pharmacocinétique contrôlée que ce résultat anormal

est bien la conséquence d'une prise thérapeutique non supérieure à la dose maximale autorisée (69). Cette concentration urinaire maximale autorisée a été établie comme un seuil pour distinguer l'administration par inhalation (autorisée) de l'administration par voie orale (interdite) du salbutamol. Lors de la publication de la liste des substances et méthodes interdites 2022 par l'AMA l'espace des doses quotidiennes de salbutamol est passé de 800 µg/12h à 600 µg/8h. L'objectif étant de réduire le risque d'un résultat d'analyse anormal après la prise d'une dose importante (70).

#### 4.3.2. Origine de la fixation du seuil urinaire

Il a été établi à partir de plusieurs sources : des données analytiques des résultats des contrôles antidopage de routine que le CIO a compilées pendant de nombreuses années, d'un certain nombre de cas que la commission médicale du CIO avait examinés lorsqu'elle était chargée de la lutte contre le dopage ainsi des études publiées sur l'excrétion du salbutamol. La principale étude est celle menée par *Bergés et al* (71). Au cours de cette dernière, 16 sujets sains non asthmatiques ont reçu 1600 µg de salbutamol inhalé sur 24 heures (8 prises de 200 µg), dont 800 µg au cours des 4 dernières heures. Cette posologie a été choisie car la commission médicale du CIO la considérait comme la posologie maximale recommandée pour les sujets asthmatiques avant une compétition d'une durée de 2 ou 3 heures. Le prélèvement des urines eu lieu 1 heure après la dernière inhalation. Après une période d'au moins 7 jours, ces 16 sujets ont pris 5 comprimés de 4 mg de salbutamol par voie orale avec un intervalle de 6 heures entre chaque prise. Ce dosage est courant lorsqu'un athlète souhaite en tirer un effet de type anabolisant. L'urine a été recueillie 2 heures après la dernière dose. La concentration urinaire de salbutamol était supérieure à 500 µg/L (litres) après administration orale tandis qu'elle était inférieure à 500 µg/L après inhalation du médicament chez presque tous les sujets. De plus, la concentration urinaire était inférieure à 1000 µg/L chez tous les sujets ayant pris du salbutamol à inhaler (72,73).

### 4.3.3. Limite de décision

#### 4.3.3.1. Prémices

Jusqu'en Septembre 2010, la règle définie par l'AMA permettant de définir un résultat comme étant anormal avec un niveau de certitude de 95% était la suivante : « La valeur moyenne des résultats de trois aliquotes de l'échantillon "A" pour la recherche de substances à seuil, moins la valeur de l'incertitude de mesure déterminée par le laboratoire doit dépasser le seuil pertinent ».

Ce seuil de décision visant à déterminer si un résultat d'analyse est considéré comme anormal avec un niveau de confiance de 95% se calculait ainsi :

$$Y - U_{95\%} > T$$

Y étant la valeur de la concentration moyenne de salbutamol obtenue en mesurant 3 aliquotes de l'échantillon "A" d'urine. Les terme  $U_{95\%}$  et T correspondaient respectivement à l'incertitude élargie du résultat de la mesure et à la valeur maximale autorisée de la substance (1000  $\mu\text{g/L}$  pour le salbutamol dans les urines). Par conséquent, si  $Y - U_{95\%}$  est supérieur au seuil T, on peut en conclure que la valeur Y dépasse le seuil avec un degré de confiance statistique d'au moins 95%. Il y a alors obligation de notifier cela comme un résultat d'analyse anormal.

Toutefois, cette approche, bien que scientifiquement et méthodologiquement correcte, présentait un inconvénient important pour les applications antidopage. Suite à l'introduction du programme d'évaluation externe de la qualité de l'AMA, *WADA External Quality Assessment (EQAS)*, il a été mis en évidence que les différences entre les laboratoires dans l'estimation de l'incertitude de mesure pour les substances à seuil étaient considérables.

Il était clair qu'une orientation vers un consensus était nécessaire pour estimer l'incertitude de mesure et décider avec une certitude raisonnable quand le seuil était dépassé. En effet, alors qu'il existait une limite clairement définie à ne pas dépasser pour chaque substance à seuil, les décisions de conformité d'échantillons analysés pouvaient varier d'un laboratoire à l'autre en fonction de leurs différentes estimations de l'incertitude de mesure. Ainsi, alors que dans un

laboratoire donné un résultat donné exprimé par  $Y - U_{95\%}$  pouvait constituer un résultat d'analyse anormal, dans un second laboratoire, avec une estimation plus élevée de l'incertitude de mesure, ce même résultat de mesure aurait été déclaré négatif. Cela a créé un sentiment d'injustice et de confusion parmi les athlètes (71).

#### 4.3.3.2. Depuis septembre 2010

Le 1er septembre 2010, la première version du document technique, *Technical Document (TD)* de l'AMA sur les limites de décision pour la quantification des substances à seuil est entrée en vigueur. La portée de ce document est d'harmoniser les règles de notification des résultats d'analyses anormaux pour les substances à seuil et décrire l'utilisation des incertitudes de mesure dans l'établissement des limites de décision. En principe, la même règle de décision de conformité s'applique toujours (c'est-à-dire que la concentration de la substance à seuil dans l'échantillon doit dépasser le seuil avec un degré de confiance statistique d'au moins 95 %).

Cependant, afin d'assurer l'harmonisation de l'application de cette règle dans tous les laboratoires accrédités par l'AMA, les concepts de limite de décision et d'incertitude standard combinée maximale acceptable ( $UC_{max}$ ) ont été introduits. Le terme  $UC_{max}$  définit l'incertitude maximale autorisée à des niveaux proches du seuil, telle que déterminée par l'AMA à partir de données obtenues par l'analyse en laboratoire d'échantillons représentatifs obtenues par son programme EQAS. Il est considéré que ces types de données incluent les contributions de toutes les sources d'incertitude pertinentes et fournissent une estimation prudente de l'incertitude de mesure. Toutes les informations prises en compte permettent de remplir l'objectif visé qui est d'établir une limite de décision au-dessus de laquelle un résultat d'analyse anormal doit être rapporté.

Le limite de décision définit la valeur au-dessus de laquelle on peut conclure que la valeur réelle de la concentration de la substance dans l'échantillon dépasse le seuil avec un degré de confiance statistique d'au moins 95 %. Pour calculer la limite de décision, une marge est ajoutée à la valeur du seuil établie pour une substance interdite ou à utilisation restreinte. Cette dernière tient compte de

l'incertitude analytique de la valeur rapportée lorsque la méthode d'analyse est appliquée à des échantillons qui contiennent la substance recherchée à un niveau égal ou proche du seuil. Puisque l'objectif est de savoir si une valeur mesurée a dépassé le seuil établi avec un niveau de confiance d'au moins 95%, la valeur de la zone de marge est calculée en multipliant l' $UC_{max}$  pour un résultat à des niveaux proches du seuil par un facteur d'élargissement  $k$ . Le but étant de déterminer si le résultat est supérieur au seuil autorisé avec un niveau de confiance de 95%, une distribution unilatérale sera ainsi appliquée. Par conséquent, la valeur du facteur  $k$  est ainsi égale à 1,645 selon la table de Student.

Cette limite de décision pour déterminer à un niveau de confiance de 95% si un résultat d'analyse correspond à une valeur normale se calcule ainsi :

$$Y > T + 1,645 * UC_{max}$$

La valeur de  $Y$  correspond à la concentration moyenne de salbutamol dans les urines obtenue en mesurant 3 aliquotes de l'échantillon "A". La valeur de  $T$  correspond à la concentration maximale de salbutamol autorisée dans les urines. En appliquant cette formule à la détermination du salbutamol, en considérant que le  $T = 1\ 000$  ng/mL et un  $UC_{max}$  de 100 ng/mL (c'est-à-dire 10 % du  $T$ ), on obtient une valeur de 1160 ng/mL, qui, après avoir été arrondie à 2 chiffres significatifs, donne une limite de décision de 1200 ng/mL.

Ainsi, dans la pratique courante, toute concentration urinaire de salbutamol inférieure à la limite de décision de 1200 ng/mL n'est pas considérée comme un résultat d'analyse anormal et n'est donc pas signalée comme telle par les laboratoires accrédités par l'AMA. Inversement, une concentration urinaire de salbutamol supérieure à 1200 ng/mL doit être considéré comme un résultat d'analyse anormal et suivi d'une ouverture d'enquête car un tel résultat est considéré comme ayant dépassé le seuil avec un degré de confiance statistique d'au moins 95 % (71).

#### 4.3.4. Prise en compte de la densité urinaire

##### 4.3.4.1. Etude de Dickinson et al. (2014)

###### 4.3.4.1.1. Descriptif

L'étude présentée dans ce point a été réalisée afin d'examiner l'impact de la déshydratation, des origines ethniques et du sexe sur les concentrations urinaires de salbutamol par rapport au seuil fixé par l'AMA, après inhalation de 800 ou 1600 µg de salbutamol. Dix-huit athlètes masculins et 14 athlètes féminines (9 hommes et 9 femmes de type caucasien, 2 hommes et 2 femmes de type afro-caribéen 6 hommes et 4 femmes de type asiatique) ont été recrutés. Tous les participants étaient non asthmatiques.

###### 4.3.4.1.2. Méthode

Avant de commencer l'étude, un premier échantillon d'urine a été prélevé et la masse corporelle a été mesurée. D'autres mesures ont été faites, après inhalation d'une dose de 800 ou 1600 mg de salbutamol, toutes les 20 minutes au cours d'un entraînement choisi par le sujet jusqu'à ce que l'objectif de perte de poids soit atteint. Cet exercice physique a eu lieu dans un environnement chaud et contrôlé à savoir une chambre thermique à 35°C et 40% d'humidité relative. Les sujets pouvaient s'entraîner sur un tapis roulant motorisé, un vélo ergomètre ou un rameur ergomètre à rythme qu'ils choisissaient. Ils ont effectué les quatre sessions suivantes dans un ordre aléatoire :

- Réduction de 2 % de la masse corporelle suite à une inhalation de 800 µg de salbutamol
- Réduction de 2 % de la masse corporelle suite à une inhalation de 1600 µg de salbutamol
- Réduction de 5 % de la masse corporelle suite à une inhalation de 800 µg de salbutamol
- Réduction de 5 % de la masse corporelle suite à une inhalation de 1600 µg de salbutamol

Après 20 minutes, les participants sortaient de la chambre thermique pour peser leur masse corporelle. Ils repartaient pour un nouveau cycle de 20 minutes si la perte de poids cible (2 % ou 5 %) n'était pas atteinte. Les participants ont répété ce processus jusqu'à ce qu'ils atteignent l'objectif fixé de perte de masse corporelle. Ils ont néanmoins reçu l'instruction d'arrêter l'expérience après 2 heures d'exercice pour ceux dont l'objectif était de perdre 2% du poids corporel et après 4 heures d'exercice pour ceux dont l'objectif était de perdre 5% du poids corporel. La température corporelle centrale était contrôlée indirectement par l'utilisation d'un thermomètre tympanique pour s'assurer que la température critique (40,58°C) n'était pas atteinte. La consommation d'eau pendant les essais était maintenue à un minimum absolu (74).

#### 4.3.4.1.3. Résultats

Après l'inhalation de 800 µg de salbutamol suivi d'un exercice, l'ensemble de la cohorte a rapporté des concentrations moyennes de médicament dans l'urine de  $188,35 \pm 146,62$  ng/mL et  $363,92 \pm 284,84$  ng/mL dans les conditions de perte de masse corporelle de 2 % et 5 %, respectivement. Après l'inhalation de 1600 µg de salbutamol et l'exercice dans des conditions similaires, la cohorte a rapporté des concentrations moyennes de médicament dans l'urine de  $1055,37 \pm 981,03$  ng/mL et  $1059,81 \pm 709,33$  ng/mL dans des conditions de perte de masse corporelle de 2 % et 5 %, respectivement. Il a été démontré que la déshydratation avait un effet significatif sur la concentration urinaire du médicament après inhalation de 800 µg de salbutamol. Cependant, aucun effet significatif n'a été trouvé selon l'état d'hydratation après l'inhalation de 1600 µg de salbutamol. Néanmoins, il a été constaté une variation interindividuelle dans l'ensemble de la cohorte après l'administration de 800 et 1600 µg de salbutamol dans les deux conditions comme le montre la **Figure 8**. Nous remarquons qu'une déshydratation équivalente à une perte d'au moins 2% de la masse corporelle concomitante à l'inhalation de 1600 mg de salbutamol peut résulter en une concentration urinaire supérieure au seuil et à la limite de décision de l'AMA, entraînant ainsi un résultat positif à l'époque de la publication de cet article, malgré une prise unique autorisée pour un tel dosage.

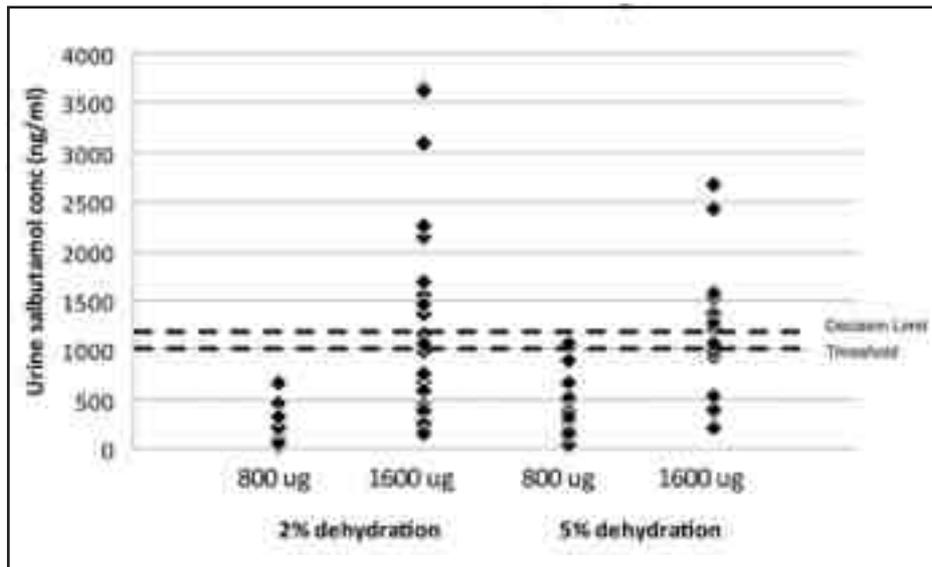


Figure 8 : Concentration de salbutamol dans l'urine chez tous les participants après l'inhalation de 800 ou 1600  $\mu\text{g}$  du médicament sous une déshydratation entraînant une perte de masse corporelle de 2 % ou 5 %, Dickinson J. et al. 2014 (74)

La variation interindividuelle a également été explorée en termes d'ethnicité. Bien que le nombre de sujets soit particulièrement faible dans la cohorte de sujets afro-caribéens, aucune différence significative n'a été observée dans les concentrations de médicaments dans l'urine après l'administration de 800 ou 1600  $\mu\text{g}$  de salbutamol entre les sujets blancs et les sujets asiatiques. La même conclusion a été établie en fonction du genre des sujets (74).

De plus, il a été conclu que l'état d'hydratation est un facteur critique lors de la détermination du seuil urinaire de salbutamol, que nous développerons dans la partie suivante. Les résultats de cette étude ont suggéré que l'AMA devait introduire la normalisation des concentrations de médicaments en fonction de la densité de l'urine pour tenter d'annuler l'impact de l'état d'hydratation sur le seuil urinaire lors des contrôles antidopage (74). Cette conclusion vient appuyer un résultat de l'étude menée par *Elers et al.* Ils ont rapporté que la plus forte concentration de salbutamol dans l'urine 4 heures après l'inhalation de 800  $\mu\text{g}$  de médicament était de 1057,0 ng/mL. Toutefois, après correction en fonction de la gravité spécifique, la concentration de salbutamol dans l'urine était de 660,6 ng/mL (52).

#### 4.3.4.2. Principe

La prise en compte de la densité urinaire permet de refléter indirectement l'état d'hydratation du sportif au moment du prélèvement de l'échantillon. Historiquement, la correction de la densité urinaire était appliquée pour l'analyse quantitative de substances endogènes ayant un seuil fixé à ne pas dépasser lorsque les valeurs de densité urinaire étaient supérieures à 1020 g/mL. Cette valeur est considérée comme la valeur de densité urinaire de référence pour un athlète normalement hydraté. Cette approche est bénéfique pour les athlètes, puisque les concentrations ne sont corrigées qu'en cas d'urine concentrée. Cela entraînait une concentration ajustée plus faible, alors que la même correction n'est pas appliquée à l'urine diluée. Dans ce cas, cela aurait entraîné des concentrations ajustées plus élevées. Par la suite, il a été décidé de proposer une correction systématique des concentrations pour toutes les substances à seuil (endogènes et exogènes, y compris le salbutamol) lorsque la densité urinaire est supérieure à 1020 g/mL. Cette décision a été approuvée par le comité exécutif de l'AMA en novembre 2017 avec une date limite de mise en œuvre fixée au 1er mars 2018 (71).

Ainsi le calcul de la concentration urinaire en salbutamol après ajustement par la densité urinaire s'effectue ainsi :

$$C_{adjusted} = [(USG_{sample} - 1) / (1020 - 1)] * C$$

La valeur de *C adjusted* est la concentration urinaire ajustée par la valeur de la densité urinaire égale à 1020g/mL. Les termes *USG sample* et *C* correspondent respectivement à la densité urinaire l'échantillon donné et la concentration urinaire brute non ajustée (75).

#### 4.4. Demande d'ATU pour un agoniste adrénergique β2

La plupart des ATU pour ces médicaments, qui sont délivrées à des athlètes asthmatiques, le sont dans le contexte d'une maladie respiratoire aiguë ou d'exacerbations de l'asthme. Une ATU peut être accordée pour un agoniste adrénergique β2 interdit ou une dose interdite lorsque le diagnostic d'asthme ou

la survenue d'une exacerbation aiguë a été clairement établi. Ainsi les motifs justifiant la prescription doivent être exposés dans la demande. La validité recommandée d'une ATU pour un sportif asthmatique est de 4 ans. Cela s'accompagne d'une révision annuelle par un médecin expérimenté dans le domaine afin de s'assurer de la pertinence du traitement choisi. De plus, des données attestant des effets positifs du traitement choisi devraient également être fournies lorsque la demande d'ATU est soumise après la période initiale de traitement.

Le renouvellement de l'ATU ne requiert pas de nouvelle démarche diagnostique si le diagnostic initial a été établi correctement puis reconfirmé après la puberté. Il est recommandé au patient asthmatique dont la maladie est stable de ne pas cesser d'utiliser son médicament sans avoir préalablement consulté son médecin. La raison invoquée est que l'interruption du traitement peut avoir des effets néfastes sur la santé. Dans certains cas, l'organisation antidopage pourrait imposer des conditions, comme un nouvel examen du dossier par un spécialiste dans un délai précis.

Concernant le salbutamol, une demande d'AUT doit être soumise dans le cas où le sportif considère légitimement que son état l'oblige à prendre des doses supérieures à 1600 µg/24h ou 600 µg/8 h. En cas d'urgence ou dans le cas d'une exacerbation, une demande d'AUT rétroactive doit être transmise à l'organisation antidopage pertinente au plus vite (76).

## 5. Etudes sur le potentiel dopant chez des cyclistes non-asthmatiques

Différentes études sur le potentiel dopant du salbutamol auprès de cyclistes non-asthmatiques ont été réalisées. Les différences entre les protocoles expérimentaux d'évaluation de la force et de la puissance peuvent expliquer en partie le manque de concordance entre les études.

Cet argument est utilisé dans l'étude menée par *van Baak et al.* (66) pour justifier le fait que l'étude réalisée par *Goubault et al.* (77) ne démontre pas les mêmes

résultats. L'étude menée par *Goulbault et al.* s'est intéressé aux effets de 200 µg et 800 µg de salbutamol inhalé par rapport à un placebo chez 12 triathlètes entraînés. Les traitements ont été comparés au cours de trois séances sur un vélo ergomètre à 85 % de la VO<sub>2</sub>max. A contrario, pour la première étude mentionnée, les athlètes ont effectué leur séance à des % croissants de leur VO<sub>2</sub>max, ce qui peut sembler être plus représentatif de la réalité. Néanmoins, comme mentionné précédemment, il existe également des limites remettant en cause la légitimité des résultats d'autres études, comme le nombre de participants notamment ou leurs caractéristiques. De plus, malgré le fait que de nombreuses études aient été effectuées sur le potentiel dopant du salbutamol chez des cyclistes, aucune ne reflète parfaitement les conditions réelles de compétition.

## 6. Cas suspects dans le cyclisme

Plusieurs cyclistes ont été contrôlés positifs au salbutamol ou présentés une concentration urinaire supérieure au seuil maximal autorisé au cours des trente dernières années.

### 6.1. Miguel Indurain

En mai 1994, Miguel Indurain alors quadruple vainqueur du Tour de France est contrôlé positif au salbutamol lors d'une étape du Tour de l'Oise. A l'époque, le médicament peut être utilisé en France et selon le règlement du CIO en cas de présence d'un justificatif thérapeutique. Ce dernier n'est pas nécessaire selon le règlement de l'UCI. Il sera finalement blanchi en septembre 1994 par la formation disciplinaire de la Ligue du cyclisme professionnel français. Le motif justifiant cela est le manque de preuve pouvant mettre en évidence une prise du médicament pour des raisons autres que thérapeutiques. Néanmoins, les médecins lui ayant prescrit le médicament ont apporté une explication considérée comme plus que convaincante pour expliquer les raisons pour lesquelles le médicament avait été prescrit (78).

## 6.2. Igor Gonzalez de Galdeano

En 2002, le coureur espagnol, alors maillot jaune du Tour de France, a été présenté contrôle dont la concentration urinaire en salbutamol était de 1360ng/mL. Pour l'UCI ainsi que pour l'organisation de l'épreuve, il n'y a cependant pas d'infraction au règlement car le coureur possède un justificatif médical. Pour l'AMA, un cas comme celui-ci devrait être considéré comme un cas de dopage à cause du résultat supérieur à 1000ng/mL. Il terminera finalement l'épreuve mais il lui sera par la suite interdit de courir en France à la suite de plusieurs autres contrôles positifs au salbutamol (79).

## 6.3. Diego Ulissi

En 2014, lors d'un contrôle lors du Tour d'Italie, la concentration urinaire en salbutamol du coureur italien atteignait 1920 ng/ml. Il écoperà d'une suspension de neuf mois. L'incapacité du coureur à donner une explication valable suite à ce résultat a engendré ce verdict. La fédération suisse de cyclisme, qui lui a infligé cette suspension, admettra néanmoins une négligence sans volonté d'amélioration des performances (80).

## 6.4. Alessandro Petacchi

Alessandro Petacchi est un coureur spécialiste des sprints vainqueur du maillot vert du classement par points en 2011 du Tour du France. Un contrôle effectué le 23 mai 2007, au terme de la 11<sup>e</sup> étape du Tour d'Italie, révèle un taux de salbutamol de 1352ng/mL. Le coureur présente une ATU lui permettant d'inhaler trois doses de 200 µg/j. Cependant, le taux urinaire maximal autorisé est dépassé. Le 21 juin de la même année, le laboratoire de Barcelone conclut que le « résultat de l'analyse n'est pas compatible avec une dose inhalée de salbutamol ». Il fut d'abord blanchi par la fédération italienne de cyclisme. Par la suite, sur demande de l'AMA et du Comité olympique italien, il est amené à comparaître devant le tribunal arbitral du sport. Le 5 mai 2008, ce tribunal juge Alessandro Petacchi coupable d'une infraction aux règles antidopage. L'Italien

a été suspendu un an car le coureur n'a pas réussi à démontrer que la concentration de salbutamol retrouvée dans ses urines était la conséquence des inhalations faites en concordance avec ses AUT. L'instance note tout de même qu'une partie du médicament a pu être avalée accidentellement (79,80). Les exemples de Petacchi et Ulissi illustrent bien le fait qu'il revient à l'athlète et à son équipe de fournir la ou les preuve(s) tangible(s) permettant d'expliquer la une mesure de concentration urinaire anormalement élevée.

## 6.5. Christopher Froome

Un contrôle effectué lors du Tour d'Espagne 2017 auprès du quadruple vainqueur du Tour de France a révélé la présence d'une concentration urinaire de salbutamol de 2 000 ng/mL. Se déclarant asthmatique depuis son enfance, il a justifié ce contrôle anormal par le fait que son asthme s'était aggravé durant l'épreuve et a suivi les conseils de son médecin concernant l'augmentation de la dose inhalée de salbutamol (81). Il a finalement été blanchi par l'UCI quelques mois plus tard (82). Ces révélations ont amplifié la défiance du grand public à l'égard des athlètes capables de produire des performances sujettes à soupçon.

# V. Vers une modification de la réglementation

## 1. Remise en cause des valeurs

### 1.1. Données de pharmacocinétique

Des données publiées en 2022 ont mis en lumière ce besoin de changement de réglementation. *Courlet et al.* ont développé un modèle de cinétique urinaire du salbutamol en se basant sur les résultats d'une méta analyse qu'ils ont eux-mêmes effectuée. Ce modèle a permis d'évaluer si le seuil ainsi que la limite de décision fixés par l'AMA permettent de différencier l'utilisation thérapeutique

du salbutamol d'une éventuelle violation des règles antidopage. Les études ont été sélectionnées par l'AMA lors d'une recherche documentaire sur la base *PubMed* et d'études que l'organisation a soutenues. Une analyse pharmacocinétique a été réalisée à l'aide du logiciel de modélisation non linéaire à effets mixtes NONMEM assisté par les logiciels Pirana et PsN. Les données de 13 études ont ainsi été utilisées pour réaliser cette méta analyse

Le modèle a été développé en utilisant des données obtenues après l'administration d'une large gamme de doses, avec différents modes d'administration, et dans plusieurs conditions, ce qui permet d'avoir un certain degré de certitude dans l'estimation des paramètres pharmacocinétiques. Les concentrations urinaires médianes ainsi que les intervalles de prédiction bilatéraux de 99 %, 95 %, 80 % et 50 % ont été obtenus après avoir effectué 1000 simulations (83).

La **Figure 9** montre qu'aucune des concentrations urinaires mesurées après l'inhalation de 400 µg deux fois par jour de salbutamol n'est supérieure à 1000 ou 1200 ng/ml. Par ailleurs, le nombre de concentrations mesurées supérieures à la limite de décision atteint respectivement 0,2% et 0,6 % des échantillons test après trois ou quatre inhalations de 400 µg par jour. Concernant l'inhalation de 600 µg deux fois par jour, 0,7 % et 0,3 % des concentrations mesurées dépassent le seuil et la limite de décision, respectivement.

On observe tout de même le chevauchement important entre les profils pharmacocinétiques urinaires de 400 µg administrés quatre fois par jour, 800 µg deux fois par jour, ou 2 mg quatre fois par jour. Cela souligne la difficulté de différencier les concentrations urinaires résultant d'un usage thérapeutique ou d'une violation des règles antidopage. De plus, les concentrations urinaires de salbutamol supérieures à 2000 ng/ml sont généralement atteintes avec des doses orales d'au moins 4 mg par jour.

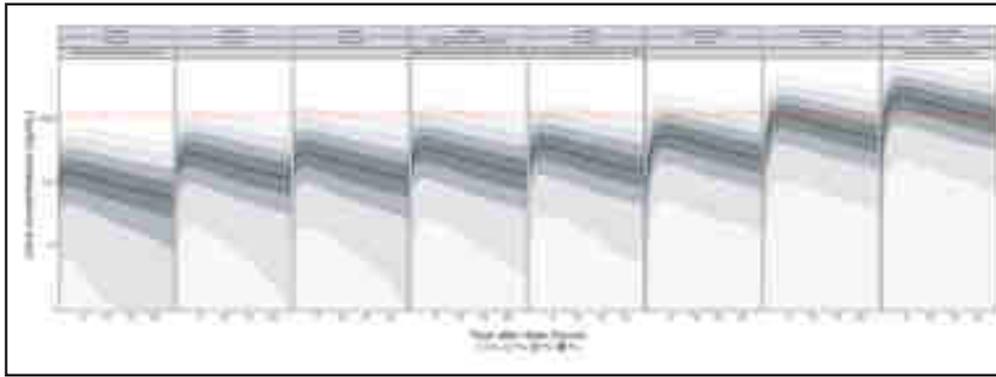


Figure 9 : Comparaison des concentrations urinaires simulées de salbutamol à l'état d'équilibre selon plusieurs schémas posologiques, Courlet P. et al 2022 (83)

La vessie est vidée avant la dernière administration. Les concentrations urinaires sont corrigées par la densité urinaire. Les concentrations sont simulées chez des individus au repos. Les lignes noires continues représentent la prédiction médiane lissée de la population simulée de 10 000 individus. Les zones ombrées représentent les intervalles de prédiction lissés. Les lignes pointillées orange et rouge représentent respectivement le seuil et la limite de décision fixés par l'AMA.

Lorsque les individus prennent 400 µg puis deux fois 600 µg (ce qui est équivalent à la dose maximale autorisée par les règles de l'AMA en 2023), le taux de détection de faux positifs ne dépasse pas 0,9 %, ce qui est plus qu'acceptable. Cependant, l'incertitude demeure pour des concentrations urinaires proches de 1000 ou 1200 ng/ml, qui peuvent être compatibles à la fois avec une administration autorisée pour l'usage thérapeutique mais également à la violation des règles antidopage.

L'amélioration de la distinction entre les administrations autorisées et interdites nécessiterait de réduire encore la dose quotidienne maximale de 1600 µg. Cela limiterait le schéma posologique autorisé à 600 µg deux fois par jour ou 400 µg deux ou trois fois par jour par exemple. Les concentrations urinaires de salbutamol seraient ainsi moins susceptibles de dépasser les valeurs du seuil et de la limite de décision fixées par l'AMA.

De plus, de telles doses sont plus proches des doses recommandées par la pratique médicale la plus récente par rapport aux dosages maximaux autorisés. Il a également été rapporté que la bronchodilatation maximale est obtenue à une dose cumulée de 110 µg chez des individus sains. Bien que des doses plus

élevées puissent être recommandées chez des individus asthmatiques, une exposition largement suprathérapeutique est possiblement délétère et ne devrait pas être recommandée même chez les athlètes.

Les prédictions dérivées de ce modèle pourraient être utilisées compte tenu du fait que les sportifs doivent prouver par le biais d'une étude de pharmacocinétique qu'une concentration urinaire de salbutamol dépassant 1000 ng/ml résulte d'une administration conforme aux normes de l'AMA. La comparaison permettrait de déterminer si le résultat d'analyse anormal correspond à une violation des règles ou non.

Concernant les limites de l'étude, l'intensité de l'exercice physique, qui pourrait mieux correspondre à la production n'a pas été prise en compte lors de la conception du le modèle. De plus, la variabilité de la production urinaire est probablement sous-estimée par le modèle. Une production urinaire constante est supposée, alors qu'une production d'urine variable refléterait certainement plus fidèlement la miction physiologique. Celle-ci pourrait être encore plus variable en prenant en compte la déshydratation et la réhydratation ultérieure lors d'exercices physiques de haute intensité en compétition professionnelle. Néanmoins, cette limite pourrait être surmontée par la mesure exacte du volume d'urine pour chaque mesure de concentration urinaire (83).

## 2. Discussion

L'objectif de cette thèse était de savoir si le salbutamol pouvait constituer un moyen caché de dopage. Les données présentées dans la partie précédente montrent qu'il existe toujours une zone d'ombre dans la réglementation actuelle. En effet, des doses très proches séparées par le fait qu'une respecte les réglementations de prise et l'autre non peuvent donner des résultats sur lesquels il n'est pas possible de statuer.

Afin de nuancer les écrits rédigés dans la présente thèse il convient de mentionner en premier lieu que ce dernier a été rédigé par une seule personne,

ce qui représente un biais important. Par exemple le choix des études citées au cours de la rédaction aurait différé selon l'auteur.

Concernant les données qu'il serait intéressant d'ajouter, des études sur l'influence d'un exercice prolongé extrême sur le métabolisme du salbutamol pourraient être menées. Les résultats permettraient de savoir si une prise de salbutamol dans ce contexte peut influencer les résultats d'analyse de concentration en médicament dans les urines. Il en va de même pour le rôle du pH urinaire sur l'excrétion du salbutamol car ce dernier varie au cours de l'exercice physique. En outre, il serait intéressant d'examiner les effets possibles d'un exercice régulier sur la pharmacocinétique du salbutamol.

Il convient également de préciser que le scientifique Ken Fitch, un des responsables de la fixation de ce dernier a admis que les règles et règlements actuels sont défectueux et devraient être réformés. Une telle démarche permettrait d'éviter le risque de voir des coureurs comme Christopher Froome se voir contrôler positif et se battre pour rebâtir une réputation, qui aura été entachée à tort (84).

De travaux futurs devraient examiner s'il existe une relation entre le poids corporel et la concentration urinaire de salbutamol. Un athlète plus léger peut être plus à risque de présenter un résultat positif suite à un contrôle par rapport à un athlète plus lourd, cela pour une même dose de salbutamol inhalé. De tels résultats auraient des implications sur les soins que les athlètes recevront à l'avenir (74).

Par ailleurs, les athlètes qui présentent un risque allergique doivent être identifiés avant le début de la saison de compétition et suivis de manière optimale pendant toutes les étapes des courses. La mesure quotidienne de la fraction expirée de monoxyde d'azote (FeNO) participerait à optimiser la prise en charge des coureurs. En effet, il peut être considéré comme un biomarqueur fiable de l'asthme allergique car il est produit par l'oxyde nitrique synthase, une enzyme qui est induite dans les cellules épithéliales des voies respiratoires humaines par l'IL-13 (41). De plus son exécution facile et l'approche non invasive rendraient ces mesures répétées acceptables pour les cyclistes. La FeNO permettrait

également de décider qui pourrait bénéficier d'un traitement aux corticostéroïdes et qui devrait avoir recours à d'autres médicaments. De plus, il peut également être utilisé pour déterminer les patients chez qui le traitement aux corticostéroïdes peut être interrompu sans risque d'atteinte à leur santé. Cela présenterait un avantage d'autant plus important que le problème du dopage à ce type de médicaments est toujours présent. La FeNo peut également être utile afin d'effectuer un diagnostic d'asthme. En effet, les premières études menées sur des populations comprenant principalement des patients atteints d'asthme à éosinophiles ont exploré les caractéristiques de performance de la FeNO en tant que test diagnostique. Les valeurs prédictives de la FeNO se sont avérées suffisamment robustes pour être utilisées dans ce contexte (85).

De plus, nous pouvons également nous demander pourquoi les résultats de tests antidopage pour le salbutamol posent majoritairement problème dans le cyclisme alors que d'autres grandes figures du sport étaient également asthmatiques et ont conquis de grands titres. En guise d'exemples nous pouvons citer le nageur Mark Spitz, septuple champion olympique de natation en 1972, la tennismen Justine Henin, vainqueur de sept tournois du Grand Chelem, ou encore les basketteurs Dennis Rodman, Dominique Wilkins et Isaiah Thomas.

La modélisation *in silico* pourrait permettre d'améliorer les connaissances pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du salbutamol. En effet les connaissances actuelles sont relativement limitées et assez anciennes, exigeant le développement d'études pour collecter des données actuelles sur le comportement du médicament et son absorption, sa distribution et son élimination chez les patients asthmatiques, en fonction de leurs caractéristiques (1).

## VI. Conclusion

Il a souvent été difficile de faire la distinction entre une prise thérapeutique et une prise dopante concernant un grand nombre de produits, dont le salbutamol. Par exemple, le résultat d'un test urinaire après inhalation d'une dose de salbutamol peut être influencé par de nombreux paramètres, notamment la technique de prise. Néanmoins, les restrictions réglementaires, en termes de dose maximale autorisée et d'intervalle de prise, ont permis de définir un cadre plus strict. De plus, la fixation du seuil urinaire de 1000 ng/ml puis d'une limite de décision à 1200 ng/ml, en plus de l'ajustement par la densité urinaire semblent pouvoir aujourd'hui permettre de déceler les cas de dopage. Cependant, il est encore compliqué aujourd'hui d'être totalement convaincu face au résultat d'un test.

La représentation médiatique de l'utilisation des médicaments contre l'asthme et des ATU dans le sport d'élite est jugée comme étant accusatrice par les athlètes. De plus, elle est interprétée comme une stratégie élaborée pour susciter l'intérêt et augmenter le nombre de lecteurs ou auditeurs. En effet, la presse négative entourant les récentes allégations de dopage liées à l'asthme a un impact sur l'opinion publique et contribue à la perception d'actes répréhensibles au sein de la communauté sportive. Ainsi, il est possible que certains athlètes puissent éviter de prendre des médicaments contre l'asthme en raison des connotations négatives qui y sont associées. Cela pourrait ainsi engendrer des risques néfastes pour leur santé.

Concernant le cyclisme, nous pouvons dire à ce jour que pour les cas avérés de dopage ne cessent de diminuer, avec en point d'orgue le fait qu'il n'y ait eu aucun cas de dopage, toutes substances confondues, au sein d'une équipe professionnelle sur route au cours du premier semestre 2022. Cela constitue une première depuis l'affaire Festina. Néanmoins, de nouvelles méthodes de dopage apparaissent comme le recours à des micro-doses d'EPO et des transfusions autologues, difficiles voire impossibles à détecter. Enfin, dans le monde amateur, le dopage est toujours présent grâce à la possibilité de passer plus facilement entre les mailles du filet ou alors à trouver des vices de procédures. En cas de

volonté de se doper, les cyclistes connaissent les personnes auxquelles s'adresser. Ainsi en 2023, le monde du cyclisme fait face à trois gros défis :

- Fixer des seuils ne permettant pas de laisser la place au doute lors d'un résultat d'analyse pour les substances comme le salbutamol
- Se doter de moyens technologiques performants pour déceler les nouvelles méthodes de dopage
- Augmenter la prévention et la sensibilisation sur le dopage dès le niveau amateur

La plus grande problématique qui demeure à l'heure actuelle est de se demander si des règles établies ne sont pas trop draconiennes en termes de politique antidopage sur les produits connus pour avoir des vertus thérapeutiques et les molécules produites par le corps. Par ailleurs, le fait de s'entraîner en altitude ne serait-il pas une sorte de dopage déguisé, tout comme le fait de prendre des compléments alimentaires ? Il ne faut également pas oublier de prendre en considération la notion d'intentionnalité au-delà des valeurs chiffrées pour faire la différence entre une erreur de dosage dans la prise de médicament et la volonté de se doper. Enfin, pour se prémunir face à de telles restrictions, des sportifs tentés par le dopage pourraient avoir recours à des moyens toujours plus sophistiqués pour ne pas se faire prendre et rendant ainsi encore plus difficile la mise en place de politique antidopage. La lutte contre le dopage représente un combat permanent justifiant une amélioration constante de l'identification des produits dopants potentiels et de la fiabilité de leur détection. Néanmoins, il est tout aussi important de ne jamais négliger les pathologies pouvant justifier la prise de molécules qui malgré leur pouvoir dopant peuvent s'avérer nécessaire dans un but thérapeutique.

## VII. Bibliographie

1. Fitch K. The World Anti-Doping Code: can you have asthma and still be an elite athlete? *Breathe*. 1 juin 2016;12(2):148-58.
2. Laure Patrick. Dopage et société. In: *Les Cahiers de l'INSEP*, n°30, 2001. Dopage et société sportive. pp. 55-62.
3. Müller RK. History of doping and doping control. *Handb Exp Pharmacol*. 2010;(195):1-23.
4. DÉCLARATION DE LAUSANNE SUR LE DOPAGE DANS LE SPORT [Internet]. [cité 5 oct 2022]. Disponible sur: [https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/lausanne\\_declaration\\_on\\_doping\\_in\\_sport\\_fr.pdf](https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/lausanne_declaration_on_doping_in_sport_fr.pdf)
5. Ljungqvist A. Brief History of Anti-Doping. *Med Sport Sci*. 2017;62:1-10.
6. Fitch K. Proscribed drugs at the Olympic Games: permitted use and misuse (doping) by athletes. *Clin Med*. 1 juin 2012;12(3):257-60.
7. Philippe G, Angenot L, Tits M, Frédéric M. About the toxicity of some *Strychnos* species and their alkaloids. *Toxicon*. sept 2004;44(4):405-16.
8. À propos de l'AMA | Agence mondiale antidopage [Internet]. [cité 17 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.wada-ama.org/fr/qui-nous-sommes/propos-de-lama>
9. Légifrance - Publications officielles - Journal officiel - JORF n° 0126 du 02/06/1965 (accès protégé) [Internet]. [cité 5 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/download/securePrint?token=WQ2hZcvYP9nF@7yc!MUS>
10. Loi n° 99-223 du 23 mars 1999 relative à la protection de la santé des sportifs et à la lutte contre le dopage.
11. Loi n° 2006-405 du 5 avril 2006 relative à la lutte contre le dopage et à la protection de la santé des sportifs (1).
12. L'AFLD en bref [Internet]. AFLD. [cité 16 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.afld.fr/ladn-de-laafd/>
13. Standard international - Autorisation d'usage à des fins thérapeutiques [Internet]. [cité 16 nov 2022]. Disponible sur: [https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/international\\_standard\\_istue\\_-\\_french\\_2021.pdf](https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/international_standard_istue_-_french_2021.pdf)
14. Article D232-72 - Code du sport - Légifrance [Internet]. [cité 19 nov 2022]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000043896910/2022-05-17](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043896910/2022-05-17)
15. Athlete Biological Passport Operating Guidelines [Internet]. [cité 16 nov 2022]. Disponible sur: [https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/guidelines\\_abp\\_v8\\_final.pdf](https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/guidelines_abp_v8_final.pdf)
16. Saugy M, Leuenberger N. Antidoping: From health tests to the athlete biological passport. *Drug Test Anal*. mai 2020;12(5):621-8.
17. Mahendru D, Kumaravel J, Mahalmani VM, Medhi B. Athlete Biological Passport: Need and Challenges. *Indian J Orthop*. 1 mai 2020;54(3):264-70.

18. Lors d'un contrôle antidopage, pourquoi y a-t-il deux échantillons ? [Internet]. AFLD. [cité 11 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.afld.fr/faq/lors-dun-controle-antidopage-pourquoi-y-a-t-il-deux-echantillons/>
19. Groupe Cible et localisation [Internet]. Sportifs. [cité 11 nov 2022]. Disponible sur: <https://sportifs.afld.fr/les-consignes-pour-se-localiser/>
20. The team effect on doping in professional male road cycling (2005-2016) - Aubel - 2019 - Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports - Wiley Online Library [Internet]. [cité 7 déc 2022]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/sms.13384>
21. Cox L, Bloodworth A, McNamee M. Diaporamas: International academic journal on Olympic studies, vol. 1, 2017, pp. 55-74. In.
22. media-chiffres-cles.pdf [Internet]. [cité 17 sept 2022]. Disponible sur: [https://storage-aso.lequipe.fr/ASO/cycling\\_tdf/media-chiffres-cles.pdf](https://storage-aso.lequipe.fr/ASO/cycling_tdf/media-chiffres-cles.pdf)
23. Fitch KD, Sue-Chu M, Anderson SD, Boulet LP, Hancox RJ, McKenzie DC, et al. Asthma and the elite athlete: summary of the International Olympic Committee's consensus conference, Lausanne, Switzerland, January 22-24, 2008. *J Allergy Clin Immunol.* août 2008;122(2):254-60, 260.e1-7.
24. Dempsey JA, McKenzie DC, Haverkamp HC, Eldridge MW. Update in the understanding of respiratory limitations to exercise performance in fit, active adults. *Chest.* sept 2008;134(3):613-22.
25. Boulet LP, O'Byrne PM. Asthma and exercise-induced bronchoconstriction in athletes. *N Engl J Med.* 12 févr 2015;372(7):641-8.
26. Matucci A, Bormioli S, Nencini F, Maggi E, Vultaggio A. The emerging role of type 2 inflammation in asthma. *Expert Rev Clin Immunol.* 2 janv 2021;17(1):63-71.
27. Boonpiyathad T, Sözen ZC, Satitsuksanoa P, Akdis CA. Immunologic mechanisms in asthma. *Semin Immunol.* déc 2019;46:101333.
28. Chau-Etchepare F, Hoerger JL, Kuhn BT, Zeki AA, Haczku A, Louie S, et al. Viruses and non-allergen environmental triggers in asthma. *J Investig Med.* oct 2019;67(7):1029-41.
29. Sze E, Bhalla A, Nair P. Mechanisms and therapeutic strategies for non-T2 asthma. *Allergy.* févr 2020;75(2):311-25.
30. GINA-2023-Full-Report-2023-WMS.pdf [Internet]. [cité 15 juin 2023]. Disponible sur: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/05/GINA-2023-Full-Report-2023-WMS.pdf>
31. Chenuel et Poussel - Asthme d'effort et bronchoconstriction induite par.pdf [Internet]. [cité 5 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/19768.pdf>
32. Aggarwal B, Mulgirigama A, Berend N. Exercise-induced bronchoconstriction: prevalence, pathophysiology, patient impact, diagnosis and management. *NPJ Prim Care Respir Med.* 14 août 2018;28:31.
33. Vertadier N, Trzepizur W, Faure S. Overuse of Short-Acting Beta-2 Agonists (SABAs) in Elite Athletes: Hypotheses to Explain It. *Sports.* 2 mars 2022;10(3):36.
34. Leuppi, Jörg D.. Bronchoprovocation tests in asthma: direct versus indirect challenges. *Current Opinion in Pulmonary Medicine: January 2014 - Volume 20 - Issue 1 - p 31-36* [Internet]. [cité 19 nov 2022].

- 2022]. Disponible sur: [https://journals.lww.com/co-pulmonarymedicine/Abstract/2014/01000/Bronchoprovocation\\_tests\\_in\\_asthma\\_direct\\_versus.6.aspx](https://journals.lww.com/co-pulmonarymedicine/Abstract/2014/01000/Bronchoprovocation_tests_in_asthma_direct_versus.6.aspx)
35. Cockcroft DW, Davis BE. Mechanisms of airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol.* sept 2006;118(3):551-9; quiz 560-1.
  36. Price OJ, Sewry N, Schwellnus M, Backer V, Reier-Nilsen T, Bougault V, et al. Prevalence of lower airway dysfunction in athletes: a systematic review and meta-analysis by a subgroup of the IOC consensus group on « acute respiratory illness in the athlete ». *Br J Sports Med.* févr 2022;56(4):213-22.
  37. Lund T, Pedersen L, Larsson B, Backer V. Prevalence of asthma-like symptoms, asthma and its treatment in elite athletes. *Scand J Med Sci Sports.* avr 2009;19(2):174-8.
  38. Locke S, Marks G. Are the prevalence and treatment of asthma similar in elite athletes and the aged-matched non-athlete population? *Scand J Med Sci Sports.* déc 2007;17(6):623-7.
  39. Persson H, Lindberg A, Stenfors N. Asthma Control and Asthma Medication Use among Swedish Elite Endurance Athletes. *Can Respir J.* 18 mars 2018;2018:e4646852.
  40. Alaranta A, Alaranta H, Palmu P, Alha P, Pietilä K, Heliövaara M, et al. Asthma medication in Finnish olympic athletes: no signs of inhaled beta2-agonist overuse. *Med Sci Sports Exerc.* juin 2004;36(6):919-24.
  41. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med.* mai 2012;18(5):716-25.
  42. JCM | Free Full-Text | Physical Activity: A Missing Link in Asthma Care [Internet]. [cité 17 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/3/706>
  43. Jaakkola JJK, Aalto SAM, Hernberg S, Kiihamäki SP, Jaakkola MS. Regular exercise improves asthma control in adults: A randomized controlled trial. *Sci Rep.* 19 août 2019;9(1):12088.
  44. Eichenberger PA, Diener SN, Kofmehl R, Spengler CM. Effects of Exercise Training on Airway Hyperreactivity in Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med.* nov 2013;43(11):1157-70.
  45. Neder JA, Nery LE, Silva AC, Cabral ALB, Fernandes ALG. Short term effects of aerobic training in the clinical management of moderate to severe asthma in children. *Thorax.* 1 mars 1999;54(3):202-6.
  46. Role of Exercise on Inflammation and Chronic Disease : *Strength & Conditioning Journal* [Internet]. [cité 17 avr 2023]. Disponible sur: [https://journals.lww.com/nsca-scj/fulltext/2014/08000/Role\\_of\\_Exercise\\_on\\_Inflammation\\_and\\_Chronic.12.aspx](https://journals.lww.com/nsca-scj/fulltext/2014/08000/Role_of_Exercise_on_Inflammation_and_Chronic.12.aspx)
  47. Petersen AMW, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol.* avr 2005;98(4):1154-62.
  48. Cordova-Rivera L, Gibson PG, Gardiner PA, Powell H, McDonald VM. Physical Activity and Exercise Capacity in Severe Asthma: Key Clinical Associations. *J Allergy Clin Immunol Pract.* mai 2018;6(3):814-22.
  49. Marques L, Vale N. Salbutamol in the Management of Asthma: A Review. *Int J Mol Sci.* janv 2022;23(22):14207.
  50. Salbutamol : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 26 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/salbutamol-3112.html>

51. What is the mechanism action of salbutamol? [Internet]. Quora. [cité 15 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.quora.com/What-is-the-mechanism-action-of-salbutamol>
52. Elers J, Pedersen L, Henninge J, Hemmersbach P, Dalhoff K, Backer V. The Pharmacokinetic Profile of Inhaled and Oral Salbutamol in Elite Athletes With Asthma and Nonasthmatic Subjects. *Clin J Sport Med.* mars 2012;22(2):140-5.
53. Bhagat R, Swystun VA, Cockcroft DW. Salbutamol-induced increased airway responsiveness to allergen and reduced protection versus methacholine: Dose response. *J Allergy Clin Immunol.* janv 1996;97(1):47-52.
54. Koya T, Ueno H, Hasegawa T, Arakawa M, Kikuchi T. Management of Exercise-Induced Bronchoconstriction in Athletes. *J Allergy Clin Immunol Pract.* août 2020;8(7):2183-92.
55. Hostrup M, Jacobson GA, Jessen S, Lemminger AK. Anabolic and lipolytic actions of beta<sub>2</sub>-agonists in humans and antidoping challenges. *Drug Test Anal.* mai 2020;12(5):597-609.
56. Van Baak MA, Mayer LHJ, Kempinski RES, Hartgens F. Effect of salbutamol on muscle strength and endurance performance in nonasthmatic men: *Med Sci Sports Exerc.* juill 2000;32(7):1300-6.
57. Collomp K, Candau, Collomp, Carra, Lasne, Préfaut, et al. Effects of Acute Ingestion of Salbutamol During Submaximal Exercise. *Int J Sports Med.* oct 2000;21(7):480-4.
58. Meeuwisse WH, McKenzie DC, Hopkins SR, Road JD. The effect of salbutamol on performance in elite nonasthmatic athletes. *Med Sci Sports Exerc.* oct 1992;24(10):1161-6.
59. McKenzie DC, Rhodes EC, Stirling DR, Wiley JP, Dunwoody DW, Filsinger IB, et al. Salbutamol and treadmill performance in non-atopic athletes. *Med Sci Sports Exerc.* 1983;15(6):520-2.
60. Carlsen KH, Ingjer F, Kirkegaard H, Thyness B. The effect of inhaled salbutamol and salmeterol on lung function and endurance performance in healthy well-trained athletes. *Scand J Med Sci Sports.* 30 janv 2007;7(3):160-5.
61. Sandsund M, Sue-Chu M, Helgerud J, Reinertsen RE, Bjermer L. Effect of cold exposure (-15°C) and Salbutamol treatment on physical performance in elite nonasthmatic cross-country skiers. *Eur J Appl Physiol.* 1 mars 1998;77(4):297-304.
62. Lemmer J, Fleck S, Wallach J, Fox S, Burke E, Kearney J, et al. The Effects of Albuterol on Power Output in Non-Asthmatic Athletes. *Int J Sports Med.* mai 1995;16(04):243-9.
63. Bedi J F, Gong H, Jr, Horvath S M. Enhancement of exercise performance with inhaled albuterol. *Can J Sport Sci* 1988;13:144–148.
64. Signorile J F, Kaplan T A, Applegate B, et al Effects of acute inhalation of the bronchodilator albuterol on power output. *Med Sci Sports Exerc* 1992;24:638–642.
65. Marquis A, Marquet P. Les bêta-2 agonistes et le dopage. 2003;17.
66. van Baak MA, de Hon OM, Hartgens F, Kuipers H. Inhaled Salbutamol and Endurance Cycling Performance in Non-Asthmatic Athletes. *Int J Sports Med.* sept 2004;25(7):533-8.
67. Kindermann W, Meyer T. Inhaled  $\beta_2$  agonists and performance in competitive athletes. *Br J Sports Med.* juill 2006;40(Suppl 1):i43-7.

68. Fitch KD. The enigma of inhaled salbutamol and sport: unresolved after 45 years: Enigma of inhaled salbutamol and sport. *Drug Test Anal.* juill 2017;9(7):977-82.
69. LISTE DES INTERDICTIONS 2023 [Internet]. [cité 1 oct 2022]. Disponible sur: [https://www.wada-ama.org/sites/default/files/2022-09/2023list\\_fr\\_final\\_12\\_september\\_2022.pdf](https://www.wada-ama.org/sites/default/files/2022-09/2023list_fr_final_12_september_2022.pdf)
70. RÉSUMÉ DES PRINCIPALES MODIFICATIONS ET NOTES EXPLICATIVES - liste des interdictions 2022 [Internet]. [cité 11 nov 2022]. Disponible sur: [https://www.wada-ama.org/sites/default/files/2022-03/2022list\\_explanatory\\_list\\_fr\\_0.pdf](https://www.wada-ama.org/sites/default/files/2022-03/2022list_explanatory_list_fr_0.pdf)
71. WADA STATEMENT ON THE SALBUTAMOL THRESHOLD/DECISION LIMIT [Internet]. [cité 1 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.doping.nl/media/kb/5447/WADA%20statement%20on%20the%20salbutamol%20threshold%20-%20decision%20limit%20-%2020180515.pdf>
72. Fitch KD.  $\beta_2$ -Agonists at the Olympic Games. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2006;31(2-3):259-68.
73. Bergés R, Segura J, Ventura R, Fitch KD, Morton AR, Farré M, et al. Discrimination of prohibited oral use of salbutamol from authorized inhaled asthma treatment. *Clin Chem.* sept 2000;46(9):1365-75.
74. 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 Off J Can Acad Sport Med.* nov 2014;24(6):482-9.
75. Haase CB, Backer V, Kalsen A, Rzeppa S, Hemmersbach P, Hostrup M. The influence of exercise and dehydration on the urine concentrations of salbutamol after inhaled administration of 1600  $\mu\text{g}$  salbutamol as a single dose in relation to doping analysis: Doping analysis of salbutamol. *Drug Test Anal.* juill 2016;8(7):613-20.
76. Lignes directrices sur les AUT à l'intention des médecins [Internet]. [cité 26 sept 2022]. Disponible sur: [https://www.wada-ama.org/sites/default/files/2022-01/lignes\\_directrices\\_sur\\_les\\_aut\\_asthme\\_novembre\\_2021.pdf](https://www.wada-ama.org/sites/default/files/2022-01/lignes_directrices_sur_les_aut_asthme_novembre_2021.pdf)
77. Goubault C. Effects of inhaled salbutamol in exercising non-asthmatic athletes. *Thorax.* 1 sept 2001;56(9):675-9.
78. Avant Chris Froome, Miguel Indurain s'était sorti d'un contrôle positif au Salbutamol [Internet]. Eurosport. 2017 [cité 10 janv 2023]. Disponible sur: [https://www.eurosport.fr/cyclisme/tour-d-espagne/2017/avant-chris-froome-miguel-indurain-s-etait-sorti-d-un-controle-positif-au-salbutamol\\_sto6442122/story.shtml](https://www.eurosport.fr/cyclisme/tour-d-espagne/2017/avant-chris-froome-miguel-indurain-s-etait-sorti-d-un-controle-positif-au-salbutamol_sto6442122/story.shtml)
79. De nombreux sportifs ont été épinglés à cause du salbutamol, utilisé par Chris Froome. *Le Monde.fr* [Internet]. 13 déc 2017 [cité 26 sept 2022]; Disponible sur: [https://www.lemonde.fr/cyclisme/article/2017/12/13/cyclisme-des-precedents-et-des-debats-autour-du-salbutamol-utilise-par-christopher-froome\\_5229151\\_1616656.html](https://www.lemonde.fr/cyclisme/article/2017/12/13/cyclisme-des-precedents-et-des-debats-autour-du-salbutamol-utilise-par-christopher-froome_5229151_1616656.html)
80. Salbutamol : deux précédents cas pour éclairer l'affaire Froome [Internet]. L'Équipe. [cité 2 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.lequipe.fr/Cyclisme-sur-route/Actualites/Salbutamol-deux-precedents-cas-pour-eclairer-l-affaire-froome/859323>
81. Chris Froome : «Mon asthme a empiré pendant la Vuelta» - L'Équipe [Internet]. [cité 2 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.lequipe.fr/Cyclisme-sur-route/Actualites/Chris-froome-mon-asthme-a-empire-pendant-la-vuelta/858953>

82. L'UCI explique sa décision de blanchir Chris Froome [Internet]. L'Équipe. [cité 2 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.lequipe.fr/Cyclisme-sur-route/Actualites/L-uci-explique-sa-decision-de-blanchir-chris-froome/918066>
83. Courlet P, Buclin T, Biollaz J, Mazzoni I, Rabin O, Guidi M. Model-based meta-analysis of salbutamol pharmacokinetics and practical implications for doping control. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol.* avr 2022;11(4):469-81.
84. Writer MD Chief Sports. I made terrible blunder, says drug test adviser. [cité 27 sept 2022]; Disponible sur: <https://www.thetimes.co.uk/article/i-made-terrible-blunder-says-drug-test-adviser-lxcnbrd8f>
85. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al. An Official ATS Clinical Practice Guideline: Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels ( $F_{E\ NO}$ ) for Clinical Applications. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 sept 2011;184(5):602-15.

# Résumé

Nom : PIANEZZE

Né le : 04 avril 1998

Prénom : Thomas

à : Saint-Louis (68)

## TITRE DE LA THÈSE :

LE SALBUTAMOL, UN MOYEN CACHÉ DE DOPAGE ?

**Date de soutenance :** 7 juillet 2023 à ILLKIRCH-GRAFFENSTADEN

**Lieu de soutenance :** Faculté de Pharmacie de l'Université de Strasbourg

## RÉSUMÉ :

Le dopage constitue actuellement un défi majeur pour la communauté sportive, sa pratique menaçant la réputation et la santé des athlètes déterminés à améliorer leurs performances à tout prix. Malgré les progrès réalisés dans la lutte contre le dopage, certaines zones d'ambiguïté subsistent. En effet, pour tenter de dissimuler leurs activités illicites, certains athlètes ont recours à l'obtention d'autorisations temporaires d'utilisation (ATU) sous couvert d'une pathologie. C'est notamment le cas du salbutamol, habituellement utilisé pour traiter les crises d'asthme, mais dont les effets anabolisants seraient à l'origine d'un potentiel gain de performance.

L'objectif de cette thèse est de s'interroger sur l'utilisation du salbutamol en tant que moyen dissimulé de dopage et sur la pertinence de la réglementation en vigueur. De nombreux cas de suspicion ont été révélés concernant l'utilisation de ce médicament, fortement répandue au sein des athlètes de haut niveau, plus susceptibles de développer de l'asthme. La réglementation régissant le salbutamol a subi d'importantes transformations au cours des 45 dernières années, aboutissant à l'établissement d'une limite de décision et de la prise en compte de la densité urinaire, facilitant l'identification plus précise des cas de dopage. Néanmoins, les données pharmacocinétiques récemment publiées indiquent qu'une zone grise persiste, dans laquelle une administration thérapeutique pourrait être interprétée à tort comme un dopage.

## MOTS-CLÉS :

Salbutamol

Dopage

Réglementation

Asthme

Sport

**Nom du Directeur de Thèse :** VAN OVERLOOP Bruno

# Abstract

Last name: PIANEZZE

Date of birth : April,4, 1998

First name: Thomas

Place of birth: Saint-Louis (68)

## THESIS TITLE:

SALBUTAMOL, A HIDDEN DOPING TOOL?

**Date of thesis defence:** July 7, 2023 at ILLKIRCH-GRAFFENSTADEN

**Place of thesis defence :** Faculty of Pharmacy, University of Strasbourg

## ABSTRACT :

The use of performance-enhancing substances is currently one of the primary obstacles faced by the athletic community. The practice poses a significant threat to the reputation and overall well-being of those athletes who are determined to succeed at any cost. Despite the considerable progress that has been made in combating this issue, there are still some areas of uncertainty that persist. Specifically, in an effort to hide their illicit actions, certain athletes will resort to obtaining a Therapeutic Use Exemption (TUE) by citing a medical condition. This is particularly evident with the use of salbutamol, a medication typically prescribed to treat asthma, but whose anabolic properties are believed to contribute to a potential boost in performance.

The purpose of this thesis is to analyze the utilization of salbutamol as a concealed mechanism for doping and the pertinence of current guidelines. A multitude of instances of suspicion have been brought to light regarding the usage of this medication, which is widely prevalent among elite athletes, who are more susceptible to develop asthma. The regulations overseeing salbutamol have undergone substantial alterations over the past four and a half decades, culminating in the creation of a decision threshold that facilitates a more meticulous identification of doping occurrences. Nonetheless, recently published pharmacokinetic data suggest that a grey area endures, where therapeutic administration could be misconstrued as doping.

## KEYWORDS :

Salbutamol

Doping

Regulation

Asthma

Sport

**Name of Thesis Director :** VAN OVERLOOP Bruno