

Les autorisations d'usage thérapeutique

Table ronde

Intervenants :

Docteur Fabien PILLARD, Service d'Exploration de la Fonction Respiratoire et de Médecine du Sport, Hôpital Larrey, CHU Toulouse : « **Point médical sur le salbutamol – Bilan sur son pouvoir anabolisant** »

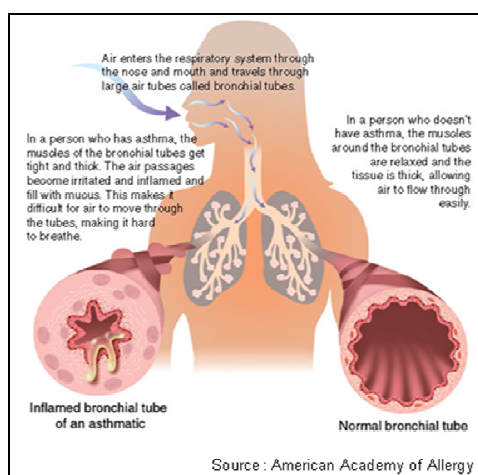
Docteur Véronique LEBAR, responsable des autorisations d'usage thérapeutique à l'AFLD : « **Les problèmes et enjeux** »

I. Point médical sur le salbutamol – Bilan sur son pouvoir anabolisant

Docteur Fabien PILLARD (Professeur Daniel Rivière)

L'auteur principal remercie l'équipe INRA UMR866 - Universités Montpellier ½ - Différenciation Cellulaire et Croissance pour son aide pédagogique et scientifique.

Les β -2 mimétiques (dont le salbutamol) sont utilisés pour la prise en charge des patients présentant des pathologies se caractérisant par une obstruction bronchique réversible. Chez les sujets sportifs, l'utilisation des β -2 mimétiques peut être indiquée en cas d'asthme et d'asthme induit par l'exercice.



Actuellement, de plus en plus d'asthmatiques font du sport, ce qui pose le problème chez ces patients de l'utilisation de traitements figurant sur la liste des produits interdits, car identifiés comme ayant un potentiel anabolisant et stimulant. Comme le montrera Véronique LEBAR, le recours aux β -2 mimétiques peut cependant être autorisé sous certaines conditions chez les sportifs souffrant de symptômes évocateurs d'obstruction bronchique.

En population générale, les recommandations actuelles préconisent l'utilisation de β -2 mimétiques uniquement par voie inhalée pour la prise en charge des patients présentant un asthme persistant léger ou de moindre gravité.

Molécule	Galénique	Indication (A : Asthme ; AAG : Asthme Aigu Grave ; MAP : Menace d'Accouchement Prématuro)
Salbutamol (albutérol)	Inhalation	A
	Comprimé	A
	Suppositoires	MAP
	Solution injectable	MAP, AAG
Terbutaline	Inhalation	A
	Comprimé	A
	Comprimé LP	A
	Solution injectable	MAP, AAG
Pirbutérol	Inhalation	A
Salmétérol (+ Fluticasone)	Inhalation	A
Formotérol (\pm Budésonide)	Inhalation	A
Bambutérol	Comprimé	A
Fénotérol (+ Ipratropium)	Inhalation	A
Ritodrine	Solution injectable	MAP

Recommandation pour la prise en charge d'un asthme \leq persistant léger ($< 1/j / \geq 1/s / > 2$ nocturnes/mois)

Jusqu'à l'année dernière, la liste des substances interdites autorisait par voie inhalée 4 molécules de la classe des β -2 mimétiques ; aujourd'hui, seuls le salbutamol et le salmétérol demeurent autorisés par l'AMA et la loi française, toujours uniquement par voie inhalée. Une limitation quantitative du dosage urinaire n'est toujours appliquée qu'au salbutamol ; la restriction de la liste des β -2 mimétiques autorisés a cependant restreint le risque d'absence de sanction qui existait en cas de consommation majorée, voire par une autre voie que la voie inhalée, des autres β -2 mimétiques autorisés dans l'ancienne version de la loi.

Une autre modification apparue dans la législation actuelle est l'indication d'une limitation de prescription du salbutamol par voie inhalée fixée à 1600 μ g/24 heures alors qu'une prescription dépassant les 600 μ g par voie inhalée et par 24 heures n'est recommandée que pour les formes d'asthme de gravité supérieure au stade d'asthme persistant léger.

Molécule	Galénique	Indication (A : Asthme ; AAG : Asthme Aigu Grave ; MAP : Menace d'Accouchement Prématuro)
Salbutamol (albutérol)	Inhalation	A
	Comprimé	A
	Suppositoires	MAP
	Solution injectable	MAP, AAG
Terbutaline	Inhalation	A
	Comprimé	A
	Comprimé LP	A
	Solution injectable	MAP, AAG
Pirbutérol	Inhalation	A
Salmétérol (+ Fluticasone)	Inhalation	A
Formotérol (\pm Budésonide)	Inhalation	A
Bambutérol	Comprimé	A
Fénotérol (+ Ipratropium)	Inhalation	A
Ritodrine	Solution injectable	MAP

Recommandation + Législation pour la prise en charge d'un sportif asthmatique

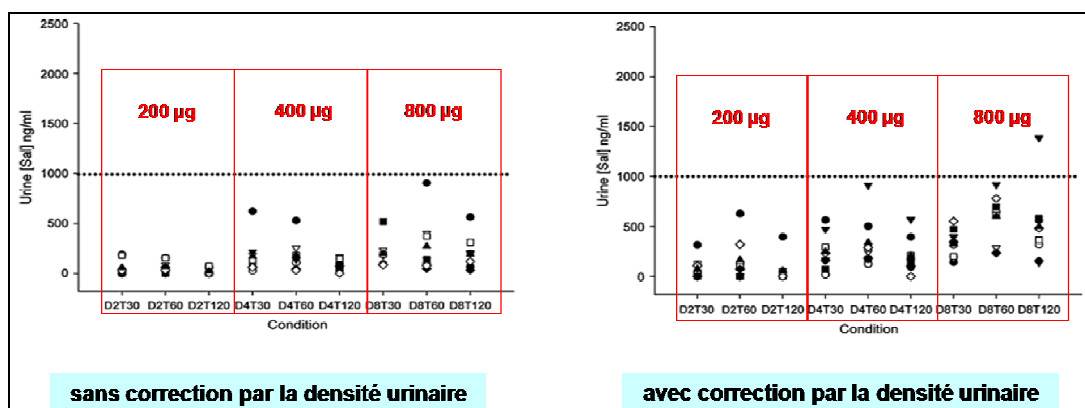
Cette modification pose selon nous la question de légitimer l'exposition de patients présentant un asthme instable, puisque nécessitant une posologie de β -2 mimétiques majorée, à une situation comme l'exercice musculaire intense susceptible d'induire une décompensation de cet asthme.

Comme nous venons de le spécifier, une sanction pour consommation de β -2 mimétiques peut être appliquée si la molécule consommée par voie inhalée est autre que le salbutamol ou le salmétérol.

Une sanction peut aussi être appliquée si en cas de consommation déclarée de salbutamol, la concentration urinaire en salbutamol est supérieure à 1000 ng/ml. La définition d'une norme biologique de concentration pour une molécule repose en pratique sur la détermination du profil pharmacocinétique de la molécule correspondante. Nous avons pu identifier 2 études récentes qui avaient pour objectif de définir les bornes de variation de la concentration urinaire en salbutamol après une administration de cette molécule par voie inhalée.

L'une des études, réalisée par une équipe de recherche française a administré du salbutamol à 10 sujets non asthmatiques, entraînés, par voie inhalée et à la posologie journalière recommandée (cf. paragraphe précédent) de 200 µg trois fois par jour. Les concentrations urinaires mesurées dans les suites de cette administration ne dépassaient pas 230 ng/ml, soit environ quatre fois moins que la concentration maximale autorisée dans le texte législatif.

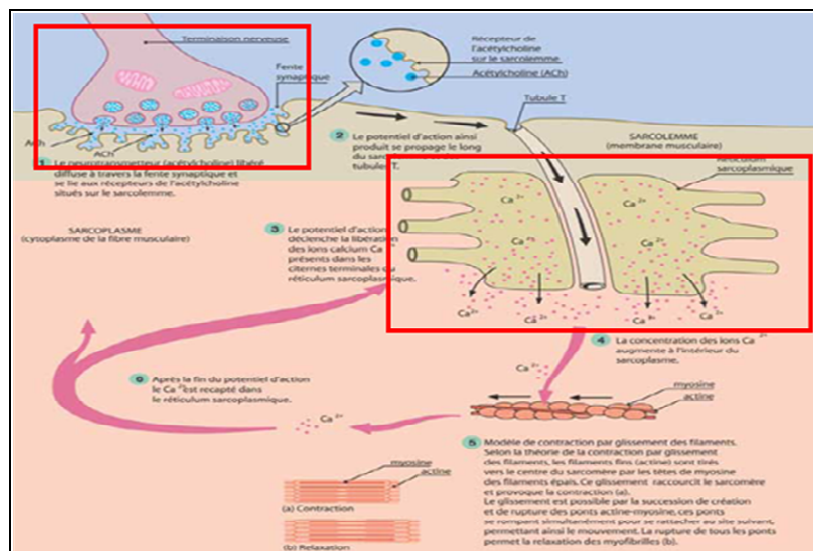
Une autre équipe, anglo-saxonne, a administré du salbutamol à 8 sujets non asthmatiques, non entraînés, par voie inhalée et à des posologies journalières de 200, 400 et 800 µg en une prise unique. Le seuil de concentration urinaire en salbutamol de 1000 ng/ml n'était dépassé que pour 1 sujet à la dose administrée de 800 µg, soit une modalité d'administration (dose totale et répétition des prises) non adéquate par rapport aux recommandations, et en opérant une correction tenant compte de la densité urinaire.



Salbutamol inhalé 200 µg / 400 µg / 800 µg en 1 seule prise

L'analyse de la méthodologie de ces études soulève le problème de la détermination du seuil haut de la concentration urinaire en salbutamol chez des sujets sportifs asthmatiques, traités par voie inhalée et aux posologies recommandées. De façon non spécifique à ces deux études, la détermination d'un seuil justifie selon nous de définir l'intervalle de confiance de la moyenne du paramètre mesuré. La précision de cet intervalle de confiance (qui dépend de la puissance statistique de l'étude) dépend du nombre de sujets et de la variabilité de la mesure : l'intervalle de confiance de la variable mesurée est d'autant plus étroit (précis) que le nombre de sujets est grand et l'écart-type de la variable faible.

Tenant compte de la distribution de la concentration urinaire en salbutamol énoncée dans l'étude de Pichon *et al.*, un minimum de 30 sujets est nécessaire pour assurer une puissance de 80%. Dans ce contexte, le Professeur RIVIERE a obtenu un financement de l'AFLD pour mener une étude qui portera sur 33 sujets sportifs et présentant un asthme modéré à léger ; l'objectif de cette étude est d'améliorer la précision de l'intervalle de confiance de la concentration urinaire en salbutamol, y compris dans les suites d'un exercice musculaire intensif, chez des sportifs asthmatiques, traités par salbutamol et par voie inhalée en 3 prise quotidiennes, à la posologie maximale recommandée pour un niveau de gravité de l'asthme léger à modéré (200 µg 3 fois par jour).



Bilan sur le pouvoir ERGOGENIQUE DU SALBUTAMOL

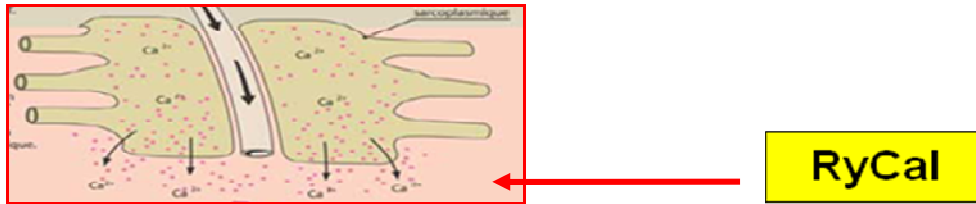
Elle peut également, de manière indirecte, favoriser la libération d'insuline par le pancréas et ainsi favoriser l'anabolisme protidique. Des études ont également pu mettre en évidence que le clenbutérol pouvait inhiber la synthèse de myostatine.

Enfin, une étude publiée en 2007 a suggéré que le salbutamol pouvait se fixer sur les récepteurs aux androgènes et ainsi exercer le même type d'action que les androgènes. Au-delà de la caractérisation des étapes cellulaires de l'action des β -2 mimétiques, l'effet de l'administration de β -2 mimétiques sur la fonction musculaire a pu être évalué via la mise en évidence de modifications du phénotype musculaire et du niveau de performance musculaire exprimé. L'effet anabolisant des β -2 mimétiques, au sens étymologique du terme à savoir une augmentation de l'anabolisme et *in fine* une augmentation de la masse musculaire, n'est à ce jour prouvé de façon scientifique (via des études) que chez la souris en raison des doses de β -2 mimétiques et des voies d'administration employées et nécessaires pour observer un tel effet.

Chez l'humain, aux doses administrées par voies inhalée ou orale, allant pourtant jusqu'à 10 à 20 fois la dose thérapeutique admise par voie inhalée, et en raison des plus grandes difficultés pour procéder à des analyses histologiques, aucun effet anabolisant des β -2 mimétiques n'a pu être démontré à ce jour (mais les soupçons d'efficacité existent si l'on en croit les témoignages de sportifs ayant expérimenté cette approche !).

En revanche, l'administration de β -2 mimétiques per os, à des posologies supra-thérapeutiques, augmente la force et la puissance musculaires. Avec cette même voie d'administration, il est également suggéré un effet favorable sur l'endurance, sur la glycogenolyse et sur l'insulinosécrétion. Il a été suggéré, mais non prouvé, que l'augmentation de puissance dans un bref délai pouvait être liée à une augmentation des mouvements calciques, ce qui favoriserait une diminution de la fatigue explosive. Favorable à court terme sur la performance musculaire, une libération excessive de calcium pourrait toutefois aboutir avec le temps et d'après des modèles cellulaires animaux, à une diminution conséquente des stocks réticulaires voire à une induction du processus d'apoptose (inductibles par le calcium) ;

Cet « inconvénient » pourrait expliquer l'utilisation supposée du S107 dans le milieu sportif, molécule de la famille des RyCal exerçant un rôle modulateur sur la fuite de calcium du réticulum sarcoplasmique.



Bilan sur le pouvoir ERGOGENIQUE DU SALBUTAMOL

En ce qui concerne la voie d'administration inhalée (y compris pour des doses administrées supra-thérapeutiques), aucun effet favorable sur la performance musculaire n'a pu être mis en évidence chez les sujets entraînés (quelques études indiquent une amélioration mais chez des sujets non entraînés) ; dans ce même contexte d'administration, aucun effet central n'a été validé par les rares études menées avec cet objectif.

En conclusion, si l'asthme est de gravité supérieure à modérée, il est nécessaire d'engager une discussion sur le rationnel de valider l'exposition du sportif, même traité, à une situation d'hyperventilation. Par voie inhalée, aucun effet sur la force et la puissance n'a été mis en évidence au contraire d'une administration per os. C'est pourquoi, tenant compte de l'indication de β -2 mimétiques per os uniquement en cas d'asthme de gravité supérieure à modérée et de l'absence d'effet favorable de ces molécules par voie inhalée aux doses thérapeutiques recommandées en cas d'asthme de gravité inférieure à modérée, il apparaît justifié de n'autoriser l'administration de β -2 mimétiques que par voie inhalée.

Pourquoi seul le salbutamol, et non le salmétérol, est-il soumis à une norme de concentration urinaire (contrôle quantitatif) pour décider d'une sanction ? En premier lieu, le salbutamol est le β -2 mimétique le plus souvent utilisé dans les études cliniques pour évaluer l'effet de cette classe thérapeutique sur la performance sportive.

En second lieu, le salbutamol est le seul β -2 mimétique dont la pharmacocinétique a été évaluée. Malgré l'existence d'un seuil de concentration urinaire ayant pour objectif de définir de façon probabiliste une prise excessive de salbutamol, il semble nécessaire d'améliorer la précision de l'intervalle de confiance de cet indicateur dans les conditions d'administrations autorisées, chez des sportifs et en condition d'exercice musculaire. Il serait également souhaitable de définir le profil pharmacocinétique du salmétérol.

II. Les problèmes et enjeux

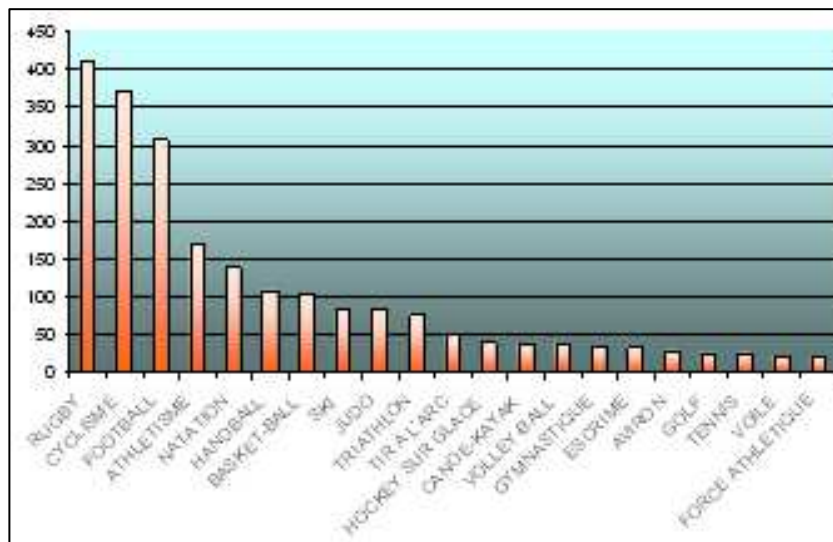
Docteur Véronique LEBAR

Le système des AUT est perfectible : il protège parfois les tricheurs au détriment des sportifs propres.

1. Activité de la cellule médicale de l'AFLD en 2009

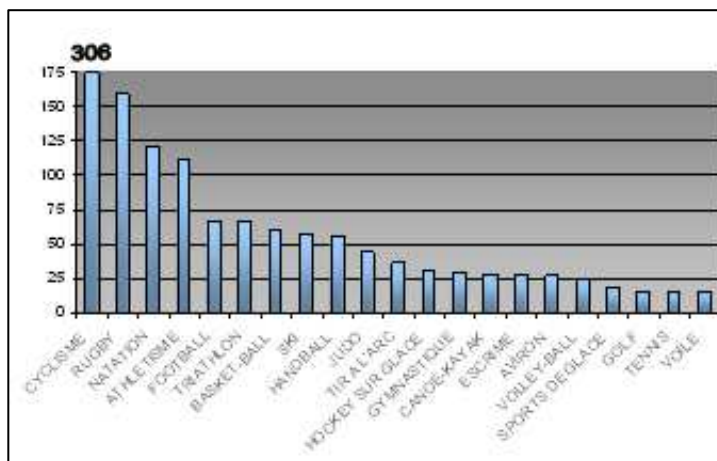
En 2009, la cellule médicale de l'AFLD a reçu 2 464 dossiers, contre 1 900 en 2008, répartis entre 1 475 demandes d'AUT et 887 déclarations d'usage (DU). Lorsque des demandes incomplètes d'AUT sont transmises à l'AFLD, au vu de l'âge ou du niveau du sportif, il est possible de proposer une justification thérapeutique consistant à laisser le dossier en l'état pour le compléter éventuellement a posteriori. Nous avons ainsi reçu 50 justifications thérapeutiques en 2009, ainsi que 75 dossiers d'usage de produits non dopants. Sur les 1 475 demandes d'AUT, nous avons

délivré 1 077 autorisations et 77 refus. 321 dossiers sont passés en refus administratif, car des pièces manquaient. Par fédération, rugby, cyclisme, football, athlétisme sont les quatre premiers sports concernés.



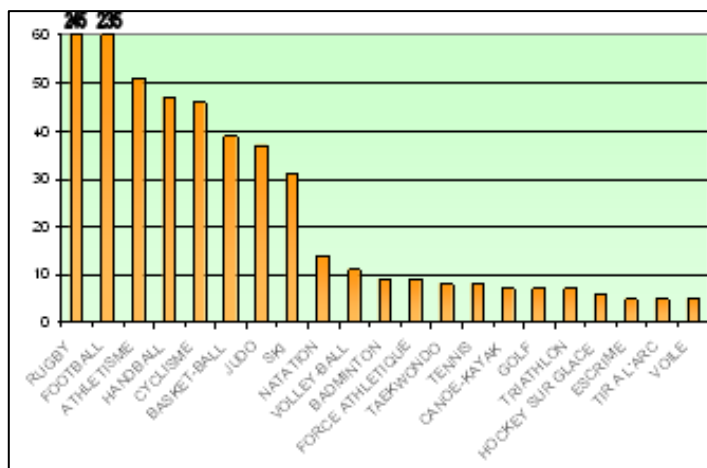
Répartition par fédération tous dossiers confondus

Le nombre de DU est particulièrement élevé en rugby et en football, tandis que les demandes d'AUT de cyclistes portent essentiellement sur des asthmes et corticoïdes inhalés. 306 demandes d'AUT ont été émises par des cyclistes.



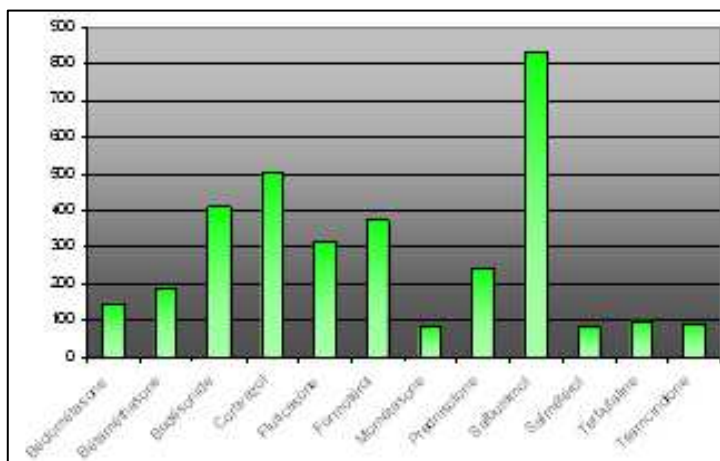
Nombre de demandes d'AUT par fédération

De manière mécanique, les fédérations les plus contrôlées nous font parvenir le plus grand nombre de dossiers. Au total, 480 DU sur les 887 adressées à l'AFLD viennent du rugby et du football, soit 55 % du total.



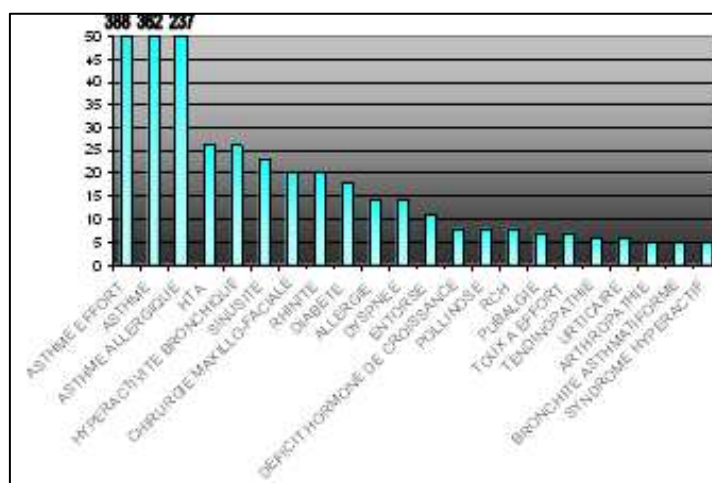
Nombre de déclarations d'Usage par fédération

Les substances les plus utilisées, tous dossiers confondus, sont dans l'ordre le salbutamol (très largement en tête), les produits en infiltration (cortivazol), les corticoïdes inhalés (budésonide), le formotérol.



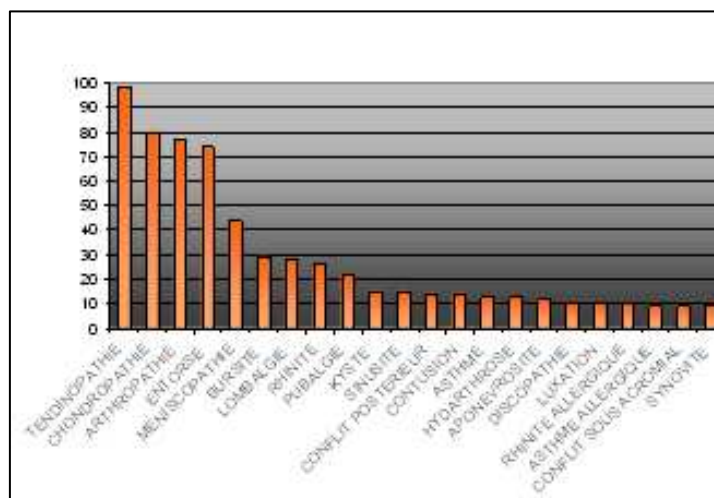
Les substances les plus fréquemment utilisées en 2009 tous dossiers confondus

Les demandes d'AUT portent à 80 % sur les différents types d'asthme.



Fréquence des pathologies pour les demandes d'AUT en 2009

Les DU sont majoritairement relatives à des traumatismes (tendinopathie, chondropathie, arthropathie).



Fréquence des pathologies pour les Déclarations d'Usage en 2009

La répartition par âge met en évidence une croissance du nombre de dossiers pour les plus jeunes (361 dossiers pour les 12-18 ans, 4 dossiers pour les plus de 70 ans).

Tranche d'âge	Effectifs	Pourcentage
-12	7	0,28%
[12-18]	361	14,62%
[18-30]	1308	53,11%
[30-50]	632	25,66%
[50-70]	75	3,05%
+70	4	0,16%
77 dossiers : âge non mentionné.		
Total général	2464	100,00%

Répartition tous dossiers confondus par tranche d'âge

L'augmentation des demandes d'AUT pour les enfants est particulièrement sensible. Nous avons même reçu une demande pour un enfant de sept ans, de niveau régional. Le système est de plus en plus connu ; de plus, le regard de l'autre et la peur d'être considéré comme dopé jouent un rôle important à cet âge. Il s'agit d'un problème préoccupant, les enfants refusant les traitements avant de recevoir l'autorisation. Nous constatons également une augmentation des infiltrations chez les très jeunes, ce qui à mon avis n'a aucun sens.

2. Nouveau standard AUT 2010

Depuis le 1^{er} janvier 2009, les dossiers d'asthme sont étudiés par un Comité des AUT, à l'exception des demandes portant sur un traitement de glucocorticoïdes par voie inhalée, qui relèvent de la DU. En 2010, salbutamol et salmétérol passent sous le régime de la DU, ainsi que les injections de plaquettes intratendineuses. La pseudoéphédrine nécessite une AUT en compétition, mais la demi-vie de cette substance étant très courte, il est possible d'arrêter le traitement plus de 24 heures avant la compétition.

3. Quelques éléments pratiques

Il est préférable mais non obligatoire d'envoyer un dossier de DU par fax ou en recommandé avec AR. En effet, en conformité avec les recommandations de l'AMA, nous n'envoyons pas de réponse à ces demandes, sauf pour signifier que la DU est incomplète. En deuxième lieu, le sportif doit noter la fin de validité de sa DU, qui correspond en général à la fin du traitement, afin de procéder à son renouvellement. Le troisième élément important est de préciser la durée et le dosage du traitement, faute de quoi la DU ne peut être validée.

Concernant les AUT, les experts chargés de l'expertise fondent la plupart des refus sur le manque d'information, notamment sur l'interrogatoire et la clinique de la maladie essentiellement pour les AUT obéissant à des mesures d'urgence comme les crises d'asthme paroxystique. Dans ce dernier cas, le médecin doit absolument décrire les antécédents, qui fondent la décision des experts. Pour les bêtabloquants et l'HTA, il est particulièrement important de notifier si des traitements non dopants ont été tentés avant la prescription de produits sur liste. Les experts sont également très sensibles à la période de repos qui devrait normalement suivre un traitement de corticoïdes per os. Les ordonnances pour une durée d'un an sont plus commodes pour tous, car elles espacent les renouvellements. Enfin, n'oubliez pas de préciser le numéro de téléphone du sportif !

III. Débat avec l'amphithéâtre

Professeur Michel RIEU

D'après les informations remontant du terrain, il semble que le salbutamol soit presque exclusivement utilisé par voie intraveineuse, sous forme de cures. Or la demi-vie du salbutamol par cette voie est relativement brève et la fenêtre de détection est inférieure à 48 heures. L'action ergogénique du salbutamol est prouvée : son usage est donc rarement « naïf ».

Docteur Fabien PILLARD

En effet, bien qu'il soit impossible de conclure à un effet anabolisant (au sens étymologique) faute d'étude clinique, l'action ergogénique est claire. Quoiqu'il en soit, comme je l'ai indiqué dans ma présentation, l'utilisation de toute autre voie d'administration que la voie inhalée ou l'administration de posologies inhalées supérieures à 600 microgrammes par jour en 3 prises, ne sont justifiées que pour des asthmes de gravité supérieure à modérée, ce qui dans ce cas devrait initier une réflexion sur le rationnel de poursuivre une exposition à un facteur potentiellement aggravant de l'asthme, en l'occurrence une activité sportive à haute intensité.

Docteur Jean-Claude LAPOSTOLLE, médecin fédéral de la Fédération Française de Tir à l'Arc

Jusqu'à voici quelques années, les jeunes asthmatiques réduisaient leur participation aux compétitions. Désormais, nous sommes confrontés à une nouvelle pathologie, celle des enfants hyperactifs, qui peut expliquer l'augmentation des demandes d'AUT chez les plus jeunes.

Docteur Véronique LEBAR

En effet, nous recevons un nombre croissant de demandes d'AUT pour le traitement de symptômes d'hyperactivité. Ces demandes sont en général refusées. Une solution simple et recommandée consiste à arrêter le traitement 24 heures avant la compétition, avec l'accord du médecin, pour le reprendre après. En effet, la prise des médicaments en question n'est pas recommandée pendant les week-ends et les vacances. Une AUT, dans ce cas, n'est pas nécessaire.

Docteur Marie-Philippe ROUSSEAUX-BLANCHI, médecin de la Fédération internationale de ski

En cas de prescription de repos accompagné pour la prise de corticoïdes, aucune procédure d'urgence n'est nécessaire. La demande d'AUT ne s'impose donc pas.

Docteur Véronique LEBAR

Je faisais référence aux sportifs de loisir, ou aux athlètes n'appartenant pas aux groupes cibles : il existe toujours un risque de contrôle, qui justifie une demande d'AUT. S'ils constatent que la période de repos n'a pas été respectée, la demande est rejetée dans la quasi-totalité des cas. La question ne se pose pas pour les professionnels en arrêt de travail.

Patrick MAGALOFF

La France est l'un des pays qui accordent le plus d'AUT.

Docteur Jean-Pierre CERVETTI

Quelle est la durée du repos prescrit ?

Docteur Véronique LEBAR

La durée minimale est d'une semaine. Je n'ignore pas que ce point peut poser problème.

Docteur Nicolas BARIZIEN, médecin du Centre national du rugby, Membre de la commission médicale du CNOSEF, FFSU

Certains pneumologues refusent de pratiquer les tests de métacholine, en raison de leur dangerosité. Comment sont traités les dossiers d'AUT ne comportant pas ce document ?

Docteur Véronique LEBAR

Ce test présente en effet un danger pour le sportif. Le critère demeure obligatoire dans certains cas. Dans ce cas, nous traitons les demandes au cas par cas. Je recommande donc que vous nous contactiez. Dans certains cas, l'asthme peut être considéré comme un asthme d'effort. Il est alors possible de pratiquer des tests sans danger. Les cas d'asthme allergique ou d'asthme simple posent davantage de problèmes : aux niveaux départemental ou régional, l'AUT ne semble pas nécessaire. En France, un sportif contrôlé positif ne justifiant pas d'une AUT n'est pas sanctionné dès lors qu'il existe une justification médicale et thérapeutique à la prise du produit.

Jean-Pierre BOURELY

La France doit s'interroger sur l'évolution de la liste des produits interdits et les problèmes associés. L'établissement des seuils autorisés peut poser problème, comme l'ont montré les deux dernières interventions. Il nous a semblé indispensable de mettre en place auprès du Ministère un comité d'experts pour prendre du recul sur cette question et réfléchir à des idées-forces permettant de structurer notre démarche et de convaincre nos partenaires.

Nathalie BOULEAU, animatrice-conférencière, médecin du sport au CHG Laval

Il nous a été recommandé d'effectuer des DU pour les jeunes. Dois-je conclure de votre intervention que les justifications sont au contraire apportées a posteriori ?

Véronique LEBAR

Les sportifs ont toute latitude pour choisir entre l'AUT et la DU ou la justification thérapeutique a posteriori. En cas de refus du pneumologue de pratiquer le test à la métacholine, nous proposons aux parents de laisser le dossier en l'état et d'apporter une justification thérapeutique en cas de contrôle. La décision revient au jeune ou à ses parents. Le dossier est lourd et son dépôt coûte trente euros.