

ASTHME

1. Pathologie

L'asthme est un syndrome respiratoire qui se manifeste par des symptômes épisodiques récurrents. Cette affection est associée à une obstruction variable des voies respiratoires (bronches), réversible spontanément ou par traitement, à une hyperréactivité bronchique et à une inflammation chronique des voies respiratoires.

On observe une prévalence élevée de ces caractéristiques chez le sportif pratiquant la compétition, souvent sous la forme d'un asthme d'effort ou d'une bronchoconstriction induite par l'exercice (BIE). L'asthme d'effort peut se définir par un rétrécissement transitoire des voies respiratoires provoqué par l'exercice chez une personne asthmatique, tandis que la BIE se caractérise par une diminution de la fonction respiratoire survenant après l'exercice.

L'asthme n'est pas une maladie de présentation homogène, et il est reconnu que son diagnostic peut poser problème. La prévalence des symptômes respiratoires est élevée chez les sportifs en général, et le diagnostic de l'asthme ne peut reposer uniquement sur la présence de symptômes subjectifs.

Par conséquent, tous les sportifs qui pourraient se voir prescrire des antiasthmiques devraient consulter un pneumologue afin d'obtenir un diagnostic précis de leur état et subir les tests appropriés qui permettront d'optimiser leur traitement et d'exclure la présence d'autres affections. Cette démarche est obligatoire lorsque la demande d'AUT vise l'utilisation d'un glucocorticoïde (GC) à action générale en période de compétition ou l'emploi d'un bêta-2 agoniste inhalé interdit en tout temps (en et hors compétition).

2. Diagnostic

Critères diagnostiques

Le diagnostic d'asthme se pose à partir d'une synthèse des antécédents médicaux, incluant les rapports d'examen physique et d'examens appropriés réalisés en laboratoire ou sur le terrain. Chez les sportifs, des symptômes récurrents d'obstruction bronchique tels que l'oppression thoracique, la respiration sifflante et la toux provoquées par l'hyperventilation, l'activité physique ou d'autres stimuli sont une condition indispensable au diagnostic de l'asthme en général ou de l'asthme d'effort. La réversibilité de l'obstruction ou de l'hyperréactivité bronchique devra également être confirmée de manière objective au moyen d'un test de provocation. Les épreuves de laboratoire seules ne suffisent pas à

l'établissement du diagnostic, celui-ci n'étant possible qu'à partir de preuves objectives d'une obstruction variable des voies respiratoires.

Dans les cas d'asthme dépistés avant la puberté, la démarche diagnostique doit être répétée à l'âge adulte afin de confirmer la présence de la maladie.

L'intervention d'un pneumologue est recommandée, voire nécessaire dans les cas complexes, particulièrement lorsque le diagnostic est incertain ou que le patient pourrait présenter d'autres troubles évoquant l'asthme.

A. Antécédents médicaux

Les antécédents médicaux devraient être recueillis à partir d'une anamnèse détaillée sur les symptômes et les facteurs aggravants, les exacerbations aiguës, le recours aux services d'urgence et les périodes de traitement par des GC à action générale.

Les symptômes évocateurs de l'asthme comprennent des épisodes récurrents de respiration sifflante, de gêne respiratoire, de toux ou d'essoufflement provoqués par l'hyperventilation, l'activité physique ou d'autres stimuli, et/ou une toux persistante consécutive à une infection des voies respiratoires, des « rhumes » fréquents sans fièvre, ou des influences saisonnières précises et des symptômes nocturnes intermittents. Chez les sportifs, les facteurs aggravants potentiels sont notamment les variations de la température ambiante et l'entraînement en endurance, particulièrement dans des conditions d'exposition à l'air froid ou à des substances polluantes comme les gaz de combustion ou les produits chimiques de traitement des eaux de piscine.

Les sujets peuvent aussi présenter des antécédents de problèmes respiratoires durant l'enfance, de rhinite, de dermatite ou de conjonctivite allergique, de même que des antécédents familiaux d'asthme, d'atopie et d'allergies. Dans ces cas, l'apparition de l'asthme peut être la conséquence d'une prédisposition atopique.

D'autres facteurs anamnestiques importants sont l'âge au début des symptômes et les antécédents de traitements sur ordonnance, y compris l'historique détaillé de la prise de bêta-2 agonistes et de GC par inhalation, de même que les antécédents d'exacerbations aiguës de l'asthme, notamment celles qui ont nécessité une hospitalisation ou une visite aux urgences, ainsi que la prise de GC par voie orale.

Les sources d'information utiles peuvent aussi comprendre un journal de bord des symptômes et des mesures du débit expiratoire de pointe ainsi que les résultats d'épreuves antérieures, y compris les tests cutanés par scarification pertinents, les dosages des immunoglobulines E (IgE) totales et des IgE spécifiques d'allergènes saisonniers et apériodiques, les valeurs de fraction de monoxyde d'azote dans l'air expiré (FeNO), le nombre total d'éosinophiles dans le sang périphérique, les rapports de

spirométrie et les tests de provocation bronchique antérieurs, peu importe l'âge du patient au moment de leur réalisation.

La présence d'affections concomitantes ou de maladies évoquant l'asthme, comme le syndrome d'hyperventilation, l'obstruction laryngée inductible, la maladie pulmonaire obstructive non réversible, le dysfonctionnement respiratoire, la cardiopathie valvulaire, l'ischémie myocardique, l'insuffisance cardiaque, les affections vasculaires pulmonaires, le reflux gastro-œsophagien ou les problèmes d'ordre psychologique devrait être envisagée.

B. Examen physique

Bien que l'examen physique en cabinet puisse ne rien révéler d'anormal chez les patients souffrant d'un asthme d'effort, celui-ci doit être effectué pour :

- vérifier la présence ou la survenue récente d'une infection des voies respiratoires supérieures ou inférieures;
- évaluer la présence d'une obstruction bronchique au repos;
- établir les diagnostics différentiels ou cerner les affections concomitantes.

C. Épreuves de laboratoire

Fonction respiratoire

La spirométrie offre une mesure plus sensible du débit respiratoire que le débit expiratoire de pointe (DEP) et, par conséquent, constitue la meilleure méthode de référence et l'indicateur le plus objectif de la gravité de l'asthme. La mesure du DEP demeure toutefois utile, particulièrement au patient, pour surveiller sa réponse au traitement. Une consignation rigoureuse des mesures de DEP dans un journal de bord permettra au clinicien de suivre l'évolution du patient au fil du temps.

Chez un patient asthmatique, la spirométrie présentera un aspect typique de maladie obstructive des voies respiratoires (réduction du rapport volume expiratoire maximal par seconde [VEMS]/capacité vitale forcée [CVF]) avec diminution du débit expiratoire. Des valeurs seuils spécifiques pour la spirométrie sont mentionnées dans les références jointes. Toutefois, plusieurs sportifs de haut niveau présentent des valeurs de fonction respiratoire supérieures aux valeurs normales prédites; une fonction respiratoire normale pourrait donc être, malgré tout, le signe d'une obstruction bronchique et commander la réalisation d'un test de réversibilité. Une augmentation d'au moins 12 % et 200 mL du VEMS à la suite de l'administration d'un bêta-2 agoniste inhalé constitue l'épreuve diagnostique de référence pour démontrer la réversibilité de l'obstruction.

Il est recommandé de soumettre le patient à un test de provocation bronchique si ses antécédents médicaux laissent présumer la présence d'asthme malgré des valeurs spirométriques normales et/ou l'obtention de résultats négatifs au test de réversibilité.

Réactivité bronchique

Un test de provocation bronchique peut être réalisé au moyen de stimuli physiologiques (exercice, hyperpnée volontaire eucapnique) ou pharmacologiques (méthacholine, mannitol, solution saline hypertonique, histamine). Ce test permet d'évaluer la faculté de réponse des voies respiratoires chez des patients souffrant d'asthme ou de symptômes thoraciques atypiques d'étiologie indéterminée. Pour obtenir une évaluation adéquate, les patients ne devraient utiliser aucun agent bronchodilatateur ou anti-inflammatoire avant le test de provocation ou, le cas échéant, en interrompre l'emploi aux fins de réalisation de l'épreuve. En ce qui concerne les bêta-2 agonistes à courte durée d'action, la prise du médicament devra être interrompue 8 heures avant le test de provocation; la période sans traitement sera de 24 heures pour les GC inhalés et les antagonistes des récepteurs des leucotriènes, et de 48 heures dans le cas des bêta-2 agonistes à action prolongée. On considère qu'une diminution marquée du VEMS spécifique au test utilisé en réponse à un stimulus autre que l'exercice permet de signer le diagnostic d'hyperréactivité bronchique et peut se comparer au stimulus d'un exercice physique.

Ces tests peuvent provoquer des symptômes respiratoires importants et ne devraient être réalisés que dans un cadre supervisé disposant d'un soutien médical approprié, par exemple, dans un laboratoire spécialisé, de préférence en collaboration avec un pneumologue.

Le but du présent document n'est pas de fournir l'ensemble des protocoles pour chaque test de provocation bronchique. On se reportera en outre aux standards de l'European Respiratory Society (ERS) et de l'American Thoracic Society (ATS), de même qu'au Document de consensus sur l'asthme du Comité international olympique (CIO).

Les tests de provocation communément utilisés sont les suivants, énumérés sans ordre de priorité :

- Tests de provocation à l'effort (sur le terrain ou en laboratoire) (réduction ≥ 10 % du VEMS lors de 2 évaluations consécutives);
- Test d'hyperpnée volontaire eucapnique (HVE) (réduction ≥ 10 % du VEMS lors de 2 évaluations consécutives);
- Test de provocation à la méthacholine (réduction ≥ 20 % du VEMS – $CP_{20} < 4$ mg/mL [aucun stéroïde]) ou si prise d'un GC par inhalation pendant plus de 1 mois, le DP_{20} devrait être ≤ 1600 μ g ou le $CP_{20} \leq 16,0$ mg/mL;
- Inhalation de mannitol (réduction ≥ 15 % du VEMS);
- Provocation par aérosol salin hypertonique (réduction ≥ 15 % du VEMS);
- Test à l'histamine (réduction ≥ 20 % du VEMS à une concentration d'histamine ≤ 8 mg/mL durant un test progressif de 2 minutes).

Une réponse positive à l'un ou l'autre de ces tests confirme l'hyperréactivité des voies respiratoires (si la spirométrie et le test de provocation bronchique n'ont pas permis de le faire). Cela dit, il peut arriver que le sportif réponde positivement à un test et négativement à un autre. De même, certains sportifs asymptomatiques peuvent obtenir un résultat négatif à un test de provocation réalisé durant une période de repos ou, inversement, un résultat positif durant une période intense de compétition.

D. Résumé

Conformément au *Standard international pour l'autorisation d'usage à des fins thérapeutiques* (SIAUT) et à la pratique thérapeutique de référence actuelle, le dossier médical requis pour demander une AUT chez un sportif souffrant d'asthme ou de ses variantes cliniques doit inclure les renseignements suivants

- Les antécédents médicaux complets et un rapport d'examen clinique ciblant plus particulièrement le système respiratoire;
- Un rapport de spirométrie comportant la courbe débit-volume;
- En présence d'une obstruction bronchique, la spirométrie sera répétée après utilisation d'un bêta-2 agoniste inhalé à courte durée d'action afin de démontrer la réversibilité de la bronchoconstriction;
- En l'absence d'une obstruction réversible, un test de provocation bronchique est nécessaire pour établir la présence d'une hyperréactivité des voies respiratoires;
- Le nom exact, le domaine de spécialisation et les coordonnées du médecin ayant procédé à l'examen;
- S'il s'agit d'une demande de renouvellement d'une AUT échue, on devra également inclure des documents confirmant le diagnostic initial ainsi que des rapports et résultats des tests de la fonction respiratoire réalisés lors des rendez-vous de suivi périodiques.

3. Pratique thérapeutique de référence

En matière de traitement de l'asthme d'effort et de l'asthme en général, les sportifs doivent être pris en charge selon les mêmes lignes directrices internationales que tout individu qui présente des symptômes de cette maladie. L'utilisation régulière et continue des GC inhalés constitue la pierre angulaire du traitement de l'asthme; les bêta-2 agonistes ne devraient être employés qu'en cas d'urgence ou de crise, et avant les séances d'exercices. Les antagonistes des récepteurs des leucotriènes et les anticholinergiques peuvent par ailleurs être utilisés selon les lignes directrices émises par la GINA⁷.

Les allergies et la rhinite doivent être traitées de façon appropriée et l'application de mesures non pharmacologiques, comme l'évitement des facteurs déclenchants (allergènes, polluants, exercice à des températures glaciales) est d'une importance capitale. La pratique d'une activité physique intense est déconseillée lors d'une exacerbation aiguë de l'asthme.

L'asthme est une maladie qui peut durer toute la vie. Dans le cas de l'asthme d'effort, la durée du traitement dépendra de la symptomatologie. Il importe de surveiller les effets consécutifs à une modification du traitement et d'ajuster celui-ci au besoin. Un diagnostic d'asthme établi durant l'enfance ainsi que le besoin de recourir à un traitement doivent être réévalués après la puberté.

Dans le domaine du sport, seuls certains bêta-2 agonistes inhalés sont autorisés et uniquement pour une administration par inhalation, à doses thérapeutiques. Le sportif devrait toujours être traité au moyen de la dose la plus faible permettant de maîtriser ses symptômes. Il est rarement approprié de se limiter à prescrire une utilisation « au besoin » d'un bêta-2 agoniste; le médecin prescripteur devrait en préciser l'utilisation, en indiquant la dose et la fréquence d'administration recommandées. Néanmoins, *la santé d'un sportif ne devrait jamais être mise en péril en restreignant l'utilisation de médicaments adéquats lorsqu'ils sont nécessaires* (se reporter au point **9. Circonstances particulières**). Cela dit, il faut insister sur le fait que l'abus ou l'usage prolongé de bêta-2 agonistes à courte durée d'action ou à action prolongée peut induire une tolérance et avoir des effets nocifs sur la santé.

On doit enseigner au patient une bonne technique d'inhalation et vérifier régulièrement son utilisation. Un dispositif d'espacement (également appelé *espaceur*, *aérochambre*, *chambre de retenue* ou *chambre d'espacement*) peut être employé pour faciliter l'inhalation du médicament administré par un aérosol-doseur pressurisé, améliorer la libération de la dose dans les poumons et réduire le dépôt du médicament dans la bouche et la gorge.

Bien que, par définition, le nébuliseur est un type de dispositif d'inhalation et n'est donc pas une méthode interdite en soi, l'inhalation de salbutamol aux doses recommandées par le fabricant produira fort probablement une concentration urinaire de salbutamol supérieure à la valeur seuil établie à 1000 ng/mL. Par conséquent, l'administration de ce médicament au moyen d'un nébuliseur requiert une *AUT*. Une telle autorisation du salbutamol nébulisé ne sera cependant accordée que dans de rares circonstances, notamment pour le traitement d'un épisode d'asthme aigu en salle d'urgence. Chez les adultes autrement en bonne santé, un aérosol-doseur muni d'un dispositif d'espacement s'est révélé aussi efficace qu'un nébuliseur pour libérer une dose de médicament permettant de maîtriser les exacerbations aiguës de l'asthme.

Tous les sportifs devraient recevoir un plan d'action écrit pour la prise en charge des exacerbations d'asthme et être adéquatement renseignés sur leur maladie, son évaluation et son traitement.

Nom des substances interdites

- **Bêta-2 agonistes :**

Les bêta-2 agonistes administrés par voie orale ou injectable sont interdits en toutes circonstances. Tous les bêta-2 agonistes (p. ex., fénotérol, formotérol, higenamine, indacatérol, olodatérol, procatérol, reprotérol, salbutamol, salmétérol, terbutaline, vilantérol) non mentionnés ci-après à titre d'exceptions sont interdits et requièrent une AUT.

i) Salbutamol

L'usage du salbutamol par inhalation est permis, lorsque le salbutamol est pris jusqu'à un maximum de 1600 microgrammes par 24 heures répartis en doses individuelles, sans excéder 800 microgrammes par 12 heures. Cependant, la présence de ce médicament dans l'urine à une concentration supérieure à 1000 ng/mL sera présumée ne pas correspondre à une utilisation thérapeutique et sera considérée comme un résultat d'analyse anormal. Le sportif devra alors fournir des précisions sur son état et son utilisation de médicaments. Il se peut aussi que le sportif doive prouver par une étude de pharmacocinétique contrôlée (se reporter à l'**Annexe 2**) que ce résultat anormal est bien la conséquence de l'usage d'une dose thérapeutique (maximum de 1600 microgrammes par 24 heures, sans excéder 800 microgrammes par 12 heures à partir de n'importe quelle prise) de salbutamol par inhalation.

Une demande d'AUT devra par contre être soumise dans le cas où le sportif considère légitimement que son état commande la prise du médicament à des doses supérieures à 1600 microgrammes par 24 heures ou 800 microgrammes par 12 heures, par exemple comme traitement de secours. Dans les situations d'extrême urgence, une demande d'AUT rétroactive doit être transmise à l'organisation antidopage pertinente dans les plus brefs délais.

Chez un sportif qui, dans une situation d'urgence, doit s'administrer la dose permise de salbutamol (800 µg/12 h) par inhalation dans un laps de temps très court, la concentration urinaire de salbutamol pourrait théoriquement dépasser la valeur seuil de 1000 ng/mL, en particulier si le sportif souffre de déshydratation (dans les situations d'urgence, se reporter au point **9. Circonstances particulières**).

L'administration de salbutamol au moyen d'un nébuliseur pourrait produire des concentrations urinaires dépassant la valeur seuil de 1000 ng/mL et nécessiter une AUT.

ii) Salmétérol

L'usage du salmétérol par inhalation, lorsqu'il est pris jusqu'à une dose maximale de 200 microgrammes par 24 heures, est permis. Le sportif dont l'état nécessite la prise de doses supérieures à 200 microgrammes par 24 heures doit toutefois faire une demande d'AUT. Il est à noter que le fabricant du salmétérol ne recommande pas l'usage du médicament à des doses dépassant 200 microgrammes par 24 heures et qu'il est peu probable qu'une AUT soit accordée pour des doses supérieures à celles recommandées par le fabricant.

iii) Formotérol

L'usage du formotérol par inhalation, lorsqu'il est pris jusqu'à une dose maximale délivrée de 54 microgrammes par 24 heures, est permis. Cependant, la présence de ce médicament dans l'urine à une concentration supérieure à 40 ng/mL sera présumée ne pas correspondre à une utilisation thérapeutique et sera considérée comme un résultat d'analyse anormal, à moins que le sportif prouve par une étude de pharmacocinétique contrôlée que ce résultat anormal est bien la conséquence de l'usage d'une dose maximale délivrée de 54 microgrammes par 24 heures. Une demande d'AUT devra par contre être soumise dans le cas où le sportif considère que son état commande la prise du médicament à des doses supérieures à 54 microgrammes par 24 heures.

La *Liste des interdictions* de l'AMA fait référence à la dose de formotérol délivrée (se reporter à l'**Annexe 1** du présent document).

L'information relative à la dose qui est stipulée dans le libellé d'un dispositif d'inhalation de formotérol peut varier d'un pays à l'autre; une dose peut ainsi correspondre à la quantité de médicament qui pénètre dans le dispositif d'inhalation (dose mesurée) ou à celle qui sort de l'embout buccal (dose délivrée). Cette précision figure sur le feuillet de renseignements destinés au patient fourni avec le produit.

iv) Vilanterol

L'usage du vilanterol inhalé, lorsqu'il est pris à la dose maximale recommandée (mesurée) par le fabricant de 25 microgrammes sur 24 heures, est permis. Pour les doses supérieures à 25 microgrammes sur 24 heures, une AUT doit être demandée.

Commentaire sur la prescription et l'autorisation de bêta-2 agonistes inhalés interdits :

L'autorisation de recourir à un bêta-2 agoniste interdit aux doses thérapeutiques recommandées peut être accordée lorsque le diagnostic d'asthme a été clairement établi (idéalement par un pneumologue) et validé au moyen des épreuves de la fonction respiratoire normalisées décrites dans la section 2 du présent document.

Comme il existe des bêta-2 agonistes dont l'administration par inhalation est autorisée, à des doses thérapeutiques n'excédant pas un seuil établi (salbutamol, salmétérol et formotérol), le médecin prescripteur doit indiquer les raisons justifiant son choix d'un autre bêta-2 agoniste. Celles-ci peuvent comprendre des problèmes liés aux effets secondaires, l'amélioration de l'observance thérapeutique, l'échec du traitement par des médicaments de remplacement autorisés, ou toute autre raison valide. L'objectif n'est pas de refuser l'usage du bêta-2 agoniste privilégié, particulièrement lorsqu'un traitement a déjà été établi.

Il est à noter que tous les agonistes bêta-2 sont interdits, sauf quelques-uns d'entre eux (salmétérol, **salbutamol** et formotérol) dont l'emploi est autorisé à des doses inférieures aux seuils établis; cet usage n'est pas nécessairement représentatif du potentiel ergogénique relatif de ces médicaments en comparaison des agents non soumis à des doses limites, mais tient compte d'autres facteurs tels que les différentes voies d'administration possibles et certains motifs techniques de laboratoire.

Glucocorticoïdes à action générale :

L'usage des glucocorticoïdes par voie générale (c.-à-d. par voie orale ou intraveineuse) est interdit en **compétition** uniquement et requiert une AUT si le sportif participe à une compétition lorsque le médicament est encore décelable dans son urine. Dans les situations d'urgence, une demande d'AUT rétroactive doit être transmise à l'organisation antidopage pertinente dans les plus brefs délais si le sportif a l'intention de participer à une compétition pendant qu'il utilise un GC à action générale ou peu de temps après.

Une AUT pourrait être accordée pour une période maximale de 12 mois dans le cas d'un trouble médical bien documenté, tel que l'asthme, nécessitant une utilisation intermittente ou récurrente de glucocorticoïdes (GC) à prise orale. Il est cependant présumé que tout **signe** de détérioration de l'asthme (objectivé par une mesure du débit expiratoire de pointe ou une épreuve de spirométrie) sera recueilli et consigné avant la mise en route d'un nouveau traitement par des GC.

Le cas échéant, les conditions applicables devraient accompagner le certificat d'approbation de l'*AUT*, exigeant :

1. un avis écrit adressé au CAUT pendant ou peu de temps après l'utilisation de GC au cours de la période de 12 mois, ou;
2. un résumé de l'utilisation de GC, transmis par le médecin traitant, à la fin de la période de 12 mois.

Remarque : Le CAUT se réserve le droit de demander accès aux dossiers médicaments pertinents durant la période d'approbation.

Ces documents sont requis afin de s'assurer qu'aucun GC à action générale n'est utilisé sans raison médicale valable en période de compétition; ils permettront également au CAUT de déterminer la possibilité d'autoriser ultérieurement l'usage de GC pour une période prolongée. Il est recommandé de se montrer particulièrement prudent dans le cas d'athlètes qui pratiquent un sport comportant un risque élevé d'abus de GC, les autorisations de longue durée pouvant ne pas convenir chez ces groupes.

4. Autres traitements non interdits

- Antagonistes des récepteurs des leucotriènes
- Anticholinergiques
- Cromones
- Théophyllines (xanthines)
- Agents anti-IgE
- Anti-interleukine-5 (IL-5)

5. Conséquences pour la santé en cas d'absence de traitement

- Problèmes de santé chroniques
- Exacerbations aiguës de l'asthme
- Mort subite d'un « état de mal asthmatique »
- Diminution des performances dans l'activité physique et les sports de compétition

6. Surveillance du traitement

La surveillance continue du traitement devrait comprendre une évaluation des critères de maîtrise de l'asthme proposés par la GINA (y compris la survenue d'exacerbations, le recours aux services d'urgence et les périodes de traitement par des glucocorticoïdes à action générale). L'effet du traitement et l'influence de l'activité physique peuvent également être évalués, soit au moyen d'un test de provocation bronchique ou de mesures du débit expiratoire après l'exercice. La technique d'inhalation et l'observance du traitement doivent être revues à chaque visite médicale. On veillera à ajuster le traitement en fonction des critères de la GINA⁷, en tenant notamment compte des mesures objectives de la fonction respiratoire et de la tolérance du patient à l'effort.

La survenue d'une exacerbation de l'asthme nécessitant un traitement par des substances interdites devrait être documentée par des méthodes objectives, par exemple la spirométrie et les mesures du débit expiratoire de pointe. Lors d'une situation d'extrême urgence, la santé du sportif constitue la priorité absolue; l'effet du traitement et le suivi consécutif à l'événement doivent cependant être clairement exposés.

Toute modification du traitement doit être l'objet d'une surveillance objective; les effets du nouveau traitement doivent être soigneusement consignés afin de s'assurer que celui-ci procure les bienfaits escomptés pour le patient. Le traitement doit être modifié ou interrompu si le diagnostic est réévalué.

7. Validité de l'AUT et processus de révision recommandé

Une AUT peut être accordée pour un bêta-2 agoniste interdit lorsque le diagnostic d'asthme a été clairement établi et que les motifs justifiant la prescription d'un bêta-2 agoniste interdit sont exposés dans la demande. La survenue d'une exacerbation aiguë de l'asthme nécessitant un traitement par des substances interdites ou à des doses dépassant la dose quotidienne maximale permise devrait être documentée de manière aussi objective que possible.

La validité recommandée d'une AUT pour un sportif asthmatique est de 4 ans, avec révision annuelle du bien-fondé du traitement par un médecin expérimenté dans le traitement des sportifs. La première AUT accordée pour un nouveau médicament peut être d'une durée moindre, par exemple de 1 an; des données attestant des effets positifs du traitement choisi devraient également être fournies lorsque la demande d'AUT est soumise après la période initiale de traitement.

L'asthme est une maladie chronique. Le renouvellement de l'AUT ne requiert pas de nouvelle démarche diagnostique sans traitement si le diagnostic initial a été établi en bonne et due forme et reconfirmé après la puberté. Un patient asthmatique dont la maladie est stable ne devrait pas cesser d'utiliser son médicament sans avoir préalablement consulté

son médecin, l'interruption du traitement pouvant 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.

8. Précautions adéquates

Un sportif ne devrait pas être soumis à des tests de provocation bronchique de quelque genre que ce soit au moment d'une manifestation sportive d'envergure, ni même juste avant celle-ci (dans les 6 semaines précédentes), car son état de santé pourrait être affecté de façon importante. Le sportif devra prendre des mesures en conséquence. La nécessité de procéder à ces tests de même que les options offertes devront être évaluées au cas par cas.

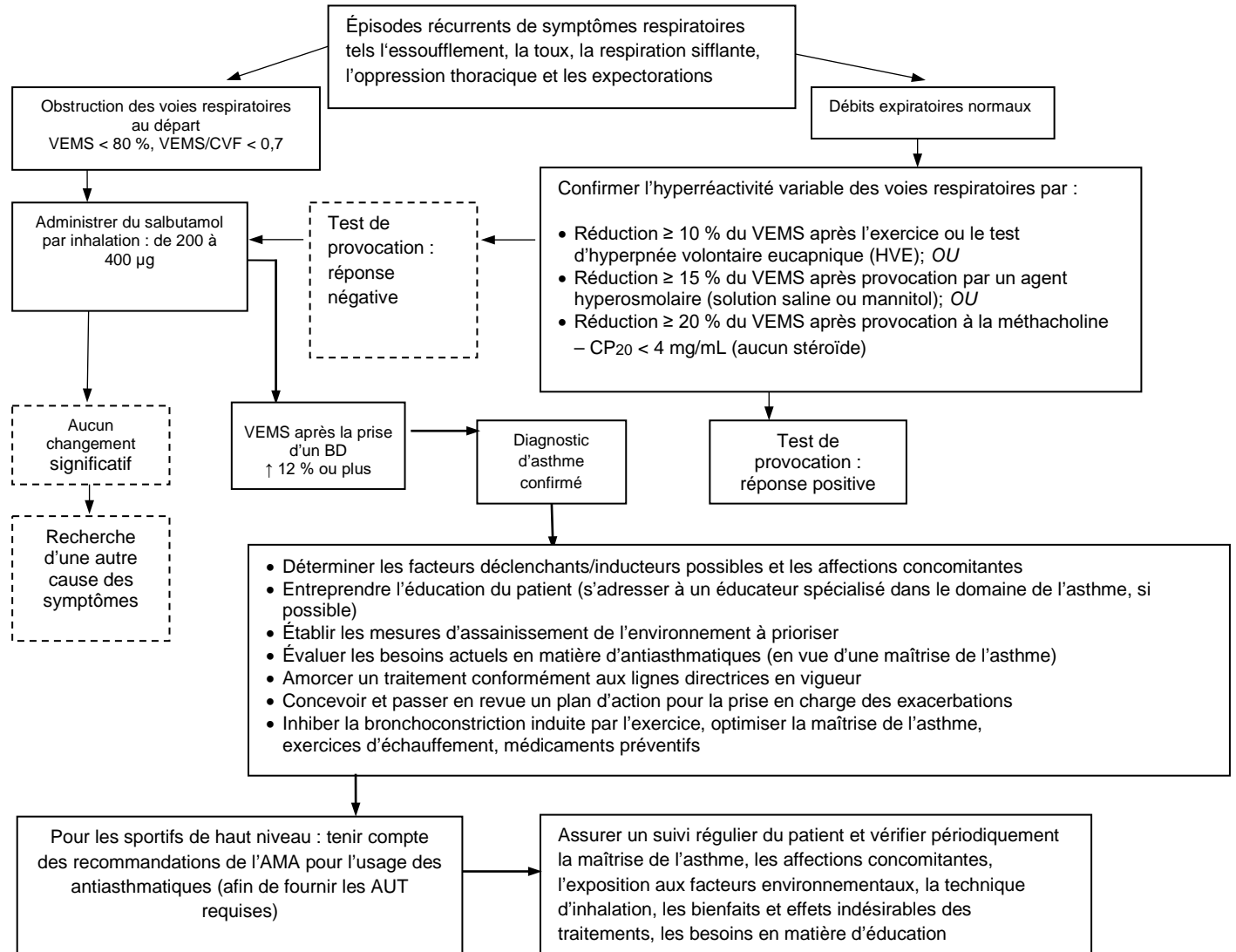
9. Circonstances particulières

Dans des circonstances considérées comme exceptionnelles (p. ex., une situation d'urgence), où le traitement doit être instauré avant qu'une AUT n'ait pu être accordée, il faut se reporter à l'article 4.3 du SIAUT de l'AMA portant sur les demandes d'AUT approuvées de façon rétroactive ou urgente. Il importe de fournir des renseignements complets et précis sur l'incident médical et d'amorcer le processus de demande de l'AUT (rétroactive) dans les plus brefs délais.

La santé d'un sportif ne devrait jamais être mise en péril en restreignant l'utilisation de médicaments adéquats en situation d'urgence.

Prise en charge de l'asthme chez le sportif

(BD = bronchodilatateur; CVF = capacité vitale forcée; VEMS = volume expiratoire maximal par seconde)



Source : p. 257, Fitch K, *et al.* Asthma and the elite athlete: Summary of the IOC Consensus Conference Lausanne, Switzerland, January 22-24, 2008. *J Allergy Clin Immunol* 2008 Aug;122(2):254-60.

Références

1. Boulet LP, O'Byrne PM. Asthma and exercise-induced bronchoconstriction in athletes. *N Engl J Med*. 2015 Feb 12;372(7):641-8.
2. Carlsen KH, Anderson SD, Bjermer L, Bonini S, Brusasco V, Canonica W, Cummiskey J, Delgado L, Del Giacco SR, Drobnic F, Haahtela T, Larsson K, Palange P, Popov T, van Cauwenberge P. Treatment of exercise-induced asthma, respiratory and allergic disorders in elite athletes: epidemiology, mechanisms and diagnosis: Part I of the report from the Joint Task Force of the European Respiratory Society and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2008 Apr;63(4):387-403.
3. Carlsen KH, Anderson SD, Bjermer L, Bonini S, Brusasco V, Canonica W, Cummiskey J, Delgado L, Del Giacco SR, Drobnic F, Haahtela T, Larsson K, Palange P, Popov T, van Cauwenberge P. Treatment of exercise-induced asthma, respiratory and allergic disorders in sport as and the relationship to doping: Part II of the report from the Joint Task Force of European Respiratory Society and European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2008 May;63(5):492-505.
4. European Respiratory Journal, 2005, Monograph 33 Diagnosis, Prevention and Treatment of Exercise Related Asthma. In: *Respiratory and Allergic Disorders in Sport*. Carlsen KH, et al. (éd.)
5. Fitch KD. The enigma of inhaled salbutamol and sport: unresolved after 45 years. *Drug Test Anal*. 2017 Jul;9(7):977-982.
6. Fitch K, Sue-Chu M, Anderson S, Boulet LP, Hancox R, McKenzie D, Backer V, Rundell K, Alonso JM, Kippelen P, Cummiskey J, Garnier A, Ljungqvist A. Asthma and the elite athlete: Summary of the IOC Consensus Conference Lausanne, Switzerland, January 22-24, 2008. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Aug;122(2):254-60.
7. 2017 GINA Report: Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma – GINA. ginasthma.org/2017-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/.
8. Del Giacco S, Firinu S, Bjermer L, Carlsen K-H. Exercise and asthma: an overview. *Eur Clin Respir J*. 2015 Nov 3;2:27984.
9. Weiler JM, Anderson SD, Randolph C, Bonini S, Craig TJ, Pearlman DS, et al. Pathogenesis, prevalence, diagnosis, and management of exercise-induced bronchoconstriction: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105(6 Suppl):S1-47.

10. Langdeau JB, Turcotte H, Desagné P, *et al.* Influence of sympatho-vagal balance on airway responsiveness in athletes. *Eur J Appl Physiol.* 2000;83:370–5.

ANNEXE 1

FORMOTÉROL

Il existe une grande variété de dispositifs d'inhalation pour le formotérol. Selon les normes du pays en matière d'étiquetage, une dose peut correspondre à la quantité de médicament qui pénètre dans le dispositif d'inhalation (dose mesurée) ou à celle qui sort de l'embout buccal (dose délivrée). Aux fins du présent document, la dose de formotérol correspond à la dose délivrée, c.-à-d. à la quantité de médicament qui sort de l'embout buccal du dispositif et qui peut être inhalée.

Depuis 2013, l'emploi du formotérol inhalé à une dose maximale délivrée de 54 microgrammes (μg) par 24 heures est permis chez les sportifs. Après inhalation du fumarate de formotérol administré au moyen d'un inhalateur de poudre sèche (Turbuhaler), seul ou en association avec le budésonide (commercialisé à l'échelle mondiale sous le nom de *Symbicort*), 75 % de la dose administrée est libérée, donc délivrée. Ainsi, une préparation renfermant 12 μg de formotérol fournit environ 9 μg de médicament par inhalation. Le patient qui s'administre 2 inhalations à raison de 2 fois par jour (soit 48 μg) reçoit une dose de 36 μg de médicament.

La *Liste des interdictions* en vigueur de l'AMA fait référence à la dose inhalée (délivrée) et non à la dose libérée par le dispositif d'inhalation.

La dose standard de formotérol est établie à 24 $\mu\text{g}/\text{jour}$, avec un maximum de 36 $\mu\text{g}/\text{jour}$. Dans certains pays, la dose maximale peut atteindre 54, voire 72 $\mu\text{g}/\text{jour}$; cependant, une telle dose est habituellement réservée au traitement de courte durée des exacerbations de l'asthme. Dans les rares cas où une dose supérieure à 54 μg (inhalée) par 24 heures est prescrite, le sportif devra soumettre une demande d'exemption pour usage thérapeutique, accompagnée des résultats de tests de la fonction respiratoire pertinents et d'un rapport rédigé par un pneumologue. Si le recours à cette dose vise à traiter une exacerbation aiguë des symptômes de l'asthme, une demande d'AUT rétroactive ou d'urgence doit être soumise à l'organisation antidopage concernée dans les plus brefs délais, conformément au *Standard international pour l'autorisation d'usage à des fins thérapeutiques* (SIAUT).

À moins qu'une AUT ait été accordée, la présence de formotérol dans l'urine à une concentration supérieure à 40 ng/mL sera présumée ne pas correspondre à une utilisation thérapeutique et sera considérée comme un résultat d'analyse anormal, à moins que le sportif prouve par une étude de pharmacocinétique contrôlée que ce résultat anormal est bien la conséquence de l'usage d'une dose maximale de 54 μg par 24 heures de formotérol par inhalation.

ANNEXE 2

Principales lignes directrices pour une étude contrôlée de l'excrétion

Principales lignes directrices pour une étude de pharmacocinétique contrôlée, telle que désignée dans la *Liste des interdictions* :

1. L'étude sera faite dans un environnement contrôlé permettant la surveillance rigoureuse et indépendante de l'administration de la substance (voie, dose, fréquence, etc.) et le respect du protocole de prélèvement d'échantillon (matrice, volume, fréquence).
2. Une période d'élimination devrait être définie afin de prélever un échantillon d'urine ou de sang de base juste avant l'administration de la substance, c'est-à-dire que le sportif ne devrait pas prendre le médicament avant le contrôle. La nécessité de prendre un médicament pour des raisons de santé (maladie) ainsi que les paramètres pharmacocinétiques du produit devront être prises en compte, si nécessaire.
3. Les échantillons d'urine devraient être prélevés lorsque le sportif est prêt à le faire, mais pas moins de 1 fois toutes les 2 heures durant la période de surveillance. Les périodes de prélèvement devraient être adaptées aux paramètres pharmacocinétiques connus du produit (par ex., toutes les 30 minutes ou prélèvements nocturnes, si cela s'avère justifié).
4. Le sportif prendra le médicament conformément au traitement (dose, fréquence, voie d'administration) indiqué sur le formulaire de contrôle du dopage ou selon le traitement indiqué dans l'*AUT* accordée, le cas échéant. La dose administrée n'excédera jamais la dose et la fréquence maximales recommandées par le fabricant ou la dose sécuritaire prescrite par le médecin du sportif.
5. Les échantillons seront analysés dans un laboratoire agréé par l'AMA au moyen des méthodes antidopage conformes éprouvées. Une correction pour le poids spécifique sera appliquée en vertu des dispositions du *Standard international pour les laboratoires (SIL)* et des documents techniques apparentés.
6. Le laboratoire agréé par l'AMA produira un rapport détaillé présentant les résultats des analyses et leur interprétation, au besoin. S'il est jugé nécessaire, l'autorité de contrôle peut exiger une révision des résultats par un expert indépendant.