

Les limites de sensibilité de la recherche analytique en matière de lutte contre le dopage

Docteur Yves JACOMET

**Médecin biologiste des Hôpitaux, pharmacologue-toxicologue
CHU de Nice – Pôle de santé publique - Laboratoire d'addictologie -
AMPLD PACA Nice**

Ma présentation a trait à un sujet dont je ne me suis emparé que récemment. Je m'intéresse avant tout aux questions de mathématique de populations et de sous-populations, et c'est ainsi que je suis arrivé aux valeurs prédictives positives, à l'instar de nombreux pharmacologues appartenant à un pôle de santé publique.

Nous nous intéresserons à la différence entre détection et diagnostic, de manière à souligner que la positivité ne fait pas le diagnostic de consommation. Les implications en médecine sont considérables : en effet, nous sommes soumis à une responsabilité médicale pour chaque examen et le raisonnement est le même dans chaque cas.

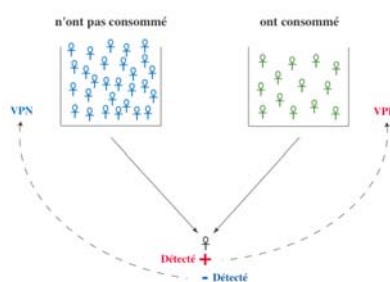
La démarche scientifique consiste certes à exiger la preuve, mais également à intégrer le doute. Jamais une publication du CNRS ne ferait l'impasse d'une évaluation du non-spécifique. Or le non-spécifique n'est jamais mesuré en médecine, dans la mesure où on a affaire à un patient et non à une population. Quant à la sensibilité, on ne lui confère d'importance que secondaire : elle sert à mettre au point les appareils, mais n'est pas prise en compte dans l'établissement du diagnostic. Un diagnostic n'est jamais binaire, il est forcément probabiliste. Ainsi, en médecine, nous sommes avant tout préoccupés par l'interprétation diagnostique et aucunement par le rendu d'une positivité ou d'une négativité.

Intéressons-nous avant tout au problème du cheveu. La concentration dans le cheveu n'est jamais une concentration C2T. C'est une concentration moyenne plasmatique, une intégration ; elle donne un résultat infinitésimal. Aucun pharmacologue ne mesurera une concentration dans un lieu quelconque sans donner la valeur attendue. La démarche n'est scientifique que si la mesure réalisée est comparée à la valeur attendue, à savoir la concentration moyenne plasmatique. Or dans bon nombre de publications, on ne peut se fier aux valeurs proposées ; on obtient des concentrations aberrantes, non détectables, des valeurs attendues impossibles, des valeurs attendues incompatibles et des identifications escamotées. Certaines études ont même fait état d'une mesure de concentration dans le cheveu à la suite d'une administration unique alors même que le cheveu n'avait pas eu le temps de pousser. Les calibrateurs et contrôles obtenus par contamination dénotent des erreurs pires encore d'un point de vue méthodologique : on ne peut mesurer par contamination des calibrateurs et des contrôles et les comparer à des échantillons prétendument obtenus par incorporation – ils ont normalement décontaminé, mais la décontamination est impossible à obtenir, puisqu'il reste toujours un résidu de contamination.

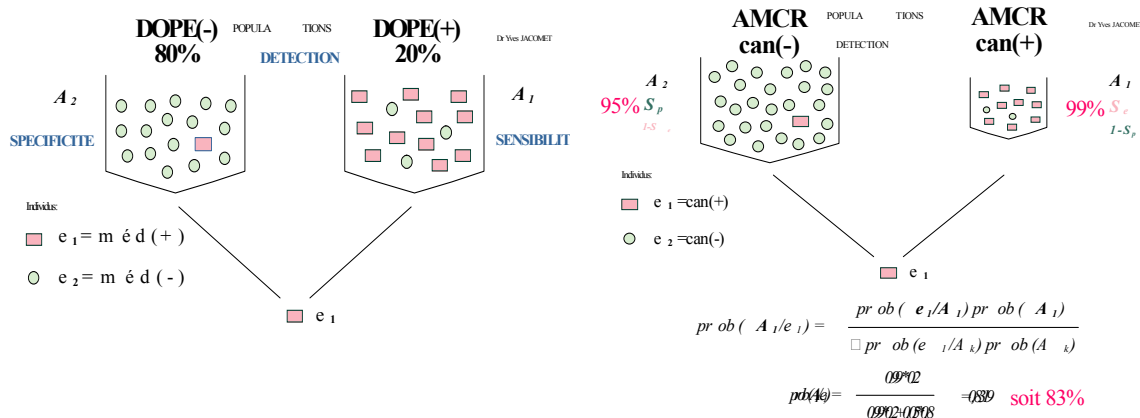
Ce qui nous intéresse est de démontrer que, dans le sang et dans l'urine, la positivité n'est pas un diagnostic de consommation. Si un sportif est positif, on ne peut savoir s'il a ou non consommé. Pour avoir une certitude, il faut nécessairement calculer une VPP - valeur prédictive positive - et inclure les notions de spécificité et de sensibilité.

C'est le théorème de Bayes qui permet d'obtenir le diagnostic de consommation. Le théorème de Bayes indique que pour une spécificité de 95% et une sensibilité de 99%, on a une VPP de 83%. Cela signifie que, au voisinage de la limite de sensibilité (parfois appelée seuil discriminant), pour 100 personnes détectées positives, seules 83 ont consommé ! La solution consiste à l'évidence à remplacer l'alternative positivité/négativité par VPP/VPN, ce qui est désormais imposé en médecine.

Théorème de Bayes



Aucune exception dans toutes les méthodes de mesure (médecine, physique, chimie, astronomie, téléphonie etc.)



Diagnostic de consommation

Pratiquement, le schéma habituel est le suivant : quand on augmente la sensibilité en déplaçant sa limite vers la gauche, la spécificité diminue. Cela est incontournable : on le sait en médecine depuis 1978 et on l'enseigne dans les facultés de médecine depuis dix ans. Il est donc hors de question de donner à la sensibilité un rôle qu'elle n'a pas.

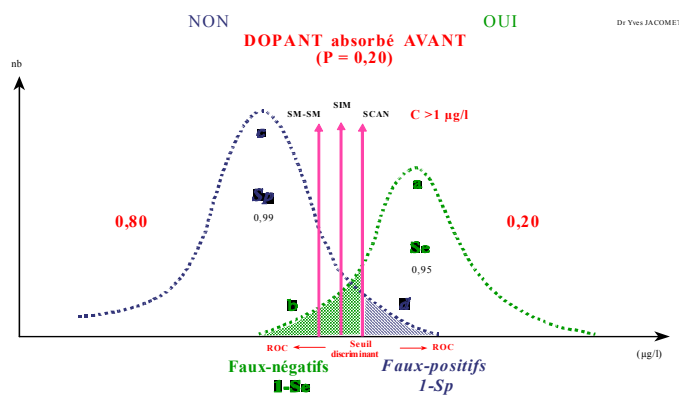


Figure 1. Déplacement du seuil de détection vers la gauche en augmentant la sensibilité de scan à sim puis sm-sm.

Où en est-on dans la détection de produits dopants ? Il existe quatre méthodes de sensibilité différentes : la masse et la masse-masse (MS et MS/MS) en full scan et par SIM. En prenant la molécule entière, on sera très spécifique en full scan mais moins sensible : il faudra donc une concentration relativement élevée pour faire le diagnostic de consommation. Plus la sensibilité augmente et plus la concentration baisse, moins on sera spécifique. L'AMA ne fait aucune erreur : elle recommande toujours la méthode de spécificité supérieure, jamais la méthode de sensibilité inférieure. Quand ils passent au niveau 2, pour les bêtabloquants et les anabolisants, ils savent qu'on perd en spécificité mais ne cherchent pas à descendre plus bas ce qui risquerait d'augmenter le nombre des erreurs.

En pharmacologie/toxicologie, on connaît désormais très bien la limite de détection en ce qui concerne le cannabis dans les accidents mortels de la circulation routière, qui fournit des références en matière d'antidopage. On sait qu'il y a trois seuils de sensibilité selon la méthode d'acquisition : 10, 1 et 0,1. Selon la méthode utilisée, cette incertitude ne peut être surmontée que par l'ajout d'indices supplémentaires. Jacques de CEARRIZ évoquait fort justement les critères de ciblage. Avant d'en arriver là, on ne peut surmonter l'incertitude qu'en passant par une autre méthode de détection, par la présence de métabolites, par des informations cinétiques ou en relevant les seuils.

Les problèmes de cinétique sont très importants : en deçà du point bas, il n'existe pas de cinétique d'élimination. Les toxicologues rendant des valeurs au-dessous de cette valeur basse ne savent pas à quoi correspondent ces valeurs. En effet, quand une molécule n'est plus détectable, il en reste encore les cinq sixièmes dans l'organisme. Il n'y a donc pas de modèle de l'élimination terminale. En superposant les quatre méthodes de sensibilité différentes, on voit bien qu'il ne faut jamais rendre un résultat trop sensible sans interpréter. On doit alors se

limiter à formuler une hypothèse diagnostique à partir du théorème de Bayes, de la notion de population et de sous-population et des critères de ciblage. Toute occurrence dans la population est virtuellement nulle : la VPP d'une empreinte génétique est nulle. La population doit être restreinte en groupes à risques ; le choix de la sous-population est déterminant pour justifier l'occurrence.

Dans la détection du dopage, on est au cœur de cette problématique. Quand on est aux limites de sensibilité, on ne peut condamner un sportif sans indices supplémentaires : une récidive, un aveu, une perquisition, une écoute, un métabolisme, une cinétique... D'une manière générale, pour appliquer le théorème de Bayes, il faut que la prévalence soit comprise entre 10 et 20 %. Quand le seuil de détection est respecté, les erreurs existent et sont loin d'être négligeables. Nous constatons qu'en diminuant la spécificité, le pourcentage d'erreurs dans la recherche de produits dopants sera considérable en limite de sensibilité.

En conclusion, quels éléments pouvons-nous indiquer concernant la conduite à tenir ? Il est essentiel de connaître les limites de détection, d'interpréter le résultat et d'informer le prescripteur. En matière de lutte antidopage, l'AMA et les LNDD doivent agir dans la transparence et rendre publiques les valeurs quantifiées et les méthodes utilisées. La positivité ne fait pas le diagnostic. La méthode sensible permet de faire des quantifications ; c'est la méthode spécifique, ajoutée à la prévalence, qui permet d'établir un diagnostic.

Questions de la salle

Docteur Annick BOUCHEZ-BUVRY, Médecin de la Fédération française de danse

Comment les études de prévalence ont-elles été réalisées, en matière de prise de médicaments et de produits dopants ?

Docteur Yves JACOMET

Je me suis appuyé sur les statistiques WADA, les seules dont on dispose ; il s'agit de la collection des analyses biologiques réalisées dans tous les LNDD du monde. La prévalence est toujours mesurée sur le terrain, à partir des diagnostics certains post-opératoires : on est dans l'exactitude, dans la fréquence. On ne peut s'appuyer, en épidémiologie et en santé publique, sur une valeur théorique.

Docteur Jean-Pierre FOUILLOT

Il s'agit là d'une prévalence à partir de prélèvements en compétition. Or de plus en plus de prélèvements sont réalisés hors compétition. Cela ne risque-t-il pas de modifier la prévalence ?

Docteur Yves JACOMET

Au niveau de l'épidémiologie, la prévalence hors compétition sera considérable : normalement, les anabolisants ne sont pris que hors compétition. La prévalence va donc augmenter et donner de la valeur à tous les résultats obtenus autour de la limite de sensibilité.