

REVUE

Corticoïdes et pratique sportive intense

— M. Duclos^{1,2}

1. Service de médecine du sport et des explorations fonctionnelles, CHU Gabriel Montpied, 58, rue Montalembert, 63003 Clermont-Ferrand cedex 1, France

2. Laboratoire de nutrition humaine, INRA UMR 1019, Université d'Auvergne I, 69000 Clermont-Ferrand, France

E-mail : mduclos@chu-clermontferrand.fr

Résumé : Contrairement à certaines idées reçues, le sujet entraîné en endurance n'est pas en hypercorticisme permanent, mais représente un modèle d'adaptation à des périodes d'hypercortisolisme transitoire. Cependant, la mesure du cortisol plasmatique, principal marqueur utilisé pour l'évaluation de l'activité et de la réactivité de l'axe corticotrope, n'est pas toujours suffisante pour explorer les adaptations liées à l'entraînement chez le sportif. La sensibilité tissulaire aux glucocorticoïdes, la fraction libre du cortisol et l'activité enzymatique de la 11 β -HSD sont des paramètres très peu étudiés chez le sportif et pourtant importants à prendre en compte pour une exploration fine de l'axe corticotrope. Les propriétés physiologiques du cortisol sont parfois utilisées à des fins thérapeutiques chez le sportif, voire à des fins de dopage, avec des risques pour la santé qui justifient de limiter et de surveiller son usage.

Mots clés : Exercice – Entraînement – Adaptation – Cortisol – Surentraînement – Dopage

Glucocorticoids and intensive physical training

Abstract: *Contrary to popular belief, endurance training does not imply hypercortisolism but represents a model of successful adaptation to repeated activation of the HPA axis. Although it is standard practice to determine plasma cortisol levels in assessing HPA-axis activity and reactivity, this is not always sufficient for exploring training-induced adaptations. The sensitivity of tissues to glucocorticoids, the levels of serum free cortisol and the enzymatic activity of 11 β -HSD are parameters that investigators have paid little attention to in sports enthusiasts, although those factors can help increase our understanding of the fine details of HPA-axis physiology. The physiological properties of cortisol are sometimes used for both treating athletes or doping, which involve increased health risks that call for limiting and monitoring the use of glucocorticoids.*

Keywords: *Exercise – Training – Adaptation – Cortisol – Overtraining – Doping*

1 - INTRODUCTION

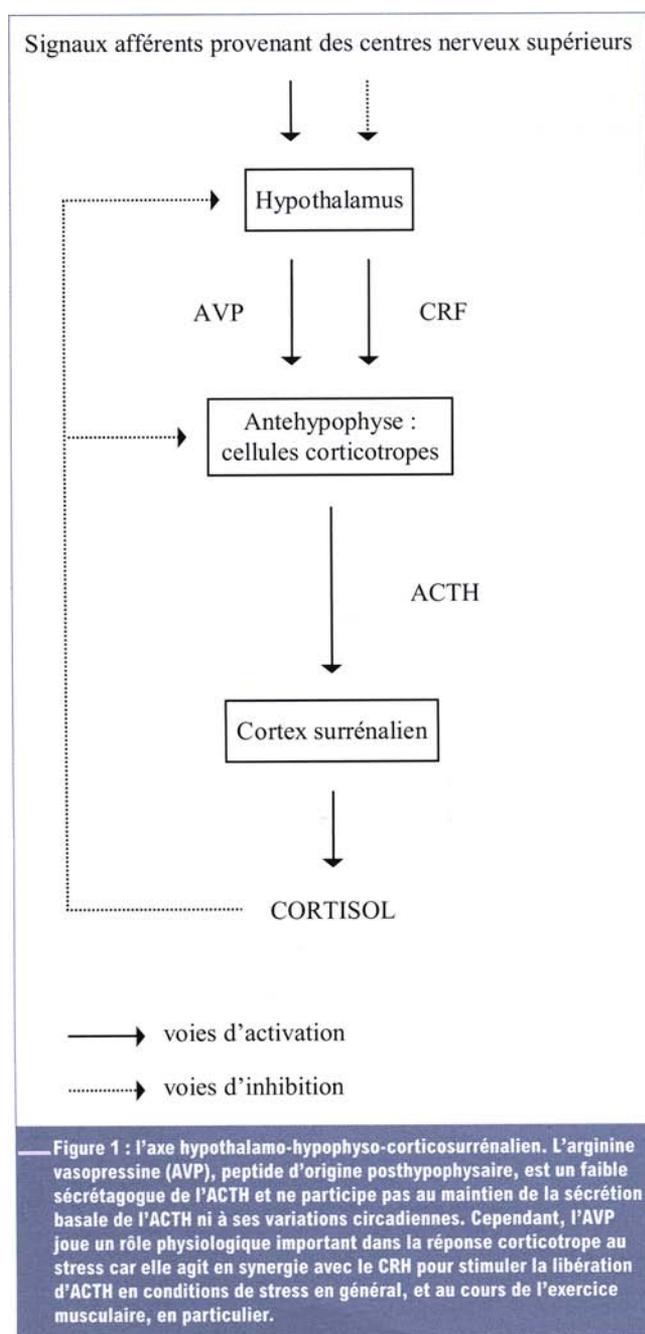
Le cortisol est une hormone stéroïde (glucocorticoïde) synthétisée à partir du cholestérol par les cellules de la zone fasciculée de la cortico-surrénale. Le système hypothalamo-hypophysio-corticosurrénalien ou axe corticotrope suit l'organisation typique des grands systèmes neuroendocrines. Une glande périphérique, le cortex surrénalien (ou corticosurrénale), sécrète le cortisol responsable des effets physiologiques de l'activation du système. La corticosurrénale est placée sous le contrôle d'une hormone hypophysaire, la corticotropine ou *adrenocorticotrophic hormone* (ACTH) (hormone corticostimulante), elle-même sous la dépendance de l'hypothalamus (par l'intermédiaire de la corticolibérine ou *corticotropin-releasing hormone* ou CRH) dont l'activité est contrôlée par les centres nerveux supérieurs. En retour, le cortisol module l'activité du système par divers mécanismes de rétrocontrôle (Figure 1).

L'activité de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien présente un rythme lié à l'alternance jour-nuit (rythme nyctéméral) dont la période est voisine de 24 heures (rythme circadien). Chez l'homme, dont l'activité est généralement diurne, la concentration plasmatique d'ACTH et la cortisolémie présentent un minimum (nadir) au voisinage de minuit et un maximum (zénith ou acrophase) au réveil.

En physiologie de l'exercice, négliger le rythme circadien du cortisol introduit de profondes erreurs quantitatives et qualitatives concernant l'interprétation d'études portant sur l'existence et l'amplitude des réponses sécrétoires du cortisol en per- et/ou postexercice. Il est donc primordial que la réponse du cortisol à l'exercice soit rapportée aux concentrations de base, aux mêmes moments, un jour-contrôle où le sujet est resté au repos.

2 - DOSAGE DU CORTISOL : SÉRUM, SALIVE... OU URINES ?

Dans le plasma, le cortisol est transporté grâce à sa liaison avec une protéine porteuse de haute affinité : la transcortine ou *corticosteroid binding globulin* (CBG). Il est aussi >>



▷▷ transporté par l'albumine, mais la faible affinité de liaison de l'albumine permet une dissociation rapide du complexe cortisol-albumine, ce qui rend la fraction liée à l'albumine rapidement biodisponible pour les cellules. Le cortisol libre, c'est-à-dire non lié à une protéine de transport, représente 3 à 5 % du cortisol plasmatique total circulant. Or, seul le cortisol libre atteint les tissus cibles et induit des effets glucocorticoïdes. C'est pourquoi ce cortisol libre représente la fraction biologiquement active du cortisol (bien que de nouvelles fonctions pour la CBG aient été décrites récemment).

Sachant que la concentration plasmatique de CBG est sous la dépendance de plusieurs hormones (œstrogènes, testostérone,

cortisol, hormones thyroïdiennes (T3), insuline, *insuline growth factor 1* [IGF-1]...) et d'autres facteurs non hormonaux (vitamine D₃, acide rétinolique, acides gras libres, cytokines), un moyen de s'affranchir des variations de la CBG est de mesurer le cortisol salivaire. En effet, la fraction libre du cortisol peut être mesurée au niveau salivaire car seul le cortisol libre diffuse à travers la membrane des cellules salivaires. Il existe une corrélation étroite entre le cortisol salivaire et la fraction libre de l'hormone sérique (coefficient de corrélation entre le cortisol salivaire et la fraction libre du cortisol dans le sérum de 0,97 chez les sujets sains), même si le cortisol est en partie oxydé en cortisone dans les glandes salivaires sous l'action de la 11β hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2 (11β-HSD2). Ainsi, le dosage du cortisol salivaire reflète fidèlement le cortisol libre plasmatique et constitue une méthode pratique et fiable pour étudier la biodisponibilité extracellulaire du cortisol [1].

Le cortisol libre peut également être mesuré au niveau urinaire (urines des 24 heures). En effet, une partie du cortisol libre circulant est excrétée directement dans l'urine, et toute variation de la concentration de cortisol libre au niveau plasmatique se reflète au niveau urinaire [2]. De plus, la mesure du cortisol libre urinaire sur 24 heures est un bon reflet de la sécrétion intégrée de cette hormone sur cette même période [2]. Enfin, ce type de mesure présente l'avantage méthodologique majeur de pouvoir s'affranchir des erreurs liées aux variations circadiennes et pulsatiles du cortisol.

3 - CORTISOL ET EXERCICE MUSCULAIRE : BIEN PLUS QU'UN SIMPLE RÔLE DANS LE MAINTIEN DE L'HOMÉOSTASIE ÉNERGÉTIQUE

Le cortisol est une hormone hyperglycémiant : il augmente la production hépatique de glucose en favorisant la néoglucogénèse hépatique (induction des enzymes de la néoglucogénèse et stimulation de la glycolyse, de la protéolyse et de la lipolyse qui apporteront les substrats de la néoglucogénèse). Il active aussi le glycogène synthase. Au niveau des tissus périphériques (adipocytes, cellules musculaires et fibroblastes), le cortisol diminue l'effet de l'insuline en inhibant la captation et l'utilisation du glucose. Ainsi, l'excès de cortisol favorise la synthèse de glycogène hépatique et la production hépatique de glucose, mais diminue la captation hépatique de glucose et son utilisation dans les tissus périphériques. Ces effets combinés conduisent à une hyperglycémie. À l'inverse, la carence en cortisol diminue la production hépatique de glucose et le contenu en glycogène hépatique et peut être responsable d'hypoglycémie.

Au niveau du métabolisme lipidique, en présence de faibles concentrations d'insuline (comme cela est observé au cours des exercices prolongés), le cortisol stimule la lipolyse. À l'inverse, quand les concentrations d'insuline sont élevées (situation post-prandiale), le cortisol stimule la lipogénèse, conduisant à une augmentation de la masse grasse, surtout au niveau viscéral, intra-abdominal.

Enfin, le cortisol, lorsqu'il est augmenté, exerce un effet catabolique sur les protéines. Cette protéolyse augmente la concentration plasmatique des acides aminés qui peuvent être utilisés comme

substrats dans la néoglucogenèse. Dans le muscle, les fibres glycolytiques de type II sont plus affectées que les fibres de type I. Le muscle cardiaque et le diaphragme sont protégés de cet effet catabolique. Outre son effet catabolique, le cortisol a des actions antianaboliques en inhibant l'entrée des acides aminés dans le muscle. Il a en outre été proposé que l'effet catabolique du cortisol au niveau des muscles squelettiques joue aussi un rôle dans le remodelage protéique musculaire au cours de la récupération et de l'adaptation à l'entraînement en résistance.

Au total, l'augmentation de cortisol observée en per- et parfois en postexercice a d'abord un rôle métabolique : elle permet de répondre à la demande métabolique élevée et parfois prolongée des muscles qui travaillent. À titre d'exemple, si l'augmentation du cortisol au cours d'un exercice prolongé (2 heures) d'intensité modérée (60 % VO_2 max) est bloquée par la prise préalable de métopirone (la cortisolémie reste bloquée dans les valeurs basses, à environ 150 nmol/L, alors que dans la situation-contrôle [exercice sans métopirone] elle atteint 650 nmol/L), on observe une diminution significative de la lipolyse, de la cétogenèse et de la protéolyse. En revanche, la glycémie reste maintenue dans une fourchette normale grâce à la diminution de l'insuline et à l'augmentation concomitante des hormones de la contre-régulation : *growth hormone* (GH), glucagon, catécholamines [3].

Cependant, le rôle du cortisol ne se restreint pas au maintien de l'homéostasie énergétique et métabolique. Par ses actions sur les vaisseaux et les reins, il permet le maintien de la pression artérielle. Ses effets anti-inflammatoires protègent aussi l'organisme durant un exercice musculaire. Enfin, ces mêmes effets anti-inflammatoires et de reconstitution des stocks de glycogène permettent de préparer l'organisme aux efforts suivants (pour une revue voir [4]). Il ne faut pas oublier non plus les effets centraux du cortisol (prise alimentaire, humeur, apprentissage et mémorisation...). Enfin, les effets de l'activation de l'axe corticotrope au cours de l'exercice ne sont pas tous dépendants du cortisol. La CRH joue aussi un rôle majeur. Outre son rôle de stimulation de la sécrétion hypophysaire d'ACTH, la CRH a aussi un rôle de neurotransmetteur au niveau du système nerveux central, lui permettant de générer la réponse intégrée endocrine, végétative et comportementale à l'exercice. Ainsi, l'administration intraventriculaire d'un antagoniste de la CRH bloque la réponse cardiovasculaire du rat lors d'une épreuve de course sur tapis roulant de 30 minutes. Ces résultats suggèrent donc que la CRH est aussi utilisée comme neuromédiateur au niveau du système nerveux central pour contrôler la réponse végétative et cardiovasculaire à l'exercice musculaire.

4 - EXERCICE MUSCULAIRE

ET ACTIVATION FONCTIONNELLE DE L'AXE CORTICOTROPE

Compte tenu des effets précédemment décrits du cortisol, l'activation de l'axe corticotrope représente une réponse physiologique à la demande énergétique, métabolique, vasculaire..., voire parfois psychologique, de l'exercice musculaire.

La dynamique temporelle de l'activation de l'axe corticotrope pendant l'exercice associe stimulation de la cosécrétion de CRH et de vasopressine (AVP) (avec un rôle prépondérant de l'AVP sur la CRH) et production d'ACTH par les cellules corticotropes

hypophysaires précédant l'augmentation du cortisol plasmatique (pour une revue plus complète, voir [5]).

❶ Mise en jeu de l'activation corticotrope au cours de l'exercice musculaire

L'intensité et la durée de l'exercice sont les deux principaux facteurs modulant la réponse du cortisol (et donc l'activation de l'axe corticotrope) à l'exercice musculaire.

L'augmentation de la concentration plasmatique d'ACTH et/ou de cortisol est reliée de façon linéaire au pourcentage de VO_2 max atteint à l'exercice [6, 7]. Pour une consommation d'oxygène inférieure à 60 % VO_2 max, l'augmentation ne s'observe qu'à partir de 1 heure d'exercice : la variation serait alors stimulée par la diminution de la glycémie. Ainsi Tabata et al. [8] ont montré que l'ingestion de glucose pendant l'exercice réprimait de façon importante l'augmentation de la concentration d'ACTH induite par un exercice prolongé de faible intensité. De plus, de nombreuses études montrent que l'évolution de l'ACTH (et donc de la cortisolémie) est corrélée de façon positive à l'intensité de l'exercice [9]. Ainsi, l'exercice anaérobie représente un stimulus puissant de la sécrétion de cortisol. Cependant, il n'existe pas de relation linéaire entre l'activation de l'axe corticotrope et l'intensité de l'exercice anaérobie. Kraemer et al. [10] ont évalué les réponses de l'axe corticotrope lors d'exercices anaérobie (pédalage sur une jambe contre résistance à un rythme de 60 révolutions/min [rpm]) dont l'intensité a varié de 115 à 318 % VO_2 max (en passant par 175 et 230 %). Une augmentation de l'ACTH et du cortisol (mesurés au repos, à la fin de l'exercice et 5 et 15 minutes après l'arrêt de l'exercice) n'a été observée que dans le cas de l'exercice réalisé à 115 % VO_2 max (durée : 3,15 minutes). Le phénomène est le même en ce qui concerne la relation entre l'activation corticotrope et les concentrations plasmatiques de lactate. Cette corrélation n'est observée que dans le cas de l'exercice réalisé à 115 % VO_2 max, ce qui tendrait à prouver que le stimulus systémique conduisant à l'activation corticotrope lors d'exercices anaérobie n'est pas exclusivement la lactacidémie.

Dans le cas d'exercices en résistance, l'intensité de l'exercice joue aussi un rôle important. Il faut aussi faire intervenir la durée du temps de repos entre les séries. Ainsi, la cortisolémie augmente après une série d'exercices avec un volume élevé (séries de 10 répétitions maximales (10 RM)) associées à des périodes de repos brèves (1 minute) alors qu'on n'observera pas de variation de la cortisolémie en réponse à des séries de volume plus modéré (séries de 5 RM) avec des périodes de repos entre les séries plus longues (3 minutes) [11].

La réponse du cortisol à des séries d'exercices en résistance de volume et/ou d'intensité élevées semble d'origine sécrétoire puisqu'elle s'accompagne d'une augmentation concomitante de l'ACTH.

Le niveau d'entraînement ne joue pas de rôle dans la réponse du cortisol à l'exercice car, à intensité relative identique (exprimée en pourcentage de VO_2 max), la réponse de l'axe corticotrope (ACTH et cortisol) à l'exercice est identique entre sujets entraînés et non entraînés [7]. Bien entendu, ce phénomène n'est pas retrouvé quand on utilise des charges en valeur absolue (exemple : courir à 14 km/h).

L'alimentation (composition et heure de la prise alimentaire), le temps de repos entre deux séries d'exercices peuvent aussi modifier la réponse du cortisol à l'exercice (pour une revue plus complète voir [5]).

② Dynamique de la production de cortisol en rapport avec l'exercice musculaire : jamais trop longtemps

L'entraînement en endurance peut conduire à une augmentation anticipatoire de la cortisolémie avant un exercice intense.

En récupération postexercice, il existe généralement un délai entre l'arrêt de l'exercice et le retour de la cortisolémie à ses valeurs de repos. Cependant, l'augmentation du cortisol en postexercice ne se prolonge pas au-delà des 3 à 4 heures qui suivent l'arrêt de l'exercice, quels qu'aient été la durée, l'intensité, le type et l'horaire de l'exercice [7, 12-14].

③ Adaptation de l'axe corticotrope à l'entraînement en endurance : une histoire sans excès

L'élément important qui caractérise les relations entre axe corticotrope et entraînement en endurance est la normalité de l'activité de l'axe corticotrope chez ces sujets. En d'autres termes, les sujets entraînés en endurance ne présentent pas un hypercorticisme.

Les résultats des différentes investigations menées dans notre laboratoire démontrent de façon constante qu'au repos, lors d'une journée sans activité physique, le sujet entraîné en endurance a un cortisol plasmatique à 8 h normal, un cycle nyctéméral du cortisol respecté et un cortisol libre urinaire (CLU) des 24 heures (témoin de la sécrétion intégrée des 24 heures du cortisol) normal [7, 12, 13, 15, 16]. Le rythme saisonnier de sécrétion du cortisol est aussi respecté [17, 18]. Enfin, le rapport cortisol total/cortisol libre est identique à celui observé chez les sujets sédentaires, suggérant que la biodisponibilité du cortisol n'est pas modifiée chez les sujets entraînés en endurance, à l'état basal comme à l'état stimulé (par le réveil, la prise alimentaire, l'exercice, ou par des stimuli pharmacologiques : Synacthène®, CRF-LVP (LVP : lysine-vasopressine) [12, 13, 15, 16].

En revanche, lors d'une journée où un exercice d'intensité et/ou de durée suffisantes pour activer l'axe corticotrope est réalisé, la mesure du CLU des 24 heures donne le plus souvent des valeurs normales ou parfois augmentées (par rapport aux normes du laboratoire). La cause principale d'augmentation du CLU des 24 heures lors d'une journée avec exercice est une hydratation abondante (≥ 5 L/24 heures) induisant une diurèse augmentée (3 à 3,5 L/24 heures) [19]. En dehors de ces conditions, le CLU des 24 heures est le plus souvent normal. Ainsi, notre équipe a rapporté que chez des nageurs élités pendant une journée de compétition, le CLU des 24 heures restait dans les valeurs normales du laboratoire [20]. Les mêmes résultats ont été observés chez des sujets de différentes disciplines sportives (cyclisme, athlétisme...), mais aussi dans les sports collectifs (football, rugby, basket, volley-ball) [21]. Ces résultats concordent avec l'absence de différence de CLU des 24 heures entre deux journées avec entraînement intense et deux journées de repos chez des femmes ayant des cycles réguliers et courant plus de 92 km par semaine depuis au moins 12 mois, et entre deux jours d'entraînement intense chez ces mêmes femmes sportives et deux

jours de repos chez des femmes sédentaires [22]. À notre connaissance, une seule étude a rapporté que l'augmentation du CLU des 24 heures coïncidait de façon très précise avec les changements d'intensité et de volume d'entraînement chez des cyclistes [23]. Néanmoins, les résultats de cette étude doivent être interprétés avec précaution car après une période de repos prolongée (fin de la saison de compétition) et avant la reprise de l'entraînement, les cyclistes avaient déjà un CLU des 24 heures significativement plus élevé que celui des sédentaires auxquels ils étaient comparés ($111,4 \pm 8,6$ nmol/ 24 heures *versus* $74,8 \pm 10,4$ nmol/24 heures, cyclistes *versus* sédentaires ; $p < 0,05$).

Au-delà de ces augmentations transitoires de cortisol liées à l'exercice qui peuvent induire dans certains cas (et non pas de façon systématique) une augmentation du CLU des 24 heures au-delà des normes du laboratoire (mais il doit s'affranchir d'une augmentation de la diurèse < 3 L/24 heures), la question se pose de savoir dans quelle mesure l'entraînement en endurance induit seulement des modifications transitoires (le jour de l'exercice) ou des modifications plus durables de la physiologie de l'axe corticotrope et/ou du *set point* pour la sécrétion de cortisol quotidienne. Plusieurs études récentes montrent que quand l'axe corticotrope des sujets entraînés en endurance est stimulé de façon physiologique (exercice musculaire) ou pharmacologique, les sujets entraînés se différencient des sujets sédentaires. Ces différences témoignent d'une adaptation réussie de l'axe corticotrope à des stimulations répétées. Elles sont illustrées par le travail suivant dans lequel des sujets masculins sédentaires et marathoniens sont venus à deux reprises au laboratoire : la première fois pour la réalisation de prélèvements au repos de 8 h à 17 h, afin d'établir un cycle nyctéméral du cortisol, et la seconde fois pour réaliser un exercice de 2 heures de course à 65 % VO_2 max entre 8 et 10 h [7]. Lors de la journée contrôle de repos, il existe une diminution de la cortisolémie entre 8 h et 17 h liée au cycle nyctéméral du cortisol, avec néanmoins un pic de sécrétion à 13 h lié à l'effet stimulant physiologique du repas. Une semaine plus tard, les mêmes sujets ont réalisé 2 heures d'exercice musculaire 5 heures avant le repas. À 13 h, on n'observe plus la stimulation de la sécrétion de cortisol induite par l'alimentation car cette stimulation survient alors que le cortisol est augmenté (2 heures après l'arrêt de l'exercice, la cortisolémie est deux fois plus élevée que lors de la journée contrôle) et exerce un rétrocontrôle négatif sur l'axe corticotrope (Figure 2). Dans ce contexte, malgré la stimulation du repas, les sédentaires ne peuvent dépasser l'inhibition exercée par l'augmentation prolongée du cortisol. Ce n'est pas le cas chez les sujets entraînés en endurance. Ils ont aussi une cortisolémie augmentée avant le repas, mais ils peuvent échapper au rétrocontrôle négatif exercé par l'augmentation du cortisol pour répondre à une stimulation ultérieure.

Parmi les mécanismes pouvant expliquer cette diminution de la sensibilité hypothalamo-hypophysaire au rétrocontrôle négatif exercé par les glucocorticoïdes chez les sujets entraînés en endurance, il faut privilégier le rôle de l'augmentation de la cosécrétion de sécrétagogues de l'ACTH tels que la vasopressine qui est moins sensible au rétrocontrôle exercé par les glucocorticoïdes que ne l'est le CRH. Ainsi, les sujets entraînés en endurance

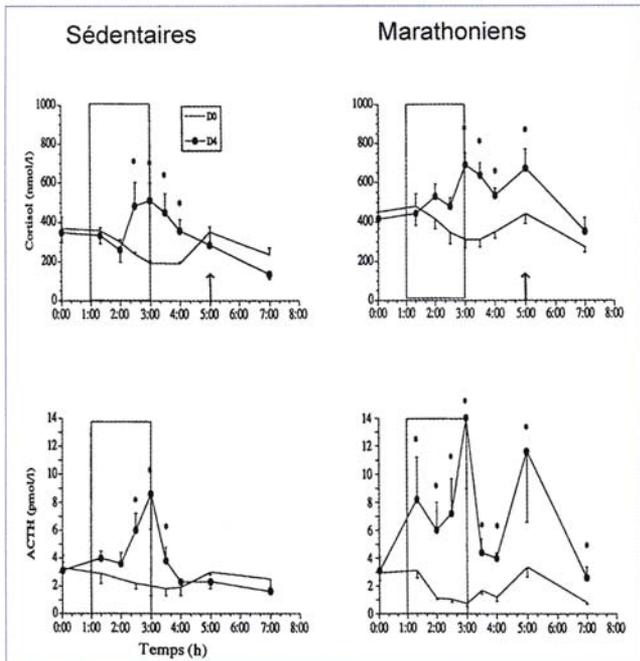


Figure 2 : évolution de la concentration plasmatique de cortisol et d'ACTH lors d'une journée comprenant un exercice de 120 minutes à 65 % VO₂ max (D4) (période 1:00 à 3:00) par comparaison aux valeurs observées lors d'une journée-contrôle de repos (D0), chez des sujets entraînés en endurance (colonne de droite) et des sujets sédentaires (colonne de gauche). *p < 0,05, journée avec exercice versus journée-contrôle de repos. La flèche (†) représente la prise du repas. Modifié d'après [7].

auraient un ratio vasopressine/CRH plus élevé que les sujets sédentaires. On ne peut exclure non plus la possibilité d'une diminution de la sensibilité hippocampale aux GC.

Compte tenu de ces résultats, notre équipe a vérifié l'intégrité du rétrocontrôle négatif exercé par les glucocorticoïdes sur l'hypophyse par le test de freinage à la dexaméthasone chez les sujets entraînés en endurance. La normalité du test CRH/dexaméthasone a confirmé que les sujets entraînés en endurance avaient une valeur de consigne (« set-point ») pour le rétrocontrôle exercé par les glucocorticoïdes identique à celle des sédentaires, en l'absence de tout exercice [16]. Mais ils sont capables d'échapper au rétrocontrôle négatif exercé par les glucocorticoïdes en cas de stimulation surajoutée.

Étant donné, d'une part, l'action antagoniste du cortisol sur les processus anaboliques (muscle, os...) et ses effets immunosuppresseurs et, d'autre part, l'absence de tels signes cliniques chez le sujet entraîné en endurance, se pose la question de la stratégie mise en place pour se protéger des potentiels effets délétères d'une exposition répétée et prolongée à des concentrations augmentées de cortisol. Cette question peut être résolue quand on étudie la sensibilité tissulaire aux glucocorticoïdes. Sa mesure permet d'avoir accès à un autre niveau d'action du cortisol, en aval de la mesure de la concentration plasmatique de cortisol. Cette sensibilité peut être mesurée chez l'homme au niveau de différents tissus : hypophyse (test à la dexaméthasone), tissu immunitaire (lymphocytes et monocytes) et tissu cutané. La

sensibilité hypophysaire au cortisol est normale chez le sujet entraîné en endurance (voir paragraphe précédent). Au niveau immunitaire, il a été montré que la sensibilité des monocytes aux glucocorticoïdes était un bon reflet de la sensibilité du tissu immunitaire à ces glucocorticoïdes [24]. C'est la raison pour laquelle l'inhibition *in vitro* par la dexaméthasone de la production d'interleukine 6 (IL-6) par des monocytes en cultures stimulés par le lipopolysaccharide (LPS) a été utilisée. La réponse a été étudiée chez six sédentaires et six sujets entraînés en endurance à 8 h, c'est-à-dire 24 heures après arrêt de tout exercice chez les sujets entraînés. De plus, pour tester la plasticité de cette sensibilité monocyttaire chez les sujets entraînés, après le prélèvement de 8 h, un exercice de course à pied à 65 % VO₂ max a été réalisé entre 8 h et 10 h, puis les sujets sont restés au repos entre 10 h et 12 h, heures auxquelles ont eu lieu les deuxième et troisième prélèvements. Les résultats obtenus à 10 h et 12 h ont été comparés à ceux observés chez les sédentaires à la même heure mais après, respectivement, 2 h et 4 h de repos assis. À 12 h, après le troisième prélèvement, un déjeuner standard a été pris sur place (800 kcal dont 35 % de lipides, 15 % de protéines et 50 % de glucides). Puis, de 12 h à 18 h, les sujets des deux groupes sont restés au repos assis au laboratoire jusqu'au dernier prélèvement de 18 h (Figure 3A).

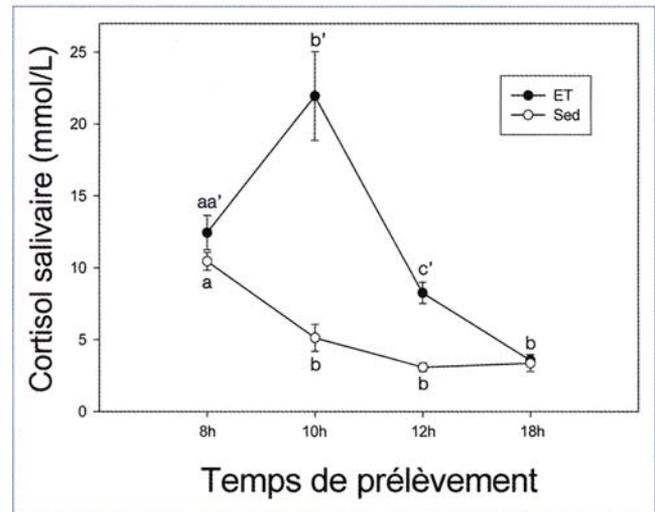


Figure 3A : cortisol salivaire en fonction du temps de prélèvement chez les sujets sédentaires (Sed) et entraînés (ET). Les sédentaires sont restés au repos assis au laboratoire de 8 h à 18 h. Les sujets entraînés ont réalisé 2 heures d'exercice à 65 % VO₂ max de 8 h à 10 h puis sont restés au repos assis au laboratoire jusqu'à 18 h. Les points ne portant pas les mêmes lettres sont significativement différents les uns des autres (p < 0,05). Modifié d'après [13].

Les résultats ont montré que chez les marathoniens, soumis à des activations répétées de l'axe corticotrope en rapport avec l'entraînement en endurance, la sensibilité des monocytes aux glucocorticoïdes est diminuée : les monocytes des sujets entraînés sont moins sensibles à l'inhibition par la dexaméthasone de la production d'IL-6, par rapport aux sujets sédentaires. En outre, 2 heures d'exercice musculaire conduisent à une augmentation de la sensibilité monocyttaire aux >>>

▷▷ glucocorticoïdes, celle-ci atteignant un niveau de sensibilité identique à celui mesuré chez les sujets sédentaires à la même heure. Cet effet de l'exercice se prolonge à 12 h, c'est-à-dire 2 heures après l'arrêt de l'exercice. Enfin, à 18 h, la sensibilité des monocytes aux glucocorticoïdes des sujets entraînés en endurance est à nouveau diminuée par rapport aux résultats observés chez les sédentaires à la même heure (Figure 3B).

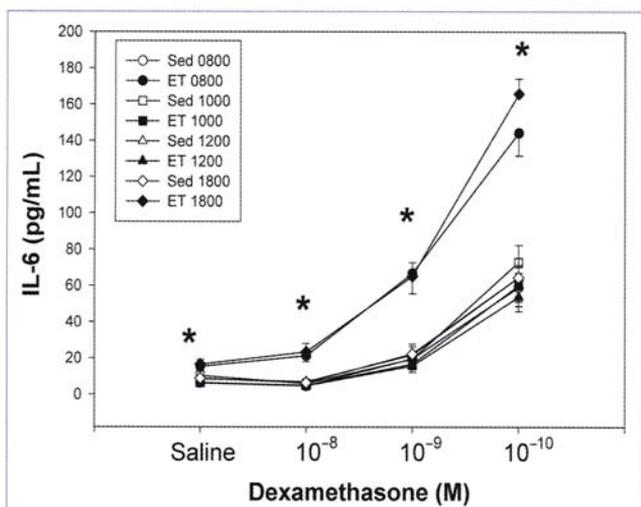


Figure 3B : inhibition par la dexaméthasone de la production d'IL-6 monocytaire stimulée par le LPS (0,3 µg/mL) chez les sédentaires (Sed) et les sujets entraînés (ET). Les monocytes sont incubés en présence de différentes concentrations de dexaméthasone (10⁻⁸, 10⁻⁹, 10⁻¹⁰ M) ou en l'absence de dexaméthasone (Saline).

*Différence significative entre les sujets ET à 8 h et 18 h et tous les autres temps de prélèvement chez les ET (10 h et 12 h) et les Sed (8 h, 10 h, 12 h et 18 h).

Au total, ces résultats suggèrent que quand des sujets sont soumis à des activations répétées de leur axe corticotrope, la sensibilité aux glucocorticoïdes de leurs monocytes est diminuée. De plus, chez ces sujets entraînés en endurance, une session d'exercice musculaire augmente la sensibilité des monocytes jusqu'au niveau observé chez des sujets contrôles sédentaires. Ces variations liées à l'exercice sont synchrones avec l'activation de l'axe corticotrope, comme en témoigne l'augmentation parallèle de la cortisolémie (Figure 3A). Ces résultats suggèrent qu'il existe une plasticité de la sensibilité monocytaire aux glucocorticoïdes chez le sujet entraîné en endurance, ces variations étant calquées sur celles des concentrations de cortisol salivaires et plasmatiques. Bien que des modifications de la sensibilité aux glucocorticoïdes aient été décrites en pathologie, il s'agit ici des premiers travaux rapportant des changements rapides de cette sensibilité chez des sujets sains [12, 13].

Le rôle exact de ces variations de la sensibilité aux glucocorticoïdes reste à élucider. Elles pourraient protéger des effets cataboliques d'une sécrétion prolongée et répétée en glucocorticoïdes. De plus, l'augmentation de la sensibilité aux glucocorticoïdes, mise en évidence après l'exercice, révèle la nécessité d'une cortisolémie augmentée pendant l'exercice et probablement en phase de récupération immédiate de l'exercice

pour le maintien de l'homéostasie (par exemple pour ses effets anti-inflammatoires par rapport aux dommages tissulaires musculaires induits par l'exercice).

Plusieurs mécanismes peuvent expliquer ces variations de sensibilité tissulaire aux glucocorticoïdes. En amont de possibles modifications transitoires du nombre de récepteurs intracellulaires aux glucocorticoïdes (GR et MR), la biodisponibilité intracellulaire du cortisol peut aussi être modifiée. Celle-ci dépend d'une enzyme intracellulaire : la 11 β -hydroxystéroïde deshydrogénase (11 β -HSD) (Figure 4). La 11 β -HSD catalyse l'interconversion du cortisol en cortisone. Or, la cortisone présente une faible affinité pour les récepteurs aux glucocorticoïdes, ainsi qu'un pouvoir de transactivation quasiment nul. Ainsi, l'oxydation du cortisol en cortisone induit l'inactivation des glucocorticoïdes alors, qu'à l'inverse, la réduction de la cortisone en cortisol induit leur activation. On distingue deux isoformes de cette enzyme, la 11 β -HSD type 1 (11 β -HSD1) et la 11 β -HSD type 2 (11 β -HSD2). La biodisponibilité intracellulaire du cortisol dépend de l'activité des deux isoformes de la 11 β -HSD. Chez l'homme, la technique la plus accessible pour déterminer l'activité de ces enzymes est la mesure du ratio cortisol/cortisone urinaire. Cette technique simple ne permet pas de dissocier l'activité de chaque isoforme de l'enzyme 11 β -HSD, mais elle donne un indice fiable de l'activité systémique et rénale de cette enzyme.

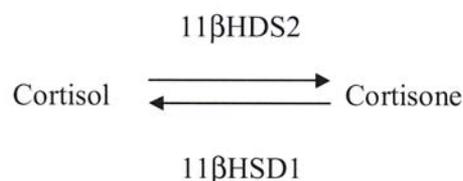


Figure 4 : rôles respectifs de la 11 β -hydroxystéroïde deshydrogénase (11 β -HSD) de type 1 et de type 2.

Le ratio cortisol/cortisone peut être mesuré par HPLC (high performance liquid chromatography) [25]. Utilisant cette technique, nous avons mesuré le ratio cortisol/cortisone urinaire dans les urines des 24 heures chez des nageurs de haut niveau [20] et dans les urines nocturnes de triathlètes [17], à plusieurs reprises au cours d'une saison sportive. Ce ratio est positivement corrélé à la charge d'entraînement des nageurs. Dans le travail les triathlètes, nous avons en plus un groupe témoin de sujets sédentaires appariés pour l'âge, ce qui nous a permis de mettre en évidence l'existence d'une augmentation de l'inactivation intratissulaire du cortisol en cortisone chez le sujet entraîné en endurance par rapport au sujet sédentaire. Ainsi, chez des sujets sportifs soumis à des charges d'entraînement élevées, toute augmentation de la production de cortisol (liée à l'exercice) s'accompagne d'une augmentation parallèle de son inactivation en cortisone, de telle sorte que si l'excrétion urinaire de cortisol augmente avec les charges d'entraînement, le ratio cortisol/cortisone reste, quant à lui, constant et non différent de celui des sédentaires. Ces résultats soulignent la diversité des mécanismes mis en place par le sujet

entraîné en endurance pour s'adapter aux conséquences des exercices répétés.

De façon intéressante, cette inactivation du cortisol en cortisone diminue significativement dans les deux mois qui précèdent l'émergence d'un syndrome de surentraînement [17], ce qui est une nouvelle piste dans le dépistage du surentraînement.

Les mécanismes de régulation de l'activité de la 11β -HSD restent peu clairs. L'augmentation du ratio cortisol/cortisone observée chez les deux triathlètes surentraînés n'est probablement pas due à une saturation de l'enzyme 11β -HSD2, car on ne mesure pas chez ces deux triathlètes d'augmentation franche de la cortisolémie. Notre hypothèse s'orienterait plutôt vers une inhibition de l'activité de la 11β -HSD2 ou vers une activation inappropriée de l'activité de l'isoforme 1 (11β -HSD1). Lors d'un syndrome de surentraînement, il a été montré une augmentation de la libération des cytokines pendant et après un exercice, ce qui entraînerait un état inflammatoire chronique. Il a récemment été suggéré que les cytokines pourraient avoir un rôle important dans la régulation de l'activité de la 11β -HSD, mais cette hypothèse reste à confirmer. En conclusion, la mesure du cortisol plasmatique, principal marqueur utilisé pour l'évaluation de l'activité et de la réactivité de l'axe corticotrope, n'est pas toujours suffisante pour explorer les adaptations liées à l'entraînement chez le sportif. La sensibilité tissulaire aux glucocorticoïdes, la fraction libre du cortisol et l'activité enzymatique de la 11β -HSD sont des paramètres très peu étudiés chez le sportif et pourtant importants à prendre en compte pour une exploration fine de l'axe corticotrope. Les variations de ces marqueurs constituent aussi de nouvelles pistes de recherche dans la compréhension de certaines désadaptations observées chez le sportif comme le syndrome de surentraînement.

5 - DE LA PHYSIOLOGIE AUX APPLICATIONS PRATIQUES : RISQUES LIÉS À LA CORTICOTHÉRAPIE (Y COMPRIS LOCALE) CHEZ LE SPORTIF

Lors du suivi longitudinal des cyclistes élités de la Fédération française de cyclisme, plusieurs sujets ont présenté des cortisolémies basses (cortisol plasmatique inférieur à la moyenne moins deux déviations standard) et non réactives après stimulation par Synacthène® 250 µg. Compte tenu des données précédentes, il était peu probable que ces cortisolémies basses soient liées à un effet physiologique de l'entraînement. Après interrogatoire des sujets présentant une cortisolémie anormalement basse, ces derniers ont déclaré la prise de corticoïdes, sur prescription médicale, par voie dermique, inhalée ou lors d'une infiltration intra- ou périarticulaire, ce qui a permis de conclure que la découverte d'une cortisolémie anormalement basse chez un sportif indiquait la prise de corticoïdes dans 95 % des cas [18].

L'existence d'un freinage de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien après corticothérapie induit un risque vital important par risque d'insuffisance surrénalienne aiguë déclenchée lors d'un traumatisme ou d'une infection. Or, les traumatismes ne sont pas des événements rares lors de la pratique sportive de haut niveau. La revue de la littérature montre que plusieurs auteurs ont mis en évidence dans le plasma le glucocorticoïde administré préalablement par infiltration intra-articulaire, quelles que soient la dose

et la molécule administrée. Mais toutes ces études ont été réalisées chez des sujets âgés de plus de 40 ans, porteurs de pathologies rhumatismales inflammatoires et dont les synoviales hypertrophiques et hypervascularisées pouvaient favoriser la diffusion du glucocorticoïde infiltré.

Étant donné la fréquence des infiltrations chez les sportifs, d'une part, et compte tenu des résultats obtenus avec le suivi longitudinal des cyclistes, d'autre part, il nous est apparu nécessaire de déterminer si les infiltrations de corticoïdes (avec les molécules et les doses utilisées actuellement) pouvaient induire, chez les sportifs, c'est-à-dire chez des sujets jeunes en bonne santé, sans hypertrophie synoviale, une inhibition de l'axe corticotrope et avec quelle fréquence. C'est la raison pour laquelle le retentissement d'une infiltration unique de corticoïdes sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien a été déterminé chez des sujets jeunes sportifs [26].

Dix sportifs amateurs ($28,8 \pm 8,1$ ans) en bonne santé ont bénéficié d'une infiltration unique de cortivazol ou de béthaméthasone intra- ou périarticulaire pour une pathologie micro-traumatique. Ils n'avaient aucun antécédent de corticothérapie générale ou locale. Le cortisol a été mesuré à quatre reprises (7 h 30) : le jour de l'infiltration (j0), après 2 jours (j2), après 7 jours (j7) et après 14 jours (j14). À j2, un test au Synacthène® (ACTH 1-24) a été réalisé (1 µg).

Nos résultats ont montré que deux jours après l'infiltration le cortisol plasmatique était significativement diminué chez les dix sujets (les valeurs étaient égales à $18,8 \pm 6,5$ % de celles de j0) et qu'une insuffisance surrénalienne était diagnostiquée chez 9 sujets sur 10 sur les valeurs basales et après Synacthène®. Sept jours après l'infiltration, le cortisol plasmatique restait significativement diminué chez les 10 sujets (valeurs : $48,8 \pm 7,3$ % de j0) et seul 1 sujet pouvait être considéré comme ayant une fonction surrénalienne normale. À j14, le cortisol plasmatique restait significativement diminué chez les 10 sujets (valeurs : $77,3 \pm 8,3$ % de j0) et seuls 3 sujets sur 10 pouvaient être considérés comme ayant une fonction surrénalienne normale [26]. Cette étude a mis en évidence le risque élevé d'insuffisance surrénalienne après une infiltration unique de corticoïdes chez des sujets jeunes sportifs. Bien qu'il s'agisse de formes biologiques d'insuffisance surrénalienne, ces sujets sont exposés à des risques traumatiques et infectieux qui peuvent déclencher une insuffisance surrénalienne aiguë avec complications potentiellement graves. Ainsi, avec ce type de traitement, ce risque apparaît disproportionné chez des sujets sains compte tenu des bénéfices attendus.

6 - SURENTRAÎNEMENT ET AXE CORTICOTROPE : ABSENCE DE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Le surentraînement est un diagnostic difficile qui représente avant tout un diagnostic d'exclusion. En effet, devant une diminution prolongée et inexplicée des performances persistant malgré des semaines et des mois de repos, le surentraînement ne doit s'envisager qu'après avoir éliminé les causes possibles de diminution temporaire des performances (infection, nutrition, entraînement...). Sachant que la récupération d'un surentraînement >>

▷▷ nécessite plusieurs mois, voire plusieurs années (parfois elle ne survient jamais), ce délai peut mettre fin à la carrière d'un athlète. C'est la raison pour laquelle le diagnostic biologique du surentraînement a été proposé. Cependant, il se heurte à de nombreux problèmes méthodologiques (confusion entre *overeaching* et surentraînement, par exemple).

En 1985, Barron et al. [27] ont été les premiers à mettre en évidence une composante endocrinienne au surentraînement. Utilisant le test pharmacologique d'hypoglycémie insulinique, ils ont montré que les sujets surentraînés, comparés à des sujets marathoniens asymptomatiques, présentaient une diminution de la réponse plasmatique de prolactine, *growth hormone* (GH), ACTH et cortisol à l'hypoglycémie franche induite par injection d'insuline exogène. Ces résultats suggéraient donc qu'un dysfonctionnement hypothalamo-hypophysaire pouvait être associé au surentraînement. Après cette publication, de nombreux dosages et tests hormonaux ont été proposés dans le diagnostic du surentraînement. Et l'axe corticotrope fait partie des candidats potentiels.

❶ Explorations hormonales au repos

Selon les études, le surentraînement s'accompagne d'une augmentation, d'une diminution ou de l'absence de changement de la concentration plasmatique de cortisol [28]. De simples considérations méthodologiques expliquent la plupart des résultats divergents rapportés dans la littérature. Le cortisol est une hormone présentant un cycle nyctéméral très prononcé : à 8 h du matin (à jeun) la cortisolémie oscille entre 500 et 800 nmol/L tandis qu'elle chute à 300 nmol/L vers 12-13 h et autour de 50 à 100 nmol/L à minuit. Pour s'affranchir de ces variations physiologiques et rendre comparables les mesures chez un même sujet d'un jour à l'autre et entre deux sujets, par convention, le dosage doit être réalisé à jeun entre 7 h 30 et 9 h 30, mesure qui présente aussi une forte variabilité intra-individuelle. Dans un travail récent, notre équipe a mesuré le cortisol salivaire au réveil strict, une mesure dont la reproductibilité chez un même sujet est supérieure à celle de la mesure du cortisol entre 7 h 30 et 9 h 30 : aucune différence n'a été mise en évidence entre sujets sédentaires, sujets entraînés et surentraînés suivis pendant une année [17]. En d'autres termes, une cortisolémie isolée n'a aucune valeur dans le diagnostic biologique du surentraînement, en particulier parce que c'est un reflet insuffisant du rythme de sécrétion sur 24 heures du cortisol. En revanche, le recueil des urines des 24 heures pour y doser le cortisol (CLU des 24 heures) est un excellent marqueur de la sécrétion intégrée des 24 heures du cortisol. Il a été montré que chez les sportifs intensifs non surentraînés, lorsque le recueil est fait une journée de repos, le CLU des 24 heures est normal et identique à celui de sujets sédentaires appariés [17]. Notre équipe a aussi montré que le CLU n'était pas significativement augmenté chez des sujets présentant un surentraînement par rapport à des sujets ayant le même entraînement mais non surentraînés [17]. En revanche, une augmentation du ratio cortisol/cortisone urinaire, mesuré par HPLC sur les urines nocturnes, a été rapportée chez des triathlètes dans les deux mois précédant l'émergence d'un syndrome de

surentraînement [17]. L'intérêt de ce dosage dans le diagnostic précoce du surentraînement reste à confirmer sur un plus grand nombre de disciplines sportives.

Plusieurs auteurs ont utilisé le rapport testostérone/cortisol plasmatique ou salivaire comme marqueur du surentraînement. Le principe est de mettre en évidence un déséquilibre entre l'anabolisme (testostérone) et le catabolisme (cortisol). Ce raisonnement apparaît restrictif, les restrictions étant d'ordre méthodologique et physiologique (prise en compte du cycle nyctéméral du cortisol). Ainsi, la diminution de la testostéronémie est déjà un phénomène observé chez les sujets entraînés en endurance en dehors de tout surentraînement [29]. Il a aussi été montré que l'évolution de la testostéronémie est un indicateur de la charge d'entraînement, sans obligatoirement indiquer un surentraînement [30]. Enfin, la testostérone n'est pas la seule hormone impliquée dans l'anabolisme. Il faut aussi tenir compte de la GH, dont la concentration peut être augmentée quand celle de la testostérone est diminuée. Il ne faut pas oublier non plus l'insuline dont l'augmentation lors d'exercices en résistance peut favoriser l'anabolisme musculaire. En d'autres termes, si la balance entre les effets anabolisants de la testostérone et les effets catabolisants du cortisol est intéressante, elle doit être mesurée dans des conditions rigoureuses et interprétée avec prudence. De plus, l'analyse de la littérature montre que ce rapport varie en fonction du volume et de l'intensité de l'entraînement, indépendamment de toute condition de surentraînement [30]. Citons en exemple le travail de Hoogeveen et al. [31] qui ont mesuré la réponse endocrinienne (cortisol, testostérone, *luteinizing hormone* [LH]) à un test d'exercice progressif maximal sur ergocycle chez des cyclistes professionnels à deux périodes : en octobre après une période de repos relatif de 4 semaines et en janvier après 3 mois de compétition intensive (500 à 700 km/semaine). En janvier, au repos avant le test d'exercice, et en comparaison aux résultats obtenus en octobre, la concentration plasmatique de testostérone était significativement abaissée tandis que celle du cortisol était significativement augmentée. Ainsi, le ratio testostérone/cortisol était diminué de plus de 30 %, traduisant – *a priori* – un état d'hypercatabolisme et, selon l'hypothèse d'Adlercreutz, un état de surentraînement. Or, le symptôme majeur du surentraînement est la diminution de la performance. Il est alors remarquable de noter que, dans cette étude, les sujets présentant une diminution significative du ratio testostérone/cortisol présentaient parallèlement une augmentation de la performance, jugée sur la puissance maximale atteinte sur le test d'évaluation sur ergocycle. En conclusion, le rapport testostérone/cortisol est un marqueur de la charge d'entraînement et non pas du surentraînement.

❷ Explorations hormonales après exercice maximal

Si le dosage des hormones au repos semble peu fiable car soumis à de fortes variations inter-, voire intra-individuelles, certaines données bibliographiques soulignent l'intérêt des explorations endocriniennes réalisées après exercice maximal. Meeusen et al. [32] ont proposé d'utiliser deux tests consécutifs d'effort maximaux séparés de 4 heures chacun (9 h et 13 h), ce qui correspondrait plus au profil des

athlètes s'entraînant de façon biquotidienne. En tenant compte de la réponse hormonale (GH, ACTH, cortisol) au second test, ce protocole permettrait de différencier les sujets en *overreaching* de ceux en *overtraining*. Il nécessite néanmoins d'être réalisé sur un plus grand nombre de sujets avant d'être proposé à plus grande échelle.

Contrairement aux dosages hormonaux faits au repos, les études ayant porté sur les réponses hormonales à l'exercice (principalement : GH, ACTH et cortisol) concordent : il existe chez les sujets en *overreaching* ou surentraînés une diminution de la réponse de ces hormones à l'exercice. Cependant, avant que ces tests ne soient utilisés à plus large échelle, il faut qu'un consensus soit défini sur le type de test à utiliser : VO_2 max, exercice jusqu'à épuisement à 85 % VO_2 max ou deux tests consécutifs d'effort maximal (jusqu'à VO_2 max) ?

En conclusion, le diagnostic de surentraînement reste un diagnostic difficile, pour lequel les données cliniques restent les plus performantes. Il n'y a pas d'argument formel actuellement sur le plan endocrinien pour étayer de façon absolue la suspicion clinique. Il existe seulement un faisceau d'arguments biologiques parmi lesquels nous privilégions l'augmentation du ratio cortisol/cortisone sur les urines nocturnes (mais qui reste un test réservé pour l'instant à la recherche) et l'exploration hormonale à l'exercice, mais qui nécessite que les tests d'exercice soient standardisés.

7 - DOPAGE PAR LES CORTICOÏDES

Le maintien des glucocorticoïdes (GC) sur la liste des produits interdits par le Code mondial antidopage est de plus en plus discuté, et certaines fédérations sportives internationales demandent que les GC ne figurent plus sur la liste des produits interdits. Leurs arguments sont que les GC sont largement utilisés en médecine du sport et n'ont aucun effet ergogène démontré. Reste à comprendre pourquoi, depuis que les GC sont systématiquement recherchés lors des contrôles antidopage, et en dépit du fait que leur utilisation par voie générale est interdite en compétition, ce sont les molécules les plus fréquemment mises en évidence lors de ces contrôles.

8 - À LA RECHERCHE D'EFFETS ERGOGÈNES DES CORTICOÏDES

1 Expérimentation humaine

Il n'y a actuellement aucune donnée de la littérature étayant l'hypothèse de relations entre performance et corticoïdes chez l'homme. Cela s'explique par le fait que peu d'études ont été réalisées sur ce sujet. De plus, ces études ont utilisé des tests non appropriés.

Ainsi, l'administration de 4,5 ou 13,5 mg de dexaméthasone pendant 4 jours à des sujets modérément entraînés n'induit pas d'effet notable sur la performance (VO_2 max) par rapport au groupe *placebo* [33]. Au contraire, il est noté un effet bradycardisant de la dexaméthasone, ce qui dénote plutôt un effet indésirable car un des facteurs qui conditionne VO_2 max est le débit cardiaque. Dans le travail de Pétrides et al., les sujets ont réalisés une série de 10 exercices sous-maximaux

brefs (10 fois 30 secondes à 90 % VO_2 max) [34]. La prise de 4 mg de dexaméthasone 4 heures avant l'exercice n'a pas modifié la consommation d'oxygène ni la réponse métabolique à l'exercice. Enfin, Del Corral et al. [3] ont montré que si on bloquait – par la prise préalable de métopirone – l'augmentation de cortisol induite par 2 heures d'exercice à 60 % VO_2 max (la cortisolémie n'est pas indosable, mais elle reste dans les valeurs basses d'environ 150 nmol/L, alors que dans la situation contrôle [exercice sans métopirone], elle atteint 650 nmol/L), on observe une diminution significative de la lipolyse, de la cétoxydation et de la protéolyse. En revanche, la glycémie reste maintenue dans une fourchette normale grâce à la diminution de l'insuline et à l'augmentation des hormones de la contre-régulation (GH, glucagon, catécholamines). Par rapport au groupe contrôle, il n'y a aucune différence de fréquence cardiaque, de pression artérielle, de scores de fatigue ni de la capacité à réaliser un exercice de ce type.

Ces résultats ne signifient pas que les GC n'ont pas d'effet sur la performance, car, dans ces études, l'effet sur la performance a été apprécié soit sur VO_2 max (durée maximale 10-12 minutes) [33], soit sur une faible série d'exercices sous-maximaux [34], mais dans aucun cas lors d'une épreuve d'endurance prolongée menée jusqu'à épuisement ni sur une série d'exercices brefs et maximaux où la perception de la douleur et de la fatigue peut probablement être atténuée par la prise de GC.

En effet, certaines propriétés pharmacologiques des GC laissent supposer que ceux-ci pourraient améliorer la performance et expliquent leur utilisation dans le milieu sportif. Les effets psychostimulants exercés par l'intermédiaire des récepteurs aux GC cérébraux permettraient de réduire les effets centraux de la fatigue, les effets anti-inflammatoires et antalgiques limiteraient les sensations douloureuses musculaires à l'effort et permettraient de repousser le seuil de fatigue ; les effets métaboliques induisent une augmentation des stocks de glycogène musculaire [35] et facilitent la lipolyse et la glycolyse induites par les catécholamines et la GH, permettant ainsi une meilleure utilisation de substrats énergétiques par le muscle au cours de l'exercice.

2 Expérimentation animale

Les travaux menés en expérimentation animale mettent en évidence des effets des GC sur la performance. Ainsi, des rats ayant un accès volontaire à une roue d'activité augmentent de façon très significative leur activité dans la roue (en nombre de km courus par 24 heures) quand on leur injecte en sous-cutané de la corticostérone (l'analogue du cortisol chez le rat) (Duclos M, résultats personnels) (Figure 4). Outre cet effet stimulant de la corticostérone en aigu, l'administration de doses croissantes de corticostérone (par implantation de capsules délivrant de façon continue pendant 10 jours de la corticostérone à doses constantes) à des rats préalablement surrénalectomisés augmente de façon dose-dépendante l'activité de course dans la roue de ces mêmes rats. Ces résultats montrent que les GC ont à la fois un effet stimulant en aigu (injection de corticostérone) et en chronique (implantation sous-cutanée de capsules délivrant de façon continue de la corticostérone) sur l'activité de >>>

▷▷ course des rats. Cet effet serait lié à une stimulation de la production de dopamine au niveau du nucleus accumbens, mais aussi à l'activation d'autres régions du cerveau impliquées dans l'activité motrice [36].

Au plan métabolique, la dexaméthasone augmente la resynthèse de glycogène musculaire après un exercice musculaire (alors que le stockage de glycogène est moindre au repos par rapport aux rats *placebo*, du fait de l'insulinorésistance induite par la dexaméthasone) [35]. Cette synthèse accrue de glycogène en postexercice favorise la récupération métabolique et est un facteur impliqué dans la performance.

Tous ces éléments concourent à supporter l'hypothèse d'un effet ergogène des GC chez l'animal et renforcent la probabilité d'un effet positif des GC sur la performance chez l'homme. En revanche les risques pour la santé des sportifs utilisant les GC sont bien démontrés.

9 - DOPAGE PAR GLUCOCORTICOÏDES ET RISQUES POUR LA SANTÉ DES SPORTIFS

Les complications liées à la prise de GC de façon prolongée sont bien démontrées. Citons les conséquences osseuses (ostéoporose), métaboliques (insulinorésistance), vasculaires (hypertension artérielle [HTA], risque d'athérosclérose). Enfin, des cas de pharmacodépendance aux GC ont été rapportés. Mais, outre ces effets classiques, d'autres complications commencent à être bien décrites.

Ainsi, dans le travail de Short et al. [37], après 6 jours d'administration de prednisone à 0,5 mg/kg/j chez des sujets jeunes en bonne santé, il existait aussi une diminution de 25 % du débit vasculaire de la jambe. Ces résultats rejoignent ceux d'un travail récent réalisé chez le porc et qui a montré qu'une prise unique à doses pharmacologiques de prednisone induisait une diminution importante du flux sanguin au niveau des muscles, de la peau et de l'os (région anatomique de la hanche). De plus, il s'agissait d'un effet rapide des GC puisque cette réduction était mise en évidence en moins de 1 heure et persistait au moins 24 heures après la prise de GC, suggérant qu'il s'agit d'effets non génomiques des GC. Le mécanisme de cet effet délétère se situe probablement au niveau des cellules endothéliales avec une diminution de la relaxation endothéliale NO-dépendante sous l'action des GC. Il a en effet été démontré *in vitro* que les cellules épithéliales de la veine ombilicale exposées à la dexaméthasone produisent moins de NO en raison d'une présence plus importante de radicaux libres. Cette diminution de la production de NO empêche la relaxation vasculaire endothéliale, conduisant à une diminution du débit sanguin. Iuchi et al. [38] ont précisé le rôle des radicaux libres dans ce phénomène et leurs liens avec les GC. Quand on crée une hyperhémie transitoire en réaction à une obturation du débit sanguin de l'avant-bras par mise en place d'un garrot (brassard gonflé à 250 mmHg pendant 5 minutes), on observe, chez les sujets sains, à la levée du garrot (mesures 60 et 90 secondes après la levée du garrot), une augmentation du débit sanguin de l'avant-bras qui est rendue possible par une vasodilatation de l'endothélium

vasculaire NO-dépendante. Quand on fait cette mesure chez des sujets traités par GC pour maladies auto-immunes, avant et pendant la corticothérapie (en moyenne 28 jours après le début du traitement par GC [12-50 jours]), on note une diminution de 43 % sous corticothérapie. L'effet dépend de la dose et de la durée d'exposition aux GC. Les mêmes auteurs ont montré sur des cellules endothéliales en culture que les GC induisaient de façon dose-dépendante une augmentation de la production de radicaux libres. Les radicaux libres diminuent la disponibilité en NO en induisant la production de superoxydes qui interagissent avec le NO, conduisant à la formation de peroxy-nitrites d'où l'augmentation de la consommation de NO. Cette diminution de la disponibilité en NO peut induire une dysfonction endothéliale, conduisant à l'HTA et à l'athérosclérose, qui sont des complications cardiovasculaires majeures liées à l'excès de GC.

Cette production de radicaux libres augmentée sous l'action des GC provient de la chaîne de transfert d'électrons mitochondriale, suggérant un dysfonctionnement mitochondrial. Or, dans un travail précédent, nous avons montré chez le rat qu'un excès de corticostérone endogène (correspondant au cortisol chez le rat) lié à des stress répétés induisait une diminution du nombre de mitochondries musculaires et qu'il existait une courbe dose-réponse entre GC et nombre de mitochondries musculaires [39]. D'autres travaux avaient montré, dans les années 1970 et 1980, que les GC de synthèse à doses pharmacologiques induisaient une diminution de nombre de mitochondries musculaires. Or, la mitochondrie représente le principal site de production d'énergie de la cellule. Quand on sait que ce sont des GC de synthèse qui sont utilisés par les sportifs dans le cadre du dopage et à des doses largement supraphysiologiques, on peut s'inquiéter sur leurs potentiels effets délétères sur le métabolisme mitochondrial musculaire.

Un autre travail mérite réflexion. Plusieurs études ont montré qu'augmenter la cortisolémie (par perfusion de cortisol ou d'ACTH) à des valeurs de stress (880 et 1 100 nmol/L) induisait une diminution de la réponse des hormones hyperglycémiantes (adrénaline, noradrénaline, glucagon) et donc de la production hépatique de glucose à une hypoglycémie subséquente (induite pharmacologiquement) [40, 41]. Lors d'exercices en endurance prolongés (plusieurs heures) la glycémie diminue de façon significative, mais sans atteindre, en règle générale chez un sujet en bonne santé, des chiffres en dessous de 0,7 à 0,6 g/L, bien que quelques cas d'hypoglycémie vraie aient pu être décrits après un marathon ou un ultra-marathon. Dans le cas d'épreuves sportives prolongées et répétées sur plusieurs jours (course cycliste, marathon des sables, raids...), ces troubles de la contre-régulation glycémique pourraient aussi expliquer certains malaises, « coups de pompe », diminution de performances inexplicables pouvant conduire à l'abandon de l'épreuve chez des sportifs ayant utilisé des GC à doses pharmacologiques le jour précédent.

Outre les effets chroniques, une complication importante menaçant le pronostic vital peut survenir à l'arrêt de la prise

de corticoïdes : l'insuffisance surrénalienne aiguë. Ce risque existe et n'est pas anecdotique. Lors du suivi longitudinal des cyclistes élités de la Fédération française de cyclisme, il a été mis en évidence la présence d'un nombre non négligeable d'insuffisances surrénaliennes vraies (cortisol indosable, absence de réponse au Synacthène®) [18]. Ainsi, sur 475 cyclistes élités suivis entre janvier et juillet 2001, 28 sur 475, soit 6 %, avaient des cortisolémies basses (inférieures à la moyenne moins deux déviations standards du kit de dosage utilisé). Plus grave, sur les 28 cyclistes, parmi les 15 qui ont accepté la réalisation d'un test au Synacthène® afin d'apprécier la profondeur de l'insuffisance surrénalienne, 8 cyclistes avaient une insuffisance surrénalienne vraie (cortisol bas et non stimuable par le Synacthène®). Les mêmes résultats ont été retrouvés lors du suivi longitudinal en 2002. De plus, sur des contrôles inopinés réalisés en 2003 par la Fédération française de cyclisme, 5 sujets sur 130 avaient aussi un cortisol très bas, voire indosable, ce qui fait aussi le même pourcentage de 5 %.

Les effets de l'administration chronique de corticoïdes sur la production endogène de cortisol sont bien décrits dans la littérature. Surtout, et c'est ce qui doit justifier le maintien des glucocorticoïdes sur la liste des produits interdits, cette suppression a été documentée pour de petites doses de corticoïdes. Ainsi, Henzen et al. [42] ont mis en évidence une insuffisance surrénalienne chez 45 % des sujets qui avaient reçu une corticothérapie courte (< 1 mois) par voie générale à des doses supérieures ou égales à 25 mg d'équivalent prednisone.

Broide et al. [43] et Kannisto et al. ont trouvé respectivement 25 et 35 % d'insuffisances surrénaliennes frustes chez des enfants asthmatiques traités par corticoïdes inhalés. La durée de freination de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien varie de 2 à 4 semaines pour des doses équivalentes à 25 mg d'équivalent prednisone (doses faibles), mais peut atteindre plusieurs mois.

Le plus souvent, le dysfonctionnement de l'axe corticotrope est infraclinique et pourrait expliquer certaines diminutions de performance qui passent inaperçues chez un sportif de haut niveau avec des charges d'entraînement et/ou de compétitions importantes. Mais, en cas de stress surajouté (infection, traumatisme nécessitant une intervention chirurgicale...), il existe un vrai risque d'insuffisance surrénalienne aiguë avec mise en jeu du pronostic vital.

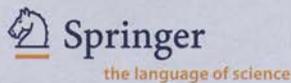
En conclusion, il existe des preuves d'un effet ergogène des GC chez l'animal, tandis que chez l'homme, cette suspicion repose surtout sur des hypothèses de physiologie (effets des GC). Il reste à mener des études adaptées pour le démontrer. Il est en effet difficile de croire que les GC représentent le produit le plus fréquemment retrouvé lors des contrôles antidopage sans qu'ils aient un quelconque effet sur la performance (et/ou la récupération).

En revanche, les risques pour la santé des sportifs utilisant les GC sont bien démontrés. Ce qui, dans tous les cas, justifie le maintien des GC sur la liste des produits interdits par le Code mondial antidopage. ●

/+ Références.

- ① **Barrou Z, Thomopoulos P, Luton JP (1997).** Assay of salivary cortisol. An interesting method for exploring the adrenal cortex. *Press Med* 26: 329-31
- ② **Bright GM (1995).** Corticosteroid-binding globulin influences kinetic parameters of plasma cortisol transport and clearance. *J Clin Endocrinol Metab* 80: 770-5
- ③ **Del Corral P, Howley ET, Hartsell M, et al. (1998).** Metabolic effects of low cortisol during exercise in humans. *J Appl Physiol* 84: 939-47
- ④ **Sapolsky RM, Romero M, Munck AU (2000).** How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *End Rev* 21: 55-89
- ⑤ **Duclos M (2005).** Hypothalamo-pituitary-adrenal axis adaptation to repeated and prolonged exercise-induced cortisol secretion in endurance training: physiology is the first target. *Focus on exercise and health research.* NovaScience Publishers, New York. p 131-61
- ⑥ **Luger A, Deuster PA, Kyle SB, et al. (1987).** Acute hypothalamic-pituitary-adrenal responses to the stress of treadmill exercise. *N Engl J Med* 316: 1309-15
- ⑦ **Duclos M, Corcuff JB, Rashedi M, et al. (1997).** Trained versus untrained men: different immediate post-exercise responses of pituitary-adrenal axis. *Eur J Appl Physiol* 75: 343-50
- ⑧ **Tabata I, Ogita F, Miyachi M, Shibayama H (1991).** Effect of low blood glucose on plasma CRF, ACTH, and cortisol during prolonged physical exercise. *J Appl Physiol* 71: 1807-12
- ⑨ **Kindermann W, Schnabel A, Schmitt WM, et al. (1982).** Catecholamines, growth hormone, cortisol, insulin, and sex hormones in anaerobic and aerobic exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 49: 389-99
- ⑩ **Kraemer WJ, Patton JF, Knuttgen HG, et al. (1989).** Hypothalamic-pituitary-adrenal responses to short-duration high-intensity cycle exercise. *J Appl Physiol* 66: 161-6
- ⑪ **Kraemer WJ, Marchitelli L, Gordon SE, et al. (1990).** Hormonal and growth factor responses to heavy resistance exercise protocols. *J Appl Physiol* 69: 1442-50
- ⑫ **Duclos M, Minkhar M, Sarrieau A, et al. (1999).** Reversibility of endurance training-induced changes on glucocorticoid sensitivity of monocytes by an acute exercise. *Clin Endocrinol* 51: 749-56
- ⑬ **Duclos M, Gouarne C, Bonnemaïson D (2003).** Acute and chronic effects of exercise on tissue sensitivity to glucocorticoids. *J Applied Physiol* 94: 869-75
- ⑭ **Kern W, Perras B, Wodick R, et al. (1995).** Hormonal secretion during night time sleep indicating stress of daytime exercise. *J Applied Physiol* 79: 1461-8
- ⑮ **Duclos M, Corcuff JB, Arsac L, et al. (1998).** Corticotroph axis sensitivity after exercise in endurance-trained athletes. *Clint Endocrinol* 48: 493-501
- ⑯ **Duclos M, Corcuff JB, Pehourcq F, Tabarin A (2001).** Decreased pituitary sensitivity to glucocorticoids in endurance trained men. *Eur J Endocrinol* 144: 363-8
- ⑰ **Gouarne C, Groussard C, Gratas-Delamarche A, et al. (2005).** Overnight urinary cortisol and cortisone add new insights into adaptation to training. *Med Sci Sports Exerc* 37: 1157-67
- ⑱ **Guinot M, Duclos M, Idres N, et al. (2007).** Value of basal serum cortisol to detect corticosteroid-induced adrenal insufficiency in elite cyclists. *Eur J Appl Physiol* 99: 205-16
- ⑲ **Mericq MV, Cutler GB Jr (1998).** High fluid intake increases urine free cortisol excretion in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 682-4
- ⑳ **Atlaoui D, Duclos M, Gouarne C, et al (2004).** The 24-h urinary cortisol/cortisone ratio for monitoring training in elite swimmers. *Med Sci Sports Exerc* 36: 218-24
- ㉑ **Duclos M, Guinot M, Le By (2007).** Cortisol and GH: odd and controversial ideas. *Appl Physiol Nutr Metab* 32: 895-903
- ㉒ **De Souza MJ, Luciano AA, Arce JC, et al. (1994).** Clinical tests explain blunted cortisol responsiveness but not mild hypercortisolism in amenorrheic runners. *J Appl Physiol* 76: 1302-9
- ㉓ **Neary JP, Wheeler GD, Maclean I, et al. (1994).** Urinary free cortisol as an indicator of exercise training stress. *Clin J Sport Med* 4: 160-5
- ㉔ **DeRijk R, Petrides J, Deuster P, et al. (1996).** Changes in corticosteroid sensitivity of peripheral blood lymphocytes after strenuous exercise in humans. *J Clin Endocrinol Metabol* 81: 228-35

- ②⑤ **Hay M,ORME DE P (1997)**. Improved determination of urinary cortisol and cortisone, or corticosterone and 11-dehydrocorticosterone by high-performance liquid chromatography with ultraviolet absorbance detection. *J Chromatog B Biomed Sci Appl* 21: 33-9
- ②⑥ **Duclos M, Guinot M, Colsy M et al. (2007)**. High risk of adrenal insufficiency after a single articular steroid injection in athletes. *Med Sci Sports Exerc* 39: 1036-43
- ②⑦ **Barron JL, Noakes TD, Levy W, et al. (1985)**. Hypothalamic dysfunction in overtrained athletes. *J Clin Endocrinol Metabolism* 60: 803-6
- ②⑧ **Meeusen R, Duclos M, Gleeson, M et al. (2006)**. Prevention, diagnosis and treatment of the overtraining syndrome. ECSS Position Statement "Task Force". *Eur J Sport Sci* 6: 1-14
- ②⑨ **Duclos M, Corcuff JB, Rashedi M, et al. (1996)**. Does functional alterations of the gonadotropic axis occur in endurance trained athletes during and after exercise? *Eur J Appl Physiol* 73: 343-50
- ③① **Mujika I, Chatard JC, Padilla S et al. (1996)**. Hormonal responses to training and its tapering off in competitive swimmers: relationships with performance. *Eur J Appl Physiol* 74: 361-6
- ③② **Hoogeveen AR, Zonderland ML (1996)**. Relationships between testosterone, cortisol and performance in professional cyclists. *Int J Sports Med* 17: 423-8
- ③③ **Meeusen R, Piacentini MF, Busschaert B, et al. (2004)**. Hormonal responses in athletes: the use of a two bout exercise protocol to detect subtle differences in (over)training status. *Eur J Appl Physiol* 91:140-6
- ③④ **Marquet P, Lac G, Chassain AP, et al. (1999)**. Dexamethasone in resting and exercising men. I. Effects on bioenergetics, minerals, and related hormones. *J Appl Physiol* 87: 175-82
- ③⑤ **Petrides J, Gold PW, Mueller GP, et al. (1997)**. Marked differences in functioning of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis between groups of men. *J Appl Physiol* 82: 1979-88
- ③⑥ **Ruzzin J, Jensen J (2005)**. Contraction activates glucose uptake and glycogen synthase normally in muscles from dexamethasone-treated rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 289: E241-E250
- ③⑦ **Duclos M, Konsmann JP, Bertin MA, Mormede P (2005)**. Paradoxical hyperactivity in food-restricted rats: a neuroendocrine hypothesis. Joint Meeting of British Society for Neuroendocrinology and Société de Neuroendocrinologie
- ③⑧ **Short KR, Nygren J, Bigelow ML, Nair KS (2004)**. Effect of short-term prednisone use on blood flow, muscle protein metabolism, and function. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 6198-207
- ③⑨ **Iuchi T, Akaike M, Mitsui T, et al. (2003)**. Glucocorticoid excess induces superoxide production in vascular endothelial cells and elicits vascular endothelial dysfunction. *Circ Res* 92: B1-7
- ④① **Duclos M, Gouarne C, Martin C, et al. (2004)**. Effects of corticosterone on muscle mitochondria identifying different sensitivity to glucocorticoids in Lewis and Fischer rats. *Am J Physiol* 286: E159-E167
- ④② **Davis SN, Shavers C, Costa F, Mosqueda-Garcia R (1996)**. Role of cortisol in the pathogenesis of deficient counterregulation after antecedent hypoglycemia in normal humans. *J Clin Invest* 98: 680-91
- ④③ **McGregor VP, Banarer S, Cryer PE (2002)**. Elevated endogenous cortisol reduces autonomic neuroendocrine and symptom responses to subsequent hypoglycemia. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 282: E770-E777
- ④④ **Henzen C, Suter A, Lerch E, et al. (2000)**. Suppression and recovery of adrenal response after short-term, high-dose glucocorticoid treatment. *Lancet* 355: 542-5
- ④⑤ **Broide J, Soferman R, Kivity S, et al. (1995)**. Low-dose adrenocorticotropin test reveals impaired adrenal function in patients taking inhaled corticosteroids. *J Clin Endocrinol Metab* 80: 1243-6



springer.com

The Springer Global Website

Be the first to know

- ▶ Benefit from practice-driven features
- ▶ Search all books and journals – fast and easy
- ▶ Enjoy big savings through online sales

springer.com the innovative website with you in focus

011743x